

### 技术领域

本发明属于药物制备技术领域，具体涉及一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法。

### 背景技术

卡巴匹林钙为乙酰水杨酸钙与脲的络合物，具有解热、镇痛、抗炎及抑制血小板聚集作用，预防各种原因引起的血栓。口服吸收迅速，起效快，生物利用度高。其解热镇痛作用更强。由于卡巴匹林钙对胃黏膜有较强的刺激作用，长期大剂量服用会造成胃溃疡和胃出血，而且剂量越大，不良反应程度越严重。因此，选择合适的剂型将有利于减少卡巴匹林钙对胃肠道的不良反应。目前片剂仍为卡巴匹林钙的主要剂型，但片剂进入人体后在胃中崩解、溶出，对胃黏膜会造成损伤，也有研究人员开发出了散剂、栓剂等剂型，其中，散剂存在保存时间较短且药效持续时间较短的问题；栓剂的制造工艺复杂，且与阿司匹林栓相比无明显药代动力学上的优势。此外，关于卡巴匹林钙的研究目前主要集中在药效、毒理学、抵抗等方面，而关于剂型的进展研究却鲜有报道。

### 发明内容

有鉴于此，本发明旨在提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法以解决上述问题。本发明的技术方案为：

第一个方面，本发明提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法，包括以下步骤：

(1) 将卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素分别粉碎后过筛，混合均匀；

(2) 在步骤(1)的混合物中加入 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液混合均匀后制粒，并烘干及整粒；

(3) 将丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油、95%的乙醇制成包衣液，然后采用该包衣液对整粒完毕的颗粒进行包衣，之后干燥，即得。

在本发明的一些实施例中，所述步骤(1)中卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素的质量比为 1：(0.3~0.5)：(0.05~0.08)：(0.05~0.08)。

本发明优选地，所述步骤(1)中卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素的质量比为 1：0.4：0.064：0.064。

本发明优选地，所述步骤(1)中粉碎后过 100 目筛。

在本发明的一些实施例中，所述步骤(2)中 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液的加入量为所述混合物质量的 3~4%。

本发明优选地，所述步骤(2)中 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液的加入量为所述混合物质量的 3.3%。

本发明优选地，所述步骤(2)中烘干的参数控制为：温度为 45~50℃，烘至颗粒含水量为 3.0~3.5%。

本发明优选地，所述步骤(2)中整粒采用 16 目筛网。

在本发明的一些实施例中，所述步骤(3)中包衣处理的过程控制为：包衣液质量体积浓度为 5~10%，包衣液中丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油的质量比为 (2~3)：(2~3)：2，包衣温度为 30~40℃，雾化压力为 1~2bar，喷枪速度为 0.5~1.0mL/min，包衣厚度控制在不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过 15%。

本发明优选地，所述步骤(3)中包衣处理的过程控制为：包衣液质量体积浓度为 8%，包衣液中丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油的质量比为 3：3：2，包衣温度为 36℃，雾化压力为 1.0bar，喷枪速度为 0.8mL/min，包衣厚度

控制在不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过 10%。

本发明优选地，所述步骤（3）中选择 100 目筛网进行筛分。

在本发明的一些实施例中，所述步骤（3）中干燥温度为 40~45℃，干燥时间为 1~2h。

第二个方面，本发明提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒，是采用上述制备方法获得。

本发明的有益效果是：本发明的卡巴匹林钙肠溶颗粒是发挥卡巴匹林钙药效的有效剂型，可以避免药物对胃有直接刺激或药物在胃液中分解失效，肠溶衣在胃液中酸性条件下不溶解，而在碱性条件下可溶解释放出药物有效成分。卡巴匹林钙肠溶衣颗粒可防止卡巴匹林钙在胃内分解失效，避免对胃的刺激或者控制药物在肠道内定位释放。实验发现，肠溶衣颗粒型对胃黏膜的影响显著优于普通，而且摄入食物不影响肠道对肠溶颗粒的吸收，在进食情况下肠溶颗粒中卡巴匹林钙的吸收效果较好。面向所有食品动物养殖场，应用广泛，具备强大的市场竞争力。本发明通过优化选材以及制备工艺，在降低卡巴匹林钙制剂产品成本的同时最大化疗效，具有更广大的受众群体，并为目前的食品动物养殖提供动医方案。

### 具体实施方式

在本发明的描述中，需要说明的是，实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

下面结合附图和具体的实施例对本发明做进一步详细说明，所述是对本发明的解释而不是限定。

### 实施例1

本实施例提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法，包括以下步骤：

(1) 将卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素按照质量比为 1: 0.4: 0.064: 0.064 配料, 分别粉碎后过 100 目筛, 混合均匀;

(2) 在步骤(1)的混合物中加入 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液混合均匀后制粒, 羟丙甲纤维素水溶液的加入量为所述混合物质量的 3.3%, 于 50℃烘干至含水量为 3.5%, 然后整粒;

(3) 将丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油按照质量比为 3: 3: 2 配料, 用 95%的乙醇制成质量体积浓度为 8%的包衣液, 然后采用该包衣液对整粒完毕的颗粒进行包衣, 包衣温度为 36℃, 雾化压力为 1.0bar, 喷枪速度为 0.8mL/min, 之后于 40℃干燥 1.5h, 即得。

### 实施例 2

本实施例提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 将卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素按照质量比为 1: 0.3: 0.08: 0.08 配料, 分别粉碎后过 100 目筛, 混合均匀;

(2) 在步骤(1)的混合物中加入 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液混合均匀后制粒, 羟丙甲纤维素水溶液的加入量为所述混合物质量的 3.0%, 于 50℃烘干至含水量为 3.0%, 然后整粒;

(3) 将丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油按照质量比为 2: 3: 2 配料, 用 95%的乙醇制成质量体积浓度为 10%的包衣液, 然后采用该包衣液对整粒完毕的颗粒进行包衣, 包衣温度为 40℃, 雾化压力为 2.0bar, 喷枪速度为 1.0mL/min, 之后于 45℃干燥 1h, 即得。

### 实施例 3

本实施例提供一种卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 将卡巴匹林钙、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素按照质量比为 1: 0.5: 0.05: 0.05 配料, 分别粉碎后过 100 目筛, 混合均匀;

(2) 在步骤(1)的混合物中加入 5wt%的羟丙甲纤维素水溶液混合均匀后

制粒，羟丙甲纤维素水溶液的加入量为所述混合物质量的 3.5%；于 50℃烘干至含水量为 3.3%，然后整粒；

(3) 将丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油按照质量比为 3: 2: 2 配料，用 95% 的乙醇制成质量体积浓度为 5% 的包衣液，然后采用该包衣液对整粒完毕的颗粒进行包衣，包衣温度为 30℃，雾化压力为 1.5bar，喷枪速度为 0.5mL/min，之后于 40℃干燥 2h，即得。

### 实施例 4

本发明还进行了一系列实验参数、试剂等的考察实验，获得了卡巴匹林钙肠溶颗粒的最终制备方案，具体如下：

#### 1 材料方法

##### 1.1 试验材料

(1) 试验仪器：湿法制粒机、包衣锅、溶出仪、高效液相色谱仪等。

(2) 试验药品：卡巴匹林钙、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、碳酸钙、硫酸钡、羟丙甲纤维素溶液、丙烯酸树脂 II、丙烯酸树脂 III、蓖麻油等。

#### 2 卡巴匹林钙肠溶颗粒的制备

##### 2.1 颗粒内芯辅料的筛选

###### (1) 黏合剂的筛选

按卡巴匹林钙与微晶纤维素填充剂按照质量比为 1: 0.5 投入高速搅拌机，混合均匀后，分别以卡巴匹林钙质量的 3%、5%、8% 称取低取代羟丙基纤维素，分别配制成浓度为 3%、5% 和 8% 的溶液作为黏合剂，高速搅拌制粒，使颗粒大小适当、均匀。将颗粒置烘箱 (<60℃) 中干燥，干燥后用 30~50 目标准筛整粒，以粒度合格率[ $\text{粒度合格率} = \frac{\text{合格颗粒质量}}{\text{原料药质量} + \text{辅料质量}} \times 100\%$ ]、颗粒成型性及制粒难易程度（制粒过程中不时取少量颗粒用手捏触感来评价颗粒黏度和硬度），且烘干后用手掰的方式再次评价其硬度为指标，每个处方重复 2 次，考察辅料对颗粒制备的影响。

## 说明书

表 1 颗粒内芯黏合剂的筛选结果

低取代羟丙基纤维素浓度/%	上药率	颗粒成型及制粒难易程度	粒度合格率/%
3	83.24	颗粒圆整，细粉较多，颗粒松散	59.3
5	93.89	颗粒圆整，黏度较大，较硬	65.6
8	93.95	颗粒圆整，细粉较多，颗粒松散	58.5

结果显示，随着低取代羟丙基纤维素用量增加，上药率有所提高，但低取代羟丙基纤维素用量从 5%增加到 8%时，上药率无显著差异，从颗粒成型及制粒难易程度、粒度合格率等角度综合考虑，选择低取代羟丙基纤维素用量为卡巴匹林钙质量的 5~8%。

### （2）崩解剂的筛选

为保证在 pH6.8 的人工肠液中所制备的卡巴匹林钙肠溶微丸，当肠溶衣膜破裂时，丸芯中药物不受包衣性质的影响而迅速溶出，从而达到肠溶制剂在人工肠液中 1h 内累计释放百分数大于 70%的要求，考虑制备卡巴匹林钙速释丸芯。以微晶纤维素作为填充剂，分别以低取代的羟丙基纤维素，羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、硫酸钡、碳酸钙作为崩解剂，采用挤出滚圆法制备卡巴匹林钙速释丸芯，于 60℃烘箱干燥 12h，筛分法得到 0.45-0.6mm 的丸芯，收集，称重，计算收率，并测定其释放度。按《中国兽药典》2015 版附录规定，称取适量微丸，置转篮中，释放介质 900mL，转速  $100\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，介质温度为  $(37.0\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 。分别于 2、5、8、10、20min 取样 5mL，0.8 $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，并即时补加同温介质 5mL，样品溶液在 276nm 处测定吸收度，计算药物累积释放百分数。

## 说 明 书

表 2 颗粒崩解剂的筛选结果

崩解剂	收率/%	完全释放所需时间 100%/min
交联聚维酮	22.076±1.3	10±0.3
硫酸钡	25.695±0.5	8±0.5
碳酸钙	18.949±1.2	5±0.2
羧甲基淀粉钠	34.194±3.7	5±0.1
羟丙基纤维素	16.705±2.3	2±0.3

以交联聚维酮作为崩解剂的处方释放最快，但其收率最低，见表 2。以碳酸钙，及羧甲基淀粉钠作为崩解剂的处方释放完全时所需时间均为 5min 左右，但 CMs—Na 收率最高，为(34.194±3.7)%。综合考虑，确定羧甲基淀粉钠作为卡巴匹林钙速释丸芯的崩解剂。

### (3) 包衣制备的选材优化

根据以上试验获得的结果，进一步选择丙烯酸树脂 II、III 号(A)，蓖麻油(B)为包衣组成，选择 L9(3<sup>2</sup>)正交试验表，设计正交试验如表 3。包衣后，按中国兽药典(2015 年版二部附录 63 页附录 XA)崩解时限项下方法测定选择光洁度、操作难度、崩解时限为考察指标，综合打分，结果见表 3。

表 3 L<sub>9</sub>(3<sup>2</sup>) 正交试验表[g · (100mL)]

	A	B
	4.5:1.	0
	5	
	4:2	2
	3:3	4
总 I <sub>1</sub>	500	240
I <sub>2</sub>	550	670

## 说 明 书

分 I <sub>3</sub>	530	670
R	50	430

由表 3 可知，包衣液最佳处方为：A3B3，即：丙烯酸树脂 II 号 3g，丙烯酸树脂 III 号 3g，蓖麻油 2g，95%乙醇制为质量体积浓度为 8%的包衣液。此处方操作时不易粘锅，包衣片表面光洁。0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸液中释放度<5，pH5.8 磷酸盐缓冲液中释放度>90(中国药典 2015 年版二部附录 XD 第二法)。建议包衣液中丙烯酸树脂 II 号、丙烯酸树脂 III 号、蓖麻油的质量比为 (2~3) : (2~3) : 2。

### (4) 包衣工艺的考察

在选定包衣材料后，在包衣工艺方面，选取物料温度(A)、雾化压力(B)及喷液速度(C)为影响因素，以是否粘连、颗粒大小均一度和表面色泽均匀与否为考察指标，采用 L9(34)正交表设计试验，分别按好、中、差分级，好 2 分、中 1 分、差 0 分，因素水平、综合评分(即三个指标实际总分与满分总和的百分比)结果和方差分析分别见表 4~6。方差分析结果表明各因素均无显著差异；由直观分析可知，影响微丸外观综合评分的因素顺序为 A>C>B，综合分析，A2：B1：C2 为微丸包衣最佳的工艺条件：物料温度为 36℃、雾化压力为 1.0bar 及喷枪速度为 0.8ml·min<sup>-1</sup>。建议包衣温度为 30~40℃，雾化压力为 1~2bar，喷枪速度为 0.5~1.0mL/min。通过对处方及包衣工艺进行优化，载药微丸上药均匀且上药率高。

表 4 包衣工艺因素水平

水平	因素		
	A	B	C
	物料温度	雾化压力	喷液速度
	(℃)	(bar)	(ml·min <sup>-1</sup> )
1	32	1.0	0.5



# 说 明 书

2	36	1.5	0.8
3	40	2.0	1.2

表 5 包衣工艺正交试验结果

编号	A	B	C	粘连	颗粒大小均一	光洁度	综合评分 (%)
1	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	0	2	2	66.67
2	A <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	0	1	2	50
3	A <sub>1</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	0	1	0	16.67
4	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	1	2	2	83.33
5	A <sub>2</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	2	2	1	83.33
6	A <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	1	2	1	66.67
7	A <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	1	0	1	33.3
8	A <sub>3</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	1	0	0	16.67
9	A <sub>3</sub>	B <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	1	1	1	50
K <sub>1</sub>	133.34	183.3	150.01				
K <sub>2</sub>	233.33	150	183.33				
K <sub>3</sub>	99.97	133.34	133.3				
R	133.36	49.96	50.03				

注：K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>是指 A、B、C 三个影响因素在水平 1、2、3 综合评分（%）的总和。

表 6 包衣方差分析

方差来源	离均差平方和	自由度	F	P
A	3210.72	2	2.67	>0.05
B	431.38	2	0.36	>0.05

## 说 明 书

C	432.49	2	0.36 >0.05
误差	1203.63	2	

注：  $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

### 3 制备工艺的优化

#### 3.1 制粒筛网目数的选择

在确定小节 2 的各项参数后，将软材通过筛网，制得粗细适宜，松紧适中的颗粒，所制得颗粒应在轻轻颠簸的情况下不碎，细粉少，颗粒大小整齐，无长条。制粒时采用的是湿法制粒机用以将潮湿的粉料研制成所需的颗粒。主要特点是筛网装拆简易，还可适当调节松紧。七角滚筒拆卸方便、容易清洗。机械传动系统全部封闭在机体内，并附有润滑系统，整机运转平稳，可满足工业化大生产的要求。筛网的目数对所制颗粒性质影响较大，故对制粒时所选筛网目数进行考察，结果见表 7。

表 7 原辅料经不同型号筛网对颗粒的影响

筛网 数目	脆碎 度	重量差异限度 (%)	释 放 度 (%)	释 放 度 RSD(%)	含 量 (%)	外观
60	0.26	-0.66-0.69	94.4	0.58	99.0	外观光洁， 色泽均匀
80	0.24	-0.59-0.64	99.5	0.65	99.3	外观光洁， 色泽均匀
100	0.23	-0.56-0.62	99.6	0.56	99.8	外观光洁， 色泽均匀

由上表可见，所用筛网目数过低时，所制得的颗粒较大，且不均匀，制得的片剂片重差异较大，所用筛网目数过高时，制得的颗粒较小，细粉量较多，会导致颗粒的流动性不好，由表可见，当制粒时，筛网目数为 100 时，所制得

的颗粒均匀，大小适宜，流动性较好，因此选择 100 目筛作为制粒时所用的筛网。

### 3.2 湿颗粒的干燥温度选择

软材制成湿颗粒后应尽快干燥，因放置易使湿颗粒产生结块现象。本试验所用的是电热恒温鼓风干燥箱，干燥时，将湿颗粒平铺于烘盘上，厚度适中，最好控制在 1cm 左右，厚度过厚会导致干燥不充分，干燥过程中需要定时翻动，并且需定时交换上下烘盘，使受热均匀，翻动时应注意动作轻柔，以免破坏颗粒，产生过多细粉，应待颗粒达到 6 成以上干时再进行翻动。干燥温度的控制是干燥过程中最重要的影响因素，故需要对干燥温度进行考察，考察结果见表 8。

表 8 干燥温度对颗粒的影响

干燥温度 (℃)	颗粒干燥情况
40	干燥时间过长，且干燥后的颗粒内部含水量过低，颗粒易碎
50	干燥时间适宜，颗粒均匀，干颗粒的水份控制在 3.0%~3.5%
60	干燥过快，颗粒外表干硬，内部残留水份较多

由试验结果可见，干燥温度过高过低都会导致颗粒的干燥效果不理想，温度过低干燥时间过长，颗粒易过干，产生细粉；温度过高会导致干燥过快，外部迅速干燥，而且内部潮湿，导致残留水份过多，在 50℃ 时干燥，干燥速度适宜，克服了外部干燥过快导致的内部水份过多，及干燥过干导致的细粉过多现象，所以，确定干燥温度优选为 50℃。本发明的可选范围为 45~50℃。

### 3.3 颗粒含水量的考察

颗粒的含水量对质量会产生很大的影响，适宜的含水量有助于成形，且有助于提高颗粒硬度，有利于颗粒的包衣，含水量过多或过少都会影响颗粒的质

量，含量过多会导致颗粒易发生变质，外观发生变化，含量过少，物料过于干燥，弹性增大，不利于成型，因此对颗粒的含水量进行考察，结果如表 9。

表 9 含水量对颗粒的影响

水分含量 (%)	外观	硬度 (N)	RSD (%)
2.5-3.0	易裂开	50	5.24
3.0-3.5	光滑，平整	94	4.39
3.5-4.0	易发生粘冲	62	4.97

由表 9 可见，颗粒的含水量对硬度会产生较大影响，适宜的水份可增加塑性，以减少颗粒弹性，水份有足够的偶极距，能在粒子间起特殊的桥梁作用以保证分子间的内聚力，水份过多，会导致颗粒的粘性增加，产生粘冲现象，导致外观不平整，含量不准确，水份过少会导致颗粒粘性过低，易发生细粉增多现象。因此，选择控制水份在 3.0%~3.5%，以保证颗粒质量。

### 3.4 整粒的筛网目数考察

在干燥的过程中，难以避免有些颗粒会结成小块，需过筛整粒，使颗粒均匀。颗粒干燥过程会失去水份，颗粒体积变小，一般选择整粒的筛网目数应略高于制粒时候筛网目数，筛网目数过高会导致颗粒遭到破坏，细粉过多，若目数过低会导致颗粒不均匀，因此要对整粒时候筛网目数进行考察，结果见表 10。

表 10 不同型号筛网对制粒的影响

筛网数目	片重差异限度 (%)	制得颗粒的性质
12	-6.64-6.21	颗粒过大，不均匀
14	-3.29-3.34	颗粒较大，不均匀
16	-0.56-0.49	颗粒大小适宜且均匀
18	-0.76-0.66	颗粒较小，细粉量过多

结果表明，整粒时的筛网目数会对片剂质量造成影响，目数过低，整粒不均，颗粒较大，易产生麻面现象;若目数过高，会造成细粉过多，压片成型性不好，由表可知，16 目筛整粒，所得颗粒大小均匀，细粉量适中，所得片剂外观平整光洁，因此选择 16 目筛作为整粒时的筛网。

## 实施例 5

### 本发明制备的卡巴匹林钙肠溶颗粒质量检测

#### (1) 溶出度检测

卡巴匹林钙肠溶颗粒为乙酰水杨酸钙与豚的络合物，具有解热、镇痛、抗炎及抑制血小板聚集作用，预防各种原因引起的血栓。口服吸收迅速，起效快，生物利用度高。其解热镇痛作用更强。由于卡巴匹林钙对胃黏膜有较强的刺激作用，长期大剂量服用会造成胃溃疡和胃出血，而且剂量越大，不良反应程度越严重。因此，选择合适的剂型将有利于减少卡巴匹林钙对胃肠道的不良反应。动物的消化系统与人类相似，胃肠道内的酸碱环境从胃到十二指肠到直肠逐渐升高，胃酸的 pH 值一般为 2~4，肠液的 pH 值一般为 6~7.5。卡巴匹林钙在酸性条件下极易水解，对胃黏膜的刺激性大，但肠溶包衣能耐胃酸，在肠道能迅速崩解释放药物，减少了对胃的刺激。

溶出度检测的具体过程如下：

分别取适量 10g、20g、30g 的实施例 1 获得的卡巴匹林钙肠溶颗粒和卡巴匹林钙可溶性粉置入不同的烧杯里，依次编号 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>，先在 0.1mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液中溶出 1h，再往里加入缓冲物质至溶液中性溶出 1h，测定酸中和缓冲物质中的溶出量。结果如表 1 所示。

	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>
酸中溶出量 (%)	6.01	6.03	6.05	87.35	87.78	87.57

## 说明书

缓冲物质中溶出量（%）	84.07	84.01	84.55	91.87	92.01	91.93
-------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

从表 1 中可见与卡巴匹林钙可溶性粉相比，本产品<sub>1</sub>在酸中的溶出度不高，在近中性的溶液中溶出度高，对胃黏膜的刺激性更小。

（2）粒度检测：不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过 10%。

（3）释放度检测：酸中溶出量除另有规定外，分别量取 0.1mol/L 盐酸溶液 750ml 置各溶出杯内，实际量取的体积与规定体积的偏差应在±1%范围之内，待溶出介质温度恒定在 37℃±0.5℃，取供试品 6 片（粒）分别投入转篮或溶出杯中（当品种项下规定需要使用沉降篮时，可将胶囊剂先装入规定的沉降篮内；品种项下未规定使用沉降篮时，如胶囊剂浮于液面，可用一小段耐腐蚀的细金属丝轻绕于胶囊外壳），注意避免供试品表面产生气泡，立即按各品种项下规定的转速启动仪器，2 小时后在规定取样点吸取溶出液适量，滤过，自取样至滤过应在 30 秒钟内完成。按各品种项下规定的方法测定，计算每片（粒）的酸中溶出量。缓冲液中溶出量 弃去上述各溶出杯中酸液，立即加入温度为 37℃±0.5℃的磷酸盐缓冲液（pH6.8）（取 0.1mol/L 盐酸溶液和 0.2mol/L 磷酸钠溶液，按 3：1 混合均匀，必要时用 2mol/L 盐酸溶液或 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8）900ml，或将每片（粒）转移入另一盛有温度为 37℃±0.5℃的磷酸盐缓冲液（pH6.8）900ml 的溶出杯中，进行测定。除另有规定外，符合下述条件之一者，可判为符合规定：

酸中溶出量 ①6 片（粒）中，每片（粒）的溶出量均不大于标示量的 10%；

②6 片（粒）中，有 1~2 片（粒）大于 10%，但其平均溶出量不大于 10% 。

缓冲液中溶出量 ①6 片（粒）中，每片（粒）的溶出量按标示量计算均不低于规定限度（Q）；除另有规定外，Q 应为标示量的 70%；

② 6 片（粒）中仅有 1~2 片（粒）低于 Q ，但不低于 Q-10%，且其平均溶出量不低于 Q；

③6 片（粒）中如有 1~2 片（粒）低于 Q，其中仅有 1 片（粒）低于 Q-10%，但不低于 Q-20%，且其平均溶出量不低于 Q 时，应另取 6 片（粒）复试；初、复试的 12 片（粒）中有 1~3 片（粒）低于 Q，其中仅有 1 片（粒）低于 Q-10%，但不低于 Q-20%，且其平均溶出量不低于 Q。

以上结果判断中所示的 10%、20%是指相对于标示量的百分率（%）。经本发明制备的卡巴匹林钙肠溶颗粒释放率检测合格率为 100%。

（4）溶化性检测：取本发明制备的产品 10g，加热水 200ml，搅拌 5 分钟，立即观察，可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊，均不得有异物。

（5）微生物限度检测：《中国药典》2015 规定非无菌药品的需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数照“非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）”检查；非无菌药品的控制菌照“非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法（通则 1106）”检查。各品种项下规定的需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数标准解释如下：  
 $10^1\text{cfu}$ ：可接受的最大菌数为 20；

$10^2\text{cfu}$ ：可接受的最大菌数为 200；

$10^3\text{cfu}$ ：可接受的最大菌数为 2000；依此类推。

本品的需氧菌总数为  $10^3\text{cfu/g}$ ，霉菌和酵母菌总数为  $10^2\text{cfu/g}$ ，控制菌不得检出大肠埃希菌(1g)。经本发明制备的卡巴匹林钙肠溶颗粒微生物限度检测合格率为 100%。

（6）含量测定与含量均匀度检测：取本发明制备的产品 10 份，照规定的方法，分别测定每一个单剂以标示量为 100 的相对含量  $x_i$ ，求其均值  $\bar{X}$  和标准差 S

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$
 ) 以及标示量与均值之差的绝对值 A (  $A = |100 - \bar{X}|$  )。需满足  $A+2.2S \leq L$ ，则供试品的含量均匀度符合规定，若  $A+2.2S > L$ ，且  $A+S < L$ ，则应另取本品 20 份复试。

综上，本发明的卡巴匹林钙肠溶颗粒是发挥卡巴匹林钙药效的有效剂型，可以

避免药物对胃有直接刺激或药物在胃液中分解失效，肠溶衣在胃液中酸性条件下不溶解，而在碱性条件下可溶解释放出药物有效成分。卡巴匹林钙肠溶衣颗粒可防止卡巴匹林钙在胃内分解失效，避免对胃的刺激或者控制药物在肠道内定位释放。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。