



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101711753 A

(43) 申请公布日 2010.05.26

(21) 申请号 200910308345.2

A61K 47/38(2006.01)

(22) 申请日 2009.10.16

A61K 47/02(2006.01)

A61P 1/04(2006.01)

(71) 申请人 扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司

地址 611830 四川省都江堰市都江堰科技产业开发区彩虹大道 802 号扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司

申请人 扬子江药业集团有限公司

(72) 发明人 薛立安 李元波 袁瑜 彭熙琳 张强 李丛菊

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所 51124 代理人 高芸

(51) Int. Cl.

A61K 9/28(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

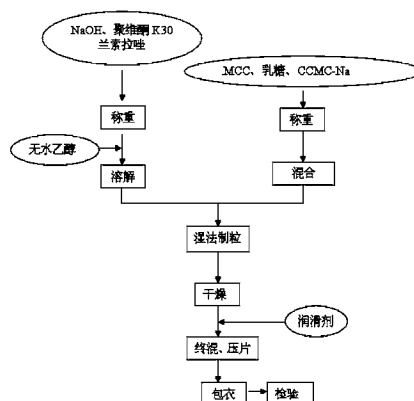
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 1 页

(54) 发明名称

兰索拉唑固体制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明属于制药领域,涉及兰索拉唑固体制剂的制备方法。本发明所解决的技术问题是提供一种制备方法使兰索拉唑固体制剂含量均匀度良好。该方法为:A、将碱性物质、兰索拉唑依次溶于无水乙醇中,混合液备用;B、将填充剂溶于步骤A得到的混合液中,制粒;C、将制粒所得颗粒再按常规方法制成固体制剂。本发明固体制剂的制备方法用的辅料少,工艺简单,便于操作,且经过长期的生产实践后,产品的含量均匀度和稳定性可以得到很好的控制。



1. 兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:它是由如下步骤完成:
 - A、将碱性物质、兰索拉唑依次溶于无水乙醇中,混合液备用;
 - B、将填充剂溶于步骤 A 得到的混合液中,制粒;
 - C、将制粒所得颗粒再按常规方法制成固体制剂。
2. 根据权利要求 1 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述碱性物质为 NaOH, NaOH 与兰索拉唑的重量配比为:NaOH 0.05 ~ 0.15 份、兰索拉唑 1 份。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:在步骤 A 中再加入聚维酮溶于无水乙醇中,溶解顺序依次为碱性物质、聚维酮、兰索拉唑。
4. 根据权利要求 3 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述填充剂为微晶纤维素、乳糖的混合物,其中,微晶纤维素与乳糖的重量配比为:微晶纤维素 1 份、乳糖 0.1 ~ 1 份。
5. 根据权利要求 3 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述填充剂为微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖的混合物;其中 NaOH、聚维酮、兰索拉唑、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖的重量配比为:
NaOH 0.05 ~ 0.15 份、聚维酮 0.1 ~ 0.35 份、兰索拉唑 1 份、微晶纤维素 3.4 ~ 6 份、交联羧甲基纤维素钠 0.12 ~ 0.3 份、乳糖 0.65 ~ 3.4 份。
6. 根据权利要求 5 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:固体制剂中 NaOH、聚维酮、兰索拉唑、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖的重量配比为:
NaOH 0.107 份、聚维酮 0.2 份、兰索拉唑 1 份、微晶纤维素 4.67 份、交联羧甲基纤维素钠 0.27 份、乳糖 2 份。
7. 根据权利要求 1 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述固体制剂为片剂、胶囊剂或颗粒剂。
8. 根据权利要求 7 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述片剂为肠溶片剂,在步骤 C 所得素片外包衣,包衣液中隔离层为 6-10%欧巴代,溶剂为 95%乙醇;肠溶层为 16-24%欧巴代,溶剂为水;增重 20 ~ 24%。
9. 根据权利要求 7 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:所述胶囊剂为肠溶胶囊剂,在步骤 C 所得胶囊剂外包衣,包衣液中隔离层为 6-10%欧巴代,溶剂为 95%乙醇;肠溶层为 16-24%欧巴代,溶剂为水;增重 20 ~ 24%。
10. 根据权利要求 8 或 9 所述的兰索拉唑固体制剂的制备方法,其特征在于:包衣液中隔离层为 8%欧巴代,溶剂为 95%乙醇;肠溶层为 20%欧巴代,溶剂为水;增重 20 ~ 24%。

兰索拉唑固体制剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于制药领域,涉及兰索拉唑固体制剂的制备方法。

背景技术

[0002] 兰索拉唑与第一代质子泵抑制剂奥美拉唑相比具有以下优点:

[0003] 1、解除症状迅速、有效:因其分子结构中导入了氟元素,从而使其生物利用度增加了25%;化学稳定性及脂溶性也增加,从而使其活性作用能更快起效;该药与质子泵有3个结合点,所以抑制质子泵的作用更完全、抑制胃酸分泌更快、更明显。

[0004] 2、治愈率高:对十二指肠溃疡和反流性食管炎的治愈率均超过90%。

[0005] 3、服药方便:可每天给药1次(30mg)。

[0006] 4、性价比高:治疗费用比奥美拉唑或雷尼替丁均低。

[0007] 中国专利申请 CN1907281A(200610029942.8) 一种兰索拉唑肠溶胶囊的制备方法,公开两种制备肠溶胶囊的方法,其一为将兰索拉唑原料、微晶纤维素、磷酸氢二钠、无水亚硫酸钠、十二烷基硫酸钠、L-精氨酸混匀后,用10%聚维酮作润湿剂与混匀后的粉末制成活性丸芯后包衣;或将羟丙甲纤维素溶于纯水中,搅拌得澄清溶液,再缓慢加入兰索拉唑得活性溶液,将活性溶液喷于空白丸芯上,再包衣即可。由于兰索拉唑在胃酸中不稳定,影响制剂生物利用度,该方法所得肠溶胶囊通过加隔离层提高制剂稳定性,提高生物利用度,但制备方法复杂,操作步骤多,辅料较多。

[0008] 中国专利申请 CN101156852A(CN200710030343.2) 公开了兰索拉唑肠溶液体胶囊及其制备方法,该肠溶液体胶囊是由兰索拉唑、分散剂、食用植物油、氧化镁或碳酸镁、乳化剂、泊洛沙姆、动植物胶、柠檬酸钠组成;制备方法为分别将兰索拉唑过200-300目筛,分散剂、乳化剂、氧化镁或碳酸镁、泊洛沙姆、动植物胶和柠檬酸钠过100-300目筛;将兰索拉唑与分散剂混合后,再将食用植物油、乳化剂、氧化镁或碳酸镁、泊洛沙姆、动植物胶、柠檬酸钠的混合物加入其中,混合后进行胶体磨,得到兰索拉唑药物;再装入肠溶空心胶囊,以5-30%的聚丙烯树脂乙醇溶液作为封口材料将灌装后的胶囊套合封口。该发明的目的为提供一种制造工艺简单,避免制造过程引入水分,并且有较好贮存稳定性的制剂。该肠溶液体胶囊剂将兰索拉唑混悬于植物油中,避免兰索拉唑与空气中的水分和氧接触,提高储存过程质量稳定性;另兰索拉唑与植物油在水中不溶,制剂时加入了乳化剂或助溶剂提高兰索拉唑的溶出度;将兰索拉唑与分散剂混合可解决兰索拉唑易积聚的问题,如采用预胶化淀粉可使兰索拉唑具有较高的溶出度;为避免兰索拉唑在酸性条件下变质,制剂时加入了氧化镁或碳酸镁作为碱性辅料,防止植物油中脂肪酸对兰索拉唑的影响,提高产品的稳定性,但因肠溶胶囊的制备方法中应用的辅料较多,各辅料需要粉碎、过筛、胶体磨等步骤,工艺相对复杂。

[0009] 中国专利申请 CN1883458A(200610047197.X) 公开了兰索拉唑钠肠溶制剂及其制备方法,该肠溶制剂是由兰索拉唑钠15-30份、稀释剂150-300份、润湿剂或粘合剂20-110份、崩解剂5-25份、润滑剂5-15份和包衣剂30-100份组成。制备方法为将兰索拉唑钠与

崩解剂、稀释剂粉碎过筛后混合均匀，加润湿剂或粘合剂作软材，制粒，干燥、整粒、加润滑剂混合后冲压片，包衣即可。该发明的目的为提供一种可口服用药，服用方便，便于贮存和运输，能够保证活性成分兰索拉唑钠在 pH 值较高的肠道吸收，避免了兰索拉唑钠在胃酸中的降解，亦可避免光、湿、热对药物的影响，使药物稳定性大大提高，生产过程中易于操作，产品质量易于控制的兰索拉唑钠肠溶制剂及其制备方法。但是，发明人发现该方法制造的产品含量均匀度不好。

发明内容

[0010] 本发明所解决的技术问题是提供一种制备方法，使得兰索拉唑固体制剂的含量均匀度良好。该方法是由如下步骤完成：

[0011] A、将碱性物质、兰索拉唑依次溶于无水乙醇中，混合液备用；

[0012] B、将填充剂溶于步骤 A 得到的混合液中，制粒；

[0013] C、将制粒所得颗粒再按常规方法制成固体制剂。

[0014] 兰索拉唑对热、对酸、对水不稳定，而在 pH 值 10 左右（即碱性条件下）时最为稳定。因此，在处方中加入一定的碱能提高兰索拉唑的稳定性。因此，碱性物质可采用 NaOH、KOH 等可药学上可采用的碱性物质。本发明的发明人通过大量试验研究发现，由于主药兰索拉唑的用量相对较少，若与其它填充剂等辅料混合后再加入粘合剂，会出现混合不均匀的情况，造成含量均匀度不好，经检测有的药片主药含量超过标示量，有的药片几乎无主药。最终发明人发现先将主药溶于粘合剂无水乙醇中，再与填充剂混合，可改善成品含量均匀度的质量问题，更有利于主药兰索拉唑均匀分布在固体制剂中。

[0015] 在步骤 A 中可再加入聚维酮溶于无水乙醇中，溶解顺序依次为碱性物质、聚维酮、兰索拉唑。聚维酮采用最常用的聚维酮 K30（简称 PVP K30）。

[0016] 进一步地，固体制剂中 NaOH 与兰索拉唑的重量配比为：NaOH 0.05 ~ 0.15 份、兰索拉唑 1 份。筛选试验表明，随着 NaOH 用量的增大，兰索拉唑在缓冲盐中的释放度越大，说明 NaOH 可有效地促进兰索拉唑的释放，但 NaOH 越多，片芯经 60℃ 加速 5 天后颜色变化越大，且释放度下降幅度也变大。加速试验表明含量均符合规定。

[0017] 经过发明人筛选填充剂，以微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖的混合物最佳，其中，微晶纤维素与乳糖的重量配比为：微晶纤维素 1 份、乳糖 0.1 ~ 1 份。在填充剂中加入适量乳糖，不仅可以改善片面光洁度，而且更有利于压片工艺操作。筛选试验显示，采用微晶与乳糖按一定的比例制备的素片释放度也较高，较理想。

[0018] 具体地，固体制剂中主要组分 NaOH、聚维酮 K30、兰索拉唑、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖的重量配比关系为：

[0019] NaOH 0.05 ~ 0.15 份、聚维酮 K30 0.1 ~ 0.35 份、兰索拉唑 1 份、微晶纤维素 3.4 ~ 6 份、交联羧甲基纤维素钠 0.12 ~ 0.3 份、乳糖 0.65 ~ 3.4 份。

[0020] 优选重量配比为：NaOH 0.107 份、聚维酮 K30 0.2 份、兰索拉唑 1 份、微晶纤维素 4.67 份、交联羧甲基纤维素钠 0.27 份、乳糖 2 份。

[0021] 上述 NaOH、聚维酮 K30、兰索拉唑、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、乳糖各组分均应过 60 目 -100 目筛，便于原辅料的更好溶解及混合。优选 80 目筛。

[0022] 本发明固体制剂可以为片剂、胶囊剂或颗粒剂。其中，优选制成肠溶制剂，如可制

成肠溶片剂或肠溶胶囊剂,本发明固体制剂经过步骤A溶解及步骤B制粒后,按照常规方法加入润滑剂压片或装胶囊后,再进行包衣处理即可;其包衣液中隔离层为6-10%欧巴代,溶剂为95%乙醇(隔离层优选8%欧巴代);肠溶层为16-24%欧巴代,溶剂为水(肠溶层优选20%欧巴代);增重20~24%。

[0023] 采用8%欧巴代包的隔离层,能有效地防止在包衣的过程中肠溶层中的水溶液与主药发生反应(兰索拉唑对水不稳定,遇水会变红),再包一层肠溶层能有效地防止胃酸中的酸对主药的破坏(兰索拉唑对酸不稳定),因此确保了兰索拉唑在小肠溶解并吸收,有效地提高了兰索拉唑的生物利用度。

[0024] 本发明固体制剂的制备方法所用辅料少,工艺简单,便于操作,且经过长期的生产实践后,产品的含量均匀度和稳定性可以得到很好的控制。

附图说明

[0025] 图1 肠溶片制备流程图。

具体实施方式

[0026] 以下通过筛选试验说明本发明固体制剂选择相应组分及用量的依据,借以说明本发明固体制剂制备方法的有益效果。

[0027] 一、NaOH用量的筛选:

[0028] 兰索拉唑对热、对酸、对水不稳定,而在pH值10左右(即碱性条件下)时最为稳定。因此,在处方中加入一定的碱能提高兰索拉唑的稳定性。氢氧化钠为强碱,因此,加入少量的氢氧化钠便能使得pH值达到10左右。因此首选氢氧化钠作为稳定剂。通过对氢氧化钠的量的筛选,确定了最佳的量,长期稳定性实验结果也表明,使用一定量的氢氧化钠对维持兰索拉唑肠溶片的稳定性有较好的作用。

[0029] 鉴于兰索拉唑只有在碱性条件下才较稳定,因此NaOH的量对于整个处方的稳定性的影响较大,在这一阶段,主要对NaOH的用量进行筛选。分别考察了0.4g,0.6g,0.8g,1g四个因素,处方设计如表1:

[0030] 表1 NaOH用量筛选的处方组成表(处方量:500片,单位:g)

[0031]

处方	MCC	乳糖	CCMC-Na	NaOH	PVPK30	滑石粉	硬脂酸镁
R1	25	25	2	1	1.5	0.62	-
R2	25	25	2	0.8	1.5	0.62	-
R3	25	25	2	0.6	1.5	0.62	-
R4	25	25	2	0.4	1.5	0.62	-

[0032] 附注:兰索拉唑7.5g

[0033] 在筛选NaOH用量的过程中发现,NaOH用量越小,兰索拉唑在粘合剂中的溶解性越差,当NaOH的量为0.4g、0.6g时,采用生产上的工艺,粘合剂则成乳白色悬浊液,兰索拉唑

难溶。

[0034] 按照以上工艺压片后,对片芯进行检测,60℃加速 5 天后再次检测相关项目,考察不同 NaOH 对兰索拉唑稳定性的影响。结果见表 2:

[0035] 表 2NaOH 用量的加速试验结果

处方	0d 检测结果		60 度加速 5 天后检测结果		
	释放度 (%)	颜色	颜色	释放度 (%)	含量 (%)
R1	99.4	类白	淡黄	73.9	100.97
R2	95.2	类白	类白略带黄	85.2	98.93
R3	98.9	类白	淡黄	76.4	95.4
R4	79.5	类白	类白略带黄	76.4	97.02

[0037] 由表 2 可看出,随着 NaOH 量的增大,兰索拉唑在缓冲盐中的释放度越大,说明 NaOH 可有效地促进兰索拉唑的释放,但 NaOH 越多,片芯经 60℃加速 5 天后颜色变化越大,且释放度下降幅度也变大,加速后含量均符合规定。当 NaOH 的量为 1g 时,经过 60℃加速实验发现,片芯易发黄。因此,最终确定 NaOH 的量为 0.8g(500 片处方量)。

[0038] 二、填充剂的考察:

[0039] 微晶纤维素 (MCC) 具有较好的崩解作用,可以促进片剂的崩剂,但由于微晶的密度较小,在制粒过程中常常会出现很多细粉,影响堆密度,从而影响压重差异,乳糖、甘露醇对片剂的成型性有很好的作用,因此,对填充剂的种类和比例进行筛选。采用乳糖、甘露醇、微晶纤维素按一定的比例进行筛选,处方如下:

[0040] 表 3 填充剂筛选的处方组成表 (处方量:500 片,单位:g)

[0041]

处方	MCC	乳糖	甘露醇	CCMC-Na	NaOH	PVPk30	滑石粉	硬脂酸镁
R1	25	25	-	2	1	1.5	0.62	-
R2	25	-	25	2	1	1.5	0.62	-
R3	-	50	-	2	1	1.5	0.62	-
R4	-	-	50	2	1	1.5	0.62	-
R5	50	-	-	2	1	1.5	0.315	0.315

[0042] 附注:兰索拉唑 7.5g

[0043] 结果分析:通过以上 5 个处方的筛选,结果发现,单采用乳糖 (R3) 和甘露醇 (R4) 作为稀释剂,在制粒的过程中,粘合剂加入后,乳糖凝成一团,使得制粒过程困难,若减少无水乙醇的用量,又会使得压出的片子很硬,影响崩解,因此,放弃 R3 和 R4。R1、R2、R5 的释放

度测定结果如下：

[0044] 表 4 填充剂筛选结果

[0045]

处方	缓冲盐中 释放度 (%)	制粒情况及片面外观
R1 微晶：乳糖 (1 : 1)	98.0	颗粒均匀,且片面光洁,硬度很好控制,呈类白色
R2 微晶：甘露醇 (1 : 1)	97.1	颗粒度较均匀,片面光洁,呈类白色
R5	95.4	颗粒细粉较多,呈类白色

[0046] 附注：兰索拉唑 7.5g

[0047] 综上所述可知,在处方中加入一定量的乳糖,不仅可以改善片面光洁度,而且更有利于压片工艺操作,由以上数据也显示,采用微晶与乳糖按一定的比例制备的片子释放度也较高,较理想。

[0048] 三、崩解剂的筛选：

[0049] 对崩解剂进行筛选,主要考察 CCMC-Na、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na、)、低取代羟丙纤维素 (L-HPCL) 三种崩解剂,处方分别为 R1、R2、R3,工艺过程同 R 生产,结果见表 5 及表 6：

[0050] 表 5 崩解剂筛选的处方组成表 (处方量 :500 片,单位 :g)

[0051]

处方	MCC	CCMC-Na	CMS-Na	L-HPC	NaOH	PVPk30	滑石粉	硬脂酸镁
R1	50	2	-	-	1	1.5	0.315g	0.315g
R2	50	-	2	-	1	1.5	0.315g	0.315g
R3	50	-	-	2	1	1.5	0.315g	0.315g

[0052] 附注：兰索拉唑 7.5g

[0053] 表 6 崩解度筛选结果

[0054]

处方	缓冲盐中释放度 (%)	颜色 (放置 1 天后)
R1 (CCMC-Na)	96.5	类白

处方	缓冲盐中释放度 (%)	颜色 (放置 1 天后)
R2 (CMS-Na)	96.0	类白
R3 (L-HPC)	93.5	类白

[0055] 由表 6 可知,通过对以上三个处方的外观和释放度进行考察,发现 R1 均优于 R2、R3,说明,加入一定量的 CCMC-Na 对片面及释放造成的影响较小,因此,在该方案中,考虑保留 CCMC-Na。下一阶段的考察中对稀释剂加以考察。

[0056] 对以上三个辅料的量进行正交分析,因素水平表设计见表 7:

[0057] 表 7 正交试验因素水平设计表 (处方量:500 片)

水平 因素	A 乳糖: 微晶 (总量 50g)	B CCMC-Na (g)	C NaOH 的量 (g)
1	1: 9	2	0.7
2	2: 8	3	0.75
3	3: 7	4	0.8

[0059] 附注:兰索拉唑 7.5g

[0060] 根据以下因素水平表,采用工艺 1 进行正交试验,结果见表 8:

[0061] 表 8 正交试验考察结果

试验号	因素			0d 结果		
	A	B	C	释放度%	含量	颜色
R1	1 (9: 1)	1 (2g)	1 (0.7g)	75.3	100.7	类白
R2	1 (9: 1)	2 (3g)	2 (0.75g)	67.6	87.23	类白
R3	1 (9: 1)	3 (4g)	3 (0.8g)	80.2	93.55	类白
R4	2 (8: 2)	1 (2g)	2 (0.75g)	66.9	98.43	类白
R5	2 (8: 2)	2 (3g)	3 (0.8g)	74.5	95.61	类白
R6	2 (8: 2)	3 (4g)	1 (0.7g)	68.8	91.71	类白
R7	3 (7: 3)	1 (2g)	3 (0.8g)	96.2	103.4	类白
R8	3 (7: 3)	2 (3g)	1 (0.7g)	90.2	92.49	类白
R9	3 (7: 3)	3 (4g)	2 (0.75g)	94.7	94.35	类白

[0063] 从直观分析结果来看,乳糖与微晶纤维素的比例对兰索拉唑释放度的影响较大,其次是 NaOH 的用量,最后是 CCMC-Na。由以上结果可以看出, R1-R6 的释放度都较低,甚至个别达不到标准。因此,对 R7、R8、R9 进行加速考察,结果见表 9:

[0064] 表 9 正交试验中 R7、R8、R9 加速试验结果

处方	加速 0d 后检测结果			加速 3 d 后检测结果			加速 7d 检测结果	
	释放度%	含量%	颜色	释放度%	含量%	颜色	释放度	颜色
[0065] R7	96.2	103.4	类白	95.9	103.2	类白	90.2	类白略带黄
R8	90.2	92.49	类白	95.7	99.22	类白	81.8	类白略带黄
R9	94.7	94.35	类白	89.9	86.37	类白	78.5	类白略带黄

[0066] 由表 10 可知,以上三个处方相比,R7 加速后释放度及颜色变化最小,因此,初步采用 R7。

[0067] 四、工艺考察

[0068] 本发明制备兰索拉唑固体制剂的方法与现有制剂最大的差别在于:先将主药溶于粘合剂中,再与填充剂混合,经过对原辅料的混合方法及添加顺序调整,使得产品均匀,稳定。工艺考察如下:

[0069] 表 10 处方量:1000 片

[0070]

主药及辅料	用量
兰索拉唑	15g
微晶纤维素(进口)	70g
乳糖	30g
交联羧甲基纤维素钠	4g
NaOH	1.6
PVPK30	3.0g
硬脂酸镁	适量
滑石粉	适量

[0071] 工艺 1:①取处方量的兰索拉唑、PVP K30、NaOH 置 25ml 无水乙醇中,搅拌使溶解澄清,作为粘合剂,备用;②取处方量的微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠,混合后,加入粘合剂制软材,制粒,干燥约 1h,控制水分含量在 3%以下。③整粒,加入适量硬脂酸镁和滑石粉,混合均匀后,压片,即得。

[0072] 工艺 2:①称量处方量的 NaOH、PVP K30,溶于 25ml 无水乙醇中,充分溶解,使溶剂澄清,作为粘合剂,备用。②称量处方量的乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠,兰索拉唑混合均匀后,加入粘合剂制软材,制粒,过 24 目筛,40℃干燥近 1h,将水分控制在 3%以下。③整粒,加入适量硬脂酸镁和滑石粉,混合均匀后,压片,即得。

[0073] 表 11 两个工艺释放度检测结果

	处方	释放度 (%)
[0074]	工艺 1	93.94
	工艺 2	85.88

[0075] 由以上结果可知,采用工艺 1 制备的片芯的释放度较工艺 2 好,经分析,主要是由于工艺 2 中将兰索拉唑与乳糖、MCC 混合,可能导致混合不均匀,而影响药物的释放。因此,采用工艺 1。

[0076] 工艺 1 中第一步的溶解顺序依次为 NaOH、聚维酮 K30、兰索拉唑,顺序改变有可能会影响药物的稳定性或释放效果。先溶解 NaOH 是为了提高兰索拉唑的稳定性,兰索拉唑最后加入,是为了避免其过早地与空气接触而发生化学反应。

[0077] 本发明制备方法与中国专利申请 CN1883458A 相比处方及工艺均不同,处方中辅料用量少,制备工艺简单,由于主药添加量少,采用本发明制剂的混合工艺,有利于主药兰索拉唑溶解均匀。

[0078] 实施例 1:

[0079] 1、片芯的组成,如表 12:

[0080] 表 12 处方量:1000 片

[0081]

主药及辅料	用量
兰索拉唑	15g
微晶纤维素(进口)	70g
乳糖	30g
交联羧甲基纤维素钠	4g
NaOH	1.6
PVPK30	3.0g
硬脂酸镁	适量
滑石粉	适量

[0082] 2、片芯制备方法:

[0083] ①取处方量的 NaOH、PVP K30、兰索拉唑依次溶于无水乙醇中,搅拌使溶解澄清,作为粘合剂,备用;

[0084] ②取处方量的 MCC、CCMC-Na,混合后,一步制粒,控制水分含量在 3% 以下。

[0085] ③整粒,过 16 目筛,加入适量硬脂酸镁和滑石粉,混合均匀后,压片,即得。

[0086] 3、包衣工艺:

[0087] 欧巴代隔离层+肠溶层(8%+20%),浓度分别为 8%,20%,溶剂分别为 95%乙醇和纯化水,实际增重为 20-24%。

[0088] 实施例 2:

[0089] 1、片芯的组成,如表 13:

[0090] 表 13 处方量:1000 片

[0091]

主药及辅料	用量
兰索拉唑	15g
微晶纤维素(进口)	50g
乳糖	50g
交联羧甲基纤维素钠	4g
NaOH	2
PVPK30	3.0g
硬脂酸镁	适量
滑石粉	适量

[0092] 2、片芯制备方法及包衣工艺同实施例 1。

[0093] 实施例 3:

[0094] 1、片芯的组成,如表 14:

[0095] 表 14 处方量:1000 片

[0096]

主药及辅料	用量
兰索拉唑	15g
微晶纤维素(进口)	50g
乳糖	50g
交联羧甲基纤维素钠	4g

主药及辅料	用量
NaOH	1.2
PVPK30	3.0g
硬脂酸镁	适量
滑石粉	适量

[0097] 2、片芯制备方法及包衣工艺同实施例 1。

[0098] 实施例 4：

[0099] 1、片芯的组成,如表 15：

[0100] 表 15 处方量:1000 片

[0101]

主药及辅料	用量
兰索拉唑	15g
微晶纤维素(进口)	70g
乳糖	30g
交联羧甲基纤维素钠	4g
NaOH	2
PVPK30	3.0g
硬脂酸镁	适量
滑石粉	适量

[0102] 2、片芯制备方法及包衣工艺同实施例 1。

[0103] 实施例 1-4 制备的兰索拉唑素片光滑、平整、无花斑、掉边,脆碎度符合规定,主药含量为标示量的 96.0-104.0%。采用 8%欧巴代包的隔离层,能有效地防止在包衣的过程中肠溶层中的水溶液与主药发生反应,再包一层肠溶层能有效地防止胃酸中的酸对主药的破坏,因此确保了兰索拉唑在小肠溶解并吸收,有效地提高了兰索拉唑的生物利用度。

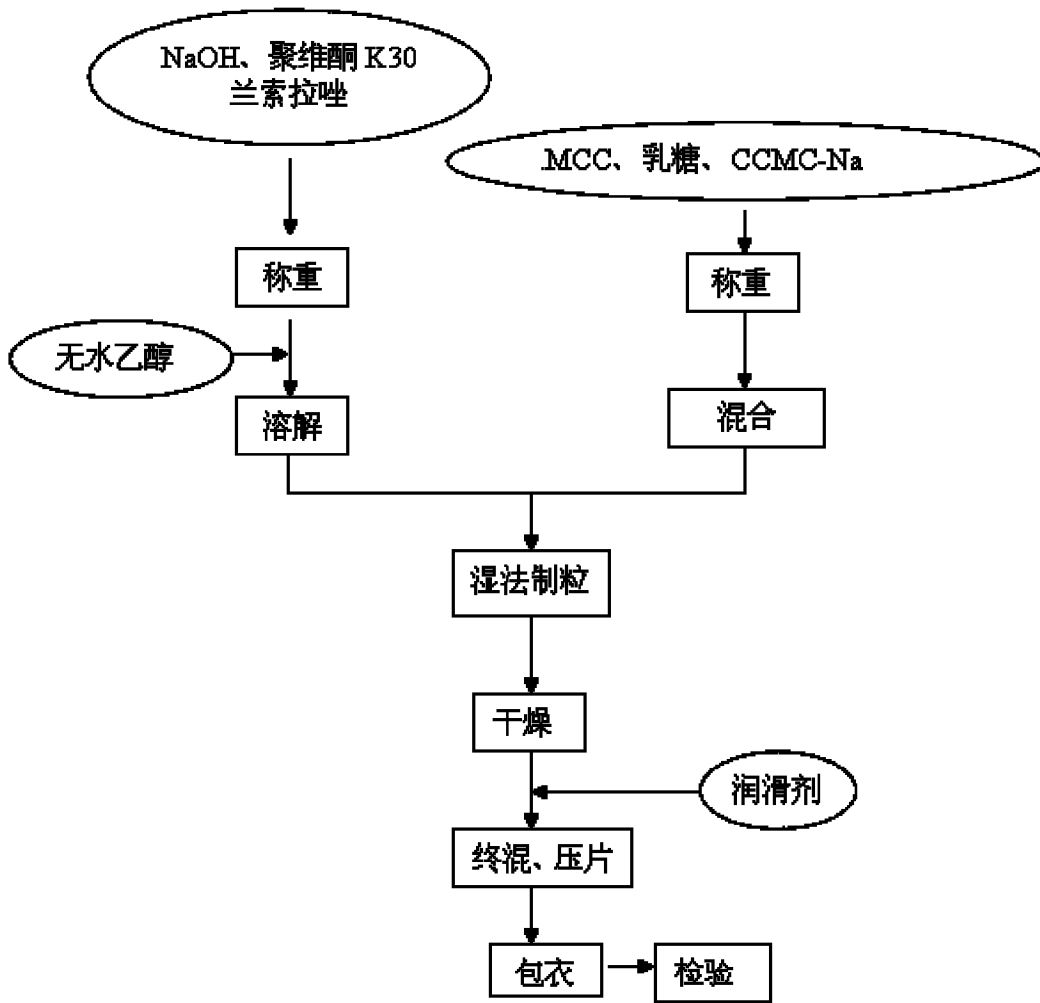


图 1