



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104922086 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 23

(21) 申请号 201510349650. 1

A61P 1/04(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 21

(71) 申请人 珠海润都制药股份有限公司

地址 519041 广东省珠海市金湾区三灶镇机
场北路6号

(72) 发明人 谢斌 黄俊鹏 陈新民 朱俊杰

杨刘增 林海涛 李秀梅 黄云霞

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

(普通合伙) 11130

代理人 孟旭 王为

(51) Int. Cl.

A61K 9/36(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

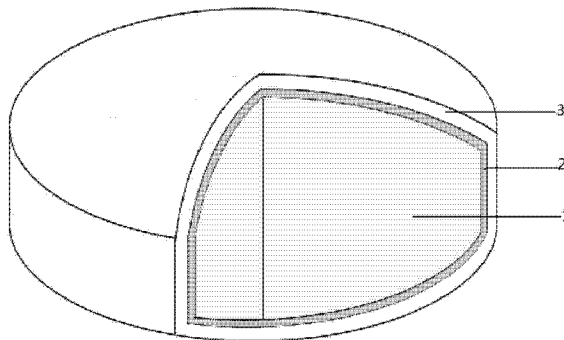
权利要求书3页 说明书29页 附图1页

(54) 发明名称

一种质子泵抑制剂肠溶片的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种质子泵抑制剂肠溶片的制备方法。本发明的质子泵抑制剂肠溶片从内到外由含药片芯、隔离层和肠溶层构成。其中,含药片芯由活性成份、填充剂、崩解剂、稳定剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂组成;隔离层由成膜剂、致孔剂和疏水材料组成;肠溶层由肠溶材料、增塑剂、抗粘剂和遮光剂组成。隔离层的配方和制备工艺是控制药物体外释放的关键和核心技术。本发明通过控制隔离层的配方、制备工艺和隔离层增重的大小调节质子泵抑制剂肠溶片在 pH1. 2、pH6. 0、pH6. 8、pH8. 0 和水等不同溶出介质中的释放度。本发明制备的质子泵抑制剂产品质量稳定,具有良好的市场前景。



1. 一种质子泵抑制剂肠溶片,从内到外由含药片芯、隔离层和肠溶层构成,含药片芯由药物活性成分、填充剂、崩解剂、稳定剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂组成,隔离层由成膜剂、致孔剂和疏水材料组成,肠溶层由肠溶材料、增塑剂、抗粘剂和遮光剂组成,其特征在于,隔离层中,成膜剂选用乙基纤维素,致孔剂选用交联聚维酮,疏水材料选用硬脂酸镁,质子泵抑制剂含药片芯:成膜剂:致孔剂:疏水材料的质量比为(1300~2600):(18.6~33.5):(18.6~67.1):(1.8~4)。

2. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,隔离层的增重为含药片芯重量的3%~7%。

3. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,含药片芯中,填充剂选用甘露醇,崩解剂选用交联聚维酮,稳定剂选用氧化镁和氢氧化钠,粘合剂选用高取代羟丙纤维素,表面活性剂选择吐温80,润滑剂选用硬脂酸镁,药物活性成分:填充剂:崩解剂:稳定剂:粘合剂:表面活性剂:润滑剂的质量比为(100~300):(510.4~1097):(260~780):(101~306):(39~78):(0~26):(2.6~26)。

4. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,肠溶层中,肠溶材料选用羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP-55),增塑剂选用柠檬酸三乙酯,抗粘剂选用滑石粉,遮光剂选用二氧化钛,质子泵抑制剂隔离层片:肠溶材料:增塑剂:抗粘剂:遮光剂的质量比为(1339~2704):(81.1~216.4):(8.1~21.6):(8.1~21.6):(4.1~10.8),肠溶层的增重为包上隔离层的含药片重量的7.5%~15%。

5. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,所述药物活性成分选自:奥美拉唑(Omeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、左旋泮托拉唑(S-pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)、右旋雷贝拉唑(Dextrabeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)、右旋兰索拉唑(Dexlansoprazole)、艾普拉唑(Elaprazole),以及其药学上可以接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,所述质子泵抑制剂肠溶片含活性成分质子泵抑制剂5~30mg。

7. 根据权利要求1所述的肠溶片,其特征在于,
含药片芯:

| | |
|----------|--------|
| 药物活性成分 | 100g |
| 甘露醇 | 738.9g |
| 交联聚维酮 | 312g |
| 氧化镁 | 100g |
| 氢氧化钠 | 1g |
| 高取代羟丙纤维素 | 39g |
| 吐温80 | 6.5g |
| 硬脂酸镁 | 2.6g |

隔离层:

乙基纤维素 18.6g
交联聚维酮 18.6g
硬脂酸镁 1.8g
肠溶层：

羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 107.2g
柠檬酸三乙酯 10.7g
滑石粉 10.7g
二氧化钛 5.4g

其中,所述药物活性成分选自:奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、左旋泮托拉唑、雷贝拉唑、右旋雷贝拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、艾普拉唑,以及其药学上可以接受的盐。

8. 根据权利要求 1 所述的肠溶片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 按含药片芯的处方设计投料量称取质子泵抑制剂原料药、甘露醇、交联聚维酮、氧化镁,过 80 目筛,在一步制粒搅拌机中充分混匀;把氢氧化钠、高取代羟丙纤维素、吐温 80 分别溶于一定浓度的乙醇水溶液中,备用;采用湿法制粒工艺制备湿颗粒,干燥温度不高于 40℃,颗粒水份不高于 5%;外加硬脂酸镁,压片,压片时硬度控制在 5 ~ 10KG/CM²,

(2) 按隔离层的处方设计投料量称取乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁,溶于不低于 90%的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用。在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29 ~ 32℃、包衣锅转速 6 ~ 16r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.12 ~ 0.14MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3%以下,

(3) 按肠溶层的处方设计投料量称取 HPMCP-55、柠檬酸三乙酯、滑石粉、二氧化钛,溶于不低于 50%的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用,在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.13 ~ 0.15MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3%以下。

9. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 含药片芯的制备

称取高取代羟丙纤维素溶于适量的 75%乙醇水溶液中,搅拌完全溶解,再加入氢氧化钠和吐温 80,搅拌完全溶解,备用;按处方设计量称取质子泵抑制剂、甘露醇、交联聚维酮、氧化镁,过 80 目筛,在一步制粒搅拌机中以转速 3r/min 混合 10min,然后将上述粘合剂均匀地加入上述的物料中,高速剪切 3min,出料,在摇摆制粒机中,过 24 目筛,将上述质子泵抑制剂组合物湿颗粒置 40 ~ 50℃的干燥箱中干燥,直至水分在 2 ~ 3%,收集干燥后的颗粒,过 20 目整粒,加入外加的润滑剂硬脂酸镁,在三维混合机中混合 15min,以 Ø7~9mm 的模具压片,分别按片重 65 ~ 260mg,在高速旋转式压片上进行压片,硬度控制在 5 ~ 10KG/CM²,收集质子泵抑制剂含药片芯,用 PE 袋封装,称量得到质子泵抑制剂含药片芯。

(2) 隔离层的制备

称取乙基纤维素,缓慢撒入 95%乙醇中,直至乙基纤维素完全溶解形成无色澄清透明

的溶液,边搅拌边加入交联聚维酮,待完全溶解后,再加入硬脂酸镁,持续搅拌 20 分钟,至硬脂酸镁均匀分散,过 80 目筛,持续搅拌,待用,将上述制备的质子泵抑制剂含药片芯全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层,包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29 ~ 32℃、包衣锅转速 6 ~ 16r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.12 ~ 0.14Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min,包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下,收集质子泵抑制剂隔离层片,用 PE 袋封装,称量,得到质子泵抑制剂隔离层片,

(3) 肠溶层的制备

称取二氧化钛,加入适量的 95% 乙醇中,搅拌,备用,在上述溶液中加入 HPMCP-55,搅拌直至完全溶解,再加入适量的纯化水,在上述溶液搅拌下,依次加入柠檬酸三乙酯和滑石粉,搅拌均匀后,过 80 目筛,持续搅拌,待用,将上述制备的质子泵抑制剂隔离层片全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层,包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16Mpa、雾化气压 0.13 ~ 0.15Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min,包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下,收集包制好肠溶层的质子泵抑制剂肠溶片,用 PE 袋封装,称量,得到包上肠溶衣的质子泵抑制剂肠溶片。

10. 一种用来包装权利要求 1 所述的肠溶片的药品包装,其特征在于,药品包装材料选用:PVC、PVC+ 双铝,或者 PVC+ 干燥剂 + 双铝复合膜。

一种质子泵抑制剂肠溶片的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药学领域,涉及一种质子泵抑制剂肠溶片及其制备方法。

背景技术

[0002] 质子泵抑制剂为苯并咪唑类化合物,用于消化性溃疡、食管反流病、胃泌素瘤综合症和幽门螺杆菌的治疗。迄今为止,国外已上市的质子泵抑制剂有奥美拉唑(Omeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、左旋泮托拉唑(S-pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)、右旋雷贝拉唑(Dextrabeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)、右旋兰索拉唑(Dexlansoprazole)、艾普拉唑(Elaprazole)等,国内上市的质子泵抑制剂有奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等,正在申报注册的有右旋雷贝拉唑、右旋兰索拉唑等。奥美拉唑于1988年在美国上市,是上市最早的苯并咪唑类质子泵抑制剂。

[0003] CN201310319782.0的发明专利公开了一种质子泵抑制剂肠溶微丸,包括空白丸心、载药层、隔离层和肠溶层,其特征在于,其中含有至少一种碱性化合物,其中碱性化合物不超过微丸总重的5%,所述碱性化合物的粒径D90不高于75um,该发明的肠溶微丸制剂不仅可以降低碱性化合物对药物的吸附作用,提高药物的体外释放度,还可以提高质子泵抑制剂周围环境的碱性,增强药物的稳定性。CN201310319782.0的发明专利说明质子泵抑制剂在碱性较强的环境中能够保持稳定。不稳定性是这类化合物的一个共同特点,如在光照、热、酸、氧化等条件下均很容易降解,导致药物的颜色发生变化,如变红、变紫、变黑等。质子泵抑制剂具有苯并咪唑类化合物结构,具有弱碱性,在pH大于9以上的条件下趋于稳定。也有一些药物如雷贝拉唑、右旋雷贝拉唑的稳定性更差,需要pH大于10的条件下才会稳定,因此,做成药物组合物之后,需要保持载药层、保护层和/或隔离层较高的碱性环境,通常我们在载药层、保护层和/或隔离层加入碱性物质,如碳酸镁、碳酸钙、氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钠、氧化镁、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸盐等。

[0004] 与载药层的碱性环境不同,肠溶层选用的肠溶材料如聚丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素酞酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯等,这种物质的分子表面含有酯基和游离的羧基,pH值约为3至5,呈酸性。如在质子泵抑制剂载药层的外层直接包上肠溶衣,载药层的酸性成份与肠溶衣的弱酸性成份发生化学反应,导致质子泵抑制剂的稳定性下降。为此,质子泵抑制剂的载药层与肠溶层之间的隔离层对质子泵抑制剂的稳定性至关重要。

[0005] CN201310337036.4的发明专利涉及药物领域,特别涉及一种质子泵抑制剂肠溶微丸及其制剂、制备方法。该质子泵抑制剂肠溶微丸由空白丸芯、载药层、保护层、隔离层、阻水层和肠溶层组成;阻水层的材料为玉米朊;载药层由质子泵抑制剂、第一粘合剂、第一稳定剂、第一抗粘剂和增溶剂组成,或者由质子泵抑制剂、第一粘合剂、第一稳定剂、填充剂、崩解剂和第一遮光剂组成;保护层由第二粘合剂、第二稳定剂、增塑剂、第二遮光剂和消泡剂组成;隔离层的材料为包衣材料;肠溶层由肠溶材料、塑化剂和第二抗粘剂组成。该发明提供的质子泵抑制剂肠溶微丸及其制剂性质稳定,质量可靠,生物利用度高,可避免“突释

效应”和吸潮作用。CN201310337036.4的发明专利说明,吸潮会影响质子泵抑制剂的稳定性。研究发现,质子泵抑制剂微丸的含水量超过一定限度时,如超过4.0%,质子泵抑制剂的稳定性会显著下降,主要表现是有关物质的增加,特别是加速实验6个月后,有关物质增加1%以上,有些稳定性不好的药物如雷贝拉唑等有关物质甚至超过1.5%。因此,控制药物水分的含量和/或防止吸潮是保证质子泵抑制剂药品质量和稳定性的重要手段。然而,现有的质子泵抑制剂肠溶制剂的隔离层使用的包衣材料除了少数采用玉米朊等防水材料以外,基本上采用的包衣材料是以羟丙甲纤维素为主要成份,如欧巴代系列产品。我们知道,羟丙甲纤维素为水溶性的,无法阻滞质子泵抑制剂产品的吸潮。以水溶性的羟丙甲纤维素作为隔离层的包衣材料制备的质子泵抑制剂产品,在相对湿度较高或放置在水(溶出介质)中,水分子通过肠溶层渗透进入隔离层,隔离层中的磷酸盐缓冲离子对溶于水后成为游离的离子,这种离子与聚丙烯酸树脂的羧基离子相结合,产生离子迁移作用,肠溶材料裂解,最终质子泵抑制剂药物释放。

[0006] 在已公开的发明专利中,涉及奥美拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0007] 申请号为CN201110347369.6(专利申请人:南京正宽医药科技有限公司)的发明专利,涉及一种含奥美拉唑的肠溶片剂,含有奥美拉唑、羟丙基- β -环糊精、醋酸纤维素酞酸酯、甘露醇和羟丙甲纤维素,其中奥美拉唑与羟丙基- β -环糊精的摩尔比为1:(0.8~2),且按重量比计,奥美拉唑:羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯:甘露醇=1:(8~15):(12~20)。该专利利用固体分散体技术制备奥美拉唑肠溶颗粒,压片得到奥美拉唑肠溶片。

[0008] 申请号为CN201010109148.0(专利申请人:山东新时代药业有限公司)的发明专利,涉及一种奥美拉唑的肠溶片剂及制备方法,本发明提供一种奥美拉唑的肠溶片剂及制备方法,该肠溶片是由以奥美拉唑为活性成分的内层片芯和外层肠溶衣组成,片芯和肠溶衣之间无保护隔离层。其中内层片芯是奥美拉唑的环糊精包合物和其他药学上可接受的辅料制成,肠溶衣层不含增塑剂,用量为片重的5%~15%。本发明的优点是提高了奥美拉唑的稳定性和溶出度,大大减少了碱性材料和各种惰性辅料的用量,奥美拉唑在肠道内平稳快速释放,提高了生物利用度。该专利同样利用 β -环糊精包合物技术,用 β -环糊精将奥美拉唑原料药进行包合,减少了碱性材料的应用,省去了隔离层包衣。

[0009] 申请号为CN 201310345211.4(专利申请人:上海海虹实业(集团)巢湖今辰药业有限公司)的发明专利,涉及本发明公开了奥美拉唑镁肠溶片及其制作方法。由重量份比为20:80:100:10:30:1的奥美拉唑镁、微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、无水碳酸钠、硬脂酸镁组成的奥美拉唑镁肠溶片的制作方法。该专利未提及隔离层和肠溶层包衣的处方与工艺。

[0010] 申请号为CN 201210530305.4(专利申请人:山西云鹏制药有限公司)的发明专利,涉及一种含奥美拉唑的蓝色肠溶片剂的制备方法,所采用的技术方案为:按照以下重量份称取所用原料:奥美拉唑35~45份,微晶纤维素10~15份,淀粉10~15份,羧甲基淀粉钠1~5份,碳酸钠2~5份,滑石粉0.5~1份,羟丙基甲基纤维素0.75~2份,丙烯酸树脂II 10~15份,乙醇15~20份,亮蓝0.1~0.2份;再经过混料,将所述干颗粒经过压片后,使用所述滑石粉和剩余所述羟丙基甲基纤维素溶于5~10份所述乙醇所得的溶液,

进行喷雾制内包衣,再使用所述亮蓝和丙烯酸树脂 II 溶于剩余所述乙醇所得的溶液,进行喷雾制外包衣,得到成品奥美拉唑片剂。该专利隔离层采用羟丙甲纤维素为包衣材料,肠溶材料选择的是丙烯酸树脂 II。

[0011] 申请号为 CN 201310169866.0(专利申请人:青岛双鲸药业有限公司)的发明专利,涉及一种奥美拉唑肠溶片的制备方法,各组分重量比为:奥美拉唑 10~50%;微粉硅胶 1.25~6.25%;乳糖 30~78%;共聚维酮 2~3%;交联聚维酮 5~12%;十八烷基富马酸钠 1.5~2.0%;硬脂酸镁 0.5~1.0%;采用干法制粒工艺,将奥美拉唑微粉化后与微粉硅胶混匀过筛;将共聚维酮、交联聚维酮、乳糖、十八烷基富马酸钠过筛后,与奥美拉唑、微粉硅胶混匀,加入干法制粒机中,经 3-4 次制粒,用 60 目筛整粒,得干颗粒;将干颗粒、硬脂酸镁用三维混合机混匀,加入压片机中压片;然后包衣即得到奥美拉唑肠溶片。本发明配方简单,制备工艺解决了奥美拉唑肠溶片高规格如 40mg/片规格产品的工业化生产问题,制剂的质量可控,产品均匀度好,杂质含量低。该专利未提及隔离层和肠溶层的处方与工艺。

[0012] 申请号为 CN 201310000100.X(专利申请人:青岛大学)的发明专利,涉及一种奥美拉唑肠溶双层缓释片剂,本发明公开了一种奥美拉唑肠溶双层缓释片剂,由速释层和缓释层作为片芯,片芯外包有隔离衣,隔离衣外包有肠溶衣;所述速释层含有如下重量份的组分:奥美拉唑 1 份,崩解剂 1~3 份,填充剂 1~8 份,碳酸钾 5~15 份,粘合剂适量和硬脂酸镁 0.1~1 份;所述缓释层含有如下重量份的组分:奥美拉唑 3 份,羟丙基甲基纤维素 3-12 份,填充剂 3-24 份,碳酸钾 9-30 份,粘合剂适量和硬脂酸镁 0.3-3 份。本发明减少了患者用药次数,降低了药物对肠道的刺激性,并且血药浓度平稳,没有峰谷现象。该专利所述隔离层由胃溶性包衣材料组成。

[0013] 申请号为 CN 99812893.7(专利申请人:阿斯特拉曾尼卡有限公司)的发明专利,涉及包含奥美拉唑的药用制剂,具体涉及一种肠溶包衣口服药物制剂,其中含有作为活性组分的选自奥美拉唑、奥美拉唑的碱性盐、奥美拉唑的一种单一对映体和奥美拉唑单一对映体的碱性盐的化合物,并且制剂中包含核心材料和在所述核心材料上的隔离层和肠溶衣层,其中所停核心材料含有活性组分及任选存在的碱性化合物,并且活性组分与一种或多种可药用赋形剂如粘合剂混合。在所述药物制剂的制备中使用了具有特定浊点的羟丙基纤维素(HPC)。而且,本申请描述了制剂的制备方法和所要求保护的制剂在医药中的应用。该专利所述隔离层包含特定质量的羟丙基纤维素(HPC),以及任选使用的药用赋形剂。更具体地说,可通过特定浊点来定义 HPC 的质量。而且,本发明涉及特定质量的 HPC 在生产包含奥美拉唑的药用制剂中的应用和该药用制剂在医学中的应用。

[0014] 申请号为 CN 201410836476.9(专利申请人:四川迪康科技药业股份有限公司)的发明专利,具体涉及奥美拉唑肠溶制剂及其制备方法,本发明肠溶制剂以奥美拉唑为主药,采用三层包衣制备而成,三层包衣层由内至外分别为:碱性保护层,隔离层,肠溶层;其中:碱性保护层包括成膜剂、润滑剂、遮光剂、碱性稳定剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 8.0~13.0;隔离层包括成膜剂、润滑剂、增塑剂、遮光剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 7.0~8.0;肠溶层包括成膜剂、增塑剂、润滑剂、遮光剂、稳定剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 5.0~6.0。该专利所述的奥美拉唑含药片芯外采用三层包衣制备而成,其中,所述隔离层包含成膜剂、润滑剂、增塑剂、遮光剂。

[0015] 申请号为 CN 98805564.3(专利申请人:阿斯特拉公司)的发明专利,涉及奥美拉

唑的药物制剂,具体涉及一种口服肠衣药物制剂,所述制剂包含活性组分和可有可无的碱反应化合物的芯材,所述活性组分是在与可药用赋形剂如粘合剂的混合物中,并且在所述芯材上包有隔离层和肠衣层。利用具有特定浊点的低粘度羟丙基甲基纤维素来制备药物制剂。此外,申请者描述了其制备方法和所述权利要求的制剂在药物中的应用。该专利所述隔离层包含特定质量的羟丙基纤维素(HPC),以及任选使用的药用赋形剂。

[0016] 申请号为CN 200910026884.7(专利申请人:苏州中化药品工业有限公司)的发明专利,涉及一种奥美拉唑肠溶速释片的制备方法,具体涉及一种奥美拉唑肠溶速释片的制备方法,其特征是,在常规方法的制备过程中,将奥美拉唑分散于粘合剂混悬液中,经流化床顶喷制粒,颗粒粒径为80~120目。除此之外,本发明的隔离层包括第一层隔离层和第二层隔离层,第一层隔离层含羟丙甲纤维素、滑石粉和碱性剂,第二层隔离层含羟丙甲纤维素、滑石粉和二氧化钛。

[0017] 申请号为CN 200910026884.7(专利申请人:苏州中化药品工业有限公司)的发明专利,涉及一种奥美拉唑肠溶速释片的制备方法,具体涉及一种奥美拉唑肠溶速释片的制备方法,其特征是,在常规方法的制备过程中,将奥美拉唑分散于粘合剂混悬液中,经流化床顶喷制粒,颗粒粒径为80~120目。除此之外,本发明的隔离层包括第一层隔离层和第二层隔离层,第一层隔离层含羟丙甲纤维素、滑石粉和碱性剂,第二层隔离层含羟丙甲纤维素、滑石粉和二氧化钛。

[0018] 在已公开的发明专利中,涉及埃索美拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0019] 申请号为CN 201210501582.2(专利申请人:上海信谊万象药业股份有限公司)的发明专利,涉及埃索美拉唑镁肠溶片中埃索美拉唑镁的制粒包衣工艺,技术方案为:先制成埃索美拉唑镁颗粒,之后再依次经过隔离层包衣、肠溶层包衣,制成埃索美拉唑镁肠溶颗粒,最后对埃索美拉唑镁肠溶颗粒拌以辅料进行压片,即制得埃索美拉唑镁肠溶片。该专利隔离层采用羟丙甲纤维素或共聚维酮为成膜材料,肠溶材料选择的是聚丙烯酸树脂L100-55或L30D-55。

[0020] 申请号为CN 201410850997.X(专利申请人:深圳市国源医药科技有限公司、深圳国源国药有限公司)的发明专利,涉及一种含有埃索美拉唑镁微丸的埃索美拉唑镁肠溶片及其制备方法。该专利隔离层采用羟丙纤维素为成膜材料,肠溶材料选择的是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)。

[0021] 申请号为CN 201310000097.1(专利申请人:青岛大学)的发明专利,涉及一种埃索美拉唑钠肠溶片剂及其制备方法。本发明公开了一种埃索美拉唑钠肠溶片剂,将片芯先后包隔离衣、肠溶衣后制备而得,所述的片芯由埃索美拉唑钠、氢氧化钠、填充剂、崩解剂和润滑剂组成,埃索美拉唑钠与氢氧化钠的重量比为1:(0.05~0.45)。本发明通过将碱性材料溶解在溶剂中,对埃索美拉唑钠和药用辅料混合物进行制粒,不但大大减少了碱性材料的加入量,而且保证了片芯中碱性环境的一致性,提高了药物的稳定性。该专利未公开隔离层和肠溶层处方与工艺。

[0022] 申请号为CN 201310698483.2(专利申请人:北京华禧联合科技发展有限公司)的发明专利,涉及一种埃索美拉唑肠溶片及其制备方法。本发明公开了一种埃索美拉唑肠溶片及其制备方法。本片剂处方中含有埃索美拉唑镁,还包括满足制剂需要的惰性丸芯、粘合

剂、分散剂、崩解剂,埃索美拉唑镁喷敷包裹在空白丸芯上后,经过继续包覆隔离层和肠溶层,制成肠溶小丸,再采用特定的片剂处方和压制方法,制备成符合药用需要的肠溶制剂。本发明特点是采用特定的片剂制备方法,有效地解决了肠溶小丸在压片过程中肠溶层被破坏,而影响埃索美拉唑肠溶片耐酸力的缺陷。该专利采用的隔离层包括成膜剂、增塑剂和抗黏剂,成膜剂如纤维素衍生物类和丙烯酸树脂类等;增塑剂如不同分子量的聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、丙二醇和甘油等;抗黏剂如滑石粉、硬脂酸镁等。

[0023] 申请号为 CN 201210483994.8(专利申请人:康普药业股份有限公司)的发明专利,涉及一种含有埃索美拉唑镁的肠溶片剂及其制备方法。本发明公开了一种埃索美拉唑肠溶片及其制备方法。本发明提供了一种含埃索美拉唑镁的肠溶片剂及其制备方法。该肠溶片是由以埃索美拉唑为活性成分的内层片芯、中间隔离层以及肠溶衣保护层组成。该专利采用的隔离层,中间隔离层按重量比由以下物质组成:二氧化钛 10%~20%、羟丙甲纤维素 65%~75%、缓冲剂 4%~8%、聚乙二醇 60005%~10%。

[0024] 在已公开的发明专利中,涉及泮托拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0025] 申请号为 CN 201210592375.2(专利申请人:石家庄市华新药业有限责任公司)的发明专利,涉及一种泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,本发明提供了一种泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,该片剂包括泮托拉唑钠素片、隔离层和肠溶层。泮托拉唑钠素片由主药泮托拉唑钠和辅料组成,辅料则包括填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、pH 调节剂等。该专利隔离层和肠溶层采用的是薄膜包衣预混剂,未公开其组分。

[0026] 申请号为 CN 201410603202.5(专利申请人:杭州康恩贝制药有限公司)的发明专利,涉及一种泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,本发明提供了一种泮托拉唑钠肠溶片,由泮托拉唑钠素片外包隔离层、肠溶层制得。该专利所述隔离层的包衣材料为羟丙基甲基纤维素,包衣溶剂为 50%乙醇,包衣增重为所述泮托拉唑钠素片的 6~10%;所述肠溶层的包衣材料为尤特奇 L30D-55 或尤特奇 L100-55,包衣溶剂为纯化水,包衣增重(按肠衣材料计)为所述隔离片的 8~14%。

[0027] 申请号为 CN 201410405885.3(专利申请人:济南利民制药有限责任公司)的发明专利,涉及一种泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,本发明的泮托拉唑钠肠溶片由内到外依次为泮托拉唑钠含药片芯、隔离层、肠溶层。该专利隔离层和肠溶层采用的是薄膜包衣预混剂,未公开其组分。

[0028] 申请号为 CN 201410837154.6(专利申请人:四川迪康科技药业股份有限公司)的发明专利,涉及泮托拉唑钠肠溶制剂及其制备方法,本发明肠溶制剂以泮托拉唑钠为主药,采用三层包衣制备而成,三层包衣层由内至外分别为:碱性保护层,隔离层,肠溶层。该专利隔离层,隔离层所述成膜剂优选羟丙甲纤维素,肠溶层所述成膜剂优选聚丙烯酸树脂。

[0029] 申请号为 CN 201410203580.4(专利申请人:严白双)的发明专利,涉及一种含有泮托拉唑钠的肠溶片及其制备方法,本发明公开了一种含有泮托拉唑钠的肠溶片及其制备方法,该肠溶片是将片芯依次包隔离衣、肠溶衣后而得。该专利未公开隔离层和肠溶层组分。

[0030] 在已公开的发明专利中,涉及左旋泮托拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0031] 申请号为CN 201210394843.5(专利申请人:扬子江药业集团有限公司)的发明专利,涉及一种S-泮托拉唑或其盐的肠溶片及其制备方法,本发明涉及一种S-泮托拉唑或其盐的肠溶片及其制备方法,其中所述肠溶片由下列成分组成:a)由S-泮托拉唑或其盐和药用辅料组成的片芯;b)隔离层;c)肠溶层。该专利隔离层和肠溶层采用的是薄膜包衣预混剂,未公开其组分。

[0032] 申请号为CN 201310051580.2(专利申请人:广东永正药业有限公司)的发明专利,涉及一种左旋泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,本发明提供了一种左旋泮托拉唑钠肠溶片,它由含有左旋泮托拉唑钠的片芯、隔离层、肠溶层组成,其中隔离层的增重量为2~9%,肠溶层的增重量为7~15%。该专利隔离层未公开其组分,肠溶层包衣材料为丙烯酸树脂。

[0033] 申请号为CN 201410207157.1(专利申请人:广东华南药业集团有限公司)的发明专利,涉及一种S-泮托拉唑钠肠溶片及其制备方法,该肠溶片由S-泮托拉唑钠片芯外包隔离层、肠溶层制得;所述隔离层的增重为所述片芯重量的1-10%,所述肠溶层的增重为所述片芯重量的8-18%。所述隔离层的包衣材料选自03K19229或17K690000型欧巴代包衣粉;所述肠溶层的包衣材料选自93036628型欧巴代包衣粉。

[0034] 申请号为CN 201310126580.4(专利申请人:沈阳双鼎制药有限公司)的发明专利,涉及一种左旋泮托拉唑盐水合物肠溶片及其制备方法,所述左旋泮托拉唑钠肠溶片是由片芯、隔离层和肠溶层组成,所述隔离层的包衣材料选自欧巴代包衣粉;所述肠溶层的包衣材料选自雅克宜包衣粉。

[0035] 在已公开的发明专利中,涉及兰索拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0036] 申请号为CN 201410407107.8(专利申请人:济南利民制药有限责任公司)的发明专利,涉及一种兰索拉唑肠溶片及其制备方法,本发明公开了一种兰索拉唑肠溶片及其制备方法,本发明肠溶片是将兰索拉唑与可药用辅料:淀粉、乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、磷酸氢钙、聚维酮K30、氢氧化钠、硬脂酸镁等制成片芯,片芯先进行隔离层包衣,最后再进行肠溶层包衣。所述隔离层增重4%,所述肠溶衣层增重9~11%。该专利隔离层和肠溶层未公开其组分。

[0037] 申请号为CN 201010281503.2(专利申请人:陈敏伟、李学明)的发明专利,涉及兰索拉唑肠溶片剂及其制备方法,本发明的兰索拉唑肠溶片,由内到外依次由下列成分组成:a.由兰索拉唑和可药用辅料组成的片芯;b.由遮光剂、润滑剂组成的中间隔离层;c.由甲基丙烯酸共聚物和可药用辅料组成的肠溶层。该专利所述的隔离层由遮光剂、润滑剂组成,肠溶层由甲基丙烯酸共聚物和可药用辅料组成。

[0038] 申请号为CN 201410834496.2(专利申请人:四川迪康科技药业股份有限公司)的发明专利,涉及兰索拉唑肠溶制剂及其制备方法,该肠溶片,本发明肠溶制剂以兰索拉唑为主药,采用三层包衣制备而成,三层包衣层由内至外分别为:碱性保护层,隔离层,肠溶层。其中,隔离层优选羟丙甲纤维素,肠溶层优选聚丙烯酸树脂。

[0039] 申请号为CN 200810001192.2(专利申请人:山东罗欣药业股份有限公司)的发明专利,涉及一种兰索拉唑肠溶片及其制备方法,本发明的兰索拉唑肠溶片由下列成分组成:a)由兰索拉唑和可药用辅料组成的片芯;b)由蓖麻油、聚丙烯酸树脂II号和可药用辅料组

成的肠溶衣层。本发明肠溶片在肠溶层和片芯之间不需要包隔离层,进而简化了制作工艺。

[0040] 申请号为 CN 201210492151.4(专利申请人:宁夏康亚药业有限公司)的发明专利,涉及一种兰索拉唑肠溶片及其制备方法,本发明公开了一种兰索拉唑肠溶片,包括兰索拉唑作为活性成分,稳定剂、抗氧化剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和适量的粘合剂。所述隔离层包衣增重至 2%~5%,所述肠溶层包衣增重至 3%~10%。本专利未公开隔离层和肠溶层的组分。

[0041] 申请号为 CN 201110131770.6(专利申请人:广东帅广医药有限公司)的发明专利,涉及一种兰索拉唑药物组合物片剂及其制备方法,本发明兰索拉唑药物组合物片剂,利用碳酸氢钠、磷酸氢钙和氢氧化镁代替肠溶包衣,不仅可抑制胃酸分泌,防止兰索拉唑被胃酸降解,而且药物吸收快,能快速达到峰浓度水平。

[0042] 申请号为 CN 201310744043.6(专利申请人:湖北华世通潜龙药业有限公司)的发明专利,涉及一种稳定、均一、高效的兰索拉唑肠溶片及其制备方法,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。本专利所述的隔离层成膜剂为羟丙甲纤维素,肠溶材料为甲基丙烯酸共聚物。

[0043] 在已公开的发明专利中,涉及右旋兰索拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0044] 申请号为 CN 201410367285.2(专利申请人:福州闽海药业有限公司)的发明专利,涉及一种右旋兰索拉唑组合物,本发明一种右旋兰索拉唑组合物,所述组合物包括以下重量比的组分:右旋兰索拉唑 0.5~2,抗酸剂 0.6;抗氧化剂 0.5;崩解剂 0.3。本专利未提及隔离层和肠溶层。

[0045] 申请号为 CN 201080061950.5(专利申请人:汉达医药有限责任公司)的发明专利,涉及右旋兰索拉唑的口服配方,用于治疗消化失调的右旋兰索拉唑的稳定配方,以及制造该稳定配方的方法。本专利未提及隔离层和肠溶层。

[0046] 申请号为 CN 201310045761.4(专利申请人:上海星泰医药科技有限公司)的发明专利,涉及右旋兰索拉唑的多层包衣体系肠溶制剂,本发明提供了一种新型的右旋兰索拉唑多层包衣体系肠溶制剂,所述制剂由药物层 I 和药物层 II、肠溶包衣层 IV 和隔离层 III 组成;所述隔离层 III 置于药物层 I 或 II 和肠溶包衣层 IV 的中间。所述药物层 I 和药物层 II 分别由右旋兰索拉唑、填充剂、粘合剂、稳定剂和润滑剂组成。所述制剂从内到外依次为药物层 I、隔离层 III-1、肠溶包衣层 IV-1、隔离层 III-2、药物层 II、隔离层 III-3 和肠溶包衣层 IV-2。本专利所述隔离层 III 由隔离聚合物和抗粘剂组成,所述隔离聚合物为羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素或羟丙纤维素,所述肠溶包衣层 IV 由肠溶包衣聚合物、增塑剂和抗粘剂组成;所述肠溶包衣聚合物为丙烯酸树脂、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素或聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯。

[0047] 申请号为 CN 201210270150.5(专利申请人:北京阜康仁生物制药科技有限公司)的发明专利,涉及一种右旋兰索拉唑肠溶缓控释微丸片,本发明为一种右旋兰索拉唑肠溶缓控释微丸片,属于缓控释制剂领域,具体涉及一种酸敏感质子泵抑制剂(PPI)缓控释微丸片的制备方法,该微丸片由两种不同释放速度的小丸和填充剂、崩解剂、润滑剂经压片包衣而

成,以不同的释放速度释放活性成分。其中一种为肠溶速释小丸,另一种为肠溶缓释小丸。

[0048] 在已公开的发明专利中,涉及雷贝拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0049] 申请号为 CN 201210114139.X(专利申请人:中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所)的发明专利,涉及一种雷贝拉唑钠的药物组合物及其制备方法,本发明公开了一种雷贝拉唑钠的药物组合物,该组合物含有活性成分雷贝拉唑钠、稳定剂,其中稳定剂与雷贝拉唑钠的重量比为(0.05~10):1,和任选的其它药学上可接受的添加剂。该组合物的稳定剂用量少,稳定性好,制备工艺简单。本专利未提及隔离层。

[0050] 申请号为 CN 201310745762.X(专利申请人:四川迪康科技药业股份有限公司)的发明专利,涉及雷贝拉唑钠肠溶制剂及其制备方法,本发明肠溶制剂以雷贝拉唑钠为主药,采用三层包衣制备而成,三层包衣层由内至外分别为:碱性保护层,隔离层,肠溶层;其中:碱性保护层包括成膜剂、润滑剂、遮光剂、碱性稳定剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 8.0~13.0;隔离层包括成膜剂、润滑剂、增塑剂、遮光剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 7.0~8.0;肠溶层包括成膜剂、增塑剂、润滑剂、遮光剂、稳定剂、溶剂,包衣液的 pH 值为 5.0~6.0。本专利所述隔离层成膜剂优选羟丙甲纤维素,肠溶层所述成膜剂优选聚丙烯酸树脂。

[0051] 在已公开的发明专利中,涉及右旋雷贝拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0052] 申请号为 CN 201210010805.5(专利申请人:山东新时代药业有限公司)的发明专利,涉及一种含有右旋雷贝拉唑或其可药用盐的肠溶片剂及其制备方法,本发明涉及一种含有右旋雷贝拉唑或其可药用盐的肠溶片剂及其制备方法,该片剂包括片芯和包衣层,所述的片芯由右旋雷贝拉唑或其可药用盐与药学上可接受的辅料采用湿法制粒工艺制备而成,其中湿法制粒所用的粘合剂的 pH 为 9~14。本专利未公开隔离层和肠溶层的组分。

[0053] 在已公开的发明专利中,涉及艾普拉唑及其药学可接受的盐为活性成份制备肠溶片的专利如下:

[0054] 申请号为 CN 201310097794.3(专利申请人:丽珠集团丽珠制药厂、丽珠医药集团股份有限公司)的发明专利,涉及一种艾普拉唑肠溶口崩片及其制备方法,该艾普拉唑肠溶口崩片包括艾普拉唑 1~5%(重量比)、空白丸芯 8~10%、稳定剂 2~5%、隔离层 10~15%、肠溶衣 15~20%、填充剂 35~70%以及崩解剂 10~20%。该专利采取在空白丸心外混悬液上药法制备上药层,隔离层成膜剂为羟丙甲纤维素,肠溶材料未公开组分。

[0055] 申请号为 CN 201310097715.9(专利申请人:丽珠集团丽珠制药厂、丽珠医药集团股份有限公司)的发明专利,涉及一种艾普拉唑肠溶口崩片及其制备方法。该专利采取在空白丸心外混悬液上药法制备上药层,隔离层成膜剂为羟丙甲纤维素,肠溶材料未公开组分。

[0056] 申请号为 CN 201010610953.1(专利申请人:丽珠集团丽珠制药厂、丽珠医药集团股份有限公司)的发明专利,涉及一种艾普拉唑肠溶片剂及其制备方法,本发明提供一种艾普拉唑肠溶片剂及其制备方法,该肠溶片剂包含肠溶微丸和和药学上可接受的片剂辅料,所述肠溶微丸包含微丸芯、载药层、隔离层和肠溶包衣层,所述载药层包含艾普拉唑或其药学上可接受的盐和稳定剂。所述隔离层包含一种或几种选自糖浆、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤

维生素钠、聚乙烯吡咯烷酮和藻酸钠的粘合剂和一种或几种选自氧化镁、氢氧化镁、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾和氢氧化铝的稳定剂,所述隔离层中稳定剂与粘合剂的重量之比为(5~50):100。

[0057] 申请号为 CN 201010610936.8(专利申请人:丽珠医药集团股份有限公司)的发明专利,涉及一种艾普拉唑肠溶片剂及其制备方法,本发明提供一种艾普拉唑肠溶片剂及其制备方法,该肠溶片剂包含肠溶微丸和和药学上可接受的片剂辅料,所述肠溶微丸包含微丸芯、载药层、隔离层和肠溶包衣层,所述载药层包含艾普拉唑或其药学上可接受的盐和稳定剂。本专利所述隔离层包含一种或几种选自糖浆、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和藻酸钠的粘合剂;一种或几种选自氧化镁、氢氧化镁、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾和氢氧化铝的稳定剂;以及任选的增塑剂,例如柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸二甲酯、三醋酸甘油酯和癸二酸二丁酯中的一种或几种;任选的遮光剂,例如二氧化钛;任选的抗粘剂,例如滑石粉;优选地,所述稳定剂与粘合剂的重量之比为(5~50):100;所述粘合剂的重量可以为微丸芯重量的3~15%。

[0058] 本发明涉及一种质子泵抑制剂肠溶片的制备方法。以乙基纤维素、交联聚维酮和硬脂酸镁为隔离层的包衣材料的配方和制备工艺是控制药物体外释放的关键和核心技术,本发明通过控制隔离层增重的大小调节质子泵抑制剂肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 和水等不同溶出介质中的释放度。本发明制备的质子泵抑制剂产品质量稳定,具有良好的市场前景。

[0059] 以上专利与本发明区别在于:以上专利把隔离层作为含药片芯的碱性环境和肠溶材料的酸性环境之间的一种隔离,选择的隔离层成膜材料基本上是欧巴代类的水溶性材料为主,没有对隔离层的处方、工艺和增重与体外释放度的关系进行系统和深入的研究,值得一提的是,对于 BCS 分类 II,即低溶解度、高渗透性的药物来说,药物在不同溶出介质中的体外释放度与药物的生物利用度和疗效具有十分密切的关系。本专利对隔离层的处方、工艺和增重进行了系统和深入地研究,阐明了隔离层的处方、工艺和增重与药物在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 和水等多种溶出介质中的体外释放度的关系。

[0060] 本发明在含药片芯和肠溶层的处方和工艺不变的前提下,设计了不同处方和工艺的隔离层,同时,对隔离层的增重也进行了研究,结果表明:不同处方和工艺的隔离层、隔离层的增重不仅对药物在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 和水等多种溶出介质中的体外释放度具有显著的影响,而且还影响了药物释放的延迟时间。根据日本《仿制药生物等效性试验指导原则》(2012版)附件2溶出曲线的校正方法,通常将溶出率达标示量的5%时所需的时间称为“滞后时间”。滞后时间可根据各自的溶出数据,采用内差法求得。参比制剂与试验制剂的每条溶出曲线,扣除滞后时间后求得各自的平均溶出曲线,再进行溶出曲线相似性的比较。因此,滞后时间也是影响生物等效性的重要因素。总之,隔离层的处方、工艺和增重不仅影响到药物在不同溶出介质中的滞后时间,对不同溶出介质中的体外释放度也发挥着十分关键的作用,是影响药物生物等效性的关键因素。

发明内容

[0061] 本发明的目的在于提供一种质子泵抑制剂肠溶片。

[0062] 本发明的质子泵抑制剂肠溶片从内到外由含药片芯、隔离层和肠溶层构成。

[0063] 其中,含药片芯由活性成分、填充剂、崩解剂、稳定剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂组成;隔离层由成膜剂、致孔剂和疏水材料组成;肠溶层由肠溶材料、增塑剂、抗粘剂和遮光剂组成。

[0064] 隔离层的配方和制备工艺是控制药物体外释放的关键和核心技术,本发明通过控制隔离层增重的大小调节质子泵抑制剂肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 和水等不同溶出介质中的释放度。

[0065] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0066] 具体地,本发明所述的质子泵抑制剂肠溶片,所述质子泵抑制剂肠溶片含质子泵抑制剂 5~30mg(每片)。

[0067] 本发明提供的质子泵抑制剂肠溶片,从内到外由含药片芯、隔离层和肠溶层构成。其中,含药片芯由活性成分、填充剂、崩解剂、稳定剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂组成;隔离层由成膜剂、致孔剂和疏水材料组成;肠溶层由肠溶材料、增塑剂、抗粘剂和遮光剂组成。

[0068] 其中,含药片芯中,填充剂选用甘露醇,崩解剂选用交联聚维酮,稳定剂选用氧化镁和氢氧化钠,粘合剂选用高取代羟丙纤维素,表面活性剂选择吐温 80,润滑剂选用硬脂酸镁,药物活性成分:填充剂:崩解剂:稳定剂:粘合剂:表面活性剂:润滑剂的质量比为(100~300):(510.4~1097):(260~780):(101~306):(39~78):(0~26):(2.6~26)。

[0069] 其中,隔离层中,成膜剂选用乙基纤维素,致孔剂选用交联聚维酮,疏水材料选用硬脂酸镁,质子泵抑制剂含药片芯:成膜剂:致孔剂:疏水材料的质量比为(1300~2600):(18.6~33.5):(18.6~67.1):(1.8~4)。隔离层的增重为含药片芯重量的 3%~7%。

[0070] 其中,肠溶层中,肠溶材料选用羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP-55),增塑剂选用柠檬酸三乙酯,抗粘剂选用滑石粉,遮光剂选用二氧化钛,质子泵抑制剂隔离层片:肠溶材料:增塑剂:抗粘剂:遮光剂的质量比为(1339~2704):(81.1~216.4):(8.1~21.6):(8.1~21.6):(4.1~10.8),肠溶层的增重为包上隔离层的含药片重量的 7.5%~15%。

[0071] 本发明所述药物活性成分选自:奥美拉唑(Omeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、左旋泮托拉唑(S-pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)、右旋雷贝拉唑(Dextrabeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)、右旋兰索拉唑(Dexlansoprazole)、艾普拉唑(Elaprazole),以及其药学上可以接受的盐。

[0072] 本发明的另一个目的在于提供质子泵抑制剂肠溶片的制备方法。

[0073] 本发明所述的制备方法,包括以下步骤:

[0074] (1) 按含药片芯的处方设计投料量称取质子泵抑制剂原料药、甘露醇、交联聚维酮、氧化镁,过 80 目筛,在一步制粒搅拌机中充分混匀;把氢氧化钠、高取代羟丙纤维素、吐温 80 分别溶于一定浓度的乙醇水溶液中,备用;采用湿法制粒工艺制备湿颗粒,干燥温度不高于 40℃,颗粒水份不高于 5%;外加硬脂酸镁,压片,压片时硬度控制在 5~10KG/CM²,

[0075] (2) 按隔离层的处方设计投料量称取乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁,溶于不低于 90%的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用。在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29~32℃、包衣锅转速 6~16r/min、喷枪压力 0.14~0.16MPa、雾化

气压 0.12 ~ 0.14MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下,

[0076] (3) 按肠溶层的处方设计投料量称取 HPMCP-55、柠檬酸三乙酯、滑石粉、二氧化钛,溶于不低于 50% 的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用,在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.13 ~ 0.15MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下。

[0077] 优选的,本发明的制备方法,包括以下步骤:

[0078] (1) 含药片芯的制备

[0079] 称取高取代羟丙纤维素溶于适量的 75% 乙醇水溶液中,搅拌完全溶解,再加入氢氧化钠和吐温 80,搅拌完全溶解,备用;按处方设计量称取质子泵抑制剂、甘露醇、交联聚维酮、氧化镁,过 80 目筛,在一步制粒搅拌机中以转速 3r/min 混合 10min,然后将上述粘合剂均匀地加入上述的物料中,高速剪切 3min,出料,在摇摆制粒机中,过 24 目筛,将上述质子泵抑制剂组合物湿颗粒置 40 ~ 50℃ 的干燥箱中干燥,直至水分在 2 ~ 3%,收集干燥后的颗粒,过 20 目整粒,加入外加的润滑剂硬脂酸镁,在三维混合机中混合 15min,以 $\varnothing 7\sim 9\text{mm}$ 的模具压片,分别按片重 65 ~ 260mg,在高速旋转式压片上进行压片,硬度控制在 5 ~ 10KG/CM²,收集质子泵抑制剂含药片芯,用 PE 袋封装,称量得到质子泵抑制剂含药片芯。

[0080] 其中,75% 乙醇水溶液,是由 95% 乙醇溶液和水配制而成。

[0081] (2) 隔离层的制备

[0082] 称取乙基纤维素,缓慢撒入 95% 乙醇中,直至乙基纤维素完全溶解形成无色澄清透明的溶液,边搅拌边加入交联聚维酮,待完全溶解后,再加入硬脂酸镁,持续搅拌 20 分钟,至硬脂酸镁均匀分散,过 80 目筛,持续搅拌,待用,将上述制备的质子泵抑制剂含药片芯全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层,包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29 ~ 32℃、包衣锅转速 6 ~ 16r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.12 ~ 0.14Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min,包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下,收集质子泵抑制剂隔离层片,用 PE 袋封装,称量,得到质子泵抑制剂隔离层片,

[0083] (3) 肠溶层的制备

[0084] 称取二氧化钛,加入适量的 95% 乙醇中,搅拌,备用,在上述溶液中加入 HPMCP-55,搅拌直至完全溶解,再加入适量的纯化水,在上述溶液搅拌下,依次加入柠檬酸三乙酯和滑石粉,搅拌均匀后,过 80 目筛,持续搅拌,待用,将上述制备的质子泵抑制剂隔离层片全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层,包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16Mpa、雾化气压 0.13 ~ 0.15Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min,包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下,收集包制好肠溶层的质子泵抑制剂肠溶片,用 PE 袋封装,称量,得到包上肠溶衣的质子泵抑制剂肠溶片。

[0085] 本发明的另一个目的在于提供一种用于包装质子泵抑制剂肠溶片的药品包装。

[0086] 本发明所述的药品包装选用 :PVC、PVC+ 双铝,以及 PVC+ 干燥剂 + 双铝(双铝复合膜)等 3 种包装形式,

[0087] 优选的是,采用 PVC+ 干燥剂 + 双铝复合膜包装。

[0088] 本发明以乙基纤维素、交联聚维酮和硬脂酸镁为隔离层的包衣材料的配方和制备工艺是控制药物体外释放的关键和核心技术,本发明通过控制隔离层增重的大小调节质子泵抑制剂肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 和水等不同溶出介质中的释放度。本发明制备的质子泵抑制剂产品质量稳定,具有良好的市场前景。

附图说明

[0089] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据提供的附图获得其他的附图。

[0090] 图 1 一种质子泵抑制剂肠溶片结构示意图:1 示含药片芯,2 示隔离层,3 示肠溶层。

具体实施方式

[0091] 本发明提供的质子泵抑制剂肠溶片,所述质子泵抑制剂肠溶片从内到外由含药片芯、隔离层和肠溶层构成。其中,含药片芯由活性成分、填充剂、崩解剂、稳定剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂组成;隔离层由成膜剂、致孔剂和疏水材料组成;肠溶层由肠溶材料、增塑剂、抗粘剂和遮光剂组成。

[0092] 具体步骤如下:

[0093] (1) 按含药片芯的处方设计投料量称取质子泵抑制剂原料药、甘露醇、交联聚维酮、氧化镁,过 80 目筛,在一步制粒搅拌机中充分混匀;把氢氧化钠、高取代羟丙纤维素、吐温 80 分别溶于一定浓度的乙醇水溶液中,备用;采用湿法制粒工艺制备湿颗粒,干燥温度不高于 40℃,颗粒水份不高于 5%;压片时硬度控制在 5 ~ 10KG/CM²。

[0094] (2) 按隔离层的处方设计投料量称取乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁,溶于不低于 90%的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用。在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29 ~ 32℃、包衣锅转速 6 ~ 16r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.12 ~ 0.14MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3%以下。

[0095] (3) 按肠溶层的处方设计投料量称取 HPMCP-55、柠檬酸三乙酯、滑石粉、二氧化钛,溶于不低于 50%的乙醇水溶液中,过 80 目筛,备用。在流化床包衣机上进行包衣,包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.13 ~ 0.15MPa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3%以下。

[0096] 为了进一步说明本发明,以下结合实施例对本发明提供的一种质子泵抑制剂肠溶

片进行详细描述,但不能将其理解为对本发明保护范围的限定。

[0097] 在以下实施例中,质子泵抑制剂如奥美拉唑(Omeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、左旋泮托拉唑(S-pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)、右旋雷贝拉唑(Dextrabeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)、右旋兰索拉唑(Dexlansoprazole)、艾普拉唑(Elaprazole)等,以及其药学上可以接受的盐均由珠海润都制药股份有限公司生产,甘露醇优选购自青岛明月海藻集团有限公司,交联聚维酮优选购自天津爱勒易国际贸易有限公司(美国亚仕兰公司),型号为XL-10;轻质氧化镁优选购自日本曹达株式会社(NIPPON SODA CO. LTD),氢氧化钠优选购自湖南尔康制药股份有限公司;高取代羟丙基纤维素优选购自日本曹达株式会社(NIPPON SODA CO. LTD),型号为L型;吐温80购自湖南尔康制药股份有限公司;硬脂酸镁优选购自安徽山河药用辅料有限公司;乙基纤维素优选购自美国陶氏化学品有限公司,型号为EC20;HPMCP-55优选购自大连业建贸易有限公司(日本信越株式会社);滑石粉优选购自广西龙胜华美滑石开发有限公司;柠檬酸三乙酯优选购自蚌埠丰原医药科技发展有限公司;二氧化钛优选购自江苏宏远药业有限公司;高效湿法制粒机购自重庆南方制药机械厂,型号为250B;高速旋转式压片机购自北京弘华机电有限公司,型号为GZP28B1;高效包衣机购自温州小伦包衣技术有限公司,型号为BGB-40F;气流粉碎机购自昆山市密友粉体设备工程有限公司,型号为QYF-100;马尔文激光粒度分析仪购自英国马尔文仪器公司,型号为Mastersizer2000。

[0098] 实施例1 质子泵抑制剂原料药的前处理

[0099] (1) 奥美拉唑原料药的微粉化处理

[0100] 称取过80目筛的奥美拉唑原料药2.5Kg,置QYF-100气流粉碎机中微粉化,得到微粉化的奥美拉唑2.1Kg,收率为84.0%。取微粉化后的奥美拉唑原料药样品,用Mastersizer 2000 马尔文激光粒度分析仪检测,D50为1.9um,D90为3.9um。

[0101] (2) 埃索美拉唑镁原料药的微粉化处理

[0102] 称取过80目筛的埃索美拉唑镁原料药3Kg,置QYF-100气流粉碎机中微粉化,得到微粉化的埃索美拉唑镁2.6Kg,收率为86.7%。取微粉化后的埃索美拉唑镁原料药样品,用Mastersizer 2000 马尔文激光粒度分析仪检测,D50为2.2um,D90为4.6um。

[0103] (3) 兰索拉唑原料药的微粉化处理

[0104] 称取过80目筛的兰索拉唑原料药2Kg,置QYF-100气流粉碎机中微粉化,得到微粉化的兰索拉唑1.5Kg,收率为75.0%。取微粉化后的兰索拉唑原料药样品,用Mastersizer 2000 马尔文激光粒度分析仪检测,D50为1.3um,D90为2.9um。

[0105] (4) 右旋兰索拉唑原料药的微粉化处理

[0106] 称取过80目筛的右旋兰索拉唑原料药2Kg,置QYF-100气流粉碎机中微粉化,得到微粉化的右旋兰索拉唑1.5Kg,收率为75.0%。取微粉化后的右旋兰索拉唑原料药样品,用Mastersizer 2000 马尔文激光粒度分析仪检测,D50为1.1um,D90为1.9um。

[0107] 实施例2 质子泵抑制剂肠溶片的制备

[0108] A. 含药片芯的制备

[0109] 按表1处方设计,称取高取代羟丙基纤维素溶于适量的75%乙醇水溶液中,搅拌完全溶解,再加入氢氧化钠和吐温80,搅拌完全溶解,备用;按处方设计量称取质子泵抑制剂原料药、甘露醇、交联聚维酮XL-10、氧化镁,过80目筛,在一步制粒搅拌机中以转速3r/min

混合 10min。然后,将上述粘合剂均匀地加入上述的物料中,高速剪切 3min,出料。在摇摆制粒机中,过 24 目筛。将上述质子泵抑制剂组合物湿颗粒置 40 ~ 50℃ 的干燥箱中干燥,直至水分在 2 ~ 3%。收集干燥后的颗粒,过 20 目整粒,加入外加的润滑剂硬脂酸镁,在三维混合机中混合 15min。以 $\varnothing 7\sim 9\text{mm}$ 的模具压片,分别按片重 65 ~ 260mg,在高速旋转式压片上进行压片,硬度控制在 5 ~ 10KG/CM²。收集质子泵抑制剂含药片芯,用 PE 袋封装,称量得到质子泵抑制剂含药片芯。

[0110] B. 隔离层的制备

[0111] 按表 2 处方设计,称取乙基纤维素 E20 缓慢撒入搅拌中的适量 95% 乙醇中,直至乙基纤维素 E20 完全溶解形成无色澄清透明的溶液,边搅拌边加入交联聚维酮 XL-10,待完全溶解后,再加入硬脂酸镁。持续搅拌 20 分钟,至硬脂酸镁均匀分散,过 80 目筛,持续搅拌,待用。将上述制备的质子泵抑制剂含药片芯全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层。包衣参数:进风温度 35℃、排风温度 29 ~ 32℃、包衣锅转速 6 ~ 16r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16MPa、雾化气压 0.12 ~ 0.14Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 45℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下。收集质子泵抑制剂隔离层片,用 PE 袋封装,称量,得到质子泵抑制剂隔离层片。

[0112] C. 肠溶层的制备

[0113] 按表 3 处方设计,称取二氧化钛,加入适量的 95% 乙醇中,搅拌,备用。在上述溶液中加入 HPMCP-55,搅拌直至完全溶解,再加入适量的纯化水。在上述溶液搅拌下,依次加入柠檬酸三乙酯和滑石粉,搅拌均匀后,过 80 目筛,持续搅拌,待用。将上述制备的质子泵抑制剂隔离层片全部放入高效包衣机中,按以下包衣参数包制隔离层。包衣参数:进风温度 40 ~ 46℃、排风温度 35 ~ 40℃、包衣锅转速 13 ~ 22r/min、喷枪压力 0.14 ~ 0.16Mpa、雾化气压 0.13 ~ 0.15Mpa、喷液泵速 35 ~ 80r/min。包衣完成后,应在包衣锅中继续干燥,干燥参数:进风温度 50℃,包衣锅转速 6 ~ 10r/min,干燥 30 ~ 60 分钟,水分控制在 3% 以下。收集包制好肠溶层的质子泵抑制剂肠溶片,用 PE 袋封装,称量,得到包上肠溶衣的质子泵抑制剂肠溶片。

[0114] 实施例 3 本发明制备的奥美拉唑肠溶片在不同溶出介质中的体外释放度

[0115] 取实施例 2 制备的奥美拉唑肠溶片 (10mg) 作为试验组对象,照释放度测定法 (附录 XD 第二法),采用溶出度测定法 (附录 XC 第一法) 装置,以氯化钠的盐酸溶液 (取氯化钠 1g,加盐酸 3.5ml,加水至 500ml) 500ml 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 120 分钟时,立即将转篮升出液面,供试片均不得有变色、裂缝或崩解等现象。随即在操作容器中加预热至 37℃ 的 pH6.0 的磷酸盐缓冲溶液或 pH6.8 的磷酸盐缓冲溶液 400ml,转速不变,继续依法操作,经 10、20、30、45 分钟时,取溶液滤过,精密量取续滤液 5ml,精密加 0.25mol/L 氢氧化钠溶液 1ml,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取奥美拉唑对照品 (中国食品药品检验院,批号:100367-200702,纯度为 99.9%) 约 20mg,置 100ml 量瓶中,加乙醇 10ml 溶解后,加混合释放介质【氯化钠的盐酸溶液 -0.235mol/L 磷酸氢二钠溶液 (5:4)】,稀释至刻度,摇匀,精密量取 5ml,置 100ml 量瓶中,加混合释放介质稀释至刻度,摇匀;精密量取 5ml,精密加 0.25mol/L 氢氧化钠溶液 1ml,摇匀,作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液,照含量测定项下的方法测定,计算 10、20、30 和 45 分钟时每片的溶出量。按上述方法,取市售的

奥美拉唑肠溶片（商品名：洛赛克，规格：10mg，批号：YFAP，生产厂家：英国阿斯利康公司）作为对照组，计算 10、20、30 和 45 分钟时每片的溶出量。

[0116] 表 4 奥美拉唑肠溶片的体外释放度

[0117]

| 溶出介质 | 方法 | 取样时间点 | 体外释放度 (%) | |
|-------|--------------|-------|-----------|------|
| | | | 本发明 | 洛赛克 |
| pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 8.5 | 7.9 |
| | | 45min | 95.8 | 93.5 |
| pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 7.1 | 6.8 |
| | | 30min | 97.8 | 96.8 |

[0118] 实施例 4 本发明制备的兰索拉唑肠溶片在不同溶出介质中的体外释放度

[0119] 取实施例 2 制备的兰索拉唑肠溶片 (30mg) 作为试验组对象,照释放度测定法 (附录 XD 第二法),采用溶出度测定法 (附录 XC 第一法) 装置,以盐酸溶液 (9 → 1000ml) 1000ml 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 120 分钟时,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 pH6.0 的磷酸盐缓冲溶液或 pH6.8 的磷酸盐缓冲溶液 1000ml,转速不变,继续依法操作,经 10、20、30、45 分钟时,取溶液滤过,精密量取续滤液 5ml,精密加 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 (中国食品药品检验院,批号:100709-200902,纯度为 99.8%) 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 25ml 量瓶中,用磷酸盐缓冲液稀释至刻度,摇匀;精密量取 5ml,精密加 0.15mol/L 氢氧化钠溶液 1ml,摇匀,作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液,照含量测定项下的方法测定,计算 10、20、30 和 45 分钟时每片的溶出量。按上述方法,取市售的兰索拉唑肠溶片 (商品名:达克普隆,规格:30mg,批号:066A,生产厂家:日本武田公司) 作为对照组,计算 10、20、30 和 45 分钟时每片的溶出量。

[0120] 表 5 兰索拉唑肠溶片的体外释放度

[0121]

| 溶出介质 | 方法 | 取样时间点 | 体外释放度 (%) | |
|-------|--------------|-------|-----------|------|
| | | | 本发明 | 达克普隆 |
| pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 5.8 | 3.8 |
| | | 45min | 88.7 | 92.5 |
| pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 8.7 | 9.2 |
| | | 30min | 95.2 | 98.5 |

[0122] 实施例 5 本发明制备的雷贝拉唑钠肠溶片在不同溶出介质中的体外释放度

[0123] 取实施例 2 制备的雷贝拉唑钠肠溶片 (10mg) 作为试验组对象,照释放度测定法 (中国药典 2010 年版二部附录 X D 第二法),采用溶出度测定法 (中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法) 装置,以 0.1mol/L 盐酸溶液 700ml 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 120 分钟时,供试片均不得有变色、裂缝或崩解现象。随即在操作容器中加入 37℃ 的 0.6mol/L 三羟甲基氨基甲烷溶液 300ml,用 2mol/L 盐酸溶液或 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 8.0,转速不变,继续依法操作,经 15 分钟时,取溶液滤过,精密量取续滤液 3ml,立即精密加 0.5mol/L 氢氧化钠溶液 1ml,摇匀,作为供试品溶液;另取雷贝拉唑钠对照品 (中国食品药品检验院,批号:100658-201102,纯度为 93.1%) 50mg,精密称定,置 50ml 量瓶中,加 0.5mol/L 氢氧化钠溶液适量使溶解,用 0.5mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,精密量取 3ml,置 100ml (10mg 规格) 量瓶中,用 0.5mol/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度,摇匀,精密量取 1ml,精密加三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (0.1mol/L 盐酸溶液 700ml 中加 0.6mol/L 三羟甲基氨基甲烷溶液 300ml,用 2mol/L 盐酸溶液或 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 8.0) 3ml,摇匀,作为对照品溶液。取对照品溶液与供试品溶液,照含量测定项下的方法测定,计算每片在 10、15、20、30 和 45 分钟时的释放量。按上述方法,取市售的雷贝拉唑钠肠溶片 (商品名:波利特,规格:10mg,批号:140434A,生产厂家:日本卫材公司) 作为对照组,计算 15 分钟时每片的溶出量。

[0124] 表 6 雷贝拉唑钠肠溶片的体外释放度

[0125]

| 溶出介质 | 方法 | 取样时间点 | 体外释放度 (%) | |
|-------|--------------|-------|-----------|---------|
| | | | 本发明 | Dexpure |
| pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 90.5 | 92.2 |

[0126] 实施例 6 本发明制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片 (A) 不同包装的加速试验 ($40 \pm 2^\circ\text{C}$, RH75% \pm 5%) 稳定性

[0127] 本发明制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片 (A), 采用 PVC、PVC+ 双铝, 以及 PVC+ 干燥剂 + 双铝等 3 种包装形式, 模拟上市包装, 于温度为 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 RH75% \pm 5% 的恒温恒湿箱中放置, 于 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末分别取样一次, 检查其性状、含量、溶出度及有关物质等指标。按上述方法, 取市售的右旋雷贝拉唑钠肠溶片 (R, 商品名: Dexpure, 规格: 5mg, 批号: 16A14002, 生产厂家: 印度 Emcure Pharmaceuticals LTD) 作为对照组, 检查其性状、含量、溶出度及有关物质等指标。

[0128] 表 7 研究结果表明: 本发明制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片 (A), 采用 PVC、PVC+ 双铝, 以及 PVC+ 干燥剂 + 双铝等 3 种包装形式, 模拟上市包装, 于温度为 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 RH75% \pm 5% 的恒温恒湿箱中放置, 于 0 个月、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末分别取样一次, 本发明制备的不同包装的右旋雷贝拉唑钠肠溶片的性质无明显变化, 仍为白色, 溶出度有一定的下降, 但不明显。但是, 不同的上市包装, 本发明制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片的含量和有关物质具有显著的变化, 仅采用 PVC 泡罩的右旋雷贝拉唑钠肠溶片稳定性最差, 含量下降显著, 有关物质上升最快, 加速试验 3 个月总杂已达 8.49%, 加速试验 6 个月已经超过

10% ;采用 PVC+ 双铝复合膜包装的右旋雷贝拉唑钠肠溶片,稳定性有一定的提升,但是,有关物质仍然较高,加速试验 3 个月总杂达 5.48%,加速试验 6 个月总杂将近 7%;采用 PVC+干燥剂+双铝复合膜包装的右旋雷贝拉唑钠肠溶片的稳定性最好,加速试验 3 个月总杂仅有 1.80%,加速试验 6 个月也没有超过 3%。印度 Emcure Pharmaceuticals LTD 生产的右旋雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:Dexpure),在加速试验 3 个月总杂已达 2.92%,加速试验 6 个月达到了 4.50%,远远超过 3%。由此看来,本发明制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片,采用 PVC+干燥剂+双铝复合膜包装,稳定性明显优于印度 Emcure Pharmaceuticals LTD 生产的右旋雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:Dexpure)。

[0129] 本实施例的研究结果说明,右旋雷贝拉唑钠肠溶片在潮湿的环境中不稳定,容易发生降解,体外释放度也会逐渐下降。因此,本发明的右旋雷贝拉唑钠肠溶片应在多个环节控制潮湿的影响,尽可能采用防水的包装材料,保持湿度相对较低的周围环境。

[0130] 实施例 7 右旋雷贝拉唑钠肠溶片隔离层处方、工艺和增重的筛选

[0131] 按实施例 2 表 5 右旋雷贝拉唑钠肠溶片含药片芯的处方和工艺制备右旋雷贝拉唑钠肠溶片的含药片芯;按表 8、表 10、表 12 制备右旋雷贝拉唑钠隔离层片;按实施例 2 表 7 右旋雷贝拉唑钠肠溶片肠溶层的处方和工艺包肠溶衣,制备右旋雷贝拉唑钠肠溶片。

[0132] 表 8 右旋雷贝拉唑钠肠溶片隔离层辅料成份的筛选

[0133]

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | | |
|------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 处方 1 | 处方 2 | 处方 3 | 处方 4 |
| 含药片芯 | 含药片芯 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 |
| 成膜剂 | 玉米朊 | 29.4 | - | - | - |
| | HPMC E5 | - | 29.4 | - | - |
| | 欧巴代包衣粉 | - | - | 91 | - |
| | EC E20 | - | - | - | 29.4 |
| 致孔剂 | PVPP XL-10 | 58.7 | - | - | 58.7 |
| 疏水材料 | 硬脂酸镁 | 2.9 | - | - | 2.9 |
| 抗粘剂 | 滑石粉 | - | 30.8 | - | - |
| 遮光剂 | 二氧化钛 | - | 30.8 | - | - |
| 溶剂* | 水 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 总重 | | 1391 | 1391 | 1391 | 1391 |
| 参数控制 | 隔离层增重 (%) | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | 进风温度 (°C) | 35 | 35 | 35 | 35 |
| | 排风温度 (°C) | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 |
| | 锅转速 (r/min) | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 |
| | 喷枪压力(MPa) | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 |
| | 雾化气压(MPa) | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 |
| | 喷液泵速 (r/min) | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 |
| | 含水量(%) | <3 | <3 | <3 | <3 |

[0134] * 溶剂在制备工艺中被去除

[0135] 表 9 右旋雷贝拉唑肠溶片的体外释放度

[0136]

| 处方编号 | 溶出介质 | 方法 | 取样时 间点 | 体外释放度 (%) | |
|-------|--------------|--------------|-----------|-----------|---------|
| | | | | 本发明 | Dexpure |
| 处方 1 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 3.2 | 1.2 |
| | | | 45min | 33.9 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 4.1 | 0 |
| | | | 20min | 55.4 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 60.8 | 92.2 | |
| 处方 2 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 47.2 | 1.2 |
| | | | 45min | 88.3 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 55.7 | 0 |
| | | | 20min | 86.2 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 92.6 | 92.2 | |
| 处方 3 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 62.4 | 1.2 |
| | | | 45min | 90.5 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 67.1 | 0 |
| | | | 20min | 91.2 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 95.2 | 92.2 | |
| 处方 4 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 2.7 | 1.2 |
| | | | 45min | 94.5 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 0.4 | 0 |
| | | | 20min | 96.5 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 90.5 | 92.2 | |

[0137] 表 8 设计了 4 种不同隔离层成膜材料制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片, 处方 1、处方 2、处方 3 和处方 4 采用相同的含药片芯, 肠溶层处方、工艺和增重也完全相同, 但是, 制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 多种溶出介质中的体外释放行为却不相同。处方 1 以玉米朊为成膜材料制备的隔离层, 尽管可以满足延时间与原研品

Dexpure 一致,但是,药物释放速度缓慢;处方 2 和处方 3 以 HPMC 和欧巴代为成膜材料制备的隔离层,尽管药物释放速度与原研品 Dexpure 一致,但是,药物释放速度过快,几无延迟时间。处方 4 以乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁为组分的隔离层,其体外释放行为与原研品 Dexpure 完全相同。因此,处方 4 为代表的乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁为组分的隔离层为最优组分。

[0138] 接下来,我们对右旋雷贝拉唑钠肠溶片隔离层所用辅料的用量进行筛选。

[0139] 表 10 右旋雷贝拉唑肠溶片隔离层辅料用量的筛选

[0140]

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | |
|------|--------------|-----------|-----------|-----------|
| | | 处方 5 | 处方 6 | 处方 4 |
| 含药片芯 | 含药片芯 | 1300 | 1300 | 1300 |
| 成膜剂 | EC E20 | 44.1 | 58.7 | 29.4 |
| 致孔剂 | PVPP XL-10 | 44.1 | 29.4 | 58.7 |
| 疏水材料 | 硬脂酸镁 | 2.9 | 2.9 | 2.9 |
| 溶剂* | 水 | 适量 | 适量 | 适量 |
| | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 总重 | | 1391 | 1391 | 1391 |
| 参数控制 | 隔离层增重 (%) | 7 | 7 | 7 |
| | 进风温度 (°C) | 35 | 35 | 35 |
| | 排风温度 (°C) | 29~32 | 29~32 | 29~32 |
| | 锅转速 (r/min) | 6~16 | 6~16 | 6~16 |
| | 喷枪压力(MPa) | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 |
| | 雾化气压(MPa) | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 |
| | 喷液泵速 (r/min) | 35~80 | 35~80 | 35~80 |
| | 含水量(%) | <3 | <3 | <3 |

[0141] * 溶剂在制备工艺中被去除

[0142] 表 11 右旋雷贝拉唑肠溶片的体外释放度

[0143]

| 处方编号 | 溶出介质 | 方法 | 取样时 间点 | 体外释放度 (%) | |
|------|-------|--------------|-----------|-----------|---------|
| | | | | 本发明 | Dexpure |
| 处方 5 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 3.6 | 1.2 |
| | | | 45min | 87.2 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 4.6 | 0 |
| | | | 20min | 90.5 | 86.5 |
| | pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 86.2 | 92.2 |
| 处方 6 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 3.2 | 1.2 |
| | | | 45min | 42.8 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 2.1 | 0 |
| | | | 20min | 55.7 | 86.5 |
| | pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 66.2 | 92.2 |
| 处方 4 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 2.7 | 1.2 |
| | | | 45min | 94.5 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 0.4 | 0 |
| | | | 20min | 96.5 | 86.5 |
| | pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 90.5 | 92.2 |

[0144] 表 10 设计了 3 种不同隔离层成膜材料制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片, 处方 5、处方 6 和处方 4 采用相同的含药片芯, 肠溶层处方、工艺和增重也完全相同, 但是, 制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 多种溶出介质中的体外释放行为却不相同。处方 5 乙基纤维素、交联聚维酮和硬脂酸镁的比例为 1 : 1 : 0.05, 其体外释放行为与原研品 Dexpure 一致; 处方 6 乙基纤维素、交联聚维酮和硬脂酸镁的比例为 2 : 1 : 0.05, 其体外释放速度明显变慢, 与原研品 Dexpure 不一致。因此, 隔离层中的乙基纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁的组份比例应为 1 : (1 ~ 2) : 0.5。

[0145] 接下来, 我们对右旋雷贝拉唑钠肠溶片隔离层增重进行筛选, 找到合理增重的范围

[0146] 表 12 右旋雷贝拉唑肠溶片隔离层增重的筛选

[0147]

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | | |
|------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 处方 7 | 处方 8 | 处方 9 | 处方 4 |
| 含药片芯 | 含药片芯 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 |
| 成膜剂 | EC E20 | 12.6 | 21 | 37.7 | 29.4 |
| 致孔剂 | PVPP XL-10 | 25.1 | 41.9 | 75.5 | 58.7 |
| 疏水材料 | 硬脂酸镁 | 1.3 | 2.1 | 3.8 | 2.9 |
| 溶剂* | 水 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 总重 | | 1339 | 1365 | 1417 | 1391 |
| 参数控制 | 隔离层增重 (%) | 3 | 5 | 9 | 7 |
| | 进风温度 (°C) | 35 | 35 | 35 | 35 |
| | 排风温度 (°C) | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 |
| | 锅转速 (r/min) | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 |
| | 喷枪压力(MPa) | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 |
| | 雾化气压(MPa) | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 |
| | 喷液泵速 (r/min) | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 |
| | 含水量(%) | <3 | <3 | <3 | <3 |

[0148] * 溶剂在制备工艺中被去除

[0149] 表 13 右旋雷贝拉唑肠溶片的体外释放度

[0150]

| 处方编号 | 溶出介质 | 方法 | 取样时 间点 | 体外释放度 (%) | |
|-------|--------------|--------------|-----------|-----------|---------|
| | | | | 本发明 | Dexpure |
| 处方 7 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 4.5 | 1.2 |
| | | | 45min | 97.2 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 4.4 | 0 |
| | | | 20min | 95.6 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 93.8 | 92.2 | |
| 处方 8 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 2.1 | 1.2 |
| | | | 45min | 92.1 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 3.6 | 0 |
| | | | 20min | 95.6 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 90.5 | 92.2 | |
| 处方 9 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 1.2 | 1.2 |
| | | | 45min | 71.0 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 1.9 | 0 |
| | | | 20min | 76.5 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 79.1 | 92.2 | |
| 处方 4 | pH1.2 | 浆法, 100 转/分钟 | 2h | 0 | 0 |
| | pH6.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 20min | 2.7 | 1.2 |
| | | | 45min | 94.5 | 82.5 |
| | pH6.8 | 浆法, 100 转/分钟 | 10min | 0.4 | 0 |
| | | | 20min | 96.5 | 86.5 |
| pH8.0 | 浆法, 100 转/分钟 | 15min | 90.5 | 92.2 | |

[0151] 表 12 设计了 4 种不同增重隔离层的右旋雷贝拉唑钠肠溶片, 处方 7 和处方 8 制备的右旋雷贝拉唑钠肠溶片在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 多种溶出介质中的体外释放行为却不相同, 尽管处方 9 在 pH1.2、pH6.0、pH6.8、pH8.0 多种溶出介质中的体外释放趋势与原研品 Dexpure 相近, 但是, 明显与原研品 Dexpure 不一致。考虑到隔离层包衣增重低于 3%

时,包衣片之间的均匀性无法得到满足,因此,右旋雷贝拉唑钠肠溶片的增重范围为3%~7%。

[0152] 本实施例说明,右旋雷贝拉唑钠肠溶片隔离层成膜剂选用乙基纤维素,致孔剂选用交联聚维酮,疏水材料选用硬脂酸镁,右旋雷贝拉唑钠含药片芯:成膜材料:致孔剂:疏水材料的质量比为1300:(12.6~29.4):(25.1~58.7):(1.3~2.9),隔离层的增重为含药片芯重量的3%~7%。

[0153] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

[0154]

表 1 质子泵抑制剂含药片芯处方

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | | | | | | | | |
|--------|--------------------------|---------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|-------|--|
| | | 奥美拉唑 | 埃索美拉唑镁 | 泮托拉唑钠 | 左旋泮托拉唑钠 | 雷贝拉唑钠 | 右旋雷贝拉唑钠 | 兰索拉唑 | 右旋兰索拉唑 | 艾普拉唑 | |
| 活性成分*1 | API | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 300 | 300 | 100 | |
| 填充剂 | 甘露醇 | 738.9 | 789.9 | 520.5 | 510.4 | 739.5 | 731.7 | 1084 | 1097 | 531.5 | |
| 崩解剂 | PVPP XL-10 | 312 | 260 | 520 | 520 | 312 | 312 | 780 | 780 | 520 | |
| 稳定剂 | MgO | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 300 | 300 | 100 | |
| | NaOH | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 3 | 6 | 6 | 2 | |
| 粘合剂 | HPC-H | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 39 | 78 | 78 | 39 | |
| 表面活性剂 | Tween 80 | 6.5 | 2.6 | 6.5 | 2.6 | 0 | 1.3 | 26 | 26 | 1 | |
| 溶剂*2 | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | |
| | 水 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | |
| 润滑剂 | 硬脂酸镁 | 2.6 | 6.5 | 13 | 26 | 6.5 | 13 | 26 | 13 | 6.5 | |
| 总重 | | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 2600 | 2600 | 1300 | |
| | 片重 (mg) | 130 | 260 | 130 | 65 | 130 | 65 | 260 | 130 | 65 | |
| 参数控制 | 规格 (mg) | 10 | 20 | 10 | 5 | 10 | 5 | 30 | 15 | 5 | |
| | 片数 | 10000 | 5000 | 10000 | 20000 | 10000 | 20000 | 10000 | 20000 | 20000 | |
| | 冲模直径 Ø (mg) | 7 | 9 | 7 | 5 | 7 | 5 | 9 | 7 | 5 | |
| | 硬度 (KG/CM ²) | 7~9 | 8~10 | 6~8 | 5~7 | 7~9 | 6~8 | 8~10 | 8~10 | 5~7 | |
| | 片芯含水量 (%) | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | |

*1 投料时, 活性成份经过折干折纯

*2 溶剂在制备工艺中被去除

表 2 质子泵抑制剂隔离层处方

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | | | | | | | | | | |
|--------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 奥美拉唑 | 埃索美拉唑钠 | 泮托拉唑钠 | 左旋泮托拉唑钠 | 雷贝拉唑钠 | 右旋雷贝拉唑钠 | 兰索拉唑 | 右旋兰索拉唑 | 艾普拉唑 | 艾普拉唑 | | |
| 含药片芯 | 含药片芯 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 2600 | 2600 | 1300 |
| 成膜剂 | EC/E20 | 18.6 | 21 | 21 | 25.2 | 25.2 | 29.4 | 29.4 | 25.2 | 29.4 | 40 | 33.5 | 24.8 |
| 致孔剂 | PVPP XL-10 | 18.6 | 42 | 42 | 50.4 | 50.4 | 58.7 | 58.7 | 50.4 | 58.7 | 40 | 67.1 | 24.8 |
| 疏水材料 | 硬脂酸镁 | 1.8 | 2 | 2 | 2.4 | 2.4 | 2.9 | 2.9 | 2.4 | 2.9 | 4 | 3.4 | 2.4 |
| | 水 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| 溶剂*3 | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 |
| | 总重 | 1339 | 1365 | 1365 | 1378 | 1378 | 1391 | 1391 | 1378 | 1391 | 2684 | 2704 | 1352 |
| 参数控制 | 隔离层增重 (%) | 3 | 5 | 5 | 6 | 6 | 7 | 7 | 6 | 6 | 3 | 4 | 4 |
| | 进风温度 (°C) | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| | 排风温度 (°C) | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 | 29~32 |
| | 锅转速 (r/min) | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 | 6~16 |
| | 喷枪压力(MPa) | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 |
| | 雾化气压(MPa) | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 | 0.12~0.14 |
| | 喷液泵速 (r/min) | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 |
| 含水量(%) | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | |

*3 溶剂在制备工艺中被去除

表3 质子泵抑制剂肠溶片的肠溶衣处方

| 类别 | 原辅料名称 | 投料量 (g) | | | | | | | | | |
|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| | | 奥美拉唑 | 埃索美拉唑镁 | 泮托拉唑钠 | 左旋泮托拉唑钠 | 雷贝拉唑钠 | 右旋雷贝拉唑钠 | 兰索拉唑 | 右旋兰索拉唑 | 艾普拉唑 | |
| 包隔离层片 | 包隔离层片 | 1339 | 1365 | 1378 | 1378 | 1378 | 1391 | 2684 | 2704 | 1352 | |
| | | 107.2 | 136.5 | 109.2 | 137.8 | 165.4 | 111.4 | 161 | 216.4 | 81.1 | |
| 肠溶材料 | HPMCP-55 | 10.7 | 13.7 | 10.9 | 13.8 | 16.5 | 11.1 | 16.1 | 21.6 | 8.1 | |
| 塑化剂 | 柠檬酸三乙酯 | 10.7 | 13.7 | 10.9 | 13.8 | 16.5 | 11.1 | 16.1 | 21.6 | 8.1 | |
| 抗粘剂 | 滑石粉 | 5.4 | 6.7 | 5.5 | 6.9 | 8.3 | 5.5 | 8.1 | 10.8 | 4.1 | |
| 遮光剂 | 二氧化钛 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | |
| | 95%乙醇 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | |
| 溶剂*4 | 纯化水 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | 适量 | |
| | 总重 | 1472.9 | 1535.6 | 1501.5 | 1550.3 | 1584.7 | 1530.1 | 2885.3 | 2974.4 | 1453.4 | |
| 参数控制 | 肠溶层增重 (%) | 10 | 12.5 | 10 | 12.5 | 15 | 10 | 7.5 | 10 | 7.5 | |
| | 进风温度 (°C) | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | 40~46 | |
| | 排风温度 (°C) | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | 35~40 | |
| | 包衣锅转速 (r/min) | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | 13~22 | |
| | 喷枪压力(MPa) | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | 0.14~0.16 | |
| | 雾化气压(MPa) | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | 0.13~0.15 | |
| | 喷液泵速 (r/min) | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | 35~80 | |
| 肠溶片含水量(%) | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | <3 | | |

*4 溶剂在制备工艺中被去除

表 7 模拟不同上市包装的右旋雷贝拉唑肠溶片 (A) 的加速试验稳定性

| 时间 | 不同包装的药品 | 性状 | 含量 (%) | 溶出度 (%) (pH8.0, 15min) | 有关物质 (%) | | | | | |
|------|------------------|----|--------|---------------------------|----------|------|------|------|------|------|
| | | | | | 杂质 A | 杂质 B | 杂质 C | 杂质 D | 杂质 E | 总杂 |
| 0 个月 | R (Dexpure, PVC) | 灰白 | 102.9 | 86.2 | 0.17 | 0.26 | 0 | 0.19 | 0.19 | 1.41 |
| | A (PVC+干燥剂+双铝) | 灰白 | 98.8 | 88.6 | 0.05 | 0.07 | 0 | 0.39 | 0.15 | 1.03 |
| | A (PVC+双铝) | | | | | | | | | |
| | A (PVC) | | | | | | | | | |
| 1 月 | R (Dexpure, PVC) | 灰白 | 101.2 | 98.6 | 0.28 | 0.57 | 0.08 | 0.23 | 0.24 | 1.7 |
| | A (PVC+干燥剂+双铝) | 灰白 | 97.9 | 87.3 | 0.08 | 0.25 | 0.01 | 0.43 | 0.12 | 1.25 |
| | A (PVC+双铝) | 灰白 | 96.6 | 86.5 | 0.18 | 0.61 | 0.05 | 0.48 | 0.21 | 2.2 |
| | A (PVC) | 灰白 | 95.9 | 85.1 | 0.67 | 0.29 | 0.1 | 0.5 | 0.28 | 2.75 |
| 2 月 | R (Dexpure, PVC) | 灰白 | 99.8 | 98.1 | 0.35 | 0.69 | 0.17 | 0.26 | 0.36 | 2.46 |
| | A (PVC+干燥剂+双铝) | 灰白 | 97.2 | 89.2 | 0.1 | 0.24 | 0.02 | 0.44 | 0.14 | 1.39 |
| | A (PVC+双铝) | 灰白 | 95.6 | 85.4 | 0.38 | 0.75 | 0.11 | 0.57 | 0.39 | 3.43 |
| | A (PVC) | 灰白 | 94.9 | 83.1 | 1.88 | 0.28 | 0.31 | 0.57 | 0.51 | 5.08 |
| 3 月 | R (Dexpure, PVC) | 灰白 | 98.1 | 91.7 | 0.42 | 0.74 | 0.32 | 0.24 | 0.47 | 2.92 |
| | A (PVC+干燥剂+双铝) | 灰白 | 96.5 | 83.2 | 0.12 | 0.26 | 0.04 | 0.44 | 0.16 | 1.80 |

[0158]

| | | | | | | | | | | |
|----|---------------------|----|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | A (PVC+双铅) | 灰白 | 93.8 | 81.2 | 0.61 | 1.04 | 0.21 | 0.60 | 0.61 | 5.48 |
| | A (PVC) | 灰白 | 90.1 | 79.6 | 3.25 | 0.29 | 0.60 | 0.58 | 1.01 | 8.49 |
| | R (Dexpure , PVC) | 灰白 | 97.8 | 89.6 | 0.95 | 1.14 | 0.92 | 0.63 | 0.86 | 4.50 |
| 6月 | A (PVC+干燥剂+双铅) | 灰白 | 95.8 | 80.9 | 0.27 | 0.49 | 0.12 | 0.89 | 0.70 | 2.47 |
| | A (PVC+双铅) | 灰白 | 91.2 | 77.6 | 2.19 | 1.23 | 0.66 | 1.65 | 1.26 | 6.99 |
| | A (PVC) | 灰白 | 88.7 | 71.5 | 5.21 | 1.85 | 0.91 | 2.32 | 1.62 | 11.91 |

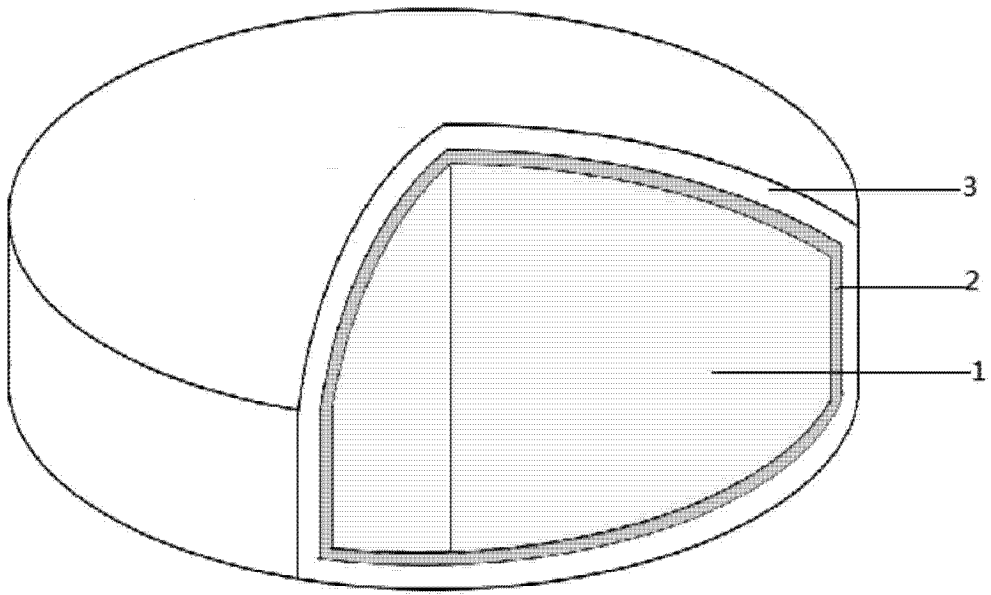


图 1