



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104721185 A

(43) 申请公布日 2015.06.24

(21) 申请号 201310709361.9

(22) 申请日 2013.12.21

(71) 申请人 辰欣药业股份有限公司

地址 272073 山东省济宁市高新区同济科技
工业园

(72) 发明人 刘婷 马新荣 李明丽 卢秀莲

(51) Int. Cl.

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 1/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,属于药物制剂领域。将埃索美拉唑钠细粉均匀分散在乙基纤维素的四氯化碳溶液中,经石油醚反复凝聚与解凝聚,在埃索美拉唑钠分子外部覆盖一层乙基纤维素膜,再经洗涤干燥得到稳定的埃索美拉唑钠粉末。解决了埃索美拉唑钠遇空气易氧化变质的问题,在埃索美拉唑钠药物外部覆盖一层高分子膜,减少了药物与外界接触的机会,提高了药物的稳定性和安全性。

1. 一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于,包括以下步骤:
 - 步骤 a. 将埃索美拉唑钠细粉分散在乙基纤维素的四氯化碳溶液中,超声波分散,制成均匀分散液;
 - 步骤 b. 在搅拌过程中逐滴加入石油醚,至析出完全,弃去上层液;
 - 步骤 c. 加四氯化碳溶液稀释析出物,四氯化碳溶液与石油醚溶液体积比为 1 :1,弃去上层液;
 - 步骤 d. 重复多次步骤 b、步骤 c ;
 - 步骤 e. 析出物离心,用乙醚洗涤、干燥。
2. 根据权利要求 1 所述的一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于 :所述步骤 a 中埃索美拉唑钠 1 份、乙基纤维素 2-5 份、四氯化碳溶液 4-8 份(质量份数)。
3. 根据权利要求 1 所述的一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于 :所述步骤 a 中埃索美拉唑钠研细过筛后制成分散液。
4. 根据权利要求 3 所述的一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于 :所述埃索美拉唑钠研细过程中加入表面活性剂,共同研磨。
5. 根据权利要求 1 所述的一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于 :所述步骤 b 中搅拌温度 30-50 摄氏度,搅拌速度为 200-400r/min。
6. 根据权利要求 1 所述的一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法,其特征在于 :所述步骤 e 中干燥方法采用真空干燥或喷雾干燥。

一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法

技术领域

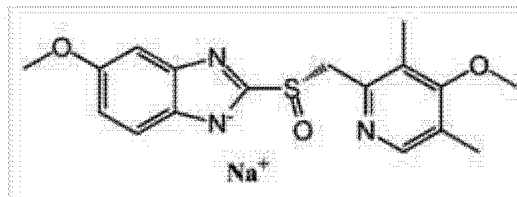
[0001] 本发明涉及一种药物制剂方法,具体涉及一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法。

背景技术

[0002] 埃索美拉唑是奥美拉唑的 S- 旋光异构体, 是全球首个异构体质子泵抑制剂 (PPI), 通过特异性抑制胃壁细胞质子泵减少胃酸分泌。经大量临床实验和药物研究证实: 其维持胃内 pH>4 的时间更长, 抑酸效率更高, 疗效优于前两代 PPI, 个体差异小。作为新一代 PPI, 现已广泛应用于临床治疗诸多酸相关疾病。

[0003] 质子泵抑制剂 (PPI) 是治疗消化性溃疡、胃食管反流病等酸相关疾病的首选药物。目前临床上常用的 PPI 有奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑和埃索美拉唑 5 种。奥美拉唑作为第一种 PPI 药物, 其治疗酸相关疾病的疗效得到了一致认可。埃索美拉唑, 商品名耐信 (Nexium), 是奥美拉唑的单一异构体, 即 (S)- 异构体。由于具有代谢优势, 埃索美拉唑较奥美拉唑具有更高的生物利用度和更一致的药代动力学, 使到达质子泵的药物增加, 抑酸效果优于其他 PPI。

[0004] 分子结构:



埃索美拉唑钠分子中亚磺酰基易氧化成磺酰基, 导致有关物质增大, 从而引起一系列的安全隐患, 目前的技术中尚未有针对埃索美拉唑钠易氧化的性质进行的改进和研究。

发明内容

[0005] 本发明的目的是针对现有技术存在的不足, 提供了一种提高埃索美拉唑钠稳定性的方法。

[0006] 本发明的目的是通过以下技术手段实现的:

包括以下步骤:

步骤 a. 将埃索美拉唑钠细粉分散在乙基纤维素的四氯化碳溶液中, 超声波分散, 制成均匀分散液;

步骤 b. 在搅拌过程中逐滴加入石油醚, 至析出完全, 弃去上层液;

步骤 c. 加四氯化碳溶液稀释析出物, 四氯化碳溶液与石油醚溶液体积比为 1:1, 弃去上层液;

步骤 d. 重复多次步骤 b、步骤 c;

步骤 e. 析出物离心, 用乙醚洗涤、干燥。

[0007] 优选的, 步骤 a 中埃索美拉唑钠 1 份、乙基纤维素 2-5 份、四氯化碳溶液 4-8 份 (质量份数)。

[0008] 优选的,步骤 a 中埃索美拉唑钠研细过筛后制成分散液,为达到良好的分散效果,埃索美拉唑钠加入表面活性剂,共同研磨。

[0009] 优选的,步骤 b 中搅拌温度 30-50 摄氏度,搅拌速度为 200-400r/min。

[0010] 优选的,步骤 e 中干燥方法采用真空干燥或喷雾干燥。

[0011] 与现有技术相比本发明具有以下明显的优点:在埃索美拉唑钠药物外部覆盖一层高分子膜,减少了药物与外界接触的机会,提高了药物的稳定性和安全性。

具体实施方式

[0012] 以下结合具体实施方式对本发明作进一步的详细描述:

实施例一:

(1) 称取 10g 埃索美拉唑钠粉末研细过 100 目筛;

(2) 取 25g 乙基纤维素溶于 45ml 四氯化碳溶液中,边搅拌边加入埃索美拉唑钠粉末,超声 5min 使分散均匀;

(3) 将上述溶液加热至 40 摄氏度,在 40 摄氏度恒温条件下以 250r/min 的速度搅拌,边搅拌边滴加石油醚,至析出完全。弃去上层液;

(4) 加四氯化碳溶液:石油醚溶液(1:1)稀释析出物,并弃去上层液,重复两次;

(5) 离心,用乙醚洗涤、30 摄氏度真空干燥得到类白色粉末。

[0013] 实施例二:

(1) 称取 15g 埃索美拉唑钠粉末加适量的甘油研磨均匀;

(2) 取 40g 乙基纤维素溶于 80ml 四氯化碳溶液中,边搅拌边加入研磨后的埃索美拉唑钠,超声使分散均匀;

(3) 将上述溶液加热至 35 摄氏度,在 35 摄氏度恒温条件下以 300r/min 的速度搅拌,边搅拌边滴加石油醚,至析出完全。弃去上层液;

(4) 加四氯化碳溶液:石油醚溶液(1:1)稀释析出物,并弃去上层液,重复两次;

(5) 离心,用乙醚洗涤、以 34-65kp 的压缩空气,使颗粒表面温度约 40 摄氏度,喷雾干燥得到类白色粉末。

[0014] 稳定性考察:

实施例 1 的产品载药量为 28.8%

实施例 2 的产品载药量为 29.1%

分别取实施例中的产品和普通埃索美拉唑钠原料在 40 摄氏度,相对湿度 75% 的条件下加速考察磺酰基杂质。

[0015]

时间	样品	外观	磺酰基杂质含量(%)
0 时	埃索美拉唑钠	类白色粉末	0
0 时	实施例 1 样品	类白色粉末	0
0 时	实施例 2 样品	类白色粉末	0
1 月	埃索美拉唑钠	类白色粉末	0.05
1 月	实施例 1 样品	类白色粉末	0.02
1 月	实施例 2 样品	类白色粉末	0.02

2月	埃索美拉唑钠	类白色粉末	0.08
2月	实施例1样品	类白色粉末	0.04
2月	实施例2样品	类白色粉末	0.03
3月	埃索美拉唑钠	类白色粉末	0.11
3月	实施例1样品	类白色粉末	0.06
3月	实施例2样品	类白色粉末	0.06
6月	埃索美拉唑钠	粉末略显黄色	0.20
6月	实施例1样品	类白色粉末	0.13
6月	实施例2样品	类白色粉末	0.12

结果表明,针对埃索美拉唑钠原料易氧化变质的特点,本发明提高了其稳定性。