



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104080446 B

(45)授权公告日 2018.06.29

(21)申请号 201280067760.3

(22)申请日 2012.11.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104080446 A

(43)申请公布日 2014.10.01

(30)优先权数据
2011-262679 2011.11.30 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.07.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2012/081583 2012.11.29

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/081177 EN 2013.06.06

(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 河野哲也 美马康史 石井友美子

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/60(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)

(56)对比文件
WO 02/098352 A2,2002.12.12,说明书第4
页第9-26行,第6页第26-30行,说明书附图2.
CN 1311669 A,2001.09.05,权利要求1,说
明书第3页第12-23行,第10页第13-15行.

审查员 张朝磊

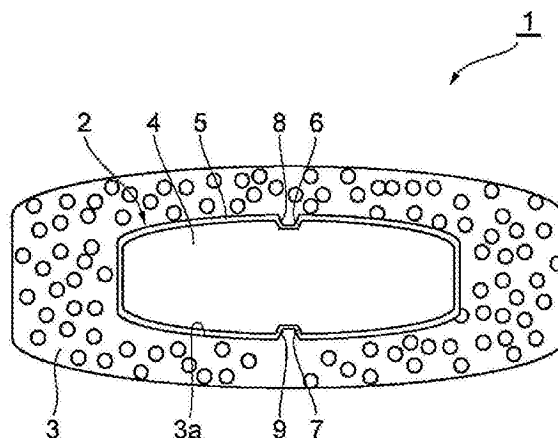
权利要求书1页 说明书27页 附图4页

(54)发明名称

干包衣片

(57)摘要

本发明提供了显示高活性成分(质子泵抑制剂,乙酰水杨酸)稳定性的干包衣片,其在给药后稳定且快速地表达该活性成分的药理效应。具有内核和外层的干包衣片,其中该内核是含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片,且该外层包含含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒。



1. 具有内核和外层的干包衣片, 其为素片, 其中所述内核是含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片, 且所述外层包含含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒, 其中所述乙酰水杨酸和质子泵抑制剂各自显示不超过10%的耐酸率,

其中所述质子泵抑制剂是兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑或它们的光学活性形式或它们的盐,

所述内核中的肠溶包衣包含甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物,

所述甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物的含量比为85:15-95:5;

所述内核和外层的重量比为1:2-1:6。

2. 根据权利要求1的干包衣片, 其中乙酰水杨酸的含量为每一干包衣片70mg-120mg。

3. 根据权利要求1的干包衣片, 其中所述内核进一步含有羧甲基纤维素。

4. 根据权利要求1的干包衣片, 其中所述外层在除所述含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒以外的部分中含有选自交联聚维酮和硅酸铝镁的至少一类。

5. 根据权利要求1的干包衣片, 其中在内核肠溶包衣前所述内核和干包衣片之间的直径差异不小于2.0mm。

6. 生产具有内核和外层的干包衣片的方法, 包括混合含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒与稀释剂, 制粒所述混合物, 并将所获颗粒连同含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片以及任选添加的添加剂一起制片,

所述内核是含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片, 且所述外层包含含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒,

所述质子泵抑制剂是兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑或它们的光学活性形式或它们的盐,

所述内核中的肠溶包衣包含甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物,

所述甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物的含量比为85:15-95:5; 并且

所述内核和外层的重量比为1:2-1:6。

7. 根据权利要求6的生产方法, 其中所述含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片生产自作为起始原料的其中不少于80重量%具有125-1000 μ m粒径的乙酰水杨酸。

8. 根据权利要求6或7的生产方法获得的干包衣片。

干包衣片

技术领域

[0001] 本发明涉及含有质子泵抑制剂(在下文中有时称为PPI)和乙酰水杨酸(在下文中有时称为乙酰水杨酸)的干包衣片。更具体地,本发明涉及具有优越的活性成分稳定性并在给药后稳定且快速地表达药理效应的干包衣片。

[0002] 发明背景

[0003] 低剂量给药乙酰水杨酸以在脑血管和循环系统疾病中抑制血栓和/或栓塞(抗血小板疗法)有时会诱导胃溃疡或十二指肠溃疡。由于停止给药乙酰水杨酸可能导致血栓和/或栓塞,因此认为继续给药低剂量的乙酰水杨酸而同时抑制溃疡发作是重要的。

[0004] 虽然乙酰水杨酸还被认为是非甾体抗炎药(NSAIDs),并主要用于治疗疼痛、发烧和炎症,但非甾体抗炎药可引起胃溃疡或十二指肠溃疡。特别地,在类风湿性关节炎、骨关节炎等的治疗中,停止给药非甾体抗炎药可能是困难的,因为其显著降低生活质量(QOL)。因此,认为继续给药非甾体抗炎药而同时抑制溃疡发作是重要的。

[0005] 另一方面,因为苯并咪唑化合物PPI(例如,兰索拉唑,奥美拉唑等)具有强的胃酸分泌-抑制作用、胃粘膜-保护作用等,它们已被广泛用作消化溃疡等的治疗剂。特别地,兰索拉唑制品有关“抑制由于给药低剂量乙酰水杨酸引起的胃溃疡或十二指肠溃疡发作”和“抑制由于给药非甾体抗炎药引起的胃溃疡或十二指肠溃疡发作”的功效近年来已在日本获得了批准,且抑制由给药乙酰水杨酸导致的胃溃疡或十二指肠溃疡发作的临床效应已被证实。

[0006] 专利文献1(WO 97/25064)公开了用于口服给药的口服药物剂型,其含有酸敏感性质子泵抑制剂与至少一种类型的非甾体抗炎药以及,当需要时,药学上可接受的稀释剂。

[0007] 专利文献2(WO 2007/064274)公开了包含酸敏感性质子泵抑制剂连同乙酰水杨酸或其衍生物作为活性成分以及任选的药学上可接受的稀释剂的口服药物剂型,其特征在于该剂型为口服固定组合剂型的形式,包含一组含有酸敏感性质子泵抑制剂的单独物理单元以及含有乙酰水杨酸或其衍生物的一个或多个其它单独的物理单元,且其中至少该质子泵抑制剂受到肠溶包衣层的保护。

[0008] 专利文献3(WO 2005/076987)公开了一种药物组合物,其包含:(a)治疗有效量的至少一种酸不稳定性质子泵抑制剂;(b)至少一种缓冲剂,其量足以增加胃液pH至预防至少部分该质子泵抑制剂在胃液中酸降解的pH的;以及(c)治疗有效量的至少一种非甾体抗炎药。

[0009] 专利文献4(WO 2002/098352)公开了适于口服给药至患者的单位剂型的药物组合物,其包含:(a)酸缓蚀剂,当给药一个或多个所述单位剂型时其存在量有效地升高所述患者的胃pH至至少3.5;(b)非甾体抗炎药,当给药一个或多个所述单位剂型时其量有效地减轻或消除患者中疼痛或炎症;且其中所述单位剂型提供所述酸缓蚀剂和随后所述非甾体抗炎药的协调释放。

[0010] 虽然PPI例如兰索拉唑等以及乙酰水杨酸作为单剂已经商业可购,但含有PPI和乙酰水杨酸二者的干包衣片是未知的。

[0011] 文献列表

[0012] [专利文献]

[0013] 专利文献1:WO 97/25064

[0014] 专利文献2:WO 2007/064274

[0015] 专利文献3:WO 2005/076987

[0016] 专利文献4:WO 2002/098352

[0017] 发明概述

[0018] 本发明解决的问题

[0019] 本发明提供一种含有PPI和乙酰水杨酸两者作为活性成分的制剂(复方制剂),其在临床上有用性极高。但是,与含有单一活性成分的制剂相比,含有多种活性成分的制剂的实用化并不容易。例如,由于活性成分从制剂的溶出速度可影响给药后的经时药效特性,在制剂的实用化中,需要调节制剂组成使得活性成分的溶出速度最优化。但是,在复方制剂的情况下,需要将各活性成分的溶出速度都进行最优化,这在制剂学上具有高困难性。另外,也必需抑制复方制剂中所包含的多种活性成分相互作用所产生的不良影响(保存或化学稳定性下降例如活性成分的经时分解、活性下降等,溶出稳定性下降例如活性成分的经时溶出曲线的变化等等)。

[0020] 此外,随着人口老龄化和/或生活环境的变化,希望研发一种在保持作为片剂特点的使用方便的同时,能够容易地服用的干包衣片。

[0021] 本发明人已进行了深入研究并发现包含含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片作为内核以及含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒在其外层中的干包衣片显示出高活性成分(乙酰水杨酸和PPI)稳定性,并在给药后稳定且快速地表达活性成分的药理效应,其导致本发明的完成。

[0022] 解决问题的手段

[0023] 因此,本发明提供了

[0024] [1]具有内核和外层的干包衣片,其中所述内核是含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片,且所述外层包含含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒,

[0025] [2]上述[1]的干包衣片,其为素片,

[0026] [3]上述[1]的干包衣片,其中所述质子泵抑制剂是兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑或它们的光学活性形式或它们的盐,

[0027] [4]上述[1]的干包衣片,其中乙酰水杨酸的含量为每一干包衣片70mg-120mg,

[0028] [5]上述[1]的干包衣片,其中所述内核进一步含有羧甲基纤维素,

[0029] [6]上述[1]的干包衣片,其中所述外层在除所述含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒以外的部分中含有选自交联聚维酮和硅酸铝镁的至少一类,

[0030] [7]上述[1]的干包衣片,其中所述内核中的肠溶包衣包含甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物,

[0031] [8]上述[7]的干包衣片,其中所述甲基丙烯酸共聚物LD和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物的含量比例为85:15-95:5,

[0032] [9]上述[1]的干包衣片,其中所述乙酰水杨酸和质子泵抑制剂各自显示不超过10%的耐酸率,

[0033] [10]上述[1]的干包衣片,其中在内核肠溶包衣前所述内核和干包衣片之间的直径差异不小于2.0mm,

[0034] [11]上述[1]的干包衣片,其中所述内核和外层的重量比为1:2-1:6,

[0035] [12]生产干包衣片的方法,包括混合含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒与稀释剂,制粒所述混合物,并将所获颗粒连同含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片以及任选添加的添加剂一起制片,

[0036] [13]上述[12]的生产方法,其中所述含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片生产自作为起始原料的其中不少于80重量%具有约125-约1000 μ m粒径的乙酰水杨酸,以及

[0037] [14]通过上述[12]或[13]的生产方法获得的干包衣片。

[0038] 发明效果

[0039] 可给药本发明干包衣片以在继续给药乙酰水杨酸的情况下用于治疗或抑制胃溃疡或十二指肠溃疡的发作,因为其含有(1)具有强酸分泌抑制作用的PPI和(2)乙酰水杨酸,其用作脑血管或循环系统疾病的预防和/或治疗剂,例如,心绞痛(慢性稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛)、心肌梗塞的血栓和/或栓塞抑制剂;缺血性脑血管疾病(暂时性脑缺血(TIA),脑梗死)的预防和/或治疗剂;冠状动脉搭桥手术(CABG)或经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)后使用的血栓和/或栓塞抑制剂;或者川崎病(包括由于川崎病引起的心血管后遗症)的预防和/或治疗剂。

[0040] 此外,因为乙酰水杨酸还可用作一种非甾体抗炎药主要用于治疗疼痛、发烧和炎症,可给药本发明干包衣片以在继续给药非甾体抗炎药的情况下用于治疗或抑制胃溃疡或十二指肠溃疡的发作。

[0041] 本发明干包衣片显示高活性成分(乙酰水杨酸和PPI)稳定性,并在给药后稳定且快速地表达活性成分的药理效应。

[0042] 本发明干包衣片可容易地给药而维持操作(handling)的便利性。

[0043] 本发明干包衣片以及通过本发明生产方法生产的干包衣片具有优越的片剂强度,活性成分(乙酰水杨酸和PPI)溶出性质,保存稳定性和耐酸性。

[0044] 附图简述

[0045] 图1是显示本发明干包衣片一个实施方案的示意图。

[0046] 图2是显示本发明干包衣片内核中素片的一个实施方案的透视图。

[0047] 图3是显示本发明干包衣片内核中素片的一个实施方案的平面图。

[0048] 图4是沿着图3中IV-IV线的箭式图(arrow view)。

[0049] 图5是沿着图3中V-V线的箭式图。

[0050] 图6是显示本发明干包衣片内核中素片的一个实施方案的透视图。

[0051] 图7是显示本发明干包衣片内核中素片的一个实施方案的透视图。

[0052] 图8是显示本发明干包衣片内核中素片的一个实施方案的透视图。

[0053] 实施方案描述

[0054] 以下详细解释本发明。

[0055] 本发明干包衣片的特征在于其包含“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的内核,以及“含有质子泵抑制剂的肠溶微颗粒”在其外层中。

[0056] (1)“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”(在下文中有时称为“内核片”)

[0057] 本发明干包衣片中的“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”含有1) 乙酰水杨酸, 2) 任选添加的添加剂以及3) 肠溶包衣组分, 并构成干包衣片的内核。

[0058] “含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的生产可通过混合1) 乙酰水杨酸和2) 任选添加的添加剂, 制片该混合物以得到“含有乙酰水杨酸的素片”, 并采用3) 肠溶包衣组分对其包衣。

[0059] 在此, “包衣”不但表示覆盖包衣目标(含有乙酰水杨酸的素片)的整个表面, 还表示部分覆盖、吸附和吸收。

[0060] 本发明干包衣片中乙酰水杨酸的含量通常为每一干包衣片约70-约400mg。当希望作为非甾体抗炎药主要治疗疼痛、发烧或炎症时, 本发明干包衣片中乙酰水杨酸的含量通常为每一干包衣片约250-约400mg。

[0061] 另一方面, 当希望在脑血管或循环系统疾病(抗血小板疗法)中抑制血栓和/或栓塞等时, 本发明干包衣片中乙酰水杨酸的含量通常为每一干包衣片约70mg-约120mg(优选约100mg)。

[0062] 干包衣片中乙酰水杨酸的含量通常为约10-约50重量%。

[0063] 使用稀释剂、崩解剂、流化剂、粘合剂、表面活性剂、润滑剂等作为上述“任选添加的添加剂”。

[0064] 上述“稀释剂”的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇、淀粉、玉米淀粉、微晶纤维素、轻质无水硅酸等。这些稀释剂可单独使用或其两种或多种可组合使用。“稀释剂”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的约5-约30重量%, 优选约10-约20重量%。

[0065] 上述“崩解剂”的实例包括羧甲基纤维素, 交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、预胶化淀粉、明胶、低取代羟丙基纤维素等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。特别地, 从乙酰水杨酸的崩解特性以及稳定性改善方面优选使用羧甲基纤维素。“崩解剂”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的约1-约20重量%, 优选约1-约10重量%。

[0066] 上述“流化剂”的实例包括轻质无水硅酸、水合二氧化硅、滑石、硬脂酸等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。“流化剂”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的0-约10重量%。

[0067] 上述“粘合剂”的实例包括羟丙基纤维素、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉末、明胶、普鲁兰、低取代羟丙基纤维素等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。“粘合剂”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的0-约10重量%。

[0068] 上述“表面活性剂”的实例包括月桂基硫酸钠、聚氧乙烯-聚氧丙二醇、聚山梨酯80等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。

[0069] 上述“润滑剂”的实例包括氢化油、月桂基硫酸钠、硬脂酸、聚山梨酯80等。润滑剂例如硬脂酸镁等显示与乙酰水杨酸的不良相容性, 优选在本发明干包衣片的内核素片中不含润滑剂例如硬脂酸镁等。

[0070] 优选使用稀释剂、崩解剂、粘合剂等作为上述添加剂。

[0071] 可将乙酰水杨酸粉末, 或者乙酰水杨酸和稀释剂的预混物(例如, 乙酰水杨酸: 玉米淀粉=90:10干式制粒产品)与其它添加剂均匀混合而作为乙酰水杨酸和添加剂的混合物。为避免制片困难和不良流动性, 最好均匀混合具有大粒径的乙酰水杨酸制粒产品与添

加剂,并制片该混合物以得到含有乙酰水杨酸的素片。优选其中不少于80重量%具有约125-约1000 μm 粒径的乙酰水杨酸作为上述乙酰水杨酸制粒产品。上述粒径和粒径分布可通过例如使用具有孔径为125 μm 和1000 μm 的网筛筛分乙酰水杨酸测定。

[0072] 乙酰水杨酸和添加剂的“混合”是通过常规混合方法,例如,混合、捏合、制粒等进行的。该“混合”的进行使用装置例如,立式制粒机VG10(制造商POWREX CORPORATION)、通用捏合机(制造商HATA IRON WORKS CO.,LTD.)、流化床制粒机LAB-1、FD-3S、FD-WSG-60(制造商POWREX CORPORATION)、V型混合机、转鼓混合机等。

[0073] “制片”是使用单冲孔压片机、旋转式压片机(制造商Kikusui Seisakusho Ltd.)等,通过在1-80 kN/cm^2 、10-70 kN/cm^2 、优选15-60 kN/cm^2 的压力下冲压进行的。当使用旋转式压片机时,在常规旋转,例如,3-80 min^{-1} ,优选3-60 min^{-1} ,更优选5-40 min^{-1} 下进行制片。

[0074] “含有乙酰水杨酸的素片”的优选直径为5.0-8.0mm。

[0075] “含有乙酰水杨酸的素片”的形状对应于内核的希望形状。内核的形状在下面提及。

[0076] 用于包衣“含有乙酰水杨酸的素片”的“肠溶包衣组分”的实例包括水性肠溶性聚合物基质例如醋酸纤维素酞酸酯(CAP(商品名;制造商Aquateric FMC))、羟丙基甲基纤维素酞酸酯(HP-55(商品名;制造商Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.))、醋酸羟甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物(例如,甲基丙烯酸共聚物LD(Eudragit L30D-55(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、Kollicoat MAE30DP(商品名;制造商BASF)、Polyquid PA30(商品名;制造商Sanyo Chemical Industries Ltd.)等)、羧甲基乙基纤维素、虫胶等;持续释放基质例如甲基丙烯酸酯共聚物(例如,丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物RS(Eudragit RL30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物RS(Eudragit RS30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))等)等;水溶性聚合物例如醇溶性水溶性聚合物(例如,纤维素衍生物例如羟丙基纤维素(在下文中有时描述为HPC)等、聚乙烯吡咯烷酮等),醇不溶性水溶性聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素(在下文中有时描述为HPMC)、纤维素衍生物例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、海藻酸钠、古尔胶等)等;增塑剂例如柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、乙酰单酸甘油乙酯、三醋精,蓖麻油等;等等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。

[0077] 甲基丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸共聚物LD等优选作为上述“水性肠溶性聚合物基质”。“水性肠溶性聚合物基质”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的约3-约20重量%。

[0078] 甲基丙烯酸酯共聚物例如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等优选作为上述“持续释放基质”。“持续释放基质”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的约0.3-约1.0重量%。“持续释放基质”的含量通常为每100重量份水性肠溶性聚合物基质约5-约30重量份,优选约5-约15重量份。

[0079] 柠檬酸三乙酯等优选作为上述“增塑剂”。“增塑剂”的含量通常为“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”的约0.5-约3.0重量%。“增塑剂”的含量优选为每100重量份水性肠溶性聚合物基质约10-约30重量份。

[0080] 优选使用含有水性肠溶性聚合物基质和持续释放基质的包衣剂作为构成“含有乙

酰水杨酸的肠溶包衣片”的肠溶包衣层的聚合物,以避免内核肠溶包衣层在干式包衣制片步骤中破裂。特别理想的是使用含有给定比率的甲基丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸共聚物LD等,和甲基丙烯酸酯共聚物例如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等的包衣溶液。

[0081] 例如,甲基丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸共聚物LD等,和甲基丙烯酸酯共聚物例如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等的优选含量比(甲基丙烯酸共聚物(特别是甲基丙烯酸共聚物LD):甲基丙烯酸酯共聚物(特别是丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸乙酯共聚物))为约85:15-约95:5,特别优选约9:1。

[0082] 上述“肠溶包衣组分”除了上述水性肠溶性聚合物基质、持续释放基质、水溶性聚合物和增塑剂以外,可含有各种添加剂例如表面活性剂、润滑剂、pH调节剂等。

[0083] 上述“表面活性剂”的实例包括聚山梨酯(例如,聚山梨酯80)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、月桂基硫酸钠等。其中优选聚山梨酯和月桂基硫酸钠。“表面活性剂”的含量通常为肠溶包衣组分的约1-约5重量%。

[0084] 上述“润滑剂”的实例包括滑石、单硬脂酸甘油酯等,优先考虑单硬脂酸甘油酯。“润滑剂”的含量通常为肠溶包衣组分的约1-约30重量%。

[0085] 上述“pH调节剂”的实例包括柠檬酸酐。“pH调节剂”的含量通常为肠溶包衣组分的0-约2重量%。

[0086] 可通过已知包衣方法将“肠溶包衣组分”施用至“含有乙酰水杨酸的素片”以生产上述“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”。

[0087] 虽然该包衣方法无特别限制,但是例如可通过包衣机例如薄膜包衣等将肠溶包衣组分施用至素片。

[0088] 相对于该“含有乙酰水杨酸的素片”的包衣层比例可选自允许控制乙酰水杨酸耐酸性和溶出性质的范围。例如,其通常为每100重量份素片约3-约30重量份,优选约5-约20重量份。

[0089] 该“包衣层”可由多层以及根据需要而适当地选择由各种包衣层例如基质包衣层、肠溶包衣层等的组合所形成。

[0090] 用于肠溶包衣的包衣溶液为例如肠溶包衣组分如上述水性肠溶性聚合物基质、持续释放基质、水溶性聚合物、增塑剂、表面活性剂、润滑剂、pH调节剂等混合物。该混合物可为溶液或分散液,且其制备可使用水或有机溶剂例如乙醇等,或其混合溶液进行。聚合物例如水性肠溶性聚合物基质、持续释放基质、水溶性聚合物等在混合物中的浓度通常为约0.1-约50重量%,优选约5-约30重量%。

[0091] 需要时,润滑剂或粘合剂或者二者可施用至肠溶包衣层的外侧,其增加片剂强度。施加至肠溶包衣层外侧的粘合剂的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉末、明胶、普鲁兰等。施加至肠溶包衣层外侧的稀释剂的实例包括乳糖、蔗糖、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇、淀粉、玉米淀粉、微晶纤维素、轻质无水硅酸等。可将稀释剂连同粘合剂制备成溶液或混悬液并用于包衣。

[0092] 以下解释本发明干包衣片内核(即,内核片)的优选形状。

[0093] 内核外表面优选具有凹部,该凹部具有大于包含于外层中的固体粉末组分的最小平均粒径的开口。

[0094] 由于该开口大于包含于外层中的固体粉末组分的最小平均粒径,当在内核外表面

形成外层时,至少一种的粉末固体组分进入该凹部并可增加干包衣片的强度。

[0095] 该凹部的深度优选大于包含于外层中的固体粉末组分的最小平均粒径。在此情况下可进一步增加干包衣片的强度。

[0096] 可在内核外表面上以凹槽或分散的穿孔的形式形成凹部。凹部可为形成类似凹槽的字母、数字、符号等。

[0097] 当内核具有两个彼此面对面排列的表面时,凹部可形成在两个表面的至少一个上。在此情况下,沿着两个表面的相反方向加压外层,外层的内表面可更为确定地进入形成在两个表面的至少一个上的凹部中。

[0098] 当内核具有两个彼此面对面排列的表面以及排列在这两个表面两边之间的外周表面时,凹部可形成在外周表面上。

[0099] 图1是显示本发明干包衣片一个实施方案的示意图。

[0100] 如图1所示,外层3围绕内核2而形成,并具有对应于内核2形状的形状。凹槽8、9充满外层3中包含的组分。即,外层3的内表面3a进入凹槽8、9。外层3的表面上不形成对应于凹槽8、9的凹槽,且外层3的表面是光滑的。

[0101] 更详细地阐明内核形状。图2-8显示了本发明干包衣片中内核或其素片的一个实施方案。

[0102] 如图2-5所示,平面图中内核2中的素片4具有平面圆形。具体而言,素片4具有彼此面对面的圆形表面4a,4b,以及圆形表面4a,4b边缘之间形成的外周表面4c,其中平面图中圆形表面4a,4b相反方向的素片4的端点部分(end portions)间的距离小于素片4的直径。各圆形表面4a,4b球状膨胀。因此,素片4具有所谓圆形(R)的片形。平面图中素片4的直径为例如约5mm-约8mm。平面图中圆形表面4a,4b所形成的曲率半径大于素片4的半径,例如,约10mm。

[0103] 圆形表面4a,4b具有沿圆形表面4a,4b直径方向而形成的凹槽(凹部)6,7。平面图中凹槽6,7彼此正交。虽然在平面图中凹槽6,7不需要一直彼此正交,但优选它们彼此正交。凹槽6,7的各横截面形状为V-形,且当凹槽6,7离底部越远其宽度越增加。凹槽6,7的底部6a,7a随着圆形表面4a,4b形成的球面而弯曲。凹槽6的两端点部分具有端点表面6b,6b,其对应于包含圆形表面4a圆周的平面,而凹槽7的两端点部分具有端点表面7b,7b,其对应于包含圆形表面4b圆周的平面。在素片4制片期间采用制片冲头(模具)形成凹槽6,7。当凹部例如凹槽6,7等形成时,周围部分相对变成凸部。即,形成凹部与形成凸部是相同的。

[0104] 内核2是通过采用包衣层5包衣素片4的外表面形成的。包衣层5形成后,内核2在平面图中具有类似素片4的平面圆形。如图4和图5所示,在素片4的圆形表面4a,4b上形成包衣层5以形成内核2的圆形表面2a,2b。在素片4的外周表面4c上形成包衣层5以形成内核2的外周表面2c。包衣层5进入素片4的凹槽6,7中以在内核2的圆形表面2a,2b中形成具有V-型截面的凹槽8,9。内核2的凹槽8,9的开口宽度W1至少大于外层3中包含的固体粉末组分的最小平均粒径。开口宽度W1优选大于外层3中包含的固体粉末组分的最大平均粒径。

[0105] 内核2的凹槽8,9的深度D1也优选至少大于外层3中包含的固体粉末组分的最小平均粒径,且优选大于外层3中包含的固体粉末组分的最大平均粒径。

[0106] 外层3中包含的各固体粉末组分的“平均粒径”是指体积标准中值粒径(中值粒径:对应于50%累积分布的粒径)。可提及激光衍射粒径分布测定法作为其测定方法,具体为使

用激光衍射粒径分析仪HEROS RODOS[制造商Sympatec(德国)]的方法。

[0107] 图6所示内核2A具有沿着交叉于内表面2a中心的十字形线的凹槽10A,10B,且类似凹槽11A,11B也在内表面2b上。平面图中凹槽10A,10B以及凹槽11A,11B可能彼此倾斜。

[0108] 在图7所示内核2B中,在圆形表面2a上的网格中形成沿着彼此平行的线的多个凹槽12A,12A以及沿着垂直于各凹槽12A的线的多个凹槽12B,12B,且类似凹槽13A,13A和凹槽13B,13B也在圆形表面2b上的网格中。

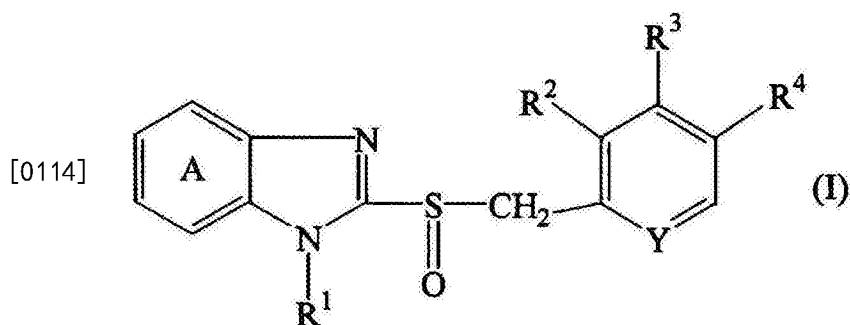
[0109] 在图8所示内核2C中,在各圆形表面2a,2b上沿着对应于端点部分的圆形形成凹槽14,15。在此情况下,内核2C的各直径方向与凹槽14,15以相等角度相交。因此,在内核2的各直径方向中更一致地获得防止内核2和外层3之间错位的作用。

[0110] (2)“含有PPI的肠溶微颗粒”

[0111] (2)-1:PPI

[0112] 在本发明中,优选下式(I)代表的化合物[在下文中有时简称为化合物(I)]或其光学活性形式或其盐作为PPI。

[0113] 式(I):



[0115] 其中环A是任选具有一或多个取代基的苯环, R^1 是氢原子、任选具有一或多个取代基的芳烷基、酰基或酰氧基, R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同且各自为氢原子、任选具有一或多个取代基的烷基、任选具有一或多个取代基的烷氧基或者任选具有一或多个取代基的氨基,且Y为氮原子或CH,或其光学活性形式或其盐。

[0116] 在上述化合物(I)中,环A“任选具有一或多个取代基的苯环”的“取代基”的实例包括卤素原子、氰基、硝基、任选具有一或多个取代基的烷基、羟基、任选具有一或多个取代基的烷氧基、芳基、芳氧基、羧基、酰基、酰氧基、5至10元杂环基等。该苯环可被约1至3个这些基团所取代。当取代基数目为2或更多时,各取代基可相同或不同。在这些取代基中,优选卤素原子、任选具有一或多个取代基的烷基、任选具有一或多个取代基的烷氧基等。

[0117] 卤素原子的实例包括氟、氯、溴原子等。其中,优选氟原子。

[0118] “任选具有一或多个取代基的烷基”的“烷基”实例包括 C_{1-7} 烷基(例如,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)等等。“任选具有一或多个取代基的烷基”的“取代基”实例包括卤素原子、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,且这些取代基的数目可为约1至3。当取代基数目为2或更多时,各取代基可相同或不同。

[0119] “任选具有一或多个取代基的烷氧基”的“烷氧基”实例包括 C_{1-6} 烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基等)等等。“任选具有一或多个取代基

的烷氧基”的“取代基”实例包括类似于上述“任选具有一或多个取代基的烷基”的“取代基”的那些取代基,且取代基数目一样。

[0120] “芳基”的实例包括C₆₋₁₄芳基(例如,苯基、1-萘基、2-萘基、联苯基、2-蒎基等)等。

[0121] “芳氧基”的实例包括C₆₋₁₄芳氧基(例如,苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)等。

[0122] “酰基”的实例包括甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基等。

[0123] “烷基羰基”的实例包括C₁₋₆烷基-羰基(例如,乙酰基,丙酰基等)等。

[0124] “烷氧基羰基”的实例包括C₁₋₆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。

[0125] “烷基氨基甲酰基”的实例包括N-C₁₋₆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C₁₋₆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。

[0126] “烷基亚磺酰基”的实例包括C₁₋₇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。

[0127] “烷基磺酰基”的实例包括C₁₋₇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。

[0128] “酰基氧基”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。

[0129] “烷基羰基氧基”的实例包括C₁₋₆烷基-羰基氧基(例如,乙酰基氧基、丙酰基氧基等)等。

[0130] “烷氧基羰基氧基”的实例包括C₁₋₆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。

[0131] “烷基氨基甲酰基氧基”的实例包括C₁₋₆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。

[0132] “烷基亚磺酰基氧基”的实例包括C₁₋₇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。

[0133] “烷基磺酰基氧基”的实例包括C₁₋₇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。

[0134] “5至10元杂环基”的实例包括除了碳原子以外,含有一个或多个(例如,1-3)选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子的5至10元(优选5或6元)杂环基。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-吡啶基等。其中,优选5或6元杂环基例如1-、2-或3-吡咯基等。

[0135] 优选地,环A是任选具有1或2个选自卤素原子、任选卤代的C₁₋₄烷基、任选卤代的C₁₋₄烷氧基以及5或6元杂环基的取代基的苯环。

[0136] R¹的“任选具有一或多个取代基的芳烷基”的“芳烷基”实例包括C₇₋₁₆芳烷基(例如,C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基例如苄基、苯乙基等,等等)等。“任选具有一或多个取代基的芳烷基”的“取代基”实例包括类似于上述“任选具有一或多个取代基的烷基”的“取代基”的那些取代基,且取代基数目为约1至4。当取代基数目为2或更多时,各取代基可相同或不同。

[0137] R^1 的“酰基”的实例包括描述为上述环A取代基的“酰基”等。

[0138] R^1 的“酰基氧基”的实例包括描述为上述环A取代基的“酰基氧基”等。

[0139] R^1 优选为氢原子。

[0140] R^2 、 R^3 或 R^4 的“任选具有一或多个取代基的烷基”的实例包括描述为上述环A的取代基的“任选具有一或多个取代基的烷基”等。

[0141] R^2 、 R^3 或 R^4 的“任选具有一或多个取代基的烷氧基”的实例包括描述为上述环A的取代基的“任选具有一或多个取代基的烷氧基”等。

[0142] R^2 、 R^3 或 R^4 的“任选具有一或多个取代基的氨基”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。

[0143] 优选的 R^2 是 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。更优选的 R^2 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

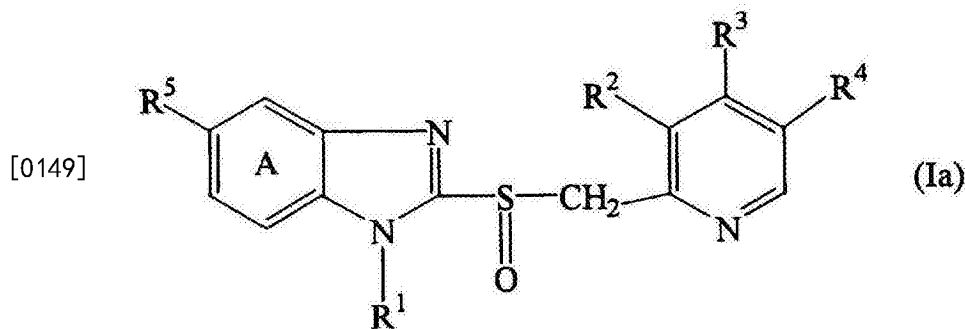
[0144] 优选的 R^3 是氢原子、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基或任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基。更优选的 R^3 是 C_{1-3} 烷氧基,其被任选卤代或被 C_{1-3} 烷氧基所取代。

[0145] 优选的 R^4 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。更优选的 R^4 是氢原子或 C_{1-3} 烷基(特别是氢原子)。

[0146] Y优选为氮原子。

[0147] 优选的式(I)化合物为如下化合物:其中环A为苯环,其任选具有一或多个选自卤素原子、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, R^1 为氢原子, 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, R^4 为氢原子或 C_{1-6} 烷基,且Y为氮原子。

[0148] 化合物(I)中,由式(Ia)代表的化合物:



[0150] 其中 R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, R^3 为任选被卤代的或被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基, R^4 为氢原子或 C_{1-3} 烷基,且 R^5 为氢原子、任选被卤代的 C_{1-3} 烷氧基或者吡咯基(例如1-、2-或3-吡咯基)。

[0151] 式(Ia)中特别优选如下化合物:其中 R^1 为氢原子, R^2 为 C_{1-3} 烷基, R^3 为任选卤代的 C_{1-3} 烷氧基, R^4 为氢原子,且 R^5 为氢原子或任选卤代的 C_{1-3} 烷氧基。

[0152] 化合物(I)的具体实例包括以下化合物。

[0153] 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-苯并咪唑等。

[0154] 在这些化合物中,优选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(兰索拉唑)。

[0155] 化合物(I)可为外消旋体或光学活性形式例如R型、S型等。例如,化合物(I)可为光学活性形式例如(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。此外,优选光学活性形式。

[0156] 优选药学上可接受的盐作为化合物(I)或其光学活性形式的盐。例如,可提及化合物(I)或其光学活性形式与无机碱、有机碱以及碱性氨基酸等的盐。

[0157] 无机碱盐的优选实例包括碱金属盐例如钠盐、钾盐等;碱土金属盐例如钙盐、镁盐等;铵盐等。

[0158] 有机碱盐的优选实例包括与烃基胺(三甲基胺、三乙基胺等)、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)、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺的盐等。

[0159] 碱性氨基酸盐的优选实例包括精氨酸盐、赖氨酸盐、鸟氨酸盐等。

[0160] 其中,优选碱金属盐或碱土金属盐。特别地,优选钠盐。

[0161] 化合物(I)可通过本身已知的方法,例如,JP-A-61-50978、US-B-4,628,098、JP-A-10-195068、W098/21201等中描述的方法或其类似方法生产。

[0162] 可通过例如旋光拆分法(分馏重结晶、手性柱法、非对映异构体法、使用微生物或酶的方法等)、不对称氧化等的方法获得化合物(I)的光学活性形式。例如,R型兰索拉唑可根据W000/78745、W001/83473、W001/87874和W002/44167中描述的方法生产。

[0163] 本发明中使用的PPI优选选自具有抗溃疡活性的苯并咪唑化合物例如兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑和泮托拉唑,及其光学活性形式及其药学上可接受的盐。

[0164] (2)-2:“含有PPI的肠溶微颗粒”

[0165] 在本发明中,“含有PPI的肠溶微颗粒”表示其中“含PPI组合物”被肠溶包衣层包衣的微颗粒。

[0166] “包衣”除了表示对所包衣对象(例如核)的全部表面进行包衣以外,还表示部分包衣和吸附或吸收的情况。除非另有规定,“平均粒径”表示基于体积分布的中值粒径(中值粒径:50%累积分布的粒径)。其可通过例如激光衍射粒度分布测量法测量。具体示例为使用激光衍射分析仪,型号:HEROS RODOS[商品名;制造商Sympatec(德国)]的方法。

[0167] “含有PPI的肠溶微颗粒”的平均粒径通常不超过400 μm ,优选300-400 μm 。

[0168] 除了以上“微颗粒”的平均粒径以外,关于最大粒径,该粒径通常实质上为425 μm 或以下,优选粒径实质上为400 μm 或以下。优选地,该粒径实质上优选为300至425 μm ,更优选实质上为300至400 μm 。

[0169] “粒径实质上为425 μm 或以下”和“粒径实质上为400 μm 或以下”等中使用的“实质上”是指颗粒可包含少量(约5重量%或以下)的颗粒粒径偏离上述范围,以包括不可避免的污染颗粒。

[0170] PPI在上述“含PPI组合物”(采用肠溶包衣层包衣前的组合物)中的含量为例如优选不少于约5重量%,更优选约10-约50重量%,更加优选约15-约50重量%,特别优选约20-约50重量%。

[0171] 干包衣片中PPI的含量为例如优选不少于约1重量%,更优选不少于约1.5重量%,

不超过约10.0重量%，更优选不少于约2.0重量%，不超过约8.0重量%。

[0172] “含PPI组合物”优选含有碱性无机盐以稳定制品中的PPI。

[0173] “碱性无机盐”包括例如钠、钾、镁和/或钙的碱性无机盐。优选镁和/或钙的碱性无机盐，其中优选镁的碱性无机盐。

[0174] 钠的碱性无机盐包括例如碳酸钠、碳酸氢钠等。

[0175] 钾的碱性无机盐包括例如碳酸钾、碳酸氢钾等。

[0176] 镁的碱性无机盐包括例如重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等，硅酸铝镁、硅酸镁、铝酸镁、合成水滑石 $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ 、氢氧化铝镁 $[2.5 MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ 等。其中优选重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等。

[0177] 钙的碱性无机盐包括例如沉降碳酸钙、氢氧化钙等。

[0178] “碱性无机盐”优选的实例包括重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等。

[0179] 这些镁和钙等的碱性无机盐，只需在其为1%水溶液或混悬液的形式时具有碱性pH(不小于7)。

[0180] 也可将两种或多种这些碱性无机盐(优选镁的碱性无机盐、钙的碱性无机盐等)用作混合物。碱性无机盐的使用量根据碱性无机盐的类型来适宜选择，例如为每100重量份PPI约0.3至约200重量份，优选约1至约100重量份，更优选约10至约50重量份，特别优选约20至约40重量份。

[0181] “含PPI组合物”可含有水溶性聚合物，以及通常用于生产制剂的添加剂，例如粘合剂(例如，羟丙基纤维素)、崩解剂(例如，低取代羟丙基纤维素)、润滑剂(例如，滑石)、稀释剂(例如，甘露醇)、着色剂(例如，二氧化钛)等。添加剂的实例包括如下述“外层”组分所示的那些。添加量为用于生产制剂的一般量。“粘合剂”的含量通常为“含PPI组合物”的约1-约20重量%。“润滑剂”的含量通常为“含PPI组合物”的约1-约10重量%。“稀释剂”的含量通常为“含PPI组合物”的0-约10重量%。“着色剂”的含量通常为“含PPI组合物”的0-约5重量%。

[0182] 上述“水溶性聚合物”包括，例如，醇溶性水溶性聚合物例如纤维素衍生物(例如，羟丙基纤维素(HPC))、聚(乙烯吡咯烷酮)等；乙醇不溶性水溶性聚合物例如纤维素衍生物(例如，羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等)、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、海藻酸钠和古尔胶等。

[0183] 当使用此类水溶性聚合物时，可以通过将它们与醇溶性水溶性聚合物和醇不溶性水溶性聚合物组合使用，或将它们与一些粘度不同的水溶性聚合物组合使用，来控制PPI的溶出。

[0184] 在本发明中，“水溶性聚合物”优选为纤维素衍生物例如HPC、HPMC和甲基纤维素，和聚乙烯醇。更优选纤维素衍生物例如HPC、HPMC。

[0185] HPC含有的羟丙氧基为例如约53.4至77.5重量%、更优选约60至70重量%。HPC的2重量%水溶液在20℃时的粘度通常为约1至约150,000cps(厘泊)。可以使用日本药典的羟丙基纤维素等作为此种HPC(下文中HPC的粘度均为20℃时2重量%水溶液的值)。

[0186] HPMC为甲氧基与羟丙氧基键合的混合醚。HPMC的甲氧基含量为例如约19-约30重量%，羟丙氧基的含量例如为约4-约12重量%。HPMC的2重量%水溶液在20℃时的粘度通常为约1-40000厘沓(censtokes)。可使用日本药典的羟丙基甲基纤维素2208、日本药典的羟丙基甲基纤维素2906和日本药典的羟丙基甲基纤维素2910等作为此种HPMC。一种或多种

类型的羟丙基甲基纤维素可以混合使用。

[0187] 水溶性聚合物例如HPC和/或HPMC等的含量通常为“含PPI组合物”(采用肠溶包衣层包衣前的组合物)的约0.1-约50重量%,优选约1-约30重量%,因为可以控制含PPI组合物中PPI的溶出性质,并且还可以保持高PPI含量。

[0188] 用于包衣“含PPI组合物”的“肠溶包衣层”的实例包括水性肠溶性聚合物基质例如醋酸纤维素酞酸酯(CAP(商品名;制造商Aquateric FMC))、羟丙基甲基纤维素酞酸酯(HP-55(商品名;制造商Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.))、醋酸羟甲基纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸共聚物(例如,甲基丙烯酸共聚物LD(Eudragit L30D-55(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、Kollicoat MAE30DP(商品名;制造商BASF)、Polyquid PA30(商品名;制造商Sanyo Chemical Industries Ltd.)等)、羧甲基乙基纤维素、虫胶等;持续释放基质例如甲基丙烯酸酯共聚物(例如,丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物RS(Eudragit RL30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物RS(Eudragit RS30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES))等等);水溶性聚合物例如纤维素衍生物例如醇溶性水溶性聚合物(例如,羟丙基纤维素(HPC)等、聚乙烯吡咯烷酮等),乙醇不溶性水溶性聚合物(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)、纤维素衍生物例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、海藻酸钠、古尔胶等)等;增塑剂例如柠檬酸三乙酯、聚乙二醇(例如,聚乙二醇6000)、乙酰单酸甘油乙酯、三醋精、蓖麻油等,矫味剂例如柠檬酸酐等,润滑剂例如单硬脂酸甘油酯、聚山梨酯80等,着色剂例如氧化铁黄、氧化铁红、二氧化钛等,等等。这些可单独使用或其两种或多种可组合使用。

[0189] 优选甲基丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸共聚物LD等作为上述“水性肠溶性聚合物基质”。“水性肠溶性聚合物基质”的含量通常为“肠溶包衣层”的约40-约90重量%。

[0190] 优选甲基丙烯酸酯共聚物例如丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚物等作为上述“持续释放基质”。“持续释放基质”的含量通常为“肠溶包衣层”的约1-20重量%。“持续释放基质”的含量通常为每100重量份水性肠溶性聚合物基质约5-约30重量份,优选约5-约15重量份。

[0191] 上述“增塑剂”的含量通常为“肠溶包衣层”的约2-约30重量%。“增塑剂”的含量优选为每100重量份水性肠溶性聚合物基质约5-约30重量份。

[0192] 上述“矫味剂”的含量通常为“肠溶包衣层”的0-约5重量%。

[0193] 上述“润滑剂”的含量通常为“肠溶包衣层”的约1-约10重量%。

[0194] 上述“着色剂”的含量通常为“肠溶包衣层”的0-约5重量%。

[0195] 该“肠溶包衣层”优选含有水性肠溶性聚合物基质和持续释放基质,且甲基丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸共聚物LD等,和甲基丙烯酸酯共聚物例如丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物等的含量比(甲基丙烯酸共聚物(特别是甲基丙烯酸共聚物LD):甲基丙烯酸酯共聚物(特别是丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物))优选例如为85:15-95:5,特别优选9:1。

[0196] “含PPI组合物”可以通过已知的制粒法来生产。

[0197] “制粒法”包括例如旋转制粒方法(例如离心旋转制粒等)、流化床制粒(例如旋转(tumbling)流化床制粒、流化制粒等)、搅拌制粒法等。其中,优选流化床制粒法,更优选旋

转流化床制粒法。

[0198] “旋转制粒法”的具体实例包括使用Freund Industrial Co.,Ltd.等制造的“CF装置”的方法。“旋转流化床制粒法”的具体实例包括使用“SPIR-A-FLOW”、Powrex Corp.制造的“multi plex”,Fuji Paudal Co.,Ltd.制造的“New-Marumerizer”等的方法。根据制粒机的种类可适当地选择下述喷雾混合液体的方法,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。

[0199] “含PPI组合物”例如通过采用PPI包衣含有微晶纤维素和乳糖的核来生产。

[0200] 例如使用JP-A-5-092918中描述的方法(包衣方法),其包括采用PPI(如果需要,连同碱性无机盐、粘合剂、润滑剂、稀释剂、水溶性聚合物等)(在下文中可缩写为“包衣层”)包衣包含微晶纤维素和乳糖的核。例如,使用的方法包括采用PPI和碱性无机盐,然后采用粘合剂、润滑剂、稀释剂、水溶性聚合物等进一步包衣核。

[0201] “核”的平均粒径为约250 μm 或以下,优选约50至约250 μm ,更优选约100至约250 μm ,特别优选约100至约200 μm 。具有上述平均粒径的“核”,包括下述这样的颗粒:全部穿过50号(300 μm)筛的颗粒、全部颗粒的约5w/w%或以下保留在60号(250 μm)筛上的颗粒,和全部颗粒的约10w/w%或以下通过282号(53 μm)筛的颗粒。所述“核”的比容积为5ml/g或以下,优选为3ml/g或以下。

[0202] “核”的实例包括(1)包含微晶纤维素和乳糖的球状制粒产物,(2)包含微晶纤维素(Avicel SP,制造商Asahi Chemical Co.,Ltd.)的约150至约250 μm 的球状制粒产物,(3)包含乳糖(9份)和预胶化淀粉(1份)的约50至约250 μm 的搅拌制粒产物,(4)归类为JP-A61-213201中描述的微晶纤维素球状颗粒的约250 μm 或以下的微粒,(5)通过喷雾冷冻(spray chilling)或熔融制粒而形成球状的加工产品诸如蜡类,(6)包含油组分的加工产品诸如明胶珠,(7)硅酸钙,(8)淀粉,(9)多孔颗粒例如壳多糖、纤维素、壳聚糖等,以及(10)散装产品诸如砂糖、结晶乳糖、微晶纤维素、或氯化钠,及其加工制品等。此外,可通过本身已知的研磨法或制粒法来生产这些核,并进行筛分以制备具有期望粒径的颗粒。

[0203] 上述“包含微晶纤维素和乳糖的球状制粒产物”包括例如(i)包含结晶纤维素(3份)和乳糖(7份)的约100至约200 μm 的球状制粒产物[例如,Nonpareil 105(70-140)(粒径约100至约200 μm),制造商Freund Industrial Co.,Ltd.],(ii)包含微晶纤维素(3份)和乳糖(7份)的约150至约250 μm 的球状制粒产物[例如,Nonpareil NP-7:3,制造商Freund Industrial Co.,Ltd.],(iii)包含微晶纤维素(4.5份)和乳糖(5.5份)的约100至约200 μm 的球状制粒产物[例如,Nonpareil 105T(70-140)(粒径约100至约200 μm),制造商Freund Industrial Co.,Ltd.],(iv)包含微晶纤维素(5份)和乳糖(5份)的约150至约250 μm 的球状制粒产物[例如,Nonpareil NP-5:5,制造商Freund Industrial Co.,Ltd.]等。

[0204] 为生产具有优异溶出度且同时保留适当强度的药物制剂,该“核”包括,例如优选包含微晶纤维素和乳糖的球状制粒产物,更优选包含微晶纤维素和乳糖并含有50重量%或以上乳糖的球状制粒物料。其中,优选包含40至50重量%微晶纤维素以及50至60重量%乳糖的核。

[0205] 本发明中使用的“核”优选为包含微晶纤维素和乳糖的球状制粒产物,更优选约100至约200 μm 的包含微晶纤维素(4.5份)和乳糖(5.5份)的球状制粒产物。

[0206] 所述“核”可以含有PPI。即便当核不含PPI时,通过包含PPI的包衣层也可以控制

PPI的释出性。

[0207] 除了为粉末状核外,为了降低包衣的不规则性,所述“核”优选为尽可能均匀的球形。

[0208] “包衣层”相对于“核”的比例可以在能够控制PPI溶出和组合物粒径的范围内进行选择,例如,每100重量份核通常为约50至约400重量份。

[0209] “包衣层”可由多层构成。多个包衣层中至少有1层必须含有PPI。可以适当地选择各种包衣层诸如不含有活性成分的包衣层、基底包衣层和肠溶包衣层的组合构成包衣层。

[0210] 当对“核”进行包衣时,例如,可以将PPI和水溶性聚合物以混合液体的形式使用。所述混合液体可为溶液或分散体,并可使用有机溶剂诸如水或乙醇或其混合物来制备。

[0211] 为了保持PPI对核的结合强度以及保持液体的粘度而不使可使用性(workability)降低,液体中水溶性聚合物的浓度根据PPI和添加剂的比率而变化,其通常为约0.1至约50重量%,优选为约0.5至约10重量%。

[0212] 当包衣层包含多层时,可通过选择水溶性聚合物的含量比率或粘度,或通过采用PPI与其它添加剂的比例不同的混合液体连续进行包衣而依次或逐渐改变各层中PPI的浓度。在以上情况下,只要整体包衣层含有约0.1至约50重量%的水溶性聚合物,可以采用水溶性聚合物含量比例超出约0.1至约50重量%范围的混合液体来进行包衣。此外,根据已知方法形成非活性包衣时,该包衣层可包含一些层以使非活性层可阻断含有PPI的各层。

[0213] 将上述包衣产物干燥并过筛以得到具有均匀粒径的组合物。由于组合物的形状通常对应于核,因此还可获得约球状组合物。可使用例如50号(300 μ m)圆筛作为所述筛,通过将产物通过该50号圆筛以得到组合物。

[0214] “含有PPI的肠溶微颗粒”可根据与以上相似的制粒方法生产,例如包括采用肠溶包衣层包衣组合物以保护PPI或赋予肠溶的方法。如果需要,采用肠溶包衣层包衣的含PPI组合物可进一步通过水溶性糖醇(优选甘露醇)包衣。在此情况下,包含微颗粒的干包衣片的强度得到改善。

[0215] “肠溶包衣层”优选为具有约20至约70 μ m,更优选约30至约50 μ m的厚度并包衣该含PPI组合物的全部表面的层。因此,组合物的粒径越小,全部微颗粒中肠溶包衣层的重量%越高。在“含有PPI的肠溶微颗粒”中,“肠溶包衣层”通常为整体微颗粒的约30至约70重量%,优选约50至约70重量%。

[0216] “肠溶包衣层”可由多层(例如2或3层)构成。例如,所使用方法包括:用具有聚乙二醇的肠溶包衣层对组合物进行包衣,然后用具有柠檬酸三乙酯的肠溶包衣层进行包衣的方法。例如,所使用方法包括:用具有聚乙二醇的肠溶包衣层对组合物进行包衣,然后用具有柠檬酸三乙酯的肠溶包衣层进行包衣,接着用具有聚乙二醇的肠溶包衣层进行包衣的方法。

[0217] (2)-3:“外层”

[0218] 本发明干包衣片中的“外层”是构成内核外部的部分,并含有1)“含有PPI的肠溶微颗粒”和2)添加剂。该添加剂是外层组分并包含在“含有PPI的肠溶微颗粒”以外的部分中。

[0219] 本发明干包衣片还可使用本身已知的方法通过混合“含有PPI的肠溶微颗粒”、“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”和添加剂并制片该混合物而获得。为确保足够的片剂强度并改善耐酸性,优选混合“含有PPI的肠溶微颗粒”与稀释剂并接着制粒(当需要时,喷雾粘合

剂用于制粒)以得到外层粒状粉末,然后将其与外层混合物组分例如其它稀释剂等混合以得到外层混合粉末。将此外层混合粉末与“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”一起制片,借此获得本发明的干包衣片。

[0220] “含有PPI的肠溶微颗粒”的含量通常为“外层”的约30-约70重量%,优选约30-约60重量%。

[0221] 使用一种或多种,优选1-5种来自稀释剂例如水溶性糖醇、微晶纤维素、硅酸铝镁等、崩解剂等作为上述“添加剂”,此外,还可使用粘合剂、矫味剂、人工甜味剂、调味剂、润滑剂、着色剂、稳定剂等。

[0222] 上述“稀释剂”的实例包括上述那些且例如,乳糖、蔗糖、淀粉、玉米淀粉、轻质无水硅酸等。

[0223] 上述“水溶性糖醇”是指在20℃下以每5分钟间隔激烈搅动30秒,持续约30分钟,需要少于30ml水溶解1g糖醇的糖醇。

[0224] “水溶性糖醇”的实例包括山梨糖醇、甘露醇、麦芽糖醇、还原淀粉糖、木糖醇、还原帕拉金糖、赤藓糖醇等,也可以将其2种以上(优选2-3种)按照适当的比例混合并使用。

[0225] “水溶性糖醇”优选甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇,更优选甘露醇、赤藓糖醇,且特别优选甘露醇(特别是D-甘露醇)。作为赤藓糖醇,可以采用通常以葡萄糖作为起始原料通过酵母等发酵而产生的、粒径为50目或以下的赤藓糖醇。赤藓糖醇可为商业可购产品(Nikken Chemicals Co.,Ltd.等)。

[0226] 上述“微晶纤维素”可以是通过 α -纤维素的部分解聚,然后纯化而获得的任何一种。其还包括称为微晶纤维素的那些。结晶纤维素的具体实例包括CEOLUS kg802、CEOLUS kg1000、Avicel PH101、Avicel PH102、Avicel PH301、Avicel PH302、Avicel RC-591(微晶纤维素-羧甲基纤维素钠)(全部由Asahi Kasei Chemicals Co.,Ltd.制造)等。优选的是CEOLUS kg1000。此类微晶纤维素可以单独使用或者其两种或多种(优选2-3种)组合使用。

[0227] 上述“硅酸铝镁”的具体实例包括Neusilin FH1、Neusilin FL1、Neusilin NFL2N、Neusilin UFL2(全部由Fuji Chemical Industry Co.,Ltd.制造)等。优选Neusilin UFL2。此类硅酸铝镁可以单独使用或者其两种或多种(优选2-3种)组合使用。

[0228] 在本发明中,为改善干包衣片的强度,优选将选自微晶纤维素和硅酸铝镁的至少一种加至该“外层”。

[0229] 上述“水溶性糖醇”在“外层”中的含量通常为约10-约60重量%。

[0230] 上述“微晶纤维素”在“外层”中的含量通常为约5-约40重量%。

[0231] 上述“硅酸铝镁”在“外层”中的含量通常为约1-约10重量%。

[0232] 上述“稀释剂”在“外层”中的含量通常为约15-约80重量%。

[0233] 药物领域常规使用的那些崩解剂可被用作上述“崩解剂”。例如可提及(1)交联聚维酮(例如,Kollidon CL-F(制造商BASF)),(2)称为超级崩解剂的崩解剂例如交联羧甲基纤维素钠(FMC-Asahi Kasei),羧甲基纤维素钙(GOTOKU CHEMICAL CO.,LTD.)等,(3)羧甲基淀粉钠(例如,制造商Matsutani Chemical Industry Co.,Ltd.), (4)低取代羟丙基纤维素(例如,制造商Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.), (5)玉米淀粉等。

[0234] “交联聚维酮”可为聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、称为1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物的那些、具有1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物的化学名的交联聚合物中的任一种,具体实例包

括Kollidon CL(制造商BASF)、Kollidon CL-F(制造商BASF)、Polyplasdone XL(制造商ISP)、Polyplasdone XL-10(制造商ISP)、Polyplasdone INF-10(制造商ISP)等。上述“崩解剂”在“外层”中的含量通常为约1-约15重量%。

[0235] 上述“粘合剂”的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉末、明胶、普鲁兰、低取代羟丙基纤维素等。上述“粘合剂”在“外层”中的含量通常为约1-约15重量%。上述“矫味剂”的实例包括柠檬酸(柠檬酸酐)、酒石酸、苹果酸等。

[0236] 上述“人工甜味剂”的实例包括糖精钠、甘草酸二钾、阿斯巴甜、甜叶菊、索马甜等。

[0237] 上述“调味剂”可为任意合成的物质和天然存在的物质,例如可提及柠檬、酸橙、橘子、薄荷、草莓等。

[0238] 上述“润滑剂”的实例包括硬脂酸镁、脂肪酸蔗糖酯、甘油脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸、氢化油等。上述“润滑剂”在“外层”中的含量通常为约0.1-约3重量%。

[0239] 上述“着色剂”的实例包括食用色素例如食品色素黄色5号、食品色素红色2号、食品色素蓝色2号等;食品色淀染料、氧化铁黄、氧化铁红等。

[0240] 上述碱性无机盐等可提及作为上述“稳定剂”。

[0241] 本发明中“外层”的优选实施方案为含有以下的层:1)通过混合“含有PPI的肠溶微颗粒”与稀释剂(例如,水溶性糖醇例如山梨醇、甘露醇、麦芽糖醇、还原淀粉糖、木糖醇、还原帕拉金糖、赤藓糖醇等;微晶纤维素等,特别是D-甘露醇和微晶纤维素),当需要时使用粘合剂(例如,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉末、明胶、普鲁兰、低取代羟丙基纤维素等,特别是羟丙基纤维素)等将该混合物制粒获得的颗粒(在下文中有时称为“外层粒状粉末”),以及2)任选添加的各种添加剂例如稀释剂(例如,选自微晶纤维素和硅酸铝镁的至少1种)、崩解剂(例如,交联聚维酮)、润滑剂等(在下文中有时称为“外层混合物组分”)。

[0242] 需要时,上述外层混合物组分可适当地进一步含有添加剂例如上述水溶性糖醇、粘合剂、矫味剂、人工甜味剂、调味剂、润滑剂、着色剂、稳定剂等。

[0243] 上述“外层粒状粉末”中水溶性糖醇的含量通常为每100重量份除“含有PPI的肠溶微颗粒”以外的外层组分约10-约95重量份,优选约50-约95重量份。

[0244] 上述“外层粒状粉末”中微晶纤维素的含量通常为每100重量份除“含有PPI的肠溶微颗粒”以外的外层组分约1-约50重量份,优选约5-约25重量份。

[0245] 制粒上述“外层粒状粉末”中所需使用的粘合剂的含量通常为每100重量份除“含有PPI的肠溶微颗粒”以外的外层组分约0.1-约20重量份,优选约1-约15重量份。

[0246] 优选通过混合上述外层粒状粉末和外层混合物组分而形成“包含含有PPI的肠溶微颗粒的外层”以围住内核,并将该混合物与内核一起制片。

[0247] 外层混合物组分中稀释剂例如微晶纤维素、硅酸铝镁等的含量通常为每100重量份外层混合物组分约30-约80重量份,优选约50-约75重量份。

[0248] 外层混合物组分中硅酸铝镁的含量通常为每100重量份外层混合物组分约5-约40重量份,优选约10-约30重量份。

[0249] 外层混合物组分中崩解剂例如交联聚维酮等的含量通常为每100重量份外层混合物组分约1-约35重量份,优选约5-约35重量份。

[0250] 外层混合物组分中润滑剂例如硬脂酸镁等的含量通常为每100重量份外层混合物组分约0.01-约20重量份,优选约1-约10重量份。

[0251] “包含含有PPI的肠溶微颗粒的外层”的生产步骤中的“混合”是通过一般混合方法而进行。“混合”的进行使用装置例如,立式制粒机VG10(制造商POWREX CORPORATION)、流化床制粒机LAB-1,FD-3S,FD-WSG-60(制造商均为POWREX CORPORATION)、FLO-5M(制造商FREUND),V-型混合机、转鼓(tumbler)混合机等。

[0252] 为生产外层粒状粉末,使用制粒法例如旋转制粒法(例如离心旋转制粒法)、流化床制粒法、搅拌制粒法等。特别优选流化床制粒法。

[0253] (3) 干包衣片

[0254] 本发明干包衣片的片重通常为约350mg-约550mg。为保持片剂的物理强度,“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”(内核)与“包含含有PPI的肠溶微颗粒的外层”的重量比理想为约1:2-约1:6,优选约1:2-约1:4。

[0255] 通过制药领域中常规使用的方法生产本发明的“干包衣片”。

[0256] 如上所述,本发明干包衣片通过本身已知的方法混合“含有PPI的肠溶微颗粒”与“任选添加的添加剂”,并将该混合物与“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”一起制片而获得。特别优选将“含有PPI的肠溶微颗粒”与稀释剂的混合物制粒以得到外层粒状粉末,混合所得粉末与其它外层混合物组分例如稀释剂等以得到外层混合粉末,并将该外层混合粉末与“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”一起制片。

[0257] 在1-40kN/cm²,5-30kN/cm²,优选10-30kN/cm²的压力下通过使用Autograph单冲压片机(制造商Shimadzu Corporation)或旋转干涂压片机(制造商Kikusui Seisakusho Ltd.或HATA IRON WORKS CO.,LTD.)等冲压来进行干包衣片的“制片”。当使用旋转式压片机时,通常在例如3-40min⁻¹、优选3-30min⁻¹,更优选8-25min⁻¹的转速下进行制片。

[0258] 制剂的片剂尺寸理想为内核片(素片)直径5.0-8.0mm,且干包衣片直径8.0-11.0mm。内核片(素片)和干包衣片之间的直径差异理想不小于2.0mm以确保干包衣片的片剂强度。在此,“片剂尺寸”是指圆形片的直径或椭圆形片的较短直径。内核片(素片)的直径是未包衣“肠溶包衣组分”的素片的直径,即,采用“肠溶包衣组分”包衣前的直径。

[0259] 保持物理强度以确保本发明干包衣片内核片(素片)和外层的一定程度的尺寸差异是重要的。

[0260] 制片后当需要时可施加“干燥”。可以通过任何用来干燥制剂的一般方法如真空干燥、流化床干燥等来进行干燥。

[0261] 可以在室温或在超过室温的温度下进行本发明干包衣片的制片步骤。

[0262] “室温”是指在一般片剂生产中进行制片的室内温度,其通常为约20℃-约23℃。即,“超过室温的温度”是指超过此温度的温度,优选下限为约25℃。尽管该温度根据所使用的起始原料粉末或颗粒等而改变,通常优选为约25℃-约50℃。该温度可以根据所期望的片剂品质而改变。

[0263] 本发明的干包衣片可为素片或膜包衣剂,优选素片。本说明书中,“素片”是指在制片步骤中获得的干包衣片的表面上无包衣处理例如膜包衣的片剂。

[0264] 此外,本发明的干包衣片具有避免制备步骤或分配过程中损坏的适当硬度。该片剂强度(通过片剂硬度计测值)通常为约40-约200N,更优选约60-约150N。

[0265] 本发明的干包衣片具有通常不超过1%，优选不超过0.5%的脆碎度。

[0266] 本发明的干包衣片可显示乙酰水杨酸和质子泵抑制剂二者的耐酸率不超过10%，优选不超过8%，更优选不超过5%。

[0267] 由于本发明的干包衣片含有PPI，因此其具有优异的抗溃疡活性、胃酸分泌抑制作用、粘膜保护作用、抗幽门螺旋杆菌活性等。

[0268] 另一方面，由于本发明的干包衣片含有乙酰水杨酸，其作为脑血管或循环系统疾病的预防和/或治疗剂，例如，心绞痛（慢性稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛）、心肌梗塞的血栓和/或栓塞抑制剂；缺血性脑血管疾病（暂时性脑缺血（TIA），脑梗死）的预防和/或治疗剂；冠状动脉搭桥手术（CABG）或经皮冠状动脉腔内成形术（PTCA）后使用的血栓和/或栓塞抑制剂；或者川崎病（包括由于川崎病引起的心血管后遗症）的预防和/或治疗剂是有用的。因此，可给药本发明干包衣片以在继续给药乙酰水杨酸的同时用于治疗或抑制胃溃疡或十二指肠溃疡的发作。当需要预防和/或治疗此类疾病时，每日给药约10mg-约40mg PPI，并且每日给药约70mg-约120mg的低剂量乙酰水杨酸。

[0269] 此外，乙酰水杨酸还可用作一种非甾体抗炎药用于主要治疗疼痛、发烧和炎症。非甾体抗炎药可能引起胃溃疡或者十二指肠溃疡。特别地，在类风湿性关节炎、骨关节炎等的治疗中，停止给药非甾体抗炎药可能是困难的，因为其显著降低QOL。在此类情况下，可给药本发明干包衣片以在继续给药非甾体抗炎药的同时用于治疗或抑制胃溃疡或十二指肠溃疡的发作。

[0270] 当需要此类治疗时，每日给药约10mg-约40mg PPI，并且每日给药约240mg-约400mg乙酰水杨酸。

[0271] 因此，本发明此类干包衣片被用作低毒和安全的PPI与乙酰水杨酸的联用药物。

[0272] 本发明的干包衣片可以口服给药至哺乳动物（例如人、猴、羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等）以用于抑制脑血管或循环系统疾病中的血栓和/或栓塞；治疗或预防由非甾体抗炎药引起的溃疡；等等。

[0273] 除了上述目标，为了消灭或者辅助消灭幽门螺旋杆菌，本发明的干包衣片可以与青霉素类抗生素（例如阿莫西林等）以及红霉素类抗生素（例如克拉霉素等）等联用。

[0274] 本发明干包衣片的每日剂量根据症状严重度、给药对象的年龄、性别和体重、给药时间和间隔、活性成分的类型等不同，且没有特别的限制。本发明的干包衣片可以以每日1次或每日分为2或3次而给药。

[0275] 此外，本发明还涉及干包衣片的生产方法，包括混合含有PPI的肠溶微颗粒与稀释剂，制粒该混合物并将所获颗粒连同含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片以及任选添加的添加剂一起制片。

[0276] 该“含有PPI的肠溶微颗粒”、“稀释剂”、“含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片”、“任选添加的添加剂”、混合、制粒、制片方法与有关上述本发明干包衣片的那些解释说明相同。

[0277] 通过本发明生产方法生产的干包衣片具有优异的片剂强度，以及活性成分的溶解性质、贮存稳定性和（乙酰水杨酸和PPI）耐酸性。

[0278] 由于干包衣片具有内核和外层的双重结构，其通常具有内核和外层之间弱结合力的问题。此外，在外层中含有“含有PPI的肠溶微颗粒”（其为具有大平均粒径的功能性微颗粒）的干包衣片具有内核和外层之间更弱的结合力的问题。通过本发明生产方法生产的干

包衣片已解决此问题并具有优异的片剂强度。

[0279] 通常,可通过压模外层混合粉末与内核片获得干包衣片。由于压模施用大压力,内核片的肠溶包衣层以及外层混合粉末中包含的“含有PPI的肠溶微颗粒”的肠溶包衣层容易破裂。因此,维持足够片剂强度的同时不易确保足够的耐酸率。通过本发明生产方法生产的干包衣片解决了此问题并同时维持足够的片剂强度以及优异的耐酸性。

[0280] 通过本发明生产方法生产的干包衣片具有预防制备步骤或分配过程中损坏的适当硬度。片剂强度(通过片剂硬度计测值)通常为约40-约200N,更优选约60-约150N。

[0281] 本发明的干包衣片具有通常不超过1%,优选不超过0.5%的脆碎度。

[0282] 本发明的干包衣片可显示乙酰水杨酸和质子泵抑制剂二者的耐酸率不超过10%,优选不超过8%,更优选不超过5%。

实施例

[0283] 以下通过参照参考例、实施例、比较例和评估(实验例)更为详细地解释本发明,其不应理解为限制本发明。

[0284] 本说明书中耐酸率通过日本药典溶出测试方法2的溶出测试获得,该方法使用0.1N HCl 500 mL (75 rpm) 经1小时,之后收集测试溶液,经0.45 μ m膜滤器过滤,测量吸光度并计算药物在0.1N HCl中的溶出率。

[0285] 硬度值的测定时通过片剂硬度计进行。

[0286] 脆碎度是指通过日本药典“片剂脆碎度测试法”测定的数值。

[0287] 下述实施例1、2和6-14所示干包衣片的组成在表1中示出。下述实施例3-5所示干包衣片的组成在表2中示出。

[0288] 表1

	实施例 1	实施例 2 和 6-14
组分名称	配方量 (mg/片)	配方量 (mg/片)
[0289] 乙酰水杨酸(Rhodine 3118)	100.0	100.0
玉米淀粉	11.0	11.0
微晶纤维素(KG-1000)	6.5	
微晶纤维素(PH-101)		6.5
羧甲基纤维素	6.5	6.5

	甲基丙烯酸共聚物 LD(固体含量) (Eudragit L30D-55)	9.11	9.11
	丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(固体含量) (Eudragit NE30D)	1.01	1.01
	聚山梨酯 80	0.24	0.24
	单硬脂酸甘油酯	0.61	0.61
	柠檬酸酐	0.01	0.01
	柠檬酸三乙酯	2.02	2.02
	内核片小计(mg)	137.0	137.0
[0290]	兰索拉唑肠溶微颗粒	135	135
	D-甘露醇	86.0	86.0
	微晶纤维素(KG-1000)	9.5	9.5
	羟丙基纤维素	9.3	9.3
	交联聚维酮	15	15
	微晶纤维素(KG-1000)	31.4	31.4
	硅酸铝镁 (Neusilin UFL2)	9.0	9.0
	硬脂酸镁	4.8	4.8
	外层组分小计(mg)	300.0	300.0
	干包衣片总计(mg)	437.0	437.0

[0291] 表2

	实施例 3	实施例 4	实施例 5
组分名称	配方量 (mg/片)	配方量 (mg/片)	配方量 (mg/片)
乙酰水杨酸(Rhodine 3118)	100.0	100.0	100.0
玉米淀粉	11.0	11.0	11.0
微晶纤维素(PH-101)	6.5	6.5	6.5
羧甲基纤维素	6.5	6.5	6.5
[0292] 甲基丙烯酸共聚物 LD(固体含量) (Eudragit L30D-55)	18.22	7.01	8.10
丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(固体含量) (Eudragit NE30D)	2.02	0.78	2.02
聚山梨酯 80	0.48	0.18	0.24
单硬脂酸甘油酯	1.22	0.47	0.61

[0293]	柠檬酸酐	0.02	0.008	0.02
	柠檬酸三乙酯	4.04	1.55	2.02
	内核片小计(mg)	150	134.0	137.0
	兰索拉唑肠溶微颗粒	135	135	135
	D-甘露醇	86.0	86.0	86.0
	微晶纤维素(KG-1000)	9.5	9.5	9.5
	羟丙基纤维素	9.3	9.3	9.3
	交联聚维酮	15	15	15
	微晶纤维素(KG-1000)	31.4	31.4	31.4
	硅酸铝镁 (Neusilin UFL2)	9.0	9.0	9.0
	硬脂酸镁	4.8	4.8	4.8
	外层组分小计(mg)	300.0	300.0	300.0
	干包衣片总计(mg)	450.0	434.0	437.0

[0294] 参考例1

[0295] 兰索拉唑肠溶微颗粒的生产

[0296] 含兰索拉唑微颗粒

[0297] 将Nonpareil 105 (商品名41.6kg) 装入旋转流化床包衣制粒机 (POWREX CORPORATION, MP-400), 并喷雾包衣预先制备的具有以下组成的含兰索拉唑包衣溶液。此外, 喷雾包衣预先制备的具有以下组成的中间层包衣溶液。包衣完成后, 干燥颗粒以得到含兰索拉唑微颗粒 (132kg)。

[0298] [含兰索拉唑包衣溶液]

兰索拉唑 39.60kg

碳酸镁 13.20kg

[0299] 低取代羟丙基纤维素 6.60kg

羟丙基纤维素 13.20kg

(纯化水) (185L)

[0300] [中间层包衣溶液]

羟丙基甲基纤维素 9.24kg

低取代羟丙基纤维素 6.60kg

[0301] 无菌滑石 3.96kg

二氧化钛 3.96kg

甘露醇 9.24kg

[0302] (纯化水) (99.0L)

[0303] 兰索拉唑肠溶微颗粒

[0304] 将含兰索拉唑微颗粒 (44.0kg) 装入旋转流化床包衣制粒机 (制造商POWREX

CORPORATION,MP-400),喷雾包衣预先制备的具有以下组成的肠溶包衣溶液1、预先制备的具有以下组成的肠溶包衣溶液2以及外包衣溶液。包衣完成后,进行干燥易得到兰索拉唑肠溶微颗粒(约110kg)。

- | | | |
|--------|---|-------------------------------|
| [0305] | [单硬脂酸甘油酯溶液] | |
| | 单硬脂酸甘油酯 | 3.150kg |
| | 聚山梨酯 80 | 0.945kg |
| [0306] | 氧化铁黄 | 0.0315kg |
| | 氧化铁红 | 0.0315kg |
| | (纯化水) | (63L) |
| [0307] | [肠溶包衣溶液1] | |
| | Eudragit L30D-55 | 9.615kg 固体量
(32.05kg)(液体量) |
| | Eudragit NE30D | 1.071kg 固体量
(3.570kg)(液体量) |
| [0308] | 聚乙二醇 6000 | 1.071kg |
| | 柠檬酸酐 | 0.0126kg |
| | (纯化水) | (31.8L) |
| | 单硬脂酸甘油酯溶液 | 13.4kg(液体量) |
| [0309] | [肠溶包衣溶液2] | |
| | Eudragit L30D-55 | 35.28kg 固体量
(117.6kg)(液体量) |
| | Eudragit NE30D | 3.918kg 固体量
(13.06kg)(液体量) |
| [0310] | 柠檬酸三乙酯 | 7.854kg |
| | 柠檬酸酐 | 0.021kg |
| | (纯化水) | (9.33L) |
| [0311] | 单硬脂酸甘油酯溶液 | 53.7kg(液体量) |
| [0312] | [外包衣溶液] | |
| [0313] | 甘露醇 | 4.200kg |
| [0314] | (纯化水) | (25.2L) |
| [0315] | 实施例1 | |
| [0316] | 称量乙酰水杨酸(制粒产品:制造商Rhodia,Rhodine 3118,57000g),玉米淀粉(6270g)、微晶纤维素(CEOLUSkg-1000(商品名;制造商Asahi Kasei Chemicals Co., | |

Ltd.), 3705g) 和羧甲基纤维素 (3705g) 并在转鼓混合机中混合。使用旋转式压片机 (制造商 Kikusui Seisakusho Ltd.) 以及 $\phi 7.0\text{mm}$ R 圆冲头将其制片以得到内核素片 (片重 124 mg)。将 20% 聚山梨酯 80 水溶液 (960g) 溶于水 (21940g), 加热至 70°C , 并在分散机中分散单硬脂酸甘油酯 (488g) 以得到单硬脂酸甘油酯分散液。往其中加入甲基丙烯酸共聚物 LD (Eudragit L30D-55 (商品名; 制造商 EVONIK INDUSTRIES), 24290g (固体量 7287g))、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit NE30D (商品名; 制造商 EVONIK INDUSTRIES), 2696g (固体量 808.8g)、柠檬酸酐 (8g) 和柠檬酸三乙酯 (1616g) 并混合以得到肠溶包衣溶液。使用 dria 包衣机 (制造商 POWREX CORPORATION), 以该肠溶包衣溶液包衣上述素片 (60760g) 使得肠溶包衣的固体组分为 13mg/片以得到内核片 (片重 137mg)。

[0317] 称量兰索拉唑肠溶微颗粒 (37800g)、D-甘露醇 (24080g) 和微晶纤维素 (2660g), 并在喷雾 6% 羟丙基纤维素溶液 (43400g) 的同时在流化床制粒机 (POWREX CORPORATION, FD-WSG-60) 中将该混合物制粒以得到粒状粉末。将交联聚维酮 (3750g)、微晶纤维素 (CEOLUSkg-1000 (商品名; 制造商 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 7850g)、硅酸铝镁 (Neusilin UFL2 (商品名; 制造商 Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 2250g)、硬脂酸镁 (1200g) 和上述粒状粉末 (59950g) 在转鼓混合机中混合以得到外层混合粉末。

[0318] 使用具有 10mm 直径的 R 冲头在旋转干式包衣制片机 (制造商 HATA IRON WORKS CO., LTD.) 中使内核片 (32880g) 和外层混合粉末 (72000g) 进行干式包衣制片 (转速 15rpm, 制片压力 21kN) 以得到片重为 437mg/片的干包衣片 (重量构成; 内核片 137mg, 外层 300mg)。

[0319] 实施例 2

[0320] 称量乙酰水杨酸 (制粒产品: 制造商 Rhodia, Rhodine 3118, 57000g)、玉米淀粉 (6270g)、微晶纤维素 (CEOLUS PH-101 (商品名; 制造商 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 3705g) 和羧甲基纤维素 (3705g) 并在转鼓混合机中混合。使用旋转式压片机 (制造商 Kikusui Seisakusho Ltd.) 以及 $\phi 7.0\text{mm}$ R 圆冲头将其制片以得到内核素片 (片重 124mg)。将 20% 聚山梨酯 80 水溶液 (960g) 溶于水 (21940g), 加热至 70°C , 并在分散机中分散单硬脂酸甘油酯 (488g) 以得到单硬脂酸甘油酯分散液。往其中加入甲基丙烯酸共聚物 LD (Eudragit L30D-55 (商品名; 制造商 EVONIK INDUSTRIES), 24290 g (固体量 7287g))、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit NE30D (商品名; 制造商 EVONIK INDUSTRIES), 2696g (固体量 808.8g)、柠檬酸酐 (8g) 和柠檬酸三乙酯 (1616g) 并混合以得到肠溶包衣溶液。使用 dria 包衣机 (制造商 POWREX CORPORATION), 以该肠溶包衣溶液包衣上述素片 (60760g) 使得肠溶包衣的固体组分为 13mg/片以得到内核片 (片重 137mg)。

[0321] 称量兰索拉唑肠溶微颗粒 (37800g)、D-甘露醇 (24080g) 和微晶纤维素 (2660g), 并在喷雾 6% 羟丙基纤维素溶液 (43400g) 的同时在流化床制粒机 (POWREX CORPORATION, FD-WSG-60) 中将该混合物制粒以得到粒状粉末。将交联聚维酮 (3750g)、微晶纤维素 (CEOLUSkg-1000 (商品名; 制造商 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 7850g)、硅酸铝镁 (Neusilin UFL2 (商品名; 制造商 Fuji Chemical Industry Co., Ltd.), 2250g)、硬脂酸镁 (1200g) 和上述粒状粉末 (59950g) 在转鼓混合机中混合以得到外层混合粉末。

[0322] 使用具有 10mm 直径的 R 冲头在旋转干式包衣制片机 (制造商 HATA IRON WORKS CO., LTD.) 中使内核片 (32880g) 和外层混合粉末 (72000g) 进行干式包衣制片 (转速 15rpm, 制片压力 21kN) 以得到片重为 437mg/片的干包衣片 (重量构成; 内核片 137mg, 外层 300mg)。

[0323] 实施例3

[0324] 称量乙酰水杨酸(制粒产品:制造商Rhodia,Rhodine 3118,57000g)、玉米淀粉(6270g)、微晶纤维素(CEOLUS PH-101(商品名;制造商Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.),3705g)和羧甲基纤维素(3705g)并在转鼓混合机中混合。使用旋转式压片机(制造商Kikusui Seisakusho Ltd.)以及 ϕ 7.0mm R圆冲头将其制片以得到内核素片(片重124mg)。将聚山梨酯80(4.8g)溶于水(567.6g),加热至70℃,并在分散机中分散单硬脂酸甘油酯(12.2g)以得到单硬脂酸甘油酯分散液。往其中加入甲基丙烯酸共聚物LD(Eudragit L30D-55(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),607.4g(固体量182.2g))、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),67.4g(固体量20.2g)、柠檬酸酐(0.2g)和柠檬酸三乙酯(40.4g)并混合以得到肠溶包衣溶液。使用dria包衣机(制造商POWREX CORPORATION),以该肠溶包衣溶液包衣上述素片(248g)使得肠溶包衣的固体组分为26mg/片以得到内核片(片重150mg)。

[0325] 使用具有10mm直径的R冲头在旋转干式包衣制片机(制造商Kikusui Seisakusho LTD.)中使以上获得内核片以及实施例2中获得的外层混合粉末进行干式包衣制片(转速10rpm,制片压力15kN)以得到片重为450mg/片的干包衣片(重量构成;内核片150mg,外层300mg)。

[0326] 实施例4

[0327] 使用dria包衣机(制造商POWREX CORPORATION),以通过类似于实施例3中方法的方法获得的肠溶包衣溶液包衣通过类似于实施例3中方法的方法获得的含有乙酰水杨酸的内核片素片(248g),使得肠溶包衣的固体组分为10mg/片以得到内核片(片重134mg)。

[0328] 使用具有10mm直径的R冲头在旋转干式包衣制片机(制造商HATAIRON WORKS CO., LTD.)中使以上获得内核片以及实施例2中获得的外层混合粉末进行干式包衣制片(转速10rpm,制片压力15kN)以得到片重为434mg/片的干包衣片(重量构成;内核片134mg,外层300mg)。

[0329] 实施例5

[0330] 将聚山梨酯80(4.8g)溶于水(567.6g),加热至70℃,并在分散机中分散单硬脂酸甘油酯(12.2g)以得到单硬脂酸甘油酯分散液。往其中加入甲基丙烯酸共聚物LD(Eudragit L30D-55(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),540g(固体量162g))、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),134.6g(固体量40.4g))、柠檬酸酐(0.4g)和柠檬酸三乙酯(40.4g)并混合以得到肠溶包衣溶液。使用dria包衣机(制造商POWREX CORPORATION),以该肠溶包衣溶液包衣通过类似于实施例3中方法的方法获得的含有乙酰水杨酸的内核片素片(248g),使得肠溶包衣的固体组分为13mg/片以得到内核片(片重137mg)。

[0331] 使用具有10mm直径的R冲头在旋转干式包衣制片机(制造商Kikusui Seisakusho LTD.)中使以上获得内核片以及实施例2中获得的外层混合粉末进行干式包衣制片(转速10rpm,制片压力15kN)以得到片重为437mg/片的干包衣片(重量构成;内核片137mg,外层300mg)。

[0332] 实施例6

[0333] 将交联聚维酮(150g)、微晶纤维素(CEOLUSkg-1000(商品名;制造商Asahi Kasei

Chemicals Co.,Ltd.),314g)、硅酸铝镁 (Neusilin UFL2(商品名;制造商Fuji Chemical Industry Co.,Ltd.),90g)、硬脂酸镁 (48g) 和实施例2中获得的粒状粉末 (2398g) 在转鼓混合机中混合以得到外层混合粉末。

[0334] 使用具有10mm直径的R冲头在旋转干式包衣制片机(制造商HATA IRON WORKS CO.,LTD.)中使实施例2中获得内核片以及以上获得的外层混合粉末进行干式包衣制片(转速10rpm,制片压力15kN)以得到片重为437mg/片的干包衣片(重量构成;内核片137mg,外层300mg)。

[0335] 评估

[0336] 实施例1、2和6中获得的干包衣片的耐酸率、片剂强度和脆碎度评估结果示于表3。

[0337] 表3实施例中耐酸率和片剂强度的评估结果

[0338]

	实施例1	实施例2	实施例6
耐酸率(兰索拉唑/乙酰水杨酸)	3%/0%	2%/0%	未测
硬度	87N	83N	120N
脆碎度	0%	0%	0%

[0339] 实施例7

[0340] 在旋转式压片机(制造商Kikusui Seisakusho Ltd.)中制片实施例2中获得的乙酰水杨酸混合粉末以得到具有上述凹槽6,7的素片4。通过使用具有相对于凹槽6,7的凸出部分的冲头(模具)制片而形成凹槽6,7。素片4的直径为7mm且重量为124 mg。设定凹槽6,7的开口宽度为约1mm,深度为约0.3mm。将聚山梨酯80 (4.8g) 溶于水 (567.6g),加热至70℃,并在分散机中分散单硬脂酸甘油酯 (12.2g) 以得到单硬脂酸甘油酯分散液。往其中加入甲基丙烯酸共聚物LD (Eudragit L30D-55(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),607.4g(固体量182.2g))、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit NE30D(商品名;制造商EVONIK INDUSTRIES),67.4g(固体量20.2g)、柠檬酸酐 (0.2g) 和柠檬酸三乙酯 (40.4g) 并混合以得到肠溶包衣溶液。

[0341] 使用dria包衣机(制造商POWREX CORPORATION),将肠溶包衣溶液同时施用至多个素片4(总共620g)。进行包衣直至肠溶包衣溶液中13mg的固体组分附着于各素片4以得到内核2 (137mg/片)。在包衣前内核2的凹槽8,9的开口宽度和深度几乎与凹槽6,7的开口宽度和深度相等,其分别为约1mm和约0.3mm。

[0342] 以实施例2中获得的外层混合粉末覆盖内核2,并使其进行干式包衣制片以形成外层3。外层3的外径为10mm且重量为437mg(内核2:137mg,外层3:300mg)。使用旋转干式包衣制片机(制造商Kikusui Seisakusho Ltd.)用于干式包衣制片,制片压力为15kN,且旋转为10rpm。通过上述过程获得实施例7的干包衣片。外层3中含有的粉末状固体组分的最小平均粒径为约13μm。

[0343] 实施例8

[0344] 除了形成素片4的冲头具有不同形状外,以与实施例7相同的方式获得具有上述十字形凹槽10A,10B,11A,11B的内核2A。各凹槽的横截面为V-型,开口宽度为约1mm且深度为约0.3mm。使用实施例7中相同的肠溶包衣、相同的外层3混合粉末以及相同的其它条件获得实施例8的干包衣片。

[0345] 实施例9

[0346] 除了形成素片4的冲头具有不同形状外, 以与实施例7相同的方式获得具有上述网格凹槽12A, 12B, 13A, 13B的内核2B。凹槽12A, 12B, 13A, 13B的数目各为3个。各凹槽的横截面为V-型, 开口宽度设为约0.5mm且深度设为约0.25mm。使用实施例7中相同的肠溶包衣、相同的外层3混合粉末以及相同的其它条件获得实施例9的干包衣片。

[0347] 实施例10

[0348] 除了形成素片4的冲头具有不同形状外, 以与实施例7相同的方式获得具有上述圆形凹槽14, 15的内核2C。各凹槽中心线所形成的圆形直径设为约4mm。此外, 各凹槽的横截面为V-型, 开口宽度设为约1mm且深度设为约0.3mm。使用实施例7中相同的肠溶包衣、相同的外层3混合粉末以及相同的其它条件获得实施例10的干包衣片。

[0349] 实施例11-14

[0350] 除了干式包衣制片的制片压力从15kN改为19kN以外, 以与实施例7-10相同的方式获得实施例11-14的干包衣片。

[0351] 本申请基于在日本提交的专利申请号2011-262679, 其内容全部并入本文。

[0352] 符号说明

[0353] 1: 干包衣片, 2: 内核 (含有乙酰水杨酸的肠溶包衣片), 3: 外层, 4: 素片 (含有乙酰水杨酸的素片), 5: 包衣层, 6和7: 内核凹槽 (凹部), 8和9: 素片凹槽 (凹部)。

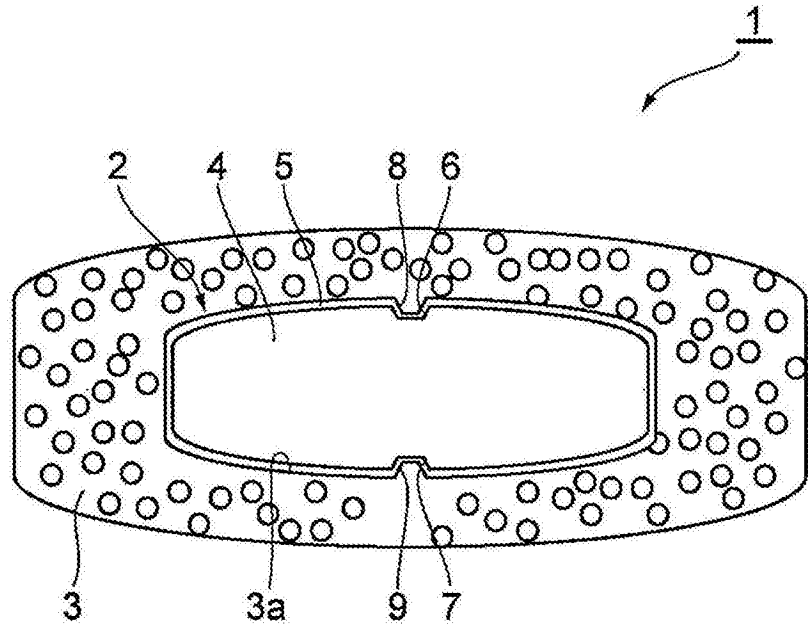


图1

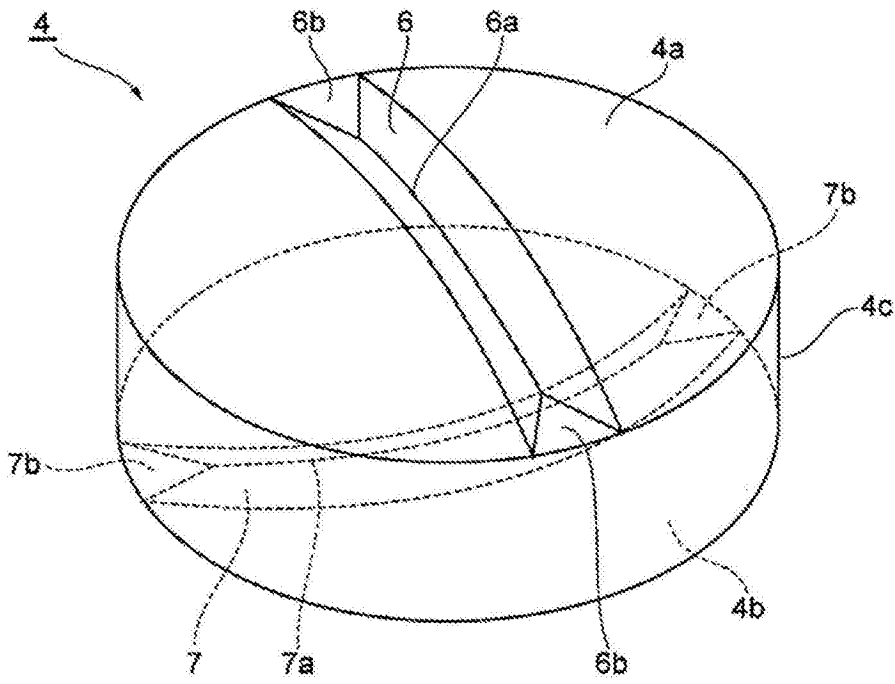


图2

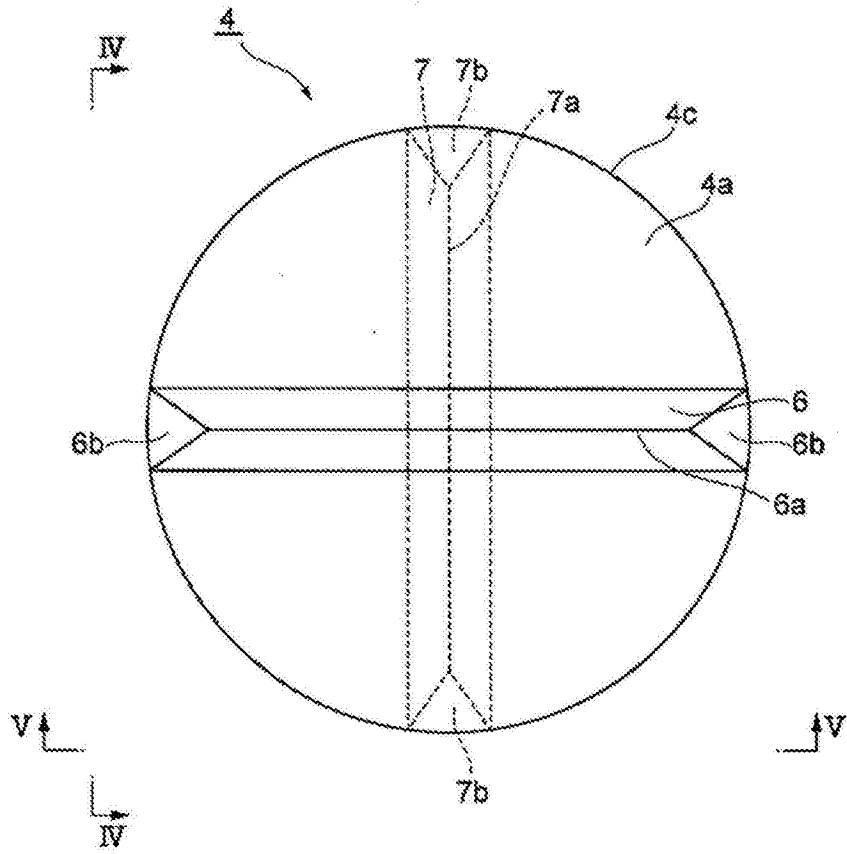


图3

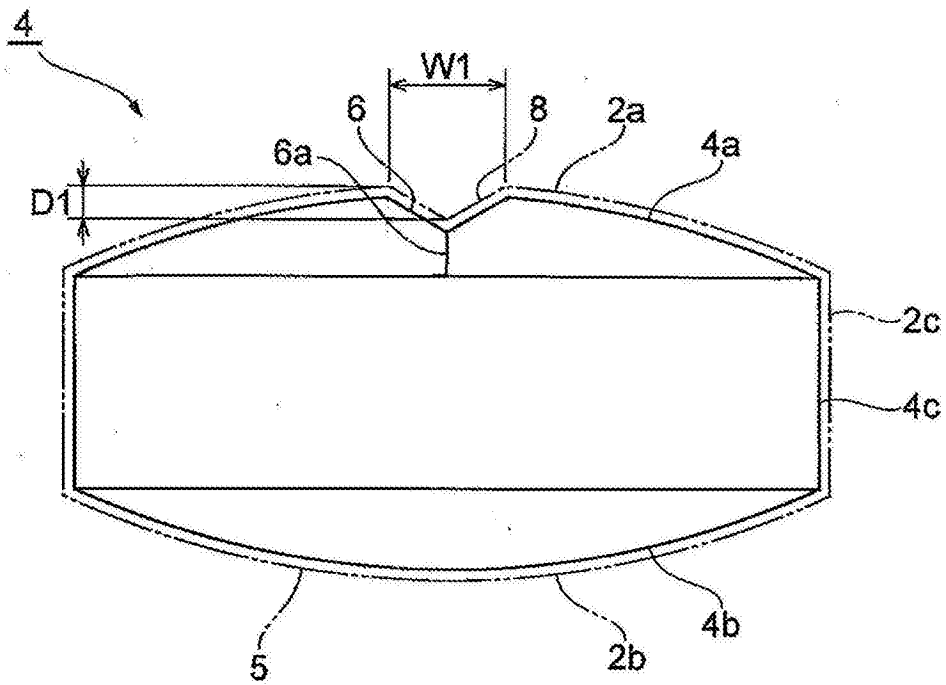


图4

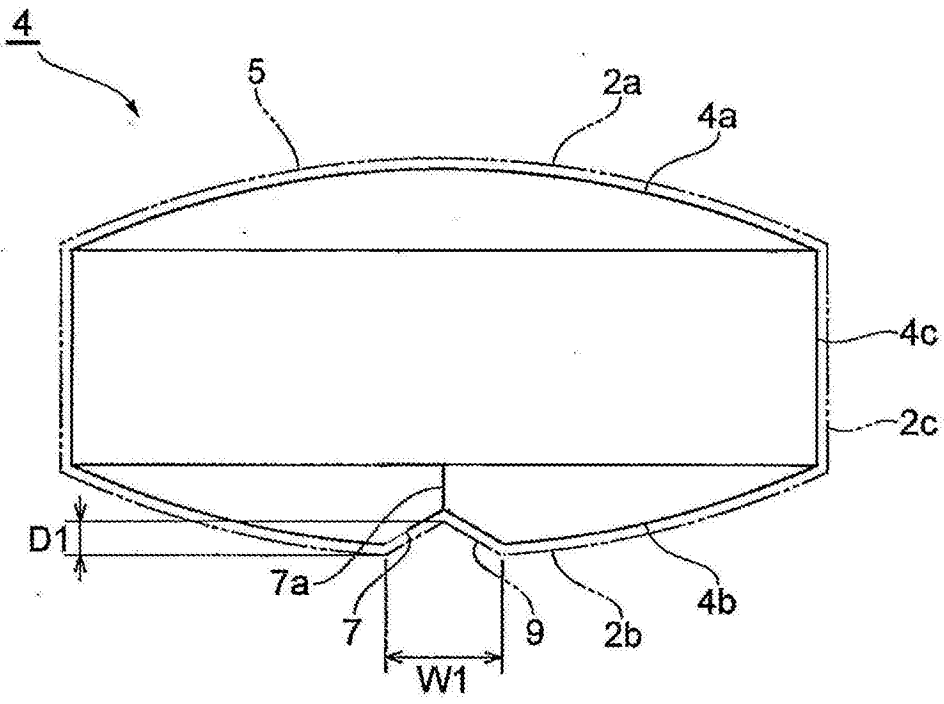


图5

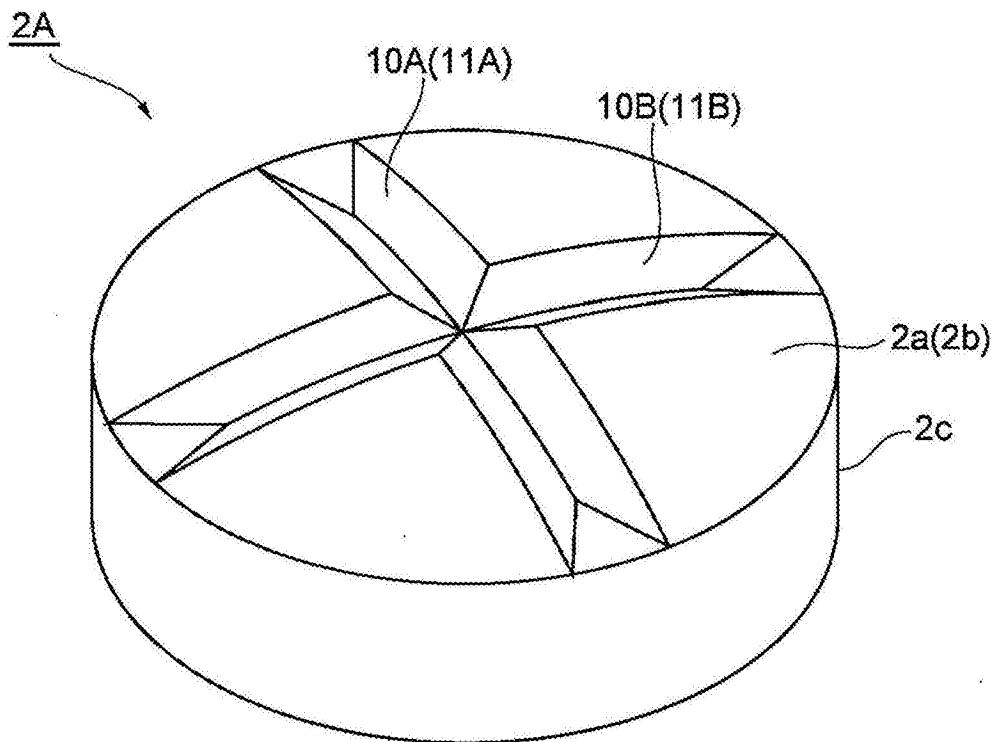


图6

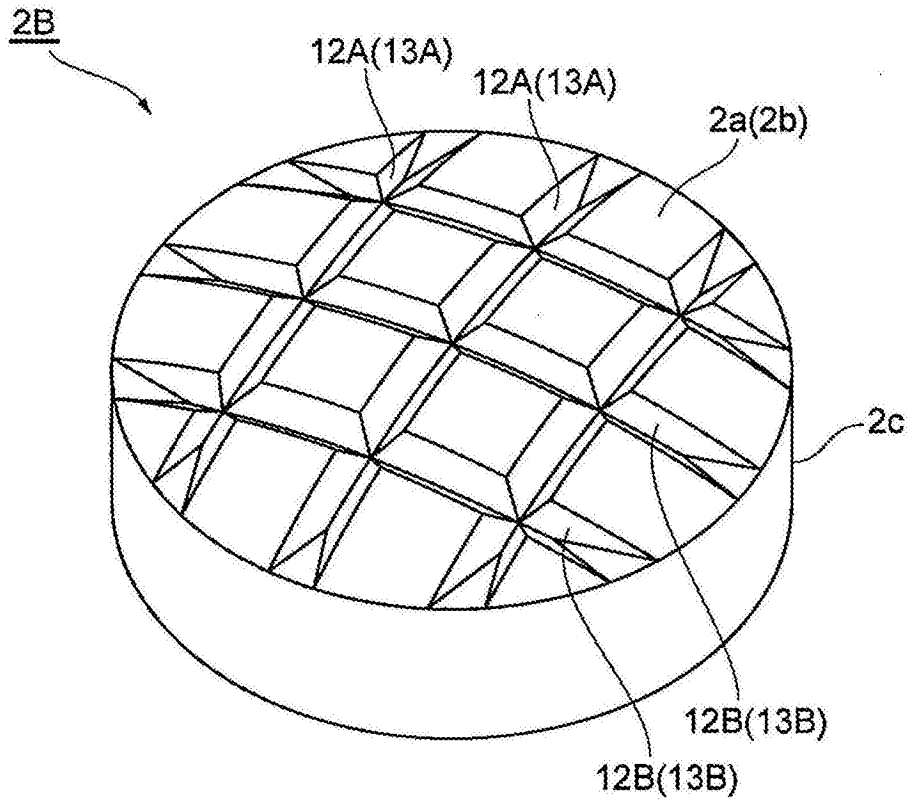


图7

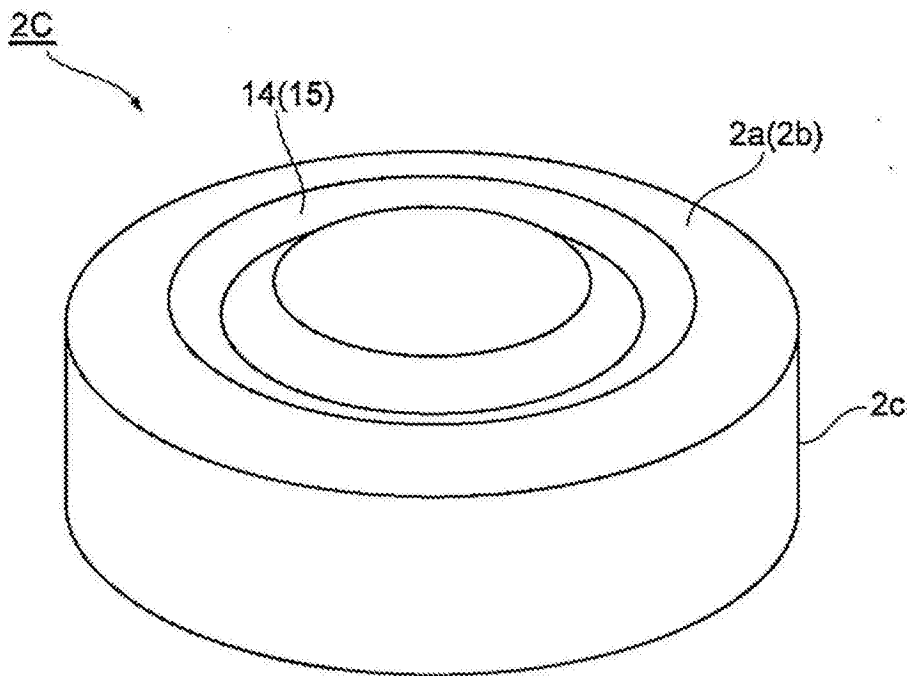


图8