



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103479653 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 01

(21) 申请号 201310467088. 3

A61K 31/4439(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 09

(71) 申请人 山东大学

地址 250061 山东省济南市历下区经十路
17923 号

(72) 发明人 黄桂华 张杰 孙得峰 席延卫

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司 37221

代理人 崔苗苗

(51) Int. Cl.

A61K 31/616(2006. 01)

A61K 9/28(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 1/04(2006. 01)

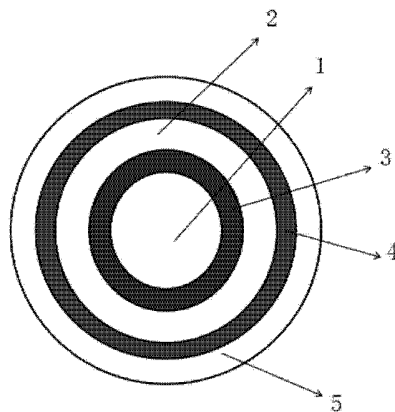
权利要求书2页 说明书10页 附图1页

(54) 发明名称

阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂及
制备方法

(57) 摘要

本发明涉及阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂及制备方法,由活性药物成分阿司匹林和埃索美拉唑及其他药学上可接受的辅料组成,阿司匹林和埃索美拉唑的质量比在3-6:1。此复方肠溶微丸有两种形式,其一是以阿司匹林微丸作含药丸芯,其外依次包隔离层I、埃索美拉唑镁药物层、隔离层II、肠溶衣层;其二是分别制备阿司匹林肠溶微丸和埃索美拉唑肠溶微丸,然后混合制得复方肠溶微丸。本发明的优点在于药物在肠道中释放,避免了药物在胃中酸性环境的破坏;复方制剂拮抗阿司匹林对胃肠刺激的副作用,以利于阿司匹林的长期用药,发挥其抑制血小板聚集的作用;采用微丸剂型释放药物,生物利用度高,血药浓度波动小,副作用更低。



1. 阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,由活性药物成分阿司匹林和埃索美拉唑及其他药学上可接受的辅料组成,阿司匹林和埃索美拉唑的质量比在 3-6:1。

2. 根据权利要求1所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,阿司匹林和埃索美拉唑的质量比选 4-4.5:1。

3. 根据权利要求1所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,由阿司匹林肠溶微丸和埃索美拉唑肠溶微丸组成,制备出阿司匹林肠溶微丸、埃索美拉唑肠溶微丸,然后将两者混合;阿司匹林肠溶微丸为以阿司匹林微丸作含药丸芯,其外依次包隔离层 I,包肠溶层制成;埃索美拉唑肠溶微丸以空白微丸做丸芯其外依次包埃索美拉唑药物层、隔离层 II,肠溶层制成。

4. 根据权利要求1所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,以阿司匹林微丸作含药丸芯,其外依次包隔离层 I、埃索美拉唑镁药物层、隔离层 II、肠溶衣层。

5. 根据权利要求4所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,所述的阿司匹林微丸即含药丸芯由阿司匹林加填充剂、崩解剂、粘合剂及稳定剂制得;其重量份比组成为:阿司匹林 30~60 份、填充剂 40~70 份,崩解剂 1~5 份,稳定剂 0.5~5 份,粘合剂 0.5~10 份。

6. 根据权利要求4所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,所述的埃索美拉唑镁药物层由埃索美拉唑镁、稳定剂、增溶剂包衣干燥制得;其重量份比组成为:埃索美拉唑镁 80~95 份、稳定剂 0.5~5 份、增溶剂 5~20 份。

7. 根据权利要求4所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,肠溶衣层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料,并添加增塑剂和抗粘剂,其重量份比组成:包衣材料 70~95 份,增塑剂 5~30 份,抗粘剂 2~8 份。

8. 根据权利要求4所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,其特征是,隔离层选用 HPMC 做包衣材料,并添加抗粘剂和遮光剂;加包衣材料质量 1~10% 的抗粘剂、5~30% 遮光剂。

9. 权利要求4所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂的制备方法,其特征是,包括步骤如下:

(1)阿司匹林微丸的制备:将阿司匹林研磨后过 80 目筛与填充剂、崩解剂、粘合剂及稳定剂混合均匀后,采用湿法制粒制备软材,所制软材应比片剂要求的湿度略高,将软材倒入挤出机中挤出,将挤出条状物导入滚圆机中滚圆,最后将所得阿司匹林微丸在 50℃烘箱中干燥 3-4h;

(2)隔离层 I 的包覆:配制 1wt%~3wt% 的 HPMC 溶液,添加 HPMC 量 1wt%~10wt% 的二氧化硅或滑石粉得隔离层 I 包衣液,将所制阿司匹林含药丸芯置于流化床中,将隔离层 I 包衣液流化包衣并干燥;

(3)埃索美拉唑药物层的制备:取埃索美拉唑镁药物粉末溶于或混悬于溶液中,并加入稳定剂、增溶剂,持续搅拌下对步骤(2)制得丸心进行流化床包衣上药,包衣完成后进行流化床干燥;

(4)隔离层 II 的包覆:配制 1wt%~3wt% 的 HPMC 溶液,添加 HPMC 量 1wt%~10wt% 的二氧化硅或滑石粉做抗粘剂、还需加入 HPMC 量 0.5%~1.5% 的二氧化钛,得隔离层 II 包衣

液 ;将步骤(3)制得的丸芯置于流化床中,将隔离层 II 包衣液流化包衣并干燥 ;

(5) 肠溶层包衣液的配制及包覆 :肠溶层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料,并添加增塑剂和抗粘剂混于包衣溶剂中,对步骤(4)产物流化包衣并干燥。

10. 根据权利要求 9 所述的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂的制备方法,其特征是,

步骤(2)中所述的流化包衣参数为 :控制温度在 $40 \pm 3^{\circ}\text{C}$;雾化压力为 $0.08 \sim 0.12\text{MPa}$;鼓风频率为 27Hz ;喷液速度为 $2.0\text{mL}/\text{min}$;

步骤(3)中所述的流化包衣参数为 :控制温度 $35 \sim 39^{\circ}\text{C}$;雾化压力 $0.08 \sim 0.2\text{MPa}$;鼓风频率 $25 \sim 35\text{Hz}$;蠕动泵 $0.5 \sim 2.5\text{mL}/\text{min}$;

步骤(4)流化包衣参数为 :控制温度在 $40 \pm 3^{\circ}\text{C}$;雾化压力为 $0.08 \sim 0.12\text{MPa}$;鼓风频率为 27Hz ;喷液速度为 $2.0\text{mL}/\text{min}$;

步骤(5)流化包衣参数为 :控制温度在 $35 \sim 40^{\circ}\text{C}$;雾化压力为 $0.08 \sim 0.11\text{MPa}$;鼓风频率为 29.5Hz ;喷液速度为 $1.0\text{mL}/\text{min}$ 。

阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂及制备方法,属医药技术领域。

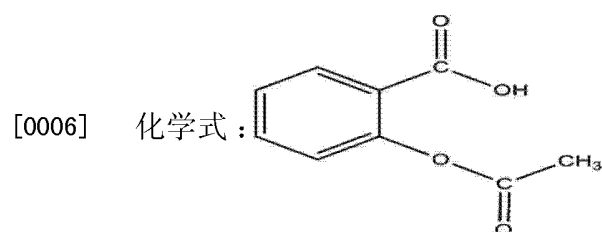
背景技术

[0002] 阿司匹林

[0003] 英文名为:Aspirin;

[0004] 化学名为:2-乙酰氧基苯甲酸;

[0005] 分子量为:180.16;



[0007] 理化性质:白色针状或板状结晶或粉末。熔点 135 ~ 140℃。无气味,微带酸味。在干燥空气中稳定,在潮湿空气中缓缓水解成水杨酸和乙酸。在乙醇中易溶,在乙醚和氯仿溶解,微溶于水,在氢氧化钠溶液或碳酸钠溶液中能溶解,但同时分解。该品 1g 能溶于 300mL 水、5mL 醇、10-15mL 醚或 17mL 氯仿。

[0008] 阿司匹林诞生于 1899 年 3 月 6 日,是应用最早,最广和最普通解热镇痛药抗风湿药。具有解热、镇痛、抗炎、抗风湿和抗血小板聚集等多方面的药理作用,药效发挥迅速且稳定,超剂量易于诊断和处理,很少发生过敏反应。同时其在体内具有抗血栓的作用,它能抑制血小板的释放反应,抑制血小板的聚集,这与 TXA2 生成的减少有关,临床上用于预防心脑血管疾病的发作。阿司匹林主要的不良反应为对胃肠道的损害,其可直接刺激胃黏膜引起上腹不适及恶心呕吐。长期使用易致胃黏膜损伤,引起胃溃疡及胃出血。

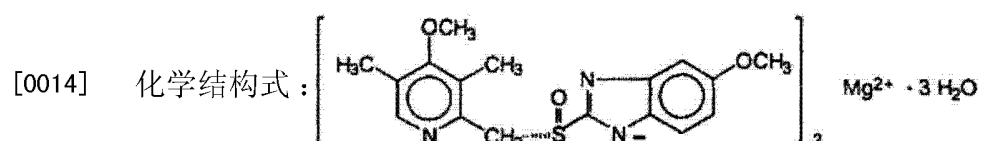
[0009] 埃索美拉唑镁三水合物

[0010] 英文名:Esomeprazole magnesium trihydrate;

[0011] 化学名:二(5-甲氧基-2-[(S)-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑-1-基)镁盐三水合物;

[0012] 理化性质:它迅速在酸性介质中降解,但它在碱性条件下稳定。在 pH=6.8 的缓冲溶液中,25℃时 19 小时内稳定,37℃时 8 小时稳定。

[0013] 分子量:767.15;



[0015] 埃索美拉唑是奥美拉唑的 S- 异构体,能通过特异性靶向于酸性较高的壁细胞,并

在此较高酸性环境下浓集、活化和共价性抑制质子泵。与奥美拉唑相比埃索美拉唑具有较高且一致的生物利用度，AUC 曲线下面积较大。其作用机理为埃索美拉唑为一弱碱，在壁细胞泌酸微管的高酸环境中浓集并转化为活性形式，从而抑制该部位的 H^+/K^+-ATP 酶(质子泵)，对基础胃酸分泌和刺激的胃酸分泌均产生抑制。其适用于胃食管反流性疾病(GERD)的控制与治疗；糜烂性反流性食管炎的治疗；已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗；与适当的抗菌疗法联合用药治疗幽门螺杆菌相关的消化性溃疡并防止复发。其临床优势日渐明显。

发明内容

[0016] 本发明的目的是提供一种阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂及制备方法，应用埃索美拉唑镁的特异性抗溃疡作用拮抗阿司匹林胃肠道不良反应的副作用，以利于阿司匹林的长期用药。

[0017] 本发明采取的技术方案为：

[0018] 阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂，由活性药物成分阿司匹林和埃索美拉唑及其他药学上可接受的辅料组成，阿司匹林和埃索美拉唑的质量比在 3-6:1。阿司匹林和埃索美拉唑的质量比优选 4-4.5:1。

[0019] 阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂，由阿司匹林肠溶微丸和埃索美拉唑肠溶微丸组成，阿司匹林和埃索美拉唑的质量比在 3-6:1。

[0020] 此种阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂的制备方法为先制备出阿司匹林肠溶微丸、埃索美拉唑肠溶微丸，然后将两者混合；阿司匹林肠溶微丸为以阿司匹林微丸作含药丸芯，其外依次包隔离层 I，包肠溶层制成；埃索美拉唑肠溶微丸以空白微丸做丸芯其外依次包埃索美拉唑药物层、隔离层 II，肠溶层制成。

[0021] 其中阿司匹林肠溶微丸的制备：

[0022] (1) 将阿司匹林研磨后过 80 目筛与填充剂、崩解剂、粘合剂及稳定剂混合均匀后，采用湿法制粒制备软材，所制软材应比片剂要求的湿度略高，将软材倒入挤出机中挤出，将挤出条状物导入滚圆机中滚圆，最后将所得阿司匹林微丸在 50℃烘箱中干燥 3-4h；其中重量份比为：阿司匹林 30～60 份、填充剂 40～70 份，崩解剂 1～5 份，稳定剂 0.5～5 份；填充剂选自淀粉、糊精、微晶纤维素、乳糖、蔗糖中的一种或几种；崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种；所述粘合剂选自低浓度 HPMC 水溶液、蒸馏水、PVP 水溶液、乙醇-水溶液中的一种或几种；稳定剂选用酒石酸；

[0023] (2) 隔离层 I 的包覆：配制 1wt%～3wt% 的 HPMC 溶液，添加 HPMC 量 1wt%～10wt% 的二氧化硅或滑石粉得隔离层 I 包衣液，将(1)所制阿司匹林含药丸芯置于流化床中，将隔离层 I 包衣液流化包衣并干燥；

[0024] (3) 肠溶层的包覆：肠溶层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料，并添加增塑剂和抗粘剂混于包衣溶剂中，对步骤(3)产物流化包衣并干燥，其中重量份比为：包衣材料 70～95 份，增塑剂 5～30 份，抗粘剂 2～8 份。

[0025] 其中埃索美拉唑肠溶微丸的制备：

[0026] A. 埃索美拉唑药物层的制备：取埃索美拉唑镁药物粉末溶于或混悬于粘合剂溶

液中,并加入稳定剂、增溶剂,持续搅拌下对空白丸芯进行流化床包衣上药,包衣完成后进行流化床干燥;其重量份比为:埃索美拉唑镁 80 ~ 95 份、稳定剂 0.5 ~ 5 份、增溶剂 5 ~ 20 份;其中粘合剂选自 HPMC、PVP、MC、EC 中的一种或几种;溶解粘合剂所用溶剂选自水、乙醇或二者混合溶液;稳定剂选自十二水合磷酸钠、磷酸氢二钠、碳酸氢钠、无水亚硫酸钠、磷酸钠、磷酸三钠、碳酸镁中的一种或几种;增溶剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80、泊洛沙姆中的一种或几种;

[0027] B. 隔离层 II 的包覆:配制 1wt% ~ 3wt% 的 HPMC 溶液,添加 HPMC 量 1wt% ~ 10wt% 的二氧化硅或滑石粉做抗粘剂、还需加入 HPMC 量 0.5% ~ 1.5% 的二氧化钛,得隔离层 II 包衣液;将步骤 a 制得的丸芯置于流化床中,将隔离层 II 包衣液流化包衣并干燥;

[0028] C. 肠溶层包衣液的配制及包覆:肠溶层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料,并添加增塑剂和抗粘剂混于包衣溶剂中,其重量份比为:包衣材料 70 ~ 95 份,增塑剂 5 ~ 30 份,抗粘剂 2 ~ 8 份,对步骤 B 产物流化包衣并干燥。

[0029] 另一种更优结构的阿司匹林-埃索美拉唑复方肠溶微丸制剂,以阿司匹林微丸作含药丸芯,其外依次包隔离层 I、埃索美拉唑药物层、隔离层 II、肠溶衣层,阿司匹林和埃索美拉唑的质量比在 3-6:1。阿司匹林和埃索美拉唑的质量比优选 4-4.5:1。肠溶微丸单剂量含阿司匹林 60-90mg,埃索美拉唑 15-30mg;优选阿司匹林 81mg,埃索美拉唑镁 20mg。

[0030] 阿司匹林微丸即含药丸芯由阿司匹林加丸芯填充剂、崩解剂、粘合剂及稳定剂用挤出滚圆法制得。其重量份比组成为:阿司匹林 30 ~ 60 份、填充剂 40 ~ 70 份,崩解剂 1 ~ 5 份,稳定剂 0.5 ~ 5 份,粘合剂 0.5 ~ 10 份。丸芯填充剂选自淀粉、糊精、微晶纤维素、乳糖、蔗糖中的一种或几种;崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种;所述粘合剂选自低浓度 HPMC 水溶液、蒸馏水、PVP 水溶液、乙醇-水溶液中的一种或几种;稳定剂选用酒石酸。

[0031] 埃索美拉唑药物层由埃索美拉唑镁、稳定剂、增溶剂包衣干燥制得。其重量份比组成为:埃索美拉唑镁 80 ~ 95 份、稳定剂 0.5 ~ 5 份、增溶剂 5 ~ 20 份。其中稳定剂选自十二水合磷酸钠、磷酸氢二钠、碳酸氢钠、无水亚硫酸钠、磷酸钠、磷酸三钠、碳酸镁中的一种或几种;增溶剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80、泊洛沙姆中的一种或几种;所用溶剂选自水、乙醇或二者混合溶液。

[0032] 肠溶衣层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料,并添加增塑剂和抗粘剂,增塑剂选用 PEG,柠檬酸三乙酯 TEC,邻苯二甲酸二丁酯(DBP),邻苯二甲酸二辛酯(DOP),环氧大豆油,磷酸三甲苯酯,磷酸三苯酯,癸二酸二辛酯,氯化石蜡一种或几种;抗粘剂选用二氧化硅、滑石粉中的一种或两种;其重量份比组成:包衣材料 70 ~ 95 份,增塑剂 5 ~ 30 份,抗粘剂 2 ~ 8 份。隔离层选用 HPMC 做包衣材料,并添加包衣材料质量 1 ~ 10% 的抗粘剂、5 ~ 30% 遮光剂,抗粘剂优选二氧化硅或滑石粉,遮光剂优选二氧化钛。

[0033] 上述的埃索美拉唑为埃索美拉唑镁盐。

[0034] 此种优选结构的复方阿司匹林-埃索美拉唑肠溶微丸的制备方法,包括步骤如下:

[0035] (1)阿司匹林微丸的制备:将阿司匹林研磨后过 80 目筛与填充剂、崩解剂、粘合剂

及稳定剂混合均匀后,采用湿法制粒制备软材,所制软材应比片剂要求的湿度略高,将软材倒入挤出机中挤出,将挤出条状物导入滚圆机中滚圆,最后将所得阿司匹林微丸在 50℃烘箱中干燥 3-4h;

[0036] (2)隔离层 I 的包覆:配制 1wt%~3wt% 的 HPMC 溶液,添加 HPMC 量 1wt%~10wt% 的二氧化硅或滑石粉得隔离层 I 包衣液,将所制阿司匹林含药丸芯置于流化床中,将隔离层 I 包衣液流化包衣并干燥;

[0037] (3)埃索美拉唑药物层的制备:取埃索美拉唑镁药物粉末溶于或混悬于溶液中,并加入稳定剂、增溶剂,持续搅拌下对步骤(2)制得丸心进行流化床包衣上药,包衣完成后进行流化床干燥;

[0038] (4)隔离层 II 的包覆:配制 1wt%~3wt% 的 HPMC 溶液,添加 HPMC 量 1wt%~10wt% 的二氧化硅或滑石粉做抗粘剂、还需加入 HPMC 量 0.5%~1.5% 的二氧化钛,得隔离层 II 包衣液;将步骤(3)制得的丸芯置于流化床中,将隔离层 II 包衣液流化包衣并干燥;

[0039] (5)肠溶层包衣液的配制及包覆:肠溶层选用 Eudragit L30D-55、Eudragit L30D-55/NE30D、CAP 中的一种或几种做包衣材料,并添加增塑剂和抗粘剂混于包衣溶剂中,对步骤(4)产物流化包衣并干燥。

[0040] 上述制备方法中,步骤(1)将软材倒入挤出机中,在 16-22Hz 下挤出,所述滚圆参数为 18-25Hz,挤出时间为 3-5min。

[0041] 步骤(2)中所述的流化包衣参数为:控制温度在 40±3℃;雾化压力为 0.08~0.12MPa;鼓风频率为 20~35Hz;喷液速度为 2.0mL/min。

[0042] 步骤(3)中所述的流化包衣参数为:控制温度 35~39℃;雾化压力 0.08~0.2MPa;鼓风频率 25~35Hz;蠕动泵 0.5~2.5mL/min。

[0043] 步骤(4)流化包衣参数为:控制温度在 40±3℃;雾化压力为 0.08~0.12MPa;鼓风频率为 20~35Hz;喷液速度为 2.0mL/min。

[0044] 步骤(5)流化包衣参数为:控制温度在 35~40℃;雾化压力为 0.08~0.11MPa;鼓风频率为 20~35Hz;喷液速度为 1.0mL/min。

[0045] 采用肠溶包衣,在肠道中肠溶衣膜溶解,埃索美拉唑镁释放起到保护肠道粘膜的作用,阿司匹林药物释放发挥其解热镇痛,抗血小板聚集等心血管疾病治疗的作用。本发明采用微丸这种多单元释药系统形式给药,其属剂量分散型制剂,一次剂量往往由分散的多个单元组成,与单剂量片剂相比,具有如下优点:药物在胃肠道上分布较广,生物利用度高;药物的释放行为为多个释药小丸的组合,释药更加平稳,波动小。

[0046] 本发明的优点在于药物在肠道中释放,避免了药物在胃中酸性环境的破坏;复方制剂拮抗阿司匹林的副作用,以利于阿司匹林的长期用药,发挥其抑制血小板聚集的作用;

[0047] 采用微丸剂型释放药物,生物利用度高,血药浓度波动小,副作用更低。

附图说明

[0048] 图 1 为实施例 1 产品结构图;

[0049] 图 2 为实施例 4 产品阿司匹林肠溶微丸结构图;

[0050] 图 3 为实施例 4 产品埃索美拉唑肠溶微丸结构图;

[0051] 其中,1. 阿司匹林含药丸芯,2. 埃索美拉唑含药层,3. 隔离层 I,4. 隔离层 II,5. 肠溶层,6. 空白丸芯。

具体实施方式

[0052] 下面结合优选的实施例进一步说明。

[0053] 实施例 1

[0054] 阿司匹林含药丸芯的制备:

[0055]

处方: 阿司匹林	40.05g
微晶纤维素	40g
低取代羟丙基纤维素	1.6g
酒石酸	2.4g
蒸馏水	适量

[0056] 将阿司匹林与辅料过 80 目筛并混合均匀,以蒸馏水做粘合剂制备软材。将所制软材置于挤出滚圆机中,挤出速度为 18Hz,滚圆速度为 21Hz,滚圆时间为 3min。将所制微丸在 50℃中干燥 3h。

[0057] 包隔离层 I:

[0058] 处方:HPMC E5 5g

[0059] 滑石粉 0.06g

[0060] 蒸馏水 100mL

[0061] 将 HPMC E5 缓慢加入到搅拌状态下热蒸馏水中,放冷溶解后加入滑石粉,待用。将所制阿司匹林含药丸芯置于流化床中,将隔离层流化包衣。控制温度在 40℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.12MPa;鼓风频率为 27Hz;喷液速度为 2.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0062] 包埃索美拉唑镁含药层

[0063]

处方: 埃索美拉唑镁	10g (以埃索美拉唑计)
碳酸氢钠	0.4g
泊洛沙姆	2.1g
3%HPMC E5 溶液	63mL

[0064] 将处方量的碳酸氢钠、埃索美拉唑镁、泊洛沙姆依次缓慢加入到搅拌状态下的 3%HPMC E5 溶液中,分散均匀后进行流化床包衣上药。控制温度 37 ~ 40℃;雾化压力 0.15 ~ 0.2MPa;鼓风频率 28.5Hz;喷液流速 0.5 ~ 1mL/min。所制药丸于 40℃流化干燥 30min。

[0065] 包隔离层 II:

[0066]

处方：HPMC E5	5g
滑石粉	0.06g
二氧化钛	1.17g
蒸馏水	100mL

[0067] 将 HPMC E5 缓慢加入到搅拌状态下热蒸馏水中,放冷溶解后加入滑石粉和二氧化钛,待用。将所制已包埃索美拉唑镁含药层微丸置于流化床中,将隔离层流化包衣。控制温度在 40℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.12MPa;鼓风频率为 27Hz;喷液速度为 2.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0068] 包肠溶层

[0069]

处方：Eudragit L30D-55	10g
PEG 6000	0.25g
滑石粉	1.25g
蒸馏水	50mL

[0070] 将处方量的 Eudragit L30D-55 加入到搅拌的水中,继续搅拌状态下加入处方量的 PEG6000、滑石粉,直至完全分散。第一种微丸包肠溶衣为分别将包完隔离层 I 和隔离层 II 的阿司匹林微丸和埃索美拉唑微丸置于流化床中,以相同的处方包肠溶层。控制温度在 30 ~ 35℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.11MPa;鼓风频率为 29.5Hz;喷液速度为 1.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。即得阿司匹林肠溶微丸和埃索美拉唑肠溶微丸,然后按预定剂量进行组合灌装于胶囊中。第二种微丸为将包完隔离层 II 的阿司匹林-埃索美拉唑微丸置于流化床中,包肠溶层,包衣参数同前。所得微丸即为所述复方阿司匹林-埃索美拉唑肠溶微丸。

[0071] 实施例 2

[0072] 阿司匹林含药丸芯的制备:

[0073]

处方：阿司匹林	40.05g
微晶纤维素	35g
糊精	5g
低取代羟丙基纤维素	2.4g
酒石酸	2.4g
蒸馏水	适量

[0074] 具体实施方式同实施例 1。

[0075] 包隔离层 I:

[0076] 处方:HPMC E5 7.5g

[0077] 二氧化硅 0.07g

- [0078] 蒸馏水 100mL
- [0079] 具体实施方式同实施例 1。
- [0080] 包埃索美拉唑镁含药层
- [0081]
- | | |
|--------------|--------------|
| 处方：埃索美拉唑镁 | 10g（以埃索美拉唑计） |
| 碳酸氢钠 | 0.4g |
| 聚山梨酯-80 | 2.1g |
| 3%HPMC E5 溶液 | 63mL |
- [0082] 具体实施方式同实施例 1。
- [0083] 包隔离层 II：
- [0084]
- | | |
|------------|-------|
| 处方：HPMC E5 | 7.5g |
| 滑石粉 | 0.07g |
| 二氧化钛 | 1.17g |
| 蒸馏水 | 100mL |
- [0085] 具体实施方式同实施例 1。
- [0086] 包肠溶层
- [0087]
- | | |
|---------------------|-------|
| 处方：Eudragit L30D-55 | 9g |
| TEC | 1g |
| 滑石粉 | 1.25g |
| 蒸馏水 | 50mL |
- [0088] 具体实施方式同实施例 1。
- [0089] 实施例 3
- [0090] 阿司匹林含药丸芯的制备：
- [0091]
- | | |
|-----------|--------|
| 处方：阿司匹林 | 40.05g |
| 微晶纤维素 | 35g |
| 淀粉 | 5g |
| 低取代羟丙基纤维素 | 1.6g |
| 酒石酸 | 2.0g |
| 蒸馏水 | 适量 |
- [0092] 具体实施方式同实施例 1。
- [0093] 包隔离层 I：

- [0094] 处方 :HPMC E5 7.5g
- [0095] 滑石粉 0.07g
- [0096] 蒸馏水 100mL
- [0097] 具体实施方式同实施例 1。
- [0098] 包埃索美拉唑镁含药层
- [0099]
- | | |
|--------------|--------------|
| 处方：埃索美拉唑镁 | 10g（以埃索美拉唑计） |
| 十二水合磷酸钠 | 0.5g |
| 聚山梨酯-80 | 2.1g |
| 3%PVP K30 溶液 | 63mL |
- [0100] 具体实施方式同实施例 1。
- [0101] 包隔离层 II：
- [0102]
- | | |
|------------|-------|
| 处方：HPMC E5 | 8g |
| 二氧化硅 | 0.08g |
| 二氧化钛 | 1.17g |
| 蒸馏水 | 100mL |
- [0103] 具体实施方式同实施例 1。
- [0104] 包肠溶层
- [0105]
- | | |
|---------------------|-------|
| 处方：Eudragit L30D-55 | 12.5g |
| TEC | 1g |
| 滑石粉 | 1.5g |
| 蒸馏水 | 50mL |
- [0106] 具体实施方式同实施例 1。
- [0107] 实施例 4
- [0108] 阿司匹林肠溶微丸的制备：
- [0109]
- | | |
|---------|--------|
| 处方：阿司匹林 | 40.05g |
| 微晶纤维素 | 40g |
| 乳糖 | 3g |
| 羧甲基淀粉钠 | 2.6g |
| 酒石酸 | 2.4g |
| 蒸馏水 | 适量 |

[0110] 将阿司匹林与辅料过 80 目筛并混合均匀,以蒸馏水做粘合剂制备软材。将所制软材置于挤出滚圆机中,挤出速度为 18Hz,滚圆速度为 21Hz,滚圆时间为 3min。将所制微丸在 50℃烘箱中干燥 3h。

[0111] 包隔离层 I:

[0112] 处方:HPMC E5 5g

[0113] 滑石粉 0.06g

[0114] 蒸馏水 100mL

[0115] 将 HPMC E5 缓慢加入到搅拌状态下热蒸馏水中,放冷溶解后加入滑石粉,待用。将所制阿司匹林含药丸芯置于流化床中,将隔离层流化包衣。控制温度在 40℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.12MPa;鼓风频率为 27Hz;喷液速度为 2.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0116] 包肠溶层

[0117]

处方: Eudragit L30D-55	10g
PEG 6000	0.25g
滑石粉	1.25g
蒸馏水	50mL

[0118] 将处方量的 Eudragit L30D-55 加入到搅拌的水中,继续搅拌状态下加入处方量的 PEG6000、滑石粉,直至完全分散。将包完隔离层 I 的阿司匹林微丸置于流化床中,包肠溶层。控制温度在 30 ~ 35℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.11MPa;鼓风频率为 29.5Hz;喷液速度为 1.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0119] 埃索美拉唑肠溶微丸的制备:

[0120]

处方: 埃索美拉唑镁	10g (以埃索美拉唑计)
碳酸氢钠	0.6g
泊洛沙姆	2.5g
3%HPMC E5 溶液	63mL

[0121] 将处方量的碳酸氢钠、埃索美拉唑镁、泊洛沙姆依次缓慢加入到搅拌状态下的 3%HPMC E5 溶液中,分散均匀后进行流化床包衣上药。控制温度 37 ~ 40℃;雾化压力 0.15 ~ 0.2MPa;鼓风频率 28.5Hz;喷液流速 0.5 ~ 1mL/min。所制药丸于 40℃流化干燥 30min。

[0122] 包隔离层 II:

[0123]

处方: HPMC E5	5g
滑石粉	0.06g
二氧化钛	1.17g
蒸馏水	100mL

[0124] 将 HPMC E5 缓慢加入到搅拌状态下热蒸馏水中,放冷溶解后加入滑石粉和二氧化钛,待用。将所制已包埃索美拉唑镁含药层微丸置于流化床中,将隔离层流化包衣。控制温度在 40℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.12MPa;鼓风频率为 27Hz;喷液速度为 2.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0125] 包肠溶层

[0126]

处方: Eudragit L30D-55	10g
PEG 6000	0.25g
滑石粉	1.25g
蒸馏水	50mL

[0127] 将处方量的 Eudragit L30D-55 加入到搅拌的水中,继续搅拌状态下加入处方量的 PEG6000、滑石粉,直至完全分散。将包完隔离层 I 的阿司匹林微丸置于流化床中,包肠溶层。控制温度在 30 ~ 35℃左右;雾化压力为 0.08 ~ 0.11MPa;鼓风频率为 29.5Hz;喷液速度为 1.0mL/min;包衣后流化床中干燥 30min。

[0128] 将所得阿司匹林和埃索美拉唑肠溶微丸按预定剂量混合即得复方阿司匹林-埃索美拉唑肠溶微丸。

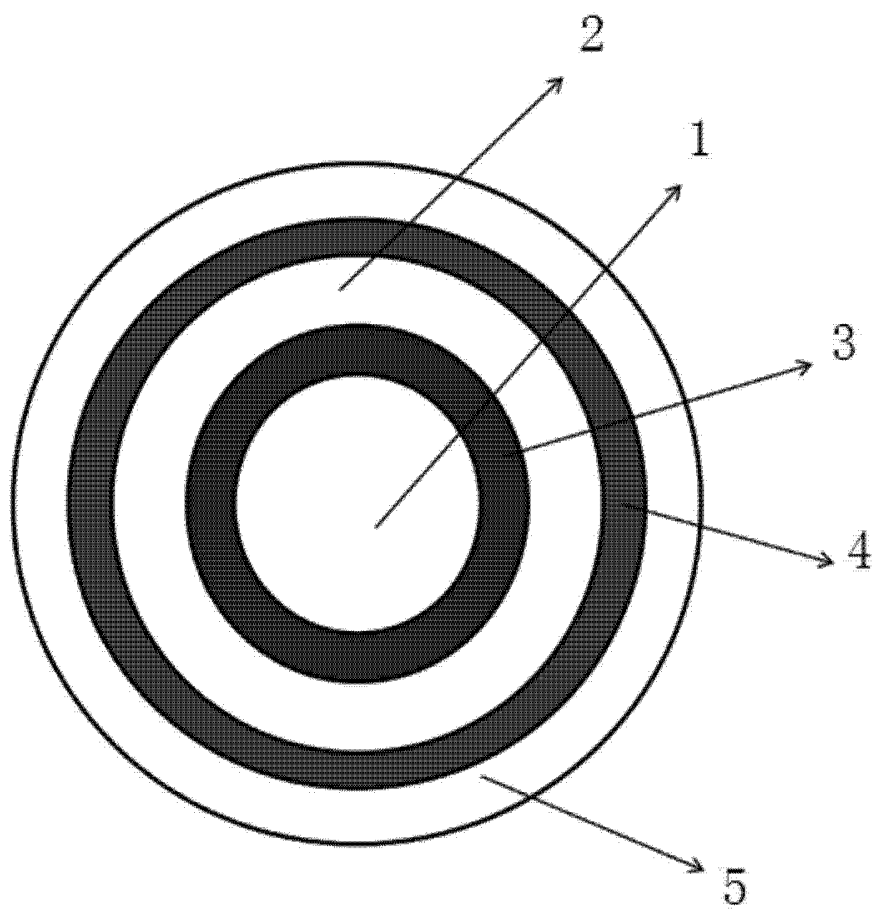


图 1

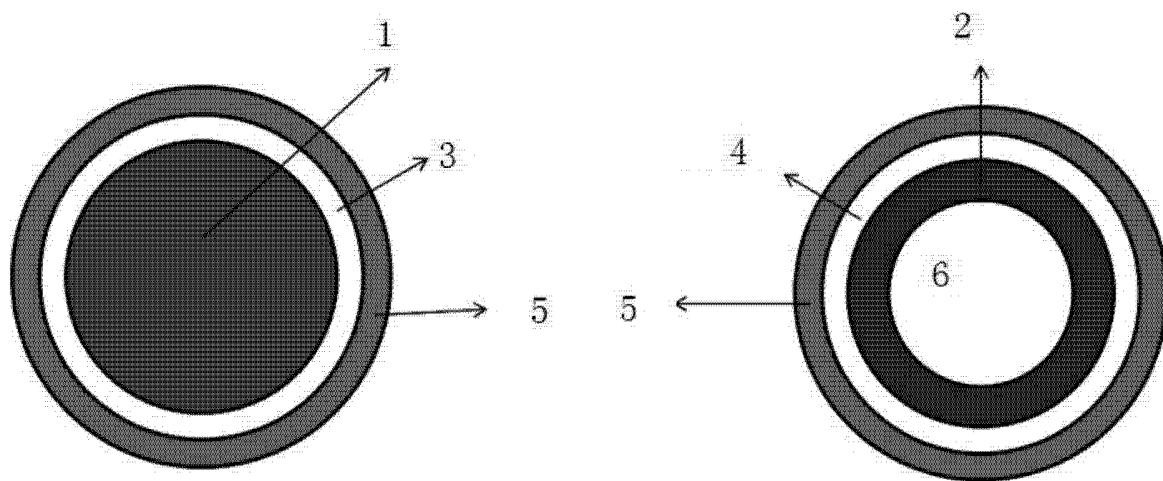


图 2

图 3