



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103533925 A

(43) 申请公布日 2014.01.22

(21) 申请号 201280023159.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012.03.14

A61K 9/16 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 9/28 (2006.01)

10-2011-0023060 2011.03.15 KR

A61K 31/60 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 7/02 (2006.01)

2013.11.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2012/001828 2012.03.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/124973 EN 2012.09.20

(71) 申请人 保宁制药株式会社

地址 韩国首尔

(72) 发明人 金济学 南京完 朴柱垣

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 安琪 张晓威

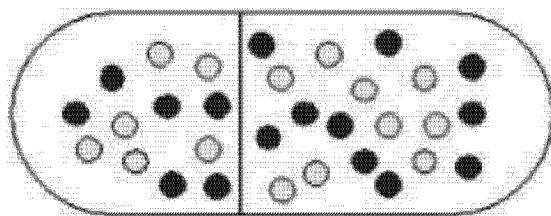
权利要求书2页 说明书35页 附图1页

(54) 发明名称

稳定性提高的组合制剂

(57) 摘要

本发明公开了用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂，其包含(a)具有7.5mm或更小直径的降胆固醇药小片，其包含降胆固醇药、其稳定剂和药学可接受的赋形剂，并且具有在其表面上的包衣层，和(b)具有7.5mm或更小直径的抗血栓药小片或小丸，其包含抗血栓药和药学可接受的赋形剂，并且包含在其表面上的肠溶衣膜。所述制剂可根据组合处方改善治疗顺应性，并且是受控制的，使得所述降胆固醇药在胃肠道中释放，并且所述抗血栓药在肠中释放，从而抑制药物间的反应和副作用、诱导这些药物在体内的协同效应、并且实现提高的稳定性。



● 降胆固醇药小片

● 抗血栓药小片或小丸

1. 用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂, 其包含 (a) 具有 7.5mm 或更小直径的降胆固醇药小片, 其包含降胆固醇药、其稳定剂和药学可接受的赋形剂, 并且具有在其表面上的包衣层, 和 (b) 具有 7.5mm 或更小直径的抗血栓药小片或小丸, 其包含抗血栓药和药学可接受的赋形剂, 并且包含在其表面上的肠溶衣膜。

2. 权利要求 1 的组合制剂, 其中所述抗血栓药为水杨酸衍生物, 所述水杨酸衍生物为选自水杨酸钠、水杨酸镁 (包括四水合物)、水杨酰水杨酸 (双水杨酯) 和阿司匹林中的一种或多种。

3. 权利要求 2 的组合制剂, 其中所述水杨酸衍生物为阿司匹林。

4. 权利要求 1 的组合制剂, 其中所述降胆固醇药为一种或多种选自瑞舒伐他汀、瑞舒伐他汀钙、阿托伐他汀、阿托伐他汀钙、匹伐他汀、及它们的药学可接受盐的药学可接受的 HMG-CoA(3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶 A) 还原酶抑制剂。

5. 权利要求 1 的组合制剂, 其中所述稳定剂为选自丁羟甲苯 (BHT)、二丁基羟基甲苯 (DHT)、丁羟茴醚 (BHA)、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯和磷酸钙中的一种或多种。

6. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述降胆固醇药小片中包含的药学可接受的赋形剂为选自稀释剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种。

7. 权利要求 6 的组合制剂, 其中所述稀释剂为微晶纤维素, 所述稳定剂为磷酸钙, 所述粘合剂为选自无水乳糖、聚维酮和共聚维酮中的一种或多种, 所述崩解剂为交聚维酮, 并且所述润滑剂为硬脂酸镁。

8. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述抗血栓药小片或小丸中包含的药学可接受的赋形剂为选自稀释剂和粘合剂中的一种或多种。

9. 权利要求 8 的组合制剂, 其中所述稀释剂为微晶纤维素, 并且所述粘合剂为选自羟丙基纤维素和共聚维酮中的一种或多种。

10. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述降胆固醇药小片的直径为 1.5-7.5mm。

11. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述抗血栓药小片的直径为 1.5-7.5mm。

12. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述小片是通过使用装备有多头冲压机的压片机压制来形成的。

13. 权利要求 12 的组合制剂, 其中所述压制是在 0.5-1.5KN 的压力下进行的。

14. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述抗血栓药小丸的直径为 0.5-7.5mm。

15. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述肠溶衣膜是由肠溶衣膜形成物质形成的, 所述肠溶衣膜形成物质选自羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、及它们的混合物。

16. 权利要求 15 的组合制剂, 其中以 1 重量份的所述抗血栓药计, 所述肠溶衣膜形成物质的量为 0.01-0.7 重量份。

17. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中单次剂量中所述抗血栓药的量为 0.5-500mg。

18. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中单次剂量中所述降胆固醇药的量为 1-300mg。

19. 权利要求 1-5 中任一项的组合制剂, 其中所述口服给药组合制剂的剂型为胶囊剂。

稳定性提高的组合制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及口服给药组合制剂，其可用于心血管疾病的治疗。

背景技术

[0002] 已知当向处于与心血管疾病相关疾病的高风险的患者长期小剂量给药阿司匹林（乙酰水杨酸）时，其预防由于血栓形成导致的中风或心肌梗死。为此目的，每天口服给药一次片剂形式或缓释胶囊剂形式的100mg阿司匹林。还已知通过每天给药低剂量（约80mg）的阿司匹林，心脏病发作、中风和心血管疾病的死亡率减少至少25%。阿司匹林对心血管疾病的预防作用基于多种机制，其中血栓的抑制是最关键的药理机制。

[0003] 阿司匹林不可逆地使环加氧酶乙酰化并失活。环加氧酶对于诸如前列腺素、血栓烷A₂和前列环素的物质的合成是必要的。前列腺素是促炎物质，并且血栓烷A₂在血小板中合成以导致血小板聚集，并且诱导血栓形成。

[0004] 另外，前列环素表现血小板聚集抑制活性。环加氧酶不在血小板中生成，而在内皮细胞中生成。低剂量的阿司匹林选择性抑制血小板中的环加氧酶，但使内皮细胞中的环加氧酶和前列环素能够继续合成。即阿司匹林的主要药理作用包括抑制炎症、减少血小板聚集和减弱血管中的血栓形成。

[0005] 吸收入血液中的脂肪（即中性脂肪、胆固醇、磷脂、游离脂肪酸等）与蛋白质结合，从而以溶解在水中的脂蛋白形式提供，并且是所谓的血脂（serum lipid）。血清中的此类脂质高于正常范围的情况被称为高脂血症。为了使诸如胆固醇的脂质在血液中循环（因为脂质在水中不能溶解），它们以用蛋白质包裹的状态在血液中循环。该脂质和蛋白质的复合物被称为脂蛋白，并且所述运输连接其上的胆固醇的脂蛋白的实例包括高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）。因此，HDL从组织中移除胆固醇最终降低动脉硬化的风险，然而LDL的作用是在血管壁上蓄积胆固醇，从而增加动脉硬化的风险。

[0006] 高脂血症导致血液凝固的变化，包括血小板聚集活动过度（platelet aggregation hyperactivity）、血小板凝固时间减少和纤维蛋白溶解系统行为降低等，从而增加血液粘度，最终引起由血管炎导致的血液性质和状态的病变以及外周循环紊乱。另外，动脉发生动脉粥样硬化，其形成随后阻塞血管的血栓。当这种现象在脑部发生时，跟着发生脑梗死，并且当这种现象发生在心脏的冠状动脉时，其结果是心肌梗死，直接导致死亡。高脂血症是诸如心绞痛、心肌梗死、中风、脂肪肝和胰腺炎的疾病的主要原因，并且特别与动脉硬化的发生紧密相关。在胆固醇高时，可能促使动脉硬化的生成并且还使得动脉硬化不稳定，从而快速发展为急性心肌梗死。

[0007] 多种方法用于治疗高脂血症。其中，胆固醇合成抑制剂（即，3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂）被认为是对于高脂血症最有效的治疗剂。

[0008] HMG-CoA还原酶抑制剂的药理作用抑制HMG-CoA还原酶（其参与决定肝细胞中的胆固醇合成速率），从而减少合成胆汁酸等所需的胆固醇。因此为了对其补充，导致动脉粥样硬化的LDL受体的数量增加，这样使得许多LDL从血液中移除，从而降低血液中LDL浓

度,因此发挥功效。

[0009] 因此,已知以下方法(包括给药抗血栓药(antithrombotic agent)和对于高脂血症的治疗剂)在治疗心血管疾病中是有用的。

[0010] 例如在美国专利5,622,985中,当单独使用或与ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂共同使用降胆固醇药(cholesterol lowering agent)特别是普伐他汀时,在胆固醇水平基本正常的患者中,第二次心脏病发作的风险可能降低。然而,该专利是有问题的,因为两种药剂应共同给药。

[0011] 此外,美国专利5,140,012公开了为了预防血管成形术后的再狭窄风险而单独使用或与ACE抑制剂联合使用普伐他汀,但给药不方便,并且没有进行预防或治疗除了上述疾病外的其它心血管疾病的研究,从而揭示了应用相关研究的局限性。

[0012] 此外,EP457,514公开了与美国专利5,622,985和5,140,012相似概念的用途。该专利仅是上述两个专利的延伸,并且没有进行将阿司匹林与其它降胆固醇药混合以引入或扩展新的概念的研究,从而限制了研究的范围。

[0013] 此外,美国专利6,248,729公开了ADP受体阻断血小板抑制剂和血管紧张素受体的组合及其用途,以及ADP受体阻断血小板抑制剂和ACE抑制剂的组合及其用途。然而,其中没有提到降胆固醇药和阿司匹林的组合及其用途。

[0014] 另一方面,韩国专利公开10-2006-0091762公开了包含HMG-CoA还原酶抑制剂和肠溶衣阿司匹林的组合丸剂,其用于预防高脂血症患者中的动脉硬化。具体而言,上述专利提供具有多层结构的剂型,所述多层结构包含主层(其含有包覆有阿司匹林的惰性糖颗粒)、所述主层外表面上的肠溶衣层、以及施加于所述肠溶衣层外表面的包含HMG-CoA还原酶抑制剂的外层。然而,此类具有多层结构的剂型的大量生产是非常困难的。例如,必须需要昂贵的特定设备,而且包衣应在高温下持续长时间进行,不利地影响药物的稳定性。产率可能比分别将药物单独包覆时更低。特别是在包衣过程中,基于HMG-CoA还原酶抑制剂和阿司匹林直接接触的相互物理反应可能直接导致溶出度降低,因而大大地降低稳定性。作为酸性药物的阿司匹林可与碱性化合物或碱性酯反应,从而导致阿司匹林的水解或其它化合物的分解,并且可与对酸不稳定的化合物(如普伐他汀)反应,从而将其分解。

[0015] 美国专利6,235,311公开了双层片剂,其中为了减少阿司匹林与他汀药物的相互作用,在包含阿司匹林的第一层和包含他汀系药物的第二层中插入缓冲层。

[0016] 然而,上述专利是有问题的,因为另外需要昂贵的生产设备以制备所述双层片剂,并且即使设计了所述双层片剂,由于药物间的接触,对于如何从根本上阻止异常反应仍有局限性。

[0017] 韩国专利公开10-2008-0052011公开了组合制剂,其包含含有抗血栓药核心层和肠溶衣层的第一丸剂和含有惰性颗粒核心层、降胆固醇药中间层和外包衣层的第二丸剂。然而,如瑞舒伐他汀或普伐他汀的对酸不稳定的降胆固醇药物需要使用稳定剂以形成第二丸剂的中间层。在上述制剂中,难以制备包含药物和稳定剂的混合物的中间层,无法确保所制备的中间层的均匀性,并且对酸不稳定的降胆固醇药的储存稳定性仍然是个问题。

[0018] [现有技术参考]

[0019] [专利文献]

[0020] 韩国专利公开10-2009-0030452

- [0021] 韩国专利 10-0870396
- [0022] [非专利文献]
- [0023] C. M. Lopes 等人, Int. J. Pharm. 323 (1-2), 93-100 (2006)
- [0024] T. Riis 等人, Eur. J. Pharm. Biopharm. 65 (1). 78-84 (2007)
- [0025] C. M. Lopes 等人, Drug. Dev. Ind. Pharm. 32 (1) 95-106. (2006)
- [0026] I. Tomuta 和 S. E. Leucuta., Drug. Dev. Ind. Pharm. 33 (1) 1070-1077 (2007)
- [0027] A. Spadoni, Pharm. Proc. 在线公开 (2001 年 1 月), www.thefreelibrary.com/Evaluation+Of+An+Alternative+Solid+Dosage+Form+To+Enteric+Coated... -a074218471, 于 2010 年 10 月 22 日访问。
- [0028] M. Ishida 等人, Int. J. Pharm., 359 (1-2), 46-52 (2008)
- [0029] L. Ho 等人, J. Control. Rel. 127 (1), 79-87 (2008).

发明内容

[0030] 技术问题

[0031] 因此,鉴于上述发生在相关领域的问题而做出本发明,并且本发明的目的是提供用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂,其包含抗血栓药和降胆固醇药,从而改善或预防由于这两种药物间的相互作用而引起的不稳定的药物反应或水解,因此使疗效最大化并且改善储存稳定性。

[0032] 解决问题的技术方案

[0033] 为了实现上述目的,本发明提供用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂,其包含 (a) 具有 7.5mm 或更小直径的降胆固醇药小片,其包含降胆固醇药、稳定剂和药学可接受的赋形剂,并且具有在其表面上的包衣层,和 (b) 具有 7.5mm 或更小直径的抗血栓药小片或小丸,其包含抗血栓药和药学可接受的赋形剂,并且包含在其表面上的肠溶衣膜。

[0034] 本发明的用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂可改善或预防由于抗血栓药和降胆固醇药的相互作用引起的不稳定的药物反应或水解,从而使疗效最大化。具体而言,本发明提供单次剂量形式的组合制剂,所述组合制剂的抗血栓药(如水杨酸衍生物)和对酸不稳定的降胆固醇药(例如,瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀和普伐他汀)的储存稳定性已得到最优化。

[0035] 有益效果

[0036] 根据本发明,用于治疗心血管疾病的口服给药组合制剂使抗血栓药和降胆固醇药必须分开服用的常见不便得到改善。本发明的制剂的结构使得在给药后,所述降胆固醇药首先溶解,从而降低在血液中过量存在的脂质(如胆固醇)的量,并且肠溶衣物质包覆的阿司匹林在到达小肠的上部时溶解,从而抑制血小板聚集,因而预防血栓的形成,这样可防止由于药物的直接接触而在体内降低这两种药物的溶出度和生物利用度。具体而言,尽管包含导致环境为酸性的抗血栓药和对酸不稳定的降胆固醇药的常规组合制剂的储存稳定性是有问题的,但本发明的剂型改善了这两种药物的组合制剂的储存稳定性。

附图说明

[0037] 图 1 图解显示了填充有降胆固醇药小片和抗血栓药小片或小丸的胶囊剂型。

具体实施方式

[0038] 在下文中将给出本发明的详细说明。

[0039] (1) 降胆固醇药小片

[0040] 根据本发明，降胆固醇药小片包含作为药物活性成分的降胆固醇药，还包含其稳定剂和药学可接受的赋形剂，并且具有在其表面上的包衣层，其直径为 7.5mm 或更小。

[0041] 欲优化储存稳定性的本发明的降胆固醇药为在酸性环境中不稳定的那些，并且其代表性实例包括瑞舒伐他汀、瑞舒伐他汀钙、阿托伐他汀、阿托伐他汀钙、匹伐他汀、普伐他汀、及它们的药学可接受的盐。这些药物包括溶剂合物（包括水合物）、晶体和无定型形式，其可单独使用或以两种或更多种的混合物使用。因为上述药物在酸性环境中不稳定，所以必须使用碱化剂作为稳定剂。

[0042] 本发明的降胆固醇药小片中使用的稳定剂（功能是稳定对酸不稳定的药物）可包括在制药工业中常用的药学可接受的碱化剂。这样的碱化剂可包括丁羟甲苯（BHT）、二丁基羟基甲苯（DHT）、丁羟茴醚（BHA）、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、磷酸钙等。其中，优选使用磷酸钙。

[0043] 以 1 重量份的降胆固醇药（药物活性成分）计，所述稳定剂的量可为 0.00001–5 重量份，优选为 0.00002–3 重量份。如果以 1 重量份的所述活性成分计，所述稳定剂的量少于 0.00001 重量份，则无法预期药物稳定效果。与此相反，如果其量大于上述上限，则可能超过每日可接受的稳定剂的量，这样可能使得不期望地出现安全性的问题。

[0044] 除了降胆固醇药和稳定剂外，本发明的降胆固醇药小片还可包含药学可接受的赋形剂、载体和其它添加剂。这样的赋形剂、载体和其它添加剂可包括在制药工业中常用的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂等。

[0045] 所述稀释剂可包括任何在制药工业中常用的稀释剂，例如乳糖、微晶纤维素、淀粉、甘露醇等是代表性的，并且还可使用白糖、山梨醇、以及诸如磷酸氢钙、磷酸三钙、硅酸铝、硫酸钙等无机盐，但本发明不限于此。特别有用的是微晶纤维素。所述稀释剂的量可由本领域技术人员合适地确定，例如以 1 重量份的所述活性成分计，所述稀释剂的量可适当地设为 0.0001–200 重量份。

[0046] 所述粘合剂可包括任何在制药工业中常用的粘合剂，并且例如包括但不限于淀粉、微晶纤维素、高度可分散的二氧化硅、甘露醇、蔗糖、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、天然树胶、合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚维酮、共聚维酮（copovidone）、明胶、或它们的混合物。特别有用的是无水乳糖、聚维酮、共聚维酮或羟丙基纤维素。所述粘合剂的量可由本领域技术人员合适地确定，例如以 1 重量份的所述活性成分计，所述粘合剂的量可适当地设为 0.0001–200 重量份。

[0047] 所述润滑剂可包括任何在制药工业中常用的润滑剂，并且例如包括但不限于滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、月桂基硫酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、硬脂酰醇富马酸钠、山嵛酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯（glyceryl palmitostearate）、聚乙二醇或其混合物、月桂基硫酸镁、苯甲酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、三乙酸甘油酯、蔗糖单月桂酸酯、硬脂酸锌、硬化植物油、轻质液体石蜡、石蜡和蜡。特别有

用的为硬脂酸镁。所述润滑剂的量可由本领域技术人员合适地确定，例如以 1 重量份的所述活性成分计，所述润滑剂的量可适当地设为 0.0001–100 重量份。

[0048] 所述崩解剂可包括任何在制药工业中常用的崩解剂，例如包括但不限于淀粉或变性淀粉（如淀粉羟乙酸钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉或预胶化淀粉）、粘土（如膨润土、蒙脱石或硅酸镁铝）、纤维素（如微晶纤维素、羟丙基纤维素或羧甲基纤维素）、褐藻胶 (algin)（如海藻酸钠或海藻酸）、交联纤维素（如交联羧甲纤维素钠等）、树胶（如瓜尔胶、黄原胶等）、交联聚合物（如交联聚乙烯吡咯烷酮（交聚维酮）等）、发泡剂（如碳酸氢钠、柠檬酸等）、或它们的混合物。特别有用的为交聚维酮。所述崩解剂的量可由本领域技术人员合适地确定，例如以 1 重量份的所述活性成分计，所述崩解剂的量可适当地设为 0.0001–200 重量份。

[0049] 在本发明中，所述小片包含药物活性成分和任选存在的适合的赋形剂，并且以通过包括加压塑型的方法得到的药学可口服给药的固体形式提供，并具有 7.5mm 或更小、5mm 或更小、4.5mm 或更小、4.0mm 或更小、3.5mm 或更小、3.0mm 或更小、2.5mm 或更小，或者 1.0–7.5mm、1.0–5mm、1.0–4.5mm、1.0–4.0mm、1.0–3.5mm、1.0–3.0mm、1.0–2.5mm、1.5–7.5mm、1.5–5mm、1.5–4.5mm、1.5–4.0mm、1.5–3.5mm、1.5–3.0mm、1.5–2.5mm 的直径（其意指片剂的最大长度 (longitudinal dimension)）。小片的优选直径为 1.5–7.5mm，并且更优选 1.5–2.5mm。所述小片的形状可为对于技术人员方便的任意形状，例如可为球形的或圆柱形的。在本发明的一个实施方案中，所述小片具有圆的凸形。

[0050] 本发明的小片可由本领域常用的小片制备方法制备，例如，湿法造粒压片 (wet granule compression)、干法造粒压片 (dry granule compression)、直接压片等。优选地，可通过将各成分混合，并且使用装备有多头冲压机 (multi-tip punch) 的压片机压制所述混合物来直接制备小片。或者，可在一个或多个步骤中将各成分混合、造粒、干燥、碾磨并且压制为片剂，从而得到小片。在一个实施方案中，可应用本领域熟知的湿法造粒方法。例如，将药物活性成分、填充剂、聚合物和足量的造粒液体（如水）混合、造粒、干燥并碾磨，从而形成颗粒。将干燥的颗粒碾磨至合适的 D50 粒度（中间粒度），例如 50–300 μm、100–300 μm、或者 100–200 μm，然后将该颗粒与其它成分在高剪切速率下混合，并且使用装备有多头冲压机的压片机将混合物压制为小片。本发明的小片可通过在 0.5–1.5KN 压力下压制来制备。如果施加不在上述范围的压力，则难以制备这样的小片。

[0051] 本发明的降胆固醇药小片具有外包衣层。

[0052] 可使用可在制药工业中使用的已知物质形成外包衣层以包覆降胆固醇药。所述外包衣层可使用包括聚合物、增塑剂、防粘剂、色素和光屏蔽剂 (light-shielding agent) 的包衣层形成物质形成，并且如果需要可另外添加其它物质，如芳香剂或甜味剂。

[0053] 所述聚合物可为选自纤维素醚（如羟丙基甲基纤维素（羟丙甲纤维素）、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素等）、乙烯基聚合物（如聚乙烯醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮等）和丙烯酸类聚合物（如甲基丙烯酸共聚物等）中的一种或多种。

[0054] 所述增塑剂可包括水溶性增塑剂如聚乙二醇、甘油、丙二醇、邻苯二甲酸酯、三乙酸甘油酯 (triacetin)、乙酰单酸甘油乙酯 (acetylated monoglyceride)、柠檬酸酯等，和水不溶性增塑剂如卵磷脂等。

[0055] 所述防粘剂可包括任何药学可接受的防粘剂，例如滑石等。

[0056] 所述色素和所述光屏蔽剂可为选自水溶性染料、合成色素（如铝色淀 (aluminum lakes)、二氧化钛、铁氧化物、滑石、硫酸钙、碳酸钙、碳酸镁等）和天然色素（如核黄素、类胡萝卜素、花色苷、洋红、姜黄素、叶绿素等）中的一种或多种。

[0057] 所述其它物质可包括芳香剂（如香草醛）、甜味剂等。

[0058] 上述包衣层形成物质可与溶剂混合，从而制备包衣液，所述溶剂例如在制药工业常用的纯净水、乙醇（发酵酒精）、二氯甲烷 (MC)、异丙醇 (IPA) 等。

[0059] 优选用作包衣层的为 Opadry (Colorcon; 415 Moyer Blvd., P. O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, USA)。

[0060] 另外，可施加任何常用的防潮屏障包衣，例如，可使用适用于防潮屏障包衣的包衣底物，如单独的 Opadry AMB (防潮屏障)、Opadry AMB 和 Eudragit 的组合、Opadry Acryl-EZE 等。

[0061] 以 1 重量份的所述降胆固醇药计，所述包衣层形成物质可以 0.01–5.0 重量份，优选 0.05–2.5 重量份的量使用。

[0062] 可使用在制药工业中常用的包衣方法进行外包衣。

[0063] 本发明的小片优选具有 2–50mg 的重量。

[0064] (2) 抗血栓药小片或小丸

[0065] 根据本发明，抗血栓药小片或小丸包含作为药物活性成份的抗血栓药，并且具有在其表面上的肠溶衣层，其直径为 7.5mm 或更小。

[0066] 本发明的组合制剂为适合维持对酸和酸性抗血栓药不稳定的降胆固醇药的稳定性的剂型，因而本发明中使用的抗血栓药为酸性药物。这样的药物可包括水杨酸衍生物。所述水杨酸衍生物可为选自水杨酸钠、水杨酸镁（包括四水合物）、水杨酰水杨酸（双水杨酯）和阿司匹林（乙酰水杨酸）中的一种或多种。所述药物还包括溶剂合物（包括水合物）、结晶和无定型形式。本发明中特别有用的为阿司匹林。

[0067] 除了上述抗血栓药外，本发明的抗血栓药小片或小丸还可包含药学可接受的赋形剂、载体和其它添加剂。这样的赋形剂、载体和其它添加剂可包括在制药工业中常用的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂等，并且其具体实例可包括以上提到的那些。

[0068] 在抗血栓药小片中，可应用以上提到的关于降胆固醇药小片的制备、直径等内容并进行适当修改。在本发明的抗血栓药小片中，所述直径可为 7.5mm 或更小、5mm 或更小、4.5mm 或更小、4.0mm 或更小、3.5mm 或更小、3.0mm 或更小、2.5mm 或更小，或者 1.0–7.5mm、1.0–5mm、1.0–4.5mm、1.0–4.0mm、1.0–3.5mm、1.0–3.0mm、1.0–2.5mm、1.5–7.5mm、1.5–5mm、1.5–4.5mm、1.5–4.0mm、1.5–3.5mm、1.5–3.0mm、1.5–2.5mm。优选直径为 1.5–7.5mm，更优选为 1.5–2.5mm。

[0069] 在本发明中，所述小丸包含药物活性成分和任选存在的适合的赋形剂，并且为一堆通过包括挤出和滚圆的方法配制的球形颗粒，并且其直径（所述丸剂的最大长度）为 7.5mm 或更小、5mm 或更小、4.5mm 或更小、4.0mm 或更小、3.5mm 或更小、3.0mm 或更小、2.5mm 或更小、2.0mm 或更小，或者 0.5–7.5mm、0.5–5mm、0.5–4.5mm、0.5–4.0mm、0.5–3.5mm、0.5–3.0mm、0.5–2.5mm、0.5–2.0mm。所述直径优选为 0.5–7.5mm，更优选为 0.5–2.0mm。

[0070] 所述抗血栓药小丸可通过本领域常用的丸剂制备方法（例如挤出 – 滚圆技术等）制备。

[0071] 本发明的抗血栓药小片或小丸具有肠溶衣膜。

[0072] 所述肠溶衣意指延迟药物从小片或小丸的释放,直到药物到达十二指肠、回肠和 / 或盲肠 / 结肠,并向其释放。已知本领域中的大多数肠溶衣为 pH- 敏感型,但本发明中使用的肠溶衣包括 pH- 敏感型和非 pH- 依赖型包衣。

[0073] 在本发明中,所述抗血栓药小片或小丸的肠溶衣膜可包含赋形剂、粘合剂和崩解剂。用于肠溶衣膜的包衣底物可包括任意一种在制药工业中有用的底物,例如乙基纤维素、乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素 (cellulose hydrogen phthalate)、邻苯二甲酸丙酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素 (CAP)、乙酸 -1, 2, 4- 苯三酸纤维素 (cellulose acetate trimellitate)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、甲基丙烯酸 (Eudragit)、聚乙酸乙烯酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯 (hydroxypropyl methylacetate)、琥珀酸二氧基丙基甲基纤维素 (dioxypropylmethylcellulose succinate)、羧甲基乙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素及其混合物,以及由它们的聚合物和丙烯酸、甲基丙烯酸或其酯形成的共聚物。

[0074] 更具体地,可包括 pH 依赖型聚合物,例如甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物,如甲基丙烯酸共聚物 (如在高于 pH5.5 时可溶的 Eudragit 产品 (如 Eudragit L30D55))。其它 Eudragit 产品可包括 Eudragit L100-55 (在高于 pH5.5 时可溶)、Eudragit L100 (在高于 pH6.0 时可溶) 和 Eudragit S100 (在高于 pH7.0 时可溶)。

[0075] 所述肠溶衣膜还可包含增塑剂。在膜包衣方法中,可另外包含有助于膜形成的增塑剂,例如乙酰基柠檬酸三乙酯或柠檬酸三乙酯 (如柠檬酸三乙酯 (Citroflex))。

[0076] 另外,所述肠溶衣膜还可包含润滑剂。本发明的药物组合物还可包含在膜包衣操作期间防止粘合的润滑剂,例如滑石、高岭土或单硬脂酸甘油酯 (如单硬脂酸甘油酯 (Imwitor900K))。

[0077] 另外,所述肠溶衣膜还可包含表面活性剂。本发明的药物组合物还可包含使得能够形成均匀膜混合物的表面活性剂,例如月桂基硫酸钠、聚乙二醇或聚山梨酯 (如聚山梨酯 80 (Crilley4HP))。

[0078] 以 1 重量份的阿司匹林计,所述肠溶衣膜形成物质的量可为 0.01-0.7 重量份,优选为 0.05-0.5 重量份。

[0079] 可通过将上述肠溶衣膜形成物质喷射到小片或小丸上来形成肠溶衣膜。

[0080] 本发明的小片或小丸优选具有 0.5-30mg 的重量。

[0081] (3) 组合制剂

[0082] 本发明的组合制剂可通过分别制备如上所述的降胆固醇药小片和抗血栓药小片或小丸,并且用它们共同填充硬胶囊来制备。

[0083] 在本发明中,所述制剂可为硬胶囊剂或软胶囊剂。

[0084] 所述胶囊可为硬明胶胶囊或羟甲基纤维素 (HPMC) 胶囊。在本发明的一个实施方案中,所述胶囊可包含粒状填充剂,例如微晶纤维素。本发明的每个胶囊可填充有 1-50 个降胆固醇药小片和 1-50 个抗血栓药小片或小丸,或者 2-30 个降胆固醇药小片和 2-30 个抗血栓药小片或小丸,或者 3-20 个降胆固醇药小片和 3-20 个抗血栓药小片或小丸,但本发明不限于此。

[0085] 每个胶囊剂中的所述抗血栓药的量可为 0.5-500mg,优选 30-300mg。具体地,阿司

匹林的量优选为每个胶囊剂 75–120mg。

[0086] 每个胶囊剂中的所述降胆固醇药的量可为 1–300mg, 优选为 2–100mg, 更优选为 3–50mg。

[0087] 可根据患者的疾病严重性、年龄、性别、并发症等改变制剂的单次剂量。

[0088] 本发明的组合制剂可用于治疗或预防心血管疾病, 所述心血管疾病的种类为本领域熟知的, 并且其代表性实例包括但不限于高血压、中风、心绞痛、高脂血症、心肌梗死、动脉硬化等。

[0089] 提供下列实施例、测试例和比较例是为了举例说明本发明, 但不应解释为限制本发明的范围, 其可提供对本发明更好的理解。

[0090] [制备例]

[0091] 为了制备本发明的剂型, 按照下述方法制备用于胶囊剂的抗血栓药小片或小丸和用于胶囊剂的降胆固醇药小片。

[0092] 制备例 A-1(阿司匹林小片的制备)

[0093] 用于本发明的药物剂型的阿司匹林小片的成分和量如下表 1 所示。

[0094] [表 1]

[0095] 阿司匹林小片的组成

成分	片剂部分 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
阿司匹林	100	
微晶纤维素	30	
Kollidon VA 64 (粘合剂)	10	
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯		8.6
邻苯二甲酸二乙酯		0.74
小麦淀粉		0.27
硬脂酸镁		0.27
乙醇		48
二氯甲烷		90
总计	140	147.88

[0097] (1) 小片的制备

[0098] 使用 V 形混合器将阿司匹林、微晶纤维素和 Kollidon VA64(得自 BASF) 以表 1 所示的量混合, 然后将所得混合物置于装备有多头冲压机的压片机 (KT-10S, 得自 Sejong Pharmatech) 中, 并且在 1KN 的压力下压制, 从而制备具有 1.5–7.5mm 直径和 2–50mg 重量的圆形小片。

[0099] (2) 肠溶衣

[0100] 将药学可接受的肠溶衣物质（羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、小麦淀粉和硬脂酸镁）以表 1 所示的量混合，在乙醇和二氯甲烷溶剂中溶解，然后使用扇形包衣机 (fan coater) (LabCoat-M, 得自 OHARA, 加拿大, 风扇的内排气口 :1.2 Ø) 或流涂机 (flow coater) (GCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小片上以将上述小片包衣。

[0101] 制备例 A-2(阿司匹林小片的制备)

[0102] 用于本发明的药物剂型的阿司匹林小片的成分和量如下表 2 所示。

[0103] [表 2]

[0104] 阿司匹林小片的组成

[0105]

成分	片剂部分 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
阿司匹林	100	
微晶纤维素	6.4	
羟丙基纤维素(粘合剂)	4.4	
纯净水	0.3	
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯		8.6
邻苯二甲酸二乙酯		0.74
小麦淀粉		0.27
硬脂酸镁		0.27
乙醇		48
二氯甲烷		90
总计	111.1	147.88

[0106] (1) 小片的制备

[0107] 使用高速混合器 (得自 Sejong Pharmatech) 将阿司匹林和微晶纤维素以表 2 的量混合，然后用之前制备的粘合剂溶液 (分散于纯净水中的羟丙基纤维素溶液) 造粒。将由此得到的颗粒干燥，筛分以具有预定粒度 (筛孔 :25-30 目筛)，并且使用 V 形混合器混合，然后将混合物置于装备有多头冲压机的压片机 (KT-10S, 得自 Sejong Pharmatech) 中，并且在 1KN 的压力下压制，从而制备具有 1.5-7.5mm 直径和 2-50mg 重量的圆形小片。

[0108] (2) 肠溶衣

[0109] 将药学可接受的肠溶衣物质（羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、小麦淀粉和硬脂酸镁）以表 2 所示的量混合，在乙醇和二氯甲烷溶剂中溶解，然后使用扇形包衣机 (LabCoat-M, 得自 OHARA, 加拿大, 风扇的内排气口 :1.2 Ø) 或流涂机 (GCP-1,

得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小片上以将上述小片包衣。

[0110] 制备例 A-3(阿司匹林小丸的制备)

[0111] 用于本发明的药物剂型的阿司匹林小丸的成分和量如下表 3 所示。

[0112] [表 3]

[0113] 阿司匹林小丸的组成

[0114]

成分	核心层 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
阿司匹林	100	
微晶纤维素	6.4	
羟丙基纤维素(粘合剂)	4.4	
纯净水	0.3	
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯		8.6
邻苯二甲酸二乙酯		0.74
小麦淀粉		0.27
硬脂酸镁		0.27
乙醇		48
二氯甲烷		90
总计	111.1	147.88

[0115] (1) 阿司匹林小丸的制备

[0116] 使用高速混合器 (得自 Sejong Pharmatech) 将阿司匹林和微晶纤维素以表 3 的量混合, 并且用之前制备的粘合剂溶液 (分散于纯净水中的羟丙基纤维素溶液) 造粒。将由此得到的颗粒用挤出机 (得自 Sejong Pharmatech) 挤出, 并且使用球形造粒机 (Marumerizer, 得自 Sejong Pharmatech) 滚圆 (spheronized), 从而制备具有 0.5-7.5mm 直径和 0.5-50mg 重量的球形小丸。

[0117] (2) 肠溶衣

[0118] 将药学可接受的肠溶衣物质 (羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、小麦淀粉和硬脂酸镁) 以表 3 所示的量混合, 在乙醇和二氯甲烷溶剂中溶解, 然后使用流涂机 (GCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小丸上以将上述小丸包衣。

[0119] 制备例 B-1(瑞舒伐他汀小片的制备)

[0120] 用于本发明的药物剂型的瑞舒伐他汀小片的成分和量如下表 4 所示。

[0121] [表 4]

[0122] 瑞舒伐他汀钙小片的组成

[0123]

成分	片剂部分 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
瑞舒伐他汀钙	10.4	
微晶纤维素	34.82	
磷酸钙(稳定剂)	10.9	
无水乳糖	94.5	
交聚维酮	7.5	
硬脂酸镁	1.88	
Opadry		10.0
乙醇		72.0
纯净水		18.0
总计	160	100.0

[0124] (1) 小片的制备

[0125] 使用 V 形混合器将如表 4 所示量的片剂部分的成分混合, 然后将该混合物置于装备有多头冲压机的压片机 (KT-10S, 得自 Sejong Pharmatech) 中, 并且在 1KN 的压力下压制, 从而制备具有 1.5–7.5mm 直径和 2–50mg 重量的圆形小片。

[0126] (2) 外包衣

[0127] 将 Opadry 以表 4 的量溶解于乙醇和纯净水中, 然后使用扇形包衣机 (LabCoat-M, 得自 OHARA, 加拿大, 风扇的内排气口: 1.2 Ø) 或流涂机 (GPCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小片上以将上述小片包衣。

[0128] 制备例 B-2 (瑞舒伐他汀小片的制备)

[0129] 用于本发明的药物剂型的瑞舒伐他汀小片的成分和量如下表 5 所示。

[0130] [表 5]

[0131] 瑞舒伐他汀钙小片的组成

[0132]

成分	片剂部分 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
瑞舒伐他汀钙	10.40	
微晶纤维素	57.00	
磷酸钙(稳定剂)	26.00	
共聚维酮(Kollidon VA 64, 精制)	11.00	
无水乳糖	18.60	
交聚维酮	11.00	
轻质无水硅酸(Aerosil 200VV)	3.50	
硬脂酸镁	2.50	
Opadry		10.0
乙醇		72.0
纯净水		18.0
总计	140.00	100.0

[0133] (1) 小片的制备

[0134] 使用 V 形混合器将如表 5 所示量的片剂部分的成分混合, 然后将该混合物置于装备有多头冲压机的压片机 (KT-10S, 得自 Sejong Pharmatech) 中, 并且在 1KN 的压力下压制, 从而制备具有 1.5–7.5mm 直径和 2–50mg 重量的圆形小片。

[0135] (2) 外包衣

[0136] 将 Opadry 以表 5 的量溶解于乙醇和纯净水中, 然后使用扇形包衣机 (LabCoat-M, 得自 OHARA, 加拿大, 风扇的内排气口 :1.2 Ø) 或流涂机 (GPCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小片上以将上述小片包衣。

[0137] 制备例 B-3 (瑞舒伐他汀小片的制备)

[0138] 用于本发明药物剂型的瑞舒伐他汀小片的成分和量如下表 6 所示。

[0139] [表 6]

[0140] 瑞舒伐他汀小片的组成

成分	片剂部分 (单位: mg/胶囊)	包衣部分 (单位: mg/胶囊)
瑞舒伐他汀钙	10.4	
微晶纤维素	57.0	
磷酸钙(稳定剂)	26.0	
乳糖	11.0	
交聚维酮	18.6	
聚维酮 K-25 (粘合剂)	11.0	
硬脂酸镁	3.5	
纯净水	2.5	
Opadry		10.0
乙醇		72.0
纯净水		18.0
总计	140	100.0

[0141] [0142] (1) 小片的制备

[0143] 使用高速混合器 (得自 Sejong Pharmatech) 将瑞舒伐他汀钙、微晶纤维素和乳糖以表 6 的量混合, 并且用之前制备的粘合剂溶液 (分散于纯净水中的聚维酮 K-25 溶液) 造粒。

[0144] 将由此得到的颗粒干燥、筛分 (筛孔: 25-30 目筛), 然后使用 V 形混合器将其与磷酸钙、交聚维酮和硬脂酸镁混合, 然后将所得混合物置于装备有多头冲压机的压片机 (KT-10S, 得自 Sejong Pharmatech) 中, 并且在 1KN 的压力下压制, 从而制备具有 1.5-7.5mm 直径和 2-50mg 重量的圆形小片。

[0145] [0146] (2) 外包衣

[0146] 将 Opadry 以表 6 的量溶解于乙醇和纯净水中, 然后使用扇形包衣机 (LabCoat-M, 得自 OHARA, 加拿大, 风扇的内排气口: 1.2 Ø) 或流涂机 (GPCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加于上述小片上以将上述小片包衣。

[0147] 制备例 B-4 (瑞舒伐他汀小片的制备)

[0148] 使用制备例 B-1、B-2 和 B-3 的方法分别制备三种包衣小片, 除了在制备例 B-1、B-2 和 B-3 中给出的表 4、5 和 6 中, 使用 5mg 瑞舒伐他汀代替 10.4mg 瑞舒伐他汀钙, 并且片剂部分其它成分的量减少 1/2。

[0149] 制备例 B-5 (瑞舒伐他汀小片的制备)

[0150] 使用制备例 B-1、B-2 和 B-3 的方法分别制备三种包衣小片, 除了在制备例 B-1、B-2

和B-3中给出的表4、5和6中,使用20mg瑞舒伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙,并且片剂部分其它成分的量加倍。

[0151] 制备例B-6(阿托伐他汀钙小片的制备)

[0152] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用20mg阿托伐他汀钙代替10.4mg瑞舒伐他汀钙。

[0153] 制备例B-7(阿托伐他汀钙小片的制备)

[0154] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用40mg阿托伐他汀钙代替10.4mg瑞舒伐他汀钙,并且片剂部分其它成分的量加倍。

[0155] 制备例B-8(阿托伐他汀钙小片的制备)

[0156] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用10mg阿托伐他汀钙代替10.4mg瑞舒伐他汀钙,并且片剂部分其它成分的量减少1/2。

[0157] 制备例B-9(2mg匹伐他汀小片的制备)

[0158] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用2mg匹伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙。

[0159] 供参考,即使使用其量设定为2mg匹伐他汀的匹伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的匹伐他汀,上述制备也是可行的。

[0160] 制备例B-10(1mg匹伐他汀小片的制备)

[0161] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用1mg匹伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙。

[0162] 供参考,即使使用其量设定为1mg匹伐他汀的匹伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的匹伐他汀,上述制备也是可行的。

[0163] 制备例B-11(4mg匹伐他汀小片的制备)

[0164] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用4mg匹伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙。

[0165] 供参考,即使使用其量设定为4mg匹伐他汀的匹伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的匹伐他汀,上述制备也是可行的。

[0166] 制备例B-12(5mg普伐他汀小片的制备)

[0167] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用5mg普伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙,并且片剂部分其它成分的量减少1/2。

[0168] 供参考,即使使用其量设定为5mg普伐他汀的普伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的普伐他汀,上述制备也是可行的。

[0169] 制备例B-13(10mg普伐他汀小片的制备)

[0170] 使用制备例B-1、B-2和B-3的方法分别制备三种包衣小片,除了在制备例B-1、B-2和B-3中给出的表4、5和6中,使用10mg普伐他汀代替10.4mg瑞舒伐他汀钙,并且片剂部分其它成分的量不变。

[0171] 供参考,即使使用其量设定为10mg普伐他汀的普伐他汀的药学可接受的钙盐或

其它盐代替该制备例中使用的普伐他汀，上述制备也是可行的。

[0172] 制备例 B-14(20mg 普伐他汀小片的制备)

[0173] 使用制备例 B-1、B-2 和 B-3 的方法分别制备三种包衣小片，除了在制备例 B-1、B-2 和 B-3 中给出的表 4、5 和 6 中，使用 20mg 普伐他汀代替 10.4mg 瑞舒伐他汀钙，并且片剂部分其它成分的量加倍。

[0174] 供参考，即使使用其量设定为 20mg 普伐他汀的普伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的普伐他汀，上述制备也是可行的。

[0175] 制备例 B-15(40mg 普伐他汀小片的制备)

[0176] 使用制备例 B-1、B-2 和 B-3 的方法分别制备三种包衣小片，除了在制备例 B-1、B-2 和 B-3 中给出的表 4、5 和 6 中，使用 40mg 普伐他汀代替 10.4mg 瑞舒伐他汀钙，并且片剂部分其它成分的量增加到 4 倍。

[0177] 供参考，即使使用其量设定为 40mg 普伐他汀的普伐他汀的药学可接受的钙盐或其它盐代替该制备例中使用的普伐他汀，上述制备也是可行的。

[0178] [实施例]

[0179] 使用胶囊填充机 (SF-100, 得自 Sejong Pharmatech) 将包含制备例 A 中给出量的抗血栓药的小片或小丸和包含制备例 B 中给出量的降胆固醇药的小片装入 2、1 或 0 号胶囊。

[0180] 实施例 1(包含阿司匹林小丸和瑞舒伐他汀钙小片的胶囊剂)

[0181] 将制备例 A-3 的肠溶衣阿司匹林小丸和制备例 B-2 的包衣瑞舒伐他汀钙小片置于各硬明胶胶囊 (得自 Suheung Capsule) 中，从而制备标题胶囊剂。

[0182] 每个胶囊剂包含 35 个具有 0.5–2.0mm 直径的球形肠溶衣阿司匹林小丸和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣瑞舒伐他汀钙小片。

[0183] 实施例 2(包含阿司匹林小丸和阿托伐他汀钙小片的胶囊剂)

[0184] 将制备例 A-3 的肠溶衣阿司匹林小丸和制备例 B-6 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣阿托伐他汀钙小片置于各硬明胶胶囊 (得自 Suheung Capsule) 中，从而制备标题胶囊剂。

[0185] 每个胶囊剂包含 35 个具有 0.5–2.0mm 直径的球形肠溶衣阿司匹林小丸和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣阿托伐他汀小片。

[0186] 实施例 3(包含阿司匹林小丸和匹伐他汀小片的胶囊剂)

[0187] 将制备例 A-3 的肠溶衣阿司匹林小丸和制备例 B-11 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣匹伐他汀小片置于各硬明胶胶囊 (得自 Suheung Capsule) 中，从而制备标题胶囊剂。

[0188] 每个胶囊剂包含 35 个具有 0.5–2.0mm 直径的球形肠溶衣阿司匹林小丸和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣匹伐他汀小片。

[0189] 实施例 4(包含阿司匹林小丸和普伐他汀小片的胶囊剂)

[0190] 将制备例 A-3 的肠溶衣阿司匹林小丸和制备例 B-12 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣普伐他汀小片置于各硬明胶胶囊 (得自 Suheung Capsule) 中，从而制备标题胶囊剂。

[0191] 每个胶囊剂包含 35 个具有 0.5–2.0mm 直径的球形肠溶衣阿司匹林小丸和 20 个具

有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣普伐他汀小片。

[0192] 实施例 5(包含阿司匹林小片和瑞舒伐他汀钙小片的胶囊剂)

[0193] 将制备例 A-2 的肠溶衣阿司匹林小片和制备例 B-2 的包衣瑞舒伐他汀钙小片置于各硬明胶胶囊(得自 Suheung Capsule)中,从而制备标题胶囊剂。

[0194] 每个胶囊剂包含 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形肠溶衣阿司匹林小片和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣瑞舒伐他汀钙小片。

[0195] 实施例 6(包含阿司匹林小片和阿托伐他汀钙小片的胶囊剂)

[0196] 将制备例 A-2 的肠溶衣阿司匹林小片和制备例 B-6 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣阿托伐他汀钙小片置于各硬明胶胶囊(得自 Suheung Capsule)中,从而制备标题胶囊剂。

[0197] 每个胶囊剂包含 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形肠溶衣阿司匹林小片和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣阿托伐他汀小片。

[0198] 实施例 7(包含阿司匹林小片和匹伐他汀小片的胶囊剂)

[0199] 将制备例 A-2 的肠溶衣阿司匹林小片和制备例 B-11 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣匹伐他汀小片置于各硬明胶胶囊(得自 Suheung Capsule)中,从而制备标题胶囊剂。

[0200] 每个胶囊剂包含 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形肠溶衣阿司匹林小片和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣匹伐他汀小片。

[0201] 实施例 8(包含阿司匹林小片和普伐他汀小片的胶囊剂)

[0202] 将制备例 A-2 的肠溶衣阿司匹林小片和制备例 B-12 中使用制备例 B-2 的方法制备的包衣普伐他汀小片置于各硬明胶胶囊(得自 Suheung Capsule)中,从而制备标题胶囊剂。

[0203] 每个胶囊剂包含 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形肠溶衣阿司匹林小片和 20 个具有 1.5–2.5mm 直径的圆形包衣普伐他汀小片。

[0204] 比较例

[0205] 与本发明的实施例相比,如下制备下列比较例。

[0206] 比较例 1(阿司匹林和瑞舒伐他汀钙组合片剂)

[0207] (1) 阿司匹林核的制备

[0208] 使用高速混合器(得自 Sejong Pharmatech)将阿司匹林和微晶纤维素以表 7 所示的量混合,并且用之前制备的粘合剂溶液(分散于纯净水中的羟丙基纤维素溶液)造粒。将由此得到的颗粒使用挤出机(得自 Se jong Pharmatech)挤出,并且使用球形造粒机(得自 Se jong Pharmatech)滚圆,从而得到球形丸剂。

[0209] (2) 阿司匹林丸剂的肠溶包衣

[0210] 将药学可接受肠溶衣物质(羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、小麦淀粉和硬脂酸镁)以下表 7 所示的量混合,在乙醇和二氯甲烷溶剂中溶解,然后使用流涂机(GPCP-1,得自 Glatt,德国)将其施加在上述小丸上以将上述丸剂包衣。

[0211] (3) 组合片剂的制备

[0212] 连同上述肠溶衣阿司匹林丸剂,使用 V 形混合器将瑞舒伐他汀钙、微晶纤维素、磷酸钙、无水乳糖、交聚维酮和硬脂酸镁以下表 7 的量混合,然后使用压片机(KT-10S,得自

KeumSung Machinery) 形成片剂, 然后将该片剂用 Opadry 包衣, 从而得到最终的包衣片剂。

[0213] [表 7]

组分		成分	量(mg)
[0214] 肠溶衣阿司匹林丸剂	核心层	阿司匹林	100
		微晶纤维素(PH101)	6.4
		羟丙基纤维素	4.4
	包衣层	纯净水	0.3
		羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯	8.6
		邻苯二甲酸二乙酯	0.74
		小麦淀粉	0.27

		硬脂酸镁	0.27
		乙醇	48
		二氯甲烷	90
[0215] 瑞舒伐他汀钙颗粒	颗粒部分	瑞舒伐他汀钙	10.4
		微晶纤维素	68.0
		磷酸钙	26.0
		无水乳糖	22.1
		交聚维酮	11.0
		硬脂酸镁	2.5
	包衣层	Opadry Pink (03B)	7.0

[0216] 比较例 2(肠溶衣阿司匹林丸剂和瑞舒伐他汀丸剂的组合胶囊剂)

[0217] (1) 阿司匹林核的制备

[0218] 使用高速混合器 (得自 Sejong Pharmatech) 将阿司匹林和微晶纤维素以下表 8 所示的量混合, 并且用之前制备的粘合剂溶液 (分散于纯净水中的羟丙基纤维素溶液) 造粒。将由此得到的颗粒使用挤出机 (得自 Sejong Pharmatech) 挤出, 并且使用球形造粒机 (得自 Sejong Pharmatech) 滚圆, 从而得到球形丸剂。

[0219] (2) 阿司匹林丸剂的肠溶包衣

[0220] 将药学可接受的肠溶衣物质 (羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、小麦淀粉和硬脂酸镁) 以下表 8 的量混合, 在乙醇和二氯甲烷溶剂中溶解, 然后使用流涂机 (flow coater) (GCP-1, 得自 Glatt, 德国) 将其施加在上述丸剂上以将上述丸剂包衣。

[0221] (3) 瑞舒伐他汀钙丸剂的制备

[0222] 将羟丙基甲基纤维素 2910、瑞舒伐他汀钙和磷酸钙以下表 8 所示量溶解于纯净水

中,然后使用流涂机 (flow coater) (得自 Glatt, 德国) 将其施加在惰性糖颗粒上以将该糖丸包衣,然后将该包衣丸剂用 Opadry 进行二次包衣。

[0223] (4) 瑞舒伐他汀钙丸剂和肠溶衣阿司匹林丸剂的组合胶囊剂的制备

[0224] 将肠溶衣阿司匹林丸剂和瑞舒伐他汀钙丸剂装入明胶胶囊 (得自 Suheung capsule) 中。

[0225] [表 8]

[0226]

组分	成分	量(mg)
肠溶衣阿司匹林 丸剂	阿司匹林	100
	微晶纤维素(PH101)	6.4
	羟丙基纤维素	4.4
	纯净水	0.3
包衣层	羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯	8.6
	邻苯二甲酸二乙酯	0.74
	小麦淀粉	0.27
	硬脂酸镁	0.27
	乙醇	48
	二氯甲烷	90
瑞舒伐他汀钙丸 剂	惰性糖颗粒	41.46
	瑞舒伐他汀钙	10.4
	羟甲基丙基纤维素 2910	15
	磷酸钙	26.0
	Opadry Pink (03B)	7.5

[0227] 比较例 3(阿司匹林和阿托伐他汀的组合片剂)

[0228] 使用与比较例 1 中相同的成分和方法制备阿司匹林和阿托伐他汀的组合片剂,除了使用 20mg 的阿托伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0229] 比较例 4(肠溶衣阿司匹林丸剂和阿托伐他汀丸剂的组合胶囊剂)

[0230] 使用与比较例 2 中相同的成分和方法制备肠溶衣阿司匹林丸剂和阿托伐他汀丸剂的组合胶囊剂,除了使用 20mg 的阿托伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0231] 比较例 5(阿司匹林和匹伐他汀的组合片剂)

[0232] 使用与比较例 1 中相同的成分和方法制备阿司匹林和匹伐他汀的组合片剂,除了使用 2mg 的匹伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0233] 比较例 6(肠溶衣阿司匹林丸剂和匹伐他汀丸剂的组合胶囊剂)

[0234] 使用与比较例 2 中相同的成分和方法制备肠溶衣阿司匹林丸剂和匹伐他汀丸剂

的组合胶囊剂,除了使用 2mg 的匹伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0235] 比较例 7(阿司匹林和普伐他汀的组合片剂)

[0236] 使用与比较例 1 中相同的成分和方法制备阿司匹林和普伐他汀的组合片剂,除了使用 10mg 的普伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0237] 比较例 8(肠溶衣阿司匹林丸剂和普伐他汀丸剂的组合胶囊剂)

[0238] 使用与比较例 2 中相同的成分和方法制备肠溶衣阿司匹林丸剂和普伐他汀丸剂的组合胶囊剂,除了使用 10mg 的普伐他汀代替 10.4mg 的瑞舒伐他汀钙。

[0239] [测试例]

[0240] 为了比较本发明的实施例和比较例的效果,进行了下列测试。

[0241] 测试例 1

[0242] 瑞舒伐他汀钙溶出度的比较

[0243] 测定了实施例 1 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂的瑞舒伐他汀钙溶出度(%)。根据韩国药典一般测试的溶出测试(Dissolution Test of General Tests)的第二方法,使用 900ml 溶出测试液在 50rpm 下进行 30 分钟溶出测试。这样,溶出度应为 93% 或更大。所述溶出测试液通过在 2L 去离子水中溶解 147g 柠檬酸钠二水合物,加入 3.3g 无水柠檬酸并且加水以使总体积至 10L 而制备。如果需要,使用柠檬酸钠或柠檬酸将该溶液的 pH 调节至 6.6±0.05。

[0244] [表 9]

[0245] 瑞舒伐他汀溶出度

[0246]

溶出时间/ n=12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 1	比较例 1	比较例 2
30 分钟	92.6±0.9 %	93.3±3.4 %	94.3±1.2%

[0247] 从上表可明确,实施例 1 的瑞舒伐他汀钙溶出度与比较例 1 和 2 的溶出度相当。当将实施例 1 溶出度的偏差和比较例 1 和 2 溶出度的偏差比较时,实施例 1 的偏差为相当低的 0.9%,并且比较例 1 和 2 的偏差分别为较小的 3.4% 和 1.2%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间发生。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0248] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0249] 测定了实施例 1 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 10)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0250] [表 10]

[0251] 阿司匹林溶出度

[0252]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 1	比较例 1	比较例 2
120 分钟 (pH 1.2)	0.9±0.2%	5.8±4.3%	1.4±0.3%
90 分钟 (pH 6.8)	94.9±1.2%	92.2±0.8%	93.9±0.9%

[0253] 从上表可明确,实施例 1 以及比较例 1 和 2 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0254] 在耐酸性测试中,pH1.2 下,比较例 1 的溶出度比实施例 1 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦以及在将阿司匹林丸剂和瑞舒伐他汀钙的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 2 与实施例 1 没有显著差别。

[0255] 在 pH6.8 下,包含多个小丸的实施例 1 与包含多个小丸的比较例 1 和 2 的溶出度没有显著差别。

[0256] (3) 制剂稳定性的比较

[0257] 将实施例 1 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25℃,60%RH;加速试验条件:40℃,75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 11(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 1 和比较例 1 和 2 的阿司匹林和瑞舒伐他汀的初始量)和下表 12(6 个月的稳定性试验后实施例 1 和比较例 1 和 2 的阿司匹林和瑞舒伐他汀的量)所示。

[0258] [表 11]

[0259] 阿司匹林和瑞舒伐他汀的初始量

[0260]

初始	量(%)		
	实施例 1	比较例 1	比较例 2
阿司匹林	100.1	100.6	100.1
瑞舒伐他汀钙	99.8	98.3	99.7

[0261] [表 12]

[0262] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和瑞舒伐他汀的量

[0263]

6 个月后		量(%)		
		实施例 1	比较例 1	比较例 2
长期储存	阿司匹林	100.4	98.1	100.2
	瑞舒伐他汀钙	99.8	98.3	91.7
加速	阿司匹林	98.3	92.6	99.0
	瑞舒伐他汀钙	98.8	90.1	85.3

[0264] 从表 12 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 1 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 1 和 2 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且确定这些制剂为不稳定的。

[0265] 测试例 2

[0266] (1) 瑞舒伐他汀钙溶出度的比较

[0267] 以与测试例 1 相同的方式测定实施例 5 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂的瑞舒伐他汀钙溶出度(%) (表 13)。

[0268] [表 13]

[0269] 瑞舒伐他汀溶出度

[0270]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 5	比较例 1	比较例 2
30 分钟	94.2±0.9 %	92.5±2.9 %	93.2±1.5%

[0271] 从上表可明确,实施例 5 的瑞舒伐他汀钙的溶出度与比较例 1 和 2 的溶出度相当。当比较实施例 5 溶出度的偏差和比较例 1 和 2 溶出度的偏差时,实施例 5 的偏差为相当低的 0.9%,然而比较例 1 和 2 的偏差分别为较小的 2.9% 和 1.5%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间发生。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0272] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0273] 测定了实施例 5 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 14)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0274] [表 14]

[0275] 阿司匹林溶出度

[0276]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 5	比较例 1	比较例 2
120 分钟 (pH 1.2)	0.6±0.3%	4.9±3.8%	0.9±0.3%
90 分钟 (pH 6.8)	93.8±1.1%	94.1±1.3%	92.7±1.2%

[0277] 从上表可明确,实施例 1 以及比较例 1 和 2 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0278] 在耐酸性测试中,pH1.2 下,比较例 1 的溶出度比实施例 5 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦以及在将阿司匹林丸剂和瑞舒伐他汀钙的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 2 与实施例 5 没有显著差别。

[0279] 在 pH6.8 下,包含多个小片的实施例 5 与包含多个小丸的比较例 1 和 2 的溶出度没有显著差别。

[0280] (3) 制剂稳定性的比较

[0281] 将实施例 5 的胶囊剂、比较例 1 的片剂和比较例 2 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存测试条件:25℃,60%RH;加速试验条件:40℃,75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 15(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 5 和比较例 1 和 2 的阿司匹林和瑞舒伐他汀的初始量)和下表 16(6 个月的稳定性试验后实施例 5 和比较例 1 和 2 的阿司匹林和瑞舒伐他汀的量)所示。

[0282] [表 15]

[0283] 阿司匹林和瑞舒伐他汀的初始量

[0284]

初始	量(%)		
	实施例 5	比较例 1	比较例 2
阿司匹林	100.3	100.4	100.1
瑞舒伐他汀钙	99.4	98.4	99.5

[0285] [表 16]

[0286] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和瑞舒伐他汀的量

[0287]

6 个月后		量(%)		
		实施例 5	比较例 1	比较例 2
长期储存	阿司匹林	100.1	99.2	100.3
	瑞舒伐他汀钙	99.1	98.5	92.1
加速	阿司匹林	98.4	92.9	98.7
	瑞舒伐他汀钙	97.9	89.7	84.1

[0288] 从表 16 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 5 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 1 和 2 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且认定这些制剂为不稳定的。

[0289] 测试例 3

[0290] (1) 阿托伐他汀溶出度的比较

[0291] 测定了实施例 2 的胶囊剂、比较例 3 的片剂和比较例 4 的胶囊剂的阿托伐他汀的溶出度(%) (表 17)。根据韩国药典一般测试的溶出测试的第二方法,使用 900ml 溶出测试液在 50rpm 下进行 30 分钟溶出测试。这样,溶出度应为 80% 或更大。

[0292] - 溶出测试液 :水

[0293] - 测试液 :溶出测试后,取 20ml 的溶出液,过滤,并用作测试液。

[0294] - 标准溶液 :将 50mg 的阿托伐他汀标准品溶解于溶液 (水 /ACN=1:1) 中,并且将 5mL 的该溶液与水混合以将该溶液的总量准确调节至 200ml,并将所得溶液用作标准溶液。

[0295] - 测试条件 :244nm

[0296] [表 17]

[0297] 阿托伐他汀溶出度

[0298]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 2	比较例 3	比较例 4
30 分钟	91.1±1.1%	90.7±2.9%	91.3±1.7%

[0299] 从上表可明确,实施例 2 的阿托伐他汀溶出度与比较例 3 和 4 的溶出度相当。当将实施例 2 溶出度的偏差与比较例 3 和 4 溶出度的偏差比较时,实施例 2 的偏差为相当低的 1.1%,然而比较例 3 和 4 的偏差分别为较小的 2.9% 和 1.7%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间发生。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0300] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0301] 测定实施例 2 以及比较例 3 和 4 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 18)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0302] [表 18]

[0303] 阿司匹林溶出度

[0304]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 2	比较例 3	比较例 4
120 分钟 (pH 1.2)	0.7±0.1%	4.3±3.7%	1.6±0.5%
90 分钟 (pH 6.8)	93.7±0.9%	94.0±1.7%	93.5±0.6%

[0305] 从上表可明确,实施例 2 以及比较例 3 和 4 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0306] 在耐酸性测试中,pH1.2 下,比较例 3 的溶出度比实施例 2 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和阿托伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 4 与实施例 2 没有显著差别。

[0307] 在 pH6.8 下,包含多个小丸的实施例 2 与包含多个小丸的比较例 3 和 4 的溶出度没有显著差别。

[0308] (3) 制剂稳定性的比较

[0309] 将实施例 2 的胶囊剂、比较例 3 的片剂和比较例 4 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25°C, 60%RH; 加速试验条件:40°C, 75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 19(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 2 和比较例 3 和 4 的阿司匹林和阿托伐他汀的初始量)和下表 20(6 个月的稳定性试验后实施例 2 和比较例 3 和 4 的阿司匹林和阿托伐他汀的量)所示。

[0310] [表 19]

[0311] 阿司匹林和阿托伐他汀的初始量

[0312]

初始	量(%)		
	实施例 2	比较例 3	比较例 4
阿司匹林	100.3	100.2	99.9
阿托伐他汀	98.9	99.1	99.5

[0313] [表 20]

[0314] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和阿托伐他汀的量

[0315]

6 个月后		量(%)		
		实施例 2	比较例 3	比较例 4
长期储存	阿司匹林	99.3	99.7	100.1
	阿托伐他汀	97.9	98.1	93.6
加速	阿司匹林	98.1	93.1	98.3
	阿托伐他汀	96.2	89.8	87.1

[0316] 从表 20 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 2 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 3 和 4 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且认定这些制剂为不稳定的。

[0317] 测试例 4

[0318] (1) 阿托伐他汀溶出度的比较

[0319] 以与测试例 3 相同的方式测定实施例 6 的胶囊剂、比较例 3 的片剂和比较例 4 的胶囊剂的阿托伐他汀溶出度(%) (表 21)。

[0320] [表 21]

[0321] 阿托伐他汀溶出度

[0322]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 6	比较例 3	比较例 4
30 分钟	92.3±0.9%	91.2±3.1%	93.0±1.6%

[0323] 从上表可明确,实施例 6 的阿托伐他汀溶出度与比较例 3 和 4 的溶出度相当。当将实施例 6 溶出度的偏差和比较例 3 和 4 溶出度的偏差比较时,实施例 6 的偏差为相当低的 0.9%,然而比较例 3 和 4 的偏差分别为较小的 3.1% 和 1.6%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间形成。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0324] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0325] 测定实施例 6 以及比较例 3 和 4 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 22)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0326] [表 22]

[0327] 阿司匹林溶出度

[0328]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 6	比较例 3	比较例 4
120 分钟 (pH 1.2)	0.9±0.2%	4.1±3.9%	1.9±0.8%
90 分钟 (pH 6.8)	94.1±0.8%	93.1±1.7%	92.4±0.8%

[0329] 从上表可明确,实施例 6 以及比较例 3 和 4 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0330] 在耐酸性测试中, pH1.2 下,比较例 3 的溶出度比实施例 6 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和阿托伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 4 与实施例 6 没有显著差别。

[0331] 在 pH6.8 下,包含多个小片的实施例 6 与包含多个小丸的比较例 3 和 4 的溶出度没有显著差别。

[0332] (3) 制剂稳定性的比较

[0333] 将实施例 6 的胶囊剂、比较例 3 的片剂和比较例 4 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存测试条件:25℃,60%RH;加速试验条件:40℃,75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 23(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 6 和比较例 3 和 4 的阿司匹林和阿托伐他汀的初始量)和下表 24(6 个月的稳定性试验后实施例 6 和比较例 3 和 4 的阿司匹林和阿托伐他汀的量)所示。

[0334] [表 23]

[0335] 阿司匹林和阿托伐他汀的初始量

[0336]

初始	量(%)		
	实施例 6	比较例 3	比较例 4
阿司匹林	100.1	100.3	100.5
阿托伐他汀	98.8	98.9	99.3

[0337] [表 24]

[0338] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和阿托伐他汀的量

[0339]

6 个月后		量(%)		
		实施例 6	比较例 3	比较例 4
长期储存	阿司匹林	99.5	99.6	100.0
	阿托伐他汀	96.3	97.6	94.1
加速	阿司匹林	98.3	94.2	97.5
	阿托伐他汀	96.6	89.1	88.4

[0340] 从表 24 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 6 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 3 和 4 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且认定这些制剂为不稳定的。

[0341] 测试例 5

[0342] (1) 匹伐他汀溶出度的比较

[0343] 测定实施例 3 的胶囊剂、比较例 5 的片剂和比较例 6 的胶囊剂的匹伐他汀的溶出度(%) (表 25)。根据韩国药典一般测试的溶出测试的第一方法的篮法,使用 900ml 溶出测试液在 35rpm 下进行 45 分钟溶出测试。这样,溶出度应为 85% 或更大。

[0344] - 溶出测试液

[0345] 0.05M 磷酸盐缓冲溶液 (pH6.8)

[0346] [表 25]

[0347] 匹伐他汀溶出度

[0348]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 3	比较例 5	比较例 6
30 分钟	91.8±0.9%	91.1±3.2%	93.0±1.1%

[0349] 从上表可明确,实施例 3 的匹伐他汀溶出度与比较例 5 和 6 的溶出度相当。当将实施例 3 溶出度的偏差和比较例 5 和 6 溶出度的偏差比较时,实施例 3 的偏差为相当低的 0.9%,然而比较例 5 和 6 的偏差分别为较小的 3.2% 和 1.1%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间形成。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0350] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0351] 测定实施例 3 以及比较例 5 和 6 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 26)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0352] [表 26]

[0353] 阿司匹林溶出度

[0354]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 3	比较例 5	比较例 6
120 分钟 (pH 1.2)	0.9±0.3%	3.9±3.5%	1.4±0.7%
90 分钟 (pH 6.8)	94.1±0.8%	93.5±1.6%	93.8±0.8%

[0355] 从上表可明确,实施例 3 以及比较例 5 和 6 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0356] 在耐酸性测试中, pH1.2 下,比较例 5 的溶出度比实施例 3 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和匹伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 6 与实施例 3 没有显著差别。

[0357] 在 pH6.8 下,包含多个小丸的实施例 3 与包含多个小丸的比较例 5 和 6 的溶出度没有显著差别。

[0358] (3) 制剂稳定性的比较

[0359] 将实施例 3 的胶囊剂、比较例 5 的片剂和比较例 6 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25℃,60%RH;加速试验条件:40℃,75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 27(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 3 和比较例 5 和 6 的阿司匹林和匹伐他汀的初始量)和下表 28(6 个月的稳定性试验后实施例 3 和比较例 5 和 6 的阿司匹林和匹伐他汀的量)所示。

[0360] [表 27]

[0361] 阿司匹林和匹伐他汀的初始量

[0362]

初始	量(%)		
	实施例 3	比较例 5	比较例 6
阿司匹林	99.6	100.2	100.8
匹伐他汀	99.9	100.1	99.2

[0363] [表 28]

[0364] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和匹伐他汀的量

[0365]

6 个月后		量(%)		
		实施例 3	比较例 5	比较例 6
长期储存	阿司匹林	99.2	96.1	99.7
	匹伐他汀	98.6	97.4	90.7
加速	阿司匹林	97.6	92.7	98.2
	匹伐他汀	98.4	88.5	84.2

[0366] 从表 28 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 3 的胶囊剂经 6 个月没有显著的量的变化并且维持稳定性。然而,在比较例 5 和 6 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且确定这些制剂为不稳定的。

[0367] 测试例 6

[0368] (1) 匹伐他汀溶出度的比较

[0369] 以与测试例 5 相同的方式测定实施例 7 中的胶囊剂、比较例 5 中的片剂和比较例 6 中的胶囊剂的匹伐他汀溶出度(%) (表 29)。

[0370] [表 29]

[0371] 匹伐他汀溶出度

[0372]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 7	比较例 5	比较例 6
30 分钟	93.1±0.8%	92.4±3.0%	92.8±1.3%

[0373] 从上表可明确,实施例 7 的匹伐他汀钙溶出度与比较例 5 和 6 的溶出度相当。当将实施例 7 溶出度的偏差和比较例 5 和 6 溶出度的偏差比较时,实施例 7 的偏差为相当低的 0.8%,然而比较例 5 和 6 的偏差分别为较小的 3.0% 和 1.3%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间形成。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0374] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0375] 测定实施例 7 以及比较例 5 和 6 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 30)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0376] [表 30]

[0377] 阿司匹林溶出度

[0378]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 7	比较例 5	比较例 6
120 分钟 (pH 1.2)	1.1±0.4%	3.1±2.8%	1.2±0.8%
90 分钟 (pH 6.8)	94.4±0.9%	93.6±1.7%	93.2±0.7%

[0379] 从上表可明确,实施例 7 以及比较例 5 和 6 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0380] 在耐酸性测试中, pH1.2 下,比较例 5 的溶出度比实施例 7 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和匹伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 6 与实施例 7 没有显著差别。

[0381] 在 pH6.8 下,包含多个小片的实施例 7 与包含多个小丸的比较例 5 和 6 的溶出度没有显著差别。

[0382] (3) 制剂稳定性的比较

[0383] 将实施例 7 的胶囊剂、比较例 5 的片剂和比较例 6 的胶囊剂各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25℃,60%RH;加速试验条件:40℃,75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 31(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 7 和比较例 5 和 6 的阿司匹林和匹伐他汀的初始量)和下表 32(6 个月的稳定性试验后实施例 7 和比较例 5 和 6 的阿司匹林和匹伐他汀的量)所示。

[0384] [表 31]

[0385] 阿司匹林和匹伐他汀的初始量

[0386]

初始	量(%)		
	实施例 7	比较例 5	比较例 6
阿司匹林	99.3	99.4	99.5
匹伐他汀	98.3	98.9	99.6

[0387] [表 32]

[0388] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和匹伐他汀的量

[0389]

6 个月后		量(%)		
		实施例 7	比较例 5	比较例 6
长期储存	阿司匹林	99.5	96.8	99.3
	匹伐他汀	98.1	97.2	89.5
加速	阿司匹林	97.3	93.1	97.9
	匹伐他汀	98.1	88.9	85.7

[0390] 从表 32 可明确, 6 个月的稳定性试验的结果为实施例 7 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而, 在比较例 5 和 6 中, 6 个月的加速试验后, 所述量显著减少, 并且认定这些制剂为不稳定的。

[0391] 测试例 7

[0392] (1) 普伐他汀溶出度的比较

[0393] 测定实施例 4 的胶囊剂、比较例 7 的片剂和比较例 8 的胶囊剂的普伐他汀的溶出度(%) (表 33)。根据韩国药典一般测试的溶出测试的第二方法, 使用 900ml 溶出测试液在 50rpm 下进行 30 分钟溶出测试。这样, 溶出度应为 85% 或更大。

[0394] - 溶出测试液 :水

[0395] - 测试液 :在溶出测试后, 取准确的 1mL 溶出液并且与 2mL 的溶出测试液混合, 从而用作测试液

[0396] - 标准溶液 :将 10mg 标准品溶解于 900ml 测试液中, 并且将 50mL 的所得溶液用 100mL 的溶出测试液稀释。

[0397] - 测试波长 :239nm

[0398] [表 33]

[0399] 普伐他汀溶出度

[0400]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 4	比较例 7	比较例 8
30 分钟	92.1±1.1%	91.6±4.2%	92.3±1.6%

[0401] 从上表可明确, 实施例 4 的普伐他汀溶出度与比较例 7 和 8 的溶出度相当。当将实施例 4 溶出度的偏差和比较例 7 和 8 溶出度的偏差比较时, 实施例 4 的偏差为相当低的 1.1%, 然而比较例 7 和 8 的偏差分别为较小的 4.2% 和 1.6%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间形成。与此相反, 在该实施例中, 其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中, 其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0402] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0403] 测定实施例 4 以及比较例 7 和 8 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 34)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0404] [表 34]

[0405] 阿司匹林溶出度

[0406]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 4	比较例 7	比较例 8
120 分钟 (pH 1.2)	0.8±0.2%	3.7±3.3%	1.3±0.9%
90 分钟 (pH 6.8)	95.2±0.9%	94.2±1.5%	93.6±0.9%

[0407] 从上表可明确,实施例 4 以及比较例 7 和 8 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0408] 在耐酸性测试中, pH1.2 下,比较例 7 的溶出度比实施例 4 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和普伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 8 与实施例 4 没有显著差别。

[0409] 在 pH6.8 下,包含多个小丸的实施例 4 与包含多个小丸的比较例 7 和 8 的溶出度没有显著差别。

[0410] (3) 制剂稳定性的比较

[0411] 将实施例 4 以及比较例 7 和 8 各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25°C, 60%RH;加速试验条件:40°C, 75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 35(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 4 和比较例 7 和 8 的阿司匹林和普伐他汀的初始量)和下表 36(6 个月的稳定性试验后实施例 4 和比较例 7 和 8 的阿司匹林和普伐他汀的量)所示。

[0412] [表 35]

[0413] 阿司匹林和普伐他汀的初始量

[0414]

初始	量(%)		
	实施例 4	比较例 7	比较例 8
阿司匹林	99.8	98.1	99.5
普伐他汀	99.3	100.2	98.4

[0415] [表 36]

[0416] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和普伐他汀的量

[0417]

6 个月后		量(%)		
		实施例 4	比较例 7	比较例 8
长期储存	阿司匹林	98.3	95.9	98.9
	普伐他汀	99.1	95.1	91.6
加速	阿司匹林	96.9	91.9	97.0
	普伐他汀	96.8	89.2	83.3

[0418] 从表 36 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 4 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 7 和 8 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且认定这些制剂为不稳定的。

[0419] 测试例 8

[0420] (1) 普伐他汀溶出度的比较

[0421] 以与测试例 7 相同的方式测定实施例 8 中的胶囊剂、比较例 7 中的片剂和比较例 8 中的胶囊剂的普伐他汀溶出度(%) (表 37)。

[0422] [表 37]

[0423] 普伐他汀溶出度

[0424]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 8	比较例 7	比较例 8
30 分钟	92.7±1.0%	92.6±3.9%	92.7±1.5%

[0425] 从上表可明确,实施例 8 的普伐他汀溶出度与比较例 7 和 8 的溶出度相当。当将实施例 8 溶出度的偏差和比较例 7 和 8 溶出度的偏差比较时,实施例 8 的偏差为相当低的 1.0%,然而比较例 7 和 8 的偏差分别为较小的 3.9% 和 1.5%。这些偏差被认为是在惰性颗粒包衣、胶囊填充或压片期间形成。与此相反,在该实施例中,其中将多个通过使用多头冲压机制备的小片装入一个胶囊中,其偏差比单独的单一片剂或单一胶囊剂的偏差低。

[0426] (2) 阿司匹林溶出度的比较

[0427] 测定实施例 8 以及比较例 7 和 8 的胶囊剂的阿司匹林溶出度(%) (表 38)。标准基于 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”。

[0428] [表 38]

[0429] 阿司匹林溶出度

[0430]

溶出时间/ n = 12 (平均)	溶出度(%)		
	实施例 8	比较例 7	比较例 8
120 分钟 (pH 1.2)	0.9±0.3%	3.6±3.1%	1.5±0.8%
90 分钟 (pH 6.8)	94.6±0.8%	94.1±1.5%	93.7±1.1%

[0431] 从上表可明确,实施例 8 以及比较例 7 和 8 满足 USP28 “阿司匹林延迟释放胶囊剂”的溶出标准,即 pH1.2 下持续 120 分钟为 10% 或更少并且 pH6.8 下持续 90 分钟为 80% 或更多。

[0432] 在耐酸性测试中, pH1.2 下,比较例 7 的溶出度比实施例 8 的溶出度高,并且其偏差更大。这被认为是因为肠溶衣由于在压片机中相邻肠溶衣阿司匹林丸剂的相互摩擦,以及在将阿司匹林丸剂和普伐他汀的混合物压片的压制操作中压片机的高压而被部分破坏。同时,比较例 8 与实施例 8 没有显著差别。

[0433] 在 pH6.8 下,包含多个小片的实施例 8 与包含多个小丸的比较例 7 和 8 的溶出度没有显著差别。

[0434] (3) 制剂稳定性的比较

[0435] 将实施例 8 以及比较例 7 和 8 各自的稳定性在下列条件下测试 6 个月:长期储存试验条件:25°C, 60%RH; 加速试验条件:40°C, 75%RH。使用 Alliance HPLC(高效液相色谱,得自 Water) 测定各自的量。结果如下表 39(在长期储存试验和加速试验中使用的实施例 8 和比较例 7 和 8 的阿司匹林和普伐他汀的初始量) 和下表 40(6 个月的稳定性试验后实施例 8 和比较例 7 和 8 的阿司匹林和普伐他汀的量) 所示。

[0436] [表 39]

[0437] 阿司匹林和普伐他汀的初始量

[0438]

初始	量(%)		
	实施例 8	比较例 7	比较例 8
阿司匹林	99.7	98.5	99.2
普伐他汀	99.6	100.0	98.5

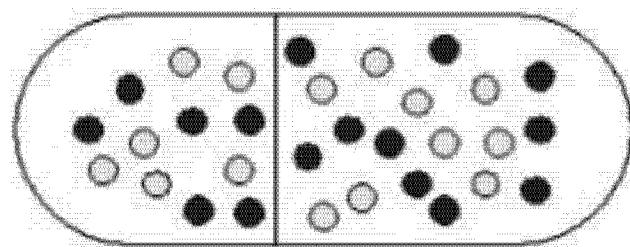
[0439] [表 40]

[0440] 6 个月的稳定性试验后阿司匹林和普伐他汀的量

6 个月后		量(%)		
		实施例 8	比较例 7	比较例 8
[0441] 长期储存	阿司匹林	98.2	95.9	97.1
	普伐他汀	98.2	97.2	91.5
加速	阿司匹林	96.3	92.8	96.5
	普伐他汀	96.1	88.9	86.2

[0442] 从表 40 可明确,6 个月的稳定性试验的结果为实施例 8 的胶囊剂的量经 6 个月没有显著变化并且维持稳定性。然而,在比较例 7 和 8 中,6 个月的加速试验后,所述量显著减少,并且认定这些制剂为不稳定的。

[0443] 尽管为了说明目的公开了本发明的优选实施方案,本领域技术人员会理解可在不偏离所附权利要求的范围和精神下进行多种修饰、添加和替换。



- 降胆固醇药小片
- 抗血栓药小片或小丸

图 1