

[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 200810121978.8

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 1 日

[11] 公开号 CN 101396348A

[22] 申请日 2008.10.25

[21] 申请号 200810121978.8

[71] 申请人 浙江华义医药有限公司

地址 322002 浙江省义乌市南工业区

[72] 发明人 杨佐强 王井明 饶新堂 王宏亮

楼庆明

[74] 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有限
公司

代理人 吴巧玲

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

一种奥美拉唑肠溶微丸

[57] 摘要

本发明涉及一种奥美拉唑肠溶微丸，包括由药用赋形剂组成的空白丸芯、以奥美拉唑为活性成分的主药层、以及由丙烯酸树脂类物质和其它药用赋形剂组成的肠溶层，所述空白丸芯由淀粉和蔗糖制成；奥美拉唑主药层包覆在空白丸芯上，由奥美拉唑活性成分和可药用赋形剂制成，不含抗酸剂和表面活性剂，奥美拉唑活性成分采用粒径为 100 ~ 500 纳米的粉末；所述的肠溶层与主药层之间设置有隔离层。 本发明奥美拉唑肠溶微丸产品稳定性好，粒径 0.5 ~ 1.5mm，释放速度稳定，且不含抗酸剂、表面活性剂和有机溶媒，有利于人体健康和安全。

1. 一种奥美拉唑肠溶微丸，包括由可药用赋形剂组成的空白丸芯、以奥美拉唑为活性成分的主药层、以及由共聚物类物质和其它药用赋形剂组成的肠溶层，其特征在于奥美拉唑主药层包覆在空白丸芯上，由奥美拉唑活性成分和可药用赋形剂制成，不含抗酸剂和表面活性剂，奥美拉唑活性成分采用粒径为 100~500 纳米的粉末；所述的肠溶层与主药层之间设置有隔离层，隔离层不含疏水性物质，以羟丙基甲基纤维素或聚维酮或蔗糖粉为粘合剂，以淀粉、蔗糖和滑石粉为药用赋形剂，包覆以奥美拉唑为活性成分的主药层外。

2. 根据权利要求 1 所述的奥美拉唑肠溶微丸，其特征在于所述空白丸芯由淀粉和蔗糖制成，其中淀粉和蔗糖的重量比为 1.5~5.0 : 5.0~8.5，空白丸芯直径控制在 0.5~0.9mm。

3. 根据权利要求 1 所述的奥美拉唑肠溶微丸，其特征在于所述的奥美拉唑主药层中采用的赋形剂为乳糖、淀粉，以最终成药奥美拉唑肠溶微丸的重量计，赋形剂的用量为 20%~47%，奥美拉唑为 5%~15%。

4. 根据权利要求 1 或 3 所述的奥美拉唑肠溶微丸，其特征在于所述的奥美拉唑肠溶微丸，直接为 0.5~1.5mm。

5. 根据权利要求 1 所述的奥美拉唑肠溶微丸，其特征在于所述的隔离层中羟丙基甲基纤维素或聚维酮、淀粉、蔗糖和滑石粉的用量是奥美拉唑肠溶微丸最终成药重量的 20%~49%。

6. 根据权利要求 1 所述的奥美拉唑肠溶微丸，其特征在于所述的肠溶层不含疏水性物质，以丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸二乙酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸二乙酯中的任意一种为粘合剂，以淀粉、蔗糖、聚维酮、滑石粉、聚乙二醇、硬脂酸镁、癸二酸二丁酯、硬脂酸、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、乳糖、淀粉中的任意一种或两种为药用辅料，采用喷液上粉的方法在隔离层外逐层包衣，制成含药微丸。

一种奥美拉唑肠溶微丸

（一）技术领域：本发明涉及一种口服的化学药物肠溶制剂，具体涉及一种奥美拉唑肠溶微丸制剂。

（二）背景技术：奥美拉唑是瑞典阿斯特拉公司创制的第一个质子泵抑制剂，能特异性地作用于胃粘膜壁细胞，降低壁细胞中的 H^+ , K^+ -ATP酶的活性，从而抑制基础胃酸和刺激引起的胃酸分泌。1988年以洛赛克为商品名在瑞典首先上市。

奥美拉唑在酸性条件下不稳定，在碱性条件相对稳定，而且pH值越高，稳定性越好，如pH为4时，降解半衰期几分钟，pH为6.5时，降解半衰期达18小时，pH为10时，降解半衰期达三百多天，故奥美拉唑需制成肠溶制剂才能避免其降解。

此外，上述化合物稳定性还受湿、热、有机溶剂以及某种程度受光的影响。

在WS-A4786505中描述了奥美拉唑肠溶衣片剂，所述制剂包含有奥美拉唑的碱性片芯、隔离层和肠溶衣层。WO96/01624公开了由含有质子泵抑制剂的肠溶微粒制备的片剂。WO98/52564公开了质子泵抑制剂颗粒，包含活性成分与碱性物质相结合的层，由疏水性物质组成的屏障层和肠溶包衣层，疏水性物质是聚烷基硅氧烷、矿物油、硬脂酸、氧化镁、硬脂酸镁，碱性物质是氨水、氢氧化铵或碳酸铵。

奥美拉唑从药用制剂中释放的速度可能影响奥美拉唑吸收到体循环的总程度。为了提高含有质子泵抑制剂贮存期的稳定性，一般在制剂中添加碱性物质和疏水性物质。然而疏水性物质等屏障层，尤其是氧化镁、氢氧化镁、氢氧化铝、硬脂酸镁等直接较大量应用，将对服药患者身体健康带来不良影响。同时影响活性成分从奥美拉唑微粒中释放的百分量和释药

速率及释药均匀性，影响疗效。

此外，在现有文献和技术中存在使用较大量的表面活性剂，如十二烷基硫酸钠，目的在于提高奥美拉唑的溶出，但影响了奥美拉唑的稳定。

（三）发明内容：本发明的任务是克服上述不足之处，研究设计稳定性更好的奥美拉唑肠溶微丸。

本发明所述的奥美拉唑肠溶微丸主要由作为母核的空白丸芯、包覆在空白丸芯外的主药层、和包覆在主药层外的隔离层、肠溶包衣层组成；

其中空白丸芯由淀粉和蔗糖制成；其中淀粉和蔗糖的重量比为（g/g）1.5~5.0 : 5.0~8.5，空白丸芯直径控制在 0.5~0.9mm；

奥美拉唑主药层包覆在空白丸芯上，由纳米奥美拉唑活性成分和可药用赋形剂组成，以羟丙基甲基纤维素为粘合剂，不含常规抗酸剂和表面活性剂，奥美拉唑活性成分采用粒径为 100~500 纳米的粉末；所述的药用赋形剂为乳糖、淀粉，药用赋形剂的用量为最终成药（奥美拉唑肠溶微丸）重量的 20%~47%；所述的奥美拉唑肠溶微丸，直接为 0.5~1.5mm，其中含有奥美拉唑 5%~15%；

隔离层药用赋形剂由淀粉、蔗糖和滑石粉组成，以羟丙基甲基纤维素或聚维酮或蔗糖粉为粘合剂，不含疏水性物质；隔离层药用赋形剂淀粉、蔗糖和滑石粉的用量为最终成药（奥美拉唑肠溶微丸）重量的 20%~49%；

肠溶层由丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸二乙酯（HPMCP）、醋酸纤维素邻苯二甲酸二乙酯（CAP）中的任意一种，和其他药用辅料淀粉、蔗糖、聚维酮、滑石粉、聚乙二醇、硬脂酸镁、癸二酸二丁酯、硬脂酸、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、乳糖、淀粉中的任意一种或多种组成，不含疏水性物质；以丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸二乙酯（HPMCP）、醋酸纤维素邻苯二甲酸二乙酯（CAP）为粘合剂，药用辅料混合后，采用喷液上粉的方法在隔离层外逐层包衣，制成含药微丸。

本发明的奥美拉唑肠溶微丸的制备工艺，包括以下两种：

方法一：以蔗糖粉配成糖浆为粘合剂，糖芯为核心，用蔗糖粉、淀粉混合后，采用喷液上粉的方式，制成空白丸芯，空白丸芯的直径控制在0.5~0.9mm；

以羟丙基甲基纤维素或蔗糖为粘合剂，在空白丸芯上，将纳米奥美拉唑粉末用喷液撒粉的方式制成含药微丸；

在含药微丸上，用聚维酮或羟丙基甲基纤维素为粘合剂，用淀粉、蔗糖上粉作为隔离层；

在隔离层上包上缓释肠溶衣而制成奥美拉唑肠溶微丸，缓释肠溶材料可为丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸二乙酯（HPMCP）、醋酸纤维素邻苯二甲酸二乙酯（CAP）中的任意一种，和其它辅料，如滑石粉、聚乙二醇、硬脂酸镁、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯中的一种或多种组成，制成的奥美拉唑肠溶微丸，直径控制在0.5~1.5mm。

方法二：以市售的空白丸芯为母核，其余制备工艺同方法一。

本发明的奥美拉唑肠溶微丸，以一定粒径的原料为前提，依靠原料的粒径大小来控制其释放度；将奥美拉唑原料制成含药微丸后，采用淀粉、糖粉和滑石粉为隔离层，避免了用羟丙基甲基纤维素作为隔离层，节省了工艺时间，降低了生产成本，加强了市场的竞争力。同时，本发明中将微丸的大小加以控制，使得同等重量下微丸的表面积减少，从而减少了肠溶缓释聚合物的用量，大大降低了生产成本。本发明的缓释微丸直径为0.5-1.5mm。

本发明公开的奥美拉唑微丸制剂中，奥美拉唑活性成分采用粒径为100~500 纳米的粉末，处方中不含抗酸剂、表面活性剂和有机溶媒，并且在活性层和隔离层、肠溶衣层均不含有疏水性物质或其组合物等屏障物，更有利于人体健康和安全。

根据上述实例制备微丸，按中国药典 2005 版所述肠溶制剂质量标准进行控制，并采用稳定性试验原则进行稳定性考察，结果表明，微丸稳定性良好，达 3 年以上。

实验还表明，所述微丸在人工胃液中 2 小时内外观完好，接触到小肠的一般条件时，可迅速释放所含奥美拉唑。按中国药典 2005 版标准测定，释药完全，且曲线重现性好。

本发明的制备方法避免使用有机溶媒，并且生产时间短，包衣均匀、衣层致密、韧度强、稳定性好。由于避免了抗酸剂中常用的不利于人体健康的疏水性屏障物，使活性物质从制剂中释放速度稳定，临床疗效卓越，更有利于患者身体健康。

(四)具体实施方案：

通过实施例可以进一步理解本发明，但不能限制本发明的内容。

实施例 1，制备 843g 奥美拉唑肠溶微丸

1. 空白丸芯的制备：

组成和配方：	蔗糖粉	750g
	糖核	100g
	淀粉	150g

制备方法：将 200g 糖粉配成糖浆做粘合剂，余下的糖粉、淀粉混合均匀；将糖核置于包衣锅中，采用喷液上粉的方式制成空白丸芯，制成的空白丸芯直径控制在 0.5-0.9mm 之间。

2. 含药微丸的制备：

组成和配方：	空白丸芯（步骤 1 所制成的丸芯）	100g
	奥美拉唑	65g
	乳糖	120g
	淀粉	60g

羟丙基甲基纤维素	10g
----------	-----

制备方法：（1）将羟丙基甲基纤维素配成 5% 的水溶液，羟丙基甲基纤维素水溶液的粘度对工艺有较大影响，粘度过高会在生产中产生粘连现象，本发明针对羟丙基甲基纤维素水溶液的浓度与粘度关系进行了研究，结果认为 5% 水溶液具有适度的粘性；

（2）将奥美拉唑、乳糖、淀粉混合均匀；

（3）将空白丸芯置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素 5% 水溶液为粘合剂，采用喷液上粉的方法（按喷液-打粉-喷液-打粉的顺序包衣粉末进行逐层包衣）制成含药微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

3. 含隔离层微丸的制备：

组成和配方：含药微丸（步骤 2 中所制成的含药微丸）	355g
淀粉	100g
蔗糖粉	100g
滑石粉	60g
羟丙基甲基纤维素	15g

制备方法：将羟丙基甲基纤维素配成 5% 的水溶液；将蔗糖粉、淀粉和滑石粉混合均匀；将含药微丸置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素 5% 水溶液为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成隔离层微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

4. 含肠溶层微丸的制备：

组成和配方：隔离层微丸（步骤 3 中所制成的微丸）	630g
丙烯酸树脂 L30D-55(按固体含量计算)	158g
滑石粉	16g
柠檬酸三乙酯	39g

制备方法：将 L30D-55 配成 10% 浓度的水溶液，加入抗粘剂滑石粉及增塑剂柠檬酸三乙酯，保持搅拌，按常规包衣程序包衣，制成肠溶缓释微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

该实施例所述的组合物及其制备方法制备的奥美拉唑肠溶微丸，微丸光滑、圆整；包衣工艺可行，隔离层和肠溶衣层光滑、致密、韧性及强度均达要求，由于避免了抗酸剂中常用的用以增加膜厚度的屏障物，从而使活性成份从微粒中释药快速、均匀、稳定。

实施例 2，制备 1077g 奥美拉唑肠溶微丸

1. 空白丸芯的制备：

组成和配方：蔗糖粉	400g
糖核	100g
淀粉	500g

制备方法：将 200g 蔗糖粉配成糖浆，余下的糖粉、淀粉混合均匀。将糖核置于包衣锅中，采用喷液上粉的方式制成空白丸芯。制成的空白丸芯直径控制在 0.5-0.9mm 之间。

2. 含药微丸的制备：

组成和配方：空白丸芯（步骤 1 所制成的丸芯）	100g
奥美拉唑	55g
乳糖	100g
淀粉	50g
羟丙基甲基纤维素	10g

制备方法：

- （1）将羟丙基甲基纤维素配成 5% 的水溶液，
- （2）将奥美拉唑、乳糖、淀粉混合均匀；
- （3）将空白丸芯置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素 5% 水溶液为粘合剂，采用喷液上粉的方法（按喷液-打粉-喷液-打粉的顺序包衣粉末进行逐层包衣）制成含药微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

3. 含隔离层微丸的制备：

组成和配方：含药微丸	315g
------------	------

淀粉	200g
滑石粉	200g
蔗糖粉	60g
聚维酮	30g

制备方法：1)聚维酮配成 5%的水溶液；

2)将蔗糖粉、滑石粉、淀粉混合均匀；

3)将含药微丸置于包衣锅中，以聚维酮为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成隔离层微丸。制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

4. 含肠溶层微丸的制备：

组成和配方：隔离层微丸（步骤 3 中所制成的微丸） 805g

HPMCAS	201g
滑石粉	50g
柠檬酸三乙酯	20g
硬脂酯镁	1g

制备方法：将 HPMCAS 配成 5%浓度的乙醇溶液，加入抗粘剂滑石粉及增塑剂柠檬酸三乙酯、硬脂酯镁，保持搅拌，按常规包衣程序包衣，制成肠溶缓释微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

实施例 3，制备 622g 奥美拉唑肠溶微丸

1. 空白丸芯的制备：

组成和配方：蔗糖粉	570g
糖核	100g
淀粉	330g

制备方法：将 200g 蔗糖粉配成糖浆，余下的糖粉、淀粉混合均匀。将糖核置于包衣锅中，采用喷液上粉的方式制成空白丸芯。制成的空白丸芯直径控制在 0.5-0.9mm 之间。

2. 含药微丸的制备：

组成和配方：空白丸芯（步骤 1 所制成的丸芯）	100g
奥美拉唑	55g
乳糖	120g
淀粉	60g
羟丙基甲基纤维素	10g

制备方法：

- （1）将羟丙基甲基纤维素配成 5%的水溶液，
- （2）将奥美拉唑、乳糖、淀粉混合均匀；
- （3）将空白丸芯置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素 5%水溶液为粘合剂，采用喷液上粉的方法（按喷液-打粉-喷液-打粉的顺序包衣粉末进行逐层包衣）制成含药微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

3. 含隔离层微丸的制备：

组成和配方：含药微丸	340g
淀粉	50g
滑石粉	20g
蔗糖粉	50g
羟丙基甲基纤维素	5g

- 制备方法：1) 羟丙基甲基纤维素配成 5%的水溶液；
- 2)将蔗糖粉、滑石粉、淀粉混合均匀；
- 3)将含药微丸置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成隔离层微丸。制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

4. 含肠溶层微丸的制备：

组成和配方：隔离层微丸（步骤 3 中所制成的微丸）	465g
CAP	116g
滑石粉	29g
柠檬酸三乙酯	12g

制备方法：将 CAP 配成 5%浓度的乙醇溶液，加入抗粘剂滑石粉及增

塑剂柠檬酸三乙酯、硬脂酯镁，保持搅拌，按常规包衣程序包衣，制成肠溶缓释微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

实施例 4，制备 943g 奥美拉唑肠溶微丸

1. 含药微丸的制备：

组成和配方：空白丸芯（0.6-0.9 市售）	100g
奥美拉唑粉末	10g
乳糖	45g
淀粉	45g
羟丙基甲基纤维素	5g

制备方法：1) 羟丙基甲基纤维素配成 5%的水溶液；

2) 将原料、乳糖、淀粉混合均匀；

3) 将空白丸芯置于包衣锅中，以羟丙基甲基纤维素为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成含药微丸。制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

2. 含隔离层微丸的制备：

组成和配方：含药微丸	295g
淀粉	150g
滑石粉	60g
蔗糖粉	200g

制备方法：1) 取 100g 蔗糖粉配成糖浆；

2) 将蔗糖粉、滑石粉、淀粉混合均匀；

3) 将含药微丸置于包衣锅中，以糖浆为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成隔离层微丸。制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

3. 含肠溶层微丸的制备：

组成和配方：隔离层微丸（步骤 3 中所制成的微丸）	705g
HPMCP	176g
滑石粉	44g

邻苯二甲酯二乙酯

18g

制备方法：将 HPMCP 配成 5%浓度的乙醇溶液，加入抗粘剂滑石粉及增塑剂柠檬酸三乙酯、硬脂酯镁，保持搅拌，按常规包衣程序包衣，制成肠溶缓释微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

实施例 5，制备 787.4g 奥美拉唑肠溶微丸

1. 含药微丸的制备：同实施例 4

2. 含隔离层微丸的制备：

组成和配方：含药微丸	295g
淀粉	125g
滑石粉	60g
蔗糖粉	125g
羟丙基甲基纤维素	15g

制备方法：1) 取羟丙基甲基纤维素配成 5%的水溶液；

2)将蔗糖粉、滑石粉、淀粉混合均匀；

3)将含药微丸置于包衣锅中，以糖浆为粘合剂，采用喷液上粉的方式制成隔离层微丸。制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。

3. 含肠溶层微丸的制备：

组成和配方：隔离层微丸（步骤 3 中所制成的微丸）	620g
L30D-55(按固体含量计算)	124g
滑石粉	31g
聚乙二醇 6000 (PEG6000)	12.4

制备方法：将 L30D-55 配成 10%浓度的水溶液，加入抗粘剂滑石粉及增塑剂 PEG6000，保持搅拌，按常规包衣程序包衣，制成肠溶缓释微丸，制成的微丸直径控制在 0.5-1.5mm 之间。