



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102106842 A

(43) 申请公布日 2011.06.29

(21) 申请号 200910156969.7

(22) 申请日 2009.12.24

(71) 申请人 杭州赛利药物研究所有限公司

地址 310052 浙江省杭州市滨江区滨安路  
1180 号华业高科技产业园 2 号楼西四  
楼

申请人 海南普利制药有限公司  
浙江瑞达药业有限公司

(72) 发明人 范敏华 姜新东 刘华

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

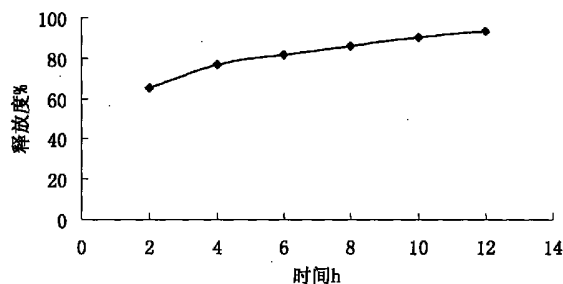
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

### (54) 发明名称

一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊及其制备方法

### (57) 摘要

本发明涉及一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊及其制备方法,包括丸芯、含药层、缓释包衣层和速释层,盐酸左氧氟沙星包含在其中的含药层和速释层中,缓释包衣层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂,按重量百分比计包括下述物料:盐酸左氧氟沙星 20%~60%,丸芯 30%~55%,粘合剂 10%~25%,缓释包衣材料 3%~5%、致孔剂 0.3%~3%、增塑剂 0.1%~1%。本发明具备稳定性好、药物局部刺激小、生物利用度高等优点,采用流化床制备解决背景技术中采用粉末起母的方法粉尘大、收率低的问题。



盐酸左氧氟沙星微丸胶囊释放曲线

1. 一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,其特征在于包括丸芯、含药层、缓释包衣层和速释层,盐酸左氧氟沙星包含在其中的含药层和速释层中,缓释包衣层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂,按重量百分比计包括下述物料:盐酸左氧氟沙星 20%~60%,丸芯 30%~55%,粘合剂 10%~25%,缓释包衣材料 3%~5%、致孔剂 0.3%~3%、增塑剂 0.1%~1%。

2. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,其特征在于所述的缓释包衣层的包衣材料为乙基纤维素、丙烯酸树脂中的一种或其混合。

3. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,其特征在于所述的致孔剂是聚乙二醇、聚维酮、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、蔗糖中的一种或多种。

4. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,其特征在于所述的增塑剂是聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯中的一种或多种混合。

5. 根据权利要求 1~4 所述的一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 含药丸芯的制备:

取处方量 30%~60%的粘合剂溶于乙醇溶液中得到粘合剂乙醇溶液,再将处方量 30%~60%的盐酸左氧氟沙星溶解在粘合剂乙醇溶液中,搅拌使其形成均匀的混悬液;将处方量的丸芯置于流化床制粒机中,设置流化床参数,将上述的混悬液喷雾于丸芯表面,待混悬液加完,干燥得微丸;

(2) 缓释层包衣:

取处方量的缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂配置包衣液,将步骤(1)得到的微丸置于流化床中,进行包衣;包衣后干燥得到缓释微丸;

(3) 速释层包衣:

将剩余的盐酸左氧氟沙星和粘合剂溶于乙醇溶液中,搅拌成混悬液,将步骤(2)得到的缓释微丸置于流化床中,将混悬液喷雾于缓释微丸表面,待混悬液用完后干燥,将干燥后的微丸套胶囊壳得到盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

## 一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,尤其涉及一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 盐酸左氧氟沙星是氧氟沙星 S 构型的左旋体,为白色或微黄色结晶性粉末,无臭、味苦,遇光渐变色,是一个第三代喹诺酮类广谱抗菌药。对葡萄糖菌、链球菌、肺炎链球菌、淋球菌、大肠杆菌、枸橼酸杆菌、志贺杆菌、肺炎克雷氏杆菌、肠杆菌属、流感嗜血杆菌、不动杆菌、螺旋杆菌等具有较好的抗菌作用。对绿脓杆菌、沙眼衣原体、结核杆菌等具有一定的抗菌活性。并且毒性低,是喹诺酮类药物已上市药物中毒副作用最小的,副反应率低于 3%。临床上用于治疗呼吸道、咽喉、扁桃体、泌尿道、皮肤及软组织、胆囊及胆管、中耳、肠道等部位的急、慢性革兰氏阴性菌等感染。

[0003] 目前上市的盐酸左氧氟沙星口服制剂主要为片剂和胶囊剂,其胶囊剂多为粉末填充。本发明提供的是先将原料药制备成微丸,然后填充胶囊,具有生物利用度高,对胃肠道刺激小,药物稳定性好。

[0004] 盐酸左氧氟沙星微丸的制备及质量控制(中国药业,2005 年第 14 卷第 11 期,第 54-55 页)公开了一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,其微丸采用离心造粒制备,其工艺为粉末起母制备 60-80 目初始丸核,然后进行放大。其主要不足为起母粉尘较大,收率低(只有 77.8%),另盐酸左氧氟沙星遇光渐变色,其不能有效遮光。CN100361660C 公开了左氧氟沙星缓释微丸制剂,其特征是由 0-40% 的普通颗粒或微丸和 60-100% 的缓释含药微丸组成。其不足在于如何保证混合均匀性。

[0005] 专利公开号为 CN1552327 公开的一种左氧氟沙星控释药物组合物,包括以下成分:50 ~ 300mg 左氧氟沙星;和纤维素酯或酯类,其中纤维素酯或酯类选自 5 ~ 200mg 羟丙基甲基纤维素,5 ~ 200mg 羧甲基纤维素和 5 ~ 200mg 聚乙烯吡咯烷酮;和 5 ~ 150mg 脂酸、脂肪酸。该发明专利解决了盐酸左氧氟沙星的缓释问题。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种稳定性好、药物局部刺激小、生物利用度高的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种粉尘小、得率高的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊的制备方法。

[0008] 为了实现上述发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊,包括丸芯、含药层、缓释包衣层和速释层,盐酸左氧氟沙星包含在其中的含药层和速释层中,缓释包衣层包括缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂,按重量百分比计包括下述物料:盐酸左氧氟沙星 20% ~ 60%,丸芯 30% ~ 55%,粘合剂 10% ~ 25%,缓释包衣材料 3% ~ 5%、致孔剂 0.3% ~ 3%、增塑剂 0.1% ~ 1%。

[0010] 所述的缓释包衣层的包衣材料为乙基纤维素、丙烯酸树脂中的一种或其混合。

[0011] 所述的致孔剂是聚乙二醇、聚维酮、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、蔗糖中的一种或多种。

[0012] 所述的增塑剂是聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯中的一种或多种混合。

[0013] 本发明还公开了一种盐酸左氧氟沙星微丸胶囊的制备方法,包括如下步骤:

[0014] (1) 含药丸芯的制备:

[0015] 取处方量 30%~60% 的粘合剂溶于乙醇溶液中得到粘合剂乙醇溶液,再将处方量 30%~60% 的盐酸左氧氟沙星溶解在粘合剂乙醇溶液中,搅拌使其形成均匀的混悬液;将处方量的丸芯置于流化床制粒机中,设置流化床参数,将上述的混悬液喷雾于丸芯表面,待混悬液加完,干燥得微丸;

[0016] (2) 缓释层包衣:

[0017] 取处方量的缓释包衣材料、致孔剂、增塑剂配置包衣液,将步骤(1)得到的微丸置于流化床中,进行包衣;包衣后干燥得到缓释微丸;

[0018] (3) 速释层包衣:

[0019] 将剩余的盐酸左氧氟沙星和粘合剂溶于乙醇溶液中,搅拌成混悬液,将步骤(2)得到的缓释微丸置于流化床中,将混悬液喷雾于缓释微丸表面,待混悬液用完后干燥,将干燥后的微丸套胶囊壳得到盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

[0020] 本发明与现有技术相比具有如下优点:

[0021] 1、本发明的左氧氟沙星微丸的大小均匀,流动性好,易于处理,如分剂量、填充胶囊等。

[0022] 2、药物局部刺激性小,因为微丸以单位小丸广泛的分布在胃肠道中释放药物,有效地避免了药物局部浓度过大,降低了药物的刺激性。

[0023] 3、由于粒径小,受消化道输送食物节律影响小(如幽门关闭等)。

[0024] 4、在胃肠道分布面积大,生物利用度高。

[0025] 5、改善药物稳定性,掩盖不良味道。

[0026] 6、本发明的左氧氟沙星微丸外层为速释层,很快达到有效血药浓度,内层为缓释层,维持有效血药浓度,有效减少给药次数。

[0027] 7、本发明的左氧氟沙星微丸缓释层与速释层在同一微丸上,分剂量准确,批内均匀性好。

## 附图说明

[0028] 图1:本发明实施例1的释放度曲线;

[0029] 图2:本发明实施例2的释放度曲线;

[0030] 图3:本发明实施例3的释放度曲线。

## 具体实施方式

[0031] 下面通过具体实施例对本发明做进一步的说明。

[0032] 实施例1:本实施例采用如下处方:

[0033] 盐酸左氧氟沙星(按氧氟沙星计) 200g

[0034]	蔗糖丸芯	153.4g
[0035]	聚维酮 k30	18.4g
[0036]	乙基纤维素	11.2g
[0037]	柠檬酸三乙酯	2.2g
[0038]	聚乙二醇 6000	3.3g
[0039]	滑石粉	适量

[0040]

[0041]	制成	1000 粒
--------	----	--------

[0042] 制备工艺：

[0043] （一）含药丸芯的制备：

[0044] 首先将 9.2g 聚维酮 k30 溶解于乙醇溶液中，将 100g 的盐酸左氧氟沙星加入聚维酮乙醇溶液中，并不断搅拌使其成为均匀的混悬液；将 153.4g 蔗糖丸芯置于流化床造粒机中，将上述的均匀混悬液喷雾于空白蔗糖丸芯表面，进行微丸制备，待混悬液全部加完，干燥、筛选得微丸；

[0045] （二）缓释包衣层：

[0046] 将 9.2g 乙基纤维素溶解于乙醇溶液中，加入 2.2g 柠檬酸三乙酯、3.3g 聚乙二醇和适量的滑石粉，搅拌得包衣液；将步骤（一）中得到的微丸置于流化床中，控制参数进行缓释层的包衣，包衣完成后，干燥得缓释微丸；

[0047] （三）速释层包衣：

[0048] 将 3.7g 粘合剂溶解于乙醇溶液中，再将剩余的 100g 盐酸左氧氟沙星加入到溶液中，不断搅拌得到均匀的混悬液，将步骤（二）制备得到的缓释微丸置于流化床中，控制参数，将上述的均匀混悬液喷雾于微丸表面进行上药，待全部混悬液加完，上药完成，干燥得到微丸，将微丸填充于胶囊壳中即得盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

[0049] 对本实施例所得的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊进行释放度试验，释放度曲线见图 1，从释放度曲线来看，本实施例的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊在 2 小时内快速释放，然后稳定释放，维持必要的血药浓度。

[0050] 实施例 2：本实施例采用如下处方：

[0051]	盐酸左氧氟沙星（按氧氟沙星计）	400g
[0052]	蔗糖丸芯	300g
[0053]	聚维酮 k30	36g
[0054]	Eudragit NE30D	122g
[0055]	滑石粉	36.8g

[0056]

[0057]	制成	1000 粒
--------	----	--------

[0058] 制备工艺：

[0059] （一）含药丸芯的制备：

[0060] 首先将 21.6g 聚维酮 k30 溶解于乙醇溶液中，将 240g 的盐酸左氧氟沙星加入聚维酮乙醇溶液中，并不断搅拌使其成为均匀的混悬液；将 300g 蔗糖丸芯置于流化床造粒机中，将上述的均匀混悬液喷雾于空白蔗糖丸芯表面，进行微丸制备，待混悬液全部加完，干

燥、筛选得微丸；

[0061] （二）缓释包衣层：

[0062] 将处方量的 Eudragit NE30D 和滑石粉溶于水，搅拌得包衣液；将步骤（一）中得到的微丸置于流化床中，控制参数进行缓释层的包衣，包衣完成后，干燥得缓释微丸；

[0063] （三）速释层包衣：

[0064] 将剩余的粘合剂溶解于乙醇溶液中，再将剩余的盐酸左氧氟沙星加入到溶液中，不断搅拌得到均匀的混悬液，将步骤（二）制备得到的缓释微丸置于流化床中，控制参数，将上述的均匀混悬液喷雾于微丸表面进行上药，待全部混悬液加完，上药完成，干燥得到微丸，将微丸填充于胶囊壳中即得盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

[0065] 对本实施例所得的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊进行释放度试验，释放度曲线见图 2，从释放度曲线来看，本实施例的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊在 2 小时内快速释放，然后稳定释放，维持必要的血药浓度。

[0066] 实施例 3：本实施例采用如下处方：

[0067]	盐酸左氧氟沙星（按氧氟沙星计）	100g
[0068]	蔗糖丸芯	80g
[0069]	羟丙甲基纤维素	20g
[0070]	乙基纤维素	8g
[0071]	柠檬酸三乙酯	1.6g
[0072]	聚乙二醇 6000	2.4g
[0073]	滑石粉	适量

[0074] \_\_\_\_\_

[0075] 制成 1000 粒

[0076] 制备工艺：

[0077] （一）含药丸芯的制备：

[0078] 首先将 8g 羟丙甲基纤维素溶解于乙醇溶液中，将 40g 的盐酸左氧氟沙星加入聚维酮乙醇溶液中，并不断搅拌使其成为均匀的混悬液；将 80g 蔗糖丸芯置于流化床造粒机中，将上述的均匀混悬液喷雾于空白蔗糖丸芯表面，进行微丸制备，待混悬液全部加完，干燥、筛选得微丸；

[0079] （二）缓释包衣层：

[0080] 将 8g 乙基纤维素溶解于乙醇溶液中，加入柠檬酸三乙酯、聚乙二醇和适量的滑石粉，搅拌得包衣液；将步骤（一）中得到的微丸置于流化床中，控制参数进行缓释层的包衣，包衣完成后，干燥得缓释微丸；

[0081] （三）速释层包衣：

[0082] 将剩余的粘合剂溶解于乙醇溶液中，再将剩余的盐酸左氧氟沙星加入到溶液中，不断搅拌得到均匀的混悬液，将步骤（二）制备得到的缓释微丸置于流化床中，控制参数，将上述的均匀混悬液喷雾于微丸表面进行上药，待全部混悬液加完，上药完成，干燥得到微丸，将微丸填充于胶囊壳中即得盐酸左氧氟沙星微丸胶囊。

[0083] 对本实施例所得的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊进行释放度试验，释放度曲线见图 3，从释放度曲线来看，本实施例的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊在 2 小时内快速释放，然后稳定

释放,维持必要的血药浓度。

[0084] 实施例 4

[0085] 本发明实施例 1、2、3 所得的盐酸左氧氟沙星微丸胶囊在光照、高温、高湿条件下,第十天测得的相对数据:性状、含量、有关物质等。

[0086] 表 1 实施例 1 初步稳定性试验

[0087]

		性状	含量%	有关物质%
0 天		类白色微丸	99.5	0.37
光照第 10 天	裸露	类白色微丸	99.1	0.58
	包装	类白色微丸	99.4	0.58
高温第 10 天	裸露	类白色微丸	99.3	0.54
	包装	类白色微丸	99.4	0.48
高湿第 10 天	裸露	类白色微丸	99.5	0.58
	包装	类白色微丸	99.5	0.52

[0088] 表 2 实施例 2 初步稳定性试验

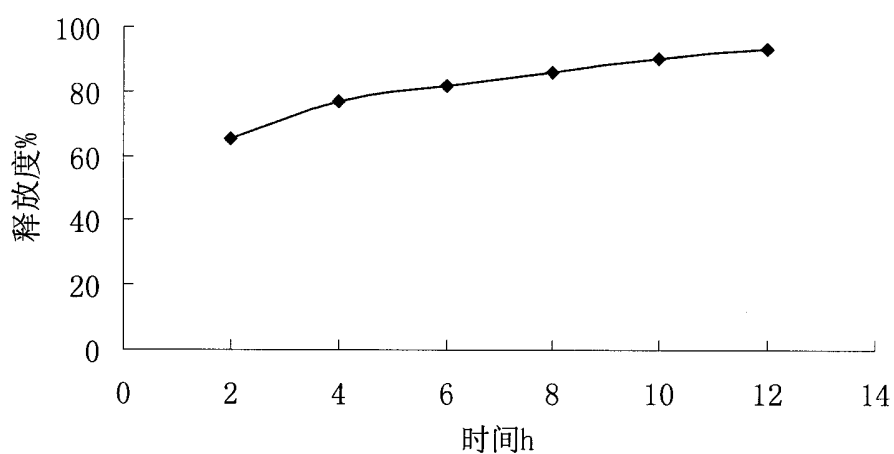
[0089]

		性状	含量%	有关物质%
0 天		类白色微丸	99.5	0.35
光照第 10 天	裸露	类白色微丸	99.3	0.56
	包装	类白色微丸	99.2	0.57
高温第 10 天	裸露	类白色微丸	99.4	0.56
	包装	类白色微丸	99.3	0.50
高湿第 10 天	裸露	类白色微丸	99.5	0.57
	包装	类白色微丸	99.5	0.53

[0090] 表 3 实施例 3 初步稳定性试验

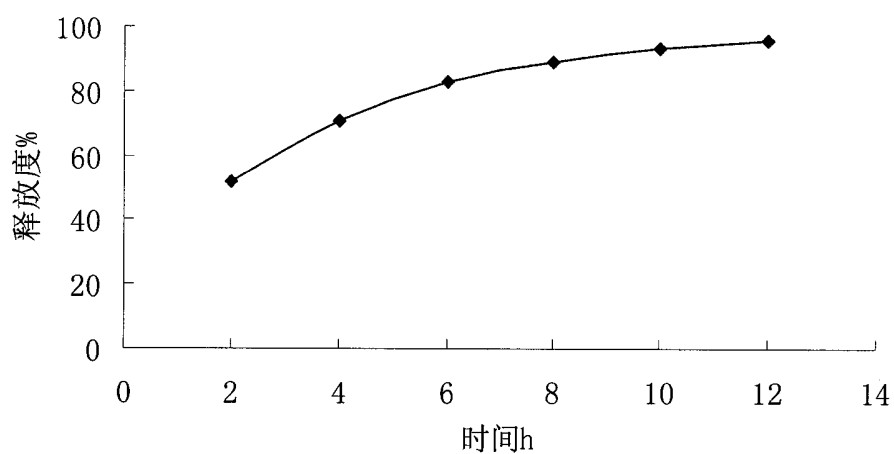
[0091]

		性状	含量%	有关物质%
0 天		类白色微丸	99.5	0.36
光照第 10 天	裸露	类白色微丸	99.2	0.55
	包装	类白色微丸	99.4	0.56
高温第 10 天	裸露	类白色微丸	99.4	0.53
	包装	类白色微丸	99.3	0.51
高湿第 10 天	裸露	类白色微丸	99.4	0.56
	包装	类白色微丸	99.5	0.53



盐酸左氧氟沙星微丸胶囊释放曲线

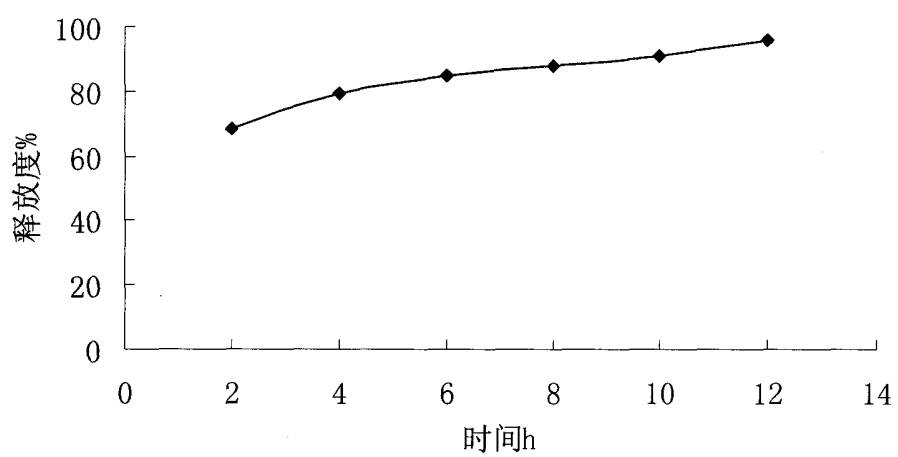
图 1



盐酸左氧氟沙星微丸胶囊释放曲线

图 2





盐酸左氧氟沙星微丸胶囊释放曲线

图 3