



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103315965 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201310290958. 4

(22) 申请日 2013. 07. 11

(71) 申请人 孙卫东

地址 450001 河南省郑州市高新区冬青街 7
号生物医药产业园 A 座 18 楼

(72) 发明人 孙卫东 任逢晓

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
11130

代理人 王为 孟旭

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 9/10 (2006. 01)

A61K 31/215 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

A61P 31/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

一种适用于婴幼儿及儿童的口服固体颗粒及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种适用于婴幼儿及儿童的口服固体颗粒及其制备方法,本发明的口服固体颗粒,由含药丸芯和包衣层组成,含药丸芯中的药物为奥司他韦或其药学上可接受的盐,其占微丸总重量的 10%-40%,包衣层所用材料为聚丙烯酸树脂 IV,其占微丸总重量的 1%-50%,微丸粒径为 0. 10-0. 50mm。

1. 一种口服药物微丸组合物,由含药丸芯和包衣层组成,含药丸芯中的药物为奥司他韦或其药学上可接受的盐,其占微丸总重量的 10%-40%,包衣层所用材料为聚丙烯酸树脂 IV,其占微丸总重量的 1%-50%,微丸粒径为 0.10-0.50mm。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于:微丸粒径为 0.15-0.35mm,包衣层占微丸总重量的 5%-50%;奥司他韦的盐为磷酸奥司他韦。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于:含药丸芯由空白微丸、药物,填充剂、粘合剂和抗粘剂制备而成,各组分占微丸总重量的百分比如下,药物 10%-40%、空白微丸 20%-60%、填充剂 0%-50%、粘合剂 1%-20%、抗粘剂 0.5%-5%。

4. 根据权利要求 3 所述的组合物,其特征在于:

所述空白微丸选自:蔗糖微丸、微晶纤维素微丸、淀粉微丸、乳糖-微晶纤维素微丸、淀粉-微晶纤维素微丸、蔗糖-淀粉微丸中的一种或者或一种以上;

所述填充剂选自:蔗糖、乳糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素、海藻多糖、壳聚糖中的一种或一种以上;

所述粘合剂选自:水、乙醇、羟丙甲纤维素、聚丙烯酸树脂酯、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠中的一种或一种以上;

所述抗粘剂选自:滑石粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅酸镁、单硬脂酸甘油酯中的一种或一种以上。

5. 根据权利要求 4 所述的组合物,其特征在于:所述的空白微丸为蔗糖微丸;所述的填充剂为乳糖和 / 或甘露醇;所述的粘合剂为羟丙甲纤维素;所述的抗粘剂为滑石粉。

6. 根据权利要求 5 所述的组合物,其特征在于:各组分占微丸总重量的百分比如下,奥司他韦 10%-30%、聚丙烯酸树脂 IV 5%-50%、蔗糖微丸 20%-60%、乳糖和 / 或甘露醇 0%-50%、羟丙甲纤维素 1%-20%、滑石粉 0.5%-5%。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物,其特征在于:各组分占微丸总重量的百分比如下,奥司他韦 23.8%、聚丙烯酸树脂 IV 16.7%、蔗糖微丸 49.6%、羟丙甲纤维素 7.9%、滑石粉 2.0%。

8. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于:可进一步制成胶囊剂、片剂、微丸、颗粒剂、混悬剂。

9. 一种权利要求 1 所述的组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

a、将药物、填充剂和抗粘剂在搅拌状态下加入粘合剂溶液中,形成混悬液,将混悬液包裹在空白微丸上,包裹采用流化床上药或包衣锅上药,载药微丸粒径控制在 0.10 至 0.50mm 的范围中;

b、将聚丙烯酸树脂 IV 加入乙醇溶液中,制备成包衣液,采用流化床包衣或包衣锅包衣,形成包衣膜附着于丸芯上,即得包衣微丸。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法,其特征在于,所述粘合剂溶液是由粘合剂加水混合制备而成,加水量为粘合剂重量的 5-100 倍;所述包衣液是聚丙烯酸树脂 IV 加乙醇溶液混合制备而成,乙醇溶液为 50-99% 的乙醇,加乙醇量为聚丙烯酸树脂 IV 重量的 5-100 倍。

一种适用于婴幼儿及儿童的口服固体颗粒及其制备方法

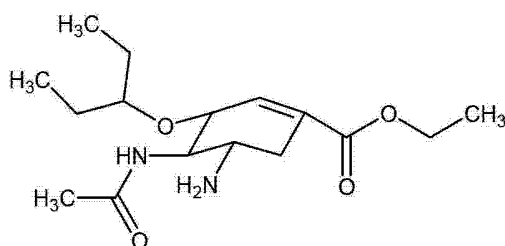
技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域关于药物制剂的制备方法,具体地说,涉及一种以奥司他韦为主药的适用于婴幼儿及儿童的口服固体颗粒及制备方法。

技术背景

[0002] 奥司他韦(Oseltamivir)作为一种最新研制的神经氨酸酶抑制剂,广泛应用于临床,其化学名为(3R, 4R, 5S)-4-乙酰胺-5-氨基-3-(1-乙基丙氧基)-1-环己烯-1-羧酸乙酯,结构式如下:

[0003]



[0004] 奥司他韦可作用于流感病毒表面糖蛋白-神经氨酸酶(NA),从而抑制病毒复制及在呼吸道中的传播,是一种高选择性流感病毒NA抑制剂。奥司他韦于1999年在瑞士上市,上市后的大量临床实践证实奥司他韦具有对A、B型流感病毒具有有效、不易耐药和患者耐受性好、安全性高等优点,是一种非常安全、有效的流感预防和治疗用药,也是目前国际上公认的抗禽流感病毒、甲型H1N1流感病毒最有效的药物。1999年奥司他韦上市时仅批准用于成人甲型和以乙型流感的治疗。经过以后长期的临床实践,到2012年12月,经FDA批准,奥司他韦可用于2周龄以上的婴幼儿及儿童使用。AAP、WHO一致推荐刚出生的新生儿即可用药。

[0005] 微丸是指直径小于2.5mm的小球状口服剂型。将主药与阻滞剂等混合制丸或先制成丸芯后包缓、控释膜衣而制备的缓释与控释微丸,由于属剂量分散型制剂,一次剂量有多个单元组成,于单剂量剂型相比具有许多优点:能提高药物与胃肠道的接触面积,使药物吸收完全,从而提高生物利用度;通过几种不同释药速度的小丸组合,可获得理想的释药速率,取得预期的血药浓度,并能维持较长的作用时间,避免对胃粘膜的刺激等不良反映;其释药行为是组成一个剂量的多个小丸组成复方影响,在体内的吸收具有良好的重现性;药物在体内很少受到胃排空功能变化的影响,在体内的吸收具有良好得重现性;安全系数高;因此缓、控释微丸是目前认为较理想的缓、控释剂型之一,是目前缓、控释制剂发展的方向。

[0006] 现在已上市的奥司他韦为普通胶囊剂,需要吞服或者送水吞服,但对于婴幼儿及儿童不能或者不愿自主完成吞咽动作,且不懂得治疗的必要性,同时由于奥司他韦具有很强烈的苦味,往往不配合治疗,对于疾病的治疗带来了很大的困难。因此,改善病人的依从性,这对于婴幼儿及儿童尤为重要。一般需加入大量的甜味剂来掩盖药物的苦味,但添入大量的甜味剂即使人体感觉开始甜但随后感觉苦,主要原因在于人体感觉苦味的敏感部位在于舌根,而且舌根对苦味的敏感性很强,同时大量服用矫味剂对身体有害。因此,有很多研

究者采用包裹技术如物理化学法制备含药微囊,物理法如流化床包衣法制备微丸或颗粒,喷雾干燥法制备含药微囊和微球,制备得到苦味药物的颗粒来掩味,这些方法中物理化学的方法在实验研究中应用较多,但其不能完全包封药物,依旧可产生一定的不良口味,并且生产可行性差;物理方法大生产较为可行,但流化床制得的颗粒粒径较大;喷雾干燥的方法制得的粒径较小,但载药量和包封率较低。

[0007] 为解决这一问题,我们采用了新的处方组合以奥司他韦为主药,在保证发挥药效和安全的前提下,制备了适用于婴幼儿及儿童的口服固体颗粒且对处方和工艺进行了进一步优化,该方法制备的固体颗粒粒径较小(且又能掩盖苦味,婴幼儿及儿童的顺应性好,可进一步制成胶囊剂、口崩片、咀嚼片、混悬剂、颗粒剂。同时,本发明的制备方法简单、药物稳定好、重现性高、易于大规模生产。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种含有奥司他韦的包衣细微丸的颗粒及制备方法,该微丸无嗅无味,粒度可以制备适合儿童尤其是婴幼儿服用的剂型,用于儿童尤其是婴幼儿流感的预防和治疗。

[0009] 本发明的另一个目的是提供一种以奥司他韦为活性成分的新的处方组合,该组合适用于我们选定的流化床层积包衣工艺中,能够提供一种工艺简单、药物稳定、重现性高的制剂中间体,可进一步制成胶囊剂、口崩片、咀嚼片、混悬剂、颗粒剂。

[0010] 本发明采用的技术方案为:

[0011] 一种口服药物微丸组合物,由含药丸芯和包衣层组成,含药丸芯中的药物为奥司他韦或其药学上可接受的盐,其占微丸总重量的 10%-40%,包衣层所用材料为聚丙烯酸树脂 IV,其占微丸总重量的 1%-50%,微丸粒径为 0.10-0.50mm。

[0012] 优选的,微丸粒径为 0.15-0.35mm,包衣层占微丸总重量的 5%-50%;奥司他韦的盐为磷酸奥司他韦。

[0013] 本发明文中所述奥司他韦,若无特别声明均指磷酸奥司他韦。

[0014] 本发明的组合物,其中含药丸芯中由空白微丸、药物,填充剂、粘合剂和抗粘剂制备而成,各组分占微丸总重量的百分比如下,药物 10%-40%、空白微丸 20%-60%、填充剂 0%-50%、粘合剂 1%-20%、抗粘剂 0.5%-5%。

[0015] 本发明的组合物,

[0016] 其中,空白微丸可选用蔗糖微丸、微晶纤维素微丸、淀粉微丸、乳糖-微晶纤维素微丸、淀粉-微晶纤维素微丸、蔗糖-淀粉微丸中的一种或者一种以上;

[0017] 填充剂可选用蔗糖、乳糖、甘露醇、淀粉、微晶纤维素、海藻多糖、壳聚糖中的一种或一种以上;

[0018] 粘合剂可选用水、乙醇、羟丙甲纤维素、聚丙烯酸树酯、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠中的一种或一种以上;

[0019] 所述药物组合物微丸中的抗粘剂为滑石粉、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅酸镁、单硬脂酸甘油酯中的一种或一种以上。

[0020] 优选的,本发明的组合物,空白微丸为蔗糖微丸;所述的填充剂为乳糖和/或甘露醇;所述的粘合剂为羟丙甲纤维素;所述的抗粘剂为滑石粉。

[0021] 更优选的,本发明的组合物,各组分占微丸总重量的百分比如下,奥司他韦 10%-30% (w/w)、聚丙烯酸树脂 IV 5%-50%、蔗糖微丸 20%-60%、乳糖和 / 或甘露醇 0%-50%、羟丙甲纤维素 1%-20%、滑石粉 0.5%-5%。

[0022] 最优的,本发明的组合物,各组分占微丸总重量的百分比如下,奥司他韦 23.8% (w/w)、聚丙烯酸树脂 IV 16.7%、蔗糖微丸 49.6%、羟丙甲纤维素 7.9%、滑石粉 2.0%。

[0023] 本发明的口服药物组合物微丸,其特征在于:该药物组合物微丸可进一步制成胶囊剂、片剂、微丸、颗粒剂、混悬剂。

[0024] 本发明的口服药物组合物微丸,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

[0025] a、将所需原料粉碎过 120 目筛网,所需辅料粉碎过 80 目筛网,将奥司他韦、填充剂和抗粘剂在搅拌状态下加入粘合剂溶液中,形成载药层材料混悬液,将优选的混悬液采用流化床上药或包衣锅上药,载药层材料在一个适合的压力下雾化后喷射至流化床中,在一定温度下,载药层材料形成药层附着于空白微丸上。空白微丸在一定的流化速度下,可获得含量均匀、粒径均一的载药微丸。根据刚开始采用的空白微丸的粒径和相应的处方工艺,载药微丸粒径可控制在 0.10 至 0.50mm 的范围中,经过优选控制载药的粒径在 0.25 ± 0.10 mm 范围内。

[0026] b、将聚丙烯酸树脂 IV 加入乙醇溶液中,采用流化床包衣或包衣锅包衣,聚

[0027] 丙烯酸树脂 IV 溶液在一个适合的压力下雾化后喷射至流化床中,在一定温度

[0028] 下,包衣材料形成衣膜附着于微丸上,即得。

[0029] 制备方法中,所述粘合剂溶液是由粘合剂加水混合制备而成,加水量为粘合剂重量的 5-100 倍;所述包衣液是聚丙烯酸树脂 IV 加乙醇溶液混合制备而成,乙醇溶液为 50-99% 的乙醇,加乙醇量为聚丙烯酸树脂 IV 重量的 5-100 倍。

[0030] 以下通过实验数据进一步说明本发明的有益效果:

[0031] 试验一、口感评价

[0032] 采用实施例 1-6 以及对比例 1-3 所制得的微丸(含奥司他韦 30mg),取微丸适量(含奥司他韦 30mg),品尝口感。

[0033] 结果,实施例 1-6 的各样品均无明显不良口感,无涩感,而对比例 1-3 的样品均存在明显的涩感。

[0034] 试验二、考察本发明组合物对家鸽呕吐模型的影响

[0035] 1、实验动物:健康家鸽,雌雄兼用,体重 350 ± 50 g,普通级,购于养殖基地。

[0036] 2、实验药物及给药量:

[0037] 健康家鸽 70 只,随机分成 7 组。实验前适应性饲养 1 周,饲养期间正常饮食饮水,实验前禁食 4h,室温保持 $22 \sim 24^{\circ}\text{C}$,保持清洁,通风良好。分别按下面各试药组给药,给药量均相同于 30mg 奥司他韦/kg 动物体重,或者与其相同的量的聚丙烯酸树脂 IV。密切观察各个指标,8h 后正常进食进水。

[0038] (1) 试验组 1-3,3 组,分别为实施例 1、2、和 3 的奥司他韦药物组合物,给药量为以 30mg 奥司他韦计算的组合物/kg 动物体重。

[0039] (2) 对照组 A,1 组,奥司他韦原料药,给药量为 30mg 奥司他韦/kg 动物体重。

[0040] (3) 对照组 B,1 组,聚丙烯酸树脂 IV,给药量为 30mg 聚丙烯酸树脂 IV/kg 动物体重。

[0041] (4) 对照组 C, 1 组, 聚丙烯酸树脂 IV 与奥司他韦 1 : 1 的物理混合物, 给药量为以 30mg 奥司他韦计算的混合物 /kg 动物体重。

[0042] (5) 对照组 D, 1 组, 市售磷酸奥司他韦胶囊, 生产厂家罗氏, 给药量为以 30mg 奥司他韦计算的胶囊内容物 /kg 动物体重。

[0043] 3、实验方法：

[0044] 观察指标：家鸽发生呕吐潜伏期(指给药后至发生第一次呕吐的时间), 呕吐次数(指给药后发生每一阵呕吐的次数, 其中一阵呕吐指从家鸽发生伸脖、张口、耸肩、腹部收缩到家鸽恢复平静计为 1 次呕吐) 和呕吐频率(指每阵呕吐中家鸽发生伸脖、张口、耸肩、腹部收缩的次数)。

[0045] 按以上分组经灌胃给予每只动物药液 30mg 奥司他韦 /kg 动物体重, 记录每只动物灌胃后呕吐潜伏期 (min), 同时记录每只动物自灌胃开始起 5 小时内的呕吐次数和呕吐频率。

[0046] 在每组内, 统计出现呕吐的动物数 (n), 对于出现呕吐 (包括有呕吐物的呕吐和无呕吐物的干呕的总和) 的动物计算它们的潜伏期 ($\bar{x} \pm s$)、平均呕吐次数和平均呕吐频率。结果见下表：

[0047] 表 1 家鸽动物实验呕吐情况比较 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

[0048]

组别	呕吐动物数 (n)	呕吐潜伏期 (min)	平均呕吐次数 (5h 内)	呕吐频率 (次)	备注
实施例 1	2	152.3±12.4	3.0	8.5±0.7	均为干呕
实施例 2	2	163.4±16.1	2.5	9.0±1.4	均为干呕
实施例 3	3	156.8±7.9	3.4	10.0±1.7	均为干呕
对照组 A	9	17.1±6.8	10.3	15.1±0.9	7 次有呕吐物, 其余干呕
对照组 B	1	132.1±0	2.0	9.6±0	均为干呕
对照组 C	8	22.3±6.2	9.5	12.9±2.4	6 次有呕吐物, 其余干呕
对照组 D	7	30.3±12.1	8.7	11.8±1.1	6 次有呕吐物, 其余干呕

[0049] 可见, 本发明药物组合物微丸所造成的呕吐动物少, 潜伏期长并且呕吐次数和呕吐频率少。

[0050] 试验三、最优选的配方筛选

[0051] 本发明最优选的配方筛选如下：

[0052] (1) 聚丙烯酸树脂 IV

[0053] 奥司他韦具有很强烈的苦味, 但我们服药时, 如果奥司他韦直接接触口腔黏膜, 我们能明显感受到苦味, 为了掩盖药物的苦味, 减少刺激性, 本发明的含药微丸外面需要加入一层隔离层, 我们在甲基纤维素、聚丙烯酸树脂 IV、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、及乙基纤维素进行了筛选, 最终选用聚丙烯酸树脂 IV 作为掩味包衣层材料。聚丙烯酸树脂

IV 常用做掩味包衣层材料,我们选择不同的聚丙烯酸树脂 IV 层厚度,即不同的聚丙烯酸树脂 IV 比例,考察其掩味效果的影响。

[0054] 制备一大批含药微丸,配制同一处方的聚丙烯酸树脂 IV 乙醇溶液,试验不同量的聚丙烯酸树脂 IV 乙醇溶液的掩味效果。由试验结果表明:在相同的情况下,掩味包衣层材料聚丙烯酸树脂 IV 比例为 16.7% 时,掩味效果能够满足需求,聚丙烯酸树脂 IV 比例为 20% 时,掩味效果与比例为 16.7% 稍好,但区别不大,而聚丙烯酸树脂 IV 比例为 20% 的情况下微丸包衣费时费工、浪费能源,所以我们选择聚丙烯酸树脂 IV 比例为 16.7% 为优化的工艺处方。

[0055] (2) 空白微丸

[0056] 采用流化床上药或包衣锅上药时,含药层混悬液需要粘附到一定粒径的载体上,工业化生产中最常用的空白载体就是使用一定的药用辅料制备而得到的空白球形小丸,即空白微丸。根据使用的药用辅料的的不同,可以分为蔗糖微丸、微晶纤维素微丸、淀粉微丸、乳糖-微晶纤维素微丸、淀粉-微晶纤维素微丸、蔗糖-淀粉微丸等。蔗糖微丸为最常用的空白微丸,其具有易崩解、脆碎度低、粒度偏差小、圆整度高,粒径分布范围窄等优点,经过试验,能够满足我们对空白微丸的需求,故我们选择蔗糖微丸。

[0057] (3) 粘合剂

[0058] 为了使原料药能够粘附于空白微丸之上,需要加入一定量的粘合剂。羟丙甲纤维素为白色或微黄色粉末,无臭,无味,对光、热、湿均稳定,能溶于 60℃ 以下任何 pH 的水中,以及浓度为 70% 以下的乙醇、丙醇或异丙醇和二氯甲烷的混合溶剂(1:1)中,为目前应用最广泛的粘合剂。我们选用低粘度级别(5cPa.s),在本处方中作为制备含药微丸的粘合剂。

[0059] 我们对不同的羟丙甲纤维素的量进行筛选,采用相同的包衣参数,以上药后所得含药微丸中主药的回收率以及上药后对药物溶出的影响为考察指标进行处分筛选。试验结果表明:在相同的情况下,粘合剂羟丙甲纤维素比例为 7.9% 时,含药微丸中主药的回收率达到 97.8%,同时对微丸中主药的溶出也没有影响。

[0060] (4) 抗粘剂

[0061] 由于奥司他韦在上药包衣过程中,含药微丸容易相互粘连,聚集成团。故需要加入一定的粘合剂,我们选用符合中国药典 2010 版标准的滑石粉作为抗粘剂。滑石粉为白色或类白色、微细、无砂性的粉末,手摸有油腻感。无臭,无味。在水、稀矿酸或稀氢氧化碱溶液中均不溶解。用途广泛,作为药用辅料,具有无毒、无味、白色度高,可容性好、光泽度强、口味柔软、光滑度强特点,pH 值为 7-9,不会因为降解而改变原有产品的特性。

[0062] 试验结果表明:在相同的情况下,加入 2.0% 的滑石粉即能明显改善含药微丸容易相互粘连,聚集成团情况,满足我们的要求。

[0063] 本发明的积极有益效果:

[0064] 1、利用本发明技术方案制备的奥司他韦细微丸无毒副作用,便于患者长期治疗,并改善了用药的依从性。该微丸无嗅无味,具有良好的圆整度,对口腔无砂物明刺激,粒度可以制备适合儿童尤其是婴幼儿服用的剂型,用于儿童尤其是婴幼儿流感的预防和治疗。

[0065] 2、本发明技术方案制备的奥司他韦微丸所选用的辅料与制备方法均易得可行,适宜扩大工业化生产,所采用的方法具有良好的重现性,不同规格的微丸具有相同的处方和工艺,仅需改变微丸的填充量即可得到不同的规格。特别是本发明优选的配方和制备方法,

是经过筛选获得的最佳方案,选用优化的处方,采用流化床上药法制备微丸,无嗅无味,可实现该剂型在体内良好的释放性能,并能同时制备不同规格的微丸适应不同的体重人群的需要。

[0066] 3、本发明的奥司他韦微丸的有效剂量在 10 ~ 75mg 之间,具有多个不同的规格,不同规格对应不同体重的用药对象,当给药水平在 1.0 ~ 4.0mg/kg 时,体内实验表明不同规格的奥司他韦微丸的体内药动学的各个参数相同,符合病患治疗对血药浓度的需求。本发明的多种不同的规格的奥司他韦微丸均由同一种缓释微丸制备而成,无需更改处方组成和比例,只需调节装入的奥司他韦微丸的总重量即可得到不同规格的奥司他韦微丸处方,可减少申报更改药品剂量中的申报手续和资料。同时,由于采用同一种微丸制备而成,不同规格的奥司他韦微丸之间体外释放度和体内药动学参数差异极小,不同释放条件下均 F2 大于 90,提高了用药安全性。

[0067] 4、本发明技术方案制备的奥司他韦细微丸粒度、圆整度、稳定性等物理稳定性特性均能适合人体内药代动力学特征,可以根据不同的人群特征和所需剂量的不同制备出不同的口服制剂,比如:片剂、胶囊剂、干混悬剂等。不同剂型和规格均以该奥司他韦细微丸体外释放特征相同,制剂上工艺为稳定。

[0068] 5、本发明产品奥司他韦微丸,制备过程工艺简单易行,可采用流化床上药法工艺、离心造粒,产率达到 90% 以上,产效高,符合大生产的要求,在实验室规模下,已完成 10000 ~ 30000 单位的放大生产,生产效率高;同时,该微丸在体外多个条件下释放与已上市胶囊剂一致,经体内药代动力学研究表明,与已上市胶囊剂具有生物利用度等效性。依照 ICH 研究有关原则,无需临床试验验证即可达上市目的。

[0069] 6、本发明产品奥司他韦微丸,经加速稳定性试验考察,12 个月内性状稳定、药物含量、有关物质均在可控范围内,适宜工业化生产。

具体实施方式

[0070] 以下为本发明的具体实施方式,实施例是为进一步描述本发明而不是限制本发明。凡与本发明等效的技术方案均属于本发明的保护范围内。

[0071] 实施例 1 磷酸奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0072] 先按配方用空白丸芯上药制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸,即得奥司他韦微丸。

[0073] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0074] 载药微丸丸芯组方:空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g,磷酸奥司他韦 82.0g,羟丙甲纤维素 28.0g,纯化水 500.0g。

[0075] 制备过程:在搅拌下向纯化水 500.0g 中加入羟丙甲纤维素 28.0g,溶解至澄清,加入磷酸奥司他韦 82.0g,继续搅拌 1h,过 40 目筛网,得含药液。

[0076] 取空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g 放入流化床内,调节流化温度至 50℃,调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 2ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.2bar,逐渐提高供液速率到 6ml/min,直至,包衣结束后,继续在流化床内流化干燥 30min,即得载药微丸丸芯。(该部分为上药过程,叙述中不要用包衣表述,以免与下一步包衣过程产生混淆)

[0077] (2) 掩味微丸制备过程

[0078] 掩味微丸组方 : 载药微丸丸芯 260.0g, 聚丙烯酸树脂 IV39g, 95% (质量比) 的乙醇 390ml。

[0079] 制备过程 : 称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV, 加入 95% 乙醇溶液溶解至澄清, 制成包衣液, 备用。

[0080] 取载药微丸丸芯 260.0g, 调节流化温度至 35℃、干燥空气流量 $60\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$, 取上述掩味包衣液, 用蠕动泵以底喷方式 2ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣, 雾化压力为 1.0bar, 逐步提高泵入速率到 10ml/min 至包衣液用完, 提高流化温度到 50℃, 继续在流化床中流化干燥 30min 后取出, 选取粒径 0.10 ~ 0.30mm 之间微丸, 检查合格后即为掩味微丸。

[0081] 说明 : 本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法, 最终经干燥得到产品, 其加入的纯化水和乙醇全部蒸发 ;

[0082] 经核算, 本例中磷酸奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为 :

[0083] 磷酸奥司他韦 27.4%, 聚丙烯酸树脂 IV13.0%, 空白糖丸丸芯 50.2%, 粘合剂羟丙甲纤维素 9.4%。

[0084] 实施例 2 奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0085] 先按配方用空白丸芯上药制备出载药微丸丸芯, 再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸, 即得奥司他韦微丸。

[0086] (1) 载药微丸丸芯制备过程

[0087] 载药微丸丸芯组方 : 空白糖丸丸芯 (粒径 : 0.15 ~ 0.25mm) 100.0g, 奥司他韦 48.0g, 羟丙甲纤维素 16.0g, 滑石粉 4.0g, 纯化水 384.0g。

[0088] 制备过程 : 在搅拌下向纯化水 384.0g 中加入羟丙甲纤维素 16.0g, 溶解至澄清, 加入奥司他韦 48.0g 和滑石粉 4.0g, 继续搅拌 1h, 过 40 目筛网, 得含药液。

[0089] 取空白糖丸丸芯 (粒径 : 0.15 ~ 0.25mm) 100.0g 放入流化床内, 调节流化温度至 50℃, 调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$, 将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 2ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣, 雾化压力为 1.0bar, 逐渐提高供液速率到 5ml/min, 直至包衣液包完, 包衣结束后, 继续在流化床内流化干燥 30min, 即得载药微丸丸芯。

[0090] (2) 掩味微丸制备过程

[0091] 掩味微丸组方 : 载药微丸丸芯 168.0g, 聚丙烯酸树脂 IV33.6g, 95% (质量比) 的乙醇 336ml。

[0092] 制备过程 : 称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV, 加入 95% 乙醇溶液溶解至澄清, 制成包衣液, 备用。

[0093] 取载药微丸丸芯 168.0g, 调节流化温度至 35℃、干燥空气流量 $60\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$, 取上述掩味包衣液, 用蠕动泵以底喷方式 2ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣, 雾化压力为 1.0bar, 逐步提高泵入速率到 8ml/min 至包衣液用完, 提高流化温度到 50℃, 继续在流化床中流化干燥 30 分钟后取出, 选取粒径 0.15 ~ 0.35mm 之间微丸, 检查合格后即为掩味微丸。

[0094] 说明 : 本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法, 最终经干燥得到产品, 其加入的纯化水和乙醇全部蒸发 ;

[0095] 经核算, 本例中奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为 :

[0096] 奥司他韦 23.8%, 聚丙烯酸树脂 IV16.7%, 空白糖丸丸芯 49.6%, 粘合剂羟丙甲纤

纤维素 7.9%，抗粘剂滑石粉 2.0%。

[0097] 实施例 3 磷酸奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0098] 先按配方用空白丸芯上药制备出载药微丸丸芯，再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸，即得奥司他韦微丸。

[0099] (1) 载药微丸丸芯制备过程

[0100] 载药微丸丸芯组方：空白微晶纤维素丸芯(粒径：0.15 ~ 0.25mm) 136.0g，磷酸奥司他韦 76.2g，羟丙基纤维素 19.3g，硬脂酸镁 5.0g，甘露醇 35.0g，纯化水 677.5g。

[0101] 制备过程：在搅拌下向纯化水 677.5g 中加入羟丙基纤维素 19.3g 和甘露醇 35.0g，溶解至澄清，加入磷酸奥司他韦 76.2g 和硬脂酸镁 5.0g，继续搅拌 1h，过 40 目筛网，得含药液。

[0102] 取空白微晶纤维素丸芯(粒径：0.15 ~ 0.25mm) 136.0g 放入流化床内，调节流化温度至 45℃，调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ ，将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 2ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣，雾化压力为 1.4bar，逐渐提高供液速率到 8ml/min，直至包衣液包完，包衣结束后，继续在流化床内流化干燥 30min，即得载药微丸丸芯。

[0103] (2) 掩味微丸制备过程

[0104] 掩味微丸组方：载药微丸丸芯 271.5g，聚丙烯酸树脂 IV62.7g，97%（质量比）的乙醇 627ml。

[0105] 制备过程：称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV，加入 97% 乙醇溶液溶解至澄清，制成包衣液，备用。

[0106] 取载药微丸丸芯 271.5g，调节流化温度至 35℃、干燥空气流量 $60\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ ，取上述掩味包衣液，用蠕动泵以底喷方式 2ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣，雾化压力为 1.2bar，逐步提高泵入速率到 10ml/min 至包衣液用完，提高流化温度到 50℃，继续在流化床中流化干燥 30min 后取出，选取粒径 0.15 ~ 0.35mm 之间微丸，检查合格后即为掩味微丸。

[0107] 说明：本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法，最终经干燥得到产品，其加入的纯化水和乙醇全部蒸发；

[0108] 经核算，本例中磷酸奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为：

[0109] 磷酸奥司他韦 22.8%，聚丙烯酸树脂 IV18.8%，空白微晶纤维素丸芯 40.7%，填充剂甘露醇 10.5%，粘合剂羟丙基纤维素 5.8%，抗粘剂硬脂酸镁 1.5%。

[0110] 实施例 4 奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0111] 先按配方用空白丸芯上药制备出载药微丸丸芯，再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸，即得奥司他韦微丸。

[0112] (1) 载药微丸丸芯制备过程

[0113] 载药微丸丸芯组方：空白淀粉丸芯(粒径：0.10 ~ 0.15mm) 153.0g，奥司他韦 40.0g，聚维酮 12.0g，纯化水 265.0g。

[0114] 制备过程：在搅拌下向纯化水 265.0g 中加入聚维酮 12.0g，溶解至澄清，加入奥司他韦 40.0g，继续搅拌 1h，过 40 目筛网，得含药液。

[0115] 取空白淀粉丸芯(粒径：0.10 ~ 0.15mm) 153.0g 放入流化床内，调节流化温度至 45℃，调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ ，将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 1.5ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣，雾化压力为 1.0bar，逐渐提高供液速率到 5ml/min，直至包

衣液包完,包衣结束后,继续在流化床内流化干燥 30min,即得载药微丸丸芯。

[0116] (2) 掩味微丸制备过程

[0117] 掩味微丸组方:载药微丸丸芯 205.0g,聚丙烯酸树脂 IV100g,97% (质量比)的丙酮 900ml。

[0118] 制备过程:称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV,加入 97% 丙酮溶液溶解至澄清,制成包衣液,备用。

[0119] 取载药微丸丸芯 205.0g,调节流化温度至 30℃、干燥空气流量 $65\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,取上述掩味包衣液,用蠕动泵以底喷方式 2ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.2bar,逐步提高泵入速率到 12ml/min 至包衣液用完,提高流化温度到 50℃,继续在流化床中流化干燥 30min 后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.25mm 之间微丸,检查合格后即为掩味微丸。

[0120] 说明:本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法,最终经干燥得到产品,其加入的纯化水和丙酮全部蒸发;

[0121] 经核算,本例中奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为:

[0122] 奥司他韦 13.1%,聚丙烯酸树脂 IV32.8%,空白淀粉丸芯 50.2%,粘合剂聚维酮 3.9%。

[0123] 实施例 5 磷酸奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0124] 先按配方用离心包衣锅制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸,即得奥司他韦微丸。

[0125] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0126] 载药微丸丸芯组方:微晶纤维素 100.0g,磷酸奥司他韦 80.0g,羟丙基纤维素 16.0g,纯化水 400.0g。

[0127] 制备过程:在搅拌下向纯化水 400.0g 中加入羟丙基纤维素 16.0g,溶解至澄清,得粘合剂溶液。

[0128] 取微晶纤维素 100.0g 和磷酸奥司他韦 80.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 55℃,调整进风量 $70\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的粘合剂溶液用蠕动泵以 4ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.5bar,逐渐提高供液速率到 8ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,继续在离心包衣锅内干燥 30min,即得载药微丸丸芯。

[0129] (2) 掩味微丸制备过程

[0130] 掩味微丸组方:载药微丸丸芯 196.0g,聚丙烯酸树脂 IV150g,97% (质量比)的乙醇 1350ml。

[0131] 制备过程:称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV,加入 97% 乙醇溶液溶解至澄清,制成包衣液,备用。

[0132] 取载药微丸丸芯 196.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 40℃,调整进风量 $90\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的掩味包衣液用蠕动泵以 3ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.2bar,逐渐提高供液速率到 10ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,提高流化温度到 50℃,继续在离心包衣锅中流化干燥 30min 后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.30mm 之间微丸,检查合格后即为掩味微丸。

[0133] 说明:本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法,最终经干燥得到产品,其加入的纯化水和乙醇全部蒸发;

[0134] 经核算,本例中磷酸奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为:

[0135] 磷酸奥司他韦 23.1%,聚丙烯酸树脂 IV43.4%,填充剂微晶纤维素 28.9%,粘合剂羟丙基纤维素 4.6%。

[0136] 实施例 6 磷酸奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0137] 先按配方用离心包衣锅制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸,即得奥司他韦微丸。

[0138] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0139] 载药微丸丸芯组方:淀粉 150.0g,磷酸奥司他韦 150.0g,75% (质量比) 乙醇 300.0g。

[0140] 制备过程:

[0141] 取淀粉 150.0g 和磷酸奥司他韦 150.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 45℃,调整进风量 $65\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将 75% (质量比) 乙醇 300.0g 用蠕动泵以 3ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.0bar,逐渐提高供液速率到 6ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,继续在离心包衣锅内干燥 30min,即得载药微丸丸芯。

[0142] (2) 掩味微丸制备过程

[0143] 掩味微丸组方:载药微丸丸芯 240.0g,聚丙烯酸树脂 IV80g,90% (质量比) 的乙醇 720ml。

[0144] 制备过程:称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV,加入 90% 乙醇溶液溶解至澄清,制成包衣液,备用。

[0145] 取载药微丸丸芯 240.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 40℃,调整进风量 $70\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的掩味包衣液用蠕动泵以 2ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.4bar,逐渐提高供液速率到 6ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,提高流化温度到 45℃,继续在离心包衣锅中流化干燥 30 分钟后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.25mm 之间微丸,检查合格后即为掩味微丸。

[0146] 说明:本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法,最终经干燥得到产品,其加入的纯化水和乙醇全部蒸发;

[0147] 经核算,本例中磷酸奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为:

[0148] 磷酸奥司他韦 37.5%,聚丙烯酸树脂 IV25.0%,填充剂淀粉 37.5%。

[0149] 实施例 7 磷酸奥司他韦组合物微丸及其制备方法

[0150] 先按配方挤出滚圆制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯包衣制得掩味微丸,即得奥司他韦微丸。

[0151] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0152] 载药微丸丸芯组方:微晶纤维素 200.0g,磷酸奥司他韦 194.0g,羟丙甲纤维素 6.0g,纯化水 200.0g。

[0153] 制备过程:在搅拌下向纯化水 200.0g 中加入羟丙甲纤维素 6.0g,溶解至澄清,得粘合剂溶液。

[0154] 取微晶纤维素 200.0g 和磷酸奥司他韦 194.0g,混合均匀,用上述粘合剂制备软材;打开低温制冷机,温度控制在 3 ~ 15℃,将软材放进料槽中用 0.25mm 孔径的筛板挤出制备条状物,条状物制备完成后放进剪切滚圆桶中剪切滚圆,滚圆完成后取出,放置到烘箱

中 60℃干燥 4 小时取出,取粒径 0.10 ~ 0.30mm 的微丸进行检查,即得载药微丸丸芯。

[0155] (2) 掩味微丸制备过程

[0156] 掩味微丸组方:载药微丸丸芯 400.0g,聚丙烯酸树脂 IV100g,95% (质量比)的乙醇 900ml。

[0157] 制备过程:称取处方量的聚丙烯酸树脂 IV,加入 95% 乙醇溶液溶解至澄清,制成包衣液,备用。

[0158] 取载药微丸丸芯 400.0g,调节流化温度至 35℃、干燥空气流量 $65\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,取上述掩味包衣液,用蠕动泵以底喷方式 3ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.2bar,逐步提高泵入速率到 12ml/min 至包衣液用完,提高流化温度到 50℃,继续在流化床中流化干燥 30min 后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.30mm 之间微丸,检查合格后即为掩味微丸。

[0159] 说明:本实施例加入的纯化水和乙醇经过制备方法,最终经干燥得到产品,其加入的纯化水和乙醇全部蒸发;

[0160] 经核算,本例中磷酸奥司他韦微丸中各组分的重量百分比为:

[0161] 磷酸奥司他韦 38.8%,聚丙烯酸树脂 IV20.0%,填充剂微晶纤维素 40.0%,粘合剂羟丙甲纤维素 1.2%。

[0162] 比较例 1 磷酸奥司他韦微丸 A 及其制备方法

[0163] 磷酸奥司他韦微丸 A 丸芯组方:空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g,磷酸奥司他韦 82.0g,羟丙甲纤维素 28.0g,纯化水 500.0g。

[0164] 制备过程:在搅拌下向纯化水 500.0g 中加入羟丙甲纤维素 28.0g,溶解至澄清,加入磷酸奥司他韦 82.0g,继续搅拌 1h,过 40 目筛网,得含药液。

[0165] 取空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g 放入流化床内,调节流化温度至 50℃,调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 2ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.2bar,逐渐提高供液速率到 6ml/min,直至包衣液包完,包衣结束后,继续在流化床内流化干燥 30min,即得磷酸奥司他韦微丸 A。

[0166] 比较例 2 磷酸奥司他韦微丸 B 及其制备方法

[0167] 先按配方用空白丸芯上药制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯制备磷酸奥司他韦微丸 B。

[0168] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0169] 载药微丸丸芯组方:空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g,磷酸奥司他韦 82.0g,羟丙甲纤维素 28.0g,纯化水 500.0g。

[0170] 制备过程:在搅拌下向纯化水 500.0g 中加入羟丙甲纤维素 28.0g,溶解至澄清,加入磷酸奥司他韦 82.0g,继续搅拌 1h,过 40 目筛网,得含药液。

[0171] 取空白糖丸丸芯(粒径:0.10 ~ 0.20mm) 150.0g 放入流化床内,调节流化温度至 50℃,调整进风量 $50\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的含药层包衣液用蠕动泵通过底喷方式以 2ml/min 的流速加入至雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.2bar,逐渐提高供液速率到 6ml/min,直至包衣液包完,包衣结束后,继续在流化床内流化干燥 30min,即得载药微丸丸芯。

[0172] (2) 磷酸奥司他韦微丸 B 制备过程

[0173] 磷酸奥司他韦微丸 B 组方:载药微丸丸芯 260.0g,羟丙甲纤维素 52g,去离子水 520g。

[0174] 制备过程:称取处方量的羟丙甲纤维素,加入去离子水溶解至澄清,制成包衣液,备用。

[0175] 取载药微丸丸芯 260.0g,调节流化温度至 50℃、干燥空气流量 $60\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,取上述掩味包衣液,用蠕动泵以底喷方式 2ml/min 的流速泵入雾化室雾化包衣,雾化压力为 1.4bar,逐步提高泵入速率到 8ml/min 至包衣液用完,提高流化温度到 60℃,继续在流化床中流化干燥 30min 后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.30mm 之间微丸,检查合格后即为磷酸奥司他韦微丸 B。

[0176] 比较例 3 磷酸奥司他韦微丸 C 及其制备方法

[0177] 先按配方制备出载药微丸丸芯,再由载药微丸丸芯制备磷酸奥司他韦微丸 C。

[0178] (1) 磷酸奥司他韦载药微丸丸芯制备过程

[0179] 载药微丸丸芯组方:微晶纤维素 100.0g,磷酸奥司他韦 80.0g,羟丙基纤维素 16.0g,纯化水 400.0g。

[0180] 制备过程:在搅拌下向纯化水 400.0g 中加入羟丙基纤维素 16.0g,溶解至澄清,得粘合剂溶液。

[0181] 取微晶纤维素 100.0g 和磷酸奥司他韦 80.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 55℃,调整进风量 $70\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的粘合剂溶液用蠕动泵以 4ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.5bar,逐渐提高供液速率到 8ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,继续在离心包衣锅内干燥 30min,即得载药微丸丸芯。

[0182] (2) 磷酸奥司他韦微丸 C 制备过程

[0183] 磷酸奥司他韦微丸 C 组方:载药微丸丸芯 196.0g,欧巴代 100g,去离子水 1000g。

[0184] 制备过程:称取处方量的欧巴代,加入去离子水,搅拌 1h 后,过 40 目筛网,制成包衣液,备用。

[0185] 取载药微丸丸芯 196.0g 放入离心包衣锅内,调节离心包衣锅温度至 45℃,调整进风量 $90\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$,将配制好的掩味包衣液用蠕动泵以 3ml/min 的流速加入至离心包衣锅内包衣,雾化压力为 1.4bar,逐渐提高供液速率到 12ml/min,直至粘合剂溶液喷完,包衣结束后,提高流化温度到 50℃,继续在离心包衣锅中流化干燥 30min 后取出,选取粒径 0.10 ~ 0.30mm 之间微丸,检查合格后即为磷酸奥司他韦微丸 C。