

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 45/06  
A61K 31/44 A61K 31/445  
A61K 9/20 A61K 9/26  
A61K 9/48

[21] 申请号 96193607.X

[43]公开日 1998年5月27日

[11] 公开号 CN 1183049A

[22]申请日 96.12.20

[30]优先权

[32]96.1.8 [33]SE[31]9600072-4

[86]国际申请 PCT/SE96/01736 96.12.20

[87]国际公布 WO97/25065 英 97.7.17

[85]进入国家阶段日期 97.10.30

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 H·德普伊

A·哈尔格伦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

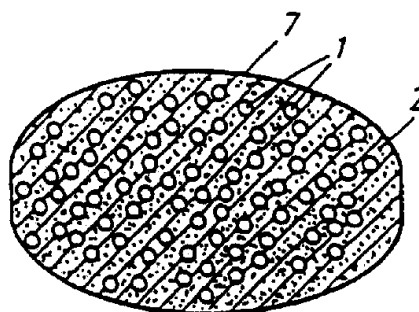
代理人 罗宏 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 29 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 含质子泵抑制剂和促运动剂的口服药物剂型

[57]摘要

一种口服药物剂型，包括质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂于固定的配制品中，其中质子泵抑制剂用肠溶衣层保护。固定的配制品呈多层片剂、胶囊或多重单元片剂剂型的形式。多重单元剂型是最优选的。该新型固定配制品对治疗与胃食管反流疾病有关的病症是有用的。



## 权 利 要 求 书

1. 一种口服药物剂型，含有酸敏质子泵抑制剂以及至少一种促运动剂和任选的药物可接受的赋形剂，其特征在于：该剂型呈固定单元剂型的形式，含有至少两种药物活性成分，并且其中的质子泵抑制剂由肠溶衣层保护。  
5
2. 根据权利要求1的剂型，其中该剂型是片剂配制品。
3. 根据权利要求1的剂型，其中该剂型是胶囊配制品。
4. 根据权利要求1的剂型，其中质子泵抑制剂由两层保护、一层肠溶衣层和一层将肠溶衣和质子泵抑制剂分离的分离层。
- 10 5. 根据权利要求1的剂型，其中该剂型含质子泵抑制剂和一种促运动剂。
6. 根据权利要求1的剂型，其中的质子泵抑制剂是奥美拉唑、它的单个对映体的一种或它们的碱性盐。
7. 根据权利要求6的剂型，其中的质子泵抑制剂是S - 奥美拉唑镁  
15 盐。
8. 根据权利要求1的剂型，其中的质子泵抑制剂是兰索拉唑，它的单个对映体的一种或它们的碱性盐。
9. 根据权利要求6 - 8之一的剂型，其中的促运动剂是mosapride。
10. 根据权利要求6 - 8之一的剂型，其中的促运动剂是西沙必利。
- 20 11. 根据权利要求1的剂型，其中质子泵抑制剂的量在10 - 80mg范围内，促运动剂的量在3 - 80mg的范围内。
12. 根据权利要求1的剂型，其中质子泵抑制剂的量在10 - 40mg范围内，促运动剂的量在15 - 40mg的范围内。
13. 根据权利要求2的片剂剂型，其中该剂型包括两个分离层，一  
25 层含质子泵抑制剂，另一层含一种或多种促运动剂。
14. 根据权利要求2的片剂剂型，其中的片剂配制品是多重单元片剂剂型，它含有与促运动剂一起压制成片剂的以肠溶衣包敷小丸形式的质子泵抑制剂，由此肠溶衣包敷小丸具有这样的机械性能，即小丸与促运动颗粒和任选的药物可接受的赋形剂一起成片时并没有显著地影响  
30 肠溶衣包敷小丸的耐酸性。
15. 根据权利要求14的片剂剂型，其中肠溶衣包敷小丸的抗酸性与《美国药典》规定的对肠溶衣包敷制品的要求相一致。

16. 根据权利要求 14 的片剂剂型, 其中将小丸压制成多重单元片剂剂型的过程中, 肠溶衣包敷小丸的抗酸性下降不大于 10 %。

17. 根据权利要求 14 的片剂剂型, 其中小丸的肠溶衣含有增塑的肠溶衣层材料。

5 18. 根据权利要求 14 的片剂剂型, 其中肠溶衣包敷的小丸进一步用含药物可接受的赋形剂的防护层包裹。

19. 根据权利要求 14 的片剂剂型, 其中的片剂是可分割的。

20. 根据权利要求 19 的片剂剂型, 其中的片剂可分散成 ( dispersible to ) 弱酸性水悬浮体, 悬浮体含有促运动剂和质子泵抑制剂的肠溶衣小丸。  
10

21. 根据权利要求 2 的片剂剂型, 其中该片剂是肠溶衣包敷的片剂, 含有质子泵抑制剂, 该抑制剂由含促运动剂的层包围。

22. 根据权利要求 14 的片剂剂型, 其中含质子泵抑制剂的多重单元片剂剂型用含促运动剂的分离层包敷, 或该多重单元片剂剂型由含促运动剂的层包围。  
15

23. 一种用于制造含质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂于胶囊中的固定剂型的方法, 其特征在于: 质子泵抑制剂以肠溶衣包敷小丸的形式制备, 小丸与任选地混合有药物可接受的赋形剂的促运动剂一起填充入胶囊中。

20 24. 一种用于制造含质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂于多重单元片剂剂型中的固定剂型的方法, 其特征在于: 质子泵抑制剂以肠溶衣包敷小丸的形式制备, 小丸与预制的促运动混合物和任选的药物可接受的片剂赋形剂混合, 随后将该混合物压制成多重单元的片剂, 而没有显著地改变肠溶衣层的抗酸性。

25 25. 一种用于制造含质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂于肠溶衣包敷的片剂的固定剂型的方法, 其特征在于: 质子泵抑制剂与片剂赋形剂混合, 并压制成片剂, 随后该片剂用肠溶衣层包裹, 在肠溶衣层之前可任选地涂敷分离层, 以及之后将与药物可接受的赋形剂混合的促运动剂压涂到肠溶衣包敷的片剂上。

30 26. 一种用于制造含质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂于多重单元片剂剂型中的固定剂型的方法, 其特征在于: 质子泵抑制剂以肠溶衣包敷的小丸的形式制备, 小丸与药物可接受的片剂赋形剂混合, 将干的

混合物压制成多重单元的片剂，而没有显著地影响肠溶衣层的抗酸性，随后，将促运动剂的水悬浮体喷涂包敷到多重单元片剂剂型上，或用含有混合有药物可接受的赋形剂的促运动剂的分离层包敷多重单元片剂剂型。

- 5        27. 一种治疗哺乳动物和人的与胃食管反流疾病有关的病症的方法，通过将权利要求 1 - 22 中任一项权利要求的多重单元片剂剂型的治疗有效剂量给药于需要它们的宿主。

28. 根据权利要求 27 的方法，其中的病症是与胃食管反流疾病有关的胃病。

- 10       29. 根据权利要求 1 - 22 中的任一项权利要求的剂型的用途，用于制造治疗与胃食管反流疾病相关的疾病的药物。

30. 根据权利要求 29 的用途，其中的疾病是与胃食管反流疾病相关的胃病。

# 说明书

## 含质子泵抑制剂和促运动剂的口服药物剂型

### 本发明领域

- 5 本发明涉及新型口服药物制剂，尤其是涉及用于预防和治疗与胃食管反流（gastro oesophageal reflux）相关的病症的制剂。本发明的制剂包括胃酸抑制剂如质子泵抑制剂，与一种或多种促运动（prokinetic）剂结合，并以新的固定单元剂型尤其是片剂存在。而且，本发明涉及制造这种制剂的方法和这种制剂在医学上的应用，尤其是在治疗胃食管反流疾病和它的胃肠病症上的应用。

### 本发明背景

- 15 胃食管反流疾病（GORD）属于胃肠病学家和全科医生所遇到的最常见的病症中的一种。由酸反流引起的症状的广泛差异性和疾病的严重性导致需要更为个体化的治疗策略。在GORD的治疗中有效的治疗剂包括胃酸抑制剂如H<sub>2</sub>受体拮抗剂、质子泵抑制剂、感兴趣的其它剂是抗酸性/藻酸盐和促运动剂。这些剂能通过它们的作用机理、安全性曲线、药物动力学和适应征来区分。

抗酸剂和藻酸盐一直被广泛地使用。尽管它们作用持续时间短，但被认为是便宜和安全的。它们不提供GORD的leyterm症状消退。

- 20 H<sub>2</sub>受体拮抗剂被广泛地用于治疗GORD。这类药物较高的价格已通过症状缓解和痊愈两种方式获得的临床结果得到补偿。这些优点与它们的作用方式相关，这种作用方式对胃的酸性提供更有效和更长期的持续效果。

- 25 质子泵抑制剂如奥美拉唑将很快替代H<sub>2</sub>受体拮抗剂的作用，尤其是在反流性食管炎中。从反流性食管炎的症状消退、痊愈和防止复发来看，奥美拉唑被认为提供了超过H<sub>2</sub>受体拮抗剂的明显益处。

- 30 第一代促运动剂例如氨基甲酰甲基胆碱刺激胆碱能受体，第二代促运动剂例如多潘立酮和甲氧氯普胺阻滞肠道内自生的多巴胺的作用。对GORD病人进行双盲安慰剂控制试验的结果已经出现矛盾。第三代促运动剂例如取代苯甲酰胺如西沙必利和mosqpride，其作用主要地但不是仅仅源于通过5-HT<sub>4</sub>受体的刺激促进乙酰胆碱从肠肌丛神经元

中释放。口服给药苯甲酰胺如西沙必利对患 GORD 和反流性食管炎的病  
人的功效已经得到研究，而且大多数研究都表明它对缓解胃食管病症和  
治愈轻度食管炎（非周缘性糜烂）具有更好的效果。

5 对病症严重和粘膜损伤严重或者两者都有的病人，最通常的治疗是  
用质子泵抑制剂来深层和长期地控制胃酸分泌。对病症中度和粘膜损伤  
有限的病人，最好用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂、促运动剂或质子泵抑制剂治疗。

促运动剂和胃酸减少化合物结合治疗是合理的，并且比除全剂量质  
子泵抑制剂外的单一治疗疗效更佳。服用西沙必利和雷尼替丁进一步降  
低了食道对酸的暴露（Inauen W 等《肠》1993；34：1025 - 1031）。  
10 这样的疗法也提高了治愈率（de Boer WA 等，营养医学文集，  
1994；8：147 - 157）。WO 95/01803 描述了治疗胃肠疾病的含法莫  
替丁，西沙必利和任选的消疮净的药物组合物。

为防止症状复发和食管炎，维持治疗常常是必需的。最近，将酸抑  
制药疗法和促运动剂（西沙必利）相结合的结合治疗也显得非常有效。  
15 而且 Vyneri 等（N. Engl. J. Med. 1995；333：1106 - 1110）发现，  
奥美拉唑单独使用或与西沙必利结合使用比雷尼替丁单独使用或西沙必  
利单独使用疗效更佳；而且奥美拉唑与西沙必利结合使用比雷尼替丁加  
上西沙必利的疗效更佳。这种结合治疗可以考虑用于主要症状是反流的  
病人；症状主要在夜间发作的病人；有呼吸问题如后部喉炎的病人、气  
20 喘、慢性支气管炎或再发性抽吸的病人；有与反流疾病有关的咳嗽和嘶  
哑的病人。

含酸抑制剂和促运动剂的结合治疗是有吸引力的、合理的和有效的。  
酸抑制剂加促运动剂可以代替它们的每一个，假如分开使用无效的话。  
然而，在这样的治疗中，由于每天必须服下大量的治疗片剂/丸剂，  
25 这种治疗的顺应性可能是一个问题。众所周知，病人的顺应性是在治疗  
中取得良好结果的主要因素。让病人服用两种、三种或甚至于更多种不  
同片剂对达到最理想的结果并不是方便或令人满意的。本发明现在提供  
新型含两种或更多种不同的活性物质的口服剂型，这些活性物质组合在  
一种固定单元剂型中，优选地是片剂。

30 众所周知，一些胃酸抑制剂如质子泵抑制剂在酸性反应介质和中性  
介质中易于降解/变性。就稳定性而言，显然作为活性物质之一的酸敏质

子泵抑制剂必须通过肠溶衣层进行保护，使之不与酸性胃液接触。现有技术描述了不同的肠溶衣层包敷的质子泵抑制剂制剂，见例子 US - A 4, 786, 505 ( AB Hässle )，描述了含奥美拉唑的制剂。

5 制造活性物质含量相当高的固定单元剂型还存在问题。具有不同物理性能的不同活性物存在同一制剂中带来了更多问题。当含有作为活性物质的酸敏质子泵抑制剂的肠溶衣包敷的小丸被压制成片剂时，多重单元片剂化剂型的制造带来了具体问题。如果肠溶衣层不能承受将小丸压制成片剂时的挤压，敏感的活性物质将通过酸性胃液的渗入而被破坏，即压制后的片剂中小丸的肠溶衣层的抗酸性将是不足的。

## 10 本发明概要

本发明提供口服的固定单元剂型，即多重单元片剂剂型、多层包敷的片剂或用多于一种药物活性化合物填充的胶囊。存在于该剂型中的活性化合物优选地是由肠溶衣层保护的酸敏质子泵抑制剂和一种或多种促运动剂。这些新型剂型将简化用药计划，提高病人的顺应性。

## 15 附图的简要说明

图 1 是多重单元片剂剂型的横截面图，该剂型含有与促运动剂混合物以肠溶衣包敷小丸形式的酸敏质子泵抑制剂 ( 1 )，和药物可接受的赋形剂 ( 2 )。该片剂被薄膜涂敷层即片剂包衣 ( 7 ) 包裹。

20 图 2 是带两个分离层的片剂的横截面图，其中一个分离层含有与赋形剂 ( 3 ) 混合的肠溶衣包敷小丸 ( 1 )，另一分离层含与药物可接受的赋形剂 ( 2 ) 混合的促运动剂。该片剂被薄膜涂敷层 ( 7 ) 包裹。

25 图 3 是肠溶衣包敷的片剂的横截面图，该片剂含与药物可接受的赋形剂混合的质子泵抑制剂，存在于肠溶衣层 ( 8 ) 包围的片剂芯 ( 5 ) 内，其上是一层与药物可接受的赋形剂 ( 6 ) 混合的促运动剂层。该片剂被薄膜涂敷层 ( 7 ) 包裹。

图 4 是多重单元片剂剂型的横截面图，该剂型含有与赋形剂 ( 3 ) 混合的以肠溶衣包敷小丸 ( 1 ) 形式的酸敏质子泵抑制剂，该多重单元片剂剂型之上是一层含有与药物可接受的赋形剂 ( 6 ) 混合的促运动剂层。该片剂被薄膜涂敷层 ( 7 ) 包裹。

## 30 本发明的详细说明

本发明的目的之一是提供口服多重单元片剂剂型，该剂型含以单独

肠溶衣包敷单元形式的酸敏质子泵抑制剂以及一种或多种粉末态或颗粒态的促运动剂，将其压制成片剂。包裹在质子泵抑制剂单独单元上的肠溶衣层具有这样的性能，即将该单元压制成片剂时并不显著地影响单独的肠溶衣包敷单元的抗酸性。而且多重单元片剂剂型在长期贮存过程中为活性物质提供良好的稳定性。

新型固定的剂型优选地为多重单元片剂剂型的形式，该剂型含有一种酸敏活性物质的肠溶衣包敷单元和其它活性物质颗粒即预制的促运动颗粒，如图 1 所示。

以肠溶衣包敷单元形式存在的质子泵抑制剂也可与药物可接受的赋形剂混合，再压制成片剂，然后片剂用含促运动物质的水溶性悬浮体进行薄膜涂敷。见图 4。

本发明的另一目的是提供片剂制剂，该制剂含有与片剂赋形剂混合存在于片剂芯内的质子泵抑制剂和包围该片剂芯的分离层，该分离层包括压涂在片剂芯上的一种或多种促运动剂。片剂芯在涂敷促运动剂包围层之前是肠溶衣包敷的。任选地，分离层也可于肠溶衣之前涂敷在片剂上。见图 3。

作为选择，预制的片剂用分离层分开，每一层含不同的活性物质。优选地，其中一层含与药物可接受赋形剂混合的以肠溶衣包敷小丸形式的质子泵抑制剂；另一层含与药物可接受赋形剂混合的促运动剂，见图 2。

本发明的又一目的是提供多重单元片剂剂型，该剂型是可分割和易于处理的。这种多重单元片剂剂型可分散在水溶液中，给食道病症的病人和在儿科中使用。这种合适尺寸的分散单元/小丸的悬浮体能口服服入，也可通过鼻胃管喂服。

而且本发明提供胶囊制剂，该制剂含与预制的颗粒或小丸形式的一种或多种促运动剂混合的以肠溶衣包敷小丸形式的质子泵抑制剂。该新型固定单元剂型含作为活性物质的一种胃酸抑制剂例如酸敏质子泵抑制剂，以及一种或多种促运动剂。下面定义用于该剂型中的不同的起治疗作用的活性成分。

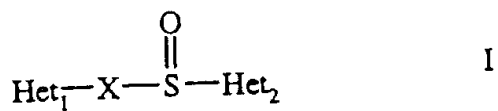
配方中促运动部分可以即释、缓释或延迟释放的配方形式配制。作为选择，配方中所有成分可配制在泡腾剂配方中。



## 活性物质

胃酸抑制剂优选地是酸敏质子泵抑制剂。这种质子泵抑制剂例如是通式 I 的化合物。

5

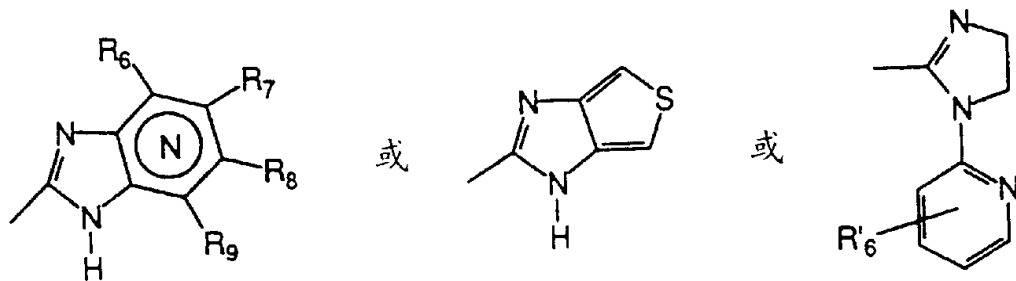


其中

Het<sub>1</sub> 是



Het<sub>2</sub> 是



X =



其中:

在苯并咪唑部分中的 N 是指被  $R_6 - R_9$  取代的一个碳原子可任选地被转换为没有任何取代基的氮原子;

5  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  可相同或不同, 选自氢、烷基、烷氧基、任选地被氟、硫代烷基、烷氧基烷氧基、二烷基氨基、哌啶子基、吗啉代、卤素、苯基和苯烷氧基取代;

$R_4$  和  $R_5$  可相同或不同, 选自氢、烷基和芳烷基;

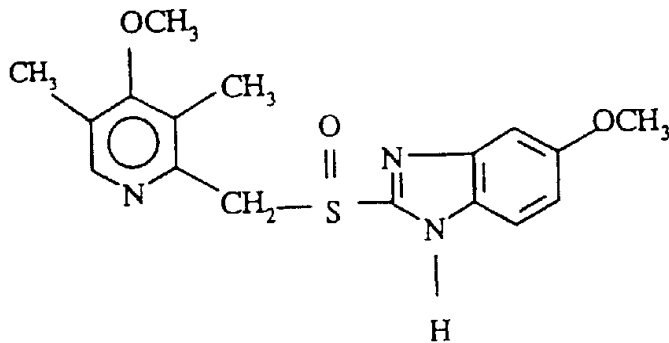
$R_6'$  是氢、卤素、三氟甲基、烷基和烷氧基;

10  $R_6 - R_9$  可相同或不同, 选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、噁唑基、三氟烷基或相邻  $R_6 - R_9$  基团形成可进一步被取代的环状结构;

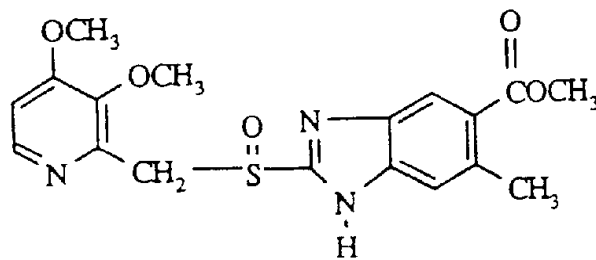
$R_{10}$  是氢或与  $R_3$  一起形成亚烷基链; 和

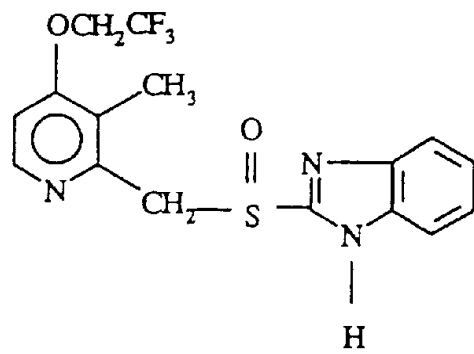
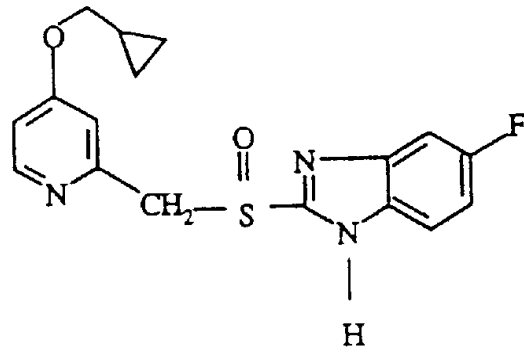
15  $R_{11}$  和  $R_{12}$  可相同或不同, 选自氢、卤素或烷基、烷基基团、烷氧基基团和它们的部分, 它们可以是支链或直链的  $C_1 - C_9$  链, 或包括环烷基基团如环烷基烷基。

根据通式 I 的质子泵抑制剂的实例是:

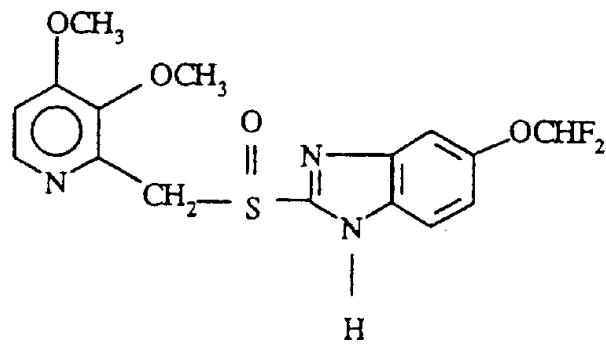


奥美拉唑

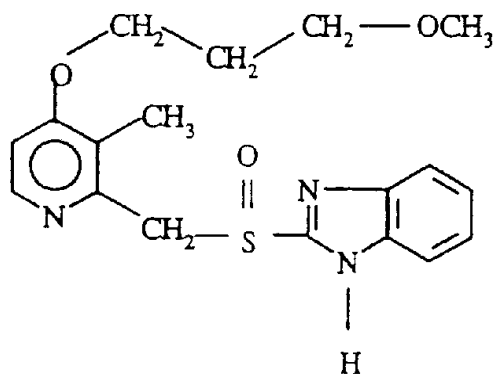




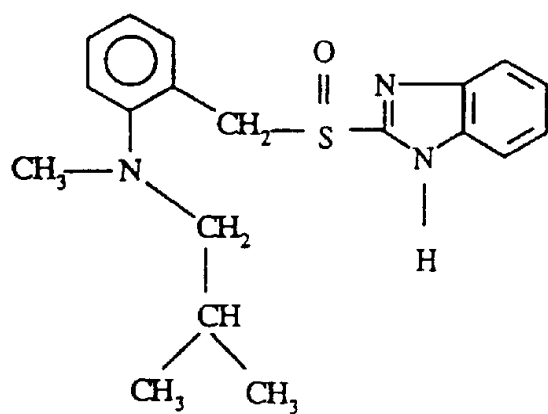
兰索拉唑



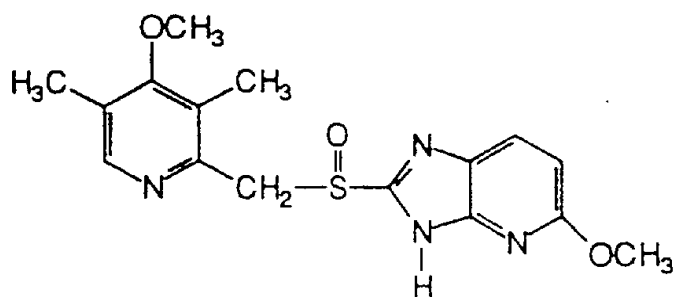
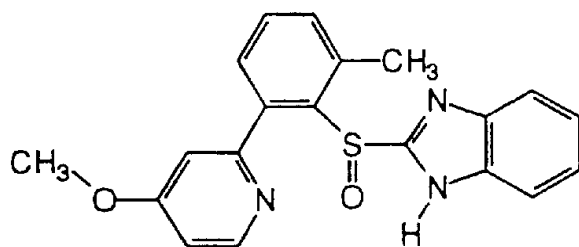
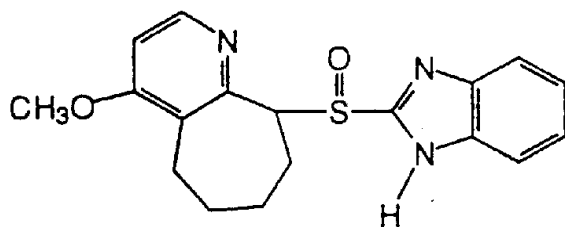
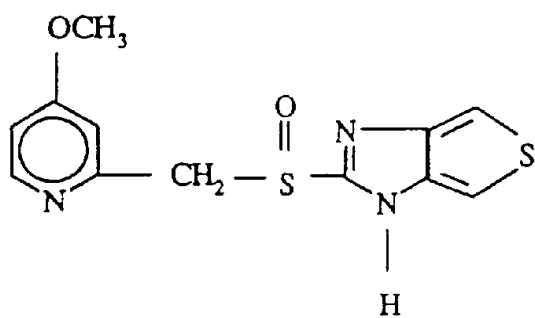
泮托帕唑



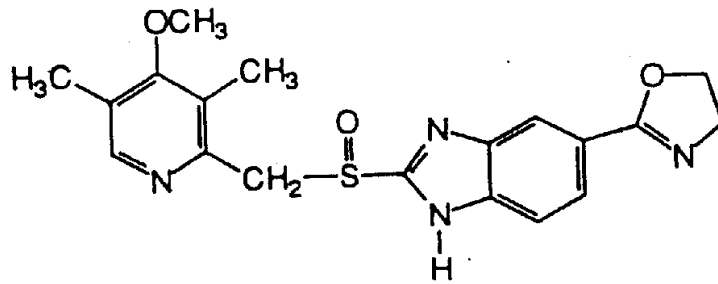
Pariprazole



Leminoprazole



5



10 用于本发明剂型的质子泵抑制剂可以以中性形式或碱性盐形式如  $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 或 $Li^+$ 盐，优选地是  $Mg^{2+}$ 盐使用。此外在合适的情况下，上面所列的化合物可以以外消旋形式或以基本上它们的绝对映体形式或以单个对映体的碱性盐的形式使用。

15 合适的质子泵抑制剂例如公开在 EP - A1 - 0005129，EP - A1 - 174726，EP - A1 - 166287，GB 2163747 和 WO 90/06925，WO 91/19711，WO 91/19712 中，此外特别合适的化合物描述在 WO 95/01977 和 WO 94/27988 中。

胃酸抑制剂优选地是酸敏质子泵抑制剂，但其它胃酸抑制剂如  $H_2$ 受体拮抗剂如雷尼替丁、西咪替丁或法莫替丁可以与促运动剂一起用于本发明的药物组合物中。

20 根据本发明，种类繁多的促运动化合物可以与合适的质子泵抑制剂以固定单元的剂型混合使用。这些促运动剂包括如西沙必利、mosapride、甲氧氯普胺和多潘立酮。活性促运动剂可为标准形式或作为盐、水合物、酯等使用。可使用上述药物中的两种或更多种的混合。用于新型固定剂型的优选的促运动剂是 mosapride 或西沙必利。这些合适的促运动剂描述在 EP 0243959 和 EP 0076530 中。

25 含质子泵抑制剂的优选多重单元片剂剂型的特点如下说明，该质子泵抑制剂以外消旋体、碱性盐或单个对映异构体中的一种的形式与促运动化合物混合使用。单独的肠溶衣包敷单元（微珠、颗粒或小丸）含质子泵抑制剂和任选的碱性反应物，它们与促运动化合物和常用的片剂赋形剂混合。促运动化合物和片剂赋形剂可干混或湿混成颗粒。将肠溶衣包敷单元、促运动剂和任选的赋形剂的混合物压制成多重单元片剂剂型。用“单独单元”表示是指微珠、颗粒或小丸，在下面指质子泵抑制剂的小丸。  
30

用于配制多重单元片剂剂型的压密方法（压片）必须不能显著地影响肠溶衣包敷小丸的抗酸性。换句话说，其机械性能如肠溶衣层的柔韧性和硬度以及厚度必须保证满足《美国药典》对肠溶衣涂敷制品的要求，即在将小丸压制成片剂的过程中，抗酸性最多不能降低 10 %。

- 5 抗酸性定义为暴露于《美国药典》（USP）受激胃液中或暴露于 0.1M HCl（水液）中之后的片剂或小丸中的质子泵抑制剂相对于未暴露的片剂或小丸中的质子泵抑制剂的量。测试通过下列方法完成。单独的片剂或小丸暴露在温度为 37 °C 的受激胃液中，片剂迅速崩离，于介质中释放肠溶衣包敷的小丸。两小时后，移开肠溶衣包敷的小丸，用高性能液相色谱法（HPLC）分析质子泵抑制剂的浓度。

下面定义用于本发明固定单元剂型中的更具体的成分。

#### 芯材料 - 用于含质子泵抑制剂的肠溶衣包敷的小丸

- 15 用于单独的肠溶衣包敷的小丸的芯材料能够根据不同的原理构成。用质子泵抑制剂（任选地与碱性物质混合）所包敷的种子可用作芯材料而用于下面的操作中。

- 20 用质子泵抑制剂包敷的种子可以是水不溶性的种子，该种子或单独地含有不同的氧化物、纤维素、有机聚合物和其它材料或含有它们的混合物；或者是水溶性种子，该种子或单独地含有不同的无机盐、糖、彩色颗粒和其它材料，或含有它们的混合物。而且种子可包括以晶体、聚集物、堆积体等形式的质子泵抑制剂。种子的尺寸在本发明书并不是重要的，但可在约 0.1 - 2mm 之间变化。用质子泵抑制剂包敷的种子或者通过粉末或溶液/悬浮液用如粒化作用包敷制得或通过喷涂涂层设备制得。

- 25 种子被包敷之前，质子泵抑制剂可与另外的成分混合。这些成分可以单独是粘合剂、表面活性剂、填料、崩解剂、碱性添加剂或其它和/或药物可接受的成分或者是它们的混合物。粘合剂例如是聚合物如羟丙基甲基纤维（HPMC），羟丙基纤维素（HPC）、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）或糖、淀粉或其它药物可接受的具有粘接性质的物质。合适的表面活性剂是药物可接受的非离子型或离子型表面活性剂如  
30 十二烷基硫酸钠。

作为选择，任选地与碱性物质混合以及进一步与合适的成分混合的

质子泵抑制剂可配制成芯材料。所述芯材料利用通常的处理装置，通过挤压/团成球状、压成球或压制而制得。配制的芯材料的尺寸约在 0.1 - 4mm 之间，优选地在 0.1 - 2mm 之间。制得的芯材料可进一步用含质子泵抑制剂的其它成分包敷，和/或用于下面的操作中。

- 5 质子泵抑制剂与药物成分混合以获得优选的使用性能、操作性能和物质在最终混合物中合适的浓度。可使用的药物成分如填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂和其它药物可接受的添加剂。

而且质子泵抑制剂还可与碱性的药物可接受的物质混合。这些物质可选自但并不仅限于这些物质如磷酸、碳酸、柠檬酸或其它合适的弱无机或有机酸的钠、钾、钙、镁、铝盐；氢氧化铝/碳酸氢钠的共沉淀产物；通常用于抗酸制剂的物质如铝、钙和镁的氢氧化物；氧化镁或复合物物质如  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ， $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  或类似化合物；有机 pH 缓冲物质如三羟甲基氨基甲烷，碱性氨基酸和它们的盐或其它类似的药物可接受的 pH 缓  
10 冲物质。

另一方面，上述芯材料可用喷雾干燥技术或喷雾冷凝技术制得。

### 肠溶衣层

在肠溶衣层包敷到以单独小丸或片剂形式的芯材料之前，小丸或片剂可任选地用一层或多层分离层包裹，该分离层含药物赋形剂任选地包  
20 括碱性化合物如 pH 缓冲化合物。该分离层将芯材料与外部肠溶衣层分离开来。保护含质子泵缓释剂的芯材料的分离层应该是水溶性的或在水中快速崩解的。

分离层可在合适的设备如涂料盘、造粒机或流化床装置中，将水和/或有机溶剂用于涂敷过程，通过涂敷或包敷方法涂敷到芯材料上。作为  
25 选择，分离层可通过使用粉末涂装技术涂敷到芯材料上。用于分离层的材料是药物可接受的化合物如糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它，或单独使用或混合使用。添加剂如增塑剂、着色剂、颜料、填料、防粘和抗静电剂，如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉和其它添加剂也可以包含在分离层中。  
30

当任选的分离层涂敷到芯材料上时，可能形成不同的厚度。分离层

的最大厚度往往只受操作条件的限制。分离层可起防扩散层的作用和可用作 pH 缓冲带。分离层的 pH - 缓冲性能可通过在该层中引入这些物质而得到进一步增强, 这些物质选自通常用于抗酸配方的化合物如氧化镁、氢氧化镁或碳酸镁; 铝或钙的氢氧化物、碳酸盐或硅酸盐; 复合铝/镁化合物如  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ; 氢氧化铝/碳酸氢钠的共沉淀产物或类似化合物; 或其它药物可接受的 pH 缓冲化合物如钠、钾、钙、镁和铝的磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐或其它合适的弱无机或有机酸的盐; 或合适的有机碱, 包括碱性氨基酸和它们的盐。可添加滑石粉或其它化合物以增加分离层的厚度并进而增强防扩散层的作用。该任选的所涂敷的分离层对于本发明不是必需的。然而, 分离层能提高活性物质的化学稳定性和/或新型多重单元片剂剂型的物理性能。

另一方面, 分离层可通过涂敷到芯材料上的肠溶衣聚合物层与芯材料中的碱性反应物之间的反应而原地形成。这样所形成的分离层含有盐, 该盐由肠溶衣层聚合物与处于可形成盐的状态的碱性反性物形成。

一层或多层肠溶衣层通过使用合适的涂敷技术涂敷到芯材料上或涂敷到分离层包裹的芯材料上。肠溶衣层材料可分散或溶解于水中或者于合适的有机溶剂中。作为肠溶衣层聚合物, 可单独或混合使用下列物质的一种或多种, 例如甲基丙烯酸共聚物、乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、乙酸偏苯三酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、紫胶片或其它合适的肠溶衣聚合物的溶液或分散体。

肠溶衣层可含有药物可接受的增塑剂以获得所需的机械性能, 如肠溶衣层的柔韧性和硬度。这些增塑性例如但不限于是三醋精、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、十六烷醇、聚乙二醇、聚山梨酸酯或其它增塑剂。

将用于每一个肠溶衣层配方的增塑剂的用量优化, 它与所选择的肠溶衣层聚合物, 所选择的增塑剂和涂敷的所述聚合物的量有关, 优化的途径是调整肠溶衣层的机械性能即肠溶衣层的柔韧性和硬度(如维氏硬度)使肠溶衣层包裹的小丸的抗酸性在将小丸压制成片剂时没有显著下降。增塑剂的用量按肠溶衣层聚合物的重量计通常高于 10%, 优选为 15



- 50%，更优选为 20 - 50%。添加剂如分散剂、着色剂、颜料、聚合物如聚（丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸甲酯），防粘和防泡剂也可包含在肠溶衣层中。可添加其它化合物以增加膜的厚度和减少酸性胃汁扩散到酸敏材料中。

- 5 为保护酸敏物质即质子泵抑制剂，并获得本发明剂型的可接受的抗酸性，肠溶衣层的厚度至少约 10 $\mu$ m，优选地大于 20 $\mu$ m。涂敷的肠溶衣层的最大厚度通常通过操作条件和所需的溶解形貌来限制。

另一方面，上述的肠溶衣层可用于普通含酸敏质子泵抑制剂片剂的肠溶衣。所述肠溶衣层包敷的片剂随后用含促运动化合物的颗粒压涂。

#### 10 防护层

- 用肠溶衣层包裹的小丸进一步可用一层或多层防护层包裹。该防护层应该是水可溶的或在水中迅速崩解的。防护层可在合适的设备如涂料盘、涂敷造粒机或流化床装置中，将水和/或有机溶剂用于涂敷过程，通过涂敷或包敷方法涂敷到肠溶衣包敷的小丸上。用于防护层的材料选自
- 15 药物可接受的化合物如糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它，或单独使用或混合使用。添加剂如增塑剂、着色剂、颜料、填料、防粘和抗静电剂，如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉和其它添加剂也可以包括在防护层中。所述防护层可进一步阻止
- 20 肠溶衣包敷小丸可能的聚集，进一步保护肠溶衣层在压制过程中不破裂，并改善了成片过程。涂敷的防护层的最大厚度通常通过操作条件和所需的溶解形貌来限制。

上述防护层也可用作片剂薄膜涂层以获得具有良好外观的片剂。

#### 促运动制剂

- 25 以一种或多种促运动化合物形式的活性物质与非活性赋形剂干混合，该混合物与粒化液进行湿集聚。干燥湿集聚物优选地到损失少于 3%（重量）。随后干集聚物研磨或合适尺寸的颗粒，如小于 4mm，优选地小于 1mm。用于促运动混合物的合适的非活性赋形剂是如乳糖、玉米淀粉、低取代的羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉甘醇酸钠和支联聚乙烯
- 30 吡咯烷酮。含促运动化合物的干混合物与合适的粒化液湿混，粒化液含有例如溶于纯净水中或醇中或它们的混合物中的羟丙基纤维素或聚乙烯

吡咯烷酮。作为替代，促运动剂与上述的药物可接受的赋形剂干混。

作为另一替代，促运动剂能够在分离层中涂敷在多重单元片剂剂型上或包敷在含质子泵抑制剂的片剂上。促运动剂分散或溶解在任选地含粘合剂的水溶液中，作为悬浮体包敷在片剂上。

## 5 多重单元片剂

含质子泵抑制剂的肠溶衣包敷的小丸与含促运动化合物的颗粒和片剂赋形剂如填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂和其它药物可接受的添加剂混合。将该混合物压制成多重单元片剂剂型。压制的片剂任选地用成膜剂包裹以使片剂具有光滑表面，并进一步提高片剂在贮存和运输过程中的稳定性。该涂层还可含有添加剂如防粘剂、着色剂和颜料或其它添加剂，使片剂具有良好的外观。

作为替代，肠衣涂敷的小丸可与促运动化合物和药物可接受的上述片剂赋形剂干混，压制成片剂（直接压制）。

用于成片过程的合适的润滑剂是如硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁和滑石粉。

而且，不同的活性物质可配制到不同层中，其中含质子泵抑制剂的层呈多重单元片剂剂型，用预制的促运动颗粒包敷。两层间可用防粘层分离。

作为又一替代方式，质子泵抑制剂与非活性赋形剂干混，压制成普通片剂，该片剂用肠溶衣涂敷包敷和在肠溶衣包敷之前涂敷分离层。随后涂有肠溶衣的片剂用促运动制剂压涂。片剂芯也可以含质子泵抑制剂的多重单元片剂剂型配制，该片剂通过含促运动剂的悬浮体喷涂包敷。

肠溶衣包敷的小丸的百分数按总片剂重量计少于 75 %，优选为少于 60 %。通过增加含促运动剂颗粒的量，可使肠溶衣包敷的质子泵抑制剂小丸在多重单元片剂剂型中的百分数降低。根据本发明，在配方中通过选择小的肠溶衣包敷的小丸。在每一片剂中能容纳的小丸的数量高，这就也使得可分割的片剂保持剂量的精确性。

这样，优选的多重单元片剂配方包括肠溶衣包敷的小丸，该小丸含以质子泵抑制剂形式的一种活性物质，小丸任选地混合有碱性反应化合物，并与预制的促运动混合物和任选的片剂赋形剂一起压制成片剂。将碱性反应材料添加到质子泵抑制剂中不是必需的，在一定意义上这样的

物质可进一步提高质子泵抑制剂的稳定性，或一些碱性反应化合物可就地与肠溶衣材料反应形成分离层。肠溶衣层使剂型中的小丸在酸性介质中是不溶的，但在接近中性介质到碱性介质如小肠的邻近部分的液汁中可崩解/溶解，在这些部分，质子泵抑制剂的溶解是需要的。促运动剂可在胃中释放。肠溶衣包敷的小丸在配制成片剂之前可进一步用防护层包裹，它们也可含有一层或多层任选地含有碱性物质的分离层。

#### 方法

剂型的制造方法代表着本发明的又一方面。当通过将质子泵抑制剂喷涂或包敷到种子上，或通过挤压/团或球状或粒化作用如同类小丸的转子或造粒配制成小丸后，小丸首先任选地用分离层包裹，然后用肠溶衣层包裹，或分离层自动原地在碱性芯材料和肠溶衣层材料之间形成。如上面和所附的实施例描述的那样进行涂覆。促运动混合物的制备也描述在上面和实施例中。制药过程优选地是完全水基的。

带或不带防护层的肠溶衣包敷的小丸与预制的促运动混合物、任选的片剂赋形剂和其它药物可接受的添加剂混合，并压制成片剂。作为替代方法，肠溶衣包敷的小丸可直接与片剂赋形剂混合，再预压制，再进一步用预制的促运动混合物包敷，最后压制成片剂。作为又一种替代方法，以活性物质形式的质子泵抑制剂可与片剂赋形剂混合，压制成片剂，该片剂任选地用分离层包敷，随后用肠溶衣包敷。所述片剂然后用预制的促运动混合物压涂。作为替代方法，质子泵抑制剂的多重单元片剂剂型用上述方法制造。多重单元剂型通过含促运动剂的水性悬浮体喷涂包裹。该悬浮体可任选地含有粘合剂如羟丙基甲基纤维素和溶解粘合剂的醇。以肠溶衣包敷小丸形式的质子泵抑制剂也可与以粒子形式的任选地与药物赋形剂混合的促运动物质一起填充到胶囊中。

#### 25 制剂的使用

本发明的剂型对治疗胃食管反流疾病和其它胃肠病症是特别有益的。一天服用该剂型一次或几次，优选地一天一次或两次。活性物质通常每天的剂量是可变的，它依赖于各种因素如病人个人的需要、服药方式和病情。一般地，每个剂型含有 0.1 - 200mg 的质子泵抑制剂和 0.1 - 100mg 的促运动化合物。优选地，每个剂型含有 10 - 80mg 的质子泵抑制剂和 3 - 80mg 的促运动化合物，更优选地，含 10 - 40mg 的质子

泵抑制剂和 15 - 40mg 的促运动化合物。

多重单元片剂制剂在口服或通过鼻胃管喂服之前也适于分散在弱酸性 pH 值的水液中。

本发明在下面的实施例中得到更详细的描述。

## 5. 实施例

### 实施例 1

含奥美拉唑镁 ( magnesium omeprazole ) 和 mosapride 的多重单元剂型 ( 批量量 500 片 ( batch size 500 tablets ) ) 。

#### 芯材料

10	奥美拉唑镁	5kg
	糖球种子	10kg
	羟丙基甲基纤维素	0.75kg
	纯净水	20.7kg
	<u>分离层</u>	
15	芯材料 ( 根据上面的 )	10.2kg
	羟丙基纤维素	1.02kg
	滑石粉	1.75kg
	硬脂酸镁	0.146kg
	纯净水	21.4kg
20	<u>肠溶衣层</u>	
	用分离层 ( 根据上面的 ) 包裹的小丸	11.9kg
	甲基丙烯酸共聚物 ( 30 % 悬浮体 )	19.8kg
	柠檬酸三乙酯	1.79kg
	单和二甘油酯 ( NF )	0.297kg
25	聚山梨酸酯 80 ( 多乙氧基醚 )	0.03kg
	纯净水	11.64kg
	<u>防护层</u>	
	肠溶衣包敷的小丸 ( 根据上面的 )	20kg
	羟丙基甲基纤维素	0.238kg
30	硬脂酸镁	0.007kg
	纯净水	6.56kg

### 片剂

	预制含奥美拉唑的小丸（根据上面的）	41.2g
	Mosapride 柠檬酸二水合物	23.4g
	微晶纤维素	138.1g
5	交联聚乙烯吡咯烷酮	2.9g
	硬脂酰富马酸钠	0.29g
	<u>片剂涂敷溶液（用于 10kg 片剂）</u>	
	羟丙基甲基纤维素	250g
	聚乙二醇 6000	62.5g
10	二氧化钛	62.5g
	纯净水	2125g
	Hydrogen pyroxide	0.75g

15 悬浮体包敷是在流化床装置中完成的。奥美拉唑镁从含溶解有粘合剂的水悬浮体喷到糖球种子上。糖球种子的大小在 0.25 - 0.35mm 范围内。

20 预制的芯材料用分离层在流化床装置中进行包裹，流化床装置中含有包括滑石粉和硬脂酸镁的羟丙基纤维素溶液。在流化床装置中将由甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、柠檬酸三乙酯和聚山梨酸酯组成的肠溶衣层喷到用分离层包裹的小丸上。在流化床装置中，用含硬脂酸镁的羟丙基甲基纤维素溶液涂敷肠溶衣包敷的小丸。将该防护层包敷的小丸用筛子分级。

25 将带防护层的肠溶衣包敷小丸、mosapriole 柠檬酸二水合物、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酰富马酸钠进行干混，再用装有 12mm 冲孔器的外心制片机压制成片剂。每一片剂中，奥美拉唑的量约为 10mg、mosapride 的量约为 30mg。测得片剂的硬度为 70 - 80N。

所得片剂用普通的片剂薄膜涂层包裹。

### 实施例 2

含奥美拉唑镁和 mosapride 的多重单元剂型（批量量 500 片）。

### Mosapride 颗粒

30	mosapride 柠檬酸二水合物	46.8g
	乳糖单水合物	350g

	玉米淀粉	184g
	羟丙基纤维素 LF	25g
	纯净水	225g
	羟丙基纤维素 ( L - HPC )	152g
5	硬脂酸镁	7.4g
	<u>片剂</u>	
	带防护层的肠溶衣包敷小丸	41.2g
	( 制造和组成如实施例 1 )	
	mosapride 颗粒	190g
10	<u>片剂涂敷溶液 ( 用于 10kg 片剂 )</u>	
	羟丙基甲基纤维素	250g
	聚乙二醇 6000	62.5g
	二氧化钛	62.5g
	纯净水	2125g
15	过氧化氢	0.75g
	羟丙基纤维素溶于纯净水中形成粒化液。 mosapride 柠檬酸二水合物。乳糖单水合物和玉米淀粉进行干混。将粒化液添加到粉末混合物中，将所得集聚体进行湿混。湿的集聚体在蒸汽炉内干燥，再在振动研磨机内研磨使之能通过 1mm 的筛网。预制的颗粒与低取代羟丙基纤维素和硬	
20	脂酸镁混合。	
	带防护层的肠溶衣包敷小丸与预制颗粒混合，用装有 11mm 冲孔器的外心制片机压制成片剂。每一片剂中，奥美拉唑的量约为 10mg，mosapride 的量约为 15mg。测得片剂的硬度为 30 - 40N。	
	所得片剂用普通片剂薄膜涂层包裹。	
25	<u>实施例 3</u>	
	含奥美拉唑镁和 mosapride 的多重单元剂型 ( 批量量 500 片 )。	
	<u>芯材料</u>	
	奥美拉唑镁	10kg
	糖球种子	10kg
30	羟丙基甲基纤维素	1.5kg
	纯净水	29.9kg

	<u>分离层</u>	
	芯材料 (根据上面的)	20kg
	羟丙基纤维素	2kg
	滑石粉	3.43kg
5	硬脂酸镁	0.287kg
	纯净水	41kg
	<u>肠溶衣层</u>	
	分离层包裹的小丸 (根据上面的)	24.5kg
	甲基丙烯酸共聚物 (30% 悬浮体)	32.7kg
10	柠檬酸三乙酯	2.94kg
	单和二甘油酯 (NF)	0.49kg
	聚山梨酸酯 80	0.049kg
	纯净水	19.19kg
	<u>防护层</u>	
15	肠溶衣包敷小丸 (根据上面的)	37.8kg
	羟丙基甲基纤维素	0.49kg
	硬脂酸镁	0.0245kg
	纯净水	11.6kg
	<u>片剂</u>	
20	预制的含奥美拉唑的小丸 (根据上面的)	47.45g
	mosapride 柠檬酸二水合物	23.6g
	微晶纤维素	163g
	交联聚乙烯吡咯烷酮	3.3g
	硬脂酰富马酸钠	0.3g
25	<u>片剂涂敷溶液 (用于 10kg 片剂)</u>	
	羟丙基甲基纤维素	250g
	聚乙二醇 6000	62.5g
	二氧化钛	62.5g
	纯化水	2125g
30	过氧化氢	0.75g

将按实施例 1 所述方法制备的带防护层的肠溶衣包敷小丸、mosapride 柠檬酸二水合物、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酰

富马酸钠进行干混，再用装有 12mm 冲孔器的外心制片机压制成片剂。

每一片剂中，奥美拉唑的量约为 20mg， mosapride 的量约为 30mg。  
测得片剂的硬度为 70N。

所得片剂用普通片剂薄膜保护层包裹。

#### 5 实施例 4

含 S - 奥美拉唑镁盐和 mosapride 的多重单元剂型(批量量 300 片)。

##### 芯材料

S - 奥美拉唑镁盐 120g

糖球种子 150g

10 羟丙基甲基纤维素 18g

聚山梨酸酯 80 2.4g

纯净水 562g

##### 分离层

芯材料(根据上面的) 200g

15 羟丙酯纤维素 30g

滑石粉 51.4g

硬脂酸镁 4.3g

纯净水 600g

##### 肠溶衣层

20 分离层包裹的小丸(根据上面的) 250g

丙烯酸共聚物(30%悬浮体) 333.7g

柠檬酸三乙酯 30g

单和二甘油酯(NF) 5g

聚山梨酸酯 80 0.5g

25 纯净水 196g

##### 片剂

预制的含(S)奥美拉唑镁盐的小丸(根据上面的) 38.2g

mosapride 柠檬酸二水合物 14g

微晶纤维素 98.3g

30 交联聚乙烯吡咯烷酮 2.1g

硬酯酰富马酸钠 0.2g



片剂涂敷溶液 (用于 10kg 片剂)

	羟丙基甲基纤维素	250g
	聚乙二醇 6000	62.5g
	二氧化钛	62.5g
5	纯净水	2125g
	过氧化氢	0.75g

悬浮体包敷是在流化床装置中完成的。S - 奥美拉唑镁盐从含溶解的粘合剂聚山梨酸酯 80 的水悬浮体喷到糖球种子上。糖球种子的大小在 0.25 - 0.35mm 范围内。

10 在流化床装置中将预制的芯材料用分离层进行包裹，流化床装置中含有包括滑石粉和硬脂酸镁的羟丙基纤维素溶液。在流化床中将由甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、柠檬酸三乙酯和聚山梨酸酯组成的肠溶衣层喷到用分离层包裹的小丸上。将肠溶衣包敷的小丸用筛子分级。

15 将肠溶衣包敷的小丸、mosapride 柠檬酸二水合物、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酰富马酸钠进行混合，再用装有 12mm 冲孔器的外心制片机压制成片剂。

每一片剂中，S - 奥美拉唑的量约为 20mg，mosapride 的量约为 30mg。测得片剂的硬度为 65N。

所得片剂用普通的片剂薄膜涂层包裹。

20

“抗酸性”即暴露在 0.1N HCl 中 2 小时后残留的百分数 %	
	片剂
实施例 1	97 %
实施例 2	90 %
实施例 3	102 %
实施例 4	104 %

## 实施例 5

含兰索拉唑和 mosapride 的多重单元剂型 (批量量 500 片)

### 芯材料

	兰索拉唑	400g
5	糖球种子	400g
	羟丙基甲基纤维素	80g
	十二烷基硫酸钠	3g
	纯净水	1500g

### 分离层

10	芯材料 (根据上面的)	400g
	羟丙基纤维素	40g
	滑石粉	69g
	硬脂酸镁	6g
	纯净水	800g

### 15 肠溶衣层

	分离层包裹的小丸 (根据上面的)	400g
	甲基丙烯酸共聚物 (30 % 悬浮体)	667g
	柠檬酸三乙酯	60g
	单和二甘油酯 (NF)	10g
20	聚山梨酸酯 80	1g
	纯净水	420g

### 片剂

	预制的含兰索拉唑的小丸 (根据上面的)	47g
	mosapride 柠檬酸二水合物	46.8gg
25	微晶纤维素	261g
	交联聚乙烯吡咯烷酮	5g
	硬脂酰富马酸钠	0.5g
	<u>片剂涂敷溶液 (用于 10kg 片剂)</u>	
	羟丙酯甲基纤维素	250g
30	聚乙二醇 6000	62.5g
	二氧化钛	62.5g

纯净水	2152g
过氧化氢	0.75g

5 悬浮体包敷是在流化床装置中完成的。兰索拉唑从含溶解在水溶液中的粘合剂的悬浮体喷到糖球种子上。用分离层和肠溶衣层包裹的小丸的制造如实施例 1。

将肠溶衣包敷的小丸、mosapride 柠檬酸二水合物、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酰富马酸钠干混，再用装有 10mm 冲孔器的外心制片机压制成片剂。

10 每一片剂中，兰索拉唑的量约为 10mg，mosapride 的量约为 30mg。测得片剂的硬度为 70N。

所得片剂用普通的片剂薄膜涂层包裹。

#### 实施例 6

奥美拉唑镁和 mosapride 预涂的片剂（批量量 10,000 片）。

#### 奥美拉唑片剂

15	奥美拉唑镁	112.5g
	甘露醇	287g
	微晶纤维素	94g
	淀粉甘醇酸钠	30g
	羟丙基甲基纤维素	30g
20	滑石粉	25g
	微晶纤维素	31g
	硬脂酰富马酸钠	12.5g
	纯净水	200g
	<u>用于分离层的溶液（用于 10kg 片剂）</u>	
25	羟丙基甲基纤维素	300g
	过氧化氢（30%）	0.003g
	纯净水	2700g
	<u>用于肠溶衣层的溶液（用于 10kg 片剂）</u>	
	甲基丙烯酸共聚物分散体（30%）	2450g
30	聚乙二醇 400	80g
	二氧化钛色料	100g

纯净水 1960g

压涂的片剂

奥美拉唑镁片剂 10,000 片

mosapride 颗粒 (制造和组成如实施例 2) 3800g

5 片剂涂敷溶液 (用于 10kg 片剂)

羟丙基甲基纤维素 250g

聚乙二醇 6000 62.5g

二氧化钛 62.5g

纯净水 2125g

10 过氧化氢 0.75g

将奥美拉唑镁、甘露醇、微晶纤维素、淀粉甘醇酸钠和羟丙基甲基纤维素干混。粉末混合物用纯净水润湿。使颗粒干燥并在合适的研磨机内研磨使之通过 1mm 的筛网。预制的含质子泵抑制剂的颗粒与滑石粉、微晶纤维素和硬脂酰富马酸钠混合,再用装有 5mm 冲头器的旋转式制片

15 机压制成片剂。

将所得片剂用分离层和肠溶衣层涂敷包敷。然后将所述片剂在装有 11mm 冲头器的压涂机上用 mosapride 颗粒压涂。

所得片剂用普通的片剂薄膜涂层包裹。

实施例 7

20 含奥美拉唑镁和 mosapride 的胶囊配制品 (批量是 100 个胶囊)。

胶囊

肠溶衣包敷的带防护层的小丸 9.49g

(制造和组成如实施例 3)

Mosapride 颗粒 38g

25 (制造和组成如实施例 2)

将肠溶衣包敷的小丸和 mosapride 颗粒填充入胶囊中,尺寸 00、每一胶囊中奥美拉唑的量约为 20mg, mosapride 的量约为 15mg。

实施例 8

30 含奥美拉唑镁的多重单元剂型,带有含 mosapride 的片剂涂敷层(批量 1000 片)。

### 片剂

带防护层的肠溶衣包敷小丸 82.4g  
(制造和组成如实施例 1)

微晶纤维素 179.2g

5 交联聚乙烯吡咯烷酮 3.7g

硬脂酰富马酸钠 0.4g

### Mosapride 涂敷层悬浮体

Mosapride 柠檬酸二水合物 23.4g

羟丙基甲基纤维素 13.4g

10 99 % 的乙醇 132.5g

纯净水 132.5g

### 片剂涂敷溶液 (用于 10kg 片剂)

羟丙基甲基纤维素 250g

聚乙二醇 6000 62.5g

15 二氧化钛 62.5g

纯净水 2125g

过氧化氢 0.75g

20 将肠溶衣包敷的小丸与微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酰富马酸钠混合,再用装有 9mm 冲头器的外心制片机压制成片剂。片剂然后在流化床装置中用含 mosapride 的悬浮液涂敷包敷。每一片剂中奥美拉唑的量约为 10mg, mosapride 的量约为 15mg。

最后,所得片剂用普通片剂薄膜涂层包裹。

实施本发明的最佳方式是按照实施例 1 和 4 的组成。

25 含质子泵抑制剂的肠溶衣包敷小丸也可用如下面实施例所描述的方法制得。

### 实施例 9

用挤压/团成球状制造肠溶衣包敷的小丸。

### 芯材料

奥美拉唑镁 600g

30 甘露醇 1000g

微晶纤维素 300g

	羟丙基纤维素	100g
	十二烷基硫酸钠	6g
	纯净水	802g
	<u>分离层</u>	
5	芯材料	400g
	羟丙基甲基纤维素	48g
	纯净水	960g
	<u>肠溶衣层</u>	
	分离层包裹的小丸	200g
10	甲基丙烯酸共聚物	100g
	柠檬酸三乙酯	30g
	单和二甘油酯 ( NF )	5g
	聚山梨酸酯 80	0.5g
	纯净水	309g
15	将十二烷基硫酸钠溶于纯净水中形成粒化液。将奥美拉唑镁、甘露醇、微晶纤维素和羟丙基纤维素进行干混。将粒化液添加到粉末混合物中，湿混该集聚体。	
	湿集聚体强制通过装有尺寸为 0.5mm 筛网的挤出机。挤出物在成球装置的摩擦盘上成球。芯材料在流化床干燥机上干燥并分级。制得的芯	
20	材料在流化床装置中用含羟丙基甲基纤维素/水溶液的分离层包裹。	
	将肠溶衣层加到分离层包裹的小丸上，肠溶衣层包括用柠檬酸三乙酯增塑的甲基丙烯酸共聚物的水分散体，其中已添加有单和二甘油酯/聚山梨酸酯分散体。小丸在流化床装置中进行干燥。	
	<u>实施例 10</u>	
25	用粉末制造肠溶衣包敷的小丸。	
	<u>芯材料</u>	
	奥美拉唑镁	1500g
	糖球种子	1500g
	羟丙基甲基纤维素	420g
30	Aerosil <sup>®</sup> ( 高分散的硅胶 )	8g
	纯净水	4230g

### 分离层

	芯材料	500g
	羟丙基纤维素	40g
	滑石粉	67g
5	硬脂酸镁	6g
	纯净水	800g

### 肠溶衣层

	分离层包裹的小丸	500g
	甲基丙烯酸共聚物	200g
10	柠檬酸三乙酯	60g
	纯净水	392g

将奥美拉唑镁、部分羟丙基甲基纤维素和 Aerosil<sup>®</sup> 干混形成粉末。在离心或流化涂敷造粒机中用包敷糖球种子 ( 0.25 - 0.40mm )，同时喷涂羟丙基甲基纤维素溶液 ( 6%，w/w )。

- 15 制得的芯材料进行干燥，并在离心式流化涂敷造粒机中用分离层包裹。流化床装置用于肠溶衣的包敷。

### 实施例 11

带二氧化硅种子的肠溶衣包敷小丸的制造。

### 芯材料

20	奥美拉唑镁	8.00kg
	二氧化硅	8.00kg
	羟丙基甲基纤维素	1.41kg
	十二烷基硫酸钠	0.08kg
	纯净水	28.00kg

### 分离层

	芯材料	10.00kg
	羟丙基甲基纤维素	0.80kg
	纯净水	10.00kg

### 肠溶衣层

30	用分离层包裹的小丸	300g
	甲基丙烯酸共聚物	124g

聚乙二醇 400	25g
单和二甘油酯 ( NF )	3g
聚山梨酸酯 80	1g
纯净水	463g

5 悬浮体包敷在流化床装置中实现。将奥美拉唑镁从含溶解的粘合剂和表面活性成分的水分散体中喷涂到二氧化硅种子上。

所制得的芯材料在流化床装置中用含羟丙基甲基纤维素溶液的分离层包裹。将由甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、聚乙二醇 400 和聚山梨酸酯组成的肠溶衣层在流化床装置中喷涂到分离层包裹的小丸上。

#### 10 实施例 12

肠溶衣包敷小丸的制造。

##### 肠溶衣层

分离层包敷的小丸 500g

( 制造和组成如实施例 10 )

15 甲基丙烯酸共聚物	250g
聚乙二醇 6000	75g
单和二甘油酯 ( NF )	12.5g
聚山梨酸酯 80	1.2g
纯净水	490g

#### 20 实施例 13

肠溶衣包敷小丸的制造。

##### 肠溶衣

分离层包裹的小丸 500g

( 制造和组成如实施例 1 )

25 邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素	250g
十六烷醇	50g
乙醇 ( 95 % )	1000g
丙酮	2500g

#### 实施例 14

30 肠溶衣包敷小丸的制造。



### 芯材料

	奥美拉唑	225g
	甘露醇	1425g
	羟丙基纤维素	60g
5	微晶纤维素	40g
	无水乳糖	80g
	十二烷基硫酸钠	5g
	二水合磷酸氢二钠	8g
	纯净水	350g
10	<u>分离层</u>	
	芯材料	300g
	羟丙基纤维素	30g
	滑石粉	51g
	硬脂酸镁	4g
15	<u>肠溶衣层</u>	
	分离层包裹的丸	300g
	甲基丙烯酸共聚物	140g
	柠檬酸三乙酯	42g
	单和二甘油酯 ( NF )	7g
20	聚山梨酸酯 80	0.7g

用于生产芯材料的干性成分在混合器中充分混合。加入粒化液，将混合物进行捏合，并粒化到合适的稠度。将湿的集聚体通过挤出机的筛网挤出，并在成球机中将颗粒转化为球形。芯材料在流化床装置中干燥，并分选为合适的粒子尺寸范围如 0.5 - 1.0mm。预制的芯材料用分离层和肠溶衣层按前述实施例的方法进行包裹。

### 活性物质的制备

用于某些实施例中的奥美拉唑根据 WO 95/01977 描述的方法制备，奥美拉唑盐的单个对映体根据 WO 94/27988 描述的方法制备，奥美拉唑根据 EP - A1 - 0005129 描述的方法制备。这些文件此处全文引用。

说明书附图

图 1

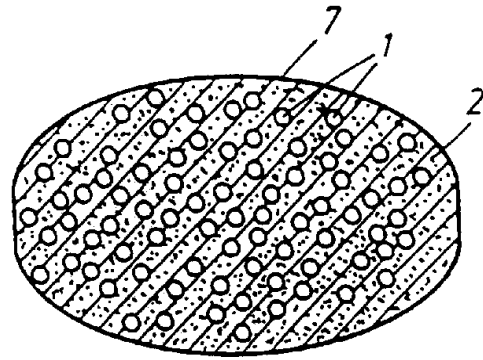


图 2

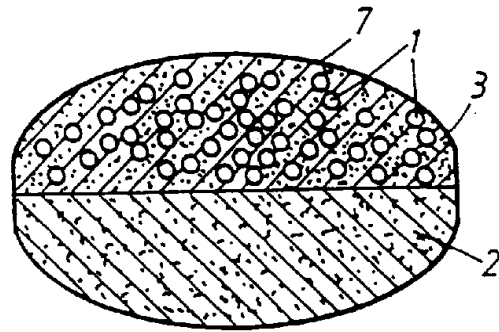


图 3

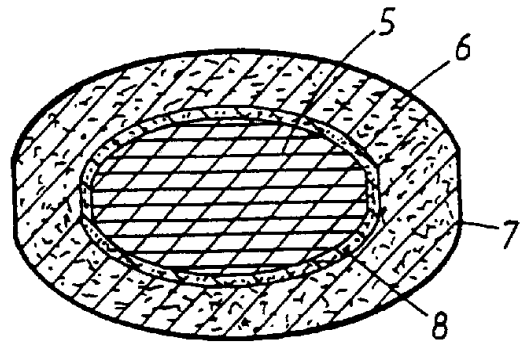


图 4

