



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705483 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201310744043. 6

(22) 申请日 2013. 12. 30

(71) 申请人 湖北华世通潜龙药业有限公司

地址 433100 湖北省潜江市潜阳东路 51 号

(72) 发明人 姜建国 贺俊峰 刘志刚

(51) Int. Cl.

A61K 9/30 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61K 47/26 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法。肠溶片由内至外,依次包括主药层、碱性层、隔离层和肠溶层。其特征是,采用微丸载药和微丸压片包衣技术,进行包衣微丸压片,使每个微丸都形成一个完整的释药单元。本发明的兰索拉唑肠溶片,制备工艺简单,生产量大,质量可控性好,产品质量稳定,释放度快速,均一性好,生物利用度高,适合工业化大生产。

1. 一种兰索拉唑肠溶片,其特征在于:所述肠溶片由内至外,依次包括以下组成成分:
 - (1) 主药层:由兰索拉唑与药用辅料配成混悬液后喷到空白丸芯上形成的载药微丸;
 - (2) 碱性层:由碱性辅料与粘合剂配制成碱性溶液,喷到载药微丸上形成的碱性层;
 - (3) 隔离层:将遮光剂、粘合剂、润滑剂配制成溶液,喷到上述微丸后形成的隔离层;
 - (4) 肠溶层:形成隔离层后压片,作为片芯,由甲基丙烯酸共聚物与药用辅料配制成溶液,喷至片芯上,形成的肠溶层。
2. 根据权利要求1所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述空白丸芯选用粒径为0.26 ~ 1.5mm的药用微丸。
3. 根据权利要求2所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述药用微丸可选自蔗糖微丸、微晶纤维素微丸、淀粉微丸,优选为蔗糖微丸。
4. 根据权利要求1所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述碱性层可采用碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸镁等碱性辅料进行碱化,与羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K30、羧甲基纤维素钠等粘合剂配制成碱性溶液。
5. 根据权利要求4所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述粘合剂可选自羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K30、羧甲基纤维素钠。
6. 根据权利要求4所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述碱性辅料优选为碳酸镁。
7. 根据权利要求5所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述粘合剂优选为羟丙甲基纤维素。
8. 根据权利要求1所述的兰索拉唑肠溶片,其特征在于,所述肠溶片由下列成分组成:
空白微丸(蔗糖型):205g
主药层:
兰索拉唑 30g
羟丙甲基纤维素 10g
吐温-80 2g
碱性层:
羟丙甲基纤维素 5g
碱式碳酸镁 5g
隔离层:
羟丙甲基纤维素 15g
聚乙二醇-6000 4g
二氧化钛 5g
滑石粉 5g
肠溶层:
肠溶包衣液 125g
柠檬酸三乙酯 4g
滑石粉 5g
9. 权利要求1-8任一项所述的兰索拉唑肠溶片的制备方法,包括以下步骤:
 - (1) 制备载药微丸

将兰索拉唑与药用辅料配成混悬液后,喷到空白丸芯上形成载药微丸;

(2) 制备碱性层

将碱性辅料与粘合剂配制成碱性溶液,喷到载药微丸上形成碱性层;

(3) 制备隔离层

将遮光剂、粘合剂、润滑剂配制成溶液,喷到上述微丸后形成隔离层;

(4) 微丸压片

将进行包衣微丸进行压片,作为片芯,使每个微丸都形成一个完整的释药单元;

(5) 制备肠溶层

用甲基丙烯酸共聚物与药用辅料配制成溶液,喷至片芯上,形成肠溶层,即得兰索拉唑肠溶片。

一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法

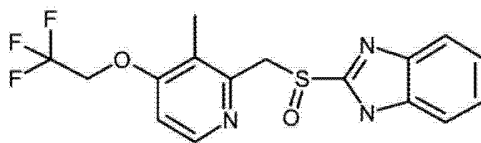
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体地,涉及一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法。

背景技术

[0002] 兰索拉唑 (Lansoprazole) 系继奥美拉唑 (Omeprazole) 之后由武田公司开发的世界上的第二个质子泵抑制剂类抗溃疡药,可选择性的抑制胃壁细胞中的质子泵 H^+/K^+ -(三磷酸腺苷)ATP 酶,阻断胃酸分泌的终末环节而发挥抑酸作用,临床上用于十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、幽门螺旋杆菌、佐-艾 (Zollinger-Ellison) 综合症(胃泌素瘤)的治疗。作为奥美拉唑的升级换代产品,兰索拉唑因在吡啶环 4 位侧链导入氟而且有三氟乙氧基取代基,其生物利用度较奥美拉唑提高 30% 以上,可作用于 H^+/K^+ -ATP 酶的 3 个部位,亲脂性也强于奥美拉唑,可在酸性条件下迅速地透过壁细胞膜转变为次磺酸和次磺酰衍生物而发挥药效,其抑酸作用更快、更强、更持久。

[0003] 兰索拉唑的化学结构式为:



[0004] 分子式: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$; 分子量: 369.36; CAS: 103577-45-3

[0005] 兰索拉唑为苯并咪唑类化合物,性状为白色或类白色结晶性粉末,其分子结构中含有吡啶环,故呈弱碱性。它易溶于二甲基甲酰胺,可溶于甲醇,难溶于无水乙醇,微溶于乙酸乙酯、二氯甲烷和乙腈,极难溶于乙醚,几乎不溶于水。它对湿、热、光不稳定,特别是在酸性溶液中降解速率更快 (pH 值为 5 时, $t_{1/2}=0.5h$; pH 值为 7 时, $t_{1/2}=18h$)。

[0006] 由于兰索拉唑对湿、酸等因素不稳定,目前都是采用树脂隔离层包衣,防止水分、酸进入,素片包衣如果过厚,会影响兰索拉唑释放度;过薄或因素片棱角,可能导致水分、酸进入,破坏兰索拉唑。

[0007] 按照兰索拉唑日用药剂量,每天 30mg,目前市场上兰索拉唑规格为 15mg、30mg 两种,因其规格较小,兰索拉唑每片 80% 以上均为辅料,虽然通过等量递加方式,可适当改善,但操作复杂,容易出现差错,会导致均匀性差。

[0008] 兰索拉唑原料溶解度小,在体内不能很好的被吸收,目前多采用原料微粒化,或加增溶剂、内加或外加或内外加崩解剂等方式提高释放度,虽有一定改善,但不能达到最佳效果。因此本申请针对目前兰索拉唑片存在的稳定性差、释放度不高、均一性不好等问题,提出解决方案。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于针对现有技术的缺陷,提供一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法。

[0010] 本发明的兰索拉唑肠溶片,从内至外,分为四层,依次包括以下组成成分:(1)主药层:将兰索拉唑与药用辅料配成混悬液,均匀喷到空白丸芯上,制成载药微丸;(2)碱性层:将适宜的碱性辅料与粘合剂配制成碱性溶液,喷到载药微丸上,形成碱性层;(3)隔离层:将遮光剂、粘合剂、润滑剂配制成溶液,喷到上述微丸,形成隔离层,然后对包衣微丸进行压片,作为片芯;(4)肠溶层:由甲基丙烯酸共聚物与适宜药用辅料配制成溶液,喷至片芯上,形成肠溶层,即得兰索拉唑肠溶片。

[0011] 空白丸芯选用粒径为 0.26 ~ 1.5mm 的药用微丸,可选用蔗糖微丸、微晶纤维素微丸、淀粉微丸,具有圆整度好,载药均匀等特点,并且在胃肠道表面分布面积增大,可减少刺激性,提高生物利用度。

[0012] 优选的,空白丸芯为蔗糖微丸。

[0013] 本发明所述的微丸完成载药后,每个微丸形成一个释药单元,如果有极少数个别,因包衣不均匀,也不会影响其他载药微丸,提高了兰索拉唑含量均一性,并且操作简单,有利于工业化大生产。

[0014] 碱性层可采用碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸镁等进行碱化,与羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K30、羧甲基纤维素钠等粘合剂配制成碱性溶液。其中,优选碳酸镁与羟丙甲基纤维素,可以更好地保护兰索拉唑不被酸破坏。

[0015] 本发明肠溶片最优选的实施方案:

[0016] 空白微丸(蔗糖型):205g

[0017] 主药层:

兰索拉唑	30g
羟丙甲纤维素	10g
吐温-80	2g

[0018] 碱性层:

羟丙甲基纤维素	5g
碱式碳酸镁	5g

[0019] 隔离层:

羟丙甲基纤维素	15g
聚乙二醇-6000	4g
二氧化钛	5g
滑石粉	5g

[0020] 肠溶层:

肠溶包衣液	125g
柠檬酸三乙酯	4g
滑石粉	5g

[0021] 本发明所提供的兰索拉唑肠溶片及其制备方法具有如下优点:

[0022] (1) 由于兰索拉唑对酸不稳定,本方案增加碱性层,外用肠溶层隔离,从处方及工艺上,保证了质量稳定性;

[0023] (2) 采用微丸载药技术,将主药(兰索拉唑)与辅料制成混悬液,以空白微丸为载

体,通过流化床设备将主药均匀喷到微丸上,保证了产品均一性;

[0024] (3) 采用了微丸压片包衣技术,进行包衣微丸压片,每个微丸都是一个完整的释药单元,从而提高了产品释放度和生物利用度。

[0025] 本发明的兰索拉唑肠溶片,制备工艺简单,生产量大,质量可控性好,产品质量稳定,释放度快速,均一性好,生物利用度高,适合工业化大生产。

附图说明

[0026] 图 1:兰索拉唑肠溶片工艺流程图;

[0027] 图 2:载药微丸结构图;

[0028] 图 3:兰索拉唑肠溶片结构图;

[0029] 图 4:载药微丸(包隔离层后)电镜图;

[0030] 图 5:兰索拉唑肠溶片不同介质中的溶出曲线图。

具体实施方式

[0031] 下面详细描述本发明的实施例,需要说明的是下面描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。另外,如果没有明确说明,在下面的实施例中所采用的所有试剂均为市场上可以购得的,或者可以按照文本或已知的方法合成的,对于没有列出的反应条件,也均为本领域技术人员容易获得的。

[0032] 实施例 1

[0033] 处方:(按 1000 片)

[0034] 空白微丸(蔗糖型):200g

[0035] 主药层:

兰索拉唑 30g

羟丙甲基纤维素 10g

吐温-80 2g

[0036] 碱性层:

羟丙甲基纤维素 5g

碱式碳酸镁 5g

[0037] 隔离层:

羟丙甲基纤维素 15g

聚乙二醇-6000 4g

二氧化钛 5g

滑石粉 5g

[0038] 肠溶层:

肠溶包衣液 125g

柠檬酸三乙酯 4g

滑石粉 5g

[0039] 制备方法:

[0040] (1) 制备载药微丸:取处方量的羧丙甲基纤维素钠,加入适量纯化水搅拌溶解,加入处方量的吐温-80,搅拌使其完全溶解,加水至 200mL,再加入处方量的兰索拉唑原料,搅拌得到均匀的混悬溶液。

[0041] 称取处方量空白微丸,置于流化床包衣机中,调节温度,对空白微丸预热,然后按照包衣工艺参数进行流化床包衣,同时持续搅拌溶液,待主药层溶液包完之后,使载药微丸在流化床中干燥 15min,然后温度降至室温,出料。

[0042] (2) 制备碱性层:取处方量的羧丙甲基纤维素钠,加入适量纯化水搅拌溶解,加入处方量的碱式碳酸镁,搅拌均匀,加纯化水至 200mL,搅拌使固形物完全溶解,按照包衣工艺参数对上述载药微丸进行包衣,待包衣液喷完之后,干燥 15min,过筛得兰索拉唑微丸。

[0043] (3) 制备隔离层:取处方量的羧丙甲基纤维素钠,加入适量纯化水搅拌溶解,然后依次加入处方量的聚乙二醇-6000、二氧化钛,搅拌均匀,加水至 200mL,搅拌使完全溶解,按照包衣工艺参数对上述兰索拉唑微丸进行包衣,待包衣液喷完之后,干燥 15min,过筛得兰索拉唑包隔离层微丸。隔离层增重约 7.5%。

[0044] (4) 微丸压片:取上述兰索拉唑包隔离层微丸,按处方量外加滑石粉,混合均匀,按中间体检测结果,进行微丸压片。

[0045] (5) 制备肠溶层:取处方量的柠檬酸三乙酯,加入适量纯化水搅拌溶解后加入处方量的滑石粉,使其溶解,加入处方量的包衣液,搅拌,加水至 200mL,搅拌使完全溶解,备用。取上述经微丸压片的片芯,置于包衣锅内,包肠溶衣。包衣后,干燥 15min,得兰索拉唑肠溶片。肠溶层增重约 10%。

[0046] (6) 肠溶层包衣完毕后,内包,外包,即得。

[0047] 实验例 1

[0048] 本实验例涉及本发明实施例 1 所制备的兰索拉唑肠溶片含量均匀度检查。

[0049] 按中国药典 2010 年版规定含量均匀度检查方法,抽取兰索拉唑肠溶片 10 片,按中国药典(2010 年版)第一增补本兰索拉唑肠溶片质量标准,分别置 100mL 量瓶中,加 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 5mL 超声使崩散,与甲醇-水(60:40)溶液适量,超声使溶解,放冷,用甲醇-水(60:40)溶液稀释至刻度,滤过或离心,取续滤液或上清液作为供试品溶液,照含量测定项下的高效液相色谱法测定含量,含量均匀度限度为 $\pm 15\%$ 。

[0050] 含量均匀度检查结果

片数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
含量(%)	99.11	99.37	99.63	99.90	99.02	99.29	99.62	99.89	99.28	99.55
平均值(\bar{X})	99.37%									
含量均匀度	1.2%									

[0051] 结论:本实施例 1 所制备的兰索拉唑肠溶片含量均匀度符合中国药典(2010 年版)二部附录 XE 标准规定。从检查结果看,本实施例 1 含量均匀度值为 1.2%,远好于标准规定限度 $\pm 15\%$,充分说明按本发明制得的兰索拉唑肠溶片产品具有良好均一性。

[0052] 实验例 2

[0053] 本实验例涉及本发明实施例 1 所制备的兰索拉唑肠溶片释放度检查。

[0054] 按中国药典(2010 年版)第一增补本兰索拉唑肠溶片质量标准,释放度检查方法,

取本品,照释放度测定法(附录X D第二法),采用溶出度测定法(附录X C第一法)装置,以盐酸溶液(9→1000)1000mL为释放介质,转速为每分钟100转,依法操作,经120分钟,立即将转篮升出液面,将盐酸溶液弃去,立即加入预热至37℃的磷酸盐缓冲液(pH6.8)1000mL,继续依法操作,经45分钟时,取溶液滤过,精密量取续滤液5mL,精密加入0.15mol/L氢氧化钠溶液1mL,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取兰索拉唑对照品约15mg,置100mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取5mL,置50mL量瓶(15mg规格)或25mL量瓶(30mg规格)中,用磷酸盐缓冲液(pH6.8)稀释至刻度,摇匀,精密量取5mL,精密加入0.15mol/L氢氧化钠溶液1mL,摇匀,作为对照品溶液。取供试品溶液和对照品溶液,照含量测定项下的方法测定,计算每片的释放量。限度为标示量的80%。

[0055] 结果本发明的兰索拉唑肠溶片释放度95.3%,耐酸力2.6%。通过本实施例1所制备的兰索拉唑肠溶片在三种不同介质(pH6.8、pH4.0、pH1.2)中溶出曲线(附图5)可以看出,本发明制备的兰索拉唑肠溶片在5分钟左右就能快速释放65%—80%,而后逐步释放,标准规定时间(45分钟)内达到95%以上,充分说明了本发明制备的兰索拉唑肠溶片溶出快,释放度高,生物利用度高的优点。

[0056] 实验例3

[0057] 本实验例涉及本发明实施例1所制备的兰索拉唑肠溶片的稳定性研究。

[0058] 本发明实施例1制备的兰索拉唑肠溶片,通过影响因素试验及6个月加速稳定性考察,结果显示兰索拉唑肠溶片外观性状、释放度、含量、有关物质等项目,无明显变化,说明本品质量稳定。

[0059] (1) 影响因素试验结果

试验条件	时间(d)	外观	有关物质(%)	标示百分含量(%)	释放度(%)	耐酸力(%)
	0	白色	0.27	99.2	95.3	2.6
高温	5	白色	0.31	99.8	95.5	2.5
	10	白色	0.29	99.6	95.1	2.8
光照	5	白色	0.28	98.8	94.8	2.8
	10	白色	0.31	99.3	94.1	3.1
高湿	5	白色	0.33	99.7	93.6	3.4
	10	白色	0.45	99.1	92.8	3.9

[0060] (2) 6个月加速试验结果

时间(d)	外观	有关物质(%)	标示百分含量(%)	释放度(%)	耐酸力(%)
0	白色	0.27	99.2	95.3	2.6
1月	白色	0.28	100.5	96.1	2.6
2月	白色	0.32	101.3	95.6	2.9
3月	白色	0.29	99.6	95.9	2.7
4月	白色	0.33	100.3	94.8	3.3

5 月	白色	0.37	99.7	94.6	3.3
6 月	白色	0.35	99.3	93.9	3.5

[0061] 实验例 4

[0062] 本实验例涉及本发明实施例 1 所制备的兰索拉唑载药微丸(包隔离层)的结构检查(附图 4)。

[0063] 本发明实施例 1 制备的兰索拉唑载药微丸,采用扫描电镜,利用电子束扫描样品表面从而获得样品表面结构。将兰索拉唑载药微丸固定在扫描电镜上,用切片机将微丸剖开,放大 75 倍成像,可清晰看到兰索拉唑载药微丸的结构,分为空白微丸、主药层、碱层、隔离层。

[0064] 兰索拉唑片由上百颗这样的微丸经压片制得,每一个微丸均为一个释药单元,不会由于极少数不均匀情况,影响产品的质量及均一性,因此采用微丸压片技术,具有质量可控性好,操作简单,适用于大规模生产。

[0065] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在不脱离本发明的原理和宗旨的情况下在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

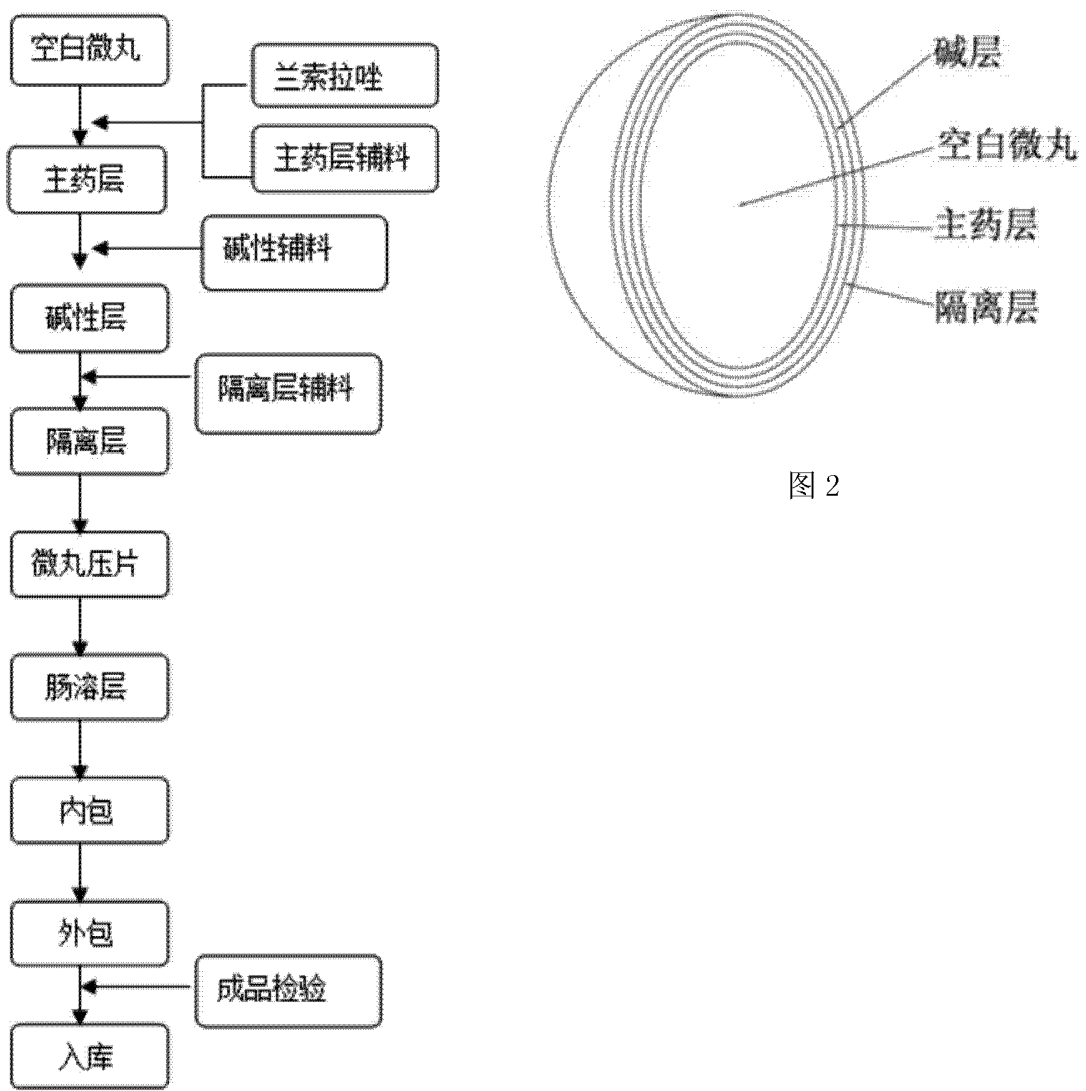


图 1

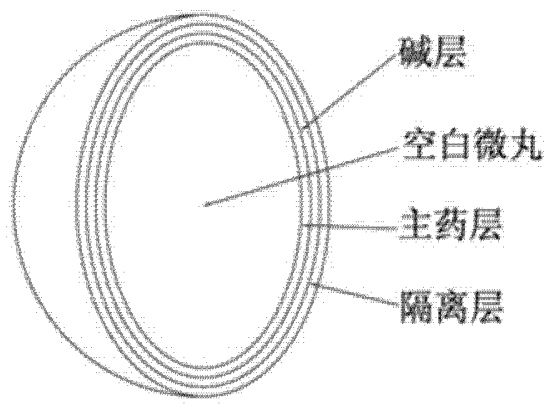


图 2

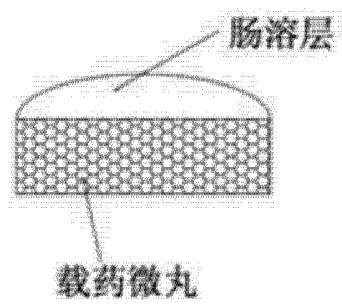


图 3

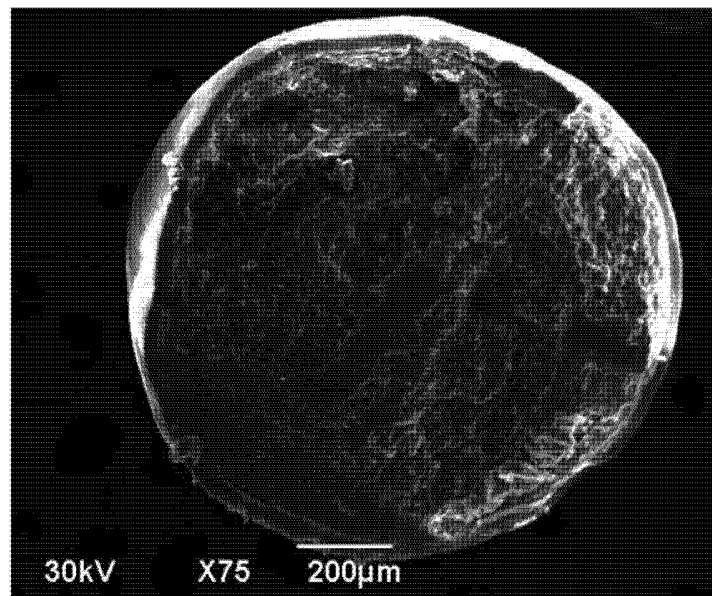


图 4

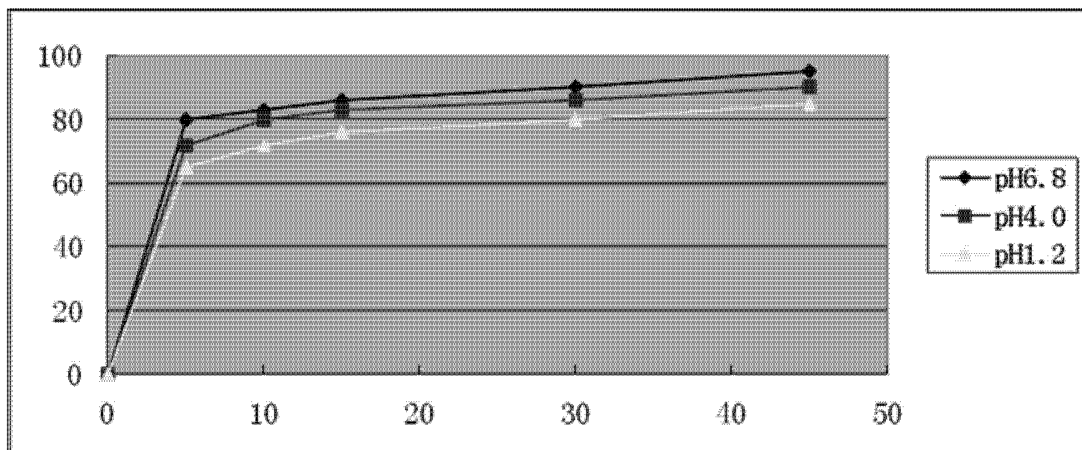


图 5