



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101190179 B

(45) 授权公告日 2010.05.12

(21) 申请号 200610145832.8

药学杂志 16 2. 2001, 16(2), 121-123.

(22) 申请日 2006.11.20

审查员 梁敬臣

(73) 专利权人 北京利龄恒泰药业有限公司

地址 102200 北京市昌平区科技园区振兴路
9号

(72) 发明人 颜弘 叶晓辉

(51) Int. Cl.

A61K 31/155(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 47/30(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1561980 A, 2005.01.12, 全文.

CN 1413582 A, 2003.04.30, 全文.

于少云等. 微丸的进展. 中国新药杂志 8
12. 1999, 8(12), 802-806.

阳长明. 缓释与控释小丸的研究进展. 华西

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种治疗糖尿病的肠溶药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种双胍类抗糖尿病药物,特别是盐酸二甲双胍的肠溶药物组合物。该组合物具有 a. 空白丸芯;b. 双胍类抗糖尿病药物活性成分层,该活性成分层包被在空白丸芯的外部;c. 肠溶衣层,该肠溶衣层包被在双胍类抗糖尿病药物活性成分层的外部。本发明还公开了制备该药物组合物的方法。

1. 一种治疗糖尿病的药物组合物, 含有 a. 空白丸芯 ; b. 双胍类抗糖尿病药物活性成分层, 该活性成分层包被在空白丸芯的外部 ; c. 肠溶衣层, 该肠溶衣层包被在双胍类抗糖尿病药物活性成分层的外部, 所述的肠溶衣层含有高分子聚合物和增塑剂, 其中高分子聚合物选自优特奇 L100-55、邻苯二甲酸二乙酯、优特奇 RL100、优特奇 RS100 或它们的混合物, 增塑剂选自聚乙二醇、柠檬酸三乙酯或它们的混合物, 所述双胍类抗糖尿病药物活性成分层含有活性药物和粘合剂, 粘合剂选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或它们的混合物。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中所述高分子聚合物选自优特奇 L100-55。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物, 所述的增塑剂选自聚乙二醇 4000。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中的活性药物选自盐酸二甲双胍。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中的粘合剂为羟丙基甲基纤维素。

6. 根据权利要求 1 ~ 5 中任一项权利要求的药物组合物, 其中的空白丸芯为微晶纤维素丸、糖丸或淀粉丸。

7. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其中的空白丸芯为微晶纤维素丸。

8. 根据权利要求 7 的药物组合物, 其中微晶纤维素丸的粒径为 $610 \mu\text{m} \sim 750 \mu\text{m}$ 。

9. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中对丸芯喷雾上药的包衣液的组成为 :

盐酸二甲双胍	250g
羟丙基甲基纤维素 20cps	10g
滑石粉	25g
水	800ml。

10. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中对丸芯喷雾上药的包衣液的组成为 :

盐酸二甲双胍	250g
羟丙基甲基纤维素 6cps	10g
滑石粉	25g
水	800ml。

11. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中对丸芯喷雾上药的包衣液的组成为 :

盐酸二甲双胍	250g
羟丙基甲基纤维素 50cps	5g
滑石粉	25g
水	800ml。

12. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中对丸芯喷雾上药的包衣液的组成为 :

盐酸二甲双胍	250g
羟丙基甲基纤维素	20g
滑石粉	25g
水	800ml。

13. 根据权利要求 10 的药物组合物, 其中相对于 200g 载药微丸肠溶包衣的包衣液的组成为 :

优特奇 L100-55	40g
-------------	-----

聚乙二醇 4000	4g
滑石粉	8g
乙醇	500ml。

14. 根据权利要求 10 的药物组合物,其中相对于 200g 载药微丸肠溶包衣的包衣液的组成为:

优特奇 L100-55	46g
聚乙二醇 4000	4.6g
滑石粉	9.2g
乙醇	580ml。

15. 根据权利要求 10 的药物组合物,其中相对于 200g 载药微丸肠溶包衣的包衣液的组成为:

优特奇 L100-55	50g
柠檬酸三乙酯	5g
滑石粉	10g
乙醇	625ml。

16. 根据权利要求 10 的药物组合物,其中相对于 200g 载药微丸肠溶包衣的包衣液的组成为:

优特奇 L100-55	54g
聚乙二醇 4000	5.4g
滑石粉	10.8g
乙醇	675ml

17. 根据权利要求 10 的药物组合物,其中相对于 200g 载药微丸肠溶包衣的包衣液的组成为:

优特奇 L100-55	60g
聚乙二醇 4000	6g
滑石粉	12g
乙醇	750ml。

一种治疗糖尿病的肠溶药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗糖尿病的药物组合物及其制备方法。特别是涉及一种双胍类药物,尤其是盐酸二甲双胍的肠溶药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 糖尿病为常见的内分泌疾病,是继心血管疾病、癌症之后致残率、致死率最高的第三大疾病,已严重危及到人类的健康。治疗 2 型糖尿病的口服药物主要分四大类,即磺酰脲类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂及胰岛素增敏剂。双胍类药物的降血糖作用是由于抑制肠壁细胞对葡萄糖的摄取,促进糖酵解并抑制肝糖异生,其不会产生低血糖现象,在临床上被广泛推广使用,此类药物包括苯乙双胍(phenformin)、二甲双胍(metformin)及丁福明(buformin),其中应用最为普遍的就是二甲双胍,特别是二甲双胍的盐酸盐。二甲双胍具有胃刺激性,将其制备成肠溶制剂则可以有效避免其对胃粘膜的刺激,减少不良反应的发生。针对双胍类药物的肠溶制剂,现有技术中已有许多相关研究。

[0003] CN1413582A 公开了一种盐酸二甲双胍肠溶片及其制备方法,采用盐酸二甲双胍与淀粉、糊精、羟丙基纤维素等辅料混合制粒压片,再用肠溶包衣粉进行包衣。然而,肠溶片有释放度不均一的缺点。CN1561980A 公开了一种盐酸二甲双胍肠溶胶囊,是将盐酸二甲双胍与聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉等混合,采用 HPMC 制软材,制粒后、烘干、整粒后装入肠溶胶囊。这种方法制备的二甲双胍肠溶胶囊,对于肠溶胶囊壳的质量要求高,可控性差,也容易产生释放不均一的现象。因此,仍然需要一种制备方便、成本低、释放稳定、均一度好的双胍类肠溶药物组合物。

发明内容

[0004] 通过研究发现,将双胍类抗糖尿病药物加入适当的粘合剂配制成上药包衣液体,将药液喷雾于空白丸芯表面上,雾化干燥并控制包衣增重可以制备出合适载药量的载药小丸,再将载药小丸以喷雾方式采用高分子聚合物包衣,从而制得双胍类药物的肠溶微丸。这种丸芯喷雾上药的方式可以使微丸的表面球形度、粒径均一性以及成品率等达到比较理想的效果,所制得的双胍类药物的肠溶微丸释药均一,具有良好的质量可控性。采用本发明的肠溶药物组合物,解决了主药胃刺激的问题,有效降低个体差异。

[0005] 本发明的目的是提供一种双胍类抗糖尿病药物,特别是盐酸二甲双胍的肠溶药物组合物。该组合物具有 a. 空白丸芯;b. 双胍类抗糖尿病药物活性成分层,该活性成分层包被在空白丸芯的外部;c. 肠溶衣层,该肠溶衣层包被在双胍类抗糖尿病药物活性成分层的外部。其中的双胍类抗糖尿病药物包括但不限于苯乙双胍、二甲双胍和丁福明等,优选盐酸二甲双胍。

[0006] 药物活性成分层可以含有至少一种粘合剂,起到粘合活性成分与丸芯的作用,粘合剂可以是药剂领域常用的粘合剂,例如可以是纤维素及其衍生物、乙烯聚合物等高分子材料,具体品种包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯

吡咯烷酮、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、虫胶、玉米朊等或它们的混合物,优选为羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素或它们的混合物,更优选羟丙基甲基纤维素。羟丙基甲基纤维素的粘度优选可以是 3cps ~ 100cps,更优选 3cps ~ 50cps,特别优选 3cps ~ 20cps,尤其是 6cps。药物活性成分层还可以进一步含有至少一种防粘剂,具体品种包括但不限于滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁等,优选为滑石粉。

[0007] 本发明组合物的肠溶衣层含有至少一种具有阻止药物在胃液中溶出的高分子聚合物,具体品种包括但不限于优特奇 (Eudragit)L、优特奇 (Eudragit)S、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、HPMCP、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、优特奇 (Eudragit)RL、优特奇 (Eudragit)RS 或它们的混合物。优选优特奇 (Eudragit)L100-55。肠溶衣层还可以进一步包括至少一种防粘剂,具体品种包括但不限于滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁等,优选为滑石粉。肠溶衣层还可以进一步包括至少一种增塑剂,具体品种包括但不限于聚乙二醇 400-10000、柠檬酸三乙酯等,优选聚乙二醇 400-10000,最优选聚乙二醇 4000。

[0008] 本发明组合中肠溶包衣增重应为 20% ~ 50%,优选 20% ~ 40%,特别优选 20% ~ 35%,最优选 27% ~ 30%。

[0009] 本发明组合物中的空白丸芯可以市购得到,还可以采用挤出滚圆、流化床造粒等方法或本发明公开的方法制备得到,其品种包括但不限于微晶纤维素丸、糖丸、淀粉丸等,优选为微晶纤维素丸。空白芯的粒径可以 150 μm ~ 1000 μm ,优选 250 μm ~ 900 μm ,更优选 400 μm ~ 800 μm ,最优选 610 μm ~ 750 μm 。

[0010] 本发明的缓释组合物还可以进一步加入遮光剂,例如二氧化钛等;着色剂,例如柠檬黄、铁锈红等;芳香剂,例如薄荷香精、柠檬香精、桔子香精等;或甜味剂,例如阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇等。

[0011] 本发明的另一目的是提供一种双胍类抗糖尿病肠溶药物组合物的制备方法。所述制备方法包括:

[0012] a. 取活性成分、粘合剂,加入适量溶剂,在搅拌状态下加热溶解,搅拌。取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中,将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣。

[0013] b. 取包衣聚合物、增塑剂,加入适量溶剂溶解。取 a 中制备的载药微丸置于流化床一步制粒包衣锅中,将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣。

[0014] 其中,a 和 b 中还可以进一步包括包衣前在包衣液中加入防粘剂,搅拌成混悬液的步骤。

[0015] 上述方法中的溶剂可以是水、乙醇、丙二醇、氯仿、丙酮等或它们的混合物。优选水、乙醇或它们的混合物。

[0016] 本发明另一方面还进一步提供了一种适用于本发明药物组合物的空白丸芯的制备方法。

[0017] 该方法选用离心式一步制粒包衣机,用水为粘合剂,制备微晶纤维素母核。工艺条件为:粘合剂用量为辅料的 0.5 ~ 3 倍,喷浆泵转速为 10 ~ 50r/min,主机转速大于 100r/min,滚圆时间为 0.5 ~ 10 分钟。优选地,粘合剂用量为辅料的 1.1 ~ 1.2 倍,喷浆泵转速为 20 ~ 30r/min,主机转速大于 300r/min,滚圆时间为 1 分钟

[0018] 进行 10 个批次的重复操作,结果见表 1。将符合要求的微晶纤维素核芯粒子混和,作为下一步工艺研究的空白丸芯。

附图说明

[0019] 图 1 实施例 11 制备的四批盐酸二甲双胍肠溶胶囊的释放度

具体实施方式

[0020] 以下具体实施方式仅用来说明本发明,本领域技术人员在理解本发明精神的前提下,可以根据本技术领域的现有技术和公知知识对本发明进行相应变换,这些技术方案均落入本发明的范围之内。

[0021] 实施例 1:空白丸芯的制备

[0022] 取过 80 筛的微晶纤维素 400g,置于离心式一步制粒包衣锅中,以 475ml 水为粘合剂,设定主机转速为 330r/min,喷浆泵转速为 25r/min,喷枪喷气压为 0.15MPa,喷气流量为 12L/min,进行离心制粒。粘合剂加完后,底盘继续滚动 1min,形成微晶纤维素核芯粒子。60℃干燥 2 小时。

[0023] 将干燥的微晶纤维素核芯粒子过 26 目筛,取筛下部分的核芯粒子并过 35 目筛,得到粒径在 610 μm ~ 750 μm 目之间的核芯粒子,称重,计算平均成丸率为 61.8% (n = 10)。

[0024] 实施例 2:丸芯喷雾上药

[0025]	盐酸二甲双胍	250g
[0026]	羟丙基甲基纤维素 20cps	10g
[0027]	滑石粉	25g
[0028]	水	800ml

[0029] 制备过程:取盐酸二甲双胍 250g,羟丙基甲基纤维素 5g,加入水 800ml,在搅拌状态下微热溶解,包衣前缓缓加入 25g 滑石粉,搅拌成混悬液。取实施例 1 制备的空白丸芯 110g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 60℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 7.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣,包衣结束后继续干燥 2 分钟。称重,计算上药率为 94.5%,小丸粘连度为 3.4%。

[0030] 上药率% = [(微丸总重量 - 空白丸芯的量 - 粘合剂的量) / 投药量] × 100%。

[0031] 粘连度 = (包衣后微丸总重量 - 未粘连微丸的重量) / 包衣后微丸总重量 × 100%

[0032] 实施例 3:丸芯喷雾上药

[0033]	盐酸二甲双胍	250g
[0034]	羟丙基甲基纤维素 6cps	10g
[0035]	滑石粉	25g
[0036]	水	800ml

[0037] 制备过程:取盐酸二甲双胍 250g,羟丙基甲基纤维素 10g,加入水 800ml,在搅拌状态下微热溶解,包衣前缓缓加入 25g 滑石粉,搅拌成混悬液。取实施例 1 制备的 110g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 60℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 7.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣,包衣结束后继续干燥 2 分钟。称重,按实施例 2 中的方法计算上药率和粘连度,上药率为 97.6%,小丸粘连度为 2.1%。

[0038] 实施例 4:丸芯喷雾上药

[0039]	盐酸二甲双胍	250g
[0040]	羟丙基甲基纤维素 50cps	5g
[0041]	滑石粉	25g
[0042]	水	800ml

[0043] 制备过程:取盐酸二甲双胍 250g,羟丙基甲基纤维素 15g,加入水 800ml,在搅拌状态下微热溶解,包衣前缓缓加入 25g 滑石粉,搅拌成混悬液。取实施例 1 制备的空白丸芯 110g 置于微型包衣锅中,设定锅内温度为 60℃、锅转速为 30rpm,将上述药液以 4.0g/min 的速率进行上药包衣,包衣结束后继续转动 10 分钟干燥。称重,按实施例 2 中的方法计算上药率和粘连度,上药率为 94.1%,小丸粘连度为 4.8%。

[0044] 实施例 5:丸芯喷雾上药

[0045]	盐酸二甲双胍	250g
[0046]	羟丙基甲基纤维素	20g
[0047]	滑石粉	25g
[0048]	水	800ml

[0049] 制备过程:取盐酸二甲双胍 250g,羟丙基甲基纤维素 20g,加入水 800ml,在搅拌状态下微热溶解,包衣前缓缓加入 25g 滑石粉,搅拌成混悬液。取实施例 1 制备的空白丸芯 110g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 60℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 7.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣,包衣结束后继续干燥 2 分钟。称重,按实施例 2 中的方法计算上药率和粘连度,上药率为 97.5%,小丸粘连度为 2.3%。

[0050] 实施例 6:载药微丸的肠溶包衣

[0051]	载药微丸	200g
[0052]	优特奇 L100-55	40g
[0053]	聚乙二醇 4000	4g
[0054]	滑石粉	8g
[0055]	乙醇	500ml

[0056] 制备过程:称取 40g 优特奇 L100-55,4g 聚乙二醇 4000,加入乙醇 500ml,静置过夜,溶解。包衣前缓缓加入 8g 滑石粉,搅拌成混悬液。取按实施例 3 中工艺制备的载药微丸 200g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 40℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 2.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣,包衣过程中,随时调整进风温度使锅内温度保持在 35℃。结束后,物料继续流化 10 分钟,称重,增重 20%,小丸粘连度为 2.7%。照释放度测定法(中国药典 2000 年版二部附录 X D 第二法(1)),采用溶出度测定法第一法装置,以 0.1mol/L 盐酸 750ml 为溶剂,转速为每分钟 100 转,依法操作。经 120 分钟时,取溶液 10ml 滤过,作为备测溶液(1)。然后加入 37℃的 0.2mol/L 磷酸钠溶液 250ml,混匀,用 2mol/L 盐酸溶液或 2mol/L 氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值为 6.8±0.05,继续溶出 45 分钟,取溶液 10ml 滤过,作为备测溶液(2)。精密量取备测溶液(1)1ml,置 10ml 量瓶中,加 pH6.8 磷酸缓冲液至刻度,摇匀,作为供试品溶液(1),照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A),在 233nm 的波长处测定吸收度,按 C₄H₁₁N₅·HCl 的吸收系数(E₁% 1cm)为 798 计算出酸中释放量。精密量取备测溶液(2)1ml,置 50ml 量瓶

中,加 pH6.8 磷酸缓冲液稀释至刻度,摇匀。照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A),在 233nm 的波长处测定吸收度,按 $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 的吸收系数 ($E_{1\%}^{1cm}$) 为 798 计算出在缓冲液中的释放量。经测定,2 小时酸中释放量 17.48%,45 分钟碱中释放量 99.69%。

[0057] 实施例 7:载药微丸的肠溶包衣

[0058] 载药微丸 200g

[0059] 优特奇 L100-55 46g

[0060] 聚乙二醇 4000 4.6g

[0061] 滑石粉 9.2g

[0062] 乙醇 580ml

[0063] 制备过程:称取 46g 优特奇 L100-55,4.6g 聚乙二醇 4000,加入乙醇 580ml,静置过夜,溶解。包衣前缓缓加入 9.2g 滑石粉,搅拌成混悬液。取按实施例 3 中工艺制备的载药微丸 200g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 40℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 2.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣,包衣过程中,随时调整进风温度使锅内温度保持在 35℃。结束后,物料继续流化 10 分钟,称重,增重 23%,小丸粘连度为 2.5%。按照实施例 6 中的方法,对样品进行释放度测定。2 小时酸中释放量 12.33%,45 分钟碱中释放量 99.84%。

[0064] 实施例 8:载药微丸的肠溶包衣

[0065] 载药微丸 200g

[0066] 优特奇 L100-55 50g

[0067] 柠檬酸三乙酯 5g

[0068] 滑石粉 10g

[0069] 乙醇 625ml

[0070] 制备过程:称取 50g 优特奇 L100-55,5g 聚乙二醇 4000,加入乙醇 625ml,静置过夜,溶解。包衣前缓缓加入 10g 滑石粉,搅拌成混悬液。取按实施例 3 中工艺制备的载药微丸 200g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 40℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 2.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣,包衣过程中,随时调整进风温度使锅内温度保持在 35℃。结束后,物料继续流化 10 分钟,称重,增重 25%,小丸粘连度为 2.8%。按照实施例 6 中的方法,对样品进行释放度测定。2 小时酸中释放量 9.81%,45 分钟碱中释放量 99.80%。

[0071] 实施例 9:载药微丸的肠溶包衣

[0072] 载药微丸 200g

[0073] 优特奇 L100-55 54g

[0074] 聚乙二醇 4000 5.4g

[0075] 滑石粉 10.8g

[0076] 乙醇 675ml

[0077] 制备过程:称取 54g 优特奇 L100-55,5.4g 聚乙二醇 4000,加入乙醇 675ml,静置过夜,溶解。包衣前缓缓加入 10.8g 滑石粉,搅拌成混悬液。取按实施例 3 中工艺制备的载药微丸 200g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 40℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 2.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣,包衣过程

中,随时调整进风温度使锅内温度保持在 35℃。结束后,物料继续流化 10 分钟,称重,增重 27%,小丸粘连度为 2.9%。按照实施例 6 中的方法,对样品进行释放度测定。2 小时酸中释放量 1.20%,45 分钟碱中释放量 99.25%。

[0078] 实施例 10:载药微丸的肠溶包衣

[0079] 载药微丸 200g

[0080] 优特奇 L100-55 60g

[0081] 聚乙二醇 4000 6g

[0082] 滑石粉 12g

[0083] 乙醇 750ml

[0084] 制备过程:称取 60g 优特奇 L100-55,6g 聚乙二醇 4000,加入乙醇 750ml,静置过夜,溶解。包衣前缓缓加入 12g 滑石粉,搅拌成混悬液。取按实施例 3 中工艺制备的载药微丸 200g 置于流化床一步制粒包衣锅中,设定进风温度为 40℃、空气压力为 0.35bar、雾化压力为 1.5bar、喷液速率为 2.5g/min。将上述药液在搅拌状态下进行肠溶包衣,包衣过程中,随时调整进风温度使锅内温度保持在 35℃。结束后,物料继续流化 10 分钟,称重,增重 30%,小丸粘连度为 4.4%。按照实施例 6 中的方法,对样品进行释放度测定。2 小时酸中释放量 1.04%,45 分钟碱中释放量 99.37%。

[0085] 实施例 11 工艺重现性试验

[0086] 按照实施例 9 的处方和工艺,又进行了 4 批盐酸二甲双胍肠溶微丸胶囊的制备,并考察了它们的基本性质和质量,四批样品各项指标基本一致,说明该处方和工艺具有较好的重现性,详见表 1。

[0087] 表 1 盐酸二甲双胍肠溶微丸胶囊的处方和工艺重现性试验结果

[0088]

批号	制备规模 粒/批	投料量 (g)	成品率 (%)	装量 mg/粒	释放度 %		含量 (%)
					酸中释放量	碱中释放量	
1	1500	375	96.5	479~521	1.65	98.78	100.29
2	1500	375	97.1	482~510	1.18	98.50	101.01
3	1500	375	97.7	482~518	2.27	97.42	100.90
4	1500	375	98.1	472~522	2.08	98.28	100.89

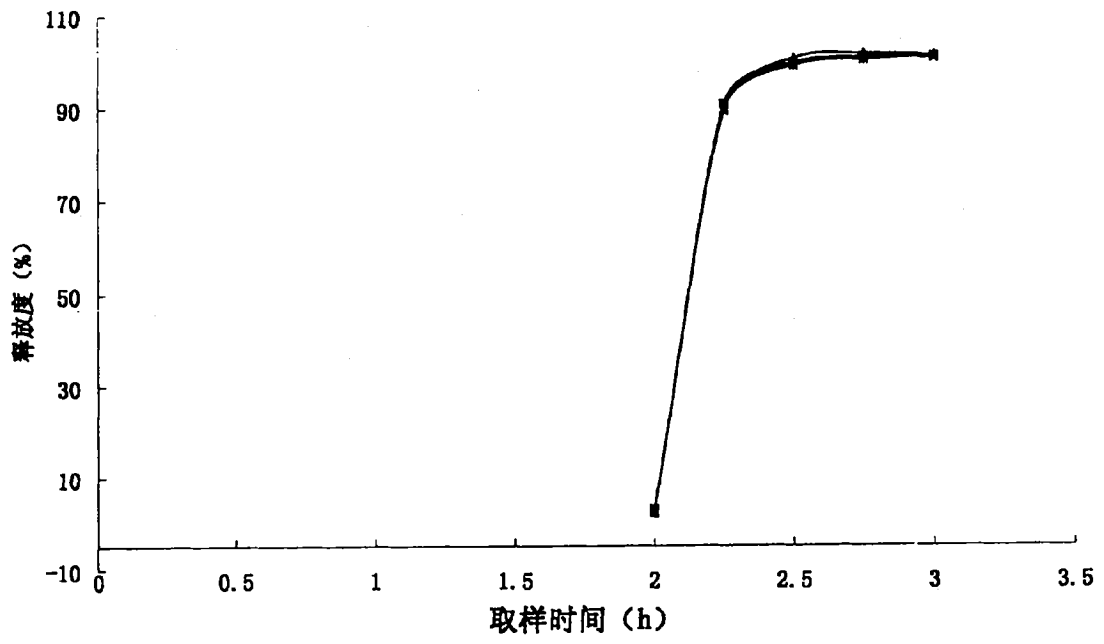


图 1