

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 9/22 A61K 9/52

A61K 31/44 A61K 31/41



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813616.3

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171582C

[22] 申请日 1998. 12. 17 [21] 申请号 98813616.3

[30] 优先权

[32] 1997. 12. 22 [33] SE [31] 97048869 - 8

[86] 国际申请 PCT/SE1998/002368 1998. 12. 17

[87] 国际公布 WO1999/032091 英 1999. 7. 1

[85] 进入国家阶段日期 2000. 8. 14

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P · - G · 卡雷希尔

P · J · 伦德贝里

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 口服药用延释剂型

[57] 摘要

H^+ 、 K^+ - ATP 酶抑制剂的肠包衣药用延释剂型, 该剂型可以给出 H^+ 、 K^+ - ATP 酶抑制剂的延长的血浆浓度分布图。该延长的血浆分布图可以通过这样一种药用组合物获得, 即该药用组合物包括亲水或疏水基质和 H^+ 、 K^+ - ATP 酶抑制剂以及任选的药学上可接受的赋形剂的片芯材料。该剂型可每天给药一次。

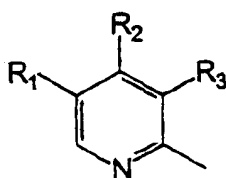
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂的肠包衣药用延释剂型，其特征在于：
 该剂型包含亲水基质或疏水基质和 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂的片芯材料，
 其中所述片芯材料用隔离层进行分层，前提为所述隔离层不是由水不
 溶性成膜剂形成的并且所述 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂为式 I 的化合物、其
 碱性盐、其一种单一的对映体或式 I 化合物的一种对映体的碱性盐：

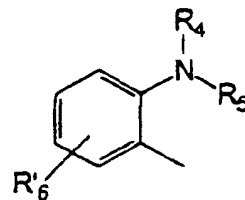


其中

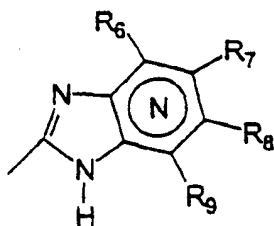
10 Het_1 为



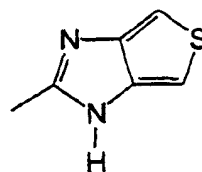
或



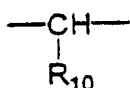
Het_2 为



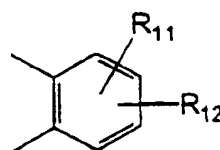
或



$\text{X} =$



或



15

其中

苯并咪唑部分的 N 指被 R_6 - R_9 取代的一个环碳原子可交换或不交
 换为无任何取代基的氮原子；

20 R_1 、 R_2 和 R_3 可以相同或不同，并选自氢、烷基、被氟取代或不
 取代的烷氧基、烷硫基、烷氧基烷氧基、二烷基氨基、哌啶子基、吗

啉代、卤素、苯基和苯基烷氧基;

R_4 和 R_5 可以相同或不同, 并选自氢、烷基和芳烷基;

R_6' 为氢、卤素、三氟甲基、烷基或烷氧基;

5 R_6 - R_9 可以相同或不同, 并选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、咪唑啉基、三氟烷基, 或者相邻的基团 R_6 - R_9 形成可以被进一步取代的环结构;

R_{10} 为氢, 或与 R_3 一起形成亚烷基链, 和

R_{11} 和 R_{12} 相同或不同, 且选自氢、卤素或烷基。

10 2. 权利要求 1 的剂型, 其特征在于: H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂为选自奥美拉唑、奥美拉唑的碱性盐、奥美拉唑的(-)-对映体和奥美拉唑的(-)-对映体的碱性盐的化合物。

3. 权利要求 2 的剂型, 其特征在于: 所述碱性盐为镁盐。

15 4. 权利要求 1 的剂型, 其特征在于: H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂为选自兰索拉唑、潘托拉唑, 其碱性盐、其单一的对映体和碱性盐的化合物。

5. 权利要求 1-4 中任一项的剂型, 其特征在于: 所述片芯材料还包括药学上可接受的赋形剂。

6. 权利要求 1-4 中任一项的剂型, 其特征在于: 所述片芯材料还包括碱性添加剂。

20 7. 权利要求 1-4 中任一项的剂型, 其特征在于: 所述片芯材料包含用 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂和亲水或疏水基质分层的晶核, 并包含或不包含药学上可接受的赋形剂。

8. 权利要求 1-4 中任一项的剂型, 其特征在于所述片芯材料在 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂的周围产生了一个 pH 不小于 7 的微环境。

25 9. 权利要求 1-4 中任一项的剂型, 其特征在于: 所述亲水基质包含选自下列的亲水聚合物: 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、西黄蓍胶和

黄原胶或它们的任一混合物。

10. 权利要求 9 的剂型，其特征在于：所述亲水基质还包括填充剂。

5 11. 权利要求 1-4 中任一项的剂型，其特征在于：所述疏水基质包括疏水聚合物和疏水剂，所述疏水剂选自：鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇、十六烷基棕榈酸酯、巴西棕榈蜡、石蜡、硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠和中链或长链甘油酯，它们可单独或混合使用。

12. 权利要求 11 的剂型，其特征在于：所述疏水聚合物选自聚乙烯氯、乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯和丙烯酸共聚物。

10 13. 权利要求 11 的剂型，其特征在于：所述疏水基质还包括选自下列的微溶或低溶的组分：硅酸铝钠、磷酸钙、二氧化硅气凝胶、二氧化钛和碳酸镁。

14. 权利要求 12 的剂型，其特征在于：所述疏水基质还包括选自下列的微溶或低溶的组分：硅酸铝钠、磷酸钙、二氧化硅气凝胶、二
15 氧化钛和碳酸镁。

15. 生产权利要求 1-14 中任一项的肠包衣剂型的方法，该方法包括下列步骤：

a) 使含有 H^+ 、 K^+ -ATP 酶抑制剂和亲水基质或疏水基质，并包含或不包含药学上可接受的赋形剂的片芯材料成型，

20 b) 将隔离层涂敷于所述片芯材料上，和

c) 最后涂敷肠包衣层。

16. 权利要求 1-4 中任一项的剂型，其特征在于：所述延释最小维持 2 小时，最大维持 12 小时。

25 17. 权利要求 1-14 中任一项所要求的口服药用组合物在生产具有增加胃酸分泌抑制作用的药物中的用途。

18. 权利要求 1-14 中任一项所要求的口服药用组合物在生产具有提高治疗与过度酸分泌有关的胃肠疾病的治疗作用的药物中的用途。

口服药用延释剂型

5 技术领域

本发明涉及新的药用剂型，它包括质子泵抑制剂，例如， H^+,K^+ -ATP 酶抑制剂。该新剂型为肠包衣制剂，它提供了 H^+,K^+ -ATP 酶抑制剂在小肠和/或大肠中延缓和持续的释放从而导致延长的血浆分布图。该制剂包括亲水或疏水性基质从而导致 H^+,K^+ -ATP 酶抑制剂延长的释放，优选为最短 2 小时，最长 12 小时。另外，本发明涉及该延释药用制剂的生产和它们在药物中的用途。

背景技术

酸不稳定 H^+,K^+ -ATP 酶抑制剂，也称为胃质子泵抑制剂，例如如已知为下列通用名的化合物：奥美拉唑、兰索拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑和 leminoprazole。某些这些化合物公开于 EP-A1-0005129、EP-A1-124495、WO 94/27988、EP-A1-174726、EP-A1-166287 和 GB 2163747。

通过在酸分泌通道最终步骤控制胃酸分泌，上述药物用于在哺乳动物包括人中抑制胃酸分泌，从而减少与刺激物无关的基础和刺激的胃酸分泌。更具体地讲，它们可以用于预防和治疗哺乳动物和人中与胃酸有关的疾病，包括，例如，反流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡、十二指肠溃疡和 Zollinger-Ellison 综合征。另外，它们可以用于治疗其它其中需要胃酸抑制作用的胃肠道疾病，例如，在应用 NSAID 治疗的患者中，在具有非溃疡性消化不良，具有症状性胃-食管反流性疾病(GORD)患者中使用。它们也可用于加强护理状态中的患者、急性上部胃肠道出血的患者、术前和术后预防胃酸吸入以及预防和治疗压迫性溃疡。另外，它们可以用于银屑病的治疗

以及螺杆菌感染和与上述相关性疾病的治疗。

在所有这些疾病的治疗中，胃酸分泌的治疗性控制是基础，但人们并不十分理解达到最佳临床效果的酸抑制的程度和时间长短。

5 WO 97/48380 (公布于 1997 年 12 月 24 日，即在本申请的优先权日后)的申请人已经提出给药方案，该方案提出血浆浓度水平自 2-12 小时的延长(通过几种方法的任何一种)将导致较大部分的质子泵被抑制。所以，延长的血浆水平能导致酸分泌的更有效的抑制，从而在 GORD 中产生提高的疗效、胃溃疡的较快的愈合和幽门螺杆菌的根除的改进。本发明提供通过药物的延迟释放达到上述延长的血浆水平
10 的药用剂型。

含有奥美拉唑或任何其它质子泵抑制剂的药用剂型最好通过肠包衣层保护，避免与酸性胃液接触。在 US 4,786,505 和 US 4,853,230 中描述了该肠包衣制剂。这些制剂具有含有药物碱性盐的片芯或含有药物和碱性反应化合物的片芯，该片芯用水溶性或在水中快速崩解的隔离层包衣，然后用肠包衣层包衣。WO 96/01623 和 WO 96/01624
15 描述了奥美拉唑和其它质子泵抑制剂的片剂剂型，其中将肠包衣层的小丸压制成多单位片剂剂型。在这些片剂制剂中重要的是肠包衣层可以抵抗压片压力。这些申请者前面所述的制剂无一获得药物延缓的释放从而导致延长的血浆分布图。

20 WO 97/02020 描述了潘托拉唑与抗生物质一起的剂型，该剂型具有位于中间层的缓释膜。所述膜含有作为该剂型重要部分的水不溶性膜形成剂。WO 97/02021 描述了可逆性质子泵抑制剂与抗生物质合用的相同类型的剂型。

与应用半透膜相比，生产延释剂型的简易方法是使剂型含有基
25 质单位。该基质的某些优点为，例如，简化主要通过使用常规制粒和片剂设备的流程方法，有时也考虑溶剂处理、能量和生产时间收益等。

作为用于延缓药物释放的原理的亲水性基质片剂的应用首先被

描述于 60 年代早期, 参见如美国专利 3,065,143。用于延释的疏水性基质片剂的原理也始于 60 年代, 例如 1963 年上市的噻尼丁 dureles。

在基质中含有不同药物的延释剂型在先有技术中已描述。然而, 这些基质剂型中无一适用于 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂。

5 在文献中描述的某些亲水性基质剂型例如: 其中 Kim 在 Journal of Pharmaceutical Sciences 第 84 卷第 3 期 1995 年 3 月 3 日中描述了含有茶碱或盐酸地尔硫唑的剂型。美国专利 5,273,758 描述了含有如富马酸氯马斯汀的剂型。EP 0249587 讨论了非洛地平制剂。Franz 等在 Journal of Controlled Release 1987, 5, 159-72 中描述了含有苯并二氮草
10 衍生物的剂型。Romero 等在 Journal of Pharmacy 1991, 73, 239-48 中描述了含有延释疏水基质的剂型。

 例如, Sangalli 等在 International Journal of Pharmaceutics, 91(1993), 151-6 中也已经描述了具有另外包衣层的延释片剂。作为实例的药物为酒石酸美托洛尔和三氟胺苯酯。所述剂型具有不渗透性
15 膜, 该膜穿破后露出片剂的中间的孔而暴露出起始表面积, 使内部片芯溶出(如活性药物溶出)。

 在美国专利 5,178,867 中描述了较为复杂的剂型。上述剂型具有含有药物的片芯, 该片芯用半透膜壁(在该剂型的效期内维持其物理完整性)包衣, 该半透膜壁具有至少一个穿透它的孔作为溶出药物的
20 通道。人们也提出肠包衣层可以用于限制药物在胃中的传递并且在小肠中使药物释放。生产该剂型较基质单位更复杂。含有质子泵抑制剂化合物的制备的剂型没有详细描述, 确保无酸性胃液穿透半透膜并且活性物质完整的传递至吸收部位的试验也没有详细描述。

 这些剂型中无一提供容易生产的基质剂型, 它能保护酸不稳定性物质如质子泵抑制剂免于降解, 上述降解发生于与酸性环境(如在
25 胃中所发现的)接触时。

发明内容

所以, 本发明涉及含有亲水性或疏水性基质的具有延释特征的肠包衣制剂, 其中掺入 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂或其一个单一对映体或者 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的碱性盐或其单一对映体之一。

5 本发明提供了解决以简单的方法制备含有酸不稳定性 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂如奥美拉唑或其它质子泵抑制剂的延释剂型的方法。一个具体的问题是根据本发明的药用剂型一定要满足某些在美国药典(23版)中阐明的关于肠包衣颗粒抵抗胃酸的要求。所以该剂型必须通过肠包衣保护以保证完整的药物安全的传递到胃肠道中适当的位置, 在此药物可以被吸收。

10 根据本发明, 通过肠包衣剂型每天给药一次可以提供延长的血浆分布图, 上述剂型在延长的时间段内释放质子泵抑制剂, 该时间段优选为最短 2 小时和最长 12 小时。所以完整的剂量将在 2 小时内或最长 12 小时内传递。通过提供延长的血浆分布图和通过提供每天给药一次的此类剂型可以提高奥美拉唑及其类似药物的治疗效果。

15 与包括每天二次或多次单位剂量的连续给药的给药方案相比, 本延释制剂明显的提高了患者的依从性(compliance)。

根据本发明得到延缓释放的剂型为以肠包衣片剂形式的单位。或者, 该所述单位为肠包衣小丸, 该小丸被填充进胶囊或与片剂赋形剂一起压制或多单位片剂剂型。

20 单一的单位如片剂或小丸可以由下列构成:

- 任选在晶核或球体上分层堆积的芯材, 该芯材包括含有活性药物和任选药学上可接受的赋形剂的亲水性或疏水性基质, 和
- 任选的环绕的隔离层, 和最后
- 肠包衣层。

25

芯材

所述单位如片剂或单一小丸的芯材可以根据不同的原则组成。该

芯材可以为同种的或异种的。

I) 同种芯材

如果芯材为同种的，活性物质在全部芯材中均匀分布。

5 将活性物质与构成亲水性或疏水性基质和任选的药学上可接受的赋形剂的物质混合。该芯材不包括酸性物质。所以亲水性或疏水性基质与芯材中其它物质合用在芯材中一定不会产生酸性反应，该反应对酸不稳定性质子泵抑制剂化合物将是有害的。当水被吸附于该混合物颗粒时，或当小量的水被加到该混合物中时，环绕质子泵抑制剂化合物的微环境应优选 pH 不小于 7，更优选不小于 8。

10 活性物质可以与其它成分混合以获得较好的处理和加工性能以及活性物质在最终混合物中的适当浓度。此类成分可以是粘合剂、表面活性剂、润滑剂、助流剂(glidants)、填充剂、碱性添加剂或其它药学上可接受的成分，以上成分单独使用或混合使用。

15 所述芯材可以通过混合成分的直接压制生产，或者通过将上述成分制粒然后通过干颗粒物料的压制而生产。

在直接压制中，将上述成分混合，然后通过常规压片设备压制。

对于制粒，在文献中已提及了多种可选择的制粒流程，干法如滚筒压缩法(roller compaction)(Chilsonator)或利用加入或不加入粘合剂的制粒溶液的湿法。湿法的另一种方法是在沸腾床中喷雾制粒。

20 对于湿法制粒方法，可以使用有机溶剂、水溶液或纯水制备制粒溶液。由于考虑到环保的需要，优选纯水。然而，对于某些用作亲水性基质成分的物质，当使用有机溶剂如乙醇时，生产的颗粒的技术性能较好，特别需要注意的是羟丙基甲基纤维素。

25 对于疏水性基质成分的制粒，在湿法制粒方法中也优选使用醇类溶剂。下面所列出的一种或多种聚合物作为在这些溶液中的粘合剂，也可以选择作为基质形成聚合物。

作为一般方法，将活性成分与基质形成聚合物和任选的药学上可接受的赋形剂一起混合并制粒。干颗粒任选与药学上可接受的赋形剂

混合，然后利用常规设备压制成片剂。

对于片剂制剂，制成的芯材的大小约在 2 到 14mm 之间，优选在 3 到 9mm 之间，对于小丸制剂，大小约在 0.1 到 4mm 之间，优选在 0.1 到 2mm 之间。

5 II) 异种芯材

可选择的，芯材可以是不均匀的，不含有活性物质的内核如晶核或球体。该晶核或球体被含有活性物质的亲水性或疏水性基质层所包围，在基质中可以掺入任选的药学上可接受的赋形剂。

10 上述晶核或球体可以是可溶性的或不溶性的。可任选的，在含有活性物质和亲水性或疏水性侵蚀性物质的层包围于晶核/球体上之前，该晶核或球体(内核)可以用惰性层包衣以制备光滑的表面。

不溶性晶核/球体可以以单独或混合物的形式含有不同的氧化物、纤维素、有机聚合物及其它物质。水溶性晶核/球体可以以单独或混合物的形式含有不同的无机盐、糖及其它物质。该晶核的大小可以在约 0.1 到 2mm 范围内。利用如制粒或喷雾包衣/成层设备，通过粉末或溶液/悬浮液成层，生产用含有活性物质的基质成层的晶核。

药学上可接受的添加剂：

可以在下面所提及的亲水性侵蚀性基质中选择用于亲水性基质的粘合剂，另外可以自蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉和胶类中选择。

20 可以在下面所提及的疏水性侵蚀性基质中选择用于疏水性基质的粘合剂。

下面成分中列出的添加剂既适用于亲水性基质也适用于疏水性基质。

25 适当的碱性添加剂可以在下列物质(但不限于此)中选择：磷酸、碳酸、柠檬酸或其它弱无机或有机酸的钠、钾、钙、镁或铝盐；氢氧化铝/碳酸氢钠共沉淀物；在抗酸制剂中通常使用的物质如氢氧化铝、氢氧化钙或氢氧化镁；氧化镁或复合物如 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 或类似的化合

物；有机 pH-缓冲物质如三羟基甲基氨基甲烷、碱性氨基酸(如精氨酸)及其盐或其它类似的药学上可接受的 pH-缓冲物质。

适当的表面活性剂可见于药学上可接受的非离子型表面活性剂如吐温 80 或离子型表面活性剂如十二烷基硫酸钠。

5 润滑剂如硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠(Pruv™)和棕榈酸十六烷基酯。

填充剂如硅酸铝钠、乳糖、磷酸钙及其它。

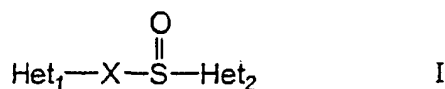
助流剂如滑石粉和二氧化硅气凝胶。

如需要时可以加入抗氧剂。

10

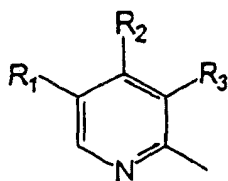
活性物质

基于本发明的新的延释剂型的化合物为通式 I 化合物、其碱性盐、其一个单一的对映体或对映体之一的碱性盐。

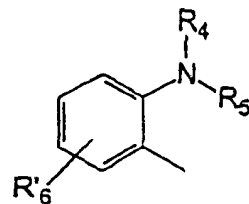


15 其中：

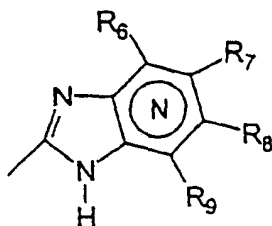
Het₁ 为



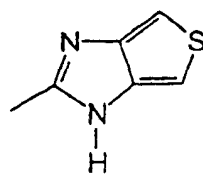
或



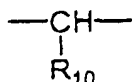
Het₂ 为



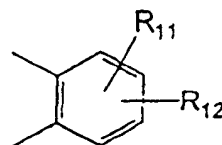
或



X=



或



其中:

5 在苯并咪唑部分的 N 是指被 R₆-R₉ 取代的环碳原子之一任选可以被氮原子所替换而无任何取代基;

R₁、R₂ 和 R₃ 是相同或不同的, 选自氢、烷基、任选被氟取代的烷氧基、烷硫基、烷氧基烷氧基、二烷基氨基、哌啶子基、吗啉代、卤素、苯基和苯基烷氧基;

R₄ 和 R₅ 是相同或不同的, 选自氢、烷基和芳烷基;

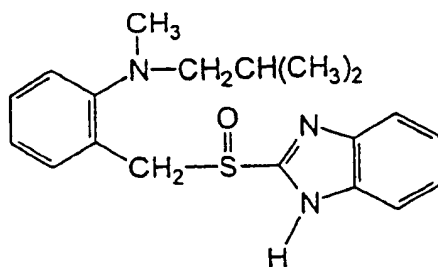
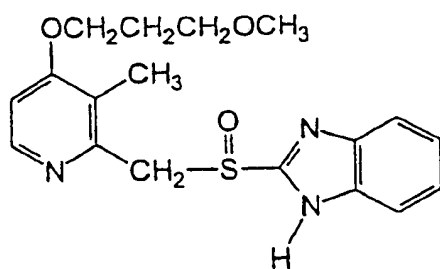
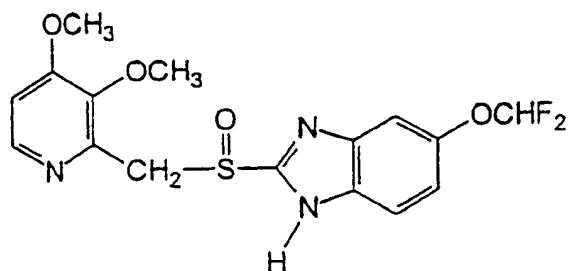
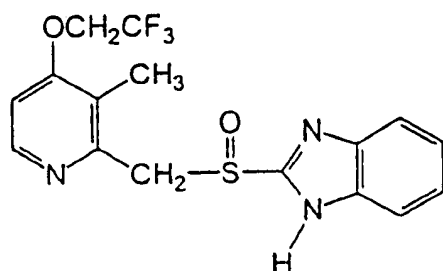
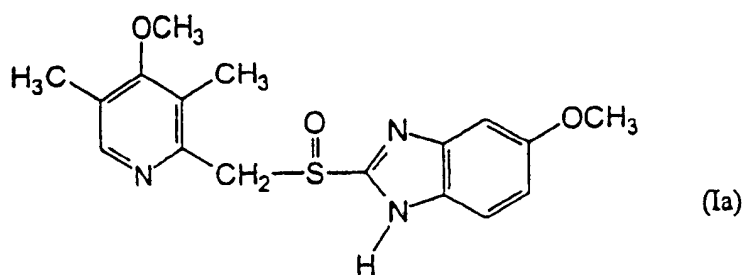
10 R₆' 为氢、卤素、三氟甲基、烷基或烷氧基;

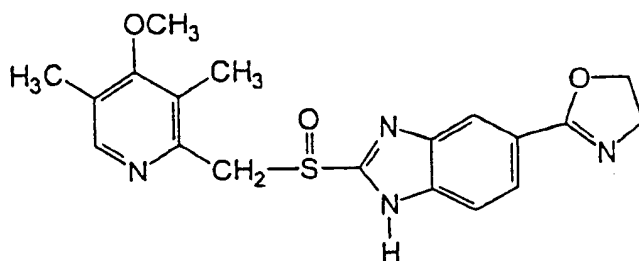
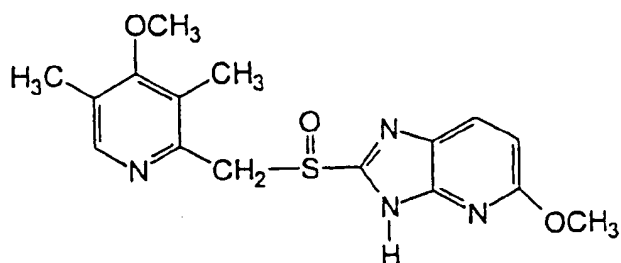
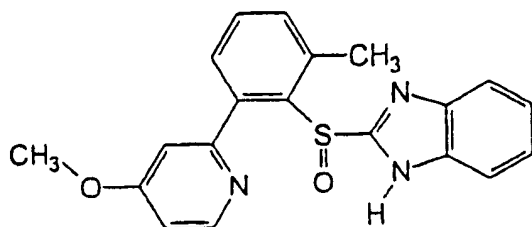
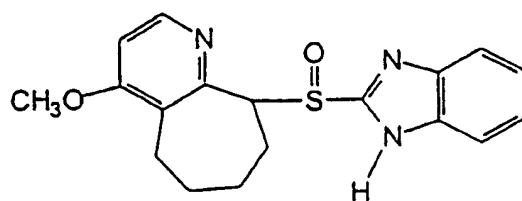
R₆-R₉ 是相同或不同的, 选自氢、烷基、烷氧基、卤素、硫代烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、噁唑啉基、三氟烷基或相邻的基团 R₆-R₉ 形成可以被进一步取代的环结构;

R₁₀ 为氢或与 R₃ 一起形成亚烷基链, 和

15 R₁₁ 和 R₁₂ 是相同或不同的, 选自氢、卤素或烷基。

根据式 I 的特别重要的化合物的实例为:





适当的用作本发明的延释制剂的化合物可以以中性形式或碱性盐的形式使用，如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 或 K^+ 盐，优选 Mg^{2+} 盐。上述化合物也可以以其单一对映体之一的形式或单一对映体的碱性盐的形式使用。

用于本发明口服药用制剂的优选的化合物为奥美拉唑、奥美拉唑的镁盐或奥美拉唑(-)-对映体的镁盐。奥美拉唑和相关物质及其制备描述于 EP 5129、EP 124 495、WO 95/01977、WO 94/27988，在此一并引入作为参考。

上述化合物在酸性和中性介质中易于降解/转化。通常，该降解由酸反应化合物催化，用碱反应化合物稳定该活性化合物。在先有技术中描述了奥美拉唑及其它质子泵抑制剂的不同的肠包衣成层制剂，参见如 US-A 4,853,230、WO 95/01783 和 WO 96/01623。特别是，后者描述了制备含有奥美拉唑和类似化合物的肠包衣成层小丸的可选择的生产方法。这些专利在此一并引入作为参考。

亲水性基质

活性物质如药物包埋在亲水性聚合物和任选的药学上可接受的赋形剂中。适当的亲水性聚合物为，例如，羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基羟基乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、西黄蓍胶和黄原胶。这些聚合物可以单独使用或以彼此的混合物使用。

基质中亲水性聚合物的量优选为 15-18%(以单位重量计算)，该亲水性聚合物选自上述的那些。

在亲水性基质单位中特别优选的聚合物为羟丙基甲基纤维素或聚环氧乙烷。

在基质中优选的赋形剂为产生良好工艺压片特性的填充剂，如硅酸铝钠、甘露醇或磷酸钙(Emcompress™)。优选的基质含有 15-80% w/w (以单位重量计算)的选自上述的亲水性聚合物，和 10-60% w/w (以单位重量计算)的硅酸铝钠或磷酸钙(Emcompress™)。

疏水性基质

活性物质如药物包埋在疏水性聚合物和任选的药学上可接受的赋形剂中。该疏水性基质包括疏水剂和/或疏水性聚合物。用作疏水性基质的适当的物质为，例如，疏水剂如鲸蜡醇、十六醇十八醇混合物、鲸蜡醇十六酸酯、蜡(如巴西棕榈蜡、石蜡)、硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠和中-或长-链甘油酯，以上物质单独使用或以任何混合物的形式

使用。疏水性聚合物的实例如聚乙烯氯、乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯和丙烯酸共聚物，如 Eudragith™ RS 和 RL。上述聚合物可以单独或以混合物的形式使用。

用于疏水性基质的粘合剂可以使用亲水性或疏水性聚合物。

- 5 重要的是基质应含有至少一种可溶于介质如肠液的成分。该成分溶解并留下多孔的网状结构作为溶解液和溶出的药物的开放的通道。该可溶性成分可以是活性药物本身，或可溶性成分如糖。优选可溶性成分存在的量不低于 2% w/w (以单位重量计算)并多至 60%。

- 10 优选介质可以不低于 10% w/w (以单位重量计算)并多至 80%的疏水剂或疏水性聚合物，两者皆如上述或其任何组合形式使用。

- 其它优选的介质包括微溶或少溶成分的添加剂。该类成分可以是下列任何一种：硅酸铝钠、磷酸钙、二氧化硅气凝胶、二氧化钛、碳酸镁或其它微溶或少溶性中性或碱性化合物，此处指在水中的溶解度。微溶的定义与欧洲药典(第三版)“General notices”标题下相同。
15 该介质含有10-80% w/w (以单位重量计算)的疏水剂或疏水性聚合物或其任何组合形式，再加上 10%-60%的微溶或少溶性成分。该成分特别优选硅酸铝钠。

- 有时可以通过疏水性基质单位的短时间的热处理以达到或高于疏水剂的软化温度，从而调整最终的溶出曲线。该处理最好在肠包衣完成后进行。
20

肠包衣层和隔离层

- 在芯材上进行肠包衣层之前，小丸或片剂可以任选用一层或多层含有药学上可接受的赋形剂的隔离层覆盖，上述赋形剂可任选包括碱性化合物如 pH-缓冲化合物。该隔离层将小丸或片剂中的活性物质与外部肠包衣层隔离开来。
25

 通过在适当的设备中如包衣锅、包衣制粒机、在沸腾床设备(包括 Wuster 型)中的离心制粒机，用水和/或有机溶剂通过包衣或成层步骤

可以应用于隔离层包衣过程。通过采用粉末包衣或压力包衣工艺可以应用于可选择的层。

5 用于隔离层的适当的物质为药学上可接受的化合物，例如，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、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等，它们可单独使用或以混合物的形式使用。添加剂如增塑剂、着色剂、色素、填充剂、抗粘和抗静电剂如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉、pH-缓冲物质及其它添加剂也可以包括在隔离层中。

10 当任选的隔离层应用于小丸或片剂时，它可以构成不同的厚度。任选的隔离层的最大厚度通常只由过程的条件所限定。隔离层可以作为渗透的屏障，可以作为pH-缓冲环。任选的隔离层可以提高活性物质的化学稳定性和/或剂型的物理稳定性。

15 最后，通过适当的包衣工艺，所述单位如片剂或小丸被一层或多层肠包衣层所覆盖。肠包衣层材料可以分散或溶解于水或适当的有机溶剂中。可以使用下列一种或几种、单独或合的肠包衣聚合物：如甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、纤维素乙酸苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、虫胶或其它适当的肠包衣层聚合物的溶液或分散液。

20 在肠包衣层中也可以包括添加剂如分散剂、着色剂、色素、其它的聚合物如聚(乙基丙烯酸酯、甲基甲基丙烯酸酯)、抗粘剂和抗泡沫剂。可以加入其它的化合物提高膜的厚度和减少酸性胃液扩散进入酸不稳定性物质。肠包衣层构成的厚度约至少为10 μ m，优选大于20 μ m。应用于肠包衣层的最大厚度通常只由过程的条件所限定。

25 肠包衣层也可以含有药学上可接受的增塑剂以获得理想的机械性能。该增塑剂为(但不限于)，例如，甘油三乙酸酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、二丁基葵二酸酯、鲸蜡醇、聚乙二醇、gluceronol单酯、吐温或其它增塑剂及其混合物。优选增塑剂的量根据每一处方最佳

化，这与选择的聚合物、选择的增塑剂和所述聚合物应用的量有关。

最终剂型

5 将任选与片剂赋形剂混合的肠包衣片剂或小丸填充入胶囊中，或压制或多单位片剂剂型。制备的肠包衣片剂任选用膜形成剂覆盖以获得光滑的片剂表面，并进一步增加片剂在储存和运输过程中的稳定性。该片剂包衣层可以另外含有添加剂如抗粘剂、着色剂和色素或其它添加剂以获得良好外观的片剂。

10 本发明的剂型适用于口服给药。其剂量取决于治疗疾病的性质和严重程度。剂量也根据患者个体的年龄、体重和反应而变化。儿童和患肝脏疾病的患者以及需长期治疗的患者将通常自低于平均剂量的剂量中获益。在其它疾病的治疗中将使用较平均剂量高的剂量。该剂型也可以与其它含有如 NSAID(s)、动力药物(motility agents)、抗菌药和/或抗酸剂的剂型联合使用。

15 至少每天给予一次质子泵抑制剂的单位剂量。口服药物制剂将维持药物最短 2 小时和最长 12 小时的延长的释放，优选维持最短 4 小时和最长 8 小时的释放。该延释制剂可以含有多至 500mg 的药物，优选的剂量含有约 5-100mg 的药物，更优选 10-80mg。

20 具体实施方式

实施例

通过下列非限定性实施例更详细的描述本发明。

实施例 1

25 含有奥美拉唑镁(约 20mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

奥美拉唑-镁	45
聚环氧乙烷(mwt 约 4000 000), polyox® WSR 301	195
乙醇 95% (w/v)	97

将上述粉末在混合机中混合, 然后匀速加入乙醇。将丸块在烘箱中于 50 °C 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后, 通过 1.0mm 筛, 然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

5	片芯颗粒	235
	硬脂基富马酸钠(Pruv®)	1

在 Kenwood 混合机中进行混合, 在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制平均重量为 123mg 的片剂(直径 6mm)。

10 采用装备有固定篮的 USP 溶出设备 No. 2 (桨式), 于 100rpm 和 30 °C 下操作, 通过分析单一片剂测定溶出率。溶出介质为 pH6.8 的磷酸盐缓冲液。

获得的释放率(n=2)见下表:

时间(小时)	释放量(剂量的百分数)
0.5	4-4
1	7-8
3	20-21
5	31-33
10	59-67
15	84-86
20	95-96

15 制备的片剂可以根据实施例 3 或 4 进一步加工处理, 例如在片剂上进行肠包衣处理。

实施例 2

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 32mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

20	S-奥美拉唑-镁盐	300
----	-----------	-----

羟丙基甲基纤维素 50 cps 80

乙醇 95% (w/v) 356

聚乙烯吡咯烷酮 K-90 40

5 将上述粉末在混合机中混合，然后匀速加入乙醇。将丸块在烘箱中于 50 °C 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后，通过 1.0mm 筛，然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合；

片芯颗粒 380

硬脂基富马酸钠(Pruv®) 4

10 在 Kenwood 混合机中进行混合，然后，在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制成平均重量为 175mg 的片剂(直径 7mm)。

制备的片剂可以根据实施例 3 或 4 进一步加工处理，例如在片剂上进行肠包衣处理。

15 实施例 3

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 32mg)的肠包衣延释基质片剂。

采用下列组成的包衣悬浮液，在沸腾床包衣设备中，将得自实施例 2 的片剂首先用隔离层包衣；

20 乙醇 99.5% (w/v) 85 重量份

纯水 85 重量份

羟丙基甲基纤维素 6 cps 10 重量份

微粉化的滑石粉 2 重量份

总和: 182 重量份

加工处理 200 g 的片剂，持续包衣直到平均片重为 181mg。

25 在相同的设备中用肠包衣层将已包隔离层的片剂按照前述包衣步骤包衣。采用的包衣溶液具有下列组成；

羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55®) 19 重量份

鲸蜡醇 1 重量份

丙酮	182 重量份
乙醇(95% w/v)	78 重量份
总和:	280 重量份

加工处理 100g 的隔离层包衣片剂, 持续包衣直到平均片重为

5 194mg.

使片剂接触 0.1 M HCl 2 小时. 酸抵抗力测定为 98%.

实施例 4

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 32mg)的肠包衣延释基质片剂.

10 在沸腾床包衣设备中, 将得自实施例 2 的片剂直接用肠包衣层包衣. 采用的包衣溶液具有下列组成;

羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55®)	19 重量份
鲸蜡醇	1 重量份
丙酮	182 重量份
乙醇(95% w/v)	78 重量份
总和:	280 重量份

加工处理 100g 的片剂, 持续包衣直到平均片重为 187mg.

使片剂接触 0.1 M HCl 2 小时. 酸抵抗力测定为 99%.

20 实施例 5

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 45mg)的延释基质片剂.

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

S-奥美拉唑镁盐	45
聚环氧乙烷(mwt 约 4000 000), polyox® WSR 301	145
25 硅酸铝钠	50
镓酸丙酯	0.1
乙醇 99.5% (w/v)	140

将上述粉末在混合机中混合并用乙醇润湿, 然后将九块在烘箱中

于 50℃干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后，通过 1.0mm 筛，然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合；

	片芯颗粒	232
5	硬脂基富马酸钠(Pruv®)	1

将上述成分进行混合，在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制成平均重量为 241mg 的片剂(直径 10mm)。

溶出率测定如实施例 1 所述。

获得的释放率(n=2)见下表：

时间(小时)	释放(剂量的百分数)
2	16-16
4	29-29
6	41-42
8	53-54
10	65-66
12	76-78
14	88-88
16	95-96
18	100-100
20	109-109*)

10

*)标志：全部剂量已释放完。

实施例 6

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 45mg)的延释基质片剂。

15 根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒：

S-奥美拉唑镁盐	45
聚环氧乙烷(mwt 约 4000 000), polyox® WSR 301	72.5
聚环氧乙烷(mwt 约 100 000), polyox® WSR N10	72.5

5

硅酸铝钠50

镓酸丙酯0.1

乙醇 99.5% (w/v)140

将上述粉末在混合机中混合并用乙醇润湿，然后将丸块在烘箱中于 50 ℃ 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后，通过 1.0mm 筛，然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

10

片芯颗粒234

硬脂基富马酸钠(Pruv®)1

将上述成分进行混合，然后在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制

成平均重量为 241mg 的片剂(直径 10mm)。

溶出率测定如实施例 1 所述。

获得的释放率(n=2)见下表:

时间(小时)	释放(剂量的百分数)
2	14-14
4	29-29
6	44-47
8	60-65
10	73-78
12	87-89
14	90-101
16	101-102 *)
18	101-105 *)

15

*)标志: 全部剂量已释放完。

实施例 7

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 45mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

	S-奥美拉唑镁盐	45
	聚环氧乙烷(mwt 约 100 000), polyox [®] WSR N10	145
	硅酸铝钠	50
	镓酸丙酯	0.1
5	乙醇 99.5% (w/v)	140

将上述粉末在混合机中混合并用乙醇润湿, 然后将丸块在烘箱中于 50 °C 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后, 通过 1.0mm 筛, 然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

10	片芯颗粒	229
	硬脂基富马酸钠(Pruv [®])	1

将上述成分进行混合, 然后在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制成药片, 平均重量为 241mg 的片剂(直径 10mm)。

溶出率测定如实施例 1 所述。

15 获得的释放率(n=2)见下表:

时间(小时)	释放(剂量的百分数)
2	67-68
4	107-110 *)
6	107-111 *)

*)标志: 全部剂量已释放完。

实施例 8

20 含有奥美拉唑镁盐(约 45mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

奥美拉唑镁盐	80
羟丙基甲基纤维素 50 cps	300
聚乙烯吡咯烷酮 K-90	40

乙醇 99.5% (w/v) 400

将聚乙烯吡咯烷酮(PVP)溶于乙醇。在混合机中将其它两种成分混合, 然后用 PVP-溶液润湿。然后将获得的丸块在烘箱中于 50 ℃ 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后, 通过 1.0mm 筛, 然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

片芯颗粒 412

硬脂基富马酸钠(Pruv®) 4

将上述成分进行混合, 然后在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制
成平均重量为 265mg 的片剂(直径 9mm)。

实施例 9

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 45mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

S-奥美拉唑镁盐 74

羟丙基甲基纤维素 50 cps 210

羟丙基甲基纤维素 10000 cps 90

聚乙烯吡咯烷酮 K-90 40

乙醇 99.5% (w/v) 400

将聚乙烯吡咯烷酮(PVP)溶于乙醇。在混合机中将其它成分混合,
然后用 PVP-溶液润湿。然后将获得的丸块在烘箱中于 50 ℃ 干燥。

在摇摆式碾磨机中碾磨后, 通过 1.0mm 筛, 然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

片芯颗粒 378

硬脂基富马酸钠(Pruv®) 4

在混合机中进行混合, 然后在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制
成平均重量为 261mg 的片剂(直径 9mm)。

溶出率如实施例 1 所述在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中测定。

获得的释放率(n=6)见下表:

时间(小时)	平均(最小-最大)释放 (剂量的百分数)
1	8 (8-8)
2	16(16-17)
3	26(25-27)
4	35(34-36)
6	54(52-56)
8	72(70-75)
10	86(83-91)
12	92(90-99)

实施例 10

含有 S-奥美拉唑镁盐(约 55mg)的延释基质片剂。

根据下列组成(重量份)制备片芯颗粒:

5	S-奥美拉唑镁盐	40
	聚乙烯醇 mwt22000, 水解度 97.5-99.5%	160
	聚乙烯吡咯烷酮 K-90	14
	乙醇 99.5% (w/v)	49

10 将聚乙烯吡咯烷酮(PVP)溶于乙醇。在混合机中将其它两种成分混合, 然后用 PVP-溶液润湿。然后将获得的丸块在烘箱中于 50 °C 干燥。

在摇摆式研磨机中研磨后, 通过 1.0mm 筛, 然后根据下列组成(重量份)将得到的颗粒与片剂润滑剂混合;

片芯颗粒	215
硬脂基富马酸钠(Pruv [®])	2

15 将上述成分混合, 然后在单冲压片机(Diaf)上将该混合物压制成平均重量为 310mg 的片剂(直径 9mm)。

溶出率如实施例 1 所述在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中测定。

获得的释放率(n=2)见下表:

时间(小时)	释放 平均(最小-最大)% (片剂实际剂量的)
1	5 (5-5)
2	15(15-15)
4	24(23-24)
6	31(30-32)
8	38(37-39)
10	44(43-45)
12	50(49-50)
14	55(55-56)