



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105796524 B

(45)授权公告日 2019.01.01

(21)申请号 201610184734.9	A61K 47/32(2006.01)
(22)申请日 2016.03.29	A61K 47/14(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	A61K 47/26(2006.01)
申请公布号 CN 105796524 A	A61K 47/18(2006.01)
(43)申请公布日 2016.07.27	A61K 47/04(2006.01)
(73)专利权人 山西兰花药业股份有限公司	A61P 29/00(2006.01)
地址 048400 山西省高平市河西镇仙井村	(56)对比文件
东(轻工食品工业园区)	CN 104800183 A,2015.07.29,
(72)发明人 李洋	CN 101352412 A,2009.01.28,
(51)Int.Cl.	CN 104069085 A,2014.10.01,
A61K 9/36(2006.01)	WO 2008140459 A1,2008.11.20,
A61K 9/22(2006.01)	CN 102641254 A,2012.08.22,
A61K 31/616(2006.01)	US 2015079170 A1,2015.03.19,
A61K 47/38(2006.01)	审查员 王丽
A61K 47/36(2006.01)	

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种阿司匹林肠溶片

(57)摘要

本发明涉及一种阿司匹林肠溶片,其特征在于,由片芯、隔离衣层和肠溶衣层组成,其中片芯包括阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇,高岭土钠和L-丙氨酸;隔离衣层包括乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯;肠溶衣层包括邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮,该阿司匹林肠溶片具有在酸中释放量小,在缓冲液中能基本完全释放等优点。

1. 一种阿司匹林肠溶片,其特征在于,由片芯、隔离衣层和肠溶衣层组成,其中片芯包括阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇,高岭土钠和L-丙氨酸;隔离衣层包括乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯;肠溶衣层包括邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮,其中各组分的重量份为:阿司匹林40-50份,无水磷酸氢钙20-25份,D-甘露糖醇10-15份,高岭土钠10-15份,L-丙氨酸2-5份,乙基纤维素20-28份,聚乙二醇硬脂酸酯6-9份,邻苯二甲酸聚乙烯醇酯12-20份,海藻酸5-8份,聚乙烯吡咯烷酮3-5份,所述隔离衣层中乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯的重量配比为3:1,其中邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮的重量配比为3:2:1。

2. 权利要求1所述的阿司匹林肠溶片,其特征在于,其中各组分的重量份为:阿司匹林50份,无水磷酸氢钙20份,D-甘露糖醇15份,高岭土钠10份,L-丙氨酸5份,乙基纤维素24份,聚乙二醇硬脂酸酯8份,邻苯二甲酸聚乙烯醇酯12份,海藻酸8份,聚乙烯吡咯烷酮4份。

一种阿司匹林肠溶片

技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂领域,具体涉及一种阿司匹林肠溶片及其制备方法及应用。

背景技术

[0002] 阿司匹林(aspirin),又名乙酰水杨酸,是历史上三大经典药物之一,作为一种历史悠久的解热镇痛药,其效用明显价格低廉,至今仍然是应用最广泛的解热镇痛抗炎药,而且是比较和评价其他药物的标准制剂。20世纪60年代以来,药理研究表明,阿司匹林持久性灭活COX-1活性,抑制血小板功能,无剂量相关作用,极低浓度(nmol/L)即可迅速达到抑制作用,即具有明确的抗凝血作用,从而可以作为预防血栓的药物。专家建议在一级预防中阿司匹林长期应用剂量为75~100mg/日,而在二级预防的长期应用剂量为75~150mg/日。无论大剂量还是小剂量的阿司匹林制剂,长期使用时其主要副作用是对胃肠道的刺激,解决这一问题最普遍的方法是制备其肠溶制剂。同时,阿司匹林对湿热均不稳定,易水解产生游离水杨酸,水解产物水杨酸是阿司匹林引起消化道刺激的主要因素,它的含量的高低是评价阿司匹林制剂质量的重要指标之一。药典中规定阿司匹林中水杨酸的含量不得超过1.5%。针对阿司匹林的上述性质,开发一种稳定性高并能在肠道中完全释放的阿司匹林肠溶片具有至关重要的意义。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种稳定性高的阿司匹林肠溶片。

[0004] 技术方案:一种阿司匹林肠溶片,由片芯、隔离衣层和肠溶衣层组成,其中片芯包括阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇,高岭土钠和L-丙氨酸;隔离衣层包括乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯;肠溶衣层包括邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮,其中各组分的重量份为:阿司匹林40-50份,无水磷酸氢钙20-25份,D-甘露糖醇10-15份,高岭土钠10-15份,L-丙氨酸2-5份,乙基纤维素20-28份,聚乙二醇硬脂酸酯6-9份,邻苯二甲酸聚乙烯醇酯12-20份,海藻酸5-8份,聚乙烯吡咯烷酮3-5份。

[0005] 所述的阿司匹林肠溶片,所述隔离衣层中乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯的重量配比为3:1。

[0006] 所述的阿司匹林肠溶片,其中邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮的重量配比为3:2:1。

[0007] 所述的阿司匹林肠溶片,其中各组分的重量份为:阿司匹林50份,无水磷酸氢钙20份,D-甘露糖醇15份,高岭土钠10份,L-丙氨酸5份,乙基纤维素24份,聚乙二醇硬脂酸酯8份,邻苯二甲酸聚乙烯醇酯12份,海藻酸8份,聚乙烯吡咯烷酮4份。

[0008] 本发明的肠溶片中在片芯和肠溶衣层中间还加入一层隔离衣层,能够增加活性成分阿司匹林的稳定性,发明人通过大量的实验筛选出乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯作为隔离衣层的包衣材料。

[0009] 本发明中创造性的采用邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮作为肠

溶包衣材料,使肠溶片在肠道环境下基本完全释放。

[0010] 本发明肠溶片可采用本领域常规的压片、包衣技术制备。将配方量的阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛,加入适量乙醇溶液,制粒,干燥,过20目筛,加入高岭土钠,混合均匀,压片,即得片芯;将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中,作为隔离层包衣材料,在片芯上包衣,增重10-20%;将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

具体实施方式

[0011] 以下通过实施例形式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明,但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例,凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0012] 实施例1:

	配方(重量份): 阿司匹林	50 份
	无水磷酸氢钙	20 份
	D-甘露糖醇	15 份
	L-丙氨酸	5 份
	高岭土钠	10 份
[0013]	乙基纤维素	20 份
	聚乙二醇硬脂酸酯	9 份
	邻苯二甲酸聚乙烯醇酯	12 份
	海藻酸	8 份
	聚乙烯吡咯烷酮	3 份
	乙醇	适量

[0014] 制备方法:将配方量的阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛,加入适量乙醇溶液,制粒,干燥,过20目筛,加入高岭土钠,混合均匀,压片,即得片芯;将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中,作为隔离层包衣材料,在片芯上包衣,增重10-20%;将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0015] 实施例2:

	配方（重量份）：阿司匹林	40 份
	无水磷酸氢钙	25 份
	D-甘露糖醇	10 份
	L-丙氨酸	2 份
	高岭土钠	15 份
[0016]	乙基纤维素	28 份
	聚乙二醇硬脂酸酯	6 份
	邻苯二甲酸聚乙烯醇酯	20 份
	海藻酸	5 份
	聚乙烯吡咯烷酮	5 份
	乙醇	适量

[0017] 制备方法：将配方量的阿司匹林，无水磷酸氢钙，D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛，加入适量乙醇溶液，制粒，干燥，过20目筛，加入高岭土钠，混合均匀，压片，即得片芯；将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中，作为隔离层包衣材料，在片芯上包衣，增重10-20%；将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯，海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于适量的乙醇中，作为肠溶包衣材料，包肠溶衣，增重20-30%，即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0018] 实施例3

	配方（重量份）：阿司匹林	50 份
	无水磷酸氢钙	20 份
[0019]	D-甘露糖醇	15 份
	L-丙氨酸	5 份
	高岭土钠	10 份
	乙基纤维素	24 份
	聚乙二醇硬脂酸酯	8 份
	邻苯二甲酸聚乙烯醇酯	12 份
[0020]	海藻酸	8 份
	聚乙烯吡咯烷酮	4 份
	乙醇	适量

[0021] 制备方法：将配方量的阿司匹林，无水磷酸氢钙，D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛，加入适量乙醇溶液，制粒，干燥，过20目筛，加入高岭土钠，混合均匀，压片，即得片芯；将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中，作为隔离层包衣材料，在片芯上包衣，增重10-20%；将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯，海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于

适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0022] 对比例1:

配方 (重量份):	阿司匹林	50 份
	无水磷酸氢钙	20 份
	D-甘露糖醇	15 份
	L-丙氨酸	5 份
	高岭土钠	10 份
[0023]	乙基纤维素	24 份
	聚乙二醇硬脂酸酯	8 份
	邻苯二甲酸聚乙烯醇酯	12 份
	聚乙烯吡咯烷酮	4 份
	乙醇	适量

[0024] 制备方法:将配方量的阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛,加入适量乙醇溶液,制粒,干燥,过20目筛,加入高岭土钠,混合均匀,压片,即得片芯;将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中,作为隔离层包衣材料,在片芯上包衣,增重10-20%;将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0025] 对比例2:

配方 (重量份):	阿司匹林	50 份
	无水磷酸氢钙	20 份
	D-甘露糖醇	15 份
	L-丙氨酸	5 份
	高岭土钠	10 份
[0026]	乙基纤维素	24 份
	聚乙二醇硬脂酸酯	8 份
	海藻酸	8 份
	聚乙烯吡咯烷酮	4 份
	乙醇	适量

[0027] 制备方法:将配方量的阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛,加入适量乙醇溶液,制粒,干燥,过20目筛,加入高岭土钠,混合均匀,压片,即得片芯;将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中,作为隔离层包衣材料,在片芯

上包衣,增重10-20%;将配方量的邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮溶于适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0028] 对比例3:

配方(重量份):	阿司匹林	50份
	无水磷酸氢钙	20份
	D-甘露糖醇	15份
	L-丙氨酸	5份
[0029]	高岭土钠	10份
	乙基纤维素	24份
	聚乙二醇硬脂酸酯	8份
	欧巴代	24份
	乙醇	适量

[0030] 制备方法:将配方量的阿司匹林,无水磷酸氢钙,D-甘露糖醇和L-丙氨酸过100目筛,加入适量乙醇溶液,制粒,干燥,过20目筛,加入高岭土钠,混合均匀,压片,即得片芯;将配方量的乙基纤维素和聚乙二醇硬脂酸酯溶于适量乙醇中,作为隔离层包衣材料,在片芯上包衣,增重10-20%;将配方量的欧巴代溶于适量的乙醇中,作为肠溶包衣材料,包肠溶衣,增重20-30%,即得本发明的阿司匹林肠溶片。

[0031] 实施例4阿司匹林肠溶片释放度试验

[0032] 1、酸中释放量的测定方法:分别取实施例和对比实施例制备的肠溶片样品,按照中国药典2010版附录中释放度测定法第二法测定,以0.1mol/L的盐酸溶液600ml为溶出介质,转速为每分钟100转,依法操作,经2小时,取溶液10ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;取阿司匹林对照品,精密称定,加冰醋酸甲醇溶液溶解并稀释制成每1ml中含4.25 μ g的溶液,作为对照品溶液。照含量测定项下的方法测定,并计算阿司匹林的释放量。

[0033] 2、缓冲液中释放量的测定方法:在酸中释放量测定项下的溶液中继续加入37 $^{\circ}$ C的0.2mol/L磷酸钠溶液,混匀,用2mol/L盐酸溶液或2mol/L氢氧化钠溶液调节溶液的pH值至6.8 \pm 0.05,继续溶出15分钟,取溶液10ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另精密称取阿司匹林对照品适量,精密称定,用冰醋酸甲醇溶液溶解并稀释制成每1ml中含22 μ g的溶液,作为阿司匹林对照品溶液;照含量测定项下的方法测定,并计算阿司匹林在缓冲液中释放量。

[0034] 表1阿司匹林肠溶片的释放度实验结果

[0035]

实施例	酸中释放量(重量%)	缓冲液中释放量(重量%)
实施例1	0.09	99.26
实施例2	0.15	99.48
实施例3	0.13	98.42

对比例1	2.8	92.89
对比例2	3.5	90.72
对比例3	1.9	93.43

[0036] 从表1的试验结果可以看出,本发明选择邻苯二甲酸聚乙烯醇酯,海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮作为肠溶包衣,比使用邻苯二甲酸聚乙烯醇酯和聚乙烯吡咯烷酮、使用海藻酸和聚乙烯吡咯烷酮以及单独使用欧巴代具有更低的酸中释放量和更高的缓冲液释放量。即本发明实施例所制备的阿司匹林肠溶片在酸中释放量小,在缓冲液中基本完全释放。