

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 45/06

A61K 31/4439

A61K 33/08 A61K 33/10

A61K 9/20 A61K 9/26

A61K 9/28 A61P 1/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96193594.4

[45] 授权公告日 2002 年 3 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1080125C

[22] 申请日 1996.12.20 [24] 颁证日 2002.3.6

[21] 申请号 96193594.4

[30] 优先权

[32] 1996.1.8 [33] SE [31] 9600071-6

[86] 国际申请 PCT/SE96/01737 1996.12.20

[87] 国际公布 WO97/25066 英 1997.7.17

[85] 进入国家阶段日期 1997.10.29

[73] 专利权人 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

[56] 参考文献

EP247983 1987.12.2 A61K31/44

EP338861 1989.10.25 A61K9/26

WO921764 1992.10.15 A61K9/20

审查员 李人久

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

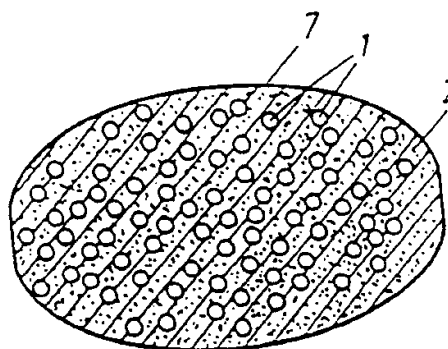
代理人 卢新华 罗才希

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 含有质子泵抑制剂和抗酸剂或藻酸盐的口服药物剂型

[57] 摘要

一种口服药物剂型,在固定剂中含有酸敏感的质子泵抑制剂和一种或多种抗酸剂或藻酸盐,其中质子泵抑制剂被肠溶包衣层及在质子泵抑制剂和肠溶包衣之间的任意隔离层所保护。此固定剂是多片剂、小药囊或多单位片剂剂型的形式。多单位剂型是最优选的。此新的固定剂特别适用于与消化不良有关的疾病如胃灼热的治疗。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 一种用于治疗或预防消化不良症状的多单位片剂剂型, 包括一种酸敏感的质子泵抑制剂化合物和一种或多种抗酸剂或藻酸盐和药物赋形剂, 其特征在于该剂型包含肠溶包衣分层小丸形式的酸敏感的质子泵抑制剂, 该酸敏感的质子泵抑制剂和抗酸剂和片剂赋形剂一起被压成片剂, 而覆盖个体小丸的肠溶包衣层含有肠溶包衣增塑剂, 并且肠溶包衣小丸的肠溶包衣层的总厚度至少为 $10\mu\text{m}$, 并且肠溶包衣分层小丸的机械性能使此小丸与抗酸剂和药物赋形剂一起制片时其抗酸性的下降不超过 10%。

2. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂被两层保护, 肠溶包衣层及将肠溶包衣和质子泵抑制剂化合物分离的隔离层。

3. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中此剂型含有酸敏感的质子泵抑制剂和两种抗酸剂。

4. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂化合物是奥美拉唑、其单一对映体中的一个或其碱式盐。

5. 权利要求 4 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂化合物是 (S) - 奥美拉唑镁盐。

6. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂是兰索拉唑、其单一对映体中的一个或其碱式盐。

7. 权利要求 4-6 中任意一项所述的片剂剂型, 其中抗酸剂为与碳酸镁组合的氢氧化铝。

8. 权利要求 4-6 中任意一项所述的片剂剂型, 其中抗酸剂是与碳酸钙组合的氢氧化镁。

9. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂的含量是 5-80mg 而抗酸剂/藻酸盐的含量为 100-900mg。

10. 权利要求 1 所述的片剂剂型, 其中质子泵抑制剂的含量为 10-40mg 而抗酸剂/藻酸盐的含量为 250-650mg。

11. 权利要求 1 所述的片剂, 其中肠溶包衣分层小丸进一步包衣有含药物赋形剂的外包衣层。

12. 权利要求 1 所述的片剂, 其中质子泵抑制剂是以被压成多单位片剂剂型的肠溶包衣小丸形式存在, 其外周被含一种或多种抗酸剂

或藻酸盐制剂的、与其分离的层包衣包被。

13. 用于治疗或预防消化不良症状的适于通过鼻-胃导管施用的分散液, 包括分散在微酸性 pH 值水性液体中的权利要求 1 的多单位片剂。

5 14. 权利要求 1 的多单位片剂剂型的制备方法, 其特征是将此质子泵抑制剂制备成肠溶包衣分层小丸的形式, 此小丸与药用赋形剂混合并先压制成片剂, 并且进一步用抗酸剂或藻酸盐制剂外周层涂层并最后压成片剂, 在此期间肠溶包衣层的抗酸性的下降不超过 10%。

10 15. 权利要求 1 的多单位片剂剂型的制备方法, 其特征是此质子泵抑制剂以肠溶包衣分层小丸的形式制备, 并将这些小丸与抗酸剂和药用赋形剂混合, 之后将此干燥的混合物压成多单位片剂, 在此期间肠溶包衣层的抗酸性的下降不超过 10%。

16. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的剂型在制备用于治疗消化不良有关疾病的药物中的用途。

15 17. 权利要求 16 所述的用途, 其中疾病是与胃灼热有关的疾病。

说明书

含有质子泵抑制剂和 抗酸剂或藻酸盐的口服药物剂型

5 发明领域

本发明涉及特别适用于预防和治疗消化不良症状如上腹疼痛/不适及胃灼热的新的口服药物剂型。本制剂含有不同胃酸抑制剂如酸敏感的质子泵抑制剂和抗酸剂（一种或多种）和/或藻酸盐的结合形式，该制剂是新的固定单位剂型，特别是片剂剂型。此外，本发明涉及制备这样的制剂的方法以及这样的制剂在医疗，特别是治疗消化不良症状中的用途。

背景技术

消化不良是一种普通的疾病，病人可此去看胃肠病学家及普通医生。胃灼热是消化不良的症状，据估计 44 % 的美国人每月患至少一次胃灼热，其中一些患者会就次问题去看医生，但是，只有约 25 % 患者因消化不良去看医生。与消化不良有关的症状如上腹疼痛/不适及胃灼热、不消化、胃酸、胃灼热及包括胃食管反流的其它胃肠道疾病。症状的多样性及因胃食管反流引起的疾病的严重性要求更个体化的治疗方案。

可有效治疗消化不良的治疗剂包括胃酸抑制剂，如 H₂ 受体拮抗剂、质子泵抑制剂，其它可利用的制剂包括抗酸剂/藻酸盐和促运动剂。这些制剂可以按照它们的作用机理、安全性能、药代动力学和适应征加以分类。

WO95/017080 描述了用于治疗如胃灼热的组合物，该组合物含有 H₂ 受体拮抗剂如法莫替丁和藻酸盐及任意的二甲硅油。

抗酸剂和藻酸盐在治疗胃灼热时可单独使用。它们的作用时间短，但是却廉价安全。抗酸剂通过局部中和胃酸而起作用。藻酸盐进一步对反流或胃酸进入食管起一定的保护作用。抗酸剂和藻酸盐的主要优点是它们使症状快速减轻。而抗酸剂和藻酸盐的主要缺点是为了减轻病人的症状必需经常反复给药，而且在很多情况下抗酸剂不能完全解除症状，即不能使疾病彻底缓解。

H₂ 受体拮抗剂被广泛用来降低系统胃酸的分泌。质子泵抑制剂如奥美拉唑快速与 H₂ 受体拮抗剂共同作用。在根治病症、治愈和预防疾病复发方面，已知奥美拉唑比 H₂ 受体拮抗剂明显更好。质子泵抑制剂能解除症

状，但一般不是立竿见影。

临床研究证明对于患有与胃溃疡、十二指肠溃疡、回流性食管炎和非食管炎的胃食管反流有关的消化不良的病人(通常在 24 - 48 小时内)，质子泵抑制剂非常有效。因而认为奥美拉唑在胃十二指肠和食管损伤和这些病症中消化不良症状的治愈方面优于 H₂ 受体拮抗剂。见 Eriksson S., 欧洲胃肠病学和肝病杂志 1995, 7:465。

EP338861 描述了含有抗酸剂和赋形剂的固体药物制剂。其中建议使用这种制剂与质子泵抑制剂或任何其它抑制胃酸分泌的物质的结合形式。但是并未建议将这些物质结合于一种固定单位剂型中。

10 US5244670 描述了一种可食的药物组合物，其中含有由抗酸剂、酸分泌预防剂、含铋的试剂，及其混合物，以及赋形剂 3 - 1 - 薄荷氧丙烷 - 1, 2 - 二醇 (3-1-menthoxy propane 1,2-diol) 组成。其中并未特别讨论如何解决组份之一为酸敏感的质子泵抑制剂时产生的问题。

15 质子泵抑制剂和抗酸剂或藻酸盐结合治疗将立即缓解症状(抗酸剂或藻酸盐的局部作用)，和症状的长期解除(质子泵抑制剂的系统作用)。这种结合对消化不良的即时治疗和症状的解除非常理想。该结合治疗包括一种酸抑制剂如质子泵抑制剂和一种抗酸剂或藻酸盐，在其中每个分别使用无效时也可使用该方法。

20 已知在医疗中，病人的配合是得到满意结果的主要因素。为得到最佳结果而给病人使用两种或甚至多种不同的片剂是不方便或不令人满意的。现在在本发明提供了含有两种或多种活性物质的新的口服剂型，它们结合于一种固定单位剂型(优选片剂)中。

25 某些胃酸抑制剂，如质子泵抑制剂，在酸性和中性介质中易于降解/变性。考虑到稳定性，显而易见活性物质之一质子泵抑制剂必须被肠溶包衣层保护，使其不与酸性胃液接触。现有技术中描述了不同的肠溶包衣的含质子泵抑制剂的制剂，例如，US - A4786505 (AB Hassle) 描述了含奥美拉唑的制剂。

30 在制备活性物质含量相当高的固定单位剂型时，存在一些问题。在同一制剂中含有不同活性物质带来了更多的问题。当含有酸敏感的质子泵抑制剂活性物质的肠溶包衣分层小丸被压制成片剂时，多单位片剂剂型的制备产生了特殊问题。如果肠溶包衣层不能承受压片时的压力，那么给药时，当药物通过酸性胃液时，敏感的活性物质将被破坏。即压制后，片剂中小

丸的肠溶包衣层不足以抵抗酸性侵蚀。

发明概述

5 本发明提供了口服、固定单位剂型，即多单位片剂剂型的分层制剂，其中含有带肠溶包衣层的片心，多层片剂或填充有一种以上药物活性化合物的小药囊。在此剂型中存在的药物活性化合物优选为酸敏感的质子泵抑制剂和抗酸剂。或者，在一些制剂中，抗酸剂被藻酸盐替代。这些新的剂型会简化给药方案并使病人更好地配合。

10 附图简述

图 1. 多单位片剂剂型的剖面图，其中含有与抗酸剂（一种或多种）和药物赋形剂（2）混合的肠溶包衣层小丸（1）形式的酸敏感质子泵抑制剂。此片剂被膜包衣层（即片剂包衣（7））任意包衣。

15 图 2. 含两个隔离层的片剂的剖面图，其中一层含有与赋形剂（3）混合的酸敏感质子泵抑制剂（1）肠溶包衣层小丸，而另一层中含有药物赋形剂和抗酸剂（一种或多种）或藻酸盐（2）的混合物。它们被抗粘着层任意分离。此片剂被膜包衣层（7）任意包衣。

20 图 3. 片剂的剖面图，该片剂中含有药物赋形剂和酸敏感质子泵抑制剂的混合物，该质子泵抑制剂在片心（5），其周围被肠溶包衣层（8）包衣，在片心和肠溶包衣层之间任意存在隔离层，且在肠溶包衣层上存在一层与药物赋形剂混合的抗酸剂（一种或多种）（6）。此片剂被膜包衣层（7）任意包衣。

发明详述

25 本发明的目的之一是提供一种口服、多单位片剂剂型，该剂型中含有酸敏感的质子泵抑制剂和一种或多种抗酸剂，前者以个体肠溶包衣层单位形式而后者以粉末或颗粒的形式被压成片剂。包衣酸敏感质子泵抑制剂的个体单位的肠溶包衣层（一层或多层）具有如下特性，即将单位小丸压成片剂时，不显著影响个体肠溶包衣层单位的抗酸性。此外，此多单位片剂剂型为活性物质在长期贮存中提供了较好的稳定性。

30 本发明的另一目的是提供一种多单位片剂剂型，它是可分的并易于操作。这种含有质子泵抑制剂的肠溶包衣层小丸和抗酸剂（一种或多种）的

多单位片剂剂型也可以分散在弱酸性水溶液中并可以给吞咽困难的患者或儿童使用。这样的适当粒度的分散单位/小丸的混悬液既可以口服，也可以通过鼻-胃导管给药。

5 本发明的另一目的是提供一种片剂，其中含有与片剂赋形剂在片心混合的质子泵抑制剂并在片心的周围带有隔离层，该隔离层含有一种或多种被压制在片心上的、与药物赋形剂混合的抗酸剂。在加入含抗酸剂的外周层前片心被肠溶包衣层包衣。在片心被肠溶包衣层包衣前可在片心上加入任意隔离层。

10 或者，所制备的片剂存在多个隔离层，每层中含有不同的活性物质。其中一层含有与药物赋形剂混合的、肠溶包衣层包衣小丸形式的质子泵抑制剂，而其它层（一层或多层）含有分别与药物赋形剂混合的抗酸剂（一种或多种）/藻酸盐。这两层被隔离层任意分离以防止它们之间粘着。

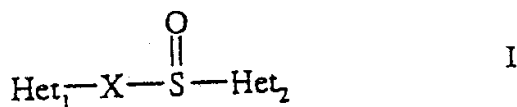
15 该新的固定单位剂型含有作为活性物质的一种胃酸抑制剂，如酸敏感的质子泵抑制剂，和抗酸剂（一种或多种）/藻酸盐。或者，此质子泵抑制剂以肠溶包衣层小丸的形式与藻酸盐和任意药物赋形剂混合，它以小药囊的形式在弱酸性水溶液中分散后口服给药。此新的固定单位剂型优选是多单位片剂剂型的形式，其中质子泵抑制剂是以多单位片剂剂型的形式存在，其外周被含有抗酸剂（一种或多种）或藻酸盐制剂的、与其分离的包衣层包被。见图 1。

20 为了速释，在制剂中优选加入抗酸剂（一种或多种）。或者将组份制成泡腾制剂。

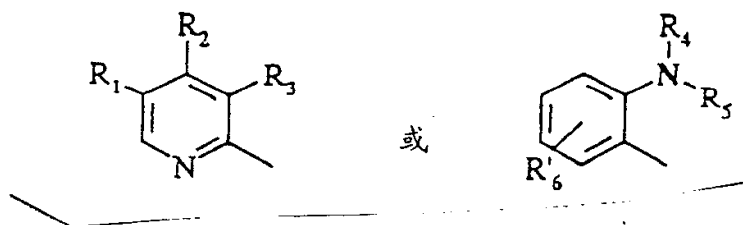
下面给出了用于剂型中的不同的治疗活性物质。

25 活性物质

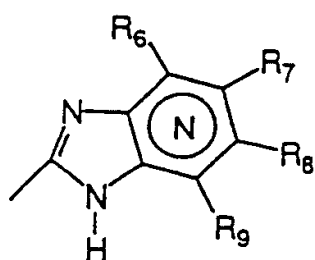
胃酸抑制剂优选是酸敏感的质子泵抑制剂。例如，这种质子泵抑制剂是通式 I 的化合物：



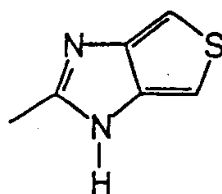
30 其中，Het1 是



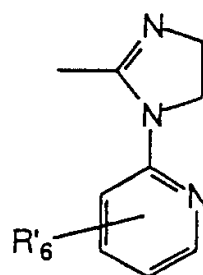
Het2 是



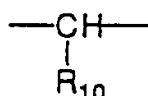
或



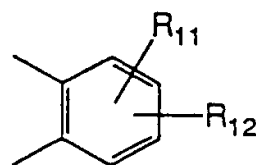
或



X =



或



其中,

在苯并咪唑部分中 N 表示被 R6 - R9 取代的碳原子之一可以被不带任何取代基的氮原子任意替换;

R1、R2 和 R3 相同或不同, 并选自氢原子、烷基、被氟任意取代的烷氧基、烷硫基、烷氧基烷氧基、二烷氨基、哌啶子基、吗啉代、卤原子、苯基和苯基烷氧基;

R4 和 R5 相同或不同, 选自氢原子、烷基和芳烷基;

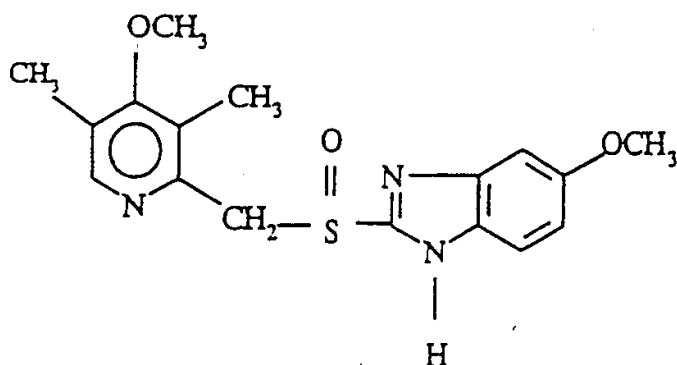
R'6 是氢原子、卤原子、三氟甲基、烷基和烷氧基;

R6 - R9 相同或不同, 选自氢原子、烷基、烷氧基、卤原子、卤代烷氧基、烷基羰基、烷氧羰基、恶唑基、三氟烷基, 或者毗邻基团 R6 - R9 形成环结构, 该结构可进一步取代;

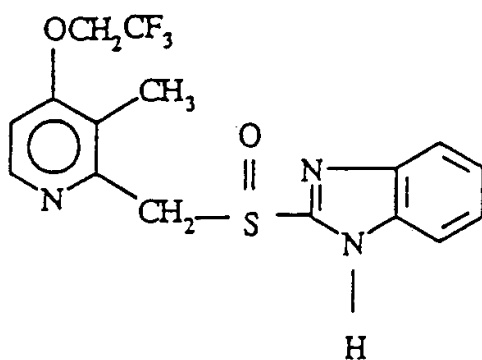
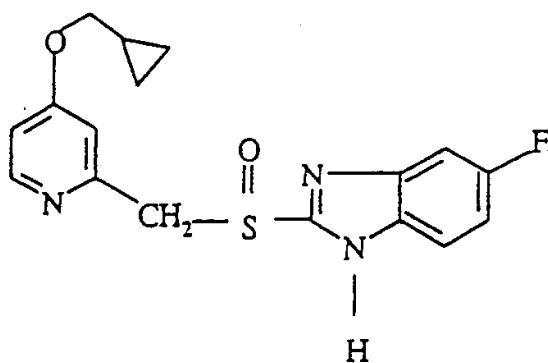
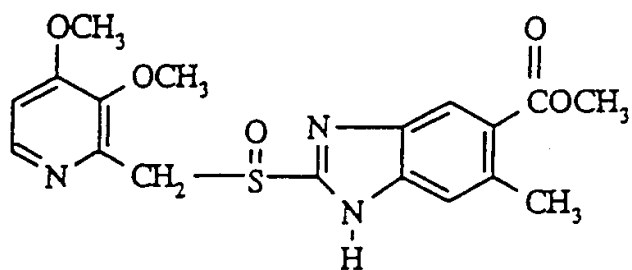
R10 氢原子或与 R3 形成亚烷基链;

R11 和 R12 相同或不同, 选自氢原子、卤原子或烷基、多个烷基、烷氧基及其一部分, 它们可以是直链或支链 C1 - C9 链或含有环烷基, 如环烷基烷基。

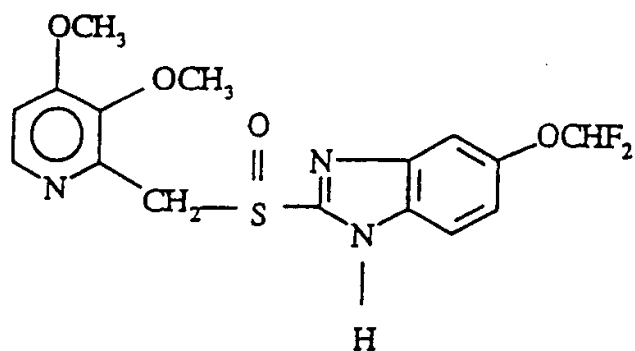
式 I 质子泵抑制剂的实例为



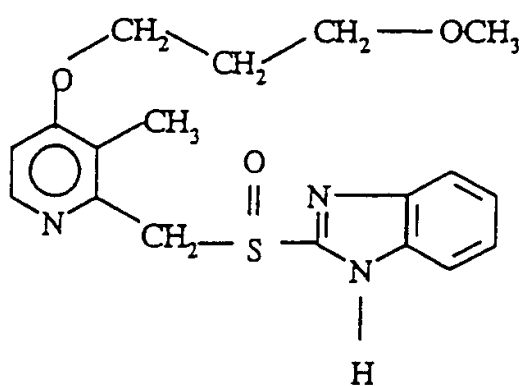
奥美拉唑



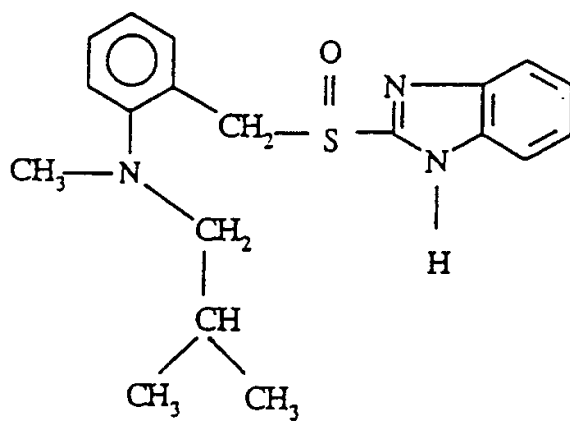
兰索拉唑



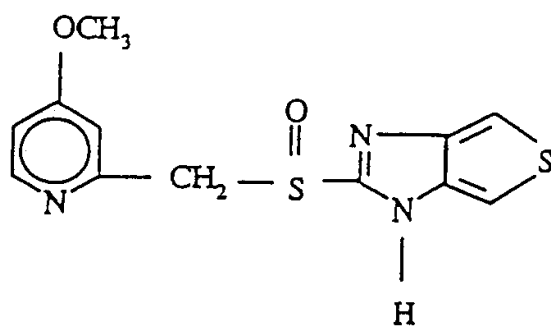
邦托拉唑

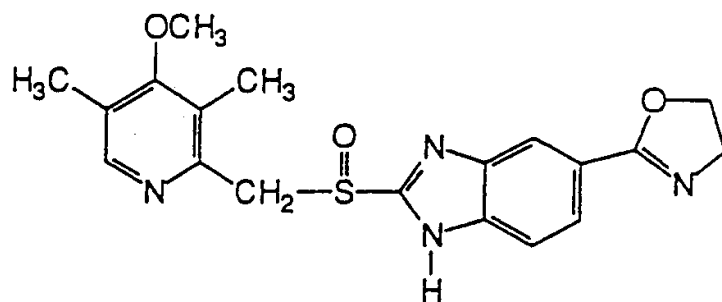
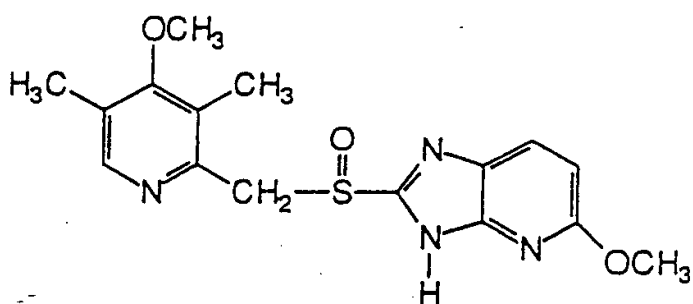
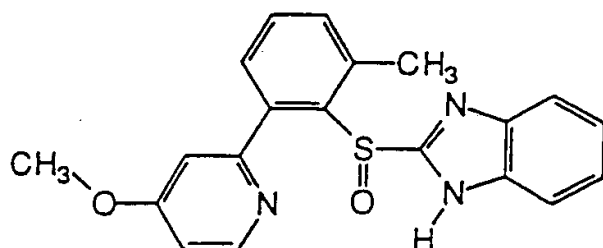
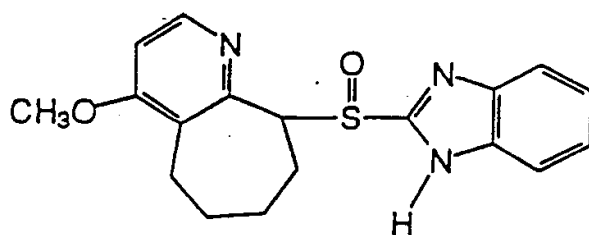


哌利拉唑



雷咪拉唑





5

10

15

20

25 用于本发明剂型的质子泵抑制剂可以以中性或碱式盐的形式使用，如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 或 Li^{+} ，优选 Mg^{2+} 盐。此外当使用时，上述化合物可以以外消旋体形式或基本上其绝对映体的形式或单一对映体的碱式盐使用。

30 适宜的质子泵抑制剂为，例如，EP - A1 - 0005129、EP - A1 - 174726，EP - A1 - 166287、GB2163747 和 WO90/06925、WO91/19711、WO91/19712 中公开的，特别适宜的化合物描述于 WO95/01977 和 WO94/27988。

胃酸抑制剂优选是一种酸敏感的质子泵抑制剂，但是 H_2 受体拮抗剂如

雷尼替丁、西米替丁或法莫替丁可以与藻酸盐（WO95/017080 中提出）或抗酸剂（一种或多种）一起用于药物组合物中。

在本发明的固定单位剂型中，多种抗酸剂（一种或多种）和/或藻酸盐可以与适宜的质子泵抑制剂结合使用。这样的抗酸剂包括，例如，氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、碳酸镁和水化碳酸氢氧化镁铝（hydrotalcit），
5 它们单独或互相结合使用。藻酸盐可以是选自藻酸或藻酸钠或其它药用藻酸盐、水合物、酯等形式的藻酸盐。特别优选的抗酸剂是含镁或钙的抗酸剂和氢氧化铝/碳酸镁复合物。适宜的抗酸剂为，例如，US5409709 中描述的。

10 含有与抗酸剂结合的外消旋物、碱式盐或其单一对映体之一形式的质子泵抑制剂的优选的多单位片剂剂型，其具有下述特征。含有酸敏感的质子泵抑制剂和任意含有碱性物质个体肠溶包衣单位（小珠、颗粒或小丸），与抗酸剂（一种或多种）和常规的片剂赋形剂混合。此抗酸剂（一种或多种）和片剂赋形剂可以干混或湿混成颗粒。肠溶包衣单位、抗酸剂（一种或多种）和任意的赋形剂的混合物被压制或多单位片剂剂型。术语“个体单位”指小珠、颗粒或小丸，在下文中指质子泵抑制剂的小丸。
15

制备多单位片剂剂型的压制过程（压片）应尽可能不显著影响肠溶包衣分层小丸的抗酸性。换言之，机械性能如柔韧性和硬度及包衣层（一层或多层）的厚度必须符合美国药典有关肠溶包衣条款的要求，即在将小丸压制成片剂时抗酸性的降低不能超过 10 %。
20

抗酸性定义为与不接触的片剂或小丸分别相比，接触模拟胃液 USP 或 0.1M HCl（水溶液）后的片剂或小丸中的质子泵抑制剂的量。该实验以下列方式进行。个体片剂或小丸接触温度为 37 °C 的模拟胃液。片剂快速崩解并向介质中释放肠溶包衣分层小丸。2 小时后，将肠溶包衣分层小丸移出并用高效液相色谱（HPLC）分析质子泵抑制剂的含量。
25

此外，用于本发明的固定单位剂型的特别组份限定如下。

片心物质 -- 用于含质子泵抑制剂的肠溶包衣分层小丸

用于个体肠溶包衣分层小丸的片心物质可以按照不同的原理组成。与碱性物质任意混合的、外部包衣有质子泵抑制剂的核，可以用作进一步处理的片心物质。
30

将来涂敷有质子泵抑制剂的核可以是含有单独的不同氧化物、纤维素、有机聚合物及其它物质或其混合物的水溶性核，或者含单独的不同无机

盐、糖、小糖丸 (non-pareil) 及其它物质或其混合物的水溶性核。此外, 此核可以含有结晶、附聚物压制物等形式的质子泵抑制剂。核的大小不是本发明的必须限定的, 但是可以在约 0.1 至 2 毫米之间变化。涂敷有质子泵抑制剂的核可用立即制粒或喷雾包衣设备通过粉末或溶液/悬液包衣。

- 5 在核涂敷前, 质子泵抑制剂可以与其它组份混合。这样的组份可以是单独的粘合剂、表面活性剂填充剂、崩解剂、碱性添加物或其它以及药用组份及其混合物。粘合剂为, 例如, 羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、糖、淀粉或其它具有粘合性的药用物质。适宜的表面活性剂为药用非离子或离子表面
10 表面活性剂如十二烷基磺酸钠。

或者, 与碱性物质任意混合并进一步与适宜组份混合的质子泵抑制剂可以被压制进片心。所述片心物质可以用常规设备通过压出/球化、成球或压制制备。制成的片心物质的大小约为 0.1 至 4 毫米, 优选 0.1 至 2 毫米。制成的片心物质可以被含质子泵抑制剂的附加组份包衣并/或进一步处理。

- 15 质子泵抑制剂与药物组份混合以得到优选的操作和处理性质并在最终的混合物中达到适宜的浓度。药物组份为填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂和其它药用添加物。

- 再者, 此质子泵抑制剂也可与碱、药用物质 (一种或多种) 混合。这样的物质可以在 (但不限于) 这些物质中选择, 如磷酸、碳酸、枸橼酸或其它适宜的弱无机酸或有机酸的钠、钾、钙、镁和铝盐; 氢氧化铝/碳酸氢钠共沉淀; 用于抗酸制剂的一般物质, 例如, 氢氧化铝、氢氧化钙和氢氧化
20 镁; 氧化镁或复合物如 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $(\text{Mg}_6\text{Al}(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 或类似的化合物; 有机 pH 缓冲物质如三羟甲基氨基甲烷、碱性氨基酸及其盐或其它类似物, 药用 pH 缓冲物质。
25

或者, 可以通过喷雾干燥或喷雾冻凝技术制备上述片心物质。

肠溶包衣层 (一层或多层)

- 将肠溶包衣层 (一层或多层) 加到个体小丸或片剂形式的片心上之前,
30 小丸或片剂可以被一种或多种隔离层 (一层或多层) 任意包衣, 此隔离层中含有任意包含碱性化合物如 pH 缓冲化合物的药物赋形剂。此/这些隔离层 (一层或多层), 将片心与外层肠溶包衣层分离。保护质子泵抑制剂的

隔离层（一层或多层）应是水溶性的或在水中可以快速降解。

可以通过包衣或涂层技术，在适宜的设备如包衣锅、包衣成粒机或流动床中，用包衣过程所用水和/或有机溶剂，将隔离层（一层或多层）加到片心上。通过使用粉末包衣技术可以将另外的隔离层（一层或多层）加到片心上。用于隔离层的物质为药用化合物如糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它物质，它们可单独或混合使用。添加剂如增塑剂、着色剂、颜料、填充剂、抗粘着剂和抗静电剂，例如，硬脂酸镁、二氧化钛、滑石及其它添加物也可包括在隔离层（一层或多层）中。

当任意的隔离层被加到片心物质上时，它的厚度是可以变化的。隔离层（一层或多层）的最大厚度一般仅受加工条件限制。隔离层可作为扩散屏障并可作为 pH 缓冲区。可以通过将常用作抗酸剂的化合物引入隔离层（一层或多层）物质中来进一步提高隔离层（一层或多层）的 pH 缓冲性质。这样的化合物包括，例如，氧化镁、氢氧化镁或碳酸镁，氢氧化铝或氢氧化钙、碳酸铝或碳酸钙、硅酸铝或硅酸钙；复合铝/镁化合物如 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ， $(\text{Mg}_6\text{Al}(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ， $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、氢氧化铝/碳酸氢钠共沉淀或类似化合物；或其它药用 pH 缓冲化合物如磷酸、碳酸、枸橼酸或其它适宜的弱无机酸或有机酸；或者适宜的有机碱，包括碱性氨基酸及其盐。滑石或其它化合物可以增加包衣层（一层或多层）的稠度并因而加强扩散屏障。任意加入的隔离层（一层或多层）不是本发明必需的。但是，隔离层（一层或多层）可以改善活性物质的化学稳定性及/或新的多单位片剂剂型的物理性质。

或者，可以通过片心上的肠溶包衣聚合物层和片心物质中的碱性具反应活性的化合物之间进行反应就地形成隔离层。因此，所形成的隔离层含有一种盐，该盐是肠溶包衣层聚合物（一种或多种）和碱性反应性化合物之间形成的，而后者所在的部位恰恰可以形成盐。

隔离层（一层或多层）也可用来分离片剂的两个不同的层，如图 2。

可以通过适宜的包衣技术将一层或多层肠溶包衣层加到片心物质或加到包衣有隔离层（一层或多层）的片心物质上。肠溶包衣层物质可以分散或溶解于水或适宜的有机溶剂中。下列物质可以用作肠溶包衣层聚合物（一

种或多种，分别或以结合形式），例如甲基丙烯酸共聚物的溶液或分散液、醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙甲基纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯、醋酸扁苯三酸纤维素、羧甲基纤维素、虫胶或其它适宜的肠溶包衣聚合物（一种或多种）。

- 5 此肠溶包衣层可以含有药用增塑剂以得到所需的机械性能，如肠溶包衣层的柔韧性和硬度。这样的增塑剂为但不限于，例如，甘油三乙酸酯、枸橼酸酯、邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、鲸蜡醇、聚乙二醇、吐温或其它增塑剂。

- 10 对每种肠溶包衣层，根据所选择的肠溶包衣层聚合物（一种或多种）、增塑剂（一种或多种）及所述聚合物（一种或多种）的加入量来确定合理的增塑剂的用量，原则是调节肠溶包衣层（一层或多层）的机械性能，如柔韧性和硬度（如用 Vicker 硬度表示），使包衣有肠溶包衣层（一层或多层）小丸的抗酸性在将小丸压成片剂时不显著降低。增塑剂的用量通常占肠溶包衣层聚合物（一种或多种）重量的约 10%，优选 15 - 50%，更优选 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）、抗粘着剂和消泡剂也可包含于肠溶包衣层（一层或多层）中。可加入其它化合物来增加膜包衣的厚度，从而降低酸性胃液向酸敏感物质中的扩散。为了保护酸敏感物质（质子泵抑制剂）并使本发明剂型的抗酸性可以接受，肠溶包衣层（一层或多层）的厚度约至少 10 μm ，
15 优选大于 20 μm 。肠溶包衣的最大厚度一般受制备条件和所需溶解性的限制。

或者，上述肠溶包衣层也可用于含酸敏感质子泵抑制剂的常规片剂的肠溶包衣。随后所述包衣片剂与抗酸颗粒和药物赋形剂一起压制包衣。

25 外包衣层

- 被肠溶包衣层（一层或多层）包衣的小丸可以进一步用一种或多种外包衣层（一层或多层）包衣。此外包衣层（一层或多层）应是水溶性的或能在水中快速崩解。可以通过包衣或涂层方法用适宜的设备如包衣锅、包衣成粒机或流动床在包衣或涂层过程中所用水和/或有机溶剂中加入外包衣层（一层或多层）。用于外包衣层的物质为药用化合物如糖、聚乙二醇、
30 聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其它物质，它们可单独

或混合使用。添加剂如增塑剂、着色剂、颜料、填充剂、抗粘着剂和抗静电剂，例如，硬脂酸镁、二氧化钛、滑石及其它添加物也可包括在外包衣层（一层或多层）中。所述外包衣层可以进一步防止肠溶包衣分层小丸的附聚，在压片过程中进一步保护肠溶包衣层并促进制片过程。外包衣层（一层或多层）的最大厚度一般受加工条件和所需溶解性的限制。

上述外包衣层也可以用作膜包衣层以得到更好的片剂外观。

抗酸剂（一种或多种）或藻酸盐制剂

一种或多种抗酸剂形式的活性物质与惰性赋形剂如填充剂、粘合剂、崩解剂及其它药用添加物混合。将混合物用制粒液体软化。将此软材干燥，优选在干燥中损失的重量少于 3 %。此后，将干燥物研磨成适宜的粒度，如小于 4 毫米，并优选小于 1 毫米。适宜的惰性物质为，例如，甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮。含有抗酸剂（一种或多种）的干混物与适宜的制粒液体混合，该液体中含有，例如，溶解在纯水或乙醇或其混合物中的羟丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。

或者，抗酸剂（一种或多种）与上述药用赋形剂干混。也可通过与药用赋形剂干混制备藻酸盐制剂。

多单位片剂

含有质子泵抑制剂的肠溶包衣分层小丸与抗酸颗粒或与含抗酸剂（一种或多种）的干混物混合。此混合物再与润滑剂（一种或多种）混合，并压制成多单位片剂剂型。制片过程中所用的适宜的润滑剂为，例如，硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁和滑石，压制的片剂上可用膜包衣剂（一种或多种）任意包衣以使片剂表面光滑并进一步提高片剂在贮存和运输中的稳定性。这样的包衣层可以进一步含有添加剂如抗粘着剂、着色剂和颜料或其它添加剂以使片剂分的外观更好。

此外，不同的活性物质可以加入不同的包衣层中，该包衣层含有质子泵抑制剂，优选以多单位片剂剂型的形式存在，并与抗酸剂（一种或多种）混合物或藻酸盐制剂成层。这两层可以被含抗粘着剂的第三层分离。

肠溶包衣分层小丸部分应不超过片剂总重量的 75 %，优选不超过 60 %。通过增加含抗酸剂（一种或多种）和赋形剂的用量，在多单位片剂剂

型中质子泵抑制剂的肠溶包衣分层小丸部分可以相应降低。在本发明制剂的制备中通过选择小的肠溶包衣分层小丸，每片中小丸的数量可以较大，这使片剂可分且剂量准确。

因此，优选的多单位片剂制剂由含酸敏感的质子泵抑制剂的肠溶包衣
5 分层小丸组成，其与碱性化合物（一种或多种）任意混合，并与制备的抗酸混合物和任意的赋形剂一起压成片剂。无论以何种角度来说，向质子泵抑制剂中加入碱性物质不是必需的，但是这样的物质可以进一步提高质子泵抑制剂的稳定性，或者一些碱性物质可以与肠溶包衣物质就地反应形成隔离层。肠溶包衣层（一层或多层）使此剂型的小丸在酸性介
10 质中不溶，但在近中性至碱性介质如在小肠近端的液体中崩解/溶解，而质子泵抑制剂需要在此处溶解。在制成片剂前，此肠溶包衣分层小丸可进一步被外包衣层包衣，而其中在片心物质和肠溶包衣层（一层或多层）之间也可存在一种或多种隔离层（一层或多层）。

方法

15 制备此剂型的方法是本发明的另一个内容。通过喷雾包衣或涂层将质子泵抑制剂加到核上制成小丸后，或者通过压出/球化或制粒，即旋转制粒形成均匀的小丸后，小丸被隔离层（一层或多层）然后是肠溶包衣层（一层或多层）任意包衣，或者隔离层是在片心物质和肠溶包衣层物质之间自动就地形成。如上所述进行包衣并参照实施例。抗酸混合物的制
20 备如上并见实施例。制药过程可优选完全以水为介质。

首先以肠溶包衣分层小丸的形式制备质子泵抑制剂，并将这些小丸与抗酸剂和任意的药用赋形剂混合，之后将此干燥的混合物压制或多单位片剂剂型。或者，先将肠溶包衣分层小丸与片剂赋形剂混合并先进行压片，再进一步用抗酸剂或藻酸盐制剂涂层，最后压成片剂。还有一种方
25 法是方面形式的质子泵抑制剂与片剂赋形剂混合并压成片，用隔离层将此片任意涂层，然后进行肠溶包衣。然后用抗酸制剂将所述片心压制包衣。最后用片剂包衣包衣此片剂。

另一种选择是，肠溶包衣分层小丸形式的质子泵抑制剂与任意混有赋形剂的藻酸盐一起填充入小药囊中。

30

制剂的用法

本发明的剂型特别有利于消化不良及其它胃肠疾病的治疗，它能立即缓

解症状并长期消除症状。此剂型每天给药 1 次至几次，优选每天一次或两次。活性物质典型的给药剂量是变化的，此变化依赖于多种因素如病人的个体需要、给药方式及疾病。总之，每个剂型分别含有 0.1-200mg 质子泵抑制剂和 0.1-1000mg 抗酸剂（一种或多种）/藻酸盐。优选每个剂型分别含有 5 - 80mg 质子泵抑制剂和 100 - 900mg 抗酸剂（一种或多种）/藻酸盐，并更优选分别含有 10 - 40mg 质子泵抑制剂和 250 - 650mg 抗酸剂（一种或多种）/藻酸盐。

多单位片剂制剂也适用于分散于 pH 弱酸性的水溶液中，然后口服或通过鼻 - 胃导管给药。

10 以下面的实施例更详细地说明本发明。

实施例

实施例 1

15 含有奥美拉唑镁盐和抗酸剂（每批 400 片）的多单位片剂剂型。

片心物质

奥美拉唑镁盐	5.0kg
圆形糖核	10.0kg
羟丙甲基纤维素	0.75kg
纯水	20.7kg

隔离层

片心物质（如上所述）	10.2kg
羟丙基纤维素	1.02kg
滑石	1.75kg
硬脂酸镁	0.146kg
纯水	21.4kg

肠溶包衣层

包衣有隔离层的小丸（如上所述）	11.9kg
甲基丙烯酸共聚物（30 % 悬液）	19.8kg
枸橼酸三乙酯	1.79kg

单和二甘油酯 (NF)	0.297kg
吐温 80	0.03kg
纯水	11.64kg

外包衣层

肠溶包衣分层小丸 (如上所述)	20.0kg
羟丙甲基纤维素	0.238kg
硬脂酸镁	0.007kg
纯水	6.56kg

片剂

制备的含奥美拉唑镁盐的小丸 (如上所述)	31.3g
微晶纤维素	140.0g
碳酸钙	100.0g
氢氧化铝/碳酸镁	100.0g
马铃薯淀粉	46.4g
纯水	314g
交联聚烯吡酮	38.0g
硬脂基富马酸钠	4.6g

在流动床中进行悬液涂层。将奥美拉唑从含溶解的粘合剂的水悬液中喷雾到圆形糖核上。圆形糖核的粒度为 0.25-0.35mm。

5 用含滑石和硬脂酸镁的羟丙基纤维素溶液作为隔离层将制备的片心物质包衣。在流动床中，将由甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、枸橼酸三乙酯和吐温组成的肠溶包衣层喷雾到包衣有隔离层的小丸上。在流动床中，用含硬脂酸镁的羟丙甲基纤维素将肠溶包衣分层小丸包衣。过筛将外包衣小丸分出。

10 将少量马铃薯淀粉溶解在纯化的热水中以形成制粒液体。将碳酸钙、氢氧化铝/碳酸镁、马铃薯淀粉和微晶纤维素干混。将制粒液体加入干混后的混合物中并将此物质湿混。将此软材在蒸汽锅中在 50℃ 干燥。在振动研磨机中，将所制备的颗粒通过 1mm 筛网研磨。

包衣有外包衣层的肠溶包衣分层小丸、所制备的颗粒、交联聚烯吡酮和

硬脂基富马酸钠混合并用配有 9x20mm 椭圆冲头的制片机压成片剂。每片中奥美拉唑的含量约 10mg，而抗酸剂的含量约 500mg。片剂的硬度为 110N。

将所得片剂用片剂包衣层任意包衣。

5

结果

抗酸性（即接触 0.1N 盐酸 2 小时后剩下百分数）	
	片剂
实施例 1	93 %

实施例 2

含有奥美拉唑镁盐和抗酸剂（每批 500 片）的多单位片剂剂型。

片心物质

奥美拉唑镁盐	10.0kg
圆形糖核	10.0kg
羟丙甲基纤维素	1.5kg
纯水	29.9kg

隔离层

片心物质（如上所述）	20.0kg
羟丙基纤维素	2.0kg
滑石	3.43kg
硬脂酸镁	0.287kg
纯水	41.0kg

肠溶包衣层

包衣有隔离层的小丸（如上所述）	24.5kg
甲基丙烯酸共聚物（30 % 悬液）	32.7kg
枸橼酸三乙酯	2.94kg
单和二甘油酯（NF）	0.49kg
吐温 80	0.049kg
纯水	19.9kg

外包衣层

肠溶包衣分层小丸（如上所述）	37.8kg
羟丙甲基纤维素	0.49kg
硬脂酸镁	0.0245kg
纯水	11.6kg

片剂

制备的含奥美拉唑镁盐的小丸（如上所述）	47.45g
碳酸钙	123.9g
氢氧化镁	123.9g
马铃薯淀粉	52.2g
纯水	435g
微晶纤维素	175g
交联聚烯吡酮	50g
硬脂基富马酸钠	6.0g

带有外包衣层的奥美拉唑的肠溶包衣分层小丸制备如实施例 1。

- 5 将少量马铃薯淀粉溶解在纯化的热水中以形成制粒液体。将碳酸钙、氢氧化镁、马铃薯淀粉和微晶纤维素干混。将制粒液体加入干混后的混合物中并将此物质湿混。将此软材在蒸汽锅中在 40℃干燥。在振动研磨机中，将所制备的颗粒通过 1mm 筛网研磨。

- 10 包衣有外包衣层的肠溶包衣分层小丸、所制备的颗粒、微晶纤维素、交联聚烯吡酮和硬脂基富马酸钠混合并用配有 9x20mm 椭圆冲头的制片机压成片剂。每片中奥美拉唑的含量约 20mg，而抗酸剂的含量约 500mg，片剂的硬度为 30 - 40N。

将所得片剂用片剂包衣层任意包衣。

实施例 3

含有 S - 奥美拉唑镁盐和抗酸剂（每批 500 片）的多单位片剂剂型。

片心物质

S - 奥美拉唑镁盐	120g
------------	------

圆形糖核	150g
羟丙甲基纤维素	18g
吐温 80	2.4g
纯水	562g

隔离层

片心物质（如上所述）	200g
羟丙基纤维素	30g
滑石	54.1g
硬脂酸镁	4.4g
纯水	600g

肠溶包衣层

包衣有隔离层的小丸（如上所述）	250g
甲基丙烯酸共聚物（30 % 悬液）	333.7g
枸橼酸三乙酯	30g
单和二甘油酯（NF）	5g
吐温 80	0.5g
纯水	196g

片剂

制备的含 S - 奥美拉唑镁盐的小丸（如上所述）	63.7g
碳酸钙	123.9g
氢氧化镁	123.9g
马铃薯淀粉	52.2g
纯水	453g
微晶纤维素	175g
交联聚烯吡酮	50.0g
硬脂基富马酸钠	6.0g

在流动床中进行悬液涂层。将 S - 奥美拉唑镁盐从含溶解的粘合剂和吐温的水悬液中喷雾到圆形糖核上。圆形糖核的粒度为 0.25-0.35mm。

用含滑石和硬脂酸镁的羟丙基纤维素溶液作为隔离层将制备的片心物质包衣。在流动床中，将由甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、枸橼酸三乙酯和吐温组成的肠溶包衣层喷雾到包衣有隔离层的小丸上。在流动床中，用含硬脂酸镁的羟丙甲基纤维素将肠溶包衣分层小丸包衣。过筛将外包衣小丸分出。

5 将少量马铃薯淀粉溶解在纯化的热水中以形成制粒液体。将碳酸钙、氢氧化镁、马铃薯淀粉干混。将制粒液体加入干混后的混合物中并将此物质湿混。将此软材在蒸汽锅中在 40℃ 干燥。在振动研磨机中，将所制备的颗粒通过 1mm 筛网研磨。

10 包衣有外包衣层的肠溶包衣分层小丸、所制备的颗粒、交联 Ployvidone、微晶纤维素和硬脂基富马酸钠混合并用配有 9x20mm 椭圆冲头的制片机压成片剂。每片中 S - 奥美拉唑的含量约 20mg，而抗酸剂的含量约 500mg。片剂的硬度为 30N。

将所得片剂用片剂包衣层任意包衣。

15

实施例 4

带有含奥美拉唑快速崩解层、隔离层和含藻酸盐层的三层片剂剂型（每批 1000 片）。

片剂

第一片剂层

藻酸盐	500g
碳酸氢钠	150g
微晶纤维素	87g
交联聚乙烯吡咯烷酮	13g
硬脂基富马酸钠	3.8g

隔离层

微晶纤维素	80g
-------	-----

第二片剂层

含奥美拉唑镁盐的肠溶包衣分层小丸（其制备及	78.3g
-----------------------	-------

组份如实施例 1)

微晶纤维素	174g
交联聚乙烯吡咯烷酮	26g
硬脂基富马酸钠	1.4g

将藻酸、碳酸氢钠、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂基富马酸钠干混并在备有 10 × 21mm 椭圆形冲头的制片剂中先压制第一层。将微晶纤维素填在第一层上形成与第二层的隔离层。

- 5 将肠溶包衣分层小丸、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂基富马酸钠干混并填在隔离层上。将此三层压成三层片剂。

此片剂被片剂包衣层任意包衣。

每片奥美拉唑的含量约 10mg 而藻酸的含量约 500mg。

实施本发明的最好方式描述于实施例 1 和 4。

- 10 也可按照下列实施例的描述制备含质子泵抑制剂的肠溶包衣分层小丸。

实施例 5

通过压出/球化制备肠溶包衣分层小丸。

片心物质

奥美拉唑镁盐	600g
甘露醇	1000g
微晶纤维素	300g
羟丙基纤维素	100g
十二烷基磺酸钠	6g
纯水	802g

隔离层

片心物质	400g
羟丙甲基纤维素	48g
纯水	960g

肠溶包衣层

包衣有隔离层的小丸	200g
甲基丙烯酸共聚物	100g
枸橼酸三乙酯	30g
单和二甘油酯 (NF)	5g
吐温 80	0.5g
纯水	309g

- 5 将十二烷基磺酸钠溶解在纯水中形成制粒液体。将奥美拉唑镁盐、甘露醇、微晶纤维素和羟丙基纤维素干混。向粉末混合物中加入制粒液体并将此物质湿混。让此软材通过装有 0.5mm 筛网的压出机。压出物在球化机上的摩擦盘上球化。在流动床干燥机中将片心物质干燥并分离。在流动床中用羟丙甲基纤维素/水溶液将制备的片心物质包上隔离层。

向被枸橼酸三乙酯增塑的甲基丙烯酸共聚物水分散液中加入单和二甘油酯/吐温分散液，从而在其中将肠溶包衣层加到包有隔离层的小丸上。此小丸在流动床中干燥。

10

实施例 6

通过圆形糖核的粉末涂层制备肠溶包衣分层小丸。

片心物质

奥美拉唑镁盐	1500g
圆形糖核	1500g
羟丙甲基纤维素	420g
Aerosil®	8g
纯水	4230g

隔离层

片心物质	500g
羟丙基纤维素	40g
滑石	67g
硬脂酸镁	6g
纯水	800g

肠溶包衣层

包有隔离层的小丸	500g
甲基丙烯酸共聚物	200g
枸橼酸三乙酯	60g
纯水	392g

将奥美拉唑镁盐、部分羟丙基纤维素和 Aerosil® 干混形成粉末。在离心流化包衣制粒机中用羟丙甲基纤维素溶液（6%，w/w）喷雾将此粉末涂至圆形糖核（0.25-0.4mm）上。

- 5 将制备的片心物质干燥并在离心流化包衣制粒机中包隔离层。流动床用于肠溶包衣涂层。

实施例 7

制备含二氧化硅核的肠溶包衣分层小丸。

片心物质

奥美拉唑镁盐	8.00kg
二氧化硅	8.00kg
羟丙甲基纤维素	1.41kg
十二烷基磺酸钠	0.08kg
纯水	28.00kg

隔离层

片心物质（如上）	10.00kg
羟丙甲基纤维素	0.80kg
纯水	10.00kg

肠溶包衣层

包有隔离层的小丸（如上）	300g
甲基丙烯酸共聚物	124g
聚乙二醇 400	25g
单和二甘油酯（NF）	3g
吐温 80	1g

纯水

463g

在流动床中进行悬液涂层。将奥美拉唑镁盐从含溶解的粘合剂和表面活性剂的水悬液中喷雾到二氧化硅核上。

5 在流动床中用羟丙甲基纤维素溶液将制备的片心物质包上隔离层。在流动床中将甲基丙烯酸共聚物、单和二甘油酯、聚乙二醇 400 和吐温组成的肠溶包衣层喷雾到包有隔离层的小丸上。

实施例 8

制备肠溶包衣分层小丸。

肠溶包衣层

包有隔离层的小丸（制备和组份如实施例 10）	500g
甲基丙烯酸共聚物	250g
聚乙二醇 6000	75g
单和二甘油酯（NF）	12.5g
吐温 80	1.2g
纯水	490g

10

实施例 9

制备肠溶包衣分层小丸。

肠溶包衣

包有隔离层的小丸（制备和组份如实施例 1）	500g
邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素	250g
鲸腊醇	50g
乙醇（95 %）	1000g
丙酮	2500g

实施例 10

15 制备肠溶包衣分层小丸。

片心物质

奥美拉唑	225g
甘露醇	1425g

羟丙基纤维素	60g
微晶纤维素	40g
无水乳糖	80g
十二烷基磺酸钠	5g
磷酸氢二钠二水合物	8g
纯水	350g

隔离层

片心物质	300g
羟丙基纤维素	30g
滑石	51g
硬脂酸镁	4g

肠溶包衣层

包有隔离层的小丸	300g
甲基丙烯酸共聚物	140g
枸橼酸三甘油酯	42g
单和二甘油酯 (NF)	7g
吐温 80	0.7g

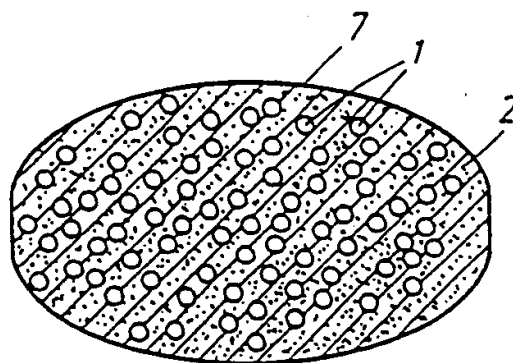
5 制备片心物质的干燥成分在混合机中充分混合。加入制粒液体并将此混合物捏和并制成适当密度的颗粒。将软材通过压出机的筛网压出并在球化机中将此颗粒转变为圆形。在流动床中将片心物质干燥并分成适宜的粒度范围，如 0.5-1.0mm。按照上述实施例的描述用隔离层和肠溶包衣层包衣制备的片心物质。

活性物质的制备

10 在一些实施例中使用的奥美拉唑镁盐是按照 WO95/01977 描述的方法制备的，奥美拉唑盐的单一对映体是按照 WO94/27988 的描述制备的，奥美拉唑按照 EP - A1 - 0005129 公开的方法制备。在此引用全部这些文献作为参考。

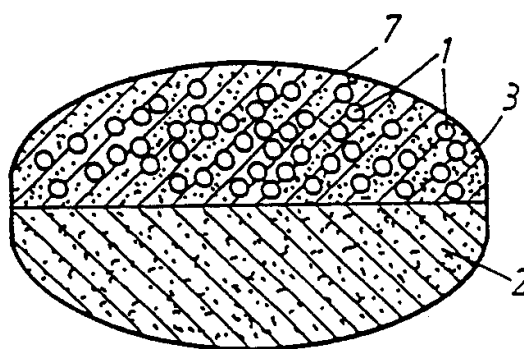
图

1



图

2



图

3

