



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104127368 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 05

- 
- (21) 申请号 201410370293. 2 *A61K 47/32* (2006. 01)
- (22) 申请日 2009. 03. 10 *A61K 47/36* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 31/4439* (2006. 01)  
2008-061673 2008. 03. 11 JP  
2008-334920 2008. 12. 26 JP
- (62) 分案原申请数据 *A61P 1/04* (2006. 01)  
200980116971. X 2009. 03. 10
- (71) 申请人 武田药品工业株式会社  
地址 日本大阪府
- (72) 发明人 仓泽卓 渡部康子 大町佳宏
- (74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事  
务所(特殊普通合伙) 11484  
代理人 张永新
- (51) Int. Cl.  
*A61K 9/00* (2006. 01)  
*A61K 9/20* (2006. 01)  
*A61K 9/50* (2006. 01)  
*A61K 47/30* (2006. 01)  
*A61K 47/38* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书72页

- 
- (54) 发明名称  
口腔崩解固体制剂

(57) 摘要

本发明提供了口腔崩解固体制剂如片剂, 其通过将显示出药物活性成分控制释放的微粒和添加剂等进行压片而制得, 本发明提供了包含由包衣层包衣的微粒的口腔崩解固体制剂包衣层, 所述包衣层包含提供具有断裂时的伸长率为约100~约700%的流延膜的聚合物。利用所述制剂, 在口腔崩解固体制剂的制备中可抑制压片期间的微粒的破裂, 所述口腔崩解固体制剂包含药物活性成分的释放得到控制的微粒。

1. 口腔崩解固体制剂,其包含控制释放药物活性成分的微粒,具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物为流延膜的断裂伸长率为约 100%至约 700%的聚合物。

2. 权利要求 1 所述的制剂,其还包含增塑剂,且所述聚合物为肠溶性聚合物。

3. 权利要求 1 所述的制剂,其中所述微粒通过包含聚合物的包衣层包衣包含药物活性成分的微粒来获得,所述聚合物为流延膜的断裂伸长率为约 100%至约 700%的聚合物。

4. 口腔崩解固体制剂,其包含 (1) 微粒 A,其控制释放药物活性成分,以及 (2) 微粒 B,其具有与 (1) 所述的微粒的药物活性成分释放速度不同的药物活性成分释放速度,

该制剂具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物为流延膜的断裂伸长率为约 100%至约 700%的聚合物。

5. 权利要求 4 所述的制剂,其中所述微粒 B 具有约 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒径。

6. 权利要求 4 所述的制剂,其中所述微粒 B 为在 pH 5.0 以上且 pH 6.0 以下溶解的肠溶性微粒。

7. 权利要求 4 所述的制剂,其中所述微粒 B 由包含肠溶性聚合物的包衣层包衣,所述肠溶性聚合物在 pH 5.0 以上且 pH 6.0 以下溶解。

8. 权利要求 6 所述的制剂,其中所述肠溶性微粒包含选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纤维素和虫胶中的一种或多种含水肠溶性聚合物基料。

9. 权利要求 4 所述的制剂,其中所述微粒 B 为 pH 依赖型控制释放微粒,其通过由包含聚合物物质的控制释放膜包衣所述包含药物活性成分的核粒来获得,所述聚合物物质在 pH 6.0 以上且 pH 7.5 以下溶解,其中隔着在所述核粒上形成的中间包衣层而形成所述控制释放膜,以及所述控制释放膜具有的聚合物物质含量为所述微粒的约 10 至约 70wt%。

10. 抑制控制释放药物活性成分的微粒破裂的方法,其包括在将所述微粒与添加剂进行压片而获得的口腔崩解片剂的过程中,所述方法包含在制备所述片剂期间,用包含聚合物的包衣层包衣所述微粒,所述聚合物为流延膜的断裂伸长率为约 100 至约 700%的聚合物。

## 口腔崩解固体制剂

[0001] 本申请是国际申请日为 2009 年 3 月 10 日的申请号为 200980116971.X 的中国发明专利申请“口腔崩解固体制剂”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及包含由包衣层包衣的微粒的口腔崩解固体制剂,所述包衣层包含提供具有断裂伸长率 (elongation at break) 为约 100 ~ 约 700% 的流延膜 (casting film) 的聚合物,以控制释放药物活性成分。此外,本发明涉及抑制显示出药物活性成分的控制释放的微粒破裂的方法,所述微粒包含在通过将所述微粒和添加剂进行压片而获得的口腔崩解片剂中,该方法包含在片剂的制备中,用包含聚合物的包衣层包衣所述微粒,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。

### [0003] 发明背景

[0004] 随着人口老龄化和他们在生活环境方面的变化,希望研发一种不需要水而可给药、保持使用方便的口腔崩解固体制剂,所述制剂的特征在于其为片剂,并可不需要水而容易地、在任何时候和任何地方按需进行给药。

[0005] 当药物活性成分具有苦味时,为了药物顺应性 (compliance) 而优选通过包衣来掩盖所述苦味。当所述药物活性成分容易被酸分解时,则需要对所述成分进行包衣以防止胃酸导致的分解,并确保充分输送到肠部。为了解决这些问题,通常使用包衣片剂、胶囊等。

[0006] 为了满足这些要求,传统地研发了包含经包衣的微粒的片剂。例如,JP-A-6-502194 (USP 5, 464, 632) 公开了包含药物活性成分的快速崩解的复方片剂,所述药物活性成分为经包衣的微粒等形式。此外,JP-A-2000-281564 和 JP-A-2000-103731 公开了包含经包衣的微粒的口腔崩解片剂。

[0007] 然而,在包含经包衣的包衣层微粒等的固体制剂如片剂的制备中,如微粒等的包衣层等的部分破裂所证实的,微粒在压片期间可能破裂,从而导致降低了对前述苦味、耐酸性等的掩盖效果这样的问题。

[0008] 专利文献 1 :JP-A-6-502194

[0009] 专利文献 2 :JP-A-2000-281564

[0010] 专利文献 3 :JP-A-2000-103731

### 发明内容

[0011] 发明要解决的问题

[0012] 本发明旨在提供一种包含显示出药物活性成分的控制释放的微粒的口腔崩解固体制剂 (片剂等),其能够在所述口腔崩解固体制剂制备中的压片期间,通过抑制所述微粒的破裂而容易地控制如微粒的崩解性能、药物活性成分的溶解性能等性能。

[0013] 解决问题的方法

[0014] 本发明人等发现在口腔崩解固体制剂如片剂等中,该口腔崩解固体制剂通过将显示出药物活性成分的控制释放的微粒和添加剂进行压片而制得,可通过用包含聚合物的包

衣层包衣微粒来减少压片期间的所述微粒的破裂,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100%~约 700%的流延膜,从而完成了本发明。

[0015] 因此,本发明提供了如下。

[0016] [1] 口腔崩解固体制剂,其包含显示出药物活性成分的控制释放的微粒,其具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100%~约 700%的流延膜。

[0017] [2] [1] 所述的制剂,其还包含增塑剂,其中所述聚合物为肠溶性聚合物。

[0018] [3] [1] 所述的制剂,其中所述微粒由包含聚合物的包衣层包衣包含药物活性成分的微粒来获得,所述聚合物提供了具有断裂时的伸长率为约 100%~约 700%的流延膜。

[0019] [4] [3] 所述的制剂,其中所述包含药物活性成分的微粒为肠溶性微粒。

[0020] [5] [1] 所述的制剂,其中所述聚合物为肠溶性聚合物。

[0021] [6] [3] ~ [5] 中任一项所述的制剂,其中所述聚合物的包衣量为所述包含药物活性成分的微粒的约 5 ~约 80wt%。

[0022] [7] [1] 所述的制剂,其中所述微粒具有约 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒径。

[0023] [8] [1] 所述的制剂,其中所述包衣层形成在所述微粒的最外层。

[0024] [9] [1] 所述的制剂,其在所述微粒的最外层上还包含包衣层,所述包衣层包含水溶性糖醇。

[0025] [10] [2] 所述的制剂,其中所述增塑剂的含量为所述聚合物固体成分重量的约 1 ~约 20wt%。

[0026] [11] [2] 所述的制剂,其中所述增塑剂为柠檬酸三乙酯。

[0027] [12] [4] 所述的制剂,其中所述包含药物活性成分的肠溶性微粒为 pH 依赖型控制释放微粒。

[0028] [13] [12] 所述的制剂,其中所述 pH 依赖型控制释放微粒由控制释放膜包衣包含药物活性成分的核粒来获得。

[0029] [14] [13] 所述的制剂,其中所述控制释放膜包含在 pH 6.0 以上且 pH 7.5 以下溶解的聚合物物质。

[0030] [15] [13] 所述的制剂,其中所述核粒还包含碱性无机盐。

[0031] [16] [13] 或 [14] 所述的制剂,其中隔着 (via) 在所述核粒上形成的中间包衣层而形成所述控制释放膜。

[0032] [17] [14] 所述的制剂,其中所述聚合物物质包含选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和虫胶中的一种或多种的混合物。

[0033] [18] [16] 所述的制剂,其中所述控制释放膜具有的聚合物物质含量为所述微粒的约 30 ~约 100wt%。

[0034] [19] [16] 所述的制剂,其中所述控制释放膜具有的聚合物物质含量为所述微粒的约 50 ~约 100wt%。

[0035] [20] [1] 所述的制剂,其中所述药物活性成分对酸不稳定。

[0036] [21] [20] 所述的制剂,其中所述对酸不稳定的药物活性成分为质子泵抑制剂 (PPI)。

- [0037] [22][21] 所述的制剂,其中所述 PPI 为兰索拉唑或其旋光体或它们的盐。
- [0038] [23] 口腔崩解固体制剂,其包含:
- [0039] (1) 显示出药物活性成分的控制释放的微粒 A,和
- [0040] (2) 具有与(1)所述的微粒的药物活性成分释放速度不同的药物活性成分释放速度的微粒 B,
- [0041] 所述口腔崩解固体制剂具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100%~约 700%的流延膜。
- [0042] [24][23] 所述的制剂,其中所述微粒 A 的药物活性成分与所述微粒 B 的药物活性成分是相同的。
- [0043] [25][23] 所述的制剂,其中所述微粒 B 具有约 500  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒径。
- [0044] [26][23] 所述的制剂,其中所述微粒 B 为在 pH 5.0 以上且 pH 6.0 以下溶解的肠溶性微粒。
- [0045] [27][23] 所述的制剂,其中所述微粒 B 由包含肠溶性聚合物的包衣层包衣,所述肠溶性聚合物在 pH 5.0 以上且 pH 6.0 以下溶解。
- [0046] [28][26] 所述的制剂,其中所述肠溶性微粒包含选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纤维素和虫胶中的一种或多种含水肠溶性聚合物基料(base)。
- [0047] [29][24] 所述的制剂,其中所述微粒 B 为 pH 依赖型控制释放微粒,其由包含聚合物物质的控制释放膜包衣所述包含药物活性成分的核粒来获得,所述聚合物物质在 pH 6.0 以上且 pH 7.5 以下溶解,其中隔着在所述核粒上形成的中间包衣层而形成所述控制释放膜,以及所述控制释放膜具有的聚合物物质含量为所述微粒的约 10~约 70wt%。
- [0048] [30][24] 所述的制剂,其中所述微粒 A 和所述微粒 B 包含的药物活性成分的重量比为 1:10~10:1。
- [0049] [31][23] 所述的制剂,其还包含添加剂。
- [0050] [32][31] 所述的制剂,其中所述添加剂包含水溶性糖醇。
- [0051] [33][31] 所述的制剂,其中所述添加剂包含崩解剂。
- [0052] [34][31] 所述的制剂,其中相对于整个制剂,其分别包含 10~50wt%的所述微粒 A, 10~30wt%的所述微粒 B 和 20~80wt%的添加剂。
- [0053] [35][1] 或 [23] 所述的制剂,其中所述制剂的总重量为约 1000mg 或更低。
- [0054] [36][1] 或 [23] 所述的制剂,其中口腔崩解时间为约 90 秒或更等。
- [0055] [37][23] 所述的制剂,其口服 0.5 小时后在胃中能达到的平均 pH 为 4 以上,并且保持所述 pH 以上 14 小时或更长。
- [0056] [38][23] 所述的制剂,其中所述药物活性成分为 R- 兰索拉唑或其盐,当口服 30mg 该药物活性成分时,其能在约 5 小时以内达到最高血液药物浓度,并且维持所述最高血液药物浓度为 100ng/mL 以上约 4 小时或更长。
- [0057] [39] 抑制显示出药物活性成分的控制释放的微粒破裂的方法,其包括在将所述微粒与添加剂进行压片而获得的口腔崩解片剂的过程中,所述方法包含在制备所述片剂期间,用包含聚合物的包衣层包衣所述微粒,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约

100 ~ 约 700% 的流延膜。

[0058] 发明的效果

[0059] 本发明的口腔崩解固体制剂显示出在压片期间微粒的破裂减少。因此,通过所述包含微粒的口腔崩解固体制剂,能够控制在酸的存在下例如在胃中使所述药物活性成分的释放达到期望的洗脱曲线(elution profile),其中所述微粒包含药物活性成分,特别地包含对酸不稳定的药物活性成分。此外,还可改善针对制剂或批次(lot)(洗脱变化)的洗脱曲线的变化。

[0060] 因为本发明的口腔崩解固体制剂抑制微粒的破裂,其可以按照所期望的长时间地控制药物活性成分的释放。因此,可保持更长时间的治疗有效浓度,减少给药次数,且可实现小剂量的有效治疗。此外,可获得例如降低由血药浓度的缓慢升高而引起的副作用这样的效果。

[0061] 因为本发明的口腔崩解固体制剂在口腔中显示出了优异的崩解性能或溶解性能,其可以作为即使在无水的情况下高龄者和儿童也可方便服用的制剂,用来治疗或预防多种疾病。此外,因为掺合了包含所述药物活性成分的且防止出现粉末质地的大小的所述微粒,所述制剂在口中是顺滑的。

[0062] 发明的具体实施方式

[0063] 本发明涉及包含由包衣层包衣的微粒的口腔崩解固体制剂,其包含提供具有断裂时的伸长率为约 100% ~ 约 700% 的流延膜的聚合物,以控制释放药物活性成分(以下也称为本发明的制剂)。

[0064] 所述用于本发明的聚合物为能提供如下流延膜的聚合物,所述流延膜断裂时具有约 100 ~ 约 700% 的伸长率。

[0065] 当所述断裂时的伸长率小于约 100% 时,则压片期间对微粒破裂的抑制效果变得不够充分,以及当其大于约 700% 时,则在施用包含所述聚合物的包衣层的步骤中,出现了容易堵塞喷嘴、微粒容易凝聚等问题。

[0066] 根据 JIS-K7127 来测量断裂时的伸长率。即,在拉力试验机中拉伸(速度为 200mm/分钟)测试片(宽 10mm,长 150mm,厚 1mm),确定所述测试片断裂时的长度,并通过如下公式来计算所述断裂时的伸长率:

[0067] 断裂时的伸长率(%) =  $(L-L_0)/L_0 \times 100$

[0068]  $L_0$ :测试前的测试片长度, $L$ :断裂时的测试片长度。

[0069] 在聚合物的拉伸试验中,在破裂后流延膜的伸长可部分地作为弹性应变而恢复,之后其作为永久应变或残余应变而残留在物质中。通过施加负荷来拉伸聚合物膜,直至所述膜由于该负荷的作用而最终破裂,从而获得了断裂时的伸长率,并将伸长的长度表示为残余应变并以数值形式表示,其中单位为%。例如,当将负荷施加到 100cm 膜并且所述膜在 130cm 时破裂,则该膜断裂时的伸长率为 30%。

[0070] 在发明中,提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物实例包括羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙酯氯化物共聚物、甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸 2-二甲基氨基乙基酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯

酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶等。其更具的实例包括商业可购产品如Eudragit FS30D(甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物:断裂时的伸长率:300%(当包含10wt%柠檬酸三乙酯时))、Eudragit RS100(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙酯氯化物共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS:断裂时的伸长率:250%(当包含20wt%柠檬酸三乙酯时))、Eudragit E100(甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯共聚物、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E:断裂时的伸长率:200%)、Eudragit NE30D(甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物:断裂时的伸长率:600%)等。

[0071] 在上述的这些物质中,优选肠溶性聚合物,和特别优选甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物。

[0072] 上述聚合物可为两种或多种(优选2~3种)的组合。

[0073] 当多种聚合物进行混合用于本发明时,所述断裂时的伸长率是指混合聚合物的断裂时的伸长率。

[0074] 包含聚合物的层可包含增塑剂。所述增塑剂的实例包括柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、蓖麻油等。

[0075] 相对于所述聚合物固体成分的重量,所述增塑剂在上述包含聚合物的膜层中的含量为约1~约20wt%,优选约3~约15wt%,更优选约5~约12wt%。

[0076] 在本发明中,当将增塑剂加入到聚合物中时,所述断裂时的伸长率是指包含增塑剂的聚合物的断裂时的伸长率。

[0077] 用于本发明的活性的药物活性成分可为固体、粉末、晶体、油、溶液等的任何形式。对其药效并没有特别地限制。活性的药物活性成分的实例包括滋补剂、解热镇痛消炎剂、精神调节剂、抗焦虑剂、抗抑郁剂、催眠镇静剂、抗惊厥剂、中枢神经系统药剂、脑代谢改善剂、脑循环改善剂、抗癫痫剂、拟交感神经兴奋剂、肠胃病剂、抗酸剂、抗溃疡剂、止咳祛痰剂、止呕剂、呼吸促进剂、支气管扩张剂、抗过敏剂、口腔用牙齿药剂、抗组胺剂、强心药、心律不齐用药剂、利尿剂、降血压剂、血管收缩药、冠状血管扩张药、外周血管扩张药、高脂血症用药剂、利胆剂、抗生素、化学治疗剂、糖尿病用药剂、骨质疏松症用药剂、抗风湿药、骨骼肌松弛药、激素药剂、生物碱麻醉剂、磺胺剂、通风治疗药、血液凝固抑制剂、抗恶性肿瘤剂、阿尔茨海默氏病治疗药等,以及可以使用选自上述成分中的一种或多种。

[0078] 所述滋补剂的实例包括维生素如维生素A、维生素D、维生素E(d- $\alpha$ -生育酚乙酸酯等)、维生素B1(二苯甲酰硫胺、盐酸呋喃硫胺(fursultiamine hydrochloride)等)、维生素B2(核黄素丁酸酯等)、维生素B6(盐酸吡哆醇等)、维生素C(抗坏血酸、L-抗坏血酸钠等)和维生素B12(羟钴胺醋酸盐(hydroxocobalamin acetate)、氰钴胺素等),矿物质如钙、镁和铁,蛋白质,氨基酸,低聚糖,植物制剂等。

[0079] 所述解热镇痛消炎剂的实例包括阿斯匹林、扑热息痛、乙水杨胺、布洛芬、盐酸苯海拉明、d1-顺丁烯二酸氯苯胺(chlorphenylamine maleate)、磷酸二氢可待因、那可丁、盐酸甲基麻黄碱、盐酸苯丙醇胺、咖啡因、咖啡因酞、沙雷肽酶(serrapeptase)、溶菌酶氯化物、托芬那酸、甲芬那酸、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、氟芬那酸、水杨酰胺、氨基比林、酮洛芬、吲哚美辛、布可隆、喷他佐辛等。

[0080] 所述精神调节剂的实例包括氯丙嗪、利血平等。

- [0081] 所述抗焦虑剂的实例包括阿普唑仑、利眠宁、地西洋等。
- [0082] 所述抗抑郁剂的实例包括丙咪嗪、盐酸马普替林、苯丙胺等。
- [0083] 所述催眠镇静剂的实例包括艾司唑仑、硝基安定、地西洋、哌拉平、苯巴比妥钠等。
- [0084] 所述抗惊厥剂的实例包括氢溴酸东莨菪碱、盐酸苯海拉明、盐酸罂粟碱、盐酸美克洛嗪 (meclizine hydrochloride)、茶苯海明等。
- [0085] 所述中枢神经系统药剂的实例包括胞磷胆碱等。
- [0086] 所述脑代谢改善剂的实例包括盐酸甲氯芬酯等。
- [0087] 所述脑循环改善剂的实例包括长春西丁等。
- [0088] 所述抗癫痫剂的实例包括苯妥英、卡马西平等。
- [0089] 所述拟交感神经兴奋剂的实例包括盐酸异丙肾上腺素等。
- [0090] 所述肠胃病剂的实例包括健胃消化剂如淀粉酶、含糖胃液素、东莨菪属提取物、纤维素酶 AP3、脂肪酶 AP 和桂皮油 (cinnamic oil), 以及用于控制肠功能的药剂如盐酸黄连素 (berberine chloride)、抗性乳杆菌属、双歧杆菌等。
- [0091] 所述抗酸剂的实例包括碳酸镁、碳酸氢钠、硅酸铝镁 (magnesium aluminatemetasilicate)、合成铝碳酸镁、沉淀碳酸钙、氧化镁等。
- [0092] 所述抗溃疡剂的实例包括兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、艾普拉唑 (ilaprazole)、替那拉唑、法莫替丁、西米替丁、盐酸雷尼替丁等。
- [0093] 所述止咳祛痰剂的实例包括盐酸氯派斯汀 (cloperastine hydrochloride)、氢溴酸右美沙芬、茶碱、愈创木酚磺酸钾、愈创甘油醚、磷酸可待因等。
- [0094] 所述止呕剂的实例包括地盐酸地芬尼多、甲氧氯普胺等。
- [0095] 所述呼吸促进剂的实例包括酒石酸左洛啡烷 (levallorphan tartrate) 等。
- [0096] 所述支气管扩张剂的实例包括茶碱、硫酸沙丁胺醇等。
- [0097] 所述抗过敏剂的实例包括氨来呁诺、赛曲司特等。
- [0098] 所述口腔用牙齿药剂的实例包括土霉素、曲安奈德、盐酸氯己定、利多卡因等。
- [0099] 所述抗组胺剂的实例包括盐酸苯海拉明、异丙嗪、盐酸异西喷地、d1- 顺丁烯二酸氯苯胺等。
- [0100] 所述强心药的实例包括咖啡因、地高辛等。
- [0101] 所述心律不齐用药剂的实例包括盐酸普鲁卡因胺、盐酸普萘洛尔、吡啶洛尔等。
- [0102] 所述利尿剂的实例包括异山梨醇、呋塞米、噻嗪化物药剂如 HCTZ 等。
- [0103] 所述降血压剂的实例包括盐酸地拉普利、卡托普利、六甲溴铵、盐酸胍屈嗪、盐酸拉贝洛尔、盐酸马尼地平 (manidipine hydrochloride)、坎地沙坦西酯、甲基多巴、氯沙坦、缬沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、他索沙坦、替米沙坦等。
- [0104] 所述血管收缩药的实例包括盐酸去氧肾上腺素等。
- [0105] 所述冠状血管扩张药的实例包括盐酸卡波罗孟 (carbochromen hydrochloride)、吗多明、盐酸维拉帕米等。
- [0106] 所述外周血管扩张药的实例包括桂利嗪等。
- [0107] 所述高脂血症用药剂包括西立伐他汀钠、辛伐他汀、普伐他汀钠等。
- [0108] 所述利胆剂的实例包括去氢胆酸、曲匹布通等。
- [0109] 所述抗生素的实例包括头孢菌素类抗生素如头孢氨苄、头孢克洛、阿莫西林、盐酸



匹美西林 (pivmecillinam hydrochloride)、盐酸海克西替头孢替安 (cefotiam hexetil hydrochloride)、头孢羟氨苄、头孢克肟、头孢托仑匹伏酯、头孢特仑匹伏酯、头孢泊肟普赛酯、盐酸头孢替安、盐酸头孢唑兰 (cefozopran hydrochloride)、盐酸头孢甲肟和头孢磺啉钠, 合成抗菌剂如氨苄西林、环己西林、磺苄西林钠、萘啶酸和依诺沙星, 单环-内酰胺类抗生素如卡芦莫南钠、青霉烯抗生素、碳青霉烯抗生素等。

[0110] 所述化学治疗剂的实例包括磺胺甲二唑、盐酸磺胺甲二唑 (sulfamethizole hydrochloride)、噻唑砒等。

[0111] 所述糖尿病用药剂的实例包括甲苯磺丁脲、盐酸吡格列酮 (pioglitazone hydrochloride)、伏格列波糖、格列本脲、曲格列酮、马来酸罗格列酮、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯等。

[0112] 所述骨质疏松症用药剂的实例包括依普黄酮等。

[0113] 所述骨骼肌松弛药的实例包括美索巴莫等。

[0114] 所述抗风湿药的实例包括氨甲喋呤、布西拉明等。

[0115] 所述激素药剂的实例包括碘塞罗宁钠、地塞米松磷酸钠、泼尼松龙、奥生多龙、乙酸亮丙瑞林等。

[0116] 所述生物碱麻醉剂的实例包括阿片、盐酸吗啡、吐根、盐酸羟考酮、盐酸阿片生物碱 (opium alkaloid hydrochloride)、盐酸可卡因等。

[0117] 所述磺胺剂的实例包括磺酰胺、磺胺索嘧啶、磺胺甲二唑等。

[0118] 所述通风治疗药的实例包括别嘌醇、秋水仙碱等。

[0119] 所述血液凝固抑制剂的实例包括双香豆素等。

[0120] 所述抗恶性肿瘤剂的实例包括 5-氟尿嘧啶、尿嘧啶、丝裂霉素等。

[0121] 所述阿尔茨海默氏病治疗药的实例包括地艾地苯醌、长春西丁等。

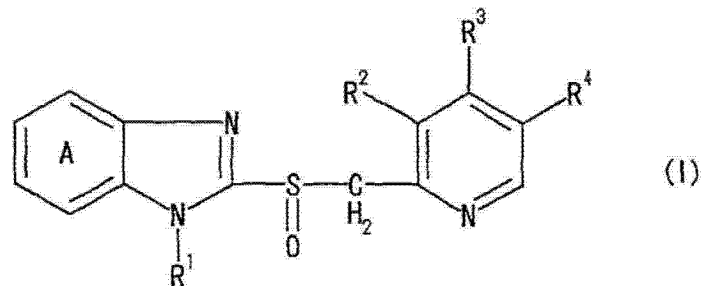
[0122] 在上述活性药物成分中, 优选使用抗溃疡剂。

[0123] 可以特别地享有本发明效果的药物活性成分为对酸不稳定的药物活性成分。

[0124] 所述“对酸不稳定的药物活性成分”的实例包括在酸性范围内不稳定和 / 或被酸钝化的化合物, 和其具体实例包括维生素化合物 (维生素 B12、呋喃硫胺、叶酸、维生素 A、维生素 D 等)、质子泵抑制剂 (PPI) 等。特别优选为 PPI, 和可以列举式 (I) 表示的并具有已知抗溃疡活性的苯并咪唑化合物、其旋光体和它们的盐等。

[0125] 所述式 (I) 表示的化合物, 或其旋光体或它们的盐,

[0126]



[0127] 其中

[0128] 环 A 为苯环或吡啶环, 每个任选具有取代基 (一个或更多个),

[0129] R<sup>1</sup> 为氢原子、任选具有取代基 (一个或更多个) 的芳烷基、酰基或酰氧基, 和 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>

与  $R^4$  相同或不同且各自为氢原子、任选具有取代基（一个或更多个）的烷基、任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基或任选具有取代基（一个或更多个）的氨基。

[0130] 所述化合物优选为如下的化合物，其中在所述式 (I) 中，环 A 为苯环或吡啶环，其每个任选具有选自卤原子、任选卤代的  $C_{1-4}$  烷基、任选卤代的  $C_{1-4}$  烷氧基和 5- 或 6- 元杂环基的取代基（一个或更多个），

[0131]  $R^1$  为氢原子，

[0132]  $R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基 -  $C_{1-6}$  烷氧基或二 -  $C_{1-6}$  烷基氨基， $R^3$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷氧基 -  $C_{1-6}$  烷氧基或任选卤代的  $C_{1-6}$  烷氧基，和  $R^4$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基。

[0133] 在式 (I) 表示的化合物中，环 A 的“苯环或吡啶环，每个任选具有取代基（一个或更多个）”的“取代基”的实例包括卤原子、氰基、硝基、任选具有取代基（一个或更多个）的烷基、羟基、任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基、芳基、芳氧基、羧基、酰基、酰氧基、5- 至 10- 元杂环基等。所述苯环或吡啶环任选具有 1 ~ 3 个上述这些取代基。当所述取代基的数目为 2 以上时，每个取代基可相同或不同。这些取代基中，优选卤原子、任选具有取代基（一个或更多个）的烷基、任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基等。

[0134] 所述卤原子的实例包括氟原子、氯原子、溴原子等。其中，优选氟。

[0135] 所述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”的“烷基”的实例包括  $C_{1-7}$  烷基（如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等）。所述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”的“取代基”的实例包括卤原子、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等）、 $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等）、氨基甲酰基等。所述取代基的数目可为 1 ~ 3 个。当所述取代基的数目至少为 2 以上时，每个取代基可相同或不同。

[0136] 所述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基”的“烷氧基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基等）等。所述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基”的“取代基”的实例包括与上述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”的所述“取代基”相同的那些取代基。所述取代基的数目与上述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”中的数目相同。

[0137] 所述“芳基”的实例包括  $C_{6-14}$  芳基（例如苯基、1- 萘基、2- 萘基、联苯基、2- 萘基等）等。

[0138] 所述“芳氧基”的实例包括  $C_{6-14}$  芳氧基（例如苯氧基、1- 萘氧基、2- 萘氧基等）等。

[0139] 所述“酰基”的实例包括甲酰基、烷基羰基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基等。

[0140] 所述“烷基羰基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷基 - 羰基（例如乙酰基、丙酰基等）等。

[0141] 所述“烷氧基羰基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基等）等。

[0142] 所述“烷基氨基甲酰基”的实例包括 N- $C_{1-6}$  烷基 - 氨基甲酰基（例如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基等）、N, N- 二 -  $C_{1-6}$  烷基 - 氨基甲酰基（例如 N, N- 二甲基氨基甲酰基、N, N- 二乙基氨基甲酰基等）等。

[0143] 所述“烷基亚磺酰基”的实例包括  $C_{1-7}$  烷基亚磺酰基（例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基等）等。

[0144] 所述“烷基磺酰基”的实例包括  $C_{1-7}$  烷基磺酰基（例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基等）等。

[0145] 所述“酰氧基”的实例包括烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、氨基甲酰基氧基、烷基氨基甲酰基氧基、烷基亚磺酰基氧基、烷基磺酰基氧基等。

[0146] 所述“烷基羰基氧基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷基 - 羰基氧基（例如乙酰基氧基、丙酰基氧基等）等。

[0147] 所述“烷氧基羰基氧基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基氧基（例如甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等）等。

[0148] 所述“烷基氨基甲酰基氧基”的实例包括  $C_{1-6}$  烷基 - 氨基甲酰基氧基（例如甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基等）等。

[0149] 所述“烷基亚磺酰基氧基”的实例包括  $C_{1-7}$  烷基亚磺酰基氧基（例如甲基亚磺酰基氧基、乙基亚磺酰基氧基、丙基亚磺酰基氧基、异丙基亚磺酰基氧基等）等。

[0150] 所述“烷基磺酰基氧基”的实例包括  $C_{1-7}$  烷基磺酰基氧基（例如甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、丙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基等）等。

[0151] 所述“5- 至 10- 元杂环基”的实例包括 5- 至 10- 元（优选 5- 或 6- 元）的杂环基，该杂环基除碳原子外，包含选自氮原子、硫原子和氧原子的一个或更多个至 4 个（例如 1 ~ 3 个）的杂原子。具体实例包括 2- 或 3- 噻吩基、2-, 3- 或 4- 吡啶基、2- 或 3- 咪唑基、1-, 2- 或 3- 吡咯基、2-, 3-, 4-, 5- 或 8- 喹啉基、1-, 3-, 4- 或 5- 异喹啉基、1-, 2- 或 3- 咪唑基等。其中，优选 5- 或 6- 元杂环如 1-, 2- 或 3- 吡咯基。

[0152] 环 A 优选为苯环或吡啶环，每个任选具有选自卤原子、任选卤代的  $C_{1-4}$  烷基、任选卤代的  $C_{1-4}$  烷氧基和 5- 或 6- 元杂环中的 1 或 2 个取代基。

[0153]  $R^1$  的所述“任选具有取代基（一个或更多个）的芳烷基”的“芳烷基”实例包括  $C_{7-16}$  芳烷基（例如， $C_{6-10}$  芳基 -  $C_{1-6}$  烷基如苄基、苯乙基等）等。所述“任选具有取代基（一个或更多个）的芳烷基”的“取代基”的实例包括与上述“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”的“取代基”相同的那些取代基。所述取代基的数目为 1 ~ 4 个。当所述取代基的数目为 2 以上时，每个取代基可相同或不同。

[0154]  $R^1$  的“酰基”的实例包括与作为上述环 A 的取代基所列举的“酰基”相同的那些基团。

[0155]  $R^1$  的“酰氧基”的实例包括与作为上述环 A 的取代基所列举的“酰氧基”相同的那些基团。

[0156]  $R^1$  优选为氢原子。

[0157]  $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  的“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”的实例包括与作为上述环 A 的取代基而列举的“任选具有取代基（一个或更多个）的烷基”相同的那些基团。

[0158]  $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  的“任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基”的实例包括与作为上述环 A 的取代基而列举的“任选具有取代基（一个或更多个）的烷氧基”相同的那些基团。

[0159]  $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  的“任选具有取代基的氨基”的实例包括氨基、单 -  $C_{1-6}$  烷基氨基（例如甲基氨基、乙基氨基等）、单 -  $C_{6-14}$  芳基氨基（例如苯基氨基、1- 萘基氨基、2- 萘基氨基等）、二 -  $C_{1-6}$  烷基氨基（例如二甲基氨基、二乙基氨基等）、二 -  $C_{6-14}$  芳基氨基（例如二苯基氨基等）等。

[0160]  $R^2$  优选为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或二- $C_{1-6}$  烷基氨基。 $R^2$  更优选为  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基。

[0161]  $R^3$  优选为氢原子、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基或任选卤代的  $C_{1-6}$  烷氧基。 $R^3$  更优选为被卤代的或任选被  $C_{1-3}$  烷氧基取代的  $C_{1-3}$  烷氧基。

[0162]  $R^4$  优选为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基。 $R^4$  更优选为氢原子或  $C_{1-3}$  烷基（特别优选为氢原子）。

[0163] 所述式 (I) 表示的化合物的具体实例包括：

[0164] 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、2-[[[3,5-二甲氧基-4-甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-5-甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐、5-二氟甲氧基-2-[[[3,4-二甲氧基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、2-[(RS)-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基]-5-(1H-吡咯-1-基)-1H-苯并咪唑等。

[0165] 在本发明中,更具体地优选下述化合物作为式 (I) 表示的化合物,所述化合物为 PPI:苯并咪唑化合物如兰索拉唑、奥美拉唑、S-奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、替那拉唑、艾普拉唑等和咪唑并吡啶化合物。

[0166] 这些化合物中,兰索拉唑即 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑是特别优选的。

[0167] 上述化合物 (I) 可为外消旋体或旋光体如 R-型、S-型。例如,其可为兰索拉唑的旋光体,即兰索拉唑的 R-型或 S-型等。特别地优选旋光体如 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑等。

[0168] 在本发明中,PPI 可为式 (I) 表示的化合物或其旋光体的药学可接受盐。所述盐优选为药学可接受的盐。其实例包括无机碱的盐、有机碱的盐、碱性氨基酸的盐等。

[0169] 所述无机碱的盐的优选实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐等;碱土金属盐如钙盐、镁盐等;铵盐等。

[0170] 所述有机碱的盐的优选实例包括烷基胺(三甲胺、三乙胺等)、杂环胺(吡啶、甲基吡啶等)、烷醇胺(乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等)、双环己胺、N,N'-二苄基乙二胺等的盐。

[0171] 所述碱性氨基酸的盐的优选实例包括精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。

[0172] 这些盐中,优选碱金属盐和碱土金属盐。特别优选钠盐。

[0173] 可以根据本身已知的方法,例如 JP-A-61-50978、US-B-4,628,098、JP-A-10-195068、WO 98/21201 等描述的方法或与之类似的方法来制备式 (I) 表示的所述化合物。此外,可根据例如旋光拆分(分馏重结晶、手性柱方法、非对映体方法、使用微生物或酶的方法等)、不对称氧化等的方法来制备式 (I) 表示的光学活性化合物。例如,可根据 WO 00/78745、WO 01/83473、WO 01/87874 和 WO 02/44167 等中描述的方法来制备 R 型兰索拉唑。

[0174] 本发明的固体制剂中包含的上述药物活性成分可为一种、或两种或多种(优选为 2~3 种)。

[0175] 所述药物活性成分可用通常用于医学、食品等领域的稀释剂等进行稀释。此外,可

以对所用的药物活性成分进行处理以掩盖苦味。

[0176] 相对于每 100 重量份的本发明制剂,上述药物活性成分的总量例如为约 0.01 ~ 约 50 重量份,优选约 0.05 ~ 约 30 重量份。

[0177] 在本发明中,所述“微粒”如日本药典 (Japanese Pharmacopoeia),第 15 版的定义 (该粉剂中占粉剂总量的 10% 或更少的粉剂通过 75  $\mu\text{m}$  筛)。为了防止在给药所述本发明制剂的过程中的粗糙或粉末质地,优选在本发明的制剂中的微粒 (控制释放药物活性成分的微粒) 具有的平均粒径为约 500  $\mu\text{m}$  或更小,优选为约 400  $\mu\text{m}$  或更小的平均粒径。例如,其可为约 100 ~ 约 500  $\mu\text{m}$ ,优选约 100 ~ 约 400  $\mu\text{m}$ 。

[0178] 除非另有规定,所述“平均粒径”是指体积中位直径 (中位直径:相当于 50% 累积分布的颗粒直径)。实例包括激光衍射粒度分布测量方法,具体地,包括使用激光衍射粒度分布分析仪 HEROS RODOS (Sympatec 制造,德国) 的方法。

[0179] 在本发明中,“药物活性成分的控制释放”是指控制药物活性成分的释放速度,使其在根据日本药典溶解试验法方法 2 (Japanese Pharmacopoeia Dissolution Test Method 2) 和使用不含表面活性剂的 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.0) 作为测试溶液的溶解测试中,在 1 小时以内释放出所述制剂中包含的药物活性成分的 80% 以下,以及在 2 ~ 6 小时以内释放出所述制剂中包含的所述药物活性成分的 80% 以下。

[0180] 在本发明的制剂中的“微粒”的一个实施方式是控制释放药物活性成分的微粒 (以下有时也称为控制释放微粒),其具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。因此,本发明的控制释放微粒为 (1) 用上述聚合物包衣包含药物活性成分的肠溶性微粒而获得的微粒,或 (2) 用包含上述聚合物的肠溶性聚合物包衣包含药物活性成分的主药 (cardinal remedy) 微粒而获得的微粒。

[0181] 当通过用上述聚合物包衣包含药物活性成分的肠溶性微粒而获得所述“微粒”时,包含聚合物的包衣层优选为所述微粒的最外层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。相对于所述包含药物活性成分的肠溶性微粒,上述聚合物的包衣量为约 5 ~ 约 30wt%,优选约 5 ~ 约 25wt%,更优选约 5 ~ 约 20wt%。

[0182] 所述包含药物活性成分的肠溶性微粒的一个实施方式在“核”上包含“药物活性成分层”,在其上存在“中间层”和另外的“肠溶性膜层”。所述“核”和“中间层”如下所述。

[0183] 在本发明中,“核粒”是指例如“核”和“药物活性成分层”、“中间层”等层覆盖所述核的颗粒,以及是包衣控制释放膜前的颗粒。

[0184] 本发明中的肠溶性微粒优选为以 pH 依赖方式释放药物活性成分的 pH 依赖型控制释放微粒。所述 pH 依赖型控制释放微粒例如为用包衣有控制释放膜 (肠溶性包衣层、扩散控制包衣层或这些的组合等) 的微粒来包衣所述包含药物活性成分的核粒而得到的那些微粒,或为包含分散在控制释放基质中的药物活性成分的微粒等。通过用能够控制所述药物活性成分释放的膜来包衣包含所述药物活性成分的微粒,或将所述药物活性成分分散在控制释放基质中,来控制药物活性成分的释放。

[0185] 上述 pH 依赖方式是指在给定或更高的 pH 环境中溶解 / 洗脱。对于常规肠溶性包衣层而言,在 pH 约 5.5 时肠溶性微粒开始溶解 / 洗脱并释放出药物活性成分。在本发明中,优选在更高 pH (优选 pH 为 6.0 以上且 7.5 以下,更优选 pH 为 6.5 以上且 7.2 以下) 开始发生洗脱,以及可以良好地控制在胃中的所述药物活性成分的释放。换言之,本发明中所述

控制释放膜的实例包括：在约 pH 5.5 条件下溶解的常规肠溶性膜，以及还包括在更高 pH 范围和以 pH 依赖方式溶解的膜，或膜本身不溶解但药物活性成分可通过所述膜本身或所述膜中形成的微孔而得以释放的扩散控制包衣层等具有药物活性成分的更优异释放延迟功能或释放持续功能的膜。

[0186] 在所述控制释放膜中的膜不但包括膜状包衣层，还包括具有更大厚度的包衣层，另外不但包括完全覆盖核粒或内层的包衣层，还包括覆盖了核粒或内层的大部分的包衣层，但有部分未覆盖。覆盖了核粒或内层的大部分的所述包衣层覆盖了所述核粒或内层表面的 80% 以上，优选完全覆盖。

[0187] 在本发明中，在所述肠溶性膜中包含的聚合物显示出了释放控制性能。其实例包括羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯和虫胶等。能够市购的产品的具体实例包括聚合物如羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HP-55、HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素 (CMEC, Freund 公司生产)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit L100 (甲基丙烯酸共聚物 L) 或 Eudragit S100 (甲基丙烯酸共聚物 S), EvonikRoehm 生产)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物 (Eudragit L100-55 (干燥的甲基丙烯酸共聚物 LD) 或 Eudragit L30D-55 (甲基丙烯酸共聚物 LD), Evonik Roehm 生产)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶等，优选甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等。这些聚合物物质可以以两种或多种（优选 2 ~ 3 种）的混合物形式来使用。

[0188] 以混合物形式使用的优选实施方式包括甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的混合物。

[0189] 所述甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的优选的混合比例为 50 ~ 100:50 ~ 0，优选为 85 ~ 100:15 ~ 0，为重量比。

[0190] 在显示出药物活性成分的控制释放的所述微粒的特别优选的实施方式中，用控制释放膜包衣包含至少一种药物活性成分的核粒。

[0191] 所述核粒通过下述方法来获得：用药物活性成分包衣作为核的非活性载体，或使用药物活性成分和通常用于制剂制备的赋形剂进行造粒。例如，可通过 JP-A-63-301816 中描述的方法来制备该核粒。

[0192] 所述“核”的平均粒径可以为约 40 ~ 约 350  $\mu\text{m}$ ，优选为约 50 ~ 约 250  $\mu\text{m}$ ，更优选为 100 ~ 250  $\mu\text{m}$ ，特别优选为约 100 ~ 约 200  $\mu\text{m}$ 。具有上述平均粒径的所述核包括所有能够穿过 No. 48 (300  $\mu\text{m}$ ) 筛的颗粒，其全部的约 5w/w% 或更少保留在 No. 60 (250  $\mu\text{m}$ ) 筛上的微粒，和其全部的约 10w/w% 或更少穿过 No. 270 (53  $\mu\text{m}$ ) 筛的微粒。所述“核”的比容积为 5ml/g 或更小，优选为 4ml/g 或更小，更优选为 3ml/g 或更小。

[0193] 用作所述“核”的非活性载体的实例包括 (1) 结晶纤维素和乳糖的球状颗粒，(2) 结晶纤维素的大小为 75 ~ 300  $\mu\text{m}$  的球状颗粒 (Asahi Kasei Corporation 生产，

CELPHERE), (3) 通过搅拌造粒, 由乳糖 (9 份) 和  $\alpha$ -淀粉 (1 份) 制得的大小为  $50 \sim 250 \mu\text{m}$  的颗粒, (4) 通过 JP-A 61-213201 中描述的微晶纤维素球状颗粒的分级而得到的大小为  $250 \mu\text{m}$  或更小的微粒, (5) 通过喷雾冷冻 (spray chilling) 或熔融造粒而形成球状的蜡加工产品, (6) 例如包含油成分的明胶珠的加工产品, (7) 硅酸钙, (8) 淀粉, (9) 多孔颗粒如壳多糖、纤维素、壳聚糖等, (10) 砂糖、结晶乳糖、结晶纤维素、氯化钠等的整装粉剂, 和其加工制剂。此外, 可通过本身已知的研磨法或造粒法来制备这些核, 并然后进行筛分以制备具有期望粒径的颗粒。

[0194] 所述“结晶纤维素和乳糖的球状颗粒”的实例包括 (i) 由结晶纤维素 (3 份) 和乳糖 (7 份) 制得的大小为  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  的球状颗粒 (例如, Nonpareil 105 (70-140) (粒径:  $100 \sim 200 \mu\text{m}$ ), 由 Freund 公司生产), (ii) 由结晶纤维素 (3 份) 和乳糖 (7 份) 制得的大小为  $150 \sim 250 \mu\text{m}$  的球状颗粒 (例如 Nonpareil NP-7:3, Freund 公司生产), (iii) 由结晶纤维素 (4.5 份) 和乳糖 (5.5 份) 制得的大小为  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  的球状颗粒 (例如 Nonpareil 105T (70-140) (粒径:  $100 \sim 200 \mu\text{m}$ ), Freund 公司生产), (iv) 由结晶纤维素 (5 份) 和乳糖 (5 份) 制得的大小为  $150 \sim 250 \mu\text{m}$  的球状颗粒 (例如 Nonpareil NP-5:5, Freund 公司生产) 等。

[0195] 为了制备能保持适当强度和具有优异溶解性的制剂, 所述“核”优选为结晶纤维素和乳糖的球状颗粒, 以及更优选为结晶纤维素和乳糖的球状颗粒, 其包含 50 重量% 或更多的乳糖。包含约 20 ~ 约 50wt%, 优选约 40 ~ 约 50wt% 的结晶纤维素和约 50 ~ 约 80wt%, 优选约 50 ~ 约 60wt% 的乳糖的球状颗粒也是优选的。

[0196] 所述“球状结晶纤维素”的实例包括 CELPHERE CP-203 (粒度为  $150 \sim 300 \mu\text{m}$ )、CP-102 (粒度为  $106 \sim 212 \mu\text{m}$ )、SCP-100 (粒度为  $75 \sim 212 \mu\text{m}$ ) (均由 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd. 生产) 等。

[0197] 作为用于本发明的核, 优选球状结晶纤维素或结晶纤维素与乳糖的球状造粒产物, 以及更优选  $100 \sim 250 \mu\text{m}$  的球状结晶纤维素或结晶纤维素 (4.5 份) 与乳糖 (5.5 份) 的  $100 \sim 200 \mu\text{m}$  球状造粒产物。

[0198] 当通过在非活性载体的核上包衣药物活性成分而获得核粒时, 如下述的 (1) 在核粒上具有肠溶性包衣层的微粒, 和 (2) 在核粒上具有扩散控制包衣层的微粒, 或在核粒上具有肠溶性包衣层和扩散控制包衣层的组合的微粒等, 例如核粒可通过使用旋转流化床造粒机 (SPIR-A-FLOW (Freund 公司生产)、MP-10 TOKU-2 型 (POWREX 公司生产))、离心辊造粒机 (CF-mini、CF-360, Freund 公司生产) 或旋转流化床造粒机 (MP-10, POWREX 公司生产) 等的湿法造粒来进行制备。任选地, 可以一边在非活性载体等的核上添加包含粘合剂等的喷雾溶液时, 一边将药物活性成分喷雾并包衣。对于制造装置没有限制, 优选使用例如离心辊造粒机等通过随后的包衣来进行生产。使用上述两种装置的包衣可以组合以在两个步骤中施加药物活性成分。当不使用所述非活性载体的核时, 可以在搅拌造粒机、湿挤出造粒机、流化床造粒机等中, 通过使用赋形剂、药物活性成分和粘合剂, 以及必要时加入崩解剂而获得核粒, 所述赋形剂例如有乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、结晶纤维素等, 所述粘合剂例如有羟丙甲纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、普卢兰尼克 F68 (pluronic F68)、阿拉伯树胶、明胶、淀粉等, 所述崩解剂如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠 (croscarmethylcellulose sodium) (Ac-Di-Sol, FMC

International 生产)、聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟基丙基纤维素(L-HPC)等。上述包衣方法还可用于包衣除核粒以外的颗粒。

[0199] 在本发明中,优选将碱性无机盐加入到颗粒中,具体地加入到包含药物活性成分的核粒中,从而稳定制剂中的药物活性成分(特别是对酸不稳定的药物活性成分)。所述碱性无机盐优选与药物活性成分相接触,以及优选与药物活性成分进行均匀混合。

[0200] 所述“碱性无机盐”的实例包括钠、钾、镁和/或钙的碱性无机盐(例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等)。

[0201] 根据所述碱性无机盐的种类可适当地确定所用碱性无机盐的量,例如为所述药物活性成分的约0.3~约200wt%,优选为约1~约100wt%,更优选为约10~约50wt%,最优选为约20~约40wt%。

[0202] 在施加下述的控制释放膜之前,可以用聚合物物质包衣核粒(包含药物活性成分的颗粒)以形成中间包衣层。该颗粒可以用作核粒。例如,当所述药物活性成分对酸不稳定,例如PPI等时,可以形成中间包衣层以阻断所述核粒与所述控制释放膜之间的直接接触,这对于改善所述药物活性成分的稳定性来说是优选的。这样的中间包衣层可以形成多层。在所述控制释放膜中的聚合物物质的含量为所述包衣有中间包衣层的颗粒的约30~约100wt%,优选为约35~约90wt%,更优选为约40~约80wt%。在所述控制释放膜中的聚合物物质的含量为所述包衣有中间包衣层的颗粒的约50~约100wt%。

[0203] 用于中间包衣层的所述包衣物质的实例包括聚合物物质如L-HPC、羟丙基纤维素、HPMC(例如TC-5等)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素等,蔗糖[精制蔗糖(研磨的(糖粉)、非研磨的)等],淀粉糖例如玉米淀粉等,其可适当地与糖类如乳糖、蜂蜜和糖醇(D-甘露醇、赤藓醇等)等一起加入。优选L-HPC、HPMC、D-甘露醇和它们的混合物。除上述这些物质之外,所述中间包衣层可适当地包含根据需要,为了制备所述制剂而加入的赋形剂(如掩蔽剂(二氧化钛等)、抗静电剂(二氧化钛、滑石等))。

[0204] 每1重量份的所述“包含药物活性成分的颗粒”,所施加的中间包衣层的量通常为约0.02重量份~约1.5重量份,优选为约0.05~约1重量份。

[0205] 可通过常规方法来实施所述包衣。例如,在优选的方法中,将上述中间包衣层组分用纯水等进行稀释,和喷雾为液体。在这种情况下,优选同时将粘合剂如羟丙基纤维素等进行喷雾。

[0206] 显示出药物活性成分的控制释放的并包含在本发明制剂中的微粒优选是在上述核粒上具有肠溶性包衣层和/或扩散控制包衣层的微粒,或为这样的微粒,在该微粒中药物活性成分分散在控制释放基质中。

[0207] 在本发明的控制释放膜中,可以施加肠溶性包衣层或扩散控制包衣层。此外,所述本发明的控制释放膜可包含肠溶性包衣层和扩散控制包衣层的组合。

[0208] (1) 在核粒上具有肠溶性包衣层的微粒

[0209] 在这样的微粒的实施方式中,在上述核粒上形成控制释放膜,且所述膜优选为具有肠溶性包衣层的微粒。在本发明中的肠溶性包衣层包含以pH依赖方式而溶解/洗脱的包衣物质(聚合物物质),从而来控制药物活性成分的释放,且所述物质形成了肠溶性包衣层。如上所述,“pH依赖方式”是指在给定或更高pH环境中的溶解/洗脱从而释放出药物活性成分。



[0210] 所述肠溶性包衣层包含提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物。

[0211] 此外,作为用作上述肠溶性包衣层的包衣物质的两种或多种(优选 2 ~ 3 种)聚合物可以顺序地进行包衣以形成多层。为了形成在不同 pH 范围内溶解的两种或多种膜,例如,可以将 pH 6.0 以上溶解的聚合物和在 pH 7.0 以上溶解的聚合物组合使用。例如,在 pH 6.0 以上溶解的聚合物和在 pH 7.0 以上溶解的聚合物可以按照 1:0.5 ~ 1:5 的比例组合使用。

[0212] 此外,根据需要,本发明中的肠溶性包衣层可以含有增塑剂、稳定剂等,所述增塑剂如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯等。例如当所述增塑剂为柠檬酸三乙酯和柠檬酸三乙酯的量增加时,肠溶性包衣层的量减少,由此所述微粒缩小,从而实现了整个制剂的尺寸减小。相对于具有控制释放膜层的所述微粒,用于释放控制的所述包衣物质的量为约 20 ~ 100wt%,优选为约 30 ~ 约 90wt%,更优选为约 40 ~ 约 80wt%。就从上述这样获得的所述显示出药物活性成分的控制释放的微粒中洗脱药物活性成分而言,优选在 2 小时以内 pH 1.2 溶液的溶解比例为 10% 以下,以及 pH 6.8 溶液的溶解比例在 1 小时以内为 5% 以下且在 8 小时以内为 60% 以下。

[0213] 具有控制释放膜的上述这样获得的微粒可以由与水接触而变得粘稠的物质来进行包衣,所述物质如聚环氧乙烷(PEO,例如 Polyox WSR303(分子量 7000000)、Polyox WSR Coagulant(分子量 5000000)、Polyox WSR 301(分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量 2000000)、Polyox WSR 205(分子量 600000);Dow Chemical 生产)、羟丙甲纤维素(HPMC, Metlose90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基纤维素(CMC-Na, Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素(HPC, 例如 HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 生产)、羟乙基纤维素(HEC)、聚羧乙烯(carboxyvinyl polymer)(Hibiswako(R)103、104、105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产;carbopol943, Goodrich 生产)、壳聚糖、海藻酸钠、果胶等。

[0214] (2) 在核粒上具有扩散控制包衣层的微粒

[0215] 所述显示出药物活性成分的控制释放的微粒为在核粒上具有控制释放膜的微粒,所述核粒包含所述药物活性成分。作为所述膜,可以列举具有扩散控制包衣层的微粒。在本发明中所述的扩散控制包衣层为通过扩散来控制药物活性成分的释放的层。该扩散控制包衣层含有扩散控制成膜聚合物。所述扩散控制成膜聚合物的实例包括丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙酯氯化物共聚物(Eudragit RS(甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS)和 Eudragit RL(甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RL), Evonik Roehm 生产)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 生产)、乙基纤维素等。优选地,可以列举丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三乙基铵乙酯氯化物共聚物和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物。这些扩散控制成膜聚合物也可以以一种或多种的混合物形式来使用。

[0216] 在所述扩散控制包衣层中的两种或多种扩散控制成膜聚合物可以为适当比例的混合物,以及也可以作为与亲水性孔形成物质 HPMC、HPC、聚羧乙烯、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇、有机酸等的给定比例的混合物来使用。

[0217] 在本发明中所述的控制释放膜可以为包含组合的肠溶性包衣层和扩散控制包衣

层的膜。控制释放药物活性成分的所述微粒可以由控制释放膜来包衣,所述控制释放膜包含上述扩散控制包衣层和上述(1)中的肠溶性包衣层的组合。其实例包括:(i)其中包含所述药物活性成分的核粒由肠溶性包衣层包衣,以及然后由扩散控制包衣层进行包衣的形式;(ii)其中包含所述药物活性成分的核粒由扩散控制包衣层包衣,和然后由肠溶性包衣层进行包衣的形式;以及(iii)其中包含所述药物活性成分的核粒用的混合物进行包衣的形式,上述混合物是用来控制药物活性成分以pH依赖方式进行释放、并形成了上述肠溶性包衣层的包衣物质和形成了扩散控制包衣层的上述扩散控制聚合物等的混合物。

[0218] 如果需要,上述(i)和(ii)的包衣层可形成多层。上述(iii)的以pH依赖方式控制释放药物活性成分的所述包衣物质,和所述扩散控制成膜聚合物可以均匀混合或部分不均匀混合。以pH依赖方式控制释放药物活性成分的包衣物质与所述扩散控制成膜聚合物的混合物的混合比例为1:10~10:1,更优选为1:5~10:1,进一步优选为1:1~9:1。

[0219] 为了提供在给定的延迟时间之后可以控制以释放药物活性成分的微粒,可以在包衣上述扩散控制包衣层之前包衣可膨胀物质如崩解剂等,从而在所述核粒和所述控制释放膜之间形成崩解剂层。例如,可以首先将可膨胀物质如交联羧甲基纤维素(Ac-Di-Sol, FMC International 生产)、羧甲基纤维素钙(carmellose calcium)(ECG505, Gotoku Yakuhin 生产)、交聚维酮(crospovidone)(ISP Inc)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)等施加到包含药物活性成分的所述核粒上,以及优选第二次地包衣单独形式或混合物形式的丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙酯氯化物共聚物(Eudragit RS 或 Eudragit RL, Evonik Roehm 生产)、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 生产)、乙基纤维素等,或包衣通过将亲水性孔形成物质 HPMC、HPC、聚羧乙烯、聚乙二醇 6000、乳糖、甘露醇、有机酸等以给定比例进行混合而获得的扩散控制膜。

[0220] 用于第二次包衣的该包衣物质可以为以pH依赖方式释放药物活性成分的肠溶性聚合物,例如为羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55、HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素(CMEC, Freund 公司生产)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit L100(甲基丙烯酸共聚物L)或 Eudragit S100(甲基丙烯酸共聚物S), Evonik Roehm 生产)、甲基丙烯酸-丙烯酸酯共聚物(Eudragit L100-55(干燥的甲基丙烯酸共聚物LD)或 Eudragit L30D-55(甲基丙烯酸共聚物LD), Evonik Roehm 生产)、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、虫胶等。

[0221] 相对于所述核粒,期望通过扩散控制的用于释放控制的所述包衣物质的量为约1~约200%,优选为约2~约100%,更优选为约5~约60%。

[0222] 如果需要,所述包衣层可以含有增塑剂和稳定剂等,所述增塑剂如聚乙二醇、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯等。通过上述这样获得的控制释放药物活性物质的微粒可以用与水接触会变得粘稠的物质进行包衣,所述物质如聚环氧乙烷(PEO, 例如 Polyox WSR303(分子量 7000000)、Polyox WSR Coagulant(分子量 5000000)、Polyox WSR301(分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K(分子量 2000000)、Polyox WSR205(分子量 600000);Dow Chemical 生产)、羟丙甲纤维素(HPMC, Metlose90SH10000、

Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基纤维素 (CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素 (HPC, 例如 HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 生产)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚羧乙烯 (Hibiswako (R) 103、104、105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产; carbopol1943, Goodrich 生产)、壳聚糖、海藻酸钠、果胶等, 并且所得微粒可以用作控制释放微粒。

[0223] 当上述 (1) 在核粒上具有肠溶性包衣层的微粒和 (2) 在核粒上具有扩散控制包衣层的微粒为具有两种或多种控制释放膜的微粒时, 所述两种或多种控制释放膜具有不同的药物活性成分释放条件, 可以在所述控制释放膜之间形成包含药物活性成分的层。在所述控制释放膜之间包含药物活性成分的多层结构的实施方式包括用药物活性成分和然后用上述控制释放膜包衣由于控制释放膜而控制释放药物活性成分的微粒而获得的微粒。

[0224] (3) 具有分散在释放控制基质中的药物活性成分的微粒

[0225] 显示出药物活性成分的控制释放的所述微粒的另一种形式包括具有分散在释放控制基质中的药物活性成分的微粒。该控制释放微粒可以通过将药物活性成分均匀地分散在蜡中而制得, 所述蜡例如为氢化蓖麻油、氢化菜籽油、硬脂酸、硬脂醇等, 或疏水性载体例如聚脂肪酸甘油酯等。所述释放控制基质为组合物, 其中药物活性成分均匀地分散在载体中, 以及根据需要, 通常用于配制制剂的赋形剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、结晶纤维素等可与所述药物活性成分一起进行分散。此外, 与水接触便产生粘稠凝胶的粉末可与药物活性成分和赋形剂一起分散在所述释放控制基质中, 所述粉末如聚氧环氧乙烷 (polyoxyethyleneoxide)、交联型丙烯酸聚合物 (Hibiswako (R) 103、104、105, carbopol)、HPMC、HPC、壳聚糖等。

[0226] 为了制备, 可以使用本身已知的方法如喷雾干燥、喷雾冷冻、熔融造粒等

[0227] 上述这样获得的显示出药物活性成分的控制释放的微粒可以用与水接触而变得粘稠的物质进行包衣, 所述物质如聚环氧乙烷 (PEO, 例如 Polyox WSR303 (分子量 7000000)、Polyox WSR Coagulant (分子量 5000000)、Polyox WSR 301 (分子量 4000000)、Polyox WSR N-60K (分子量 2000000)、Polyox WSR 205 (分子量 600000); Dow Chemical 生产)、羟丙甲纤维素 (HPMC, Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基纤维素 (CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、羟丙基纤维素 (HPC, 例如 HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd. 生产)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚羧乙烯 (Hibiswako (R) 103、104、105, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产; carbopol1943, Goodrich 生产)、壳聚糖、海藻酸钠、果胶等, 且获得的微粒可以用作控制释放微粒。

[0228] 所述控制释放微粒可以具有上述不同的释放控制膜、控制释放基质等的组合。

[0229] 在获得上述肠溶性微粒之后, 通过包衣层形成外包衣 (overcoat), 可以得到在压片期间抑制破裂的“微粒”, 所述包衣层包含提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物。

[0230] 优选地, 所述包含聚合物的包衣层是最外层。

[0231] 另一方面, 当使用上述“(1) 在核粒上具有肠溶性包衣层的微粒”时, 其中所述肠溶性包衣层包含提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物, 即使在获得所述肠溶性微粒后未通过包衣层形成外包衣, 所述包衣层包含提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物, 也可以获得在压片期间抑制破裂的“微粒”。

[0232] 例如,当单独使用提供了具有断裂时的伸长为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的上述聚合物时,也可以使用所述聚合物和其它肠溶性聚合物的混合物。

[0233] 其它肠溶性聚合物的实例包括含水肠溶性聚合物基料如羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物(例如 Eudragit L30D-55(商品名, Evonik Roehm 生产), Kollicoat MAE30DP(商品名, BASF 生产), POLYQUID PA30(商品名, Sanyo Chemical Industry 生产)等)、羧甲基乙基纤维素、虫胶等。特别地,优选甲基丙烯酸酯共聚物。

[0234] 通过没有所述聚合物外包衣的肠溶性微粒来获得本发明效果的优选实施方式是在肠溶性包衣层中使用提供了流延膜的聚合物,所述流延膜具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700%,相对于包含药物活性成分的所述核粒,所述肠溶性包衣层的比例为 1 ~ 100wt%,优选 5 ~ 80wt%。

[0235] 与其它肠溶性聚合物的混合物的优选实施方式是甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物混合的聚合物。

[0236] 所述甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物与甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物优选的混合比为 50 ~ 100:50 ~ 0,优选 85 ~ 100:15 ~ 0,以重量比计。

[0237] 所述肠溶性包衣层可以包含增塑剂。作为所述增塑剂,可列举柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、甘油、脂肪酸甘油酯、芝麻油、蓖麻油等,优选使用柠檬酸三乙酯。

[0238] 所述增塑剂在肠溶性膜层中的含量为所述聚合物固体成分重量的约 1 ~ 约 20wt%,优选约 3 ~ 约 15wt%,更优选约 5 ~ 约 12wt%。

[0239] 无论是否具有外包衣,所述肠溶性微粒可以进一步形成包含水溶性糖醇(甘露醇等)的包衣层,其中所述外包衣由包含聚合物的包衣层形成,所述聚合物为提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜的聚合物。当加入该水溶性糖醇时,(I) 因为甘露醇用作除微粒之外的制剂添加剂,可以增强与微粒的亲合力,和 (II) 可以防止微粒的凝聚。

[0240] 为了在服药后使血药浓度更快升高、表现初期功效、长时间保持在治疗的有效浓度、减少给药次数、通过小剂量有效治疗和降低由于血药浓度升高而导致的副作用,本发明所述的口腔崩解固体制剂可以包含具有不同的药物活性成分的释放速度的两种或多种(优选 2 ~ 3 种)微粒。

[0241] 本发明所述微粒的大小为约 500  $\mu\text{m}$  或更小,优选为约 400  $\mu\text{m}$  或更小(例如为约 100  $\mu\text{m}$  ~ 约 500  $\mu\text{m}$ , 优选为约 100  $\mu\text{m}$  ~ 约 400  $\mu\text{m}$ )。使用具有不同释放速度的两种或多种微粒,还可以设计以连续方式或以脉冲方式从微粒中控制释放药物活性成分的制剂。所述具有不同药物活性成分的释放速度的微粒可以包含相同的药物活性成分,或可以制备包含其它药物活性成分的组合剂。

[0242] 也就是说,本发明提供了包含组合下述 (1) 和 (2) 的口腔崩解固体制剂:(1) 控制释放药物活性成分的微粒,其具有包含聚合物的包衣层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜,(2) 其药物活性成分释放速度与 (1) 微粒中的药物活性成分释放速度不同的微粒。

[0243] 例如,本发明所述的制剂例如为包含下述 (1) 和 (2) 的口腔崩解固体制剂:(1) 控

制释放药物活性成分的微粒 A, 其具有包含聚合物的包衣层, 所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜, (2) 其药物活性成分释放速度与 (1) 所述的微粒中的药物活性成分释放速度不同的微粒 B。在将该制剂作为一个实施方式进行具体解释时, 所述制剂并非局限于这一种实施方式。

[0244] 如上所述, 所述微粒 A 为控制释放药物活性成分并具有包含聚合物的包衣层的微粒, 所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。优选地, 上述包衣层是微粒 A 的最外层。根据需要, 还可以形成包含水溶性糖醇 (甘露醇等) 的包衣层。

[0245] 下面示出在上述本发明制剂中的微粒 B 的一个实施方式。

[0246] 为了在所述本发明口腔崩解固体制剂的给药期间防止粗糙或粉末质地, 本发明所述的微粒 B 的平均粒径为约 500  $\mu\text{m}$  或更小, 优选为约 400  $\mu\text{m}$  或更小 (例如, 约 100  $\mu\text{m}$  ~ 约 500  $\mu\text{m}$ , 优选约 100  $\mu\text{m}$  ~ 约 400  $\mu\text{m}$ )。

[0247] 相对于每 100 重量份的所述微粒 B, 微粒 B 所含有的药物活性成分的比例例如为 1 ~ 50 重量份, 优选为 2 ~ 20 重量份。

[0248] 在本发明制剂的微粒 A 和微粒 B 中的药物活性成分可以相同。在这种情况下, 所述药物活性成分的重量比为 1:10 ~ 10:1。

[0249] 当所述药物活性成分如 PPI 等对酸不稳定时, 优选加入碱性无机盐以在所述制剂中稳定该药物活性成分。所述碱性无机盐的实例包括与微粒 A 相同的那些。

[0250] 可以根据所述碱性无机盐的种类来适当地确定所用碱性无机盐的量, 相对于所述药物活性成分, 例如为 0.3 ~ 200wt%, 优选 1 ~ 100wt%, 更优选 10 ~ 50wt%, 最优选 20 ~ 40wt%。

[0251] 所述微粒 B 可以包含具有或不具有药物活性成分的核。所述核类似于微粒 A 所包含的非活性载体。

[0252] 为了掩盖味道和气味、以及为了肠溶性性能或持续释放的目的, 所述核通过药物活性成分包衣等, 并且可通过本身已知的方法来进行包衣。这里的所述包衣剂 (coating agent) 的实例包括含水肠溶性聚合物基料, 例如羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物 [例如, Eudragit L30D-55 (商品名; Evonik Roehm 生产)、Kollicoat MAE30DP (商品名; BASF 生产)、POLYQUID PA30 (商品名; Sanyo Chemical Industry 生产) 等]、甲基丙烯酸 - 丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (例如 Eudragit FS30D 等)、羧甲基乙基纤维素、虫胶等; 持续释放物质如甲基丙烯酸共聚物 (例如, Eudragit NE30D (商品名)、Eudragit RL30D (商品名)、Eudragit RS30D (商品名) 等) 等; 水溶性聚合物; 增塑剂如柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、乙酰化单甘油酯、三乙酸甘油酯、蓖麻油等。

[0253] 上述这些可以以一种或多种的混合物形式使用。

[0254] 本发明中微粒 B 的具体实例包括其中在所述核粒上形成肠溶性包衣层的形式, 所述核粒包含所述药物活性成分。本发明中的微粒 B 中的肠溶性包衣层包含选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸 - 丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧甲基乙基纤维素和虫胶中的一种或多种含水聚合物基料。

[0255] 作为所述在微粒 B 中的肠溶性包衣层, 优选甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物

(例如 Eudragit L30D-55) 与甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如 Eudragit FS30D) 的混合聚合物。所述甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物与所述甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物的优选混合比为 0~85:100~15, 优选 70~85:30~15, 以重量比计。

[0256] 所述微粒 B 优选为 pH 依赖型控制释放微粒包含通过包含聚合物物质的控制释放膜包衣的药物活性成分, 所述聚合物物质在 pH 6.0 以上且 pH 7.5 以下溶解。所述控制释放膜通常隔着中间包衣层而形成在所述核粒上, 和相对于包衣有所述中间包衣层的微粒, 在控制释放膜中的所述聚合物物质的含量为约 10~约 70wt%, 优选为约 15~约 65wt%, 更优选为约 20~约 60wt%。通过控制所述聚合物物质的含量, 该微粒 B 的药物活性成分的释放能力可以得到控制, 结果可以比所述微粒 A 释放的更快。

[0257] 所述微粒 B 的肠溶性包衣层可以含有通常在 pH 5.0 以上且 pH 6.0 以下溶解的聚合物物质。结果, 微粒 B 比微粒 A 释放的更快。

[0258] 优选组合使用含水肠溶性聚合物基料和持续释放基底, 以及需要时的增塑剂来形成所述肠溶性包衣层。

[0259] 优选作为含水肠溶性聚合物基料的为甲基丙烯酸酯-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯聚合物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和羧甲基乙基纤维素。

[0260] 所述本发明微粒 B 的肠溶性包衣层可以包含持续释放基底。所述持续释放基底优选为甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物或乙基纤维素。

[0261] 相对于每 100 重量份的所述含水肠溶性聚合物基料, 所用的上述持续释放基底的量为约 5~约 30 重量份, 优选为约 5~约 15 重量份。

[0262] 所述微粒 B 可以通过已知的造粒方法来制备, 如在微粒 A 中所述。

[0263] 所述“造粒方法”包括例如旋转造粒方法(例如离心辊造粒等)、流化床造粒(例如旋转流化床造粒、流化造粒等)、搅拌造粒等。其中, 优选流化床造粒方法, 更优选旋转流化床造粒方法。

[0264] 所述“旋转造粒方法”的具体实例包括使用 Freund 公司等生产的“CF 装置”的方法。所述“旋转流化床造粒方法”的具体实例包括使用“SPIR-A-FLOW”、Powrex Corporation 生产的“multi plex”, Fuji Paudal Co., Ltd. 生产的“New-Marumerizer”等的方法。根据造粒机的种类可适当地选择喷雾混合物的方法, 例如可以为顶部喷雾法、底部喷雾法、切向喷雾法等任何一种。其中, 优选切向喷雾法。

[0265] 更具体地, 例如使用 JP-A-5-092918 中描述的制备方法(包衣方法), 和通过使用药物活性成分(例如对酸不稳定的药物活性成分)和需要时的碱性无机盐、粘合剂、润滑剂、赋形剂、水溶性聚合物等来包衣包含结晶纤维素和乳糖的核的方法, 获得包含所述药物活性成分的核粒。

[0266] 作为所述碱性无机盐、粘合剂、润滑剂和赋形剂, 可使用上述的那些物质等。

[0267] 尽管所述核可以包含药物活性成分, 但因为包含药物活性成分的包衣层可以控制所述药物活性成分的释放能力, 因此所述核可以不包含药物活性成分。

[0268] 为了使包衣量的变化最小, 优选所述核为尽可能均匀的球形。

[0269] 所述包衣层与所述核的比例可以在能够控制所述药物活性成分的溶解性能和所

述组合物的粒度的范围内进行选择,相对于每 100 重量份的所述核,通常例如为约 50 ~ 约 400 重量份。

[0270] 可通过多个包衣层来形成所述包衣层。可以适当地选择不同包衣层的组合如不含药物活性成分的包衣层、基料用包衣层、肠溶性包衣层等来形成多个包衣层。

[0271] 对于所述核的包衣来说,例如可以使用上述药物活性成分和水溶性聚合物的混合物。所述混合物可为溶液或分散体,其可以使用水或有机溶剂如乙醇等,或它们的混合物来制备。

[0272] 尽管所述混合物中的水溶性聚合物的浓度取决于药物活性成分和添加剂的比例,其通常为约 0.1 ~ 约 50wt%,优选为约 0.5 ~ 约 10wt%,从而可以保持药物活性成分对核的结合力,以及保持所述混合物的粘度以防止可加工性能的降低。

[0273] 当所述包衣层包含多层时,通过选择所述水溶性聚合物的含量,或选择混合物的粘度等级,或使用药物活性成分与其它添加剂的比例不同的混合物进行连续包衣,可以使所述药物活性成分的浓度在每个层中连续或逐渐地改变。在这种情况下,可以使用包含约 0.1 ~ 约 50 重量%范围外的水溶性聚合物的混合物来完成包衣,只要包衣层总计含有约 0.1 ~ 约 50 重量%的所述水溶性聚合物即可。此外,包含多层的所述包衣层可以包含通过已知方法形成的不活性膜层,从而使得所述不活性膜层可阻断包含所述药物活性成分的各个层。

[0274] 当使用不相容的两种或多种药物活性成分时,可以使用每种药物活性成分的各自混合物来同时或单独包衣所述核。

[0275] 所述包衣的核是干燥的,然后通过筛以得到具有均匀粒度的核粒。所述核粒的形状通常对应于所述核,因此可以获得几乎为球状的组合物。作为所述筛,例如可使用 No. 50 (300  $\mu$ m) 圆筛。通过选择通过所述 No. 50 圆筛的颗粒而得到所述核粒。

[0276] 根据与上述造粒法相同的方式,通过肠溶性包衣层包衣核粒来制备上述微粒,从而保护了所述药物活性成分或提供肠溶解性。如果需要,可以进一步用水溶性糖醇(优选甘露醇)来包衣所述微粒。当通过水溶性糖醇包衣时,可以改善包含所述微粒的口腔崩解片剂的强度。

[0277] 例如,所述肠溶性包衣层包含例如,上述含水肠溶性聚合物基料、持续释放基料、增塑剂等的组合,以及优选为具有厚度约 20 ~ 约 70  $\mu$ m,优选约 30 ~ 约 50  $\mu$ m,且包衣了包含所述药物活性成分的组合物的整个表面的层。因此,当所述组合物的粒径较小时,则在整个微粒中的肠溶性包衣层的重量百分数也越高。在本发明所述的微粒中,所述肠溶性包衣层约占所述整个微粒的约 30 ~ 约 70 重量%,优选约 50 ~ 约 70 重量%。

[0278] 所述肠溶性包衣层可以由多个层(例如 2 ~ 3 层)形成。包衣方法的实例包括用包含聚乙二醇的肠溶性包衣层包衣组合物进行包衣,用包含柠檬酸三乙酯的肠溶性包衣层包衣组合物进行包衣,以及然后用包含聚乙二醇的肠溶性包衣层进行包衣。

[0279] 如在微粒 A 中所述的,微粒 B 的最外层也可以通过包含聚合物的包衣来进行包衣,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。可以通过与用于上述微粒 A 的类似方法,用包含聚合物的包衣层包衣所述最外层,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜。

[0280] 可根据药物领域中的常规方法来制备本发明所述的固体制剂(例如片剂)。

[0281] 上述这样的方法包括,例如包含如下方法:将上述微粒(单一微粒,或2~3种微粒如上述微粒A和微粒B等)和“添加剂”进行掺合,以及成型,必要时随后进行干燥。具体列举的方法是包含将所述微粒和所述添加剂,必要时与水进行掺合,以及成型,必要时随后进行干燥的方法。

[0282] 可通过任何常规的掺合工艺如混合、捏合、成粒等来实施所述“掺合过程”。例如可使用如立式造粒机GV10(Powrex公司生产)、通用捏合机(Hata Iron Works Co.,Ltd.生产)、流化床涂布机LAB-1和FD-3S(Powrex公司生产)、V-型混合器、转鼓混合器等装置来实施上述“掺合过程”。

[0283] 通过湿法压片的制备方法优选是JP-A-5-271054等中描述的方法。也可以通过在湿润后干燥来进行制备。所述方法优选是JP-A-9-48726、JP-A-8-291051等中描述的方法。换言之,通过压片之前或之后的湿润和随后的干燥,可有效地增大硬度。

[0284] 当所述固体制剂是片剂时,例如可在约0.5~约3吨/cm<sup>2</sup>,优选约1~约2吨/cm<sup>2</sup>的压力下通过冲压和使用单冲压片机(single punch tableting machine)(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.生产)、旋转压片机(KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.生产)等来完成“成型”。

[0285] 可以通过通常用来干燥制剂的任何方法如真空干燥、流化床干燥等来完成所述“干燥”。

[0286] 作为与微粒相掺合的所述添加剂,例如可使用水溶性糖醇、结晶纤维素或L-HPC。可以通过进一步加入和混合粘合剂、酸化剂、泡腾剂、人工甜味剂、调味剂、润滑剂、着色剂、稳定剂、赋形剂、崩解剂等,和然后加压成型所述混合物来制备用于口服的所述口腔崩解固体制剂。另外,可将所述药物活性成分在水中的分散体置于模具(例如PTP成型槽)中,用冷冻干燥机或循环干燥机进行干燥,以及然后进行热密封以获得成型片剂。

[0287] 术语“水溶性糖醇”是指当将1g所述糖醇加入水中并然后在20℃下每5分钟剧烈摇动30秒时,在约30分钟以内需要少于30ml水溶解糖醇。

[0288] 所述“水溶性糖醇”的实例包括甘露醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、氢化淀粉的水解产物、木糖醇、还原帕拉金糖(reduced palatinose)、赤藓醇等。所述“水溶性糖醇”的优选实例包括甘露醇、木糖醇和赤藓醇。所述水溶性糖醇可以为适当比例的两种或多种糖醇的混合物。通常通过用酵母等发酵作为原料的葡萄糖而得到的赤藓醇。在本发明中,使用粒度为50筛目或更小的赤藓醇。所述赤藓醇可商业购得(Nikken Chemicals Co.,Ltd.等)。

[0289] 基于100重量份的整个制剂,所述“水溶性糖醇”的量通常为约3~约50重量份,优选为约5~约30重量份。

[0290] 所述“结晶纤维素”可以通过 $\alpha$ -纤维素的部分解聚,随后纯化而获得。所述“结晶纤维素”也可以包括微晶纤维素。所述结晶纤维素的具体实例包括Ceolus KG 801、Ceolus KG 802、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH301、Avicel PH 302、Avicel RC-591(结晶纤维素/羧甲基纤维素钠)等。优选的是被称为高相容微晶纤维素的结晶纤维素,其包括Ceolus KG 801和Ceolus KG 802。这些结晶纤维素可以单独使用,或组合两种或多种使用。这些结晶纤维素可以商业购得(Asahi Kasei Corporation)。

[0291] 可将所述结晶纤维素以约3~约50重量份,优选约5~约40重量份,最优选约5~约20重量份的量并入到100重量份的整个制剂中。

[0292] 作为所述“低取代羟丙基纤维素”,可列举LH-11、LH-21、LH-22、LH-B1、LH-31、



LH-32、LH-33 等。这些低取代羟丙基纤维素可作为商业产品 [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产] 而得到。

[0293] 相对于每 100 重量份的整个所述制剂,所述低取代羟丙基纤维素的加入比例为约 1 ~ 约 50 重量份,优选为约 3 ~ 约 40 重量份,最优选为约 3 ~ 约 20 重量份。

[0294] 相对于每 100 重量份的整个所述制剂,通常以约 1 ~ 约 50 重量份,优选约 1 ~ 约 40 重量份,更优选约 1 ~ 约 20 重量份的比例加入作为除微粒以外的添加剂的所述 L-HPC,其具有 HPC 基含量为 5.0 ~ 7.0wt% 或 7.0 ~ 9.9%,从而在口腔中提供了充分的崩解性能和充分的制剂强度。

[0295] 所述粘合剂的实例包括羟丙基纤维素、HPMC、结晶纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯树胶粉末、明胶、支链淀粉 (pullulan) 等。可以使用两种或多种这些粘合剂的适当比例的混合物。当结晶纤维素用作所述粘合剂时,可以获得具有较高强度并保持了优异的口腔快速崩解性能的固体制剂。所述结晶纤维素可以通过  $\alpha$ -纤维素的部分解聚,然后纯化而得到。所述“结晶纤维素”也可以包括称为微晶纤维素的纤维素。所述结晶纤维素的具体实例包括 Ceolus KG 801、Ceolus KG 802、Avicel PH 101、Avicel PH 102、Avicel PH 301、Avicel PH 302、Avicel RC-591NF (结晶纤维素 / 羧甲基纤维素钠)、Avicel RC-591 (结晶纤维素 / 羧甲基纤维素钠) 等。优选的是被称为高相容微晶纤维素的纤维素,其包括 Ceolus KG 801 和 Ceolus KG 802。这些结晶纤维素可以单独使用,或组合两种或多种使用。这些结晶纤维素可商业购得 (Asahi Kasei Corporation)。在固体制剂未包含微粒的情况下,基于 100 重量份的整个制剂,所述结晶纤维素的使用量例如为约 1 ~ 约 50 重量份,优选约 2 ~ 约 40 重量份,进一步优选约 2 ~ 约 20 重量份。

[0296] 所述酸化剂的实例包括柠檬酸 (无水柠檬酸)、酒石酸、苹果酸等。

[0297] 所述泡腾剂的实例包括碳酸氢钠等。

[0298] 所述人工甜味剂的实例包括糖精钠、甘草酸二钾、天冬甜素、蔗糖素 (sucralose)、丁磺氨 -K、甜叶菊、奇甜蛋白等。

[0299] 所述调味剂可为合成或天然的,其实例包括柠檬、柠檬莱姆 (lemon lime)、橙子、薄荷醇、草莓等。

[0300] 所述润滑剂的实例包括硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。当聚乙二醇用作所述润滑剂时,可以得到其中药物活性成分随时间的降解被抑制的稳定固体制剂。在这种情况下,基于 100 重量份的整个制剂,聚乙二醇的使用量为约 0.01 ~ 约 10 重量份,优选约 0.1 ~ 约 5 重量份。

[0301] 所述着色剂的实例包括食用染料如食品 Yellow No. 5、食品 Red No. 2 和食品 Blue No. 2;食用色淀类染料、氧化铁等。

[0302] 所述稳定剂的实例包括碱性药物活性成分情况下的碱性物质,以及酸性药物活性成分情况下的酸性物质。

[0303] 所述赋形剂的实例包括乳糖、白糖、D-甘露醇 ( $\beta$ -D-甘露醇等)、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸、二氧化钛等。

[0304] 所述崩解剂的实例包括被称为超级崩解剂的如交聚维酮 [ISP Inc. (USA) 或 BASF (德国) 生产]、交联羟甲基纤维素钠 (FMC-Asahi Kasei Corporation) 和羟甲基纤维素钙 (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.);羟丙基纤维素、L-HPC;羧甲基淀粉钠 (Matsutani

Chemical Industry Co., Ltd.) ;玉米淀粉等。其中,优选使用交聚维酮。可使用以适当比例的作为混合物的两种或多种上述这些崩解剂。

[0305] 所述交聚维酮可以为涉及 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮均聚物的任何交联聚合物,包括聚乙烯聚吡咯烷酮 (PVPP) 和 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮均聚物,以及通常使用具有的分子量为 1,000,000 或更高的交聚维酮。市购的交聚维酮的具体实例包括交联的聚维酮、Kollidon CL [BASF (德国) 生产]、Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、INF-10 [ISP Inc. (USA) 生产]、聚乙烯吡咯烷酮、PVPP、1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮均聚物等。

[0306] 这些崩解剂可以单独使用,或组合两种或多种这些崩解剂使用。例如交聚维酮可以单独使用或与其它崩解剂组合使用。

[0307] 基于 100 重量份的整个制剂,所述崩解剂的使用量例如为约 0.1 ~ 约 20 重量份,优选约 1 ~ 约 10 重量份,进一步优选约 3 ~ 约 7 重量份。

[0308] 优选地,所述本发明制剂不包含酸中和剂。

[0309] 原料粉末和颗粒可以在室温下进行冲压,或在室温以上的温度下(约 25 ~ 约 40°C) 条件下进行热压片。在本说明书中,“室温”是指其中在常规片剂生产中进行压片的房间中的温度,其通常为约 20°C ~ 约 25°C。

[0310] 本发明所述固体制剂包含优选具有平均粒径为约 500  $\mu\text{m}$  或更小的微粒,以及所述固体制剂可以通过冲压平均粒径为约 500  $\mu\text{m}$  或更小的微粒而制得。

[0311] 本发明所述制剂的剂型优选为片剂(口腔崩解片剂、水中崩解片剂)。特别优选为口腔快速崩解片剂。

[0312] 为便于控制给药,片剂如口腔崩解片剂等具有的直径为约 6.5 ~ 约 20mm,优选为约 8 ~ 约 14mm。

[0313] 当制剂包含两种或多种(优选 2 ~ 3 种)具有不同药物活性成分释放速度的微粒时,对每个微粒和其它添加剂的含量并没有特别地限制,只要其大小容易摄取即可。

[0314] 包含 (1) 微粒 A 和 (2) 微粒 B 的所述本发明固体制剂可进一步包含添加剂,所述微粒 A 显示出药物活性成分的控制释放,其被包含聚合物的包衣层所包衣,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约 100 ~ 约 700% 的流延膜,所述微粒 B 具有与 (1) 微粒的药物活性成分释放速度不同的药物活性成分释放速度。在这种情况下,相对于整个制剂,优选制剂包含约 10 ~ 约 50wt% 的微粒 A、约 10 ~ 约 30wt% 的微粒 B 和约 20 ~ 约 80wt% 的添加剂。

[0315] 作为所述用于包含微粒 A 和微粒 B 的上述固体制剂的添加剂,可列举上述的那些添加剂。特别地,优选使用水溶性糖醇、崩解剂等。所述水溶性糖醇和崩解剂的定义、具体实例、含量等均如上所述。

[0316] 当包含 30mg 药物活性成分时,本发明所述的固体制剂的总重量为约 1000mg 或更少,优选为约 300 ~ 约 900mg。

[0317] 本发明所述制剂的口腔崩解时间(在健康成年男人或妇女的口腔中,直到单独用唾液将固体制剂完全崩解的时间)通常在约 90 秒以内,优选在约 1 分钟以内,更优选为约 5 ~ 约 50 秒,进一步优选为约 5 ~ 约 40 秒,特别优选为约 5 ~ 约 35 秒。

[0318] 本发明所述制剂在水中的崩解时间通常在约 90 秒以内,优选在约 1 分钟以内,更优选为约 5 ~ 约 40 秒,进一步优选为约 5 ~ 约 30 秒,特别优选为约 5 ~ 约 25 秒。

[0319] 本发明所述制剂的强度(用片剂硬度计测量的值)通常为约 10N ~ 约 150N(约

1kg ~ 约 15kg)。

[0320] 本发明所述固体制剂可以不用水或与水一起进行给药。给药方法的实例包括 (1) 包含将本发明制剂含于口中且未直接吞咽所述制剂,然后用少量水或不需要水通过唾液在口腔中溶解或崩解所述制剂的方法,和 (2) 包含与水一起直接吞咽制剂的方法。任选地,本发明所述的片剂可用水溶解或崩解,然后进行给药。

[0321] 所述固体制剂的剂量取决于药物活性成分、给药对象、疾病种类等,以及可以从药物活性成分的剂量是有效量的范围中选择所述固体制剂的剂量。

[0322] 例如,当所述药物活性成分为兰索拉唑时,本发明所述固体制剂可用于治疗和预防消化性溃疡(例如,胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合处溃疡、佐-埃(Zollinger-Ellinson)综合征等)、胃炎、反流性食管炎、有症状的胃食管反流病(有症状的GERD)等;可用于消除幽门螺杆菌或帮助消除幽门螺杆菌(*H. pylori*);用于抑制由于消化性溃疡、急性应激溃疡或出血性胃炎引起的上消化道流血;用于抑制由于侵入性应激(由于手术后需要集中控制的大手术、或脑血管障碍、头部损伤、多器官衰竭或需要特护的大面积烧伤而导致的应激)引起的上消化道流血;用于治疗 and 预防由非甾体抗炎剂而引起的溃疡;用于治疗 and 预防手术后应激引起的胃酸过多和溃疡;用于麻醉之前的给药等。对于每个成年人(60kg 体重),所述制剂的剂量为约 0.5 ~ 约 1500mg/天,优选为约 5 ~ 约 500mg/天,更优选为约 5 ~ 约 150mg/天的兰索拉唑或光学异构体。兰索拉唑或其旋光体可与其它药剂(抗癌剂、抗菌剂等)组合使用。特别地,与选自红霉素抗生素(例如克拉霉素等)、青霉素抗生素(例如阿莫西林等)和咪唑化合物(例如甲硝唑等)的抗菌剂组合使用可提供根除幽门螺杆菌的优异效果。

[0323] 当PPI如兰索拉唑、其旋光体等用作本发明所述制剂的药物活性成分时,期望能够控制释放的制剂在服用后0.5小时于胃中获得平均pH为4以上,并且保持pH为4以上14小时或更长。

[0324] 本发明所述制剂例如为包含R-兰索拉唑或其盐作为药物活性成分的制剂,当将30mg所述药物活性成分通过口腔给药时,可以在约5小时内达到最高的血药浓度并且维持血药浓度100ng/mL以上达约4小时或更长。

[0325] 当所述药物活性成分为伏格列波糖时,本发明所述制剂可用来治疗和预防肥胖、脂肪过多、高脂血、糖尿病等,且对于成年人(60kg 体重)来说,以伏格列波糖计,其剂量为约0.01 ~ 约30mg/天,优选为约0.01 ~ 约10mg/天,更优选为约0.1 ~ 约3mg/天。所述片剂可以一天给药一次或一天分2 ~ 3份来进行给药。

[0326] 本发明提供了抑制微粒破裂的方法,所述微粒控制释放药物活性成分,其包括在通过将所述微粒与添加剂进行压片而得到口腔崩解片剂的过程中,该方法包含在生产所述片剂的过程中通过包含聚合物的包衣层包衣所述微粒,所述聚合物提供具有断裂时的伸长率为约100 ~ 约700%的流延膜。根据该方法,可以防止所述药物活性成分的苦味的掩蔽效应降低和由于微粒的破裂而导致的耐酸性降低。

## 实施例

[0327] 下面通过参考制备例、实施例、对比例和实验例,对本发明进行详细描述,上述例子不用于限定本发明。

[0328] 用于下述实施例和对比例中的组分是与日本药典第 15 版相适应的产品。除非另作说明,以下使用的%是指 wt%。在下述实施例和对比例中,化合物 X 是 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。通过下述测试方法测定在所述实施例中获得的片剂的性质。

[0329] (1) 硬度测试

[0330] 使用片剂硬度计 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 生产) 测量片剂硬度。该测试进行 10 次并显示其平均值。

[0331] (2) 在口腔中的崩解测试

[0332] 测定了在口腔中单独通过唾液来完全崩解片剂所需的时间。四个对象进行了该测试并显示其平均值。

[0333] 制备例 1

[0334] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0335] 如下制备了用作控制释放微粒 A 的核的核粒。将羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 60g) 溶解在纯水 (780g) 中,将低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 30g) 和碳酸镁 (60g) 分散在该溶液中。将化合物 X (180g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (1110g) 的预定量 (971g) 施用到乳糖-结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 150g) 上。包衣条件为:入口温度约 37°C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 (exhaust air gauge) 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 300rpm, 喷雾速度约 3g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。包衣完成后,将所获得的微粒在 40°C 真空干燥 16 小时,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 500 μm 的核粒。

[0336] [药物活性成分包衣的微粒的组成 (85mg)]

[0337]

乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙甲纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0338] 制备例 2

[0339] 制备中间层包衣的微粒

[0340] 使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 1 中得到的所述药物活性成分包衣的微粒,并直接进行干燥得到具有下面组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 39.5g) 和甘露醇 (39.5g) 溶解在纯水 (620.4g) 中,并在所得溶液中分散二氧化钛 (11.3g)、滑石 (16.9g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 28.2g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (755.8g) 的预定量 (661g) 施用到药物活性成分包衣的微粒 (400g) 上,该微粒在制备例 1 中获得。包衣条件为:入口温度约 60°C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>,

排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 300rpm, 喷雾速度约 2.5g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。包衣完成后, 将所获得的微粒在 40℃ 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 500 μm 的中间层包衣的微粒。

[0341] [中间层包衣的微粒的组成 (110mg)]

[0342]

<b>药物活性成分包衣的微粒(制备例 1)</b>	<b>85 mg</b>
<b>羟丙甲纤维素</b>	<b>7 mg</b>
<b>低取代羟丙基纤维素</b>	<b>5 mg</b>
<b>滑石</b>	<b>3 mg</b>
<b>二氧化钛</b>	<b>3 mg</b>
<b>甘露醇</b>	<b>7 mg</b>
<b>总计</b>	<b>110 mg</b>

[0343] 制备例 3

[0344] 制备肠溶性微粒

[0345] 将甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit S100, Evonik Roehm 生产) (184.8g) 和柠檬酸三乙酯 (37.2g) 溶解在纯水 (283.2g) 和无水乙醇 (2545g) 的混合物中, 并将滑石 (92.4g) 分散在所得溶液中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (3142.6g) 的预定量 (2749g) 施用到中间层包衣的微粒 (220g) 上, 该微粒在制备例 2 中获得。包衣条件为: 入口温度约 35℃, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 300rpm, 喷雾速度约 2.0g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。结果, 形成了以 pH 依赖方式 (药物活性成分在确定 pH 以上的环境中释放) 溶解的控制释放膜。将所获得的微粒在 40℃ 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 500 μm 的肠溶性微粒。

[0346] [肠溶性微粒的组成 (240.9mg)]

[0347]

<b>中间层包衣的微粒(制备例 2)</b>	<b>110 mg</b>
<b>甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物</b>	<b>77 mg</b>
<b>滑石</b>	<b>38.5 mg</b>
<b>柠檬酸三乙酯</b>	<b>15.4 mg</b>
<b>总计</b>	<b>240.9 mg</b>

[0348] 制备例 4

[0349] 制备聚合物包衣的微粒

[0350] 将纯水 (190g) 加热到 80℃, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (1.84g)、单硬脂酸甘油酯 (4.6g) 和柠檬酸三乙酯 (4.6g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (307g) 中并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述

包衣溶液 (508.04g) 的预定量 (116g) 施用在制备例 3 中得到的肠溶性微粒 (200g) 上。包衣条件为:入口温度约 32℃,喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>,排气表 100, BED 压力约 250mmHg,转速约 300rpm,喷雾速度约 2.0g/分钟,喷雾枪位于下部的侧面。将所获得的微粒在 40℃真空干燥 16 小时,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 500 μm 的聚合物包衣的微粒。

[0351] [聚合物包衣的微粒的组成 (267.87mg)]

[0352]

肠溶性微粒(制备例 3)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	24.09 mg
聚山梨醇酯 80	0.48 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2 mg
柠檬酸三乙酯	1.2 mg
总计	267.87 mg

[0353] 制备例 5

[0354] 制备外层组分粒状粉末 (granulated power)

[0355] 将甘露醇 (414g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 60g) 和交聚维酮 (30g) 进料到流化床造粒机 (LAB-1, POWREX 公司生产) 中,以及边喷雾甘露醇 (24g) 在纯水 (136g) 中的水溶液边将它们造粒,并干燥得到外层组分粒状粉末 (573g)。

[0356] 实施例 1

[0357] 制备口腔崩解固体制剂

[0358] 将制备例 4 中获得的所述聚合物包衣的微粒 (54.0g)、制备例 5 中获得所述外层组分粒状粉末 (58.8g) 和硬脂酸镁 (1.2g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用 Autograph (商品名, SHIMADZU 公司生产) 将所得的混合粉末 (114g) 进行压片以 (每片 565.5mg, 13mmΦ 冲孔, 与斜口平对, 压片压力 20kN/cm<sup>2</sup>) 得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (565.5mg)。

[0359] 制备例 6

[0360] 制备聚合物包衣的微粒

[0361] 将纯水 (190g) 加热到 80℃,并在其中分散聚山梨醇酯 80 (1.68g)、单硬脂酸甘油酯 (4.2g) 和柠檬酸三乙酯 (8.4g)。将悬浮液冷却到室温,加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (280g) 中并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (484.28g) 的预定量 (121g) 施用在制备例 3 中得到的肠溶性微粒 (200g) 上。包衣条件为:入口温度约 32℃,喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>,排气表 100, BED 压力约 250mmHg,转速约 300rpm,喷雾速度约 2.0g/分钟,喷雾枪位于下部的侧面。将所获得的微粒在 40℃真空干燥 16 小时,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 500 μm 的聚合物包衣的微粒。

[0362] [聚合物包衣的微粒的组成 (269.08mg)]

[0363]

肠溶性微粒(制备例 3)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	24.09 mg
聚山梨醇酯 80	0.48 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2 mg
柠檬酸三乙酯	2.41 mg
总计	269.08 mg

[0364] 实施例 2

[0365] 制备口腔崩解固体制剂

[0366] 将制备例 6 中获得的所述聚合物包衣的微粒 (54.0g)、制备例 5 中获得所述外层组分粒状粉末 (58.8g) 和硬脂酸镁 (1.2g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用 Autograph (商品名, SHIMADZU 公司生产) 将所得的混合粉末 (568.0mg) 进行压片 (每片 568.0mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 20kN/cm<sup>2</sup>) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (568.0mg)。

[0367] 制备例 7

[0368] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0369] 如下制备了用作控制释放微粒 B 的核的核粒。将羟丙基纤维素 (HPC-L, 50g) 和甘露醇 (37.5g) 溶解在纯水 (640g) 中, 将滑石 (37.5g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 25g) 和碳酸镁 (50g) 分散在该溶液中。将化合物 X (75g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (915g) 的预定量 (793g) 施用到乳糖-结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 130g) 上。包衣条件为: 入口温度约 40 $^{\circ}$ C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 300rpm, 喷雾速度约 6g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。包衣完成后, 将所获得的微粒在 40 $^{\circ}$ C 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 $\mu$ m ~ 500 $\mu$ m 的核粒。

[0370] [药物活性成分包衣的微粒的组成 (85mg)]

[0371]

乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
---------------------------	-------

[0372]

化合物 X	15 mg
甘露醇	7.5 mg
滑石	7.5 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙基纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0373] 制备例 8

[0374] 制备中间层包衣的微粒

[0375] 使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 7 中获得的所述药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥得到具有以下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (取代型 2910, 16.8g) 和甘露醇 (16.8g) 分散在纯水 (540g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (7.2g)、滑石 (7.2g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 12g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (600g) 的预定量 (500g) 施用到药物活性成分包衣的微粒 (170g) 上, 该微粒在制备例 7 中获得。包衣条件为: 入口温度约 60°C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 300rpm, 喷雾速度约 2.5g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。包衣完成后, 将所获得的微粒在 40°C 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 μm ~ 500 μm 的中间层包衣的微粒。

[0376] [中间层包衣的微粒的组成 (110mg)]

[0377]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 7)	85 mg
羟丙甲纤维素	7 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化钛	3 mg
甘露醇	7 mg
总计	110 mg

[0378] 制备例 9

[0379] 制备肠溶性微粒

[0380] 将单硬脂酸甘油酯 (2.4g)、聚山梨醇酯 80 (0.72g) 和氧化铁 (0.05g) 加入到纯水 (73.7g) 中, 并将混合物在均质混匀机 (T. K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 生产) 中加热到 70°C, 并冷却到室温以得到单硬脂酸甘油酯乳液。将聚乙二醇 6000 (4.08g) 和柠檬酸 (0.05g) 溶于纯水 (50g) 中, 并加入甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (122.08g) 和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物分散体



(Eudragit NE30D, Evonik Roehm 生产) (13.6g)。将单硬脂酸甘油酯乳液加入到所得溶液中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (266.68g) 的预定量 (111.1g) 施用到中间层包衣的微粒 (110g) 上, 该微粒在制备例 8 中获得。包衣条件为: 入口温度约 35°C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 150rpm, 喷雾速度约 2.0g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。结果, 形成了控制释放膜。将所获得的微粒在 40°C 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 μm ~ 500 μm 的肠溶性微粒。

[0381] [ 肠溶性微粒的组成 (130mg) ]

[0382]

中间层包衣的微粒(制备例 8)	110 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	15.26 mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	1.7 mg
聚乙二醇 6000	1.7 mg
单硬脂酸甘油酯	1.0 mg
聚山梨醇酯 80	0.3 mg
柠檬酸	0.02 mg
氧化铁	0.02 mg
总计	130 mg

[0383] 制备例 10

[0384] 制备肠溶性微粒

[0385] 将单硬脂酸甘油酯 (14.4g)、聚山梨醇酯 80 (4.32g) 和氧化铁 (0.29g) 加入到纯水 (470g) 中, 并将混合物在均质混匀机 (T. K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 生产) 中加热到 70°C, 并冷却到室温以得到单硬脂酸甘油酯乳液。将柠檬酸三乙酯 (44.88g) 和柠檬酸 (0.12g) 溶解于纯水 (319.4g) 中, 并加入甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (672g) 和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 生产) (74.64g)。将单硬脂酸甘油酯乳液加入到所得溶液中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (1600.05g) 的预定量 (666.7g) 施用到制备例 9 中得到的肠溶性微粒 (130g) 上。包衣条件为: 入口温度约 35°C, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 150rpm, 喷雾速度约 2.0g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。结果, 形成了控制释放膜。将所获得的微粒在 40°C 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 μm ~ 500 μm 的肠溶性微粒。

[0386] [ 肠溶性微粒的组成 (250mg) ]

[0387]

肠溶性微粒(制备例 9)	130 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	84 mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	9.33 mg
柠檬酸三乙酯	18.7 mg
单硬脂酸甘油酯	6.0 mg
聚山梨醇酯 80	1.8 mg
柠檬酸	0.05 mg
氧化铁	0.12 mg
总计	250 mg

[0388] 制备例 11

[0389] 制备肠溶性微粒

[0390] 将单硬脂酸甘油酯 (1.2g)、聚山梨醇酯 80 (0.36g) 和氧化铁 (0.02g) 加入到纯水 (36.8g) 中,并将混合物在均质混匀机 (T. K. AUTOHOMOMIXER, Tokushu Kika Kogyo 生产) 中加热到 70℃,并冷却到室温以得到单硬脂酸甘油酯乳液。将聚乙二醇 6000 (2.04g) 和柠檬酸 (0.02g) 溶解于纯水 (25g) 中,并加入甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (61.04g) 和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit NE30D, Evonik Roehm 生产) (6.8g)。将单硬脂酸甘油酯乳液加入到所得溶液中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (133.28g) 的预定量 (55.53g) 施用到制备例 10 中得到的肠溶性微粒 (250g) 上。包衣条件为:入口温度约 35℃,喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>,排气表 100, BED 压力约 250mmHg,转速约 150rpm,喷雾速度约 2.0g/分钟,喷雾枪位于下部的侧面。结果,形成了控制释放膜。将所获得的微粒在 40℃真空干燥 16 小时,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 μm ~ 500 μm 的肠溶性微粒。

[0391] [肠溶性微粒的组成 (260mg)]

[0392]

肠溶性微粒(制备例 10)	250 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	7.63 mg
甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物	0.85 mg
聚乙二醇 6000	0.85 mg
单硬脂酸甘油酯	0.5 mg
聚山梨醇酯 80	0.15 mg
柠檬酸	0.01 mg
氧化铁	0.01 mg
总计	260 mg

[0393] 制备例 12

[0394] 制备甘露醇外包衣的肠溶性微粒

[0395] 将甘露醇 (24g) 溶解在纯水 (216g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (SPIR-A-FLOW, Freund 公司生产) 将上述包衣溶液 (240g) 的预定量 (100g) 施用到制备例 11 中获得的所述肠溶性微粒 (260g) 上。包衣条件为:入口温度约 40℃, 喷雾气压约 1kgf/cm<sup>2</sup>, 排气表 100, BED 压力约 250mmHg, 转速约 150rpm, 喷雾速度约 3.0g/分钟, 喷雾枪位于下部的侧面。外包衣了甘露醇。将所获得的微粒在 40℃真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 125 μm ~ 500 μm 的最外层包衣的微粒。

[0396] [甘露醇外包衣的肠溶性微粒的组成 (270mg)]

[0397] 肠溶性微粒 (制备例 11) 260mg

[0398] 甘露醇 10mg

[0399] 总计 270mg

[0400] 制备例 13

[0401] 制备外层组分粒状粉末

[0402] 将甘露醇 (401g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 60g)、结晶纤维素 (60g) 和交联维酮 (30g)、无水柠檬酸 (6g)、天冬甜素 (6g) 和调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (0.9g) 装料到流化床造粒机 (LAB-1, POWREX 公司生产) 中, 并边喷雾甘露醇 (24g) 在纯水 (136g) 中的水溶液, 边将它们造粒, 并干燥以得到外层粉末 (588g)。进一步加入硬脂酸镁 (12g), 并将所述混合物在袋子中进行混合以得到外层组分粒状粉末 (600g)。

[0403] 实施例 3

[0404] 制备口腔崩解固体制剂

[0405] 将制备例 4 中获得的所述聚合物包衣的微粒 (200.9g)、制备例 12 中获得所述肠溶性微粒 (135g) 和在制备例 13 中获得的所述外层组分粒状粉末 (373.2g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (709.1mg) 的预定量 (350g) 进行压片 (每片 709.1mg, 13mmΦ 冲孔, 与斜口平对, 压片压力 20kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (709.01mg)。

[0406] 实施例 4

[0407] 制备口腔崩解固体制剂

[0408] 将制备例 6 中获得的所述聚合物包衣的微粒 (201.8g)、制备例 12 中获得所述肠溶性微粒 (135g) 和在制备例 13 中获得的所述外层组分粒状粉末 (374.3g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (711.1mg) 的预定量 (350g) 进行压片 (每片 711.1mg, 13mmΦ 冲孔, 与斜口平对, 压片压力 20kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (711.1mg)。

[0409] 对比例 1

[0410] 制备口腔崩解固体制剂

[0411] 将制备例 3 中获得的所述肠溶性微粒 (54.0g)、制备例 5 中获得的所述外层组分粒状粉末 (58.8g) 和硬脂酸镁 (1.2g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用 Autograph (商品名, SHIMADZU 公司生产) 将所得的混合粉末 (114mg) 进行压片 (每片

508.7mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 20kN/cm<sup>2</sup>) 以得到包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (508.7mg)。

[0412] 对比例 2

[0413] 制备肠溶性微粒的胶囊制剂

[0414] 将在制备例 3 中获得的所述肠溶性微粒 (240.9mg) 装入 HPMC 胶囊中, 以得到每个胶囊包含 30mg 化合物 X 的胶囊。

[0415] 实验例 1

[0416] 通过片剂硬度计 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 生产) 测量在对比例 1、实施例 1 和实施例 2 中获得的片剂的硬度。根据日本药典溶解测试, 方法 2, 使用 0.1N HCl (500mL) 在 100rpm 下进行溶解测试 2 小时。回收洗脱液并通过 0.45  $\mu$ m 过滤膜进行过滤。测量了吸光度并计算了在 0.1N HCl 中的药物溶解速度。结果显示如下。进行硬度测试 6 次和进行溶解测试 2 次, 并显示了平均值。

[0417] 表 1

[0418]

制剂	硬度(N)	溶解速度(%)
对比例 1	33	9.7
实施例 1	57	3.7
实施例 2	64	1.8

[0419] 从表 1 可以清楚地看出, 与对比例 1 的片剂相比, 实施例 1 和实施例 2 的片剂显示出足够高的片剂硬度, 且溶解速度低。因此, 可以证实通过用包含聚合物的包衣层包衣所述肠溶性微粒改善了压片后的片剂硬度和耐酸性。

[0420] 实验例 2

[0421] 将对比例 2 中获得的胶囊和在实施例 1 与实施例 2 中获得的片剂以 30mg (相当于化合物 X 的量) 的剂量给药于拴紧的比格犬 (beagle dog)。给药后, 在随后的 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时和 12 小时测量化合物 X 在血浆中的浓度, 并且通过梯形规则 (trapezium rule) 计算在血药浓度 - 时间曲线 [AUC ( $\mu$ g  $\cdot$  h/mL)] 下的面积。另外, 还测量了最大血药浓度 [C<sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)] 和到达最大血药浓度的时间 [T<sub>max</sub> (h)]。结果显示如下。在表中, 数值显示了平均值  $\pm$  SD。

[0422] 表 2

[0423]

制剂	AUC ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (h)
对比例 2	3.645 $\pm$ 0.180	1.328 $\pm$ 0.276	3.5 $\pm$ 1.0
实施例 1	2.661 $\pm$ 1.144	0.959 $\pm$ 0.383	3.5 $\pm$ 1.0
实施例 2	3.097 $\pm$ 1.285	1.097 $\pm$ 0.514	4.0 $\pm$ 0.0

[0424] 从表 2 中可清楚地看出, 与对比例 2 的胶囊相比, 实施例 1 和实施例 2 的片剂的吸

收性并没有显著地降低。

[0425] 从实验例 1 和实验例 2 的结果,可以证实通过用包含聚合物的包衣层包衣所述肠溶性微粒改善了压片后的片剂硬度和耐酸性,同时口服后在可吸收性上并没有明显的降低。

[0426] 制备例 14

[0427] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0428] 如下制备了用作控制释放微粒 A 的核的核粒。将羟丙基纤维素 (HPC-SL-T, 360g) 溶解在纯水 (4680g) 中,将低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散在该溶液中。将化合物 X (1080g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 的预定量 (5550g) 施用到乳糖-结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 945g) 上。包衣条件为:入口气体温度约 85℃,产物温度约 31℃,喷雾气量约 80NL/分钟,转速约 500rpm,喷雾速度约 17g/分钟,喷雾枪位于下部的侧面。包衣完成后,将所获得的微粒干燥约 50 分钟以得到核粒 (2550g)。

[0429] [药物活性成分包衣的微粒的组成 (85mg)]

[0430]

乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙基纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0431] 制备例 15

[0432] 制备中间层包衣的微粒

[0433] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 通过中间层包衣溶液包衣制备例 14 中获得的所述药物活性成分包衣的微粒,并直接进行干燥得到具有以下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 252g) 和甘露醇 (252g) 溶解在纯水 (3960g) 中,并在所得溶液中分散二氧化钛 (108g)、滑石 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (4860g) 的预定量 (4050g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上,该微粒在制备例 14 中获得。包衣条件为:入口气体温度约 85℃,产品温度约 41℃,喷雾气量约 100NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 16g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,将所获得的微粒干燥约 30 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 355 μm 的中间层包衣的微粒。

[0434] [中间层包衣的微粒的组成 (110mg)]

[0435]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 14)	85 mg
羟丙甲纤维素	7 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
滑石	3 mg
二氧化钛	3 mg
甘露醇	7 mg
总计	110 mg

[0436] 制备例 16

[0437] 制备肠溶性微粒

[0438] 将甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit S100, Evonik Roehm 生产) (832g) 和柠檬酸三乙酯 (166g) 溶解在纯水 (1272g) 和无水乙醇 (11451g) 的混合物中, 并将滑石 (416g) 分散在所得溶液中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (14137g) 的预定量 (12370g) 施用到中间层包衣的微粒 (990g) 上, 该微粒在制备例 15 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 55°C, 产品温度约 30°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 600rpm, 喷雾速度约 18g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。结果, 形成了以 pH 依赖方式 (药物活性成分在确定 pH 以上的环境中释放) 溶解的控制释放膜。将所获得的微粒在 40°C 真空干燥 16 小时, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu\text{m}$  ~ 425  $\mu\text{m}$  的肠溶性微粒。

[0439] [ 肠溶性微粒的组成 (240.9mg) ]

[0440]

中间层包衣的微粒(制备例 15)	110 mg
甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物	77 mg
滑石	38.5 mg
柠檬酸三乙酯	15.4 mg
总计	240.9 mg

[0441] 制备例 17

[0442] 制备聚合物包衣的微粒

[0443] 将纯水 (587.5g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (5.18g)、单硬脂酸甘油酯 (12.96g) 和柠檬酸三乙酯 (12.96g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (867.2g) 中并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1485.8g) 的预定量 (624g) 施用到在制备例 16 中得到的肠溶性微粒 (1040g) 上。包衣条件为: 入口气体温度约 60°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 9g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1156g)。

[0444] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (267.87mg)]

[0445]

肠溶性微粒(制备例 16)	240.9 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	24.09 mg
聚山梨醇酯 80	0.48 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2 mg
柠檬酸三乙酯	1.2 mg
总计	267.87 mg

[0446] 制备例 18

[0447] 制备甘露醇包衣的微粒

[0448] 将甘露醇 (108g) 溶解在纯水 (648g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (756g) 的预定量 (302g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1156g) 上, 该微粒在制备例 17 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 12g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 2 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μ m ~ 425 μ m 的甘露醇包衣的微粒。

[0449] [ 甘露醇包衣的微粒的组成 (277.9mg)]

[0450] 聚合物包衣微粒 ( 制备例 17) 267.9mg

[0451] 甘露醇 10mg

[0452] 总计 277.9mg

[0453] 制备例 19

[0454] 制备中间层包衣的微粒

[0455] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 14 中获得的所述药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥得到具有下面组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 504g) 和甘露醇 (504g) 分散在纯水 (5400g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (216g)、滑石 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (7200g) 的预定量 (6000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 14 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 17g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥 30 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μ m ~ 355 μ m 的中间层包衣的微粒。

[0456] [ 中间层包衣的微粒的组成 (135mg)]

[0457]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 14)	85 mg
羟丙甲纤维素	14 mg
低取代羟丙基纤维素	10 mg
滑石	6 mg
二氧化钛	6 mg
甘露醇	14 mg
总计	135 mg

[0458] 制备例 20

[0459] 制备聚合物包衣的微粒

[0460] 将纯水 (1881.8g) 加热到 80℃, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (17.5g)、单硬脂酸甘油酯 (43.74g)、柠檬酸三乙酯 (43.74g)、氧化铁黄 (0.49g) 和氧化铁 (0.49g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2857.68g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (58.32g) 的混合分散体 (2916g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4903.76g) 的预定量 (4291g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例 19 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45℃, 产品温度约 26℃, 喷雾气量约 120NL/分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (2032g)。

[0461] [聚合物包衣的微粒的组成 (225.81mg)]

[0462]

中间层包衣的微粒(制备例 19)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	79.38 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	1.62 mg
聚山梨醇酯 80	1.62 mg
单硬脂酸甘油酯	4.05 mg
柠檬酸三乙酯	4.05 mg
氧化铁黄	0.045 mg
氧化铁	0.045 mg
总计	225.81 mg

[0463] 制备例 21

[0464] 制备甘露醇包衣的微粒

[0465] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布



机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (2032g) 上, 该微粒在制备例 20 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 3 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu\text{m}$  ~ 425  $\mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

[0466] [甘露醇包衣的微粒的组成 (235.8mg)]

[0467] 聚合物包衣的微粒 (制备例 20) 225.8mg

[0468] 甘露醇 10.0mg

[0469] 总计 235.8mg

[0470] 制备例 22

[0471] 制备聚合物包衣的微粒

[0472] 将纯水 (1881.8g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (17.5g)、单硬脂酸甘油酯 (43.74g)、柠檬酸三乙酯 (43.74g)、氧化铁黄 (0.49g) 和氧化铁 (0.49g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2916g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4903.76g) 的预定量 (4291g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例 19 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (2032g)。

[0473] [聚合物包衣的微粒的组成 (225.81mg)]

[0474]

中间层包衣的微粒(制备例 19)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	81 mg
聚山梨醇酯 80	1.62 mg
单硬脂酸甘油酯	4.05 mg
柠檬酸三乙酯	4.05 mg
氧化铁黄	0.045 mg
氧化铁	0.045 mg
总计	225.81 mg

[0475] 制备例 23

[0476] 制备甘露醇包衣的微粒

[0477] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (2032g) 上, 该微粒在制备例 22 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷

雾枪切向设置。包衣完成后,将所获得的微粒干燥约 3 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为  $250\ \mu\text{m} \sim 425\ \mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

[0478] [甘露醇包衣的微粒的组成 (235.8mg)]

[0479] 聚合物包衣的微粒 (制备例 22) 225.8mg

[0480] 甘露醇 10.0mg

[0481] 总计 235.8mg

[0482] 制备例 24

[0483] 制备聚合物包衣的微粒

[0484] 将纯水 (1028.4g) 加热到  $80^\circ\text{C}$ ,并在其中分散聚山梨醇酯 80 (8.75g)、单硬脂酸甘油酯 (21.87g) 和柠檬酸三乙酯 (43.74g)、氧化铁黄 (0.256g)、柠檬酸三乙酯 (43.74g) 和氧化铁 (0.256g)。将悬浮液冷却到室温,加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (1458g) 中,并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (2561.272g) 的预定量 (2241g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上,该微粒在制备例 19 中获得。包衣条件为:入口气体温度约  $45^\circ\text{C}$ ,产品温度约  $26^\circ\text{C}$ ,喷雾气量约 120NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 7g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,得到了聚合物包衣的微粒 (1642g)。

[0485] [聚合物包衣的微粒的组成 (182.4324mg)]

[0486]

中间层包衣的微粒(制备例 19)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	40.5 mg
聚山梨醇酯 80	0.81 mg
单硬脂酸甘油酯	2.025 mg
柠檬酸三乙酯	4.05 mg
氧化铁黄	0.0237 mg
氧化铁	0.0237 mg
总计	182.4324 mg

[0487] 制备例 25

[0488] 制备甘露醇包衣的微粒

[0489] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1642g) 上,该微粒在制备例 24 中获得。包衣条件为:入口气体温度约  $70^\circ\text{C}$ ,产品温度约  $34^\circ\text{C}$ ,喷雾气量约 120NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 10g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,将所获得的微粒干燥约 3 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为  $250\ \mu\text{m} \sim 425\ \mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

- [0490] [甘露醇包衣的微粒的组成 (192.4mg)]  
 [0491] 聚合物包衣的微粒 (制备例 24) 182.4mg  
 [0492] 甘露醇 10.0mg  
 [0493] 总计 192.4mg

[0494] 制备例 26

[0495] 制备聚合物包衣的微粒

[0496] 将纯水 (1714.1g) 加热到 80℃,并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.427g) 和氧化铁 (0.427g)。将悬浮液冷却到室温,加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2430g) 中,并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4268.884g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上,该微粒在制备例 19 中获得。包衣条件为:入口气体温度约 45℃,产品温度约 26℃,喷雾气量约 120NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 7g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,得到了聚合物包衣的微粒 (1926g)。

[0497] [聚合物包衣的微粒的组成 (214.054mg)]

[0498]

中间层包衣的微粒(制备例 19)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	67.5 mg
聚山梨醇酯 80	1.35 mg
单硬脂酸甘油酯	3.375 mg
柠檬酸三乙酯	6.75 mg
氧化铁黄	0.0395 mg
氧化铁	0.0395 mg
总计	214.054 mg

[0499] 制备例 27

[0500] 制备甘露醇包衣的微粒

[0501] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到用聚合物包衣的微粒 (1926g) 上,该微粒在制备例 26 中获得。包衣条件为:入口气体温度约 70℃,产品温度约 34℃,喷雾气量约 120NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 10g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,将所获得的微粒干燥 3 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0502] [甘露醇包衣的微粒的组成 (224.1mg)]

- [0503] 聚合物包衣的微粒 (制备例 26) 214.1mg  
 [0504] 甘露醇 10.0mg

[0505] 总计 224.1mg

[0506] 制备例 28

[0507] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0508] 如下制备了用作控制释放微粒 B 的核的核粒。将羟丙基纤维素 (HPC-SL-T, 360g) 和甘露醇 (270g) 溶解在纯水 (4680g) 中, 将滑石 (270g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散在该溶液中。将化合物 X (540g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 的预定量 (5550g) 施用到乳糖 - 结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 945g) 上。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产物温度约 31°C, 喷雾气量约 80NL/分钟, 转速约 500rpm, 喷雾速度约 14g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了核粒 (2550g)。

[0509] [ 药物活性成分包衣的微粒的组成 (85mg) ]

[0510]

乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	15 mg
甘露醇	7.5 mg
滑石	7.5 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙基纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0511] 制备例 29

[0512] 制备中间层包衣的微粒

[0513] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 28 中获得的所述药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥得到具有以下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 504g) 和甘露醇 (504g) 分散在纯水 (5400g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (216g)、滑石 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (7200g) 的预定量 (6000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 28 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 17g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 30 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 355 μm 的中间层包衣的微粒。

[0514] [ 中间层包衣的微粒的组成 (135mg) ]

[0515]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 28)	85 mg
羟丙甲纤维素	14 mg
低取代羟丙基纤维素	10 mg
滑石	6 mg
二氧化钛	6 mg
甘露醇	14 mg
总计	135 mg

[0516] 制备例 30

[0517] 制备聚合物包衣的微粒

[0518] 将纯水 (1568.2g) 加热到 80℃, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (36.45g)、氧化铁黄 (0.409g) 和氧化铁 (0.409g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2187g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (243g) 的混合分散体 (2430g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4086.498g) 的预定量 (3756g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例 29 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45℃, 产品温度约 26℃, 喷雾气量约 120NL/分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1896g)。

[0519] [聚合物包衣的微粒的组成 (210.676mg)]

[0520]

中间层包衣的微粒(制备例 29)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	60.75 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	6.75 mg
聚山梨醇酯 80	1.35 mg
单硬脂酸甘油酯	3.375 mg
柠檬酸三乙酯	3.375 mg
氧化铁黄	0.038 mg
氧化铁	0.038 mg
总计	210.676 mg

[0521] 制备例 31

[0522] 制备甘露醇包衣的微粒

[0523] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布

机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1896g) 上, 该微粒在制备例 30 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥 3 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu\text{m}$  ~ 425  $\mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

[0524] [甘露醇包衣的微粒的组成 (220.7mg)]

[0525] 聚合物包衣的微粒 (制备例 30) 210.7mg

[0526] 甘露醇 10.0mg

[0527] 总计 220.7mg

[0528] 制备例 32

[0529] 制备聚合物包衣的微粒

[0530] 将纯水 (1028.4g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (8.75g)、单硬脂酸甘油酯 (21.87g)、柠檬酸三乙酯 (43.74g)、氧化铁黄 (0.256g) 和氧化铁 (0.256g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (1312g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (146g) 的混合分散体 (1458g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (2561.272g) 的预定量 (2241g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例 29 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1642g)。

[0531] [聚合物包衣的微粒的组成 (182.4324mg)]

[0532]

中间层包衣的微粒(制备例 29)	135 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	36.45 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	4.05 mg
聚山梨醇酯 80	0.81 mg
单硬脂酸甘油酯	2.025 mg
柠檬酸三乙酯	4.05 mg
氧化铁黄	0.0237 mg
氧化铁	0.0237 mg
总计	182.4324 mg

[0533] 制备例 33

[0534] 制备甘露醇包衣的微粒

[0535] 将甘露醇 (135g) 溶解在纯水 (810g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布

机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (945g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1642g) 上, 该微粒在制备例 32 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 3 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu\text{m}$  ~ 425  $\mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

[0536] [甘露醇包衣的微粒的组成 (192.4mg)]

[0537] 聚合物包衣的微粒 (制备例 32) 182.4mg

[0538] 甘露醇 10.0mg

[0539] 总计 192.4mg

[0540] 制备例 34

[0541] 制备外层组分粒状粉末

[0542] 将甘露醇 (1890g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 300g)、结晶纤维素 (300g)、交聚维酮 (150g) 和天冬甜素 (90g) 进料到流化床造粒机 (FD-3S, POWREX 公司生产) 中, 并且边喷雾甘露醇 (150g) 和无水柠檬酸 (30g) 在纯水 (820g) 中的水溶液, 边将它们造粒, 并干燥以得到外层组分粒状粉末 (2910g)。

[0543] 实施例 5

[0544] 制备口腔崩解固体制剂

[0545] 将制备例 25 中获得的聚合物包衣的微粒 (346.3g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (607.6g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (6.1g) 和硬脂酸镁 (9.1g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1200g) 进行压片 (每片 500mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 13kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (500mg)。

[0546] 实施例 6

[0547] 制备口腔崩解固体制剂

[0548] 将制备例 25 中获得的聚合物包衣的微粒 (346.3g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (841.8g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (8.4g) 和硬脂酸镁 (12.6g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1440g) 进行压片 (每片 600mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 11kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (600mg)。

[0549] 实施例 7

[0550] 制备口腔崩解固体制剂

[0551] 将制备例 25 中获得的聚合物包衣的微粒 (346.3g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (1075.9g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (10.8g) 和硬脂酸镁 (16.1g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1680g) 进行压片 (每片 700mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 9kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (700mg)。

[0552] 实施例 8

[0553] 制备口腔崩解固体制剂

[0554] 将制备例 27 中获得的聚合物包衣的微粒 (403.4g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (669.0g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (6.7g) 和硬脂酸镁 (10.0g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1320g) 进行压片 (每片 550mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 12kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (550mg)。

[0555] 实施例 9

[0556] 制备口腔崩解固体制剂

[0557] 将制备例 27 中获得的聚合物包衣的微粒 (403.4g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (903.2g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (9.0g) 和硬脂酸镁 (13.5g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1560g) 进行压片 (每片 650mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 10kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (650mg)。

[0558] 实施例 10

[0559] 制备口腔崩解固体制剂

[0560] 将制备例 27 中获得的聚合物包衣的微粒 (403.4g)、制备例 33 中获得的聚合物包衣的微粒 (230.9g)、制备例 34 中获得的外层组分粒状粉末 (1137.3g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (11.4g) 和硬脂酸镁 (17.1g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1800.1g) 进行压片 (每片 750mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 9kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (750mg)。

[0561] 制备例 35

[0562] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0563] 如下制备了用作控制释放微粒 A 的核的核粒。将羟丙基纤维素 (HPC-SL-T, 360g) 溶解在纯水 (4680g) 中, 将低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散在该溶液中。将化合物 X (1080g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 的预定量 (5550g) 施用到乳糖-结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 900g) 上。包衣条件为: 入口气体温度约 70 $^{\circ}$ C, 产物温度约 31 $^{\circ}$ C, 喷雾气量约 80NL/分钟, 转速约 500rpm, 喷雾速度约 17g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了核粒 (2550g)。

[0564] [ 药物活性成分包衣的微粒的组成 (63.75mg) ]

[0565]



乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	22.5 mg
化合物 X	22.5 mg
碳酸镁	7.5 mg
低取代羟丙基纤维素	3.75 mg
羟丙基纤维素	7.5 mg
总计	63.75 mg

[0566] 制备例 36

[0567] 制备中间层包衣的微粒

[0568] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 35 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥得到具有以下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 252g) 和甘露醇 (252g) 分散在纯水 (2700g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (108g)、滑石 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (3600g) 的预定量 (3000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 35 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μ m ~ 355 μ m 的中间层包衣的微粒。

[0569] [ 中间层包衣的微粒的组成 (82.5mg) ]

[0570]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 35)	63.75 mg
羟丙甲纤维素	5.25 mg
低取代羟丙基纤维素	3.75 mg
滑石	2.25 mg
二氧化钛	2.25 mg
甘露醇	5.25 mg
总计	82.5 mg

[0571] 制备例 37

[0572] 制备中间层包衣的微粒

[0573] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 36 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 以得到具有以下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 252g) 和甘露醇 (252g) 分散在纯水 (2700g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (108g)、滑石 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (3600g) 的预定量 (900g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (990g) 上, 该微粒在制

备例 36 中获得。包衣条件为：入口气体温度约 70℃，产品温度约 41℃，喷雾气量约 100NL/分钟，转速约 550rpm，喷雾速度约 16g/分钟，喷雾枪切向设置。包衣完成后，得到中间层包衣的微粒 (1215g)。

[0574] [中间层包衣的微粒的组成 (101.25mg)]

[0575]

中间层包衣的微粒(制备例 36)	82.5 mg
羟丙甲纤维素	5.25 mg
低取代羟丙基纤维素	3.75 mg
滑石	2.25 mg
二氧化钛	2.25 mg
甘露醇	5.25 mg
总计	101.25 mg

[0576] 制备例 38

[0577] 制备聚合物包衣的微粒

[0578] 将纯水 (1714.4g) 加热到 80℃，并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.675g) 和氧化铁 (0.675g)。将悬浮液冷却到室温，加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2309g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Eudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (121.5g) 的混合分散体 (2430.5g) 中，并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的微粒 (1215g) 上，该微粒在制备例 37 中获得。包衣条件为：入口气体温度约 40℃，产品温度约 26℃，喷雾气量约 120NL/分钟，转速约 550rpm，喷雾速度约 7g/分钟，喷雾枪切向设置。包衣完成后，得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0579] [聚合物包衣的微粒的组成 (160.575mg)]

[0580]

中间层包衣的微粒(制备例 37)	101.25 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	48.09375 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.53125 mg
聚山梨醇酯 80	1.0125 mg
单硬脂酸甘油酯	2.53125 mg
柠檬酸三乙酯	5.0625 mg
氧化铁黄	0.046875 mg
氧化铁	0.046875 mg
总计	160.575 mg

[0581] 制备例 39

[0582] 制备甘露醇包衣的微粒

[0583] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上, 该微粒在制备例 38 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 60°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu\text{m}$  ~ 425  $\mu\text{m}$  的甘露醇包衣的微粒。

[0584] [甘露醇包衣的微粒的组成 (168.075mg)]

[0585] 聚合物包衣的微粒 (制备例 38) 160.575mg

[0586] 甘露醇 7.5mg

[0587] 总计 168.075mg

[0588] 制备例 40

[0589] 制备聚合物包衣的微粒

[0590] 将纯水 (1714.4g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.675g) 和氧化铁 (0.675g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2430g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例中 37 获得。包衣条件为: 入口气体温度约 40°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0591] [聚合物包衣的微粒的组成 (160.575mg)]

[0592]

中间层包衣的微粒(制备例 37)	101.25 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	50.625 mg
聚山梨醇酯 80	1.0125 mg
单硬脂酸甘油酯	2.53125 mg
柠檬酸三乙酯	5.0625 mg
氧化铁黄	0.046875 mg
氧化铁	0.046875 mg
总计	160.575 mg

[0593] 制备例 41

[0594] 制备甘露醇包衣的微粒

[0595] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上, 该微粒在制备例 40 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 60°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0596] [甘露醇包衣的微粒的组成 (168.075mg)]

[0597] 聚合物包衣的微粒 (制备例 40) 160.575mg

[0598] 甘露醇 7.5mg

[0599] 总计 168.075mg

[0600] 制备例 42

[0601] 制备药物活性成分包衣的微粒

[0602] 如下制备了用作控制释放微粒 B 的核的核粒。将羟丙基纤维素 (HPC-SL-T, 360g) 和甘露醇 (270g) 溶解在纯水 (4680g) 中, 将滑石 (270g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散在该溶液中。将化合物 X (540g) 均匀分散在所得分散体中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 的预定量 (5550g) 施用到乳糖-结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 900g) 上。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产物温度约 31°C, 喷雾气量约 80NL/ 分钟, 转速约 500rpm, 喷雾速度约 14g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了核粒 (2550g)。

[0603] [药物活性成分包衣的微粒的组成 (42.5mg)]

[0604]

乳糖-结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	15 mg
化合物 X	7.5 mg
甘露醇	3.75 mg
滑石	3.75 mg
碳酸镁	5 mg
低取代羟丙基纤维素	2.5 mg
羟丙基纤维素	5 mg
总计	42.5 mg

[0605] 制备例 43

[0606] 制备中间层包衣的微粒

[0607] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣制备例 42 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 252g) 和甘露醇 (252g) 分散在纯水 (2700g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (108g)、滑石 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (3600g) 的预定量 (3000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 42 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所得微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为约 150 μm ~ 355 μm 的中间层包衣的微粒。

[0608] [ 中间层包衣的微粒的组成 (55mg) ]

[0609]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 42)	42.5 mg
羟丙甲纤维素	3.5 mg
低取代羟丙基纤维素	2.5 mg
滑石	1.5 mg
二氧化钛	1.5 mg
甘露醇	3.5 mg
总计	55 mg

[0610] 制备例 44

[0611] 制备中间层包衣的微粒

[0612] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 43 中获得的中间层包衣的微粒, 以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 252g) 和甘露醇 (252g) 分散在纯水 (2700g) 中, 并在所得溶液中分散二氧

化钛 (108g)、滑石 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (3600g) 的预定量 (900g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (990g) 上, 该微粒在制备例 43 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了中间层包衣的微粒 (1215g)。

[0613] [ 中间层包衣的微粒的组成 (67.5mg) ]

[0614]

中间层包衣的微粒(制备例 43)	55 mg
羟丙甲纤维素	3.5 mg
低取代羟丙基纤维素	2.5 mg
滑石	1.5 mg
二氧化钛	1.5 mg
甘露醇	3.5 mg
总计	67.5 mg

[0615] 制备例 45

[0616] 制备聚合物包衣的微粒

[0617] 将纯水 (1714.4g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.675g) 和氧化铁 (0.675g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2309g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Evudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (121.5g) 的混合分散体 (2430.5g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例 44 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 40°C, 产品温度约 40°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0618] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (107.05mg) ]

[0619]

中间层包衣的微粒(制备例 44)	67.5 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	28.6875 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.0625 mg
聚山梨醇酯 80	0.675 mg
单硬脂酸甘油酯	1.6875 mg
柠檬酸三乙酯	3.375 mg
氧化铁黄	0.03125 mg
氧化铁	0.03125 mg

[0620]

总计	107.05 mg
----	-----------

[0621] 制备例 46

[0622] 制备甘露醇包衣的微粒

[0623] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上, 该微粒在制备例 45 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 60°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0624] [甘露醇包衣的微粒的组成 (112.05mg)]

[0625] 聚合物包衣的微粒 (制备例 45) 107.05mg

[0626] 甘露醇 5mg

[0627] 总计 112.05mg

[0628] 制备例 47

[0629] 制备外层组分粒状粉末

[0630] 将甘露醇 (3452g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 544g)、结晶纤维素 (544g) 和交聚维酮 (272g) 进料到流化床造粒机 (FD-3S, POWREX 公司生产) 中, 边喷雾甘露醇 (272g) 和无水柠檬酸 (54.4g) 在纯水 (1488g) 中的水溶液, 边将它们造粒, 并干燥以得到外层组分粒状粉末 (5138g)。

[0631] [外层组分粒状粉末的组成 (302.275mg)]

[0632]

甘露醇	219.075 mg
低取代羟丙基纤维素	32 mg
结晶纤维素	32 mg
交聚维酮	16 mg
无水柠檬酸	3.2 mg
总计	302.275 mg

[0633] 实施例 11

[0634] 制备口腔崩解固体制剂

[0635] 将制备例 39 中获得的甘露醇包衣的微粒 (1345g)、制备例 46 中获得的甘露醇包衣的微粒 (896.4g)、制备例 47 中获得的外层组分粒状粉末 (2418g)、蔗糖素 (76.8g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (25.6g) 和硬脂酸镁 (38.4g) 使用转鼓混合器进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 生产) 将所得的混合粉末 (4800g) 进行压片 (每片 600mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 12.5kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (600mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 36N 和 37 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 1.3%, 显示出了优异的耐酸性。

[0636] [口腔崩解固体制剂的组成 (600mg)]

[0637]

甘露醇包衣的微粒(制备例 39)	168.075 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 46)	112.05 mg
外层组分粒状粉末(制备例 47)	302.275 mg
蔗糖素	9.6 mg
调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0638] 实施例 12

[0639] 制备口腔崩解固体制剂

[0640] 将制备例 41 中获得的甘露醇包衣的微粒 (1345g)、制备例 46 中获得的甘露醇包衣的微粒 (896.4g)、制备例 47 中获得的外层组分粒状粉末 (2418g)、蔗糖素 (76.8g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (25.6g) 和硬脂酸镁 (38.4g) 使用转鼓混合器进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 生产) 将所得的混合粉末 (4800g) 进行压片 (每片 600mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 12.5kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (600mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 37N 和 38 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 0.7%, 显示出了优异的耐酸性。



[0641] [ 口腔崩解固体制剂的组成 (600mg) ]

[0642]

甘露醇包衣的微粒(制备例 41)	168.075 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 46)	112.05 mg
外层组分粒状粉末(制备例 47)	302.275 mg
蔗糖素	9.6 mg

[0643]

调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0644] 制备例 48

[0645] 制备中间层包衣的微粒

[0646] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 35 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 并直接干燥以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 126g) 和甘露醇 (126g) 分散在纯水 (1350g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (54g)、滑石 (54g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 90g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (1800g) 的预定量 (1500g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 35 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85℃, 产品温度约 41℃, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所得微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为约 150 μm ~ 355 μm 的药物活性成分包衣的微粒。

[0647] [ 中间层包衣的微粒的组成 (73.125mg) ]

[0648]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 35)	63.75 mg
羟丙甲纤维素	2.625 mg
低取代羟丙基纤维素	1.875 mg
滑石	1.125 mg
二氧化钛	1.125 mg
甘露醇	2.625 mg
总计	73.125 mg

[0649] 制备例 49

[0650] 中间层包衣的微粒的制备

[0651] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 48 中获得的中间层包衣的微粒, 以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲

纤维素 (TC-5E, 105g) 和甘露醇 (105g) 分散在纯水 (1125g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (45g)、滑石 (45g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 75g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (1500g) 的预定量 (500g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (975g) 上, 该微粒在制备例 48 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了中间层包衣的微粒 (1100g)。

[0652] [ 中间层包衣的微粒的组成 (82.5mg) ]

[0653]

<b>中间层包衣的微粒(制备例 48)</b>	<b>73.125 mg</b>
<b>羟丙甲纤维素</b>	<b>2.625 mg</b>
<b>低取代羟丙基纤维素</b>	<b>1.875 mg</b>
<b>滑石</b>	<b>1.125 mg</b>
<b>二氧化钛</b>	<b>1.125 mg</b>
<b>甘露醇</b>	<b>2.625 mg</b>
<b>总计</b>	<b>82.5 mg</b>

[0654] 制备例 50

[0655] 制备聚合物包衣的微粒

[0656] 将纯水 (1551.9g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (13.2g)、单硬脂酸甘油酯 (33g)、柠檬酸三乙酯 (66g)、氧化铁黄 (0.386g) 和氧化铁 (0.386g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2200g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (3865g) 的预定量 (3382g) 施用到中间层包衣的微粒 (1100g) 上, 该微粒在制备例 49 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1744g)。

[0657] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (130.811mg) ]

[0658]

<b>中间层包衣的微粒(制备例 49)</b>	<b>82.5 mg</b>
<b>甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物</b>	<b>41.25 mg</b>
<b>聚山梨醇酯 80</b>	<b>0.825 mg</b>
<b>单硬脂酸甘油酯</b>	<b>2.0625 mg</b>

[0659]

柠檬酸三乙酯	4.125 mg
氧化铁黄	0.02415 mg
氧化铁	0.02415 mg
总计	130.811 mg

[0660] 制备例 51

[0661] 制备甘露醇包衣的微粒

[0662] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (700g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1744g) 上, 该微粒在制备例 50 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0663] [甘露醇包衣的微粒的组成 (138.311mg)]

[0664] 聚合物包衣的微粒 (制备例 50) 130.811mg

[0665] 甘露醇 7.5mg

[0666] 总计 138.311mg

[0667] 制备例 52

[0668] 聚合物包衣的微粒的制备

[0669] 将纯水 (1551.9g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (13.2g)、单硬脂酸甘油酯 (33g)、柠檬酸三乙酯 (66g)、氧化铁黄 (0.386g) 和氧化铁 (0.386g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2090g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Evudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (110g) 的混合分散体 (2200g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (3865g) 的预定量 (3382g) 施用到中间层包衣的微粒 (1100g) 上, 该微粒在制备例中 49 获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1744g)。

[0670] [聚合物包衣的微粒的组成 (130.811mg)]

[0671]

中间层包衣的微粒(制备例 49)	82.5 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	39.1875 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.0625 g
聚山梨醇酯 80	0.825 mg
单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
柠檬酸三乙酯	4.125 mg
氧化铁黄	0.02415 mg
氧化铁	0.02415 mg
总计	130.811 mg

[0672] 制备例 53

[0673] 制备甘露醇包衣的微粒

[0674] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (700g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1744g) 上, 该微粒在制备例 52 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0675] [甘露醇包衣的微粒的组成 (138.311mg)]

[0676] 聚合物包衣的微粒 (制备例 52) 130.811mg

[0677] 甘露醇 7.5mg

[0678] 总计 138.311mg

[0679] 制备例 54

[0680] 制备中间层包衣的微粒

[0681] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 42 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 126g) 和甘露醇 (126g) 分散在纯水 (1350g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (54g)、滑石 (54g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 90g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (1800g) 的预定量 (1500g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 42 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 355 μm 的中间层包衣的微粒。

[0682] [中间层包衣的微粒的组成 (48.75mg)]

[0683]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 42)	42.5 mg
羟丙甲纤维素	1.75 mg
低取代羟丙基纤维素	1.25 mg
滑石	0.75 mg
二氧化钛	0.75 mg
甘露醇	1.75 mg
总计	48.75 mg

[0684] 制备例 55

[0685] 制备中间层包衣的微粒

[0686] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 54 中获得的中间层包衣的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 105g) 和甘露醇 (105g) 分散在纯水 (1125g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (45g)、滑石 (45g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 75g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (1500g) 的预定量 (500g) 施用到中间层包衣的所述微粒 (975g) 上, 该微粒在制备例 54 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 85°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了中间层包衣的微粒 (1100g)。

[0687] [ 中间层包衣的微粒的组成 (55mg) ]

[0688]

中间层包衣的微粒(制备例 54)	48.75 mg
羟丙甲纤维素	1.75 mg
低取代羟丙基纤维素	1.25 mg
滑石	0.75 mg

[0689]

二氧化钛	0.75 mg
甘露醇	1.75 mg
总计	55 mg

[0690] 制备例 56

[0691] 制备聚合物包衣的微粒

[0692] 将纯水 (1551.9g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (13.2g)、单硬脂酸甘油酯 (33g)、柠檬酸三乙酯 (66g)、氧化铁黄 (0.386g) 和氧化铁 (0.386g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (1870g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Evudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (330g) 的混合分散体 (2200g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (3865g)

的预定量 (3382g) 施用到中间层包衣的微粒 (1100g) 上, 该微粒在制备例中 55 获得。包衣条件为: 入口气体温度约 45°C, 产品温度约 26°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1744g)。

[0693] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (87.21mg) ]

[0694]

中间层包衣的微粒(制备例 55)	55 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	23.375 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	4.125 mg
聚山梨醇酯 80	0.55 mg
单硬脂酸甘油酯	1.375 mg
柠檬酸三乙酯	2.75 mg
氧化铁黄	0.0161 mg
氧化铁	0.0161 mg
总计	87.21 mg

[0695] 制备例 57

[0696] 甘露醇包衣的微粒的制备

[0697] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (700g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1744g) 上, 该微粒在制备例 56 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250  $\mu$ m ~ 425  $\mu$ m 的甘露醇包衣的微粒。

[0698] [ 甘露醇包衣的微粒的组成 (92.21mg) ]

[0699] 聚合物包衣的微粒 (制备例 56) 87.21mg

[0700] 甘露醇 5mg

[0701] 总计 92.21mg

[0702] 制备例 58

[0703] 外层组分粒状粉末的制备

[0704] 将甘露醇 (1890g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 300g)、结晶纤维素 (300g)、交聚维酮 (150g) 和天冬甜素 (90g) 进料到流化床造粒机 (FD-3S, POWREX 公司生产) 中, 边喷雾甘露醇 (150g) 和无水柠檬酸 (30g) 在纯水 (820g) 中的水溶液时, 边将它们造粒, 并干燥以得到外层组分粒状粉末 (2190g)。

[0705] [ 外层组分粒状粉末的组成 (165.2mg) ]

[0706]

甘露醇	115.9 mg
低取代羟丙基纤维素	17 mg
结晶纤维素	17 mg
交聚维酮	8.5 mg
无水柠檬酸	1.7mg
天冬甜素	5.1 mg
总计	165.2 mg

[0707] 实施例 13

[0708] 制备口腔崩解固体制剂

[0709] 将制备例 51 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (330.7g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (3.3g) 和硬脂酸镁 (5g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (800g) 进行压片 (每片 400mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 15kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (400mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 32N 和 40 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 2.5%, 显示出了优异的耐酸性。

[0710] [口腔崩解固体制剂的组成 (400mg)]

[0711]

甘露醇包衣的微粒(制备例 51)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	165.2 mg
调味剂	1.7 mg
硬脂酸镁	2.5 mg
总计	400 mg

[0712] 实施例 14

[0713] 制备口腔崩解固体制剂

[0714] 将制备例 51 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (428.2g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (4.3g) 和硬脂酸镁 (6.4g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (900g) 进行压片 (每片 450mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 14kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (450mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 33N 和 38 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 1.9%, 显示出了优异的耐酸性。

[0715] [口腔崩解固体制剂的组成 (450mg)]

[0716]

甘露醇包衣的微粒(制备例 51)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	214.1 mg
调味剂	2.1 mg
硬脂酸镁	3.2 mg
总计	450 mg

[0717] 实施例 15

[0718] 制备口腔崩解固体制剂

[0719] 将制备例 51 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (525.9g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 和硬脂酸镁 (7.9g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1000g) 进行压片 (每片 500mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 13kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (500mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 34N 和 39 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 1.6%, 显示出了优异的耐酸性。

[0720] [口腔崩解固体制剂的组成 (500mg)]

[0721]

甘露醇包衣的微粒(制备例 51)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	262.9 mg
调味剂	2.6 mg
硬脂酸镁	3.9 mg
总计	500 mg

[0722] 实施例 16

[0723] 制备口腔崩解固体制剂

[0724] 将制备例 53 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (330.7g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (3.3g) 和硬脂酸镁 (5g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (800g) 进行压片 (每片 400mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 14kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (400mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 37N 和 43 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 2.2%, 显示出了优异的耐酸性。

[0725] [口腔崩解固体制剂的组成 (400mg)]

[0726]



甘露醇包衣的微粒(制备例 53)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	165.2 mg

[0727]

调味剂	1.7 mg
硬脂酸镁	2.5 mg
总计	400 mg

[0728] 实施例 17

[0729] 制备口腔崩解固体制剂

[0730] 将制备例 53 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (428.2g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (4.3g) 和硬脂酸镁 (6.4g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (900g) 进行压片 (每片 450mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 13kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (450mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 38N 和 35 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 1.6%, 显示出了优异的耐酸性。

[0731] [口腔崩解固体制剂的组成 (450mg)]

[0732]

甘露醇包衣的微粒(制备例 53)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	214.1 mg
调味剂	2.1 mg
硬脂酸镁	3.2 mg
总计	450 mg

[0733] 实施例 18

[0734] 制备口腔崩解固体制剂

[0735] 将制备例 53 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (525.9g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 和硬脂酸镁 (7.9g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1000g) 进行压片 (每片 500mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 11kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (500mg)。所得片剂在口腔中的硬度和崩解时间分别为 36N 和 31 秒。所得片剂在 0.1N HCl 中 2 小时的溶解速度为 1.6%, 显示出了优异的耐酸性。

[0736] [口腔崩解固体制剂的组成 (500mg)]

[0737]

甘露醇包衣的微粒(制备例 53)	138.311 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	92.21 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	262.9 mg
调味剂	2.6 mg
硬脂酸镁	3.9 mg
总计	500 mg

[0738] 实施例 19

[0739] 制备口腔崩解固体制剂

[0740] 将制备例 51 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (428.2g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (4.3g) 和硬脂酸镁 (6.4g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (900g) 进行压片 (每片 900mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 14kN) 以得到本发明的包含化合物 X (60mg) 的口腔崩解固体制剂 (900mg)。

[0741] [口腔崩解固体制剂的组成 (900mg)]

[0742]

甘露醇包衣的微粒(制备例 51)	276.622 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	184.42 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	428.2 mg
调味剂	4.2 mg
硬脂酸镁	6.4 mg
总计	900 mg

[0743] 实施例 20

[0744] 制备口腔崩解固体制剂

[0745] 将制备例 51 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (525.9g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 和硬脂酸镁 (7.9g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1000g) 进行压 (每片 1000mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 13kN) 以得到本发明的包含化合物 X (60mg) 的口腔崩解固体制剂 (1000mg)。

[0746] [口腔崩解固体制剂的组成 (1000mg)]

[0747]

甘露醇包衣的微粒(制备例 51)	276.622 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	184.42 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	525.8 mg
调味剂	5.2 mg
硬脂酸镁	7.8 mg
总计	1000 mg

[0748] 实施例 21

[0749] 制备口腔崩解固体制剂

[0750] 将制备例 53 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (428.2g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (4.3g) 和硬脂酸镁 (6.4g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (900g) 进行压片 (每片 900mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 13kN) 以得到本发明的包含化合物 X (60mg) 的口腔崩解固体制剂 (900mg)。

[0751] [口腔崩解固体制剂的组成 (900mg)]

[0752]

甘露醇包衣的微粒(制备例 53)	276.622 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	184.42 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	428.2 mg
调味剂	4.2 mg
硬脂酸镁	6.4 mg
总计	900 mg

[0753] 实施例 22

[0754] 制备口腔崩解固体制剂

[0755] 将制备例 53 中获得的聚合物包衣的微粒 (276.6g)、制备例 57 中获得的聚合物包衣的微粒 (184.4g)、制备例 58 中获得的外层组分粒状粉末 (525.9g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (5.3g) 和硬脂酸镁 (7.9g) 在袋子中进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (Correct 19K AWC) 将所得的混合粉末 (1000g) 进行压片 (每片 1000mg, 13mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 11kN) 以得到本发明的包含化合物 X (60mg) 的口腔崩解固体制剂 (1000mg)。

[0756] [口腔崩解固体制剂的组成 (1000mg)]

[0757]

甘露醇包衣的微粒(制备例 53)	276.622 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 57)	184.42 mg
外层组分粒状粉末(制备例 58)	525.8 mg
调味剂	5.2 mg
硬脂酸镁	7.8 mg
总计	1000 mg

[0758] 制备例 59

[0759] 制备中间层包衣的微粒

[0760] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 35 中获得的药物活性成分包衣的微粒, 并直接进行干燥以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 504g) 和甘露醇 (504g) 分散在纯水 (5400g) 中, 并在所得溶液中分散二氧化钛 (216g)、滑石 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (7200g) 的预定量 (6000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上, 该微粒在制备例 35 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 70°C, 产品温度约 41°C, 喷雾气量约 100NL/分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 16g/分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所得微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 150 μm ~ 355 μm 的中间层包衣的微粒。

[0761] [中间层包衣的微粒的组成 (101.25mg)]

[0762]

药物活性成分包衣的微粒(制备例 35)	63.75 mg
羟丙甲纤维素	10.5 mg
低取代羟丙基纤维素	7.5 mg
滑石	4.5 mg
二氧化钛	4.5 mg
甘露醇	10.5 mg

[0763]

总计	101.25 mg
----	-----------

[0764] 制备例 60

[0765] 制备聚合物包衣的微粒

[0766] 将纯水 (1714.4g) 加热到 80°C, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.675g) 和氧化铁 (0.675g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2309g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Evudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (121.5g) 的混合分散体 (2430.5g) 中, 并均匀混合以得到包

衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的微粒 (1215g) 上, 该微粒在制备例中 59 获得。包衣条件为: 入口气体温度约 40℃, 产品温度约 26℃, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 7g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0767] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (160. 575mg) ]

[0768]

中间层包衣的微粒(制备例 59)	101.25 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	48.09375 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	2.53125 mg
聚山梨醇酯 80	1.0125 mg
单硬脂酸甘油酯	2.53125 mg
柠檬酸三乙酯	5.0625 mg
氧化铁黄	0.046875 mg
氧化铁	0.046875 mg
总计	160.575 mg

[0769] 制备例 61

[0770] 制备甘露醇包衣的微粒

[0771] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上, 该微粒在制备例 60 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 60℃, 产品温度约 34℃, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0772] [ 甘露醇包衣的微粒的组成 (168. 075mg) ]

[0773] 聚合物包衣的微粒 ( 制备例 60) 160. 575mg

[0774] 甘露醇 7. 5mg

[0775] 总计 168. 075mg

[0776] 制备例 62

[0777] 制备聚合物包衣的微粒

[0778] 将纯水 (1714. 4g) 加热到 80℃, 并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14. 58g)、单硬脂酸甘油酯 (36. 45g)、柠檬酸三乙酯 (72. 9g)、氧化铁黄 (0. 675g) 和氧化铁 (0. 675g)。将悬浮液冷却到室温, 加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2430g) 中, 并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用

到中间层包衣的微粒 (1215g) 上,该微粒在制备例中 59 获得。包衣条件为:入口气体温度约 40℃,产品温度约 26℃,喷雾气量约 120NL/ 分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 7g/ 分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0779] [ 聚合物包衣的微粒的组成 (160. 575mg)]

[0780]

<b>中间层包衣的微粒(制备例 59)</b>	<b>101.25 mg</b>
<b>甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物</b>	<b>50.625 mg</b>
<b>聚山梨醇酯 80</b>	<b>1.0125 mg</b>
<b>单硬脂酸甘油酯</b>	<b>2.53125 mg</b>
<b>柠檬酸三乙酯</b>	<b>5.0625 mg</b>
<b>氧化铁黄</b>	<b>0.046875 mg</b>
<b>氧化铁</b>	<b>0.046875 mg</b>
<b>总计</b>	<b>160.575 mg</b>

[0781] 制备例 63

[0782] 制备甘露醇包衣的微粒

[0783] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上,该微粒在制备例 62 中获得。包衣条件为:入口气体温度约 60℃,产品温度约 34℃,喷雾气量约 120NL/ 分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 10g/ 分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,将所获得的微粒干燥约 40 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μ m ~ 425 μ m 的甘露醇包衣的微粒。

[0784] [ 甘露醇包衣的微粒的组成 (168. 075mg)]

[0785] 聚合物包衣的微粒 ( 制备例 62) 160. 575mg

[0786] 甘露醇 7. 5mg

[0787] 总计 168. 075mg

[0788] 制备例 64

[0789] 制备中间层包衣的微粒

[0790] 使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 用中间层包衣溶液包衣在制备例 42 中获得的药物活性成分包衣的微粒,并直接进行干燥以得到具有如下组成的微粒。通过将羟丙甲纤维素 (TC-5E, 504g) 和甘露醇 (504g) 分散在纯水 (5400g) 中,并在所得溶液中分散二氧化钛 (216g)、滑石 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 而得到所述中间层包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将所述中间层包衣溶液 (7200g) 的预定量 (6000g) 施用到药物活性成分包衣的所述微粒 (2550g) 上,该微粒在制备例 42 中获得。包衣条件为:入口气体温度约 70℃,产品温度约 41℃,喷雾气量约 100NL/ 分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 16g/ 分钟,喷雾枪切向设置。包

衣完成后,将所得微粒干燥约 40 分钟,并通过圆筛以得到所具有的粒度为  $150\ \mu\text{m} \sim 355\ \mu\text{m}$  的中间层包衣的微粒。

[0791] [中间层包衣的微粒的组成 (67.5mg)]

[0792]

<b>药物活性成分包衣的微粒(制备例 42)</b>	<b>42.5 mg</b>
<b>羟丙甲纤维素</b>	<b>7 mg</b>
<b>低取代羟丙基纤维素</b>	<b>5 mg</b>
<b>滑石</b>	<b>3 mg</b>
<b>二氧化钛</b>	<b>3 mg</b>

[0793]

<b>甘露醇</b>	<b>7 mg</b>
<b>总计</b>	<b>67.5 mg</b>

[0794] 制备例 65

[0795] 制备聚合物包衣的微粒

[0796] 将纯水 (1714.4g) 加热到  $80^\circ\text{C}$ ,并在其中分散聚山梨醇酯 80 (14.58g)、单硬脂酸甘油酯 (36.45g)、柠檬酸三乙酯 (72.9g)、氧化铁黄 (0.675g) 和氧化铁 (0.675g)。将悬浮液冷却到室温,加入到甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体 (Eudragit FS30D, Evonik Roehm 生产) (2309g) 和甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物分散体 (Evudragit L30D-55, Evonik Roehm 生产) (121.5g) 的混合分散体 (2430.5g) 中,并均匀混合以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (4270g) 的预定量 (3735g) 施用到中间层包衣的微粒 (1215g) 上,该微粒在制备例 64 中获得。包衣条件为:入口气体温度约  $40^\circ\text{C}$ ,产品温度约  $26^\circ\text{C}$ ,喷雾气量约 120NL/分钟,转速约 550rpm,喷雾速度约 7g/分钟,喷雾枪切向设置。包衣完成后,得到了聚合物包衣的微粒 (1927g)。

[0797] [聚合物包衣的微粒的组成 (107.05mg)]

[0798]

中间层包衣的微粒(制备例 64)	67.5 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯 共聚物	28.6875 mg
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.0625 mg
聚山梨醇酯 80	0.675 mg
单硬脂酸甘油酯	1.6875 mg
柠檬酸三乙酯	3.375 mg
氧化铁黄	0.03125 mg
氧化铁	0.03125 mg
总计	107.05 mg

[0799] 制备例 66

[0800] 制备甘露醇包衣的微粒

[0801] 将甘露醇 (150g) 溶解在纯水 (900g) 中以得到包衣溶液。使用旋转流化床涂布机 (MP-10 TOKU-2 型, POWREX 公司生产) 将上述包衣溶液 (1050g) 的预定量 (630g) 施用到聚合物包衣的微粒 (1927g) 上, 该微粒在制备例 65 中获得。包衣条件为: 入口气体温度约 60°C, 产品温度约 34°C, 喷雾气量约 120NL/ 分钟, 转速约 550rpm, 喷雾速度约 10g/ 分钟, 喷雾枪切向设置。包衣完成后, 将所获得的微粒干燥约 40 分钟, 并通过圆筛以得到所具有的粒度为 250 μm ~ 425 μm 的甘露醇包衣的微粒。

[0802] [甘露醇包衣的微粒的组成 (112.05mg)]

[0803] 聚合物包衣的微粒 (制备例 65) 107.05mg

[0804] 甘露醇 5mg

[0805] 总计 112.05mg

[0806] 实施例 23

[0807] 制备口腔崩解固体制剂

[0808] 将制备例 61 中获得的甘露醇包衣的微粒 (1345g)、制备例 66 中获得的甘露醇包衣的微粒 (896.4g)、制备例 47 中获得的外层组分粒状粉末 (2418g)、蔗糖素 (76.8g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K. K.) (25.6g) 和硬脂酸镁 (38.4g) 使用转鼓混合器进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 生产) 将所得的混合粉末 (4800g) 进行压片 (每片 600mg, 12mmΦ 冲孔, 与斜口平对, 压片压力 12.5kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (600mg)。

[0809] [口腔崩解固体制剂的组成 (600mg)]

[0810]



甘露醇包衣的微粒(制备例 61)	168.075 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 66)	112.05 mg
外层组分粒状粉末(制备例 47)	302.275 mg
蔗糖素	9.6 mg
调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0811] 实施例 24

[0812] 制备口腔崩解固体制剂

[0813] 将制备例 63 中获得的甘露醇包衣的微粒 (1345g)、制备例 66 中获得的甘露醇包衣的微粒 (896.4g)、制备例 47 中获得的外层组分粒状粉末 (2418g)、蔗糖素 (76.8g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME, Nihon Firmenich K.K.) (25.6g) 和硬脂酸镁 (38.4g) 使用转鼓混合器进行混合以得到混合粉末。使用旋转压片机 (AQUARIUS, Kikusui Seisakusho Ltd. 生产) 将所得的混合粉末 (4800g) 进行压片 (每片 600mg, 12mm $\Phi$  冲孔, 与斜口平对, 压片压力 12.5kN) 以得到本发明的包含化合物 X (30mg) 的口腔崩解固体制剂 (600mg)。

[0814] [口腔崩解固体制剂的组成 (600mg)]

[0815]

甘露醇包衣的微粒(制备例 63)	168.075 mg
甘露醇包衣的微粒(制备例 66)	112.05 mg
外层组分粒状粉末(制备例 47)	302.275 mg
蔗糖素	9.6 mg
调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0816] 工业实用性

[0817] 本发明所述口腔崩解固体制剂包含微粒, 所述微粒包含药物活性成分、特别地为对酸不稳定的药物活性成分, 其在酸存在下例如在胃中的所述药物活性成分的释放能够得到改善, 从而获得期望的洗脱曲线。此外, 还可以改善针对制剂或批量的洗脱曲线的变化 (洗脱变化)。因为所述制剂可长时间地控制所述药物活性成分的释放, 可以延长维持治疗有效浓度的时间, 减少给药次数, 并实现小剂量的有效治疗, 以及能够获得降低副作用的效果, 所述副作用是由于血药浓度等的缓慢升高而导致的。因为所述制剂在口腔中显示出了优异的崩解性能或溶解性能, 即使在无水情况下也可以作为高龄者和儿童能够方便服用的制剂, 用来治疗或预防多种疾病。此外, 因为掺合了包含所述药物活性成分的、具有防止粉末质地大小的所述微粒, 可以提供在口腔中圆滑并在使用时舒适的制剂。

[0818] 该申请基于在日本提交的申请 No. 2008-061673 (2008 年 3 月 11 日提交) 和

No. 2008-334920 (2008 年 12 月 26 日提交), 在此通过引用将它们的内容并入。