

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/50

A61K 9/20 A61K 31/44

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805511.5

[43] 公开日 2001 年 9 月 5 日

[11] 公开号 CN 1311669A

[22] 申请日 1999.5.17 [21] 申请号 99805511.5

[30] 优先权

[32] 1998.5.18 [33] JP [31] 135472/1998

[32] 1998.8.3 [33] JP [31] 219266/1998

[32] 1998.8.5 [33] JP [31] 222151/1998

[32] 1999.1.12 [33] JP [31] 5144/1999

[32] 1999.1.25 [33] JP [31] 15851/1999

[86] 国际申请 PCT/JP99/02548 1999.5.17

[87] 国际公布 WO99/59544 英 1999.11.25

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.26

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 清水寿弘 盛本修司 田畑哲朗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 李华英

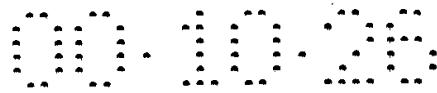
权利要求书 4 页 说明书 53 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 可口腔崩解的片剂

[57] 摘要

本发明涉及一种可口腔崩解的片剂,它包含(i)平均粒径为 400 μ m 或更小的细颗粒,该细颗粒包含一种包覆了一层肠溶包衣的组合物,所述组合物含有 10 重量% 或以上的酸不稳定的生理活性物质,和(ii)添加剂。本发明的片剂在口腔中具有卓越的崩解性或溶解能力,因此它可以作为能对老年人或儿童给药和易于在没有水时给药的可口口腔崩解的片剂,用于治疗或预防各种各样的疾病。而且,由于本发明的片剂含有具有平均粒径的细颗粒,所以它将不会使口腔中产生粗糙感,它可以容易地、没有任何不适地给药。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1、一种可口腔崩解的片剂，它包含 (i) 平均粒径为 $400\mu\text{m}$ 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有 10 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质，和 (ii) 添加剂。

2、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中细颗粒的平均粒径为 $300 - 400\mu\text{m}$ 。

3、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的细颗粒还包含一种碱性无机盐。

4、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的添加剂包含一种水溶性糖醇。

5、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的使用肠溶包衣层包覆的组合物进一步用包含水溶性糖醇的包衣层包覆。

6、权利要求 4 的可口腔崩解的片剂，其中所述的添加剂包含 (i) 结晶纤维素和/或 (ii) 低取代羟丙基纤维素。

7、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述细颗粒的实际粒径是 $425\mu\text{m}$ 或更小。

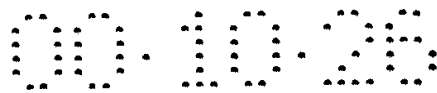
8、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述细颗粒的实际粒径是 $400\mu\text{m}$ 或更小。

9、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的酸不稳定的生理活性物质是一种苯并咪唑化合物或其盐。

10、权利要求 9 的可口腔崩解的片剂，其中的苯并咪唑化合物是兰索拉唑。

11、权利要求 3 的可口腔崩解的片剂，其中所述的碱性无机盐是一种镁盐和/或钙盐。

12、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的组合物包含一个被苯并咪唑化合物和碱性无机盐包覆的核芯，所述核芯包含结晶纤维素和乳糖。



13、权利要求 12 的可口腔崩解的片剂，其中所述的核芯包含 50 重量%或更多的乳糖。

14、权利要求 12 的可口腔崩解的片剂，其中所述的核芯包含 40-50 重量%的结晶纤维素和 50-60 重量%的乳糖。

15、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的组合物包含 20 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质。

16、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的组合物包含 20-50 重量%的酸不稳定的生理活性物质。

17、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的细颗粒是用流化床制粒法生产的。

18、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中所述的肠溶包衣层包含一种含水肠溶聚合物试剂。

19、权利要求 18 的可口腔崩解的片剂，其中所述的含水肠溶聚合物试剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物。

20、权利要求 18 的可口腔崩解的片剂，其中所述的肠溶包衣层还包含一种缓释剂。

21、权利要求 20 的可口腔崩解的片剂，其中所述的缓释剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物。

22、权利要求 20 的可口腔崩解的片剂，其中相对于 100 重量%的含水肠溶聚合物试剂来说，所述缓释剂的量为 5-15 重量%。

23、权利要求 4 的可口腔崩解的片剂，其中所述的水溶性糖醇是赤藓糖醇。

24、权利要求 4 的可口腔崩解的片剂，其中所述的水溶性糖醇是甘露糖醇。

25、权利要求 5 的可口腔崩解的片剂，其中相对于 100 重量%的不算细颗粒的可口腔崩解的片剂来说，所述水溶性糖醇的量为 5-97 重量%。

26、权利要求 4 的可口腔崩解的片剂，其中相对于 100 重量%的不算细颗粒的片剂来说，所述结晶纤维素的量为 3-50 重量%。

27、权利要求 6 的可口腔崩解的片剂，其中在低取代的羟丙基纤维素中，羟基丙氧基的含量为 7.0-9.9 重量%。

28、权利要求 6 的可口腔崩解的片剂，其中在低取代的羟丙基纤维素中，羟基丙氧基的含量为 5.0-7.0 重量%。

29、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，它还包含聚乙烯吡咯烷酮。

30、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中口腔崩解的时间是 1 分钟或更短。

31、权利要求 1 的可口腔崩解的片剂，其中该片剂里面不包含润滑剂。

32、平均粒径为 400 μm 或更小的细颗粒，它包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有 (i) 一种 25 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质和 (ii) 一种碱性无机盐。

33、权利要求 32 的细颗粒，其中该细颗粒的平均粒径为 300-400 μm 。

34、权利要求 32 的细颗粒，其中该细颗粒的实际粒径是 425 μm 或更小。

35、权利要求 32 的细颗粒，其中该细颗粒的实际粒径是 400 μm 或更小。

36、权利要求 32 的细颗粒，其中所述的酸不稳定的生理活性物质是一种苯并咪唑化合物或其盐。

37、权利要求 36 的细颗粒，其中所述的苯并咪唑化合物是兰索拉唑。

38、权利要求 32 的细颗粒，其中所述的碱性无机盐是一种镁盐和/或钙盐。

39、权利要求 32 的细颗粒，其中所述的组合物包含一个被苯并咪唑化合物和碱性无机盐包覆的核芯，所述核芯包含结晶纤维素和乳糖。

40、权利要求 39 的细颗粒，其中所述的核芯包含 50 重量%或更

多的乳糖。

41、权利要求 32 的细颗粒，其中所述的组合物包含 25-40 重量%的酸不稳定的生理活性物质。

42、权利要求 32 的细颗粒，它是用流化床制粒法生产的。

43、权利要求 32 的细颗粒，其中所述的肠溶包衣层包含一种含水肠溶聚合物试剂。

44、权利要求 43 的细颗粒，其中所述的含水肠溶聚合物试剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物。

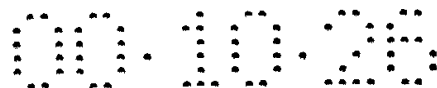
45、权利要求 43 的细颗粒，其中所述的肠溶包衣层还包含一种缓释剂。

46、权利要求 45 的细颗粒，其中所述的缓释剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物。

47、权利要求 45 的细颗粒，其中相对于 100 重量%的含水肠溶聚合物试剂来说，所述缓释剂的量为 5-15 重量%。

48、权利要求 32 的细颗粒，其中相对于 100 重量%的细颗粒来说，所述肠溶包衣层的量为 50-70 重量%。

49、一种片剂、颗粒剂、细颗粒剂、胶囊剂、泡腾剂或混悬剂，它包含权利要求 32 所述的细颗粒。



说明书

可口腔崩解的片剂

技术领域

本发明涉及一种可口腔崩解的片剂，它具有即使没有水也能在口腔中快速崩解的特性。

背景技术

固体药物制剂，例如片剂，通常是制备成使药物活性成分通过口服给药后借助于崩解或溶解作用而在消化器官中吸收，而不会在口腔中快速崩解或溶解。

JP-A-6-502194 (USP 5, 464, 632) 公开了一种可迅速崩解的多微粒片剂，其赋形剂混合物与崩解速率相适合，使片剂在 60 秒以内口腔中崩解，特征是活性物质以包衣微晶体或者是包衣或未包衣的微粒形式存在。但是其中没有公开用和碱性无机盐在一起的酸不稳定的生理活性物质作为活性物质，也没有公开活性物质在赋形剂混合物中的重量百分比或包衣微粒的大小。

另一方面，JP-A-5-92918 公开了一种粉末，它由用水溶性高分子化合物包覆的细颗粒核芯和至少一种生理活性物质组成，其实际颗粒大小不超过 500 μm 。但是其中没有公开用和碱性无机盐在一起的酸不稳定的生理活性物质作为生理活性物质，也没有公开活性物质在该包衣颗粒中的重量百分比或包衣颗粒的大小。

JP-A-63-301816 和 USP 5, 026, 560 公开了一种具有核芯的球形颗粒，所述核芯用含有药物和低取代羟丙基纤维素的雾化粉末包覆。但是其中没有公开可口腔崩解的片剂。

EP-A-0452862 公开了一种球形颗粒，它是用下述方法得到的：借助于使用粘合水溶液，在平均粒径为 100-1000 μm 、含有至少 50 重量%微晶纤维素的无药理活性的球形种芯上涂覆包含活性成分的

粉末，并在其上喷洒包衣剂的水溶液或悬浮液。但是由此得到的大多数颗粒的大小为 $500\mu\text{m}$ 或更大。

JP-A-1-268627、JP-A-1-268628 和 JP-A-8-27033 分别公开了一种使用赤藓糖醇的药物组合物。但是没有公开以在口腔中快速崩解为特征的固体药物组合物。

JP-A-9-48726 公开了一种颊制剂，它由药物和以可塑的湿润方式润湿的物质组成，并在塑型和干燥后保持一定的形状。关于这类物质，例举了糖、糖醇和水溶性聚合物。

JP-A-5-271054 公开了包含活性成分和糖的速溶片剂的制备。

JP-A-9-71523 公开了一种在口腔中迅速崩解的片剂，它包含药物、结晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和润滑剂。

然而，这些在先的技术参考文献都没有公开用与碱性无机盐在一起的酸不稳定的生理活性物质作为活性物质，也没有公开活性物质在片剂中的重量百分比或包衣细颗粒的大小。

为了适应老龄人群和他们生活环境的变化，希望开发一种可口腔崩解的固体制剂，它能不用水给药，保持片剂的便于使用的特性，没有水时也能在任何时间任何地点容易地及时给药。

常规颗粒的粒径大，这在调剂时导致了较差的可加工性，还使得当将它们结合到片剂或胶囊中时，难以总是保持规则的加入量。粒径大（平均粒径 $400\mu\text{m}$ 或以上）的颗粒还会使口中产生粗糙感。因此，尤其是当用于可口腔崩解的片剂时，该片剂中包括的颗粒的平均粒径必须是约 $400\mu\text{m}$ 或更小，优选约 $350\mu\text{m}$ 。

出于多种原因，诸如掩蔽苦味或提供肠溶能力或释放能力，希望制备颗粒（或细颗粒）样式的固体药物制剂。特别是，在其中药物的活性成分包肠溶包衣以便在肠中溶解的颗粒或细颗粒的情况下，需要肠溶包衣来防止药物被胃酸溶解（即，使制剂为耐酸的）。在包肠溶包衣之前，需要用肠溶包衣将颗粒的整个表面包覆（包括只有生理活性物质晶体的情况，和用制粒法生产颗粒的情况）。也就是说，需要至少有一些统一厚度（至少 $20\mu\text{m}$ 或以上）的包衣层。即

使有部分薄而不牢固的包衣也是不期望的，因为会降低耐酸性。因此，在包肠溶包衣之前，需要使颗粒尽可能成为具有光滑表面的球形，使大小尽可能均匀，并具有较少的孔穴。

当进行包衣是为了使至少 $20\mu\text{m}$ 厚的包衣层有可能包覆整个颗粒，并且该肠溶包衣颗粒含有用于稳定酸不稳定的生理活性物质的碱性无机盐时，以及当它含有用于维持颗粒强度的粘合剂和/或用于维持颗粒崩解（溶解）能力的崩解剂时，要生产平均粒径为 $400\mu\text{m}$ 或更小的肠溶包衣细颗粒都是非常困难的。另外，当酸不稳定的生理活性物质的含量增加时，诸如碱性无机盐、粘合剂和崩解剂等赋形剂的含量也必需增加。并且，要生产生理活性物质含量高的小的肠溶包衣细颗粒是极其困难的。

因此，我们希望开发一种细颗粒，它在含有生理活性物质的组合物上包覆了肠溶包衣层，所述生理活性物质是诸如含有碱性无机盐的生理活性物质，并且该细颗粒的粒径使得口腔中没有粗糙和不适的感觉；开发一种含有高含量的生理活性物质（即药物活性成分）的细颗粒；开发一种保持肠溶解、崩解和溶解能力及适宜强度的细颗粒；以及开发一种含有这种细颗粒的可口腔崩解的制剂，该制剂是快速崩解型的，显示出卓越的口腔崩解能力和溶解性，并具有适宜的强度（硬度）以便不会在生产过程或装卸时遭到损坏。

特别是，需要将酸不稳定的生理活性物质与用于稳定的碱性无机盐等结合，还需要用包衣层诸如肠溶层包覆。在这些情况下，一个重要的问题是生产一种小的包有肠溶包衣的细颗粒，即使它含有高浓度和高含量的酸不稳定的生理活性物质。

发明的公开

本发明涉及：

[1] 一种可口腔崩解的片剂，它包含 (i) 平均粒径为 $400\mu\text{m}$ 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有 10 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质，和

(ii) 添加剂;

[2] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中细颗粒的平均粒径为 300 - 400 μm ;

[3] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的细颗粒还包含一种碱性无机盐;

[4] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中的添加剂包含一种水溶性糖醇;

[5] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的用肠溶包衣层包覆的组合物进一步用包含水溶性糖醇的包衣层包覆;

[6] 上述 [4] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的添加剂包含 (i) 结晶纤维素和/或 (ii) 低取代羟丙基纤维素;

[7] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述细颗粒的实际粒径是 425 μm 或更小;

[8] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述细颗粒的实际粒径是 400 μm 或更小;

[9] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的酸不稳定的生理活性物质是一种苯并咪唑化合物或其盐;

[10] 上述 [9] 的可口腔崩解的片剂, 其中的苯并咪唑化合物是兰索拉唑;

[11] 上述 [3] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的碱性无机盐是一种镁盐和/或钙盐;

[12] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的组合物包含一个被苯并咪唑化合物和碱性无机盐包覆的核芯, 所述核芯包含结晶纤维素和乳糖;

[13] 上述 [12] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的核芯包含 50 重量%或更多的乳糖;

[14] 上述 [12] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的核芯包含 40-50 重量%的结晶纤维素和 50-60 重量%的乳糖;

[15] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的组合物包含

20 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质;

[16] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的组合物包含 20-50 重量%的酸不稳定的生理活性物质;

[17] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中的细颗粒是用流化床制粒法生产的;

[18] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的肠溶包衣层包含一种含水肠溶聚合物试剂;

[19] 上述 [18] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的含水肠溶聚合物试剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物;

[20] 上述 [18] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的肠溶包衣层还包含一种缓释剂;

[21] 上述 [20] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的缓释剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物;

[22] 上述 [20] 的可口腔崩解的片剂, 其中相对于 100 重量%的含水肠溶聚合物试剂来说, 所述缓释剂的量为 5-15 重量%;

[23] 上述 [4] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的水溶性糖醇是赤藓糖醇;

[24] 上述 [4] 的可口腔崩解的片剂, 其中所述的水溶性糖醇是甘露糖醇;

[25] 上述 [5] 的可口腔崩解的片剂, 其中相对于 100 重量%的不算细颗粒的可口腔崩解的片剂来说, 所述水溶性糖醇的量为 5-97 重量%;

[26] 上述 [4] 的可口腔崩解的片剂, 其中相对于 100 重量%的不算细颗粒的片剂来说, 所述结晶纤维素的量为 3-50 重量%;

[27] 上述 [6] 的可口腔崩解的片剂, 其中在低取代的羟丙基纤维素中, 羟基丙氧基的含量为 7.0-9.9 重量%;

[28] 上述 [6] 的可口腔崩解的片剂, 其中在低取代的羟丙基纤维素中, 羟基丙氧基的含量为 5.0-7.0 重量%;

[29] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 它还包含聚乙烯吡咯

烷酮;

[30] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中口腔崩解的时间是 1 分钟或更短;

[31] 上述 [1] 的可口腔崩解的片剂, 其中该片剂里面不包含润滑剂;

[32] 平均粒径为 $400\mu\text{m}$ 或更小的细颗粒, 它包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物, 所述组合物含有 (i) 一种 25 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质和 (ii) 一种碱性无机盐;

[33] 上述 [32] 的细颗粒, 其中该细颗粒的平均粒径为 $300-400\mu\text{m}$;

[34] 上述 [32] 的细颗粒, 其中该细颗粒的实际粒径是 $425\mu\text{m}$ 或更小;

[35] 上述 [32] 的细颗粒, 其中该细颗粒的实际粒径是 $400\mu\text{m}$ 或更小;

[36] 上述 [32] 的细颗粒, 其中所述的酸不稳定的生理活性物质是一种苯并咪唑化合物或其盐;

[37] 上述 [36] 的细颗粒, 其中所述的苯并咪唑化合物是兰索拉唑;

[38] 上述 [32] 的细颗粒, 其中所述的碱性无机盐是一种镁盐和/或钙盐;

[39] 上述 [32] 的细颗粒, 其中所述的组合物包含一个被苯并咪唑化合物和碱性无机盐包覆的核芯, 所述核芯包含结晶纤维素和乳糖;

[40] 上述 [39] 的细颗粒, 其中所述的核芯包含 50 重量%或更多的乳糖;

[41] 上述 [32] 的细颗粒, 其中所述的组合物包含 25-40 重量%的酸不稳定的生理活性物质;

[42] 上述 [32] 的细颗粒, 它是用流化床制粒法生产的;

[43] 上述 [32] 的细颗粒, 其中所述的肠溶包衣层包含一种

含水肠溶聚合物试剂；

〔44〕上述〔43〕的细颗粒，其中所述的含水肠溶聚合物试剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物；

〔45〕上述〔43〕的细颗粒，其中所述的肠溶包衣层还包含一种缓释剂；

〔46〕上述〔45〕的细颗粒，其中所述的缓释剂是一种甲基丙烯酸酯共聚物；

〔47〕上述〔45〕的细颗粒，其中相对于100重量%的含水肠溶聚合物试剂来说，所述缓释剂的量为5-15重量%；

〔48〕上述〔32〕的细颗粒，其中相对于100重量%的细颗粒来说，所述肠溶包衣层的量为50-70重量%；

〔49〕一种片剂、颗粒剂、细颗粒剂、胶囊剂、泡腾剂或混悬剂，它包含上述〔32〕所述的细颗粒，等等。

在本说明书中，“包衣”除了指包覆想要包衣的物体（例如核芯）的整个表面以外，还指部分包衣和粘附或吸附。

“球形的”除了球体以外，也指具有弯曲表面的物体，诸如具有椭圆形横切面的物体，和茄子或水滴形的物体。

“平均粒径”除非另有说明，否则是指基于体积分布的中值直径（中值直径：来自累积分布的50%粒径）。例如，它可以借助于激光衍射颗粒分布测量法进行测量。具体的例子是使用激光衍射分析仪的方法，所述分析仪的型号为：HEROS RODOS〔商品名；由Sympatec公司（德国）制造〕。

本发明的“可口腔崩解的片剂”包含（i）平均粒径为400 μm 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有10重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质，和（ii）添加剂。

在本发明中，“平均粒径为400 μm 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有10重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质”中的细颗粒具有约400 μm 或更小

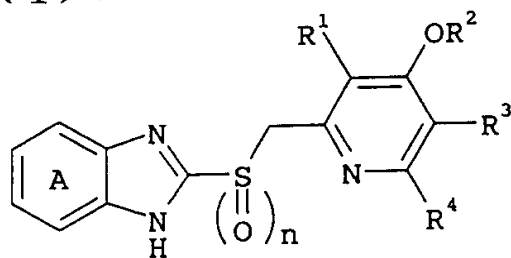
的平均粒径，目的是使口腔中不会有粗糙感。该细颗粒的平均粒径优选为 300-400 μm 。

除了上述“细颗粒”的平均粒径以外，关于最大颗粒尺寸，实际粒径是 425 μm 或更小，优选实际是 400 μm 或更小。优选的是，实际粒径为 300 - 425 μm ，更优选为 300 - 400 μm 。

在“实际粒径为 425 μm 或更小”和“实际粒径为 400 μm 或更小”中所用的“实际”是指这些颗粒中可能包括少量(约 5 重量%或更少)粒径超出上述范围的颗粒，它们属于不可避免的污染颗粒。

“酸不稳定的生理活性物质”包括在酸性范围内不稳定的化合物和/或被酸灭活的化合物，尤其是药物成分。可具体提及的是维生素诸如维生素 B₁₂，呋喃硫胺 (fursultiamine)，叶酸，维生素 A，维生素 D，以及已知的具有抗溃疡活性的下式 (I) 所示的苯并咪唑化合物，或其盐。

式 (I) :



其中 A 环可能是被取代的；R¹、R³ 和 R⁴ 是相同或不同的，各自为氢、烷基或烷氧基；R² 是 C₁₋₄ 烷基，它可以被选自卤素、羟基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基取代；n 为 0 或 1。

在上述式 (I) 中，“被取代的 A 环”的“取代基”包括，例如，卤素、可以被取代的 C₁₋₁₀ 烷基、可以被取代的 C₃₋₇ 环烷基、可以被取代的 C₂₋₁₆ 链烯基、可以被取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基、氰基、羧基、C₁₋₇ 烷氧基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基 - C₁₋₄ 烷基、氨基甲酰基、氨基甲酰基 - C₁₋₄ 烷基、羟基、羟基 - C₁₋₇ 烷基、C₁₋₆ 酰基、氨基甲酰氧基、硝基、C₂₋₆ 酰氧基、C₆₋₁₂ 芳基、C₆₋₁₂ 芳氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基亚硫酰基，等等。

上述“可以被取代的 C₁₋₁₀ 烷基”、“可以被取代的 C₃₋₇ 环烷基”

或“可以被取代的 C_{2-16} 链烯基”的“取代基”包括，例如，(1) 卤素，(2) 硝基，(3) 可以被 1 个或 2 个 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 酰基等取代的氨基；(4) 脒基，(5) 胍基，(6) 氨基甲酰基，等等。这些取代基的数目为 1-3。

上述“可以被取代的 C_{1-10} 烷氧基”的“取代基”包括，例如，(1) 卤素，(2) 硝基，(3) 可以被 1 个或 2 个 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 酰基等取代的氨基；(4) 脒基；(5) 胍基，等等。这些取代基的数目为 1-3。

上述“ C_{1-6} 酰基”包括，例如， C_{2-6} 烷酰基诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基等。

上述“ C_{1-4} 酰基”包括，例如，甲酰基和 C_{2-4} 烷酰基诸如乙酰基、丙酰基等。

上述“ C_{2-6} 酰氧基”包括，例如， C_{2-6} 烷酰氧基诸如乙酰氧基等。

上述“ C_{6-12} 芳基”包括，例如，苯基、萘基等。

上述“ C_{6-12} 芳氧基”包括，例如，苯氧基、萘氧基等。

R^1 、 R^3 或 R^4 代表的“烷基”包括，例如，直链或分支的 C_{1-10} 烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。其中优选的是直链或分支的 C_{1-6} 烷基。更优选直链或分支的 C_{1-3} 烷基。

R^1 、 R^3 或 R^4 代表的“烷氧基”包括，例如， C_{1-10} 烷氧基，诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。其中优选的是 C_{1-6} 烷氧基。更优选 C_{1-3} 烷氧基。

R^2 表示的“可以被选自卤素、羟基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基”中的“ C_{1-4} 烷基”包括，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

上述“可以被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基”中的“ C_{1-4} 烷氧基”包

括，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

“C₁₋₄烷基”的取代基的数目优选为 1 - 3。

苯并咪唑化合物的盐包括可药用盐，诸如碱金属盐，例如钠盐和钾盐，碱土金属盐，例如钙盐和镁盐，等等。

具有抗溃疡活性的这类苯并咪唑化合物或其盐包括，例如在下列专利中公开的化合物或其盐：JP-A-52-62275，JP-A-54-141783，JP-A-57-53406，JP-A-58-135881，JP-A-58-192880，JP-A-59-181277，JP-A-61-50978，JP-A-62-116576，JP-A-62-277322，JP-A-62-258320，JP-A-62-258316，JP-A-64-6270，JP-A-64-79177，JP-A-5-59043，JP-A-62-111980，JP-A-5-117268，EP-A-166287，EP-A-519365，等等。

本发明的“生理活性物质”优选为苯并咪唑化合物或其盐。诸如兰索拉唑、奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、哌拉唑、来明拉唑、TU-199 等。优选兰索拉唑和奥美拉唑等。更优选兰索拉唑。

“组合物”中的“酸不稳定的生理活性物质”的量是，例如，约 10 重量%或以上，优选约 20 重量%或以上，更优选约 23 重量%或以上，尤为优选约 25 重量%或以上。其中优选为 20 - 50 重量%。

在“组合物”中，碱性无机盐优选与酸不稳定的生理活性物质混合。

“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。其中优选的是镁的碱性无机盐。

例如，钠的碱性无机盐包括碳酸钠、碳酸氢钠等。

例如，钾的碱性无机盐包括碳酸钾、碳酸氢钾等。

例如，镁的碱性无机盐包括重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、硅酸铝酸镁、硅酸镁、铝酸镁、合成水滑石 [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃·4H₂O]，氢氧化镁铝 [2.5MgO·Al₂O₃·xH₂O]，等等。其中优选的是重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等。

例如，钙的碱性无机盐包括沉淀碳酸钙、氢氧化钙等。

“碱性无机盐”的优选实例包括重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁等。

当这类镁或钙等的碱性无机盐为 1%水溶液或悬浮液形式时，其具有碱性 pH（不小于 7）。

这些碱性无机盐（优选镁的碱性无机盐、钙的碱性无机盐等）中的两种或几种可以作为以给定比例混合的混合物使用。将要使用的碱性无机盐的用量可以根据碱性无机盐的种类而适当选择，例如，相对于苯并咪唑化合物或其盐来说，为约 0.3-200 重量%，优选为约 1-100 重量%，更优选为约 10-50 重量%，尤为优选约 20-40 重量%。

“组合物”中可以含有共同用作药物原料的水溶性聚合物、下述粘合剂、润滑剂和赋形剂等。这些水溶性聚合物、粘合剂、润滑剂和赋形剂的用量选自制备常规剂型制剂时的常用量。

例如，“水溶性聚合物”包括溶于乙醇的水溶性聚合物（即，醇溶性水溶性聚合物），诸如纤维素衍生物（例如羟丙基纤维素，其在下文中也称之为“HPC”）、聚（乙烯吡咯烷酮），等等；不溶于乙醇的水溶性聚合物（即，醇不溶性水溶性聚合物），诸如纤维素衍生物（例如羟丙基甲基纤维素，其在下文中也称之为“HPMC”，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠等）、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、藻酸钠和瓜尔胶等。

当使用这类水溶性聚合物时，药物（生理活性物质）的溶解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结合使用或者通过将它们与一些具有不同粘度的水溶性聚合物结合使用而加以控制。

在本发明中，“水溶性聚合物”优选纤维素衍生物诸如 HPC、HPMC 和甲基纤维素，和聚乙烯醇。更优选纤维素衍生物诸如 HPC、HPMC。

例如，“HPC”含有约 53.4-77.5 重量%、更优选约 60-70 重量%的羟基丙氧基。HPC 的 2 重量%水溶液在 20℃下的粘度通常为约 1-150,000cps（厘泊）。至于上述 HPC，可以使用日本药典中定义的羟丙基纤维素。在下文中，所有 HPC 的粘度均为 2 重量%水溶液在 20

℃下的数值。

“HPMC”是一种通过甲氧基和羟基丙氧基连接的混合醚。例如，HPMC的甲氧基的含量为约19-30重量%，羟基丙氧基的含量为约4-12重量%。HPMC的2重量%水溶液在20℃下的粘度通常为约1-40,000厘沲。这样的HPMC可以使用日本药典规定的羟丙基甲基纤维素2208，日本药典规定的羟丙基甲基纤维素2906，日本药典规定的羟丙基甲基纤维素2910，等等。羟丙基纤维素可以单独使用，或者两种或几种混合使用。

相对于含有生理活性物质的整个“组合物”来说，水溶性聚合物诸如HPC和/或HPMC的含量通常为约0.1-50重量%，优选为约1-30重量%，目的是控制生理活性物质在含有该生理活性物质的组合物中的溶解和保持高含量的生理活性物质。

包覆“含有10重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质的组合物”的上述“肠溶包衣层”包括，例如，含水肠溶聚合物试剂，诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(下文中称之为HP-55)、乙酸琥珀酸羟甲基纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物〔例如，Eudragit L30D-55等(商品名；由Rohm GmbH(德国)制造)、KollICOat MAE30DP(商品名；由BASF(德国)制造)、Polyquid PA-30(商品名；由SanyoKasei(日本)制造)，等等〕、羧甲基纤维素、虫胶，等等；缓释剂，诸如甲基丙烯酸酯共聚物〔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，诸如柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、乙酰化单甘油酯、甘油三乙酸酯、蓖麻油等，以及它们的混合物。

“含水肠溶聚合物试剂”优选甲基丙烯酸酯共聚物。“缓释剂”优选甲基丙烯酸酯共聚物。

相对于100重量%的“含水肠溶聚合物试剂”来说，“缓释剂”的用量为5-30重量%，优选为5-15重量%；“增塑剂”的用量为5-30重量%。

“可口腔崩解的片剂，它包含 (i) 平均粒径为 $400\mu\text{m}$ 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有 10 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质，和 (ii) 添加剂”中的“添加剂”可以是通常作为药物原料使用的。这类添加剂的用量选自制备常规剂型制剂时的常用量。

例如，“添加剂”包括水溶性糖醇，结晶纤维素，低取代羟丙基纤维素，以及粘合剂，酸，发泡剂，人工甜味剂，调味剂，润滑剂，着色剂，稳定剂，赋形剂，崩解剂，等等。

“水溶性糖醇”是指当将 1g 水溶性糖醇加入到水中并且在 20°C 下通过每 5 分钟强烈振摇 30 秒而使其在约 30 分钟内溶解时所需要的水的量少于 30ml 的水溶性糖醇。

例如，“水溶性糖醇”包括山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、还原淀粉糖、木糖醇、还原泊雷替糖 (reduced paratinose)、赤藓糖醇，等等。也可以使用这些水溶性糖醇中的两种或几种以给定比例混合形成的混合物。

“水溶性糖醇”优选甘露糖醇、木糖醇和赤藓糖醇。更优选甘露糖醇和赤藓糖醇。尤为优选甘露糖醇。至于赤藓糖醇，使用的是利用葡萄糖作为起始物质通过酵母发酵而生产的、颗粒大小至多为 50 目的赤藓糖醇。这样的赤藓糖醇可从市场上获得，例如，由 Nikken Chemical Co., Ltd. (日本) 制造的。

相对于 100 重量%的可口腔崩解的片剂 (不算细颗粒) 来说，“水溶性糖醇”通常以约 5-97 重量%的量使用，优选约 10-90 重量%，以使制剂具有足够强度并在口腔中充分崩解或溶解。

例如，相对于 100 重量%的可口腔崩解的片剂 (不算细颗粒) 来说，甘露糖醇或赤藓糖醇的通常用量为约 5-90 重量%，优选约 10-80 重量%，更优选约 20-80 重量%，尤为优选约 50-80 重量%。

“结晶纤维素”包括具有部分 α -纤维素解聚作用的精制品。这样的结晶纤维素包括一种叫做微晶纤维素的。“结晶纤维素”的实例包括 CEOLUS KG801，微晶纤维素 PH101，微晶纤维素 PH102，微

晶纤维素 PH301, 微晶纤维素 PH302, 微晶纤维素 RC-591 (结晶纤维素羧甲基纤维素钠) 等。其中优选使用 CEOLUS KG801, 它也叫做高压缩性结晶纤维素。也可以使用两种或几种结晶纤维素按给定比例混合成的混合物。这样的结晶纤维素可以在市场上获得, 例如, 由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造的。

例如, 相对于 100 重量%的可口腔崩解的片剂 (不算细颗粒) 来说, “结晶纤维素”的用量为约 3-50 重量%, 优选约 5-40 重量%, 更优选约 5-20 重量%。

“低取代羟丙基纤维素”是指在该羟丙基纤维素中的羟基丙氧基的含量 (下文中可简写为“HPC 基含量”) 为约 5.0-9.9 重量%的低取代羟丙基纤维素, 优选其中 HPC 基含量为约 5.0-7.0 重量%的低取代羟丙基纤维素, 其中 HPC 基含量为约 7.0-9.9 重量%的低取代羟丙基纤维素, 等等。

“其中 HPC 基含量为约 7.0-9.9% 的低取代羟丙基纤维素”包括, 例如, LH-22、LH-32 及其混合物, 它们可以购得 [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (日本)]。另外, 它们也可以按照本身已知的方法制备, 例如在 JP-B-82 53100 中描述的方法或类似方法。

其中 HPC 基含量为约 5.0-7.0% 的低取代羟丙基纤维素包括, 例如, 在下列参照实施例中描述的 LH-23、LH-33 及其混合物。它们可以按照本身已知的方法制备, 例如在 JP-B-82 53100 中描述的方法或类似方法。

首先, 含有游离碱的碱性纤维素和氧化丙烯反应得到含有游离碱的粗低取代羟丙基纤维素。

具体地说, 例如, 将原料浆诸如木浆和棉引线 (cotton leader) 浸在约 10-50% 浓度的氢氧化钠水溶液中并加压, 得到 NaOH/纤维素比为约 0.1-1.2 (重量比) 的碱性纤维素。接着, 所得到的碱性纤维素和氧化丙烯在约 20°C-90°C 下边搅拌边反应约 2-8 小时, 得到含有游离碱的粗的低取代羟丙基纤维素。氧化丙烯的用量应使羟基丙氧基在所需低取代羟丙基纤维素中的含量为 5 重量%或以上至小

于 7 重量% (在其中 HPC 基含量为约 5.0-7.0 重量%的低取代羟丙基纤维素的情况下), 或为 7 重量%或以上至小于 9.9 重量% (在其中 HPC 基含量为约 7.0-9.9 重量%的低取代羟丙基纤维素的情况下)。

将含有游离碱的粗制低取代羟丙基纤维素分散在含有中和所有碱所需的约 5-80% 酸的水或热水中, 一部分含有游离碱的粗制低取代羟丙基纤维素溶于其中。进一步加入酸以中和剩余的碱。

中和后, 按照常规方法进行某些操作诸如排水、干燥和研磨, 得到所需的低取代羟丙基纤维素。

将要在本发明中使用的“其中羟基丙氧基含量为 5.0-7.0 重量%的低取代羟丙基纤维素”的颗粒直径是, 例如, 约 5-60 μm , 优选约 10-40 μm , 所述颗粒直径是平均粒径。

在上述范围内, 当使用具有相对较大粒径的低取代羟丙基纤维素 (L-HPC) (例如, 平均粒径为约 26-40 μm 的 L-HPC) 时, 可以制备崩解能力优益的药物制剂。另一方面, 当使用具有相对较小粒径的 L-HPC (例如, 平均粒径为约 10-25 μm 的 L-HPC) 时, 可以制备具有优良强度的药物制剂。因此, 可以根据所需药物制剂的特性适当地选择 L-HPC 的粒径。

相对于 100 重量%的可口腔崩解的片剂 (不算细颗粒) 来说, “其中 HPC 基含量为 5.0-7.0 重量%的低取代羟丙基纤维素”或“其中 HPC 基含量为 7.0-9.9 重量%的低取代羟丙基纤维素”的通常用量为约 3-50 重量%, 优选约 5-40 重量%, 以获得具有足够口头崩解能力和足够强度的制剂。

例如, “粘合剂”包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、结晶纤维素、 α 淀粉 (预凝胶淀粉)、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯树胶粉末、明胶、支链淀粉、低取代羟丙基纤维素, 等等。使用结晶纤维素作为粘合剂可使固体制剂显示出更加优良的制剂强度, 同时保持在口腔中的优良崩解和溶解作用。

例如, “酸”包括柠檬酸 (例如无水柠檬酸)、酒石酸、苹果酸等。

例如，“发泡剂”包括碳酸氢钠等。

例如，“人工甜味剂”包括糖精钠、甘草酸二钾、阿司帕坦、斯替维(stevia)、奇甜蛋白等。

“调味剂”包括合成调味剂或天然调味剂，诸如柠檬、酸柚、柑橘、薄荷醇、草莓等。

“润滑剂”包括，例如，硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸等。

例如，“着色剂”包括各种食品着色剂，诸如食品黄 5 号、食品红 2 号、食品蓝 2 号等，食品色淀，红氧化铁等。

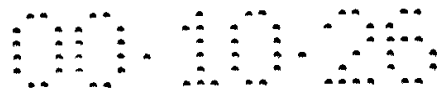
例如，“稳定剂”包括上述“碱性无机盐”。

例如，“赋形剂”包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质硅酐、二氧化钛等。

“崩解剂”包括药物领域中常用的那些，诸如（1）聚乙烯吡咯烷酮，（2）超崩解剂，诸如交联羧甲基纤维素钠〔FMC-Asahi Chemical Co., Ltd. (日本)〕、羧甲基纤维素钙〔Gotoku Chemical (Yakuhin), (日本)〕，（3）羧甲基淀粉钠〔例如，Matsutani Chemical Co., Ltd. (日本)〕，（4）低取代羟丙基纤维素〔例如，Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (日本)〕，（5）玉米淀粉，等等。其中优选的是，例如聚乙烯吡咯烷酮。

“聚乙烯吡咯烷酮”包括聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)、1-乙烯基(vinyl)-2-吡咯烷二酮均聚物、1-乙烯基(ethenyl)-2-吡咯烷二酮均聚物等，诸如 Kollidon CL〔由 BASF(德国)制造〕、Polyplasdone XL〔由 ISP Ltd. (日本)制造〕、Polyplasdone XL-10〔由 ISP Ltd. (日本)制造〕、Polyplasdone INF-10〔由 ISP Ltd. (日本)制造〕等。通常使用分子量至少为 1,000,000 的聚乙烯吡咯烷酮。

也可以使用这些崩解剂中的两种或几种按给定比例混合成的混合物。例如，优选使用 (i) 单独的聚乙烯吡咯烷酮，或 (ii) 聚乙烯吡咯烷酮加另外的崩解剂。



例如，相对于 100 重量%的可口腔崩解的片剂（不算细颗粒）来说，“崩解剂”的用量为约 1-15 重量%，优选为约 1-10 重量%，更优选为约 3-7 重量%。

在本发明中，“细颗粒”可以含有，例如，作为掩蔽剂的二氧化钛。

本发明的“可口腔崩解的片剂”的直径为约 5-20mm，优选为约 7-15mm，更优选为约 8-13mm。

“可口腔崩解的片剂”里面可以不含润滑剂。

本发明的“可口腔崩解的片剂”显示出在口腔中的快速崩解或溶解能力，以及适宜的制剂强度。

本发明的“可口腔崩解的片剂”的口腔崩解时间（被健康成年男性或女性的口腔唾液完全崩解的时间）为 1 分钟或更短，通常是约 50 秒或更短，优选约 40 秒或更短，更优选约 30 秒或更短。

本发明的“可口腔崩解的片剂”的强度（用片剂硬度检验器测量）通常为约 1-20kg，优选为约 2-15kg，更优选为 3-8kg。

在上面所提到的细颗粒中，“平均粒径为 400 μ m 或更小的细颗粒，该细颗粒包含一种用肠溶包衣层包覆的组合物，所述组合物含有 (i) 25 重量%或更多的酸不稳定的生理活性物质和 (ii) 碱性无机盐”是新颖的。

“细颗粒”的平均粒径约为 400 μ m 或更小，优选为 350 μ m 或更小。优选的是，细颗粒的平均粒径为 300-400 μ m。除了“细颗粒”的平均粒径以外，关于最大颗粒尺寸，实际粒径是 425 μ m 或更小，优选实际是 400 μ m 或更小。优选的是，实际粒径为 300-400 μ m 或更小。

关于本发明的细颗粒，可以通过配制具有不同粘度和水溶性聚合物（例如 HPC、HPMC 等等）含量的包衣（包衣层）、或者通过配制含有可控比例的醇溶性水溶性聚合物（例如 HPC）和醇不溶性水溶性聚合物（例如 HPMC）的包衣来控制生理活性物质的溶解。生理活性物质的溶解不怎么受流动性的影响，它可以适当地加以控制。

至于包含本发明的“细颗粒”的药物制剂，例如，可以使用固体制剂，诸如片剂、颗粒剂、细颗粒剂、胶囊、泡腾剂等；也可以使用液体制剂，诸如混悬剂等。其中优选片剂，更优选可口腔崩解的片剂。

当本发明的“细颗粒”用于除了可口腔崩解的片剂以外的片剂时，该片剂的直径为约 5-10mm，优选为约 5-8mm。当本发明的细颗粒用于胶囊剂时，该胶囊的大小优选为 2 号胶囊或更小。

本发明的“可口腔崩解的片剂”和“包含本发明细颗粒的药物制剂”可以含有一种发泡组分，以使给药时产生清爽的感觉。另外，用包含发泡组分的泡腾剂可以比单独的细颗粒更精确地控制溶解作用。可以使用各种化合物作为发泡组分，只要不干扰安全性即可。发泡组分的实例包括碱金属碳酸盐（例如碳酸钠、碳酸钾等），碱金属碳酸氢盐（例如碳酸氢钠、碳酸氢钾等），和碳酸铵等。发泡组分可以单独使用或者两种或几种混合使用，优选的发泡组分包括碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铵，等等。发泡组分的比例可以在有可能使泡沫产生的范围内选择，例如相对于 100 重量%的细颗粒来说，为约 10-2500 重量%，优选为约 50-2000 重量%（例如约 75-1500 重量%），更优选为约 100-1000 重量%。

在采用泡腾剂和小粒径的细颗粒时，有利的是快速地制备均匀的水溶液或悬浮液，并保持分散状态。但是，当粒径太小时，在生产过程中容易因静电而发生细颗粒粘附到机器壁上的问题。

上述细颗粒的比容为约 3ml/g 或更小，优选为约 2ml/g 或更小。为了使细颗粒在通过加入发泡剂组合物而得到悬浮液中保持均匀状态，可以根据分散介质的比重（比容）在上述范围内适当地选择具体比容。

本发明中的“组合物”可以用已知制粒法生产。

“制粒法”包括，例如，滚动制粒法（例如离心滚动制粒法等）、流化床制粒法（例如滚动流化床制粒法、流化制粒法等），搅拌制粒法等。其中优选流化床制粒法，更优选滚动流化床制粒法。

“滚动制粒法”的具体实例包括使用由 Freund Industrial Co., Ltd(日本)制造的“CF装置”的方法等。“滚动流化床制粒法”的具体实例包括使用由 Powrex Corp. (U. S. A.)制造的“SPIR-A-FLOW”、“multiplex”的方法,使用由 Fuji Paudal Co., Ltd. (日本)制造的“New-Marumerizer”的方法,等等。可以根据制粒机的种类适当地选择喷洒该混合物的方法,例如,可以是顶部喷洒法、底部喷洒法、切向喷洒法中的任何一种,以及诸如此类。其中优选切向喷洒法。

例如,可以按照下列方法生产本发明中的“组合物”,该方法包括用酸不稳定的生理活性物质包覆一个含有结晶纤维素和乳糖的核芯。

例如,使用 JP-A-5-92918(包衣法)中描述的方法,该方法包括用酸不稳定的生理活性物质包覆一个包含结晶纤维素和乳糖的核芯,如果需要的话,还加上碱性无机盐、粘合剂、润滑剂、赋形剂、水溶性聚合物等(下文中可简写为“包衣层”)。例如,所使用的方法包括用酸不稳定的生理活性物质和碱性无机盐包覆一个核芯,然后再进一步包覆粘合剂、润滑剂、赋形剂、水溶性聚合物等。

“核芯”的平均粒径为约 $250\mu\text{m}$ 或更小,优选为约 $50\text{--}250\mu\text{m}$,更优选为约 $100\text{--}250\mu\text{m}$,尤为优选约 $100\text{--}200\mu\text{m}$ 。具有上述平均粒径的“核芯”包括都能通过 50 号筛 ($300\mu\text{m}$) 的颗粒、其中总量的约 5w/w%或更少保留在 60 号筛 ($250\mu\text{m}$) 上的颗粒、以及其中总量的约 10w/w%或更少通过 282 号筛 ($53\mu\text{m}$) 的颗粒。“核芯”的比容为约 5ml/g 或更小,优选为约 3ml/g 或更小。

“核芯”的实例包括(1)包含结晶纤维素和乳糖的球形粒化产物,(2)约为 $150\text{--}250\mu\text{m}$ 且包含结晶纤维素的球形粒化产物(微晶纤维素 SP,由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本)制造),(3)约为 $50\text{--}250\mu\text{m}$ 且包含乳糖(9份)和 α 淀粉(1份)的搅拌粒化产物,(4)JP-A-61-213201 中描述的约为 $250\mu\text{m}$ 或更小的微粒,它们归类称为包含微晶纤维素的球形颗粒,(5)一种加工产物,诸如通过

喷雾或熔化制粒法而形成球体的蜡，(6)一种加工产物，诸如包含油性组分的明胶珠，(7)硅酸钙，(8)淀粉，(9)多孔颗粒，诸如壳多糖、纤维素、脱乙酰壳多糖等，和(10)一种疏松产物，诸如粒化糖，结晶乳糖或氯化钠，及其加工制剂。另外，这些核芯可以按照本质上已知的研磨法或制粒法制备，并过筛以制得具有所需粒径的颗粒。

上述“包含结晶纤维素和乳糖的球形粒化产物”包括，例如，(i) 100-200 μm 的且包含结晶纤维素(3份)和乳糖(7份)的球形粒化产物〔例如，Nonpareil 105(70-140)(粒径为100-200 μm)，由Freund Industrial Co., Ltd(日本)制造〕，(ii)约为150-250 μm 且包含结晶纤维素(3份)和乳糖(7份)的球形粒化产物〔例如，Nonpareil NP-7:3，由Freund Industrial Co., Ltd(日本)制造〕，(iii)为100-200 μm 且包含结晶纤维素(4.5份)和乳糖(5.5份)的球形粒化产物〔例如，Nonpareil 105T(70-140)(粒径为100-200 μm)，由Freund Industrial Co., Ltd(日本)制造〕，(iv)约为150-250 μm 且包含结晶纤维素(5份)和乳糖(5份)的球形粒化产物〔例如，Nonpareil NP-5:5，由Freund Industrial Co., Ltd(日本)制造〕，等等。

为了生产具有优良溶解性同时保持适宜强度的药物制剂，“核芯”包括，例如，优选包含结晶纤维素和乳糖的球形粒化产物，更优选包含结晶纤维素和乳糖且含有50重量%或更多乳糖的球形粒化物质。其中优选的是包含40-50重量%结晶纤维素和50-60重量%乳糖的核芯。

本发明中所用的“核芯”特别可以是包含结晶纤维素和乳糖的球形粒化产物，更优选直径约为100-200 μm 且包含结晶纤维素(4.5份)和乳糖(5.5份)的球形粒化产物。

该“核芯”可含有生理活性物质，诸如上述药物成分。另外，该“核芯”可以不含生理活性物质，因为该生理活性物质的释放可以通过含有该生理活性物质的包衣层来控制。

除了粉状核芯以外，该“核芯”优选为尽可能均匀的球体，以降低包衣的不规则性。

“包衣层”与“核芯”的比例可以在使有可能控制生理活性物质的溶解和该组合物颗粒大小的范围内选择，例如，相对于100重量%的核芯来说通常为约50-400重量%。

包衣层可以由多个层构成。这多个层中至少有一层必须含有生理活性物质。诸如不含活性成分的包衣层、基础包衣层和肠溶包衣层等构成包衣层的各层的组合可以适当选择。

包覆“核芯”时，例如，可以使用上述生理活性物质和水溶性聚合物的混合物。该混合物可以是溶液或分散体，并可使用有机溶剂诸如水或乙醇或其混合物制备。

水溶性聚合物在该混合物中的浓度根据生理活性物质和赋形剂的比例变化，通常为约0.1-50重量%，优选为约0.5-10重量%，以保持生理活性物质对核芯的粘合强度和维持该混合物的粘度，使得不致于降低可加工性。

当包衣层包含多层时，生理活性物质在各层中的浓度可以通过选择水溶性聚合物的含量比或粘度而连续或逐渐变化，或者通过用生理活性物质与其它赋形剂的不同比例的混合物连续包衣而连续或逐渐变化。在上述情况下，可以用其中水溶性聚合物的含量比不在约0.1-50重量%范围内的混合物来包衣，只要该包衣层作为一个整体含有约0.1-50重量%的水溶性聚合物就行。另外，当按照已知方法形成非活性包衣时，包衣层可以包含若干层，使非活性层可阻断含有生理活性物质的各层。

而且，当两种或数种生理活性物质不适合在一起配伍时，可以借助于一起或单独使用每种混合物来包覆核芯。

将上述包衣材料干燥并过筛，以得到具有均匀大小的“组合物”。由于粉末的形式通常根据核芯而定，因此可得到大致为球体形式的细颗粒。过筛时，可以使用例如50号圆形筛（300 μm ）。通过选择可通过50号圆形筛的那些而获得该组合物。

本发明中的“细颗粒”可以按照与上述制粒法相同的方式生产，例如，包括用肠溶包衣层包覆组合物以保护酸不稳定的生理活性物质或使得能在肠道溶解的方法。如果需要，已用肠溶包衣层包覆的组合物可以进一步用水溶性糖醇、优选甘露糖醇包覆。在这种情况下，可改善包含细颗粒的可口腔崩解的片剂的强度。

“肠溶包衣层”优选厚度为约 20-70 μm ，优选约为 30-50 μm ，并且包覆了含有生理活性物质的组合物的整个表面。因此，组合物的粒径越小，肠溶包衣层在整个细颗粒中的重量%越高。在本发明的细颗粒中，“肠溶包衣层”占整个细颗粒的约 30-70 重量%，优选为约 50-70 重量%。

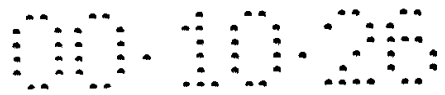
“肠溶包衣层”可以由多层（例如 2 或 3 层）构成。例如，所使用的方法包含：用一个含有聚乙二醇的肠溶包衣层包覆组合物，然后用一个含有柠檬酸三乙酯的肠溶包衣层包覆，接着再用一个含有聚乙二醇的肠溶包衣层包覆。

本发明的“可口腔崩解的片剂”可以按照药物领域中的常规方法制备。例如，这类方法包括：将“细颗粒”与“添加剂”混合并模压，如果需要，再接着干燥等步骤的方法。具体可提及的方法包含下列步骤：将细颗粒与添加剂（如果需要，加上水）混合，模压，如果需要再接着干燥。

“混合步骤”可以用任何一种常规混合技术进行，诸如掺和、捏和、造粒，等等。例如，上述“混合步骤”是借助于使用下列装置进行的，所述装置诸如：垂直制粒机 GV10〔由 Powrex Corp. (日本) 制造〕，通用捏和机〔由 Hata Iron Works Co., Ltd. (日本) 制造〕，流化床制粒机 LAB-1 和 FD-3S〔由 Powrex Corp. (日本) 制造〕，V 形混合器，滚筒混合器，等等。

用于本发明的“可口腔崩解的片剂”的方法的优选实例是一种包括下列步骤的方法：

(i) 用酸不稳定的生理活性物质和碱性无机盐包覆一个含有结晶纤维素和乳糖的核芯，接着用包含水溶性聚合物的包衣层包覆，得到



一个组合物，

(ii) 所得组合物用含有聚乙二醇的肠溶包衣层包覆，然后用含有柠檬酸三乙酯的肠溶包衣层包覆，再用含有聚乙二醇的肠溶包衣层包覆，接着用甘露糖醇包覆得到细颗粒，

(iii) 将所得细颗粒与添加剂混合，然后模压。

当本发明的药物制剂、尤其是可口腔崩解的片剂里面不包含润滑剂时，优选按照 JP-A-56-14089、日本专利第 2681601 号等中描述的方法生产这类制剂。这样的制剂、尤其是可口腔崩解的片剂具有足够的强度。例如，上述润滑剂包括硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石、硬脂酸，等等。

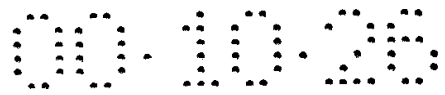
包含本发明的“细颗粒”的药物制剂诸如固体制剂（例如片剂、颗粒剂、细颗粒剂、胶囊剂、泡腾剂等）和液体制剂诸如混悬剂可以按照常规方法制备。

含有本发明“细颗粒”的固体药物制剂和本发明的“可口腔崩解的片剂”也可以用湿压片法制备。关于上述方法，优选使用 JP-A-5-271054 等中描述的方法。它们也可通过湿化后进行干燥来制备。这类方法优选采用 JP-A-9-48726、JP-A-8-291051 等中描述的方法。换句话说，在压片前或压片后湿化然后干燥以增强硬度是有效的。

当固体制剂为片剂、尤其是可口腔崩解的片剂时，例如，“模压步骤”可以借助于使用单冲头压片机〔Kikusui Seisakusho(日本)〕或旋转式压片机〔Kikusui Seisakusho(日本)〕以 0.5-3 吨/cm²、优选 1-2 吨/cm² 的压力压片而进行。

“干燥步骤”可以借助于本领域中常用的任何一种技术进行，诸如真空干燥、流化床干燥等。

本发明的“细颗粒”可以用于药物制剂。该药物制剂包括，例如，固体制剂，诸如片剂、颗粒剂、细颗粒剂、胶囊剂、泡腾剂等；液体制剂，诸如混悬剂等。其中优选片剂。这类片剂优选具有适宜的强度，以便在生产过程和分配中是稳定的。



包含本发明细颗粒的固体药物制剂可用于可口腔崩解的片剂，并可不用水给药或者与水一起给药。

至于给药方法，可以列出的是（1）通过在口腔中与少量水一起溶解或崩解、或者没有水而是与唾液一起溶解或崩解而给药，而不是原样吞咽下去，或者（2）用水给药的方法，其中药物依原样吞咽下去。另外，片剂可以用水溶解或分解后给药。

本发明的“可口腔崩解的片剂”可有利地用于下列情况：（a）当需要不用水给药时，（b）对吞咽片剂有困难的患者给药时，或（c）对害怕如果以常规片剂形式给药会阻塞喉咙的老年人或儿童给药时。

在上述（a）的情况下，可口腔崩解的片剂优选用于解热剂、镇痛剂、抗炎剂、抗焦虑药、镇咳祛痰药、抗晕动病药、预防和治疗晕车的药物，等等。

在上述（b）的情况下，可口腔崩解的片剂优选用于预防和/或治疗高血压、高血脂、糖尿病、支气管性气喘、脑血管疾病，等等。

本发明的“可口腔崩解的片剂”和包含本发明“细颗粒”的药物制剂可以安全地对哺乳动物口服给药，所述哺乳动物是诸如小鼠、大鼠、兔子、猫、狗、牛、马、猴子、人等。

本发明的“可口腔崩解的片剂”和包含本发明“细颗粒”的药物制剂的剂量，可以根据药物活性成分、受治疗者、疾病种类等情况而变化，该剂量可以选择以使药物活性成分的剂量为有效量。

例如，当用苯并咪唑化合物（I）或其盐诸如兰索拉唑作为酸不稳定的生理活性物质、尤其是药物活性成分时，本发明的“可口腔崩解的片剂”和包含本发明“细颗粒”的药物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、Zollinger-Ellison 综合征等）、胃炎、回流性食管炎等；还可用于消灭幽门螺旋菌；抑制因消化性溃疡、急性应力溃疡和出血性胃炎引起的胃肠道出血；抑制因侵袭性应力（例如，因心血管疾病、头部伤害、多个器官衰竭、大面积烧伤引起的应力，它们迫使要进

行需要后继密集处理或加强护理的大规模手术)引起的胃肠道出血; 治疗和预防因非甾族抗炎剂引起的溃疡; 治疗和预防胃酸过多症以及因手术后应力引起的溃疡; 麻醉前给药, 等等。当使用苯并咪唑化合物(I)或其盐诸如兰索拉唑时, 该制剂的成人(体重 60 公斤)剂量为约 0.5-1500mg/天, 优选为约 5-150mg/天。

本发明的“可口头崩解的片剂”和包含本发明“细颗粒”的药物制剂可以每天给药一次、或每天分别给药两次或三次。

本发明的最佳实施方式

以下实施例和参照实施例进一步说明了本发明, 而不起任何限制作用。

除非另有具体说明, 否则以下的“%”是指“重量%”。

另外, 羟基丙氧基的含量是按照日本药典(第 13 版)中描述的方法测量的。

实施例中制得的片剂和颗粒剂的物理性能利用以下测试方法测定。

(1) 硬度试验

利用片剂硬度检验器〔由 Toyama Sangyo, Co., Ltd. (日本)〕进行测定。该测试进行 10 次, 取平均值。

(2) 口腔崩解时间

测定药物在口腔中仅被唾液完全崩解的时间。

(3) 残留比

按照日本药典中规定的第二种溶解试验方法, 溶解试验使用 500ml 0.1N HCl(75rpm)进行 1 小时。然后, 利用筛子收集该肠溶细颗粒。利用 HPLC 法测量所收集的细颗粒中的药物含量。用以 HPLC 法单独测量的片剂中的药物含量按照下列表达式计算残留比。

残留比 = (使用 0.1N HCl 进行了 1 小时溶解试验后, 所收集的细颗粒中的药物含量) / (片剂中的药物含量)

(4) 抗酸性: 使用 0.1N HCl 溶解

按照日本药典中规定的第二种溶解试验方法，溶解试验使用 500ml 0.1N HCl(75rpm)进行 1 小时。然后，收集测试介质并使用 0.45 μ m 膜滤器过滤。测量吸光度，以计算溶解到 0.1N HCl 中的药物。

(5) 平均粒径：基于体积分布的中值直径（中值直径：来自累积分布的 50%颗粒直径）

测定利用 Raser 衍射分析仪进行，分析仪型号为：HEROS RODOS [商品名，由 Sympatec(德国)制造]。

实施例

实施例 1

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本)生产，MP-10(2型)〕中装入 300g Nonpareil 105(70-140) (粒径为 100-200 μ m)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 85 $^{\circ}$ C 和约 28 $^{\circ}$ C 下，按照切向喷雾法，以 20g/分钟的喷洒速率，通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的散装液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 7 分钟。将所得颗粒通过一个 60 号圆形筛 (250 μ m) 和一个 100 号圆形筛 (150 μ m) 过筛，得到 750g 带核芯的颗粒。

散装液体：

兰索拉唑	300g
碳酸镁	100g
L-HPC	50g
HPC(SSL 型)	100g
水	1650g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本)生产，MP-10(2型)〕中装入 680g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气

温度和装料温度分别控制在 70℃ 和约 36℃，按照切向喷雾法，以 10g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。得到 650g 带有核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体：

HPMC	32g
(2910 型，粘度：3 厘沲)	
滑石	8g
水	760g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 450g 上述带有核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65℃ 和约 36℃，按照切向喷雾法，以 17g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体。该包衣粉末在 40℃ 下真空干燥 16 小时，并通过一个 42 号圆形筛 (355μm) 和一个 80 号圆形筛 (177μm) 过筛，得到 950g 带核芯的肠溶包衣颗粒。

肠溶膜衣液体：

Eudragit L30D-55	1078.3g
Eudragit NE30D	138.5g
柠檬酸三乙酯	46.0g
单硬脂酸甘油酯	23.1g
滑石	16.0g
聚山梨酯 80	9.0g
黄氧化铁	0.5g
水	2038.5g

筛子	重量比
18 号筛 (850μm) 上面	0%
30 号筛 (500μm) 上面	0%
200 号筛 (75μm) 上面	100%
通过 200 号筛 (75μm)	0%

(4) 生产粒化粉末

在流化床制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 制造, LAB-1〕中装入 1321.2g 赤藓糖醇〔由 Nikken Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、360.0g 低取代羟丙基纤维素 LH-32〔羟基丙氧基含量为 8.8%, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、18.0g 无水柠檬酸和 1.8g 阿司帕坦, 进行制粒, 同时喷洒将 3.6g 聚乙二醇 (PEG-6000) 溶于 896.4ml 纯净水中制得的溶液。将这些颗粒干燥后得到粒化粉末。向该粒化粉末中加入 90.0g 聚乙烯聚吡咯烷酮和 5.4g 硬脂酸镁, 将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(5) 生产可口腔崩解的片剂

在下文中, 将上述“带有核芯的肠溶包衣颗粒”称之为“肠溶包衣粉末”。

200.0g 上述肠溶包衣粉末和 300.0g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为 11mm 的 Autograph (商品名; 压缩加力测量装置) 以 $1.0 \text{ 吨}/\text{cm}^2$ 的压片压力进行压片, 得到每片重 500mg 的片剂。

参照实施例 1

将木浆浸入 49% 的氢氧化钠水溶液中并进行压榨, 由此得到包含 24.1% NaOH、1.7% Na_2CO_3 、42.9% 纤维素、31.8% H_2O 的碱性纤维素。在反应器中装入 100 重量份的碱性纤维素。然后进行氮气置换。置换完后, 在该反应器中装入 5 重量份的氧化丙烯, 并边搅拌边在 40°C 下反应 1 小时、在 50°C 下反应 1 小时和在 70°C 下反应 1 小时, 得到 103 重量份的反应物。

另一方面, 在捏和机中装入 2.5 重量份的 65°C 热水和 0.13 重量份的冰醋酸 (用于中和的等价物的约 40 重量%, 起始中和酸), 并在其中分散了 1 重量份的上述所得碱性纤维素。然后, 将温度设置为 30°C , 以溶解一部分反应物, 和 0.20 重量份的冰醋酸 (用于中和的剩余等价物, 完全中和酸), 得到含有一部分溶解物 and 一部分

沉积物的加工纤维产物。

所得产物用约 80℃ 的热水洗涤、排水、干燥、利用高滚动冲击磨床研磨并利用 100 目筛过筛，得到低取代羟丙基纤维素 LH-33 的粉末（羟基丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒径：17.8μm）。

参照实施例 2

用与参照实施例 1 相同的方式得到低取代羟丙基纤维素 LH-23 的粉末（羟基丙氧基含量：5.7 重量%，平均粒径：30.8μm）。

实施例 2

(1) 生产有核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 300g Nonpareil 105〔(商品名) 粒径：100-200μm〕。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 70℃ 和约 30℃，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，通过喷洒预先制备好的组成如下的喷雾液体而包覆 Nonpareil，然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 48 号圆形筛 (300μm) 和一个 100 号圆形筛 (150μm) 过筛，得到 2186g 带核芯的粉末 (150-300μm)。

喷雾液体：

兰索拉唑	927g
碳酸镁	309g
低取代羟丙基纤维素 LH-32	154.5g
(羟基丙氧基含量：8.8wt%)	
(平均粒径：17.57μm)	
羟丙基纤维素 (SSL 型)	309g
纯净水	3955g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，

MP-10 (2型) 中装入 2040g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75℃ 和约 40℃，按照切向喷雾法，以 13g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。得到 2145g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体：

羟丙基甲基纤维素 (2910型, 粘度: 3厘沲)	264g
纯净水	5016g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型) 〕中装入 1710g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 70℃ 和约 40℃，按照切向喷雾法，以 17g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体，干燥 7 分钟，然后通过一个 42 号圆形筛 (355 μm) 和一个 80 号圆形筛 (177 μm) 过筛，得到 2393g 带核芯的肠溶包衣粉末 (177-355 μm)。

肠溶膜衣液体：

Eudragit L30D-55	5016.4g
Eudragit NE30D	559.0g
柠檬酸三乙酯	333.7g
单硬脂酸甘油酯	106.5g
聚山梨酯 80	34.8g
红氧化铁	1.8g
纯净水	2547.1g

(4) 生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型) 〕中装入 600g 上述带核芯的肠溶包衣颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65℃ 和约 32℃，按照切向喷雾法，以 11g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液

体，然后干燥 7 分钟，得到 617g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 334.1 μm 。

膜衣液体：

甘露糖醇	33g
纯净水	297g

(5) 生产甘露糖醇粒化的粉末

在流化床制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 制造，LAB-1〕中装入 800g 甘露糖醇〔由 Merck 日本 Co., Ltd. 制造〕，进行制粒，同时喷洒 315g 纯净水。将这些颗粒干燥后得到 727.3g 粒化粉末。

(6) 生产混合粉末

向 97.3g 上述甘露糖醇粒化的粉末中加入 105g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒、15.0g 低取代羟丙基纤维素 LH-33 (羟基丙氧基含量：5.8 重量%，平均粒径：17.8 μm)、22.5g 结晶纤维素〔CEOLUS KG-801 (商品名)，由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、7.5g 聚乙烯聚吡咯烷酮、1.5g 无水柠檬酸、0.45g 阿司帕坦和 0.75g 硬脂酸镁，将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(7) 生产可口腔崩解的片剂

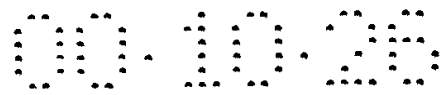
250.0g 上述混合粉末利用带有一个冲头 (15R) 的、直径为 11mm 的 Autograph (商品名；压缩加力测量装置) 以 1.5 吨/cm² 的压片压力进行压片，得到每片重 500mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 5.9kg 和 30 秒。

实施例 3

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 900g Nonpareil 105 (商品名) (粒径为



100-200 μm)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75 $^{\circ}\text{C}$ 和约 29 $^{\circ}\text{C}$ ，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的 5654.7g 散装液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 60 号圆形筛 (250 μm) 和一个 100 号圆形筛 (150 μm) 过筛，得到 2424g 带核芯的颗粒。

散装液体：

兰索拉唑	1080g
碳酸镁	360g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	180g
羟丙基纤维素 (SSL 型)	360g
纯净水	4608g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 2337.5g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80 $^{\circ}\text{C}$ 和约 41 $^{\circ}\text{C}$ ，按照切向喷雾法，以 18g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 6050g 内包衣层液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 10 分钟，得到 2551g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体：

羟丙基甲基纤维素 (2910 型，粘度：3 厘沲)	332.5g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%) (平均粒径：17.57 μm)	17.5g
纯净水	6650g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，

MP-10 (2型) 中装入 570g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75℃ 和约 40℃, 按照切向喷雾法, 以 18g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体。当已喷洒了规定量的 2646g 肠溶膜衣液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 8 分钟。将该包衣粉末通过一个 42 号圆形筛 (355 μm) 和一个 70 号圆形筛 (212 μm) 过筛, 得到 1116g 带核芯的肠溶包衣颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 326.9 μm 。

肠溶膜衣液体:

Eudragit L30D-55	1911g
Eudragit NE30D	212.9g
柠檬酸三乙酯	127.1g
单硬脂酸甘油酯	40.6g
聚山梨酯 80	13.3g
红氧化铁	0.8g
纯净水	970.3g

(4) 生产混合粉末

向 200g 上述带核芯的肠溶包衣颗粒中加入 189.7g 甘露糖醇、30.0g 低取代羟丙基纤维素 LH-23 [羟基丙氧基含量: 5.8 重量%, 平均粒径: 17.8 μm]、60.0g 结晶纤维素 [CEOLUS KG-801 (商品名), 由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造]、15.0g 聚乙烯聚吡咯烷酮、2.8g 无水柠檬酸和 25g 硬脂酸镁, 将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(5) 生产可口腔崩解的片剂

250.0g 上述混合粉末利用带有一个冲头 (15R) 的、直径为 11mm 的 Autograph (商品名; 压缩加力测量装置) 以 1.5 吨/cm² 的压片压力进行压片, 得到每片重 500mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 4.2kg 和 24 秒。

实施例 4

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 900g Nonpareil 105 (商品名) (粒径为 100-200 μm)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75 $^{\circ}\text{C}$ 和约 32 $^{\circ}\text{C}$, 按照切向喷雾法, 以 20g/分钟的喷洒速率, 通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的 5654.7g 散装液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 48 号圆形筛 (300 μm) 和一个 100 号圆形筛 (150 μm) 过筛, 得到 2280g 带核芯的颗粒。

散装液体:

兰索拉唑	1080g
碳酸镁	360g
低取代羟丙基纤维素 LH-32	180g
(羟基丙氧基含量: 8.8 重量%)	
羟丙基纤维素 (SSL 型)	360g
纯净水	4608g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 1020g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 85 $^{\circ}\text{C}$ 和约 40 $^{\circ}\text{C}$, 按照切向喷雾法, 以 15g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 1980g 内包衣层液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 10 分钟, 得到 1330.5g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体:

羟丙基甲基纤维素	120g
(2910 型, 粘度: 3 厘沲)	

二氧化钛 (TiO ₂)	240g
Sterilized Talc (商品名)	240g
〔由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 制造〕	
碳酸镁	120g
纯净水	2880g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕中装入 460g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 41℃, 按照切向喷雾法, 以 13g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体。当已喷洒了规定量的 2205g 肠溶膜衣液体时停止该喷雾操作。

肠溶膜衣液体:

Eudragit L30D-55	2290g
Eudragit NE30D	253g
柠檬酸三乙酯	153g
单硬脂酸甘油酯	20g
聚山梨酯 80	8g
二氧化钛 (TiO ₂)	53g
Sterilized Talc H (商品名)	53g

〔由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 制造〕

纯净水	2420g
-----	-------

(4) 生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

经过步骤 (3) 后, 将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 35℃, 按照切向喷雾法, 以 16g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液体。使用一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕。当已喷洒了规定量的 824g 膜衣液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛 (355μm) 和一个 60 号圆形筛

(250 μm) 过筛, 得到 806g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 326.6 μm 。

膜衣液体:

甘露糖醇	320g
纯净水	2880g

(5) 生产混合粉末

向 120g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒中加入 87.75g 甘露糖醇、8.5g 低取代羟丙基纤维素 LH-23 (羟基丙氧基含量: 5.8 重量%)、4.5g 低取代羟丙基纤维素 LH-33 (羟基丙氧基含量: 5.8 重量%)、19.5g 结晶纤维素 [CEOLUS KG-801 (商品名), 由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造]、6.5g 聚乙烯聚吡咯烷酮、1.3g 无水柠檬酸、1.3g 阿司帕坦和 0.65g 硬脂酸镁, 将它们料袋中混合得到混合粉末。

(6) 生产可口腔崩解的片剂

250.0g 上述混合粉末利用带有一个冲头 (15R) 的、直径为 11mm 的 Autograph (商品名; 压缩加力测量装置) 以 1.5 吨/cm² 的压片压力进行压片, 得到每片重 500mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 3.9kg 和 20.5 秒。

所得片剂在抗酸性试验后的残留比为 97%。

实施例 5

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机 [由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)] 中装入 900g Nonpareil 105 (商品名) (粒径为 100-200 μm)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65 $^{\circ}\text{C}$ 和约 30 $^{\circ}\text{C}$, 按照切向喷雾法, 以 22g/分钟的喷洒速率, 通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定

量的 5661g 散装液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 8 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛（ $350\mu\text{m}$ ）和一个 100 号圆形筛（ $150\mu\text{m}$ ）过筛，得到 2074g 带核芯的颗粒。

散装液体：

兰索拉唑	1080g
碳酸镁	360g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	180g
羟丙基纤维素 (SSL 型)	360g
纯净水	4680g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 2074g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 78°C 和约 40°C ，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 1980g 内包衣层液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 9 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛（ $350\mu\text{m}$ ）和一个 100 号圆形筛（ $150\mu\text{m}$ ）过筛，得到 2555g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体：

羟丙基甲基纤维素 (2910 型，粘度：3 厘沲)	252g
二氧化钛 (TiO_2)	108g
Sterilized Talc (商品名)	108g
〔由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 制造〕	
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	180g
甘露糖醇	252g
纯净水	3600g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕中装入 1320g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 42℃, 按照切向喷雾法, 以 22g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (A)。已喷洒了规定量的 1638g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体 (A):

Eudragit L30D-55	1219.2g
Eudragit NE30D	134.4g
聚乙二醇 6000	40.8g
单硬脂酸甘油酯	24.0g
聚山梨酯 80	7.2g
氧化铁	0.24g
氧化铁 (黄色)	0.24g
无水柠檬酸	0.48g
纯净水	1693g

之后, 将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 76℃ 和约 42℃, 按照切向喷雾法, 以 22g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (B)。已喷洒了规定量的 6552g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体 (B):

Eudragit L30D-55	4032g
Eudragit NE30D	447.8g
柠檬酸三乙酯	269.3g
单硬脂酸甘油酯	86.4g
聚山梨酯 80	25.9g
氧化铁	0.86g
氧化铁 (黄色)	0.86g
无水柠檬酸	0.72g

纯净水

2624g

之后，将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 42℃，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的上述组成的肠溶膜衣液体（A）。已喷洒了规定量的 819g 肠溶膜衣液体。

（4）生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

经过步骤（3）后，将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 85℃ 和约 35℃，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液体。使用离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp.（日本）生产，MP-10（2型）〕。当已喷洒了规定量的 882g 膜衣液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 35 号圆形筛（420 μm ）和一个 60 号圆形筛（250 μm ）过筛，得到 1964g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 333.7 μm 。

膜衣液体：

甘露糖醇 180g

纯净水 1080g

（5）生产混合粉末

向 270g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒中加入 204.0g 甘露糖醇、30g 低取代羟丙基纤维素 LH-33（羟基丙氧基含量：5.8 重量%）、30g 结晶纤维素〔CEOLUS KG-801（商品名），由 Asahi Chemical Co., Ltd.（日本）制造〕、15g 聚乙烯聚吡咯烷酮、3g 无水柠檬酸、9g 阿司帕坦、6g 硬脂酸镁和 3g 调味剂〔STRAWBERRY DURAROME（商品名），由 Nihon Filmnich Co., Ltd.（日本）制造〕，将它们在料袋中混合得到混合粉末。

（6）生产可口腔崩解的片剂

570g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为 13mm 的 Autograph（商品名；压缩加力测量装置）以 1.5 吨/cm² 的

压片压力进行压片，得到每片重 570mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 2.6kg 和 20 秒。

所得片剂的抗酸性为 3.5%。

实施例 6

(1) 生产带核芯的颗粒

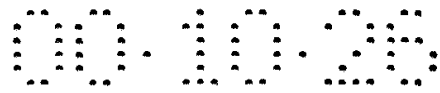
在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 750g Nonpareil 105 (商品名) (粒径为 100-200 μm)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65 $^{\circ}\text{C}$ 和约 30 $^{\circ}\text{C}$ ，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的 4717.5g 散装液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 8 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛 (350 μm) 和一个 100 号圆形筛 (150 μm) 过筛，得到 1811g 带核芯的颗粒。

散装液体：

兰索拉唑	900g
碳酸镁	300g
低取代羟丙基纤维素 LH-32	150g
(羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	
羟丙基纤维素 (SSL 型)	300g
纯净水	3900g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 1811g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 78 $^{\circ}\text{C}$ 和约 38 $^{\circ}\text{C}$ ，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 5274g 内包衣层液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 9 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛



(350 μm) 和一个 100 号圆形筛 (150 μm) 过筛, 得到 2628g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体:

羟丙基甲基纤维素 (2910 型, 粘度: 3 厘沲)	378g
二氧化钛 (TiO_2)	162g
Sterilized Talc (商品名)	162g
[由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 生产]	
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量: 8.8 重量%)	270g
甘露糖醇	378g
纯净水	5400g

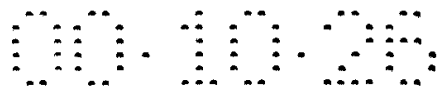
(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机 [由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)] 中装入 1560g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 70 $^{\circ}\text{C}$ 和约 40 $^{\circ}\text{C}$, 按照切向喷雾法, 以 19g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (A)。喷洒了规定量的 6048g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体 (A):

Eudragit L30D-55	4032g
Eudragit NE30D	447.8g
柠檬酸三乙酯	269.3g
单硬脂酸甘油酯	86.4g
聚山梨酯 80	25.9g
氧化铁	0.86g
氧化铁 (黄色)	0.86g
无水柠檬酸	0.72g
纯净水	2624g

之后, 将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 72 $^{\circ}\text{C}$ 和约 42



℃，按照切向喷雾法，以 19g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体（B）。喷洒了规定量的 819g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体（B）：

Eudragit L30D-55	609.6g
Eudragit NE30D	68.0g
聚乙二醇 6000	20.4g
单硬脂酸甘油酯	12.0g
聚山梨酯 80	3.6g
氧化铁	0.12g
氧化铁（黄色）	0.12g
无水柠檬酸	0.24g
纯净水	846.7g

（4）生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

经过步骤（3）后，将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65℃ 和约 38℃，按照切向喷雾法，以 19g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液体。使用离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp.（日本）生产，MP-10（2 型）〕。当已喷洒了规定量的 882g 膜衣液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 17 分钟。将所得颗粒通过一个 35 号圆形筛（420 μ m）和一个 60 号圆形筛（250 μ m）过筛，得到 2825g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 330.5 μ m。

膜衣液体：

甘露糖醇	180g
纯净水	1080g

（5）生产混合粉末

向 270g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒中加入 204.0g 甘露糖醇、30g 低取代羟丙基纤维素 LH-33（羟基丙氧基含

量: 5.8 重量%)、30g 结晶纤维素〔CEOLUS KG-801 (商品名), 由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、15g 聚乙烯聚吡咯烷酮、3g 无水柠檬酸、9g 阿司帕坦、6g 硬脂酸镁和 3g 调味剂〔STRAWBERRY DURAROME (商品名), 由 Nihon Filmnich Co., Ltd. (日本) 制造〕, 将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(6) 生产可口腔崩解的片剂

570g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为 13mm 的 Autograph (商品名; 压缩加力测量装置) 以 1.5 吨/cm² 的压片压力进行压片, 得到每片重 570mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 3.1kg 和 22 秒。

所得片剂的抗酸性为 2.5%。

实施例 7

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 750g Nonpareil 105 (商品名) (粒径为 100-200 μ m)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75 $^{\circ}$ C 和约 30 $^{\circ}$ C, 按照切向喷雾法, 以 20g/分钟的喷洒速率, 通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的 4717.5g 散装液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 10 分钟, 得到 1842g 带核芯的颗粒。

散装液体:

兰索拉唑	900g
碳酸镁	300g
低取代羟丙基纤维素 LH-32	150g
(羟基丙氧基含量: 8.8 重量%)	
羟丙基纤维素 (SSL 型)	300g
纯净水	3900g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 1842g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 74℃ 和约 38℃, 按照切向喷雾法, 以 19g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 5365g 内包衣层液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 9 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛 (350 μm) 和一个 100 号圆形筛 (150 μm) 过筛, 得到 2770g 带核芯的内层包膜颗粒。

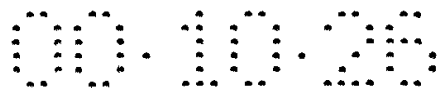
内包衣层液体:

羟丙基甲基纤维素 (2910 型, 粘度: 3 厘沱)	378g
二氧化钛 (TiO ₂)	162g
Sterilized Talc (商品名) 〔由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 生产〕	162g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量: 8.8 重量%)	270g
甘露糖醇	378g
纯净水	5400g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 1300g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 78℃ 和约 39℃, 按照切向喷雾法, 以 21g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (A)。当已喷洒了规定量的 5040g 肠溶膜衣液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 16 分钟。将所得颗粒通过一个 35 号圆形筛 (420 μm) 和一个 60 号圆形筛 (250 μm) 过筛, 得到 2453g 带核芯的肠溶包衣颗粒。

肠溶膜衣液体 (A):



Eudragit L30D-55	4032g
Eudragit NE30D	447.8g
柠檬酸三乙酯	269.3g
单硬脂酸甘油酯	86.4g
聚山梨酯 80	25.9g
氧化铁	0.86g
氧化铁 (黄色)	0.86g
无水柠檬酸	0.72g
纯净水	2624g

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕中装入 1000g 上述带核芯的肠溶包衣颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 38℃, 按照切向喷雾法, 以 19g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (B)。喷洒了规定量的 273g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体 (B):

Eudragit L30D-55	610.4g
Eudragit NE30D	68.0g
聚乙二醇 6000	20.4g
单硬脂酸甘油酯	12.0g
聚山梨酯 80	3.6g
氧化铁	0.12g
氧化铁 (黄色)	0.12g
无水柠檬酸	0.24g
纯净水	845.12g

(4) 生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

经过步骤 (3) 后, 将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 75℃ 和约 35℃, 按照切向喷雾法, 以 20g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液体。使用离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕。当已喷洒了规定量的

294g 膜衣液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 35 号圆形筛 ($420\mu\text{m}$) 和一个 60 号圆形筛 ($250\mu\text{m}$) 过筛，得到 1061g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 $307.1\mu\text{m}$ 。

膜衣液体：

甘露糖醇	120g
纯净水	720g

(5) 生产混合粉末

向 270g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒中加入 207g 甘露糖醇、30g 低取代羟丙基纤维素 LH-33 (羟基丙氧基含量: 5.8 重量%)、30g 结晶纤维素 [CEOLUS KG-801 (商品名)，由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造]、15g 聚乙烯聚吡咯烷酮、3g 无水柠檬酸、9g 阿司帕坦、6g 硬脂酸镁和 3g 调味剂 [STRAWBERRY DURAROME (商品名)，由 Nihon Filmenich Co., Ltd. (日本) 制造]，将它们装在料袋中混合得到混合粉末。

(6) 生产可口腔崩解的片剂

570g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为 13mm 的 Autograph (商品名；压缩加力测量装置) 以 $1.5\text{吨}/\text{cm}^2$ 的压片压力进行压片，得到每片重 570mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 3.2kg 和 24 秒。

实施例 8

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机 [由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)] 中装入 900g Nonpareil 105T (商品名) (粒径为 $100\text{--}200\mu\text{m}$)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 $71\text{--}78^\circ\text{C}$ 和约 31°C ，按照切向喷雾法，以 $21\text{g}/\text{分钟}$ 的喷洒速率，通过喷洒

预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的 5550g 散装液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 21 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛 ($350\mu\text{m}$) 和一个 100 号圆形筛 ($150\mu\text{m}$) 过筛，得到 1723g 带核芯的颗粒。

散装液体：

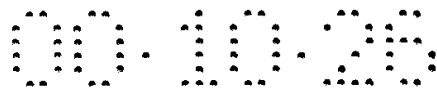
兰索拉唑	1080g
碳酸镁	360g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	180g
羟丙基纤维素 (SSL 型)	360g
纯净水	4680g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕中装入 2074g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 77°C 和约 41°C ，按照切向喷雾法，以 21g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。当已喷洒了规定量的 2787g 内包衣层液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 13 分钟。将所得颗粒通过一个 42 号圆形筛 ($350\mu\text{m}$) 和一个 100 号圆形筛 ($150\mu\text{m}$) 过筛，得到 1958g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体：

羟丙基甲基纤维素 (2910 型，粘度：3 厘沲)	252g
二氧化钛 (TiO_2)	108g
Sterilized Talc (商品名) 〔由 Matsumura Sangyo Co., Ltd. (日本) 生产〕	108g
低取代羟丙基纤维素 LH-32 (羟基丙氧基含量：8.8 重量%)	180g
甘露糖醇	252g



纯净水

3600g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2型)〕中装入 1100g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 41℃, 按照切向喷雾法, 以 22g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (A)。喷洒了规定量的 1365g 肠溶膜衣液体。

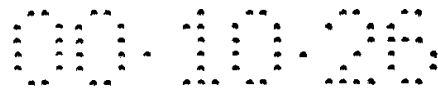
肠溶膜衣液体 (A):

Eudragit L30D-55	1017.3g
Eudragit NE30D	113.3g
聚乙二醇 6000	34.0g
单硬脂酸甘油酯	20.0g
聚山梨酯 80	6.0g
氧化铁	0.2g
氧化铁 (黄色)	0.2g
无水柠檬酸	0.4g
纯净水	1410.8g

之后, 将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 76℃ 和约 41℃, 按照切向喷雾法, 以 22g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体 (B)。喷洒了规定量的 5040g 肠溶膜衣液体。

肠溶膜衣液体 (B):

Eudragit L30D-55	3360g
Eudragit NE30D	373.2g
柠檬酸三乙酯	224.4g
单硬脂酸甘油酯	72.0g
聚山梨酯 80	21.6g
氧化铁	0.72g
氧化铁 (黄色)	0.72g



无水柠檬酸	0.6g
纯净水	1706.8g

之后，将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 42℃，按照切向喷雾法，以 21g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的上述组成的肠溶膜衣液体 (A)。喷洒了规定量的 682.5g 肠溶膜衣液体。

(4) 生产带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒

经过步骤 (3) 后，将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 80℃ 和约 36℃，按照切向喷雾法，以 22g/分钟的喷洒速率，喷洒预先制备好的组成如下的膜衣液体。使用离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产，MP-10 (2 型)〕。当已喷洒了规定量的 735g 膜衣液体时停止该喷雾操作，然后在制粒机中干燥 10 分钟。将所得颗粒通过一个 35 号圆形筛 (420 μ m) 和一个 60 号圆形筛 (250 μ m) 过筛，得到 2319.5g 带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 392.7 μ m。

膜衣液体：

甘露糖醇	100g
纯净水	600g

(5) 生产混合粉末

向 270g 上述带核芯的肠溶包衣和甘露糖醇包衣的颗粒中加入 204.0g 甘露糖醇、30g 低取代羟丙基纤维素 LH-33 (羟基丙氧基含量：5.8 重量%)、30g 结晶纤维素〔CEOLUS KG-801 (商品名)，由 Asahi Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、15g 聚乙烯聚吡咯烷酮、3g 无水柠檬酸、9g 阿司帕坦、6g 硬脂酸镁和 3g 调味剂〔STRAWBERRY DURAROME (商品名)，由 Nihon Filmnich Co., Ltd. (日本) 制造〕，将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(6) 生产可口腔崩解的片剂

570g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为

12mm 的 Autograph (商品名; 压缩加力测量装置) 以 $1.5 \text{ 吨}/\text{cm}^2$ 的压片压力进行压片, 得到每片重 570mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度和口腔崩解时间分别为 3.7kg 和 35 秒。

所得片剂的抗酸性为 3.4%。

实施例 9

(1) 生产带核芯的颗粒

在一个离心流化包衣制粒机 [由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)] 中装入 300g Nonpareil 105 (70-140) (粒径为 $100-200\mu\text{m}$)。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 85°C 和约 28°C , 按照切向喷雾法, 以 $20\text{g}/\text{分钟}$ 的喷洒速率, 通过喷洒预先制备好的组成如下的散装液体而包覆 Nonpareil。当已喷洒了规定量的散装液体时停止该喷雾操作, 然后在制粒机中干燥 7 分钟。将所得颗粒通过一个 48 号圆形筛 ($300\mu\text{m}$) 和一个 100 号圆形筛 ($150\mu\text{m}$) 过筛, 得到 757g 带核芯的颗粒。

散装液体:

兰索拉唑	300g
碳酸镁	100g
L-HPC	50g
HPC (SSL 型)	100g
水	1650g

(2) 生产带核芯的内层包膜颗粒

在一个离心流化包衣制粒机 [由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)] 中装入 680g 上述带核芯的颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 70°C 和约 36°C , 按照切向喷雾法, 以 $10\text{g}/\text{分钟}$ 的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的内包衣层液体。得到 672g 带核芯的内层包膜颗粒。

内包衣层液体:

HPMC	32g
(2910 型, 粘度: 3 厘沱)	
滑石	8g
水	760g

(3) 生产带核芯的肠溶包衣颗粒

在一个离心流化包衣制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 生产, MP-10 (2 型)〕中装入 450g 上述带核芯的内层包膜颗粒。将投料口的空气温度和装料温度分别控制在 65℃ 和约 36℃, 按照切向喷雾法, 以 17g/分钟的喷洒速率, 喷洒预先制备好的组成如下的肠溶膜衣液体。该包衣粉末在 40℃ 下真空干燥 16 小时, 并通过一个 42 号圆形筛 (355 μm) 和一个 80 号圆形筛 (177 μm) 过筛, 得到 950g 带核芯的肠溶包衣颗粒。

所得颗粒的平均粒径为 285.4 μm 。

肠溶膜衣液体:

Eudragit L30D-55	1078.3g
Eudragit NE30D	138.5g
柠檬酸三乙酯	46.0g
单硬脂酸甘油酯	16.5g
滑石	16.0g
聚山梨酯 80	9.0g
氧化铁	0.5g
水	2038.5g

筛子	重量比
18 号筛 (850 μm) 上面	0%
30 号筛 (500 μm) 上面	0%
200 号筛 (75 μm) 上面	100%
通过 200 号筛 (75 μm)	0%

(4) 生产粒化粉末

在流化床制粒机〔由 Powrex Corp. (日本) 制造, LAB-1〕中装

入 1321.2g 赤藓糖醇〔由 Nikken Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、360.0g 低取代羟丙基纤维素 LH-32〔羟基丙氧基含量为 8.8%，由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (日本) 制造〕、18.0g 无水柠檬酸和 1.8g 阿司帕坦，进行制粒，同时喷洒将 3.6g 聚乙二醇(PEG-6000)溶于 896.4ml 纯净水中制得的溶液。将这些颗粒干燥后得到粒化粉末。向该粒化粉末中加入 90.0g 聚乙烯聚吡咯烷酮和 5.4g 硬脂酸镁，将它们在料袋中混合得到混合粉末。

(5) 生产可口腔崩解的片剂

200.0g 上述带核芯的肠溶包衣颗粒和 300.0g 上述混合粉末利用带有一个有一条斜边的冲头的、直径为 11mm 的 Autograph (商品名；压缩加力测量装置) 以 1.0 吨/cm² 的压片压力进行压片，得到每片重 500mg 的片剂。

由此得到的每个片剂的硬度、口腔崩解时间和抗酸试验后的残留比分别为 4.2kg、27 秒和 96.3%。

工业实用性

本发明的可口腔崩解的片剂具有优良的崩解或溶解能力，因此它可作为能对老年人和儿童给药并且能容易地不用水给药的可口腔崩解的片剂用于治疗或预防各种疾病。另外，由于本发明的可口腔崩解的片剂含有具有平均粒径和肠溶包衣层的细颗粒，使得它不会令口中产生粗糙感，它能没有任何不适地容易地给药，并且具有优良的抗酸性。

而且，由于本发明的可口腔崩解的片剂具有适宜的强度，使得它不会在生产过程或流通过程中受到实质损害，它具有能长期储存的优良的稳定性且容易给药。

另外，由于本发明的细颗粒具有稳定地留存了酸不稳定的生理活性物质、含有高含量的生理活性物质、粒径小和具有优良稳定性的特点，因此它可用于生产各种致密的药物制剂，诸如片剂、胶囊剂、混悬剂等。这类制剂容易给药。此外，本发明的细颗粒在压缩后具

有优良的抗酸性。