



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102805737 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 05

(21) 申请号 201210318841. 8

(22) 申请日 2012. 09. 03

(71) 申请人 海南中化联合制药工业股份有限公司

地址 570216 海南省海口市海口保税区 6 号
厂房

(72) 发明人 魏雪纹 李强

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/51 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种兰索拉唑肠溶口崩片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种纳米化兰索拉唑肠溶口崩片及其制备方法,该兰索拉唑肠溶口崩片含有纳米囊约为 10%~90% 重量百分比。本发明提供的兰索拉唑肠溶口崩片不需用水送服,在服用后,能在口腔中迅速崩解出肠溶纳米囊,纳米囊粒径小于 1000nm,口中无沙粒感,与普通的肠溶片或肠溶胶囊相比,具有治疗效果佳、重现性好、顺应性高等特点,适用于患有精神疾病或者吞咽困难的消化道溃疡病人,为临床用药带来更大的灵活性。

1. 一种兰索拉唑肠溶口崩片,其特征在于,它由兰索拉唑肠溶纳米囊及适宜的压片辅料制成口腔崩解片,适用于患有精神疾病或者吞咽困难的消化道溃疡病人。

2. 本发明涉及的一种兰索拉唑肠溶口腔崩解片,进一步包括肠溶纳米囊、口腔崩解层。

3. 如权利要求 1 所述的兰索拉唑肠溶口腔崩解片的制备方法,其特征在于,包括下述步骤:

(1) 将肠溶囊材、兰索拉唑、植物油溶于乙醇,制成质量浓度 1~10% 的囊材溶液,搅拌 0.5~2h;

(2) 将制得的囊材溶液搅拌下缓慢加入到 5~20 倍体积,含有表面活性剂 0.1~1% 体积浓度的水溶液中,搅拌 1~3h,过微孔滤膜,静置分层;

(3) 将沉淀物干燥,制得兰索拉唑肠溶纳米囊;

(4) 将纳米囊与适宜的压片辅料混合,压片,即得兰索拉唑肠溶纳米囊口崩片。

4. 如权利要求 3 所述兰索拉唑原料经纳米化处理。

5. 如权利要求 3 所制得的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,含药纳米囊的特征在于,含有兰索拉唑肠溶纳米囊约为 10%~90% 重量百分比。

6. 如权利要求 3 所制得的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,其特征在于,所制得含药纳米囊粒径小于 1000nm,口腔崩解后无沙粒感,肠溶纳米囊能保护药物免受外界环境影响,降低胃肠道刺激,吸收更好。

7. 如权利要求 3 所述的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,所述肠溶囊材为丙烯酸树脂。

8. 如权利要求 3 所述的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,所述植物油为大豆油、花生油、玉米油、棕榈油中的一种或几种。

9. 如权利要求 3 所述的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,所述表面活性剂为泊洛沙姆。

10. 如权利要求 2 所述的兰索拉唑肠溶口腔崩解片,其口腔崩解层的特征在于,其由适宜的压片用辅料组成,包括崩解剂、润滑剂、矫味剂,具体可选用以下辅料:

(1) 如权利要求 10 所述的崩解剂可以选用低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素其中的一种或几种;

(2) 如权利要求 10 所述的润滑剂为硬脂酸及其盐、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种;

(3) 如权利要求 10 所述的矫味剂为果糖、蔗糖、苹果酸、柠檬酸、阿斯巴甜、甜菊甙中的一种或几种。

一种兰索拉唑肠溶口崩片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征、吻合口部溃疡的口服固体制剂,特别是涉及以兰索拉唑为活性成分的纳米化肠溶口崩片制剂。

背景技术

[0002] 消化性溃疡主要指发生于胃和十二指肠的慢性溃疡,是一多发病、常见病。溃疡的形成有各种因素,其中酸性胃液对粘膜的消化作用是溃疡形成的基本因素。酸性胃液接触的任何部位,如食管下段、胃肠吻合术后吻合口、空肠以及具有异位胃粘膜的 Meckel 憩室。绝大多数的溃疡发生于十二指肠和胃,因此又称胃、十二指肠溃疡。

[0003] 兰索拉唑为 1992 年由日本武田药品公司上市开发的 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂,是继奥美拉唑之后开发的苯并咪唑取代物,为质子泵抑制剂。其作用机制为药物吸收后,转移到胃粘膜壁细胞的酸分泌管,在酸性条件下,转变为活性体结构,此种活性物与质子泵(H^+ 、 K^+ -ATP 酶)的 SH 基结合,从而抑制该酶的活性,故能抑制胃酸的分泌,主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征(Zollinger-Ellison 症候群)、吻合口部溃疡。

[0004] 兰索拉唑化学名为(+)-2[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚硫酸基]苯并咪唑,由于其在吡啶环 4 位侧链引入氟原子,取代基为三氟乙氧基,亲脂性较强,可作用于 H^+/K^+ -ATP 酶的三个部位,生物利用率较奥美拉唑提高 30 倍。

[0005] 兰索拉唑,其性状为带褐色的白色结晶性粉末,易溶于二甲基甲酰胺,可溶于甲醇,难溶于乙醇、乙醚,几乎不溶于水。其在酸性条件下不稳定,在胃酸环境中容易降解,需制成肠溶制剂在小肠和十二指肠吸收。普通的肠溶片可以防止药物的降解,但崩解较慢,生物利用度较低,不利于及时缓解患者的痛苦;部分患者吞咽有困难。本发明涉及的肠溶口崩片,在服用药物后,不需用水送服,能在口腔中迅速崩解出肠溶纳米囊,与普通的肠溶片或肠溶胶囊相比,具有治疗重现性好、病人顺应性高等特点,为临床用药带来更大的灵活性,适用于患有精神疾病或者吞咽困难的胃溃疡病人。

发明内容

[0006] 为了解决现有技术的不足,本发明提供一种兰索拉唑肠溶口崩片及其制备方法。

[0007] 本发明通过以下技术实现:一种兰索拉唑肠溶口腔崩解片,它由兰索拉唑肠溶纳米囊及适宜的压片辅料制成。

[0008] 本发明涉及的一种兰索拉唑肠溶口腔崩解片,进一步包括肠溶纳米囊及口腔崩解层。

[0009] 一种兰索拉唑肠溶口崩片的制备方法,包括下述步骤:

(1) 将肠溶囊材、兰索拉唑、植物油溶于乙醇,制成质量浓度 1~10% 的囊材溶液,搅拌 0.5~2h;

(2) 将制得的囊材溶液搅拌下缓慢加入到 5~20 倍体积,含有表面活性剂 0.1~1% 体积浓

度的水溶液中,搅拌 1~3h,过微孔滤膜,静置分层;

(3) 将沉淀物干燥,制得兰索拉唑肠溶纳米囊;

(4) 将纳米囊与适宜的压片辅料混合,压片,即得兰索拉唑肠溶纳米囊口崩片。

[0010] 上述兰索拉唑原料经过纳米化处理。

[0011] 上述兰索拉唑肠溶口腔崩解片,含有兰索拉唑肠溶纳米囊约为 10%~90% 重量百分比。

[0012] 上述所制得含药纳米囊粒径小于 1000nm,口腔崩解后无沙粒感,肠溶纳米囊能保护药物免受外界环境影响,降低胃肠道刺激,吸收更好。

[0013] 如步骤(1)所述肠溶囊材为丙烯酸树脂。

[0014] 如步骤(1)所述所述植物油为大豆油、花生油、玉米油、棕榈油中的一种或几种。

[0015] 如步骤(2)所述表面活性剂为泊洛沙姆。

[0016] 所述的兰索拉唑肠溶口崩片,其口腔崩解层由适宜的压片用辅料组成,包括崩解剂、润滑剂、矫味剂。

[0017] 上述崩解剂可以选用低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素其中的一种或几种。

[0018] 上述润滑剂为硬脂酸及其盐、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种。

[0019] 上述矫味剂为果糖、蔗糖、苹果酸、柠檬酸、阿斯巴甜、甜菊甙中的一种或几种。

[0020] 本发明的技术特点是:本发明所提供的兰索拉唑肠溶口崩片可在口腔崩解出纳米囊,易于吞咽,同时纳米囊粒径比普通肠溶微丸粒径要小,粒径小于 1000nm,在口腔中崩解后无沙粒感,更利于吸收,减少药物对胃肠道的刺激,提高生物利用度,与胶囊剂相比,具有可分割性,更易于临床灵活应用,适用于精神疾病或者吞咽困难的病人。

具体实施方式

[0021] 下面再以实施例方式对本发明作进一步说明,给出本发明得实施细节,但并不是旨在限定本发明的保护范围。

[0022] 实施例 1:

兰索拉唑	20.0g
大豆油	20g
丙烯酸树脂	30g
泊洛沙姆	10g
交联聚乙烯吡咯烷酮	40g
硬脂酸镁	9g
柠檬酸	1.2g
制成	1000 片。

[0023] 将丙烯酸树脂 30g 用乙醇 270g 配成囊材溶液,加入 20g 大豆油、20g 纳米化兰索拉唑,搅拌 0.5h。将上述溶液边搅拌缓慢加入到 5 倍体积(1500ml)含 0.1% (1.5ml) 泊洛沙姆的水溶液中,搅拌 1h,过微孔滤膜,静置分层;沉淀物干燥,制得兰索拉唑肠溶纳米囊;将纳米囊与处方量 PVPP,硬脂酸镁、柠檬酸混合压片,每片重约 0.12g。

[0024] 实施例 2:

兰索拉唑	20.0g
棕榈油	25g
丙烯酸树脂	30g
泊洛沙姆	10g
微晶纤维素	30g
硬脂酸镁	9g
阿斯巴甜	1.0g
制成	1000片。

[0025] 将丙烯酸树脂 30g 用乙醇 270g 配成囊材溶液, 加入 35g 棕榈油、20g 纳米化兰索拉唑, 搅拌 1h。将上述溶液边搅拌缓慢加入到 10 倍体积(3000ml) 含 0.5% (15ml) 泊洛沙姆的水溶液中, 搅拌 2h, 过微孔滤膜, 静置分层; 沉淀物干燥, 制得兰索拉唑肠溶纳米囊; 将纳米囊与处方量微晶纤维素, 硬脂酸镁、阿斯巴甜混合压片, 每片重约 0.12g。

[0026] 制备好后, 对以上不同处方脆碎度和崩解时间进行检测, 与普通肠溶片相比, 具体结果如下表:

处方	硬度(N)	崩解时间(s)
1	42	15
2	40	16
兰索拉唑肠溶片	75	720

兰索拉唑肠溶片释放度测定结果:

片号	口崩片释放量(%)	普托平释放量(%)
1	99.8	99.5
2	101.3	97.9
3	101.6	100.2
4	100.9	99.6
5	100.8	98.4
6	99.3	99.8
平均值(%)	100.6	99.2
RSD (%)	0.88	0.89

释放度测定结果显示, 本发明兰索拉唑肠溶口崩片的释放度要好于市售品普托平的释放度。