



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103402500 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 20

(21) 申请号 201180068582. 1

(72) 发明人 石井志郎 海老泽丰 冈部贵幸

(22) 申请日 2011. 12. 26

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(30) 优先权数据

11105

61/427, 384 2010. 12. 27 US

代理人 张永新

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2013. 08. 27

A61K 9/20 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 9/50 (2006. 01)

PCT/JP2011/080568 2011. 12. 26

A61K 31/4439 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61K 9/00 (2006. 01)

W02012/091153 EN 2012. 07. 05

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

权利要求书1页 说明书78页 附图22页

(54) 发明名称

口腔崩解片剂

(57) 摘要

本发明提供通过压片显示控制释放兰索拉唑和添加剂的细粒获得的口腔崩解片剂,其能够防止所述细粒在压片中破损,并且可以长时间控制兰索拉唑的释放,可以更长地维持治疗有效浓度并在口腔中显示优异的崩解性质。所述口腔崩解片剂包括:(i) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括含有药物活性成分的细粒和含有甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层,其中所述含有药物活性成分的细粒经超过 80wt% 且不超过 300wt% 的所述共聚物包衣,和(ii) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括所述药物活性成分和包衣层,该包衣层包括(a) 丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物,和(b) 一种或多种选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素,其中所述细粒(i)和细粒(ii)具有不超过 500 μm 的平均粒度,且所述药物活性成分为兰索拉唑或其旋光体或其盐。

1. 口腔崩解片剂,其包括

(i) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括含有药物活性成分的细粒和包括甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层,其中所述含有药物活性成分的细粒经超过 80 重量 % 且不超过 300 重量 % 的所述共聚物包衣,和

(ii) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括所述药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括 (a) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物,和 (b) 一种以上的选自以下的聚合物:甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素,

其中所述细粒 (i) 和细粒 (ii) 具有不超过 500  $\mu\text{m}$  的平均粒度,且所述药物活性成分为兰索拉唑或其旋光体或其盐。

2. 口腔崩解片剂,其包括

(i) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括 (a) 甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物,和 (b) 一种以上选自以下的聚合物:丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙酸乙酯和乙基纤维素,和

(ii) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括 (a) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物,和 (b) 一种以上选自以下的聚合物:甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素,

其中所述细粒 (i) 和细粒 (ii) 具有不超过 500  $\mu\text{m}$  的平均粒度,且所述药物活性成分为兰索拉唑或其旋光体或其盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的口腔崩解片剂,其中细粒 (i) 和 (ii) 的包衣层包括增塑剂。

4. 根据权利要求 1 的口腔崩解片剂,其中细粒 (i) 的包衣层具有 35-70  $\mu\text{m}$  的包衣厚度。

5. 根据权利要求 1 或 2 的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分为兰索拉唑的 R 型旋光体。

6. 根据权利要求 1 或 2 的口腔崩解片剂,其还包括添加剂。

7. 根据权利要求 6 的口腔崩解片剂,其中所述添加剂为水溶性糖醇。

8. 根据权利要求 1 或 2 的口腔崩解片剂,其中细粒 (i) 和 (ii) 的包衣层在中间层上形成。

9. 根据权利要求 1 或 2 的口腔崩解片剂,其中,在细粒 (i) 和细粒 (ii) 的各自包衣层上进一步形成下述包衣层,所述包衣层包括聚乙二醇、(a) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物和 (b) 一种以上选自以下的聚合物:甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

## 口腔崩解片剂

### 发明领域

[0001] 本发明涉及显示控制释放活性成分的口腔崩解片剂。

[0002] 发明背景

[0003] 随着人口老化和他们在生活环境中的改变,需要研发一种不用水进行给药、保持使用方便的口腔崩解片剂,所述使用方便为片剂特征,并可不用水而容易地、随时随地按需进行给药。

[0004] 当药物活性成分或添加剂具有苦味时,为了药物顺应性 (compliance) 而优选通过包衣来掩盖所述苦味。当所述药物活性成分容易被酸分解时,则必须对所述成分进行包衣以防止被胃酸分解,并确保充分输送到肠部。为了解决这些问题,通常使用包衣片剂、胶囊等。

[0005] 为了满足这些要求,常规地研发了包含经包衣的细粒的片剂。例如,(专利文献 1) 已经公开了包含药物活性成分的快速崩解的复方片剂,所述药物活性成分为经包衣的细粒形式,且(专利文献 2 和 3) 已经公开了包含经包衣的细粒的口腔崩解片剂。

[0006] 在例如包含经包衣的细粒的片剂等的固体制剂的制备中,细粒在压片期间可能破裂(如细粒的包衣层的部分破裂等所证实),从而导致例如降低了对前述苦味、耐酸性等的掩盖效果的问题。

[0007] 近年来,需要研发显示通过每天给药 1 或 2 次维持有效性的口服剂型,以改善生活质量(QOL),并已经通过配方办法和改进动力学尝试了设计缓释制剂。作为口服缓释制剂的剂型,已经研发和应用了多种释放控制系统,例如基于通过控制释放包衣膜或基质而控制化合物的扩散的控制释放制剂、基于基质腐蚀的控制释放制剂、pH- 依赖性化合物的控制释放制剂、在一定延迟时间后释放化合物的时间-控制释放制剂等(专利文献 4)。

[0008] 在含有对酸不稳定的药物(例如具有质子泵抑制作用的苯并咪唑化合物)作为活性成分的制剂中,需要应用肠溶衣。另一方面,在小肠中快速崩解是必要的。因此,优选颗粒或细粒的制剂,因为它们具有比片剂更大的表面积,并且快速崩解或溶解。此外,在片剂的情况下,需要压制片剂(专利文献 5)。

[0009] 口服给药后,片剂、颗粒和细粒由胃、十二指肠、空肠、回肠至大肠通过胃肠道,同时释放活性成分使其在各自吸收部位吸收。

[0010] 文献说明

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献 1 :JP-A-6-502194

[0013] 专利文献 2 :JP-A-2000-281564

[0014] 专利文献 3 :JP-A-2000-103731

[0015] 专利文献 4 :JP-A-2004-292427

[0016] 专利文献 5 :JP-A-62-277322

[0017] 发明概述

[0018] 本发明解决的问题

[0019] 本发明目的在于提供包括显示控制释放药物活性成分的细粒的口腔崩解片剂,其能够在口腔崩解固体制剂的制备中防止所述细粒在压片中破损,并控制药物活性成分的溶出性质。

[0020] 解决问题的方式

[0021] 因此,本发明提供以下实施方案:

[0022] [1] 口腔崩解片剂,其包括

[0023] (i) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括含有药物活性成分的细粒和含有甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层,其中所述含有药物活性成分的细粒经超过 80wt% 且不超过 300wt% 的所述共聚物包衣(在本说明书中有时称为“细粒(i)”),和

[0024] (ii) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括所述药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括(a) 丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物,和(b) 一种以上选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素(在本说明书中有时称为“细粒(ii)”),

[0025] 其中所述细粒(i)和细粒(ii)具有不超过 500  $\mu\text{m}$  的平均粒度,且所述药物活性成分为兰索拉唑或其旋光体或其盐(在本说明书中有时称为“片剂(I)”),

[0026] [2] 口腔崩解片剂,其包括

[0027] (i) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括(a) 甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物,和(b) 一种以上选自以下的聚合物:丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素(在本说明书中有时称为“细粒(i)”),和

[0028] (ii) 显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括药物活性成分和包衣层,所述包衣层包括(a) 丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物,和(b) 一种以上选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素(在本说明书中有时称为“细粒(ii)”),

[0029] 其中所述细粒(i)和细粒(ii)具有不超过 500  $\mu\text{m}$  的平均粒度,且所述药物活性成分为兰索拉唑或其旋光体或其盐(在本说明书中有时称为“片剂(II)”),

[0030] [3] 上述[1]或[2]的口腔崩解片剂,其中细粒(i)和(ii)的包衣层包括增塑剂,

[0031] [4] 上述[1]的口腔崩解片剂,其中细粒(i)的包衣层具有 35-70  $\mu\text{m}$  的包衣厚度,

[0032] [5] 上述[1]或[2]的口腔崩解片剂,其中所述药物活性成分为兰索拉唑的 R 型旋光体,

[0033] [6] 上述[1]或[2]的口腔崩解片剂,其还包括添加剂,

[0034] [7] 上述[6]的口腔崩解片剂,其中所述添加剂为水溶性糖醇,

[0035] [8] 上述[1]或[2]的口腔崩解片剂,其中细粒(i)和(ii)的包衣层在中间层上形成,

[0036] [9] 上述[1]或[2]的口腔崩解片剂,其中,包括聚乙二醇、(a) 丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物和(b) 一种以上选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、羟

丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素的包衣层在细粒 (i) 和细粒 (ii) 的各自包衣层上形成。

#### [0037] 发明效果

[0038] 由于本发明的口腔崩解片剂显示防止细粒 (即, 片剂 (I) 中包括的“细粒 (i)”和“细粒 (ii)”, 和片剂 (II) 中包括的“细粒 (i)”和“细粒 (ii)”) 的破损, 因此可以保持对酸不稳定的药物 (例如兰索拉唑) 的耐酸性, 并且可以根据需要控制药物活性成分的释放。

[0039] 由于本发明的包括两种显示药物活性成分的不同释放性的细粒的口腔崩解片剂可以长时间控制药物活性成分的释放, 因此可以更长时间地维持治疗有效浓度。因此可以降低给药频率, 并且可以保证在低剂量下的治疗有效性和降低血药浓度升高导致的副作用。

[0040] 由于本发明的口腔崩解片剂具有作为片剂应有的硬度, 且在口腔中显示优异的崩解性质或溶出性质, 因此其作为老人和儿童方便服用 (甚至不用水服用) 的制剂用于治疗疾病。另外, 由于混合了含有药物活性成分的细粒 (其具有防止粗糙或粉末质地的粒径), 所述片剂在口中是光滑的。

#### 附图说明

[0041] 图 1 显示实验例 1 的结果。

[0042] 图 2 显示实验例 2 的结果。

[0043] 图 3 显示实验例 3 的结果。

[0044] 图 4 显示实验例 4 的结果。

[0045] 图 5 显示实验例 5 的结果。

[0046] 图 6 显示实验例 6 的结果。

[0047] 图 7 显示实验例 7 的结果。

[0048] 图 8 显示实验例 8 的结果。

[0049] 图 9 显示实验例 9 的结果。

[0050] 图 10 显示实验例 10 的结果。

[0051] 图 11 显示实验例 11 的结果。

[0052] 图 12 显示实验例 12 的结果。

[0053] 图 13 显示实验例 13 的结果。

[0054] 图 14 显示实验例 14 的结果。

[0055] 图 15 显示实验例 15 的结果。

[0056] 图 16 显示实验例 16 的结果。

[0057] 图 17 显示实验例 17 的结果。

[0058] 图 18 显示实验例 18 的结果。

[0059] 图 19 显示实验例 19 的结果。

[0060] 图 20 显示实验例 20 的结果。

[0061] 图 21 显示实验例 21 的结果。

[0062] 图 22 显示实验例 22 的结果。

[0063] 发明详述

[0064] 本发明详述如下。

[0065] 本发明中使用的药物活性成分为兰索拉唑,即,2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。其可为外消旋体或旋光体,例如R-形式、S-形式等。具体地,优选(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

[0066] 在本发明中,所述药物活性成分可为兰索拉唑的盐或其旋光体。所述盐优选药学上可接受的盐。其实例包括与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与碱性氨基酸形成的盐等。

[0067] 与无机碱形成的盐的优选实例包括碱金属盐,例如钠盐、钾盐等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等;铵盐等。

[0068] 与有机碱形成的盐的优选实例包括与烷基胺(三甲胺、三乙胺等)、杂环胺(吡啶、甲基吡啶等)、烷醇胺(乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等)、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺等形成的盐。

[0069] 与碱性氨基酸形成的盐的优选实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

[0070] 在这些盐中,优选碱金属盐和碱土金属盐。尤其优选钠盐。

[0071] 兰索拉唑可以根据本身已知的方法制备,例如,JP-A-61-50978、US-B-4,628,098、JP-A-10-195068、W098/21201等中所述的方法或类似方法制备。另外,可以根据例如旋光拆分(分级重结晶、手性柱方法、非对映异构体方法、使用微生物或酶的方法等)、不对称氧化等的方法制备旋光体。例如,R形式的兰索拉唑还可以根据W000/78745、W001/83473、W001/87874和W002/44167中所述方法制备。

[0072] 所述药物活性成分可以使用药品、食品等领域常用的稀释剂等进行稀释。

[0073] 上述药物活性成分的总量为,例如,约0.01-约50重量份,优选约0.05-约30重量份,基于100重量份本发明的制剂。

[0074] 在本发明中,所述“含有药物活性成分的细粒”是指在“核心”上含有药物活性成分的具有包衣层,且任选地在所述颗粒上具有“中间层”的颗粒,或使用药物活性成分和通常用于制剂的赋形剂、聚合物等获得,且任选地在所述颗粒上具有“中间层”的颗粒。所述“核心”和“中间层”如下所述。

[0075] 在本发明中,片剂(I)中包括的“细粒(i)”和“细粒(ii)”,以及片剂(II)中包括的“细粒(i)”和“细粒(ii)”(下文有时统称为“细粒”)显示药物活性成分的控制释放。它们为包括含有药物活性成分和在其上包衣的控制释放包衣膜的颗粒。

[0076] 在本发明中,所述“细粒”如日本药典(Japanese Pharmacopoeia,第15版)定义(所述粉剂中占粉剂总量的10%或更少的粉剂通过75 $\mu$ m筛)。为了防止在给药本发明片剂的过程中的粗糙或粉末质地,希望在本发明的制剂中的细粒具有约500 $\mu$ m或更小,优选为约400 $\mu$ m或更小的平均粒度。例如,其为约100~约500 $\mu$ m,优选约100~约400 $\mu$ m。

[0077] 除非另有说明,所述“平均粒度”是指体积中位直径(中位直径:相当于50%累积分布的颗粒直径)。实例包括激光衍射粒度分布测量方法,具体地,使用激光衍射粒度分布分析仪HEROS RODOS(Sympatec生产,德国)的方法。

[0078] 本发明的片剂(I)中包括的“细粒(i)”为显示药物活性成分的控制释放的那些细粒,其包括含有药物活性成分的细粒和含有甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共

聚物的包衣层,其中所述含有药物活性成分的细粒经超过 80wt% 且不超过 300wt% 的所述共聚物包衣。

[0079] 换言之,片剂(I)的“细粒(i)”为显示控制释放药物活性成分,且具有控制释放包衣膜的颗粒,所述包衣膜具有的甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物含量超过 80wt% 且不超过 300wt%,优选超过 80wt% 且不超过 250wt%,更优选超过 85wt% 且不超过 200wt%,甚至更优选超过 90wt% 且不超过 150wt%;在另一实施方式中,其超过 80wt% 且不超过 300wt%,优选超过 80wt% 且不超过 250wt%,更优选不低于 85wt% 且不超过 200wt%,甚至更优选不低于 85wt% 且不超过 170wt%,基于含有药物活性成分的细粒。

[0080] 所述控制释放包衣膜的实例包括甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Evonik生产的Eudragit FS30D)。

[0081] 当所述含有药物活性成分的细粒具有核心时,所述甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物相对于所述“核心”的含量超过 350wt% 且不超过 1350wt%,优选超过 350wt% 且不超过 1150wt%,更优选超过 375wt% 且不超过 900wt%,甚至更优选超过 400wt% 且不超过 700wt%;在另一实施方式中,其超过 350wt% 且不超过 1350wt%,优选超过 350wt% 且不超过 1150wt%,更优选不低于 375wt% 且不超过 900wt%,甚至更优选不低于 400wt% 且不超过 800wt%。

[0082] 此外,片剂(I)的“细粒(i)”中甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层具有优选约 35-约 70  $\mu\text{m}$ ,更优选约 35.5-约 60  $\mu\text{m}$ ,甚至更优选 36-55  $\mu\text{m}$  的包衣厚度;在另一实施方式中,其优选约 35-约 70  $\mu\text{m}$ ,更优选约 35.5-约 67.5  $\mu\text{m}$ ,甚至更优选约 36-约 65  $\mu\text{m}$ 。

[0083] 所述“包衣厚度”是指如下获得的理论计算值。

[0084] 1:通过激光衍射粒度分析仪 HEROS RODOS(Sympatec 生产,德国)测量核心的平均粒度,由其计算核心的体积。

[0085] 2:假定该体积增加率与重量增加率相同,计算通过用包衣层包衣核心获得的颗粒的体积。

[0086] 3:由所述体积计算所述颗粒的粒度。

[0087] 4:由所述核心的粒度和所述颗粒的粒度计算所述包衣层的厚度。

[0088] 例如,当 Nonpareil(Freund Corporation 生产,结晶纤维素和乳糖的球形颗粒)用作核心时,其用药物活性成分包衣,所述含有药物活性成分的层的膜厚度如下计算。

[0089] 由通过激光衍射粒度分析仪 HEROS RODOS(Sympatec 生产,德国)测量的 Nonpareil 的平均粒度计算 Nonpareil 的体积。在含有药物活性成分的细粒含有 20mg 的 Nonpareil 和 40mg 含有药物活性成分的层的情况下,假定体积增加率与颗粒重量增加率相同,Nonpareil 的体积乘以 60/20 等于所述含有药物活性成分的细粒的体积。由计算的体积计算所述含有药物活性成分的颗粒的半径。由所述含有药物活性成分的颗粒的半径减去所述核心颗粒 Nonpareil 的半径得到所述含有药物活性成分的层的厚度。本发明中的“薄膜厚度”是指通过所述方法获得的理论计算值。

[0090] 本发明的片剂(I)和片剂(II)中包括的“细粒(ii)”含有药物活性成分,且为显示控制释放药物活性成分的细粒,其包括包衣层,所述包衣层包括(a)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物和(b)一种或多种(优选一种或两种)选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/

丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0091] 换言之,片剂(I)和片剂(II)的“细粒(ii)”为显示控制释放药物活性成分的颗粒,其包括含有药物活性成分的细粒和控制释放包衣膜,所述包衣膜包括(a)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物和(b)一种或多种(优选一种或两种)选自以下的聚合物:甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0092] 所述聚合物的实例包括(a)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik生产), (b)甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55或Eudragit L30D-55, Evonik生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基乙基纤维素(CMEC, Freund Corporation生产)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0093] 在片剂(I)和片剂(II)的“细粒(ii)”中,与(a)组合的(b)优选包括甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55或Eudragit L30D-55, Evonik生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基乙基纤维素(CMEC, Freund Corporation生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产),更优选地,甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55或Eudragit L30D-55, Evonik生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产),更优选甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55或Eudragit L30D-55, Evonik生产)。

[0094] 在片剂(I)和片剂(II)的“细粒(ii)”中,所述控制释放包衣膜的最优选组合为(a)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物和(b)甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物。(a)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物与(b)甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物的优选混合比为(a):(b)=0-20:100-80(排除(a)=0),优选(a):(b)=0-15:100-85(排除(a)=0),更优选(a):(b)=5-15:95-85,以重量比计。

[0095] 本发明的片剂(II)中包括的“细粒(i)”为显示控制释放药物活性成分的细粒,其包含药物活性成分和包衣层,所述包衣层包含(a)甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物,和(b)一种或多种(优选一种或两种)选自以下的聚合物:丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素。

[0096] 换言之,片剂(II)的“细粒(i)”为显示控制释放药物活性成分的颗粒,其中含有药物活性成分的细粒经控制释放包衣膜包衣,所述包衣膜含有(a)甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物和(b)一种或多种选自以下的聚合物:丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素。

[0097] 所述聚合物的实例包括(a)甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D, Evonik生产), (b)丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE30D, Evonik生产)、乙基纤维素(Aquacoat, FMC生产)和聚乙酸乙烯酯(Kollicoat SR30D, BASF生产),且与(a)组合的(b)优选包括丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物

(Eudragit NE30D, Evonik 生产)、聚乙酸乙烯酯 (Kollicoat SR30D, BASF 生产), 更优选丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit NE30D, Evonik 生产)。

[0098] 在片剂 (II) 的“细粒 (i)”中, 所述控制释放包衣膜的最优选组合为 (a) 甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物和 (b) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物。虽然组合的聚合物的比例不特别限定, 但是 (b) 聚合物的重量不超过 70wt% (优选 10-70wt%, 更优选 20-60wt%, 更优选 30-50wt%) (排除 (b)=0wt%), 当 (a) 聚合物和 (b) 聚合物的总量为 100wt% 时。

[0099] 在本发明中, 所述控制释放包衣膜层不仅包括膜样包衣层, 而且还包括具有更大厚度的包衣层, 而且, 不仅包括完全覆盖含有药物活性成分的细粒或层于其内的包衣层, 还包括覆盖大部分含有药物活性成分的细粒或层于其内的包衣层, 虽然部分所述细粒或层没有覆盖。覆盖大部分含有药物活性成分的细粒或层于其内的所述包衣层覆盖至少 80% 或更多的含有药物活性成分的细粒或所述层的表面于其内, 优选其全部。

[0100] 在本发明中, 所述“细粒”以 pH- 依赖性方式释放药物活性成分。药物活性成分的所述 pH- 依赖性释放可以通过用上述控制释放包衣膜覆盖本发明的“含有药物活性成分的细粒”得以控制。所述控制释放包衣膜可由多层 (优选 2 至 4 层) 组成。此外, 除了使用上述控制释放包衣膜, 药物活性成分的释放可以通过常规方法 (包括在含有药物活性成分的细粒的制备中在控制释放基质中分散药物活性成分) 得以控制。

[0101] 本发明的“细粒”可以进一步含有下述包衣层, 所述包衣层包括聚乙二醇、以及 (a) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物和 (b) 一种以上选自以下的聚合物: 甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

[0102] 在含有聚乙二醇的包衣层中, 与 (a) 组合的 (b) 优选包括甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物 (Eudragit L100-55 或 Eudragit L30D-55, Evonik 生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基乙基纤维素 (CMEC, Freund Corporation 生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产), 更优选地, 甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物 (Eudragit L100-55 或 Eudragit L30D-55, Evonik 生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产), 更优选甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物 (Eudragit L100-55 或 Eudragit L30D-55, Evonik 生产)。(a) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物与 (b) 甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物的优选混合重量比为 (a):(b)=0-20:100-80 (排除 (a)=0), 优选 (a):(b)=0-15:100-85 (排除 (a)=0), 更优选 (a):(b)=5-15:95-85。

[0103] 聚乙二醇的含量为约 1- 约 30wt%, 优选约 3- 约 25wt%, 更优选约 5- 约 20wt%, 相对于所述包衣层中的聚合物固体的重量。

[0104] 所述含有聚乙二醇的包衣层优选例如, 在片剂 (I) 和片剂 (II) 的“细粒 (i)”和“细粒 (ii)”的包衣层 (即, 控制释放包衣膜) 上进一步形成。

[0105] 所述含有聚乙二醇的层的厚度不特别限定, 只要可以取得本发明的效果。例如, 该厚度优选不低于  $0.5\ \mu\text{m}$  且不超过  $20\ \mu\text{m}$ 。

[0106] 所述含有聚乙二醇的包衣层还可以形成多层 (优选 2 至 4 层)。当形成多层时, 它

们可以具有不同的组成,且可以与其它包衣层以任何顺序形成多次。例如,含有药物活性成分的细粒经控制释放包衣膜包衣,然后经含有聚乙二醇的膜包衣,然后经控制释放包衣膜再次包衣,然后再经含有聚乙二醇的膜包衣。

[0107] 在本发明中,所述“药物活性成分的控制释放”是指药物的释放是受控的,以使两种显示不同药物释放性质的细粒中的一种显示,在使用缓冲测试(50mM 磷酸盐缓冲液(pH6.0),含 5mM Tween20,150rpm,900mL)的溶出测试(转篮法,USP 装置 1)中,在 15 分钟内溶出不低于 50-60%,更优选地,在测试中在 15 分钟内不低于 70%且在 30 分钟内为 100%,而且另一种细粒显示,在使用缓冲测试(50mM 磷酸盐缓冲液(pH7.2),含 5mM Tween20,150rpm,900mL)的溶出测试(转篮法,USP 装置 1)中,在测试中在 30 分钟内溶出不超过 15%且在 120 分钟内不低于 60-70%。

[0108] 在本发明中,例如,片剂(I)和片剂(II)的“细粒(i)”中包含甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层开始溶解的优选 pH 不低于 pH6.0 且不超过 7.5,更优选不低于 pH6.5 且不超过 7.3,“细粒(ii)”中包含丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的包衣层的优选 pH 不低于 pH5.0 且不超过 6.0。

[0109] 片剂(I)和片剂(II)中“细粒(i)”和“细粒(ii)”的包衣层优选含有增塑剂。

[0110] 所述增塑剂的实例包括柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、三醋汀、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、蓖麻油等,优选柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、三醋汀,更优选柠檬酸三乙酯、聚乙二醇,更优选柠檬酸三乙酯。

[0111] 所述增塑剂的含量为约 1-约 30wt%,优选约 3-约 25wt%,更优选约 5-约 20wt%,相对于包衣层中所述聚合物固体的重量。

[0112] 本发明的含有药物活性成分的细粒可以通过以下方法制备。如上所述,它们可以通过如下方法获得:(1)用药物活性成分包衣作为核心的惰性载体,或者(2)使用药物活性成分和通常用于制剂的赋形剂、聚合物等制粒。

[0113] (1)包括用药物活性成分包衣作为核心的惰性载体的制备方法

[0114] 对于核心的包衣,例如,使用上述药物活性成分和水溶性聚合物的混合物。所述混合物可以为溶液或分散液,其可以通过使用水或有机溶剂(例如乙醇等)或其混合物制备。

[0115] 所述水溶性聚合物的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素等。优选羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮,更优选羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0116] 虽然混合物中水溶性聚合物的浓度根据所述药物活性成分和所述添加剂的比例变化,但其通常为约 0.1-约 50wt%,优选约 0.5-约 10wt%,以便维持所述药物活性成分与所述核心的结合力,以及维持所述混合物的粘度以防止可加工性降低。

[0117] 当所述包衣层包括多层时,各层中所述药物活性成分的浓度可以连续或逐渐变化,通过选择所述水溶性聚合物的含量或粘度等级,或通过用药物活性成分与其它添加剂在混合物中比例不同的混合物连续包衣实现所述变化。在该情况下,可以通过使用包括含量超过约 0.1 至约 50% 重量范围的水溶性聚合物的混合物进行包衣,只要包衣层总共含有约 0.1 至约 50% 重量的所述水溶性聚合物。此外,包括多层(优选 2 或 3 层)的包衣层可以包括通过已知方法形成的惰性包衣膜层,使得所述惰性包衣膜层可以隔开含有药物活性成分的各层。

[0118] 干燥后,可以通过筛分获得具有均一粒度的含有药物活性成分的细粒。含有药物活性成分的细粒的形式通常与核心的形式一致,因此,还可以获得接近球形的组合物。至于筛,可以使用例如 No. 50 (300  $\mu\text{m}$ ) 圆形筛。含有药物活性成分的细粒可以通过从颗粒中选择通过 No. 50 圆形筛的颗粒获得。

[0119] 当含有药物活性成分的细粒通过用药物活性成分包衣作为核心的惰性载体获得时,所述核心优选尽可能为均一的球形,以使包衣量的差异最小。所述“包衣方法”的实例包括滚动制粒法(例如,离心滚动制粒法等)、流化床制粒法(例如,翻转流化床制粒、流化床制粒等)、搅拌制粒法等。翻转流化床制粒法的具体实例为例如使用翻转流化床包衣机(SPIR-A-FLOW(Freund Corporation 生产)、MP-01(POWREX 生产)和 MP-10TOKU-2 型(POWREX 生产))的方法。离心滚动制粒法的具体实例为使用离心滚动制粒装置(CF-mini, CF-360, Freund Corporation 生产)的方法。通过组合上述两种装置可以实施两步包衣。混合物的喷雾方法可以合适地根据制粒装置的类型进行选择,且例如可为顶部喷雾法、底部喷雾法、切向喷雾系统和侧向喷雾法等任何一种。其中,优选切向喷雾系统。

[0120] (2) 使用药物活性成分和常用于制剂的赋形剂、聚合物等的制备方法

[0121] 当不使用惰性载体的核心时,含有药物活性成分的核心颗粒通过使用赋形剂(例如乳糖、蔗糖、甘露糖醇、玉米淀粉、结晶纤维素等)和药物活性成分、粘合剂(例如羟丙甲纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、普卢兰尼克 F68(pluronic F68)、阿拉伯胶、明胶、淀粉等)和必要时加入的崩解剂(例如羧甲基纤维素钠,羧甲基纤维素钙,交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol,FMC International 生产)、聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)等)在混合制粒机、湿挤出制粒机、流化床制粒机等中获得。上述包衣方法还可用于包衣除核心颗粒以外的颗粒。

[0122] 不使用由惰性载体制成的核心的另一形式为含有药物活性成分的细粒,其中药物活性成分分散在控制释放基质中。所述含有药物活性成分的细粒可以通过均匀分散药物活性成分至疏水性载体(例如蜡(例如,氢化蓖麻油、氢化菜籽油、硬脂酸、十八烷醇等),或聚甘油脂肪酸酯等)中制备。必要时,常用于制剂配制的赋形剂(例如乳糖、甘露糖醇、玉米淀粉、结晶纤维素等)可以与所述药物活性成分一起分散于控制释放基质中。另外,接触水形成粘稠凝胶的粉末(例如聚氧化乙烯、交联型丙烯酸聚合物(Hibiswako(R) 103、104、105、卡波普)、HPMC、HPC、壳聚糖等)可以与药物活性成分和赋形剂一起分散于控制释放基质中。

[0123] 对于制剂,可以使用例如喷雾干燥、喷雾冷却、熔融喷雾凝结,熔融制粒等方法。

[0124] 本发明中的“细粒”也可通过用上述控制释放包衣膜包衣含有药物活性成分的细粒制备,根据类似于含有药物活性成分的细粒的制备方法中的“包衣方法”的制备方法进行,目的在于保护和控制释放药物活性成分。

[0125] 本发明中的“核心”是指惰性载体,其实例包括(1) 结晶纤维素和乳糖的球形颗粒产品,(2) 粒径为 75 至 300  $\mu\text{m}$  的球形结晶纤维素(CELPHERE, Asahi Kasei Corporation 生产),(3) 通过搅拌制粒由乳糖(9 份)和  $\alpha$ -淀粉(1 份)制备的粒径为 50 至 250  $\mu\text{m}$  的颗粒,(4) 通过分级 JP-A61-213201 所述的结晶纤维素球形颗粒获得的粒径为 250  $\mu\text{m}$  或更小的细粒,(5) 蜡的加工产品,其通过喷雾冷却或熔融制粒形成球形,(6) 例如包括油成分的明胶珠的加工产品,(7) 硅酸钙,(8) 淀粉,(9) 多孔颗粒,例如壳多糖、纤维素、壳聚糖等,

(10) 砂糖、结晶乳糖、结晶纤维素、氯化钠等的松散粉末,及其加工制剂。此外,这些核心还可以通过已知研磨方法或制粒方法,然后筛分以得到具有所需粒径的颗粒来制备。

[0126] 所述“结晶纤维素和乳糖的球形颗粒产品”的实例包括 (i) 由结晶纤维素 (3 份) 和乳糖 (7 份) 制备的粒径 100 至 200  $\mu\text{m}$  的球形颗粒 (例如, Nonpareil105 (70-140) (粒径: 100 至 200  $\mu\text{m}$ ), Freund Corporation 生产), (ii) 由结晶纤维素 (3 份) 和乳糖 (7 份) 制备的粒径为 150 至 250  $\mu\text{m}$  的球形颗粒 (例如, Nonpareil NP-7:3, Freund Corporation 生产), (iii) 由结晶纤维素 (4.5 份) 和乳糖 (5.5 份) 制备的粒径为 100 至 200  $\mu\text{m}$  的球形颗粒 (例如, Nonpareil105T (70-140) (粒径: 100 至 200  $\mu\text{m}$ , Freund Corporation 生产), (iv) 由结晶纤维素 (5 份) 和乳糖 (5 份) 制备的粒径为 150 至 250  $\mu\text{m}$  的球形颗粒 (例如, Nonpareil NP-5:5, Freund Corporation 生产) 等。

[0127] 为了制备保持合适剂量强度和具有优异溶解度的制剂,所述“核心”优选为结晶纤维素和乳糖制备的球形颗粒,而且更优选含有 50% 重量或更多乳糖的结晶纤维素和乳糖制备的球形颗粒。还优选包括优选约 20- 约 50wt%, 更优选约 40- 约 50wt% 的结晶纤维素和优选约 50- 约 80wt%, 更优选约 50- 约 60wt% 的乳糖的球形颗粒。

[0128] 所述“球形结晶纤维素”的实例包括 CELPHERE (CP-203 (粒度 150-300  $\mu\text{m}$ )、CP-102 (粒度 106-212  $\mu\text{m}$ )、SCP-100 (粒度 75-212  $\mu\text{m}$ ) 等,均由 Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd. 生产。

[0129] 所述“核心”的平均粒度为约 40- 约 350  $\mu\text{m}$ , 优选约 50- 约 250  $\mu\text{m}$ , 更优选约 100- 约 250  $\mu\text{m}$ , 尤其优选约 100- 约 200  $\mu\text{m}$ 。具有上述平均粒度的核心包括完全通过 No. 48 (300  $\mu\text{m}$ ) 筛,且超过总量的约 95w/w% 通过 No. 60 (250  $\mu\text{m}$ ) 筛,且超过总量的约 90w/w% 保留在 No. 270 (53  $\mu\text{m}$ ) 筛上的颗粒。所述“核心”的比体积不超过 5ml/g, 优选不超过 4ml/g, 更优选不超过 3ml/g。

[0130] 作为用于本发明中的核心,优选球形结晶纤维素或结晶纤维素和乳糖的球形颗粒,且更优选 100-250  $\mu\text{m}$  球形结晶纤维素或结晶纤维素 (4.5 份) 和乳糖 (5.5 份) 的 100-200  $\mu\text{m}$  球形颗粒。

[0131] 本发明中的“含有药物活性成分的细粒”还包括具有中间层的颗粒,其经聚合物物质包衣,然后经控制释放包衣膜包衣。由于兰索拉唑对酸不稳定,因此可以形成中间层以防止含有药物活性成分的层与控制释放包衣膜直接接触,这优选用于改进药物活性成分的稳定性。所述中间层可以形成多层 (优选 2 或 3 层)。

[0132] 中间层的包衣物质的实例包括聚合物,例如 L-HPC、羟丙基纤维素、HPMC (例如, TC-5 等)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基纤维素、羟基乙基甲基纤维素等,其适合与糖类 (例如蔗糖 [精制蔗糖 (粉状 (粉状糖)、非-粉状) 等])、淀粉糖 (例如玉米淀粉等)、乳糖、蜂蜜和糖醇 (D-甘露糖醇,赤藓糖醇等)) 等一起加入。优选 L-HPC、HPMC、D-甘露糖醇,及其混合物。此外,所述中间层还适合含有赋形剂 (例如,掩蔽剂 (二氧化钛等)、抗静电剂 (二氧化钛,滑石粉等)) 用于制备制剂。

[0133] 当所述“含有药物活性成分的细粒”具有中间层时,所述中间层的量通常为约 0.02 重量份- 约 1.5 重量份,优选约 0.05- 约 1 重量份,基于 1 重量份中间层包衣前的颗粒。

[0134] 所述中间层的厚度不特别限定,只要可以达到本发明的效果。例如,所述厚度不低于 5  $\mu\text{m}$  且不超过 50  $\mu\text{m}$ , 优选不低于约 10  $\mu\text{m}$  且不超过 40  $\mu\text{m}$ 。

[0135] 所述中间层的包衣可以通过常规方法进行。例如,在一个优选的方法中,将上述中间层成分用纯净水等稀释,并以液体喷雾。

[0136] 所述中间层可以为多层(优选2或3层)。当形成多层时,它们可以具有不同的组成,且可以与其它包衣层以任意顺序形成多次。例如,含有药物活性成分的细粒经中间层的膜包衣,然后经控制释放包衣膜包衣,然后经中间层的膜再次包衣,然后经控制释放包衣膜包衣,然后再经含有聚乙二醇的膜包衣。

[0137] 更具体地,例如,含有药物活性成分的细粒经中间层的膜包衣,然后经含有甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的控制释放包衣膜包衣,然后经中间层的膜再次包衣,然后经含有甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的控制释放包衣膜包衣,然后再经含有聚乙二醇的膜包衣。

[0138] 在本发明中,碱性无机化合物优选加入至所述“细粒”或所述“含有药物活性成分的细粒”中,以稳定制剂中的兰索拉唑。所述碱性化合物优选与药物活性成分接触,并且优选与药物活性成分均匀混合。

[0139] 所述碱性化合物的实例包括碱性无机盐、氨基酸和碱性有机物质。

[0140] 所述“碱性无机盐”的实例包括钠、钾、镁和钙的碱性无机盐(例如,碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾,重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、碳酸钙)。

[0141] 使用的碱性无机盐的量合适地根据所述碱性无机盐的种类确定,并且例如,为药物活性成分的约0.3-约200wt%,优选约1-约100wt%,更优选约10-约50wt%,最优选约20-40wt%。

[0142] 所述氨基酸的实例包括精氨酸和赖氨酸。

[0143] 所述碱性有机物质的实例包括葡甲胺。

[0144] 本发明的“含有药物活性成分的细粒”和“细粒”还可以经控制扩散的释放包衣膜、水溶性糖醇或肠溶衣膜包衣。

[0145] 作为控制扩散的包衣膜,可以提及丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙基纤维素、氨基丙烯酸甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙酸乙烯酯等,以及其可使用两种或更多种的混合物。

[0146] 所述水溶性糖醇的实例包括甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、还原淀粉糖、木糖醇、还原帕拉金糖(reduced paratinose)、赤藓糖醇。优选甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇和赤藓糖醇,更优选甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇和赤藓糖醇,且更优选甘露糖醇和赤藓糖醇。当“细粒”经包衣,尤其经水溶性糖醇过度包衣时,所述含有细粒的口腔崩解片剂的强度提高。

[0147] 肠溶衣膜的实例包括通常用作肠溶衣膜的聚合物,可以提及甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit FS30D, Evonik生产)、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物(Eudragit L100-55或Eudragit L30D-55, Evonik生产)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55, HP-50, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)、羧甲基乙基纤维素(CMEC, Freund Corporation生产)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产)和乙酸邻苯二甲酸纤维素等。它们可以单独使用,并且2或更多种(优选2至4种)可以在使用前混合。可以形成多层(例如,2-3层)。

[0148] 本发明的口腔崩解片剂可以根据制药领域的常规方法制备。

[0149] 所述方法包括,例如以下方法,包括混合上述两种细粒和添加剂、模压、必要时接着干燥。具体提及包括以下的方法:混合细粒和添加剂,必要时与水混合、压片、必要时接着干燥。

[0150] 所述“混合操作”可以通过任一常规混合技术(例如混合、捏合和制粒)进行。所述“混合操作”例如通过使用例如垂直制粒机 GV10(POWREX Corporation 生产)、通用捏合机(Hata Iron Works Co., Ltd. 生产)、流化床包衣机 LAB-1 和 FD-3S、FD-WSG-60、MP-10TUKU-2 型(POWREX Corporation 生产)、V-型混合器和转鼓混合器的装置进行。

[0151] 所述“模压”使用单冲压片机(Kikusui Seisakusho Ltd. 生产)、旋转压片机(Kikusui Seisakusho Ltd. 生产)等在约 10-约 70kN/cm<sup>2</sup>,优选约 20-约 60kN/cm<sup>2</sup> 的压力下压片来进行。

[0152] 湿法压片的制备方法优选为 JP-A-5-271054 等中所述的方法。还可以通过润湿后干燥来制备。所述方法优选为 JP-A-9-48726、JP-A-8-291051 等中所述的方法。即,其通过在压片前后润湿并随后干燥来有效提高硬度。

[0153] 原材料粉末和颗粒可以在室温冲压,或者可以在不低于室温的温度(约 25°C - 约 40°C)加热压片。在本说明书中,所述“室温”是指对普通片剂制备进行压片的室内温度,其通常为约 20°C - 约 25°C。

[0154] 所述“干燥”可以通过任一通常用于干燥制剂的方法进行,例如真空干燥,流化床干燥等。

[0155] 本发明的片剂(I)和片剂(II)还任选包含添加剂作为除了“细粒(i)”和“细粒(ii)”以外的组分。

[0156] 作为与细粒混合的添加剂,例如可以使用水溶性糖醇、结晶纤维素或低取代羟丙基纤维素(下文称为 L-HPC)。可以通过另外加入和混合粘合剂、酸化剂、发泡剂、人工甜味剂、调味剂、润滑剂、着色剂、赋形剂、崩解剂等,然后压片所述混合物,制备口腔崩解片剂。

[0157] 所述水溶性糖醇是指以下糖醇:当将 1g 所述糖醇加入水中然后在 20°C 每 5 分钟剧烈振摇 30 秒,在约 30 分钟内需要少于 30ml 水以溶解。

[0158] 所述“水溶性糖醇”的实例包括甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、氢化淀粉的水解产物,木糖醇,还原帕拉金糖(reduced palatinose)、赤藓糖醇等。所述“水溶性糖醇”的优选实例包括甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、赤藓糖醇,更优选甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇,更优选甘露糖醇、赤藓糖醇。所述水溶性糖醇可以为两种或更多种以合适比例的混合物。赤藓糖醇通常通过发酵葡萄糖原材料与酵母等制备。在本发明中,使用粒度不超过 50 目的赤藓糖醇。所述赤藓糖醇可市场上获得(Nikken Chemicals Co., Ltd. 等)。所述“水溶性糖醇”的量通常为约 3 至约 50 重量份,优选约 5 至约 40 重量份,基于 100 重量份的总制剂。

[0159] 所述“结晶纤维素”可以通过部分解聚  $\alpha$ -纤维素然后纯化获得。所述“结晶纤维素”还包括微晶纤维素。所述结晶纤维素的具体实例包括 Ceolus KG-1000、Ceolus KG-802、CEOLUS PH-101、CEOLUS PH-102、CEOLUS PH-301、CEOLUS PH-302、CEOLUS UF-702、CEOLUS UF-711。优选 CEOLUS KG-802 和 CEOLUS UF-711。这些结晶纤维素可以单独使用或两种或更多种组合使用。这些结晶纤维素可市场上获得(Asahi Kasei Corporation)。所述结晶纤维素可以以约 3 至约 50 重量份,优选约 5 至约 40 重量份,最优选约 5 至约 20 重量份的

量掺入 100 重量份总制剂。

[0160] 作为所述“低取代羟丙基纤维素”，可以提及 LH-11、LH-21、LH-22、LH-B1、LH-31、LH-32 和 LH-33。所述 L-HPC 可以作为市售产品 [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. 生产] 获得。所述低取代羟丙基纤维素可以以每 100 重量份总制剂约 1-约 50 重量份，优选约 3-约 40 重量份，最优选约 3-约 20 重量份的比例加入。具有 HPC 基团含量 5.0-7.0wt% 或 7.0-9.9% 的用作细粒以外的添加剂的所述 L-HPC 以每 100 重量份总制剂通常为约 1-约 50 重量份，优选约 1-约 40 重量份，更优选约 1-约 20 重量份的比例加入，以获得在口腔中的充分崩解性质和充分制剂强度。

[0161] 所述粘合剂的实例包括羟丙基纤维素、HPMC、结晶纤维素、预胶凝淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉末、明胶、支链淀粉等。两种或更多种这些粘合剂可以以合适比例作为混合物使用。

[0162] 所述酸化剂的实例包括柠檬酸（无水柠檬酸）、酒石酸和苹果酸。

[0163] 所述发泡剂的实例包括碳酸氢钠。优选地，本发明的制备不包含发泡剂。

[0164] 所述人工甜味剂的实例包括糖精钠、甘草酸二钾、阿斯巴甜、三氯半乳糖、乙酰舒泛-K、甜叶菊和奇甜蛋白。

[0165] 所述调味剂可为合成或天然调味剂，其实例包括柠檬、柠檬莱姆 (lemon lime)、橙、薄荷醇和草莓等。

[0166] 所述润滑剂的实例包括硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石粉和硬脂酸。

[0167] 所述着色剂的实例包括食用染料如食品 Yellow No. 5、食品 Red No. 2 和食品 Blue No. 2；食用色淀类染料、氧化铁和黄色氧化铁。

[0168] 所述赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露醇（ $\beta$ -D-甘露醇等）、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸、二氧化钛等。

[0169] 所述崩解剂的实例包括交聚维酮 [ISP Inc. (USA) 或 BASF (德国) 生产]、交联羧甲基纤维素钠 (FMC-Asahi Kasei Corporation) 和羟甲基纤维素钙 (GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.)、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠 (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.) 和玉米淀粉。优选使用交聚维酮。两种或更多种这些崩解剂可以以合适比例作为混合物使用。例如，交聚维酮可以单独使用或与其它崩解剂组合使用。所述交聚维酮可为称为 1-乙烷基-2-吡咯烷酮均聚物的任一交联聚合物，包括聚乙烯聚吡咯烷酮 (PVPP) 和 1-乙烷基-2-吡咯烷酮均聚物，并且通常地，使用分子量为 1,000,000 或更大的交聚维酮。市售交聚维酮的具体实例包括交联聚维酮、Kollidon CL [BASF (Germany) 生产]、Polyplasdone XL、Polyplasdone XL-10、INF-10 [ISP Inc. (USA) 生产]、聚乙烯吡咯烷酮、PVPP、1-乙烷基-2-吡咯烷酮均聚物等。所述崩解剂以例如约 0.1 至约 20 重量份，优选约 1 至约 15 重量份，更优选约 2 至约 10 重量份的量使用，基于 100 重量份总制剂。

[0170] 本发明的口腔崩解片剂具有约 6.5-约 20mm，优选约 8-约 14mm 的直径，以方便给药操作。在另一实施方式中，本发明的口腔崩解片剂具有约 6.5-约 20mm，优选约 8-约 15mm 的直径，以方便给药操作。

[0171] 本发明的口腔崩解片剂具有不超过约 1000mg，优选约 300-约 900mg 的总重量，当其含有 30mg 药物活性成分时。

[0172] 本发明的口腔崩解片剂的口腔崩解时限（在健康成年男女的口腔中，固体制剂仅

由唾液完全崩解的时间)通常在约 90 秒,优选约 1 分钟,更优选约 5 至约 50 秒内。

[0173] 本发明的口腔崩解片剂在水中的崩解时限通常在约 90 秒,优选约 1 分钟内。

[0174] 本发明的口腔崩解片剂的硬度(片剂硬度测试仪测试值)通常为约 10N 至约 150N(约 1kg 至约 15kg)。

[0175] 本发明的口腔崩解片剂不用水或用水给药。给药方法的实例包括(1)包括将本发明的片剂放入口中但不吞咽所述片剂,然后用少量水或口腔中的唾液(不用水)溶解或崩解所述片剂的方法,和(2)包括用水吞咽本发明的片剂的方法。或者,本发明的片剂可以用水溶解或崩解,然后给药。

[0176] 虽然本发明的口腔崩解片剂的剂量随症状的严重性、患者的年龄、性别和体重、给药时间和间隔、活性成分的类型等变化,但是其可为任何剂量,只要所述药物活性成分的剂量是有效量。另外,本发明的口腔崩解片剂可以每天给药一次或每天 2-3 次。

[0177] 本发明的口腔崩解片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、佐-埃综合征等)、胃炎、侵蚀性食管炎、有症状的胃食管反流病(有症状的 GERD)等;可用于消除幽门螺杆菌或帮助消除幽门螺杆菌(*H. pylori*);用于抑制由于消化性溃疡、急性应激溃疡或出血性胃炎引起的上消化道出血;用于抑制由于侵入性应激(由于手术后需要集中控制的大手术、或脑血管障碍、头部外伤、多器官衰竭或需要加强监护的大面积烧伤而导致的应激)引起的上消化道出血;用于治疗和预防由非甾体抗炎剂而引起的溃疡;用于治疗和预防手术后应激引起的胃酸过多和溃疡;用于麻醉之前的给药等。对于成人(60kg 体重),兰索拉唑或其旋光异构体的剂量为约 0.5 至约 1500mg/天,优选为约 5 至约 500mg/天,更优选为约 5 至约 150mg/天。

[0178] 本发明的口腔崩解片剂可以口服给予哺乳动物(例如,人、猴、羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等),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、佐-埃综合征等)、胃炎、侵蚀性食管炎、有症状的胃食管反流病(有症状的 GERD)等。

[0179] 兰索拉唑或其旋光体可以与其它药物(抗癌剂、抗菌剂等)组合使用。具体地,与选自红霉素抗生素(例如克拉霉素等)、青霉素抗生素(例如阿莫西林等)和咪唑化合物(例如甲硝唑等)的抗菌剂组合使用可提供根除幽门螺杆菌的优异效果。

[0180] 在本发明的口腔崩解片剂中,需要控制释放制剂,其在 0.5 小时内获得胃中不低于 4 的平均 pH,并维持胃中的 pH 不低于 4 达 14 小时或更长时间。

[0181] 本发明的口腔崩解片剂为,例如,包括 R- 兰索拉唑或其盐作为药物活性成分的制剂,其在约 5 至约 8 小时内达到最大血药浓度,并将 100ng/mL 或更大的血药浓度维持约 4 小时或更长,当口服给药 30mg 药物活性成分时。

[0182] 由于本发明的口腔崩解片剂显示防止细粒的破损,可以保持对酸不稳定的药物的耐酸性并根据需要控制所述药物活性成分的释放。由于其含有两种显示所述药物活性成分不同释放性质的细粒,所述药物活性成分的释放可以控制长时间。因此,可以更长时间地维持治疗有效浓度,可以降低给药频率,并且确保在低剂量下的治疗有效性和降低血药浓度升高导致的副作用。另外,由于其在口腔中显示优异的崩解性质,其为方便老人和儿童服用甚至不用水的口腔崩解片剂。另外,本发明的口腔崩解片剂可以防止制备期间细粒的聚集,并含有具有优异硬度的细粒。因此,其还可以应用于工业大规模生产。

## 实施例

[0183] 本发明通过参考制备例、参考例、实施例、对比例和实验例更详细地解释如下，其不构成对本发明的限制。

[0184] 用于以下制备例、参考例、实施例和对比例的添加剂（例如，甘露糖醇、三氯半乳糖）为日本药典第 15 版或日本药用赋形剂 2003 的相应产品。在以下制备例和参考例中，化合物 X 为 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。在制备例、参考例、实施例和对比例中获得的细粒、颗粒和制剂的性质通过以下测试方法测定。

[0185] (1) 溶出测试

[0186] 通过以下任一方法使用转篮法 (USP 装置 1 方法) 或流通池法 (USP 装置 4 方法) 进行溶出测试。在转篮法中, 使用 Toyama Sangyo CO., LTD. 生产的溶出测试仪, 在流通池法中, 使用 SOTAX 生产的溶出测试仪。

[0187] 测试方法 (1) 转篮法

[0188] 在耐酸性测试 (0.1N HCl, 150rpm, 500mL, 1 小时) 后, 进行缓冲液测试 (50mM 磷酸盐缓冲液 (pH6.0), 含 5mM Tween20, 150rpm, 900mL)。

[0189] 测试方法 (2) 转篮法

[0190] 在耐酸性测试 (0.1N HCl, 150rpm, 500mL, 1 小时) 后, 进行缓冲液测试 (50mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.2), 含 5mM Tween20, 150rpm, 900mL)。

[0191] 测试方法 (3) 流通池法

[0192] 在耐酸性测试 (0.1N HCl, 16mL/分钟, 30 分钟) 后, 连续进行缓冲液测试 (1) (50mM 磷酸盐缓冲液 (pH6.0), 含 0.5mM 十二烷基硫酸钠, 16mL/分钟, 54 分钟) 和缓冲液测试 (2) (50mM 磷酸盐缓冲液 (pH7.0), 含 0.5mM 十二烷基硫酸钠, 16mL/分钟)。

[0193] (2) 硬度测试

[0194] 通过使用片剂硬度测试仪 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 生产) 测量片剂硬度。所述测试运行 10 次并取平均值。

[0195] (3) 在口腔中的崩解测试

[0196] 测量了片剂在口腔 (仅用唾液) 中完全崩解所需的时间。三名受试者接受了所述测试并取平均值。

[0197] (4) 崩解测试

[0198] 通过片剂崩解测试仪 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 生产) 测量崩解时限。所述测试运行 6 次并取平均值。

[0199] 制备例 1

[0200] 含有药物活性成分的细粒的制备

[0201] 将羟丙基纤维素 (360g) 溶于纯净水 (4680g), 并将低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散于该溶液中。将化合物 X (1080g) 均匀分散于所得分散液中, 得到包衣溶液。将乳糖 / 结晶纤维素球 (Nonpareil 105T, 900g) 用预定量 (5550g) 含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 包衣, 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX Corporation 生产) 进行。所述包衣条件为: 进口空气温度约 85°C, 喷雾空气压力约 0.25MPa, 喷雾空气体积约 80Nl/分钟, 进口空气体积约 0.7m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约

500rpm, 喷雾速率约 15g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0202] [ 含有药物活性成分的细粒 (85mg) 的组成 ]

[0203]

乳糖/结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙基纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0204] 制备例 2

[0205] 经中间层包衣的细粒的制备

[0206] 将制备例 1 中获得的含有药物活性成分的细粒通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 252g) 和甘露糖醇 (252g) 于纯净水 (2700g) 中, 并分散二氧化钛 (108g)、滑石粉 (108g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 于获得的溶液中制备。制备例 1 中获得的含有药物活性成分的细粒 (2550g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (3000g) 中间层包衣溶液 (3600g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 85℃, 喷雾空气压力约 0.35MPa, 喷雾空气体积约 100Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 18g/ 分钟, 喷雾位置底部。包衣完成后, 然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃ 干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛 (round sieve) 得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 150 μ m-350 μ m。

[0207] [ 中间层包衣的细粒 (110mg) 的组成 ]

[0208]

包含药物活性成分的细粒(制备例 1)	85 mg
羟丙甲纤维素	7 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
滑石粉	3 mg
二氧化钛	3 mg
甘露糖醇	7 mg
总计	110 mg

[0209] 制备例 3

[0210] 经中间层包衣的细粒的制备

[0211] 将制备例 1 中获得的含有药物活性成分的细粒通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有

以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 504g) 和甘露糖醇 (504g) 于纯净水 (5400g) 中, 并分散二氧化钛 (216g)、滑石粉 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 于获得的溶液中制备。制备例 1 中获得的含有药物活性成分的细粒 (2550g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (6000g) 中间层包衣溶液 (7200g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 85℃, 喷雾空气压力约 0.35MPa, 喷雾空气体积约 100Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 18g/分钟, 喷雾位置底部。包衣完成后, 然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃ 干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 150 μm-350 μm。

[0212] [中间层包衣的细粒 (110mg) 的组成]

[0213]

包含药物活性成分的细粒(制备例 1)	85 mg
羟丙甲纤维素	14 mg
低取代羟丙基纤维素	10 mg
滑石粉	6 mg
二氧化钛	6 mg
甘露糖醇	14 mg
总计	135 mg

[0214] 制备例 4

[0215] 控制释放细粒的制备

[0216] 将纯净水 (3474.5g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (29.55g)、单硬脂酸甘油酯 (73.87g)、柠檬酸三乙酯 (246.5g)、黄色氧化铁 (2.373g) 和氧化铁 (2.373g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (410.4g) 和柠檬酸 (1.231g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (3694g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1282.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (6942g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (7934g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 80℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 19g/分钟, 喷雾位置底部。

[0217] [控制释放细粒 (68.549mg) 的组成]

[0218]

	中间层包衣的细粒(制备例 3)	33.75 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	24.3 mg
	丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	2.7 mg
	吐温 80	0.648 mg
	单硬脂酸甘油酯	1.62 mg
[0219]	柠檬酸三乙酯	5.4 mg
	柠檬酸	0.027 mg
	黄色氧化铁	0.052 mg
	氧化铁	0.052 mg
	总计	68.549 mg

[0220] 制备例 5

[0221] 控制释放细粒的制备

[0222] 将纯净水 (4343.3g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (36.94g)、单硬脂酸甘油酯 (92.34g)、柠檬酸三乙酯 (307.8g)、黄色氧化铁 (2.966g) 和氧化铁 (2.966g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (513g) 和柠檬酸 (1.539g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (4617g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1282.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (8678g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (9918g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 80 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 19g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0223] [控制释放细粒 (77.25mg) 的组成]

[0224]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	33.75 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	30.375 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	3.375 mg
吐温 80	0.81 mg
单硬脂酸甘油酯	2.025 mg
柠檬酸三乙酯	6.75 mg
柠檬酸	0.03375 mg
黄色氧化铁	0.065 mg
氧化铁	0.065 mg
总计	77.25 mg

[0225] 制备例 6

[0226] 控制释放细粒的制备

[0227] 将纯净水 (5212.2g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (44.32g)、单硬脂酸甘油酯 (110.81g)、柠檬酸三乙酯 (369.4g)、黄色氧化铁 (3.56g) 和氧化铁 (3.56g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (615.6g) 和柠檬酸 (1.847g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (5540g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1282.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (10414g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (11901g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 80 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl / 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 19g / 分钟, 喷雾位置底部。

[0228] [控制释放细粒 (85.95mg) 的组成]

[0229]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	33.75 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	36.45 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	4.05 mg
吐温 80	0.972 mg
单硬脂酸甘油酯	2.43 mg
柠檬酸三乙酯	8.1 mg
柠檬酸	0.0405 mg
黄色氧化铁	0.078 mg
氧化铁	0.078 mg
总计	85.95 mg

[0230] 制备例 7

[0231] 控制释放细粒的制备

[0232] 将纯净水 (6080g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (51.71g)、单硬脂酸甘油酯 (129.28g)、柠檬酸三乙酯 (430.9g)、黄色氧化铁 (4.153g) 和氧化铁 (4.153g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (718.2g) 和柠檬酸 (2.155g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (6464g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1282.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (12149g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (13885g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 80 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 19g/分钟, 喷雾位置底部。

[0233] [控制释放细粒 (94.65mg) 的组成]

[0234]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	33.75 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	42.525 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	4.725 mg
吐温 80	1.134 mg
单硬脂酸甘油酯	2.835 mg
柠檬酸三乙酯	9.45 mg
柠檬酸	0.04725 mg
黄色氧化铁	0.091 mg
氧化铁	0.091 mg
总计	94.65 mg

[0235] 制备例 8

[0236] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0237] 将甘露糖醇 (190g) 溶于纯净水 (1140g), 得到包衣溶液。将制备例 5 中获得的控制释放细粒 (2935.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (798g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1330g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 80°C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 17g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85°C 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛 (round sieve) 得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0238] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (80.25mg) 的组成 ]

[0239] 控制释放细粒 ( 制备例 5) 77.25mg

[0240] 甘露糖醇 3.0mg

[0241] 总计 80.25mg

[0242] 制备例 9

[0243] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0244] 将甘露糖醇 (190g) 溶于纯净水 (1140g), 得到包衣溶液。将制备例 7 中获得的控制释放细粒 (3596.6g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产, 5% 增加装载量) 经预定量 (798g) 上述包衣溶液 (1330g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 80°C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 17g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85°C 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0245] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (97.65mg) 的组成 ]

[0246] 控制释放细粒 ( 制备例 7) 94.65mg

[0247] 甘露糖醇 3.0mg

[0248] 总计 97.65mg

[0249] 制备例 10

[0250] 控制释放细粒的制备

[0251] 将纯净水 (275.78g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (2.734g)、单硬脂酸甘油酯 (6.834g)、聚乙二醇 (11.39g)、黄色氧化铁 (0.2025g) 和氧化铁 (0.2025g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (37.97g) 和柠檬酸 (0.1139g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (341.7g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 5 中获得的控制释放细粒 (2317.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (474g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (677g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 80℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 19g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0252] [ 控制释放细粒 (80.26mg) 的组成 ]

[0253]

控制释放细粒(制备例 5)	77.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	2.2781 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.2531 mg
吐温 80	0.0608 mg
单硬脂酸甘油酯	0.1519 mg
聚乙二醇	0.2531 mg
柠檬酸	0.0025 mg
黄色氧化铁	0.0045 mg
氧化铁	0.0045 mg
总计	80.26 mg

[0254] 制备例 11

[0255] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0256] 将甘露糖醇 (150g) 溶于纯净水 (900g), 得到包衣溶液。将制备例 10 中获得的控制释放细粒 (2407.8g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (630g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1050g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 80℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 17g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃ 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0257] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (83.26mg) 的组成 ]

[0258] 控制释放细粒 (制备例 10) 80.26mg

[0259] 甘露糖醇 3.0mg

[0260] 总计 83.26mg

[0261] 参考例 1

[0262] 控制释放细粒的制备

[0263] 将纯净水 (677.6g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (5.775g)、单硬脂酸甘油酯 (14.44g) 和柠檬酸三乙酯 (28.875g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (962.5g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (577.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREXCORPORATION 生产) 经预定量 (1013.5g) 上述包衣溶液 (1689.2g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 40℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0264] [控制释放细粒 (111.4575mg) 的组成]

[0265]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	24.75 mg
吐温 80	0.495 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2375 mg
柠檬酸三乙酯	2.475 mg
总计	111.4575 mg

[0266] 参考例 2

[0267] 控制释放细粒的制备

[0268] 将纯净水 (677.6g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (5.775g)、单硬脂酸甘油酯 (14.44g) 和柠檬酸三乙酯 (28.875g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (962.5g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (399.85g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREXCORPORATION 生产) 经预定量 (1481.3g) 上述包衣溶液 (1689.2g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 40℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0269] [控制释放细粒 (130.7625mg) 的组成]

[0270]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	41.25 mg
吐温 80	0.825 mg
单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
柠檬酸三乙酯	4.125 mg
总计	130.7625 mg

[0271] 参考例 3

[0272] 控制释放细粒的制备

[0273] 将纯净水 (216.83g) 加热至 80°C, 并将吐温 80 (1.848g)、单硬脂酸甘油酯 (4.62g) 和柠檬酸三乙酯 (9.24g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (308.0g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 2 中获得的控制释放细粒 (209.22g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经预定量 (231.66g) 上述包衣溶液 (540.54g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33°C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 2.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0274] [控制释放细粒 (159.72mg) 的组成]

[0275]

控制释放细粒(参考例 2)	130.7625 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	24.75 mg
吐温 80	0.495 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2375 mg
柠檬酸三乙酯	2.475 mg
总计	159.72 mg

[0276] 制备例 12

[0277] 控制释放细粒的制备

[0278] 将纯净水 (216.83g) 加热至 80°C, 并将吐温 80 (1.848g)、单硬脂酸甘油酯 (4.62g) 和柠檬酸三乙酯 (9.24g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (308.0g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 2 中获得的控制释放细粒 (192.85g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经预定量 (374.0g) 上述包衣溶液 (540.54g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33°C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 2.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0279] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 38.6 μm。

[0280] [ 控制释放细粒 (179.025mg) 的组成 ]

[0281]

控制释放细粒(参考例 2)	130.7625 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	41.25 mg
吐温 80	0.825 mg
单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
柠檬酸三乙酯	4.125 mg
总计	179.025 mg

[0282] 制备例 13

[0283] 控制释放细粒的制备

[0284] 将纯净水 (216.83g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (1.848g)、单硬脂酸甘油酯 (4.62g) 和柠檬酸三乙酯 (9.24g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (308.0g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 2 中获得的控制释放细粒 (178.24g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经预定量 (505.58g) 上述包衣溶液 (540.54g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 2.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0285] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 44.5 μm。

[0286] [ 控制释放细粒 (198.33mg) 的组成 ]

[0287]

控制释放细粒(参考例 2)	130.7625 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	57.75 mg
吐温 80	1.155 mg
单硬脂酸甘油酯	2.8875 mg
柠檬酸三乙酯	5.775 mg
总计	198.33 mg

[0288] 制备例 14

[0289] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0290] 将甘露糖醇 (13.6g) 溶于纯净水 (77.1g), 得到包衣溶液。将制备例 13 中获得的控制释放细粒 (317.328g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (90.7g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 45℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0291] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (206.83mg) 的组成]

[0292] 控制释放细粒 (制备例 13) 198.33mg

[0293] 甘露糖醇 8.5mg

[0294] 总计 206.83mg

[0295] 制备例 15

[0296] 控制释放细粒的制备

[0297] 将纯净水 (2297.7g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (19.46g)、单硬脂酸甘油酯 (48.66g)、柠檬酸三乙酯 (97.32g)、黄色氧化铁 (1.708g) 和氧化铁 (1.708g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (3244g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (901.1g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (4997g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (5710g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。

[0298] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 38.1 μm。

[0299] [控制释放细粒 (208.19mg) 的组成]

[0300]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	91.125 mg
吐温 80	1.8225 mg
单硬脂酸甘油酯	4.55625 mg
柠檬酸三乙酯	9.1125 mg
黄色氧化铁	0.1599 mg
氧化铁	0.1599 mg
总计	208.19 mg

[0301] 制备例 16

[0302] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0303] 将甘露糖醇 (133.5g) 溶于纯净水 (801g), 得到包衣溶液。将制备例 15 中获得的控制释放细粒 (1852.8g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (560.7g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (934.5g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0304] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (217.2mg) 的组成]

[0305] 控制释放细粒 (制备例 15) 208.19mg

[0306] 甘露糖醇 9.0mg

[0307] 总计 217.2mg

[0308] 制备例 17

[0309] 控制释放细粒的制备

[0310] 将纯净水 (2807.8g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (23.79g)、单硬脂酸甘油酯 (59.47g)、柠檬酸三乙酯 (118.9g)、黄色氧化铁 (2.088g) 和氧化铁 (2.088g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (3965g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (901.1g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (6107g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (6979g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 9g/分钟, 喷雾位置底部。

[0311] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 44.7 μm。

[0312] [控制释放细粒 (231.95mg) 的组成]

[0313]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	111.375 mg
吐温 80	2.228 mg
单硬脂酸甘油酯	5.569 mg
柠檬酸三乙酯	11.138 mg
黄色氧化铁	0.195 mg
氧化铁	0.195 mg
总计	231.95 mg

[0314] 制备例 18

[0315] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0316] 将甘露糖醇 (140.9g) 溶于纯净水 (845.5g), 得到包衣溶液。将制备例 17 中获得的控制释放细粒 (2064.3g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (591.9g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (986.4g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0317] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (241.45mg) 的组成]

[0318] 控制释放细粒 (制备例 17) 231.95mg

[0319] 甘露糖醇 9.5mg

[0320] 总计 241.45mg

[0321] 制备例 19

[0322] 控制释放细粒的制备

[0323] 将纯净水 (435.22g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (4.315g)、单硬脂酸甘油酯 (10.786g)、聚乙二醇 (17.98g)、黄色氧化铁 (0.3195g) 和氧化铁 (0.3195g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (59.92g) 和柠檬酸 (0.1798g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (EudragitL30D-55) (539.3g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 15 中获得的控制释放细粒 (1852.8g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (374g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1068g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0324] [ 控制释放细粒 (216.19mg) 的组成 ]

[0325]

[0326]	控制释放细粒(制备例 15)	208.19 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	6.06 mg
	丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.673 mg
	吐温 80	0.162 mg
	单硬脂酸甘油酯	0.404 mg
	聚乙二醇	0.673 mg
	柠檬酸	0.007 mg
	黄色氧化铁	0.012 mg
	氧化铁	0.012 mg
	总计	216.19 mg

[0327] 制备例 20

[0328] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0329] 将甘露糖醇 (118.7g) 溶于纯净水 (712g), 得到包衣溶液。将制备例 19 中获得的控制释放细粒 (1924g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (498.4g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (830.7g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 12g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85 °C 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0330] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (224.19mg) 的组成 ]

[0331] 控制释放细粒 ( 制备例 19) 216.19mg

[0332] 甘露糖醇 8mg

[0333] 总计 224.19mg

[0334] 制备例 21

[0335] 控制释放细粒的制备

[0336] 将纯净水 (482.625g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (4.455g)、单硬脂酸甘油酯 (11.1375g) 和柠檬酸三乙酯 (11.1375g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (371.25g) 和柠檬酸 (1.1138g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (371.25g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (742.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (1252.97g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 30 °C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0337] [控制释放细粒 (110.34375mg) 的组成]

[0338]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	12.375 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	12.375 mg
吐温 80	0.495 mg
单硬脂酸甘油酯	1.2375 mg
柠檬酸三乙酯	1.2375 mg
柠檬酸	0.12375 mg
总计	110.34375 mg

[0339] 制备例 22

[0340] 控制释放细粒的制备

[0341] 将纯净水 (248.18g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (2.1152g)、单硬脂酸甘油酯 (5.288g) 和柠檬酸三乙酯 (10.576g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (352.5333g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 21 中获得的控制释放细粒 (220.6875g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (618.696g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33 °C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0342] [控制释放细粒 (172.21mg) 的组成]

[0343]

控制释放细粒(制备例 21)	110.34 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	52.88 mg
吐温 80	1.0576 mg
单硬脂酸甘油酯	2.644 mg
柠檬酸三乙酯	5.288 mg
总计	172.21 mg

[0344] 制备例 23

[0345] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0346] 将甘露糖醇 (16g) 溶于纯净水 (90.67g), 得到包衣溶液。将制备例 22 中获得的控制释放细粒 (344.43g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (106.67g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 45℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0347] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (180.21mg) 的组成]

[0348] 控制释放细粒 (制备例 22) 172.21mg

[0349] 甘露糖醇 8.0mg

[0350] 总计 180.21mg

[0351] 制备例 24

[0352] 控制释放细粒的制备

[0353] 将纯净水 (625.625g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (5.775g)、单硬脂酸甘油酯 (14.4375g) 和柠檬酸三乙酯 (14.4375g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (481.25g) 和柠檬酸 (1.4438g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (481.25g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (577.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (1624.2g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 30℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0354] [控制释放细粒 (128.91mg) 的组成]

[0355]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	20.625 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	20.625 mg
吐温 80	0.825 mg
单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
柠檬酸三乙酯	2.0625 mg
柠檬酸	0.20625 mg
总计	128.91 mg

[0356] 制备例 25

[0357] 控制释放细粒的制备

[0358] 将纯净水 (274.42g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (2.3388g)、单硬脂酸甘油酯 (5.8470g) 和柠檬酸三乙酯 (11.694g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (389.8g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 24 中获得的控制释放细粒 (257.81g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (684.1g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/ 分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0359] [ 控制释放细粒 (197.32mg) 的组成 ]

[0360]

[0361] 控制释放细粒(制备例 24)	128.91 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	58.47 mg
吐温 80	1.1694 mg
单硬脂酸甘油酯	2.9235 mg
柠檬酸三乙酯	5.847 mg
总计	197.32 mg

[0362] 制备例 26

[0363] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0364] 将甘露糖醇 (17g) 溶于纯净水 (96.3g), 得到包衣溶液。将制备例 25 中获得的控制释放细粒 (394.63g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (113.3g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 45℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/ 分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0365] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (205.82mg) 的组成]

[0366] 控制释放细粒 (制备例 25) 197.32mg

[0367] 甘露糖醇 8.5mg

[0368] 总计 205.82mg

[0369] 制备例 27

[0370] 控制释放细粒的制备

[0371] 将纯净水 (726.88g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (6.6g)、单硬脂酸甘油酯 (16.5g) 和柠檬酸三乙酯 (19.8g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (440g) 和柠檬酸 (1.32g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30) (660g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (480.92g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (1395.34g) 上述包衣溶液 (1871.1g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 30℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0372] [控制释放细粒 (119.92mg) 的组成]

[0373]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	19.8 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	13.2 mg
吐温 80	0.66 mg
单硬脂酸甘油酯	1.65 mg
柠檬酸三乙酯	1.98 mg
柠檬酸	0.132 mg
总计	119.92 mg

[0374] 制备例 28

[0375] 控制释放细粒的制备

[0376] 将纯净水 (176.85g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (1.5072g)、单硬脂酸甘油酯 (3.768g) 和柠檬酸三乙酯 (7.5361g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (251.2g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 27 中获得的控制释放细粒 (160.1g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, FreundCorporation 生产) 经上述包衣溶液 (440.86g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 2.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0377] [控制释放细粒 (185.97mg) 的组成]

[0378]

	控制释放细粒(制备例 27)	119.92 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	56.45 mg
[0379]	吐温 80	1.129 mg
	单硬脂酸甘油酯	2.8225 mg
	柠檬酸三乙酯	5.645 mg
	总计	185.97 mg

[0380] 制备例 29

[0381] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0382] 将甘露糖醇 (11.3g) 溶于纯净水 (64.3g), 得到包衣溶液。将制备例 28 中获得的控制释放细粒 (248.27g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (75.6g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 45°C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50°C 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0383] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (194.47mg) 的组成]

[0384] 控制释放细粒 (制备例 28) 185.97mg

[0385] 甘露糖醇 8.5mg

[0386] 总计 194.47mg

[0387] 制备例 30

[0388] 控制释放细粒的制备

[0389] 将纯净水 (831.11g) 加热至 80°C, 并将吐温 80 (7.425g)、单硬脂酸甘油酯 (18.5625g) 和柠檬酸三乙酯 (25.9875g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (371.25g) 和柠檬酸 (1.1138g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (866.25g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (742.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (2121.69g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 30°C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0390] [控制释放细粒 (129.65mg) 的组成]

[0391]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	28.875 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	12.375 mg
吐温 80	0.825 mg
单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
柠檬酸三乙酯	2.8875 mg
柠檬酸	0.12375 mg
总计	129.65 mg

[0392] 制备例 31

[0393] 控制释放细粒的制备

[0394] 将纯净水 (220.77g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (1.8816g)、单硬脂酸甘油酯 (4.704g) 和柠檬酸三乙酯 (9.4080g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (313.6g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 30 中获得的控制释放细粒 (207.438g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (550.368g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/ 分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0395] [控制释放细粒 (198.44mg) 的组成]

[0396]

控制释放细粒(制备例 30)	129.65 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	58.8 mg
吐温 80	1.176 mg
单硬脂酸甘油酯	2.94 mg
柠檬酸三乙酯	5.88 mg
总计	198.44 mg

[0397]

[0398] 制备例 32

[0399] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0400] 将甘露糖醇 (13.6g) 溶于纯净水 (77.1g), 得到包衣溶液。将制备例 31 中获得的控制释放细粒 (317.51g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (90.7g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 45℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/ 分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/ 分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0401] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (206.94mg) 的组成]

[0402] 控制释放细粒 (制备例 31) 198.44mg

[0403]	甘露糖醇	8.5mg
[0404]	总计	206.94mg

[0405] 制备例 33

[0406] 控制释放细粒的制备

[0407] 将纯净水 (1108.7g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (9.829g)、单硬脂酸甘油酯 (24.57g)、柠檬酸三乙酯 (34.4g)、黄色氧化铁 (0.8426g) 和氧化铁 (0.8426g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (491.5g) 和柠檬酸 (1.474g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1147g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (900.1g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (2466g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2819g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 42℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.3m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 8g/分钟, 喷雾位置底部。

[0408] [控制释放细粒 (154.1mg) 的组成]

[0409]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	32.25 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	13.82 mg
吐温 80	0.92 mg
单硬脂酸甘油酯	2.3 mg
柠檬酸三乙酯	3.22 mg
柠檬酸	0.138 mg
黄色氧化铁	0.079 mg
氧化铁	0.079 mg
总计	154.1 mg

[0410] 制备例 34

[0411] 控制释放细粒的制备

[0412] 将纯净水 (1630g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (13.81g)、单硬脂酸甘油酯 (34.51g)、柠檬酸三乙酯 (69.03g)、黄色氧化铁 (1.211g) 和氧化铁 (1.211g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (2301g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 33 中获得的控制释放细粒 (1369.6g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (3544g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (4050g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.3m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。

[0413] [ 控制释放细粒 (230mg) 的组成 ]

[0414]

控制释放细粒(制备例 33)	154.1 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	64.71 mg
吐温 80	1.294 mg
单硬脂酸甘油酯	3.235 mg
柠檬酸三乙酯	6.471 mg
黄色氧化铁	0.1136 mg
氧化铁	0.1136 mg
总计	230 mg

[0416] 制备例 35

[0417] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0418] 将甘露糖醇 (133.4g) 溶于纯净水 (800.1g), 得到包衣溶液。将制备例 34 中获得的控制释放细粒 (2044.7g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (560g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (933.5g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.3m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 11g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃ 干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0419] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (239mg) 的组成 ]

[0420] 控制释放细粒 (制备例 34) 230mg

[0421] 甘露糖醇 9mg

[0422] 总计 239mg

[0423] 参考例 4

[0424] 控制释放细粒的制备

[0425] 将纯净水 (379.24g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (1.0395g) 和单硬脂酸甘油酯 (2.5988g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (173.25g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (742.5g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREX CORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (556.13g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 30℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0426] [ 控制释放细粒 (88.67925mg) 的组成 ]

[0427]

中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	5.775 mg
吐温 80	0.1155 mg
单硬脂酸甘油酯	0.28875 mg
总计	88.67925 mg

[0428] 参考例 5

[0429] 控制释放细粒的制备

[0430] 将纯净水 (259.4g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (2.2109g)、单硬脂酸甘油酯 (5.5272g) 和柠檬酸三乙酯 (11.0544g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (368.48g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 4 中获得的控制释放细粒 (212.83g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (646.68g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0431] [控制释放细粒 (142.57mg) 的组成]

[0432]

控制释放细粒(参考例 4)	88.67925 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	46.06 mg
吐温 80	0.9212 mg
单硬脂酸甘油酯	2.303 mg
柠檬酸三乙酯	4.606 mg
总计	142.57 mg

[0433] 参考例 6

[0434] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0435] 将甘露糖醇 (16.8g) 溶于纯净水 (95.2g), 得到包衣溶液。将参考例 5 中获得的控制释放细粒 (342.17g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (112g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 50℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 3.0g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0436] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (149.57mg) 的组成]

[0437] 控制释放细粒 (参考例 5) 142.57mg

[0438] 甘露糖醇 7.0mg

[0439] 总计 149.57mg

[0440] 参考例 7

[0441] 控制释放细粒的制备

[0442] 将纯净水 (715g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (6.6g)、单硬脂酸甘油酯 (16.5g) 和柠檬酸三乙酯 (16.5g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (550g) 和柠檬酸 (1.65g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (550g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 2 中获得的中间层包衣的细粒 (660g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-01, POWREX CORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (1856.25g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 30℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 90Nl/分钟, 进口空气体积约 0.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 4g/分钟, 喷雾位置底部。

[0443] [控制释放细粒 (128.91mg) 的组成]

[0444]

	中间层包衣的细粒(制备例 2)	82.5 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	20.625 mg
[0445]	丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	20.625 mg
	吐温 80	0.825 mg
	单硬脂酸甘油酯	2.0625 mg
	柠檬酸三乙酯	2.0625 mg
	柠檬酸	0.20625 mg
	总计	128.91 mg

[0446] 参考例 8

[0447] 控制释放细粒的制备

[0448] 将纯净水 (219.5g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (1.871g)、单硬脂酸甘油酯 (4.6776g) 和柠檬酸三乙酯 (9.3552g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (EudragitFS30D) (311.84g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 7 中获得的控制释放细粒 (206.25g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, FreundCorporation 生产) 经上述包衣溶液 (547.28g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 33℃, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 2.0g/分钟, 喷雾位置底部。

[0449] [控制释放细粒 (197.32mg) 的组成]

[0450]

控制释放细粒(参考例 7)	128.91 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	58.47 mg
吐温 80	1.1694 mg
单硬脂酸甘油酯	2.9235 mg
柠檬酸三乙酯	5.847 mg
总计	197.32 mg

[0451] 参考例 9

[0452] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0453] 将甘露糖醇 (13.6g) 溶于纯净水 (77.1g), 得到包衣溶液。将参考例 8 中获得的控制释放细粒 (315.71g) 通过使用翻转流化床包衣机 (SPIR-A-FLOW, Freund Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (90.7g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度约 50°C, 喷雾空气压力约 0.2MPa, 喷雾空气体积约 30Nl/分钟, BED 压力约 1.4MPa, 转子转动速率约 300rpm, 喷雾速率约 4.0g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 50°C 干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0454] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (205.82mg) 的组成]

[0455] 控制释放细粒 (参考例 8) 197.32mg

[0456] 甘露糖醇 8.5mg

[0457] 总计 205.82mg

[0458] 参考例 10

[0459] 含有药物活性成分的颗粒的制备

[0460] 将化合物 X (1327g)、碳酸镁 (972.4g)、砂糖 (4716g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 732g) 充分混合, 得到喷雾剂。将蔗糖 / 淀粉球形颗粒 (Nonpareil101, 2258g) 加入离心辊压制粒机 (CF-600S, Freund Corporation) 中并经预定量 (7169g) 上述喷雾剂 (7747.4g) 包衣, 同时喷雾羟丙基纤维素 (HPC-L, 26.18g) 溶液 (2w/w%), 得到含有药物活性成分的颗粒。获得的含有药物活性成分的颗粒在真空中在 40°C 干燥 16 小时, 并通过圆孔筛得到颗粒, 其粒度为 710 μm-1400 μm。

[0461] 所述包衣条件为: 喷雾空气体积约 40L/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 喷雾速率约 60g/分钟, 转子转动速率约 125rpm。

[0462] [含有药物活性成分的颗粒 (57.78mg) 的组成]

[0463]

蔗糖/淀粉球形颗粒(Nonpareil 101)	13.8 mg
化合物 X	7.5 mg
碳酸镁	5.5 mg
砂糖	26.68 mg
低取代羟丙基纤维素	4.14 mg
羟丙基纤维素	0.16 mg
总计	57.78 mg

[0464] 参考例 11

[0465] 经中间层包衣的颗粒的制备

[0466] 将参考例 10 中获得的含有药物活性成分的颗粒通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 1131g) 于纯净水 (20427g) 中, 并分散二氧化钛 (685.2g) 和滑石粉 (452.6g) 于获得的溶液中制备。将参考例 10 中获得的含有药物活性成分的颗粒 (15120g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (19840g) 所述中间层包衣溶液 (22695.8g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 60°C, 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 250Nl/分钟, 进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/分钟, 喷雾速率约 70g/分钟。包衣完成后, 获得的颗粒通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 710 μm-1400 μm。获得的颗粒在真空中在 40°C 干燥 16 小时。

[0467] [中间层包衣的细粒 (65mg) 的组成]

[0468]

含有药物活性成分的颗粒(参考例 10)	57.78 mg
羟丙甲纤维素	3.6 mg
滑石粉	1.44 mg
二氧化钛	2.18 mg
总计	65 mg

[0469] 参考例 12

[0470] 控制释放颗粒的制备

[0471] 将聚乙二醇 6000 (268.2g) 和吐温 80 (122.9g) 溶解于纯净水 (12693g) 中, 并将二氧化钛 (268.2g)、滑石粉 (810.3g) 和甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (8997g) 分散于获得的溶液中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 11 中获得的经中间层包衣的颗粒 (15270g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (20440g) 上述包衣溶液 (23159.6g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 60°C, 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 250Nl/分钟, 进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/分钟, 喷雾速率约 70g/分钟。获得的颗粒通过圆孔筛得到控制释放颗粒, 其粒度为 850 μm-1400 μm。获得的颗粒在真空中在 40°C 干燥 16 小时。

[0472] [ 控制释放细粒 (79.92mg) 的组成 ]

[0473]

中间层包衣的细粒(参考例 11)	65 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	9.66 mg
聚乙二醇 6000	0.96 mg
吐温 80	0.44 mg
二氧化钛	0.96 mg
滑石粉	2.9 mg
总计	79.92 mg

[0474] 参考例 13

[0475] 含有药物活性成分的颗粒的制备

[0476] 将化合物 X(3652g)、碳酸镁 (972g)、砂糖 (2394g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 729g) 充分混合, 得到喷雾剂。将蔗糖 / 淀粉球形颗粒 (Nonpareil101, 2250g) 加入离心辊压制粒机 (CF-600S, Freund Corporation) 并经预定量 (7173g) 上述喷雾剂 (7747g) 包衣, 同时喷雾羟丙基纤维素 (HPC-L, 27g) 溶液 (2w/w%) 得到含有药物活性成分的颗粒。获得的含有药物活性成分的颗粒在真空中在 40℃干燥 16 小时, 并通过圆孔筛得到颗粒, 其粒度为 710 μm-1400 μm。

[0477] 所述包衣条件为: 喷雾空气体积约 40L/ 分钟, 进口空气体积约 1.0m<sup>3</sup>/ 分钟, 喷雾速率约 60g/ 分钟, 转子转动速率约 125rpm。

[0478] [ 含有药物活性成分的颗粒 (189mg) 的组成 ]

[0479]

蔗糖/淀粉球形颗粒(Nonpareil 101)	45 mg
化合物 X	67.5 mg
碳酸镁	18 mg
砂糖	44.46 mg
低取代羟丙基纤维素	13.5 mg
羟丙基纤维素	0.54 mg
总计	189 mg

[0481] 参考例 14

[0482] 经中间层包衣的颗粒的制备

[0483] 将参考例 13 中获得的含有药物活性成分的颗粒通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 1135g) 于纯净水 (20420g) 中, 并分散二氧化钛 (679.7g) 和滑石粉 (455g) 于获得的溶液中制备。将参考例 13 中获得的含有药物活性成分的颗粒 (15120g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产)

经预定量 (19860g) 中间层包衣溶液 (22689.7g) 包衣。所述包衣条件为 :进口空气温度约 60℃, 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 250Nl/ 分钟, 进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/ 分钟, 喷雾速率约 70g/ 分钟。包衣完成后, 获得的颗粒通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 710 μ m-1400 μ m。获得的颗粒在真空中在 40℃干燥 16 小时。

[0484] [ 中间层包衣的细粒 (212.64mg) 的组成 ]

[0485]

含有药物活性成分的颗粒(参考例 13)	189 mg
羟丙甲纤维素	11.82 mg
滑石粉	4.74 mg
二氧化钛	7.08 mg
总计	212.64 mg

[0486] 参考例 15

[0487] 控制释放颗粒的制备

[0488] 将甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit S100, 4115g)、甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (Eudragit L100, 1373g) 和柠檬酸三乙酯 (547g) 溶解于纯净水 (7899g) 和 99% 乙醇 (71100g) 的混合溶液中, 并将滑石粉 (2743g) 分散于获得的溶液中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 14 中获得的经中间层包衣的颗粒 (15310g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREXCORPORATION 生产) 经预定量 (77160g) 上述包衣溶液 (87777g) 包衣。所述包衣条件为 :进口空气温度 55℃, 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 280Nl/ 分钟, 进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/ 分钟, 喷雾速率约 140g/ 分钟。获得的颗粒通过圆孔筛得到控制释放颗粒, 其粒度为 1000 μ m-1700 μ m。获得的颗粒在真空中在 40℃干燥 16 小时。

[0489] [ 控制释放细粒 (314.7mg) 的组成 ]

[0490]

中间层包衣的细粒(参考例 14)	212.64 mg
Eudragit S100	47.85 mg
Eudragit L100	15.96 mg
柠檬酸三乙酯	6.36 mg
滑石粉	31.89 mg
总计	314.7 mg

[0491] 参考例 16

[0492] 将参考例 12 中获得的颗粒 (79.92mg) 和参考例 15 中获得的颗粒 (104.9mg) 混合, 并加入滑石粉 (0.09mg) 和二氧化硅气凝胶 (0.09mg)。将混合物填充入 0 号 HPMC 胶囊中, 得到胶囊制剂。

[0493] 参考例 17

[0494] 含有药物活性成分的细粒的制备

[0495] 将羟丙基纤维素 (360g) 溶于纯净水 (4680g), 然后将甘露糖醇 (270g)、滑石粉 (270g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 180g) 和碳酸镁 (360g) 分散于该溶液中。将化合物 X (540g) 均匀分散于获得的分散液中, 得到包衣溶液。将乳糖 / 结晶纤维素球 (Nonpareil105T, 900g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX Corporation 生产) 经预定量 (5550g) 含化合物 X 的包衣溶液 (6660g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 85°C, 喷雾空气压力约 0.25MPa, 喷雾空气体积约 80Nl/分钟, 进口空气体积约 0.7m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 500rpm, 喷雾速率约 15g/分钟, 喷雾位置底部。

[0496] [含有药物活性成分的细粒 (85mg) 的组成]

[0497]

[0498]	乳糖/结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
	化合物 X	15 mg
	甘露糖醇	7.5 mg
	滑石粉	7.5 mg
	碳酸镁	10 mg
	低取代羟丙基纤维素	5 mg
	羟丙基纤维素	10 mg
	总计	85 mg

[0499] 参考例 18

[0500] 经中间层包衣的细粒的制备

[0501] 将参考例 17 中获得的含有药物活性成分的细粒通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 504g) 和甘露糖醇 (504g) 于纯净水 (5400g) 中, 并分散二氧化钛 (216g)、滑石粉 (216g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 360g) 于获得的溶液中制备。将参考例 17 中获得的含有药物活性成分的细粒 (2550g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREXCORPORATION 生产) 经预定量 (6000g) 中间层包衣溶液 (7200g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 85°C, 喷雾空气压力约 0.35MPa, 喷雾空气体积约 100Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 18g/分钟, 喷雾位置底部。包衣完成后, 然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85°C 干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 150 μm-350 μm。

[0502] [中间层包衣的细粒 (110mg) 的组成]

[0503]

	含有药物活性成分的细粒(参考例 17)	85 mg
	羟丙甲纤维素	14 mg
	低取代羟丙基纤维素	10 mg
	滑石粉	6 mg
	二氧化钛	6 mg
[0504]	甘露糖醇	14 mg
	总计	135 mg

[0505] 参考例 19

[0506] 控制释放细粒的制备

[0507] 将纯净水 (1715.5g) 加热至 80 °C, 并将吐温 80 (14.26g)、单硬脂酸甘油酯 (36.29g)、柠檬酸三乙酯 (72.58g)、黄色氧化铁 (2.16g) 和氧化铁 (2.16g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (2059g) 和甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (360g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将参考例 18 中获得的中间层包衣的细粒 (1215g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (3733g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (4262g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45 °C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl / 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 9g / 分钟, 喷雾位置底部。

[0508] [ 控制释放细粒 (107mg) 的组成 ]

[0509]

	中间层包衣的细粒(参考例 18)	67.5 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	28.6 mg
	甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	5 mg
	吐温 80	0.7 mg
	单硬脂酸甘油酯	1.7 mg
	柠檬酸三乙酯	3.4 mg
	黄色氧化铁	0.05 mg
	氧化铁	0.05 mg
	总计	107 mg

[0510] 参考例 20

[0511] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0512] 将甘露糖醇 (150g) 溶于纯净水 (900g), 得到包衣溶液。将参考例 19 中获得的控制释放细粒 (1961.6g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (630g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1050g) 包衣。甘露糖醇外包衣的

包衣条件为：进口空气温度 70℃，喷雾空气压力约 0.45MPa，喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟，进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟，转子转动速率约 550rpm，喷雾速率约 10g/ 分钟，喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥 40 分钟，并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒，其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0513] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (112mg) 的组成 ]

[0514] 控制释放细粒 ( 参考例 19) 107mg

[0515] 甘露糖醇 5mg

[0516] 总计 112mg

[0517] 参考例 21

[0518] 控制释放细粒的制备

[0519] 将纯净水 (1715.5g) 加热至 80℃，并将吐温 80 (14.4g)、单硬脂酸甘油酯 (36g)、柠檬酸三乙酯 (72g)、黄色氧化铁 (2.16g) 和氧化铁 (2.16g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温，加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (2302g) 和甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (120g)，并将所述混合物混合均匀，得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1215g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (3733g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (4264g) 包衣。所述包衣条件为：进口空气温度 45℃，喷雾空气压力约 0.45MPa，喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟，进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟，转子转动速率约 550rpm，喷雾速率约 9g/ 分钟，喷雾位置底部。

[0520] [ 控制释放细粒 (160.5mg) 的组成 ]

[0521]

中间层包衣的细粒(制备例 3) 101.25 mg

甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物 48 mg

甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物 2.5 mg

[0522] 吐温 80 1 mg

单硬脂酸甘油酯 2.5 mg

柠檬酸三乙酯 5.1 mg

黄色氧化铁 0.075 mg

氧化铁 0.075 mg

总计 160.5 mg

[0523] 参考例 22

[0524] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0525] 将甘露糖醇 (150g) 溶于纯净水 (900g)，得到包衣溶液。将参考例 21 中获得的控制释放细粒 (1961.6g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (630g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1050g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为：进口空气温度 70℃，喷雾空气压力约 0.45MPa，喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟，

进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥 40 分钟, 得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0526] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (168mg) 的组成 ]

[0527] 控制释放细粒 ( 参考例 21) 160.5mg

[0528] 甘露糖醇 7.5mg

[0529] 总计 168mg

[0530] 参考例 23

[0531] 控制释放细粒的制备

[0532] 将纯净水 (1715.5g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (14.4g)、单硬脂酸甘油酯 (36g)、柠檬酸三乙酯 (72g)、黄色氧化铁 (2.16g) 和氧化铁 (2.16g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (2422g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (1215g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (3733g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (4264g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 9g/分钟, 喷雾位置底部。

[0533] [ 控制释放细粒 (160.5mg) 的组成 ]

[0534]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	50.5 mg
吐温 80	1 mg
单硬脂酸甘油酯	2.5 mg
柠檬酸三乙酯	5.1 mg
黄色氧化铁	0.075 mg
氧化铁	0.075 mg
总计	160.5 mg

[0535] 参考例 24

[0536] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0537] 将甘露糖醇 (150g) 溶于纯净水 (900g), 得到包衣溶液。将参考例 23 中获得的控制释放细粒 (1961.6g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (630g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1050g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥 40 分钟, 并通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0538] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (168mg) 的组成 ]

- [0539] 控制释放细粒 (参考例 23) 160.5mg
- [0540] 甘露糖醇 7.5mg
- [0541] 总计 168mg
- [0542] 实验例 1
- [0543] 将制备例 4、6、8 和 9 以及参考例 12 和 20 中获得的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (1))。结果示于图 1。
- [0544] 实验例 2
- [0545] 将制备例 8 和 11 中获得的细粒进行溶出测试 (测试方法 (1))。结果示于图 2。
- [0546] 实验例 3
- [0547] 将制备例 12 和 14 以及参考例 1、2、3、15 和 24 的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 3。
- [0548] 实验例 4
- [0549] 将制备例 16 和 18 以及参考例 15 和 24 中获得的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 4。
- [0550] 实验例 5
- [0551] 将制备例 16 和 20 中获得的细粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 5。
- [0552] 实验例 6
- [0553] 将制备例 23、26、29 和 32 以及参考例 15 和 24 中获得的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 6。
- [0554] 实验例 7
- [0555] 将制备例 35 以及参考例 15 和 24 中获得的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 7。
- [0556] 实验例 8
- [0557] 将制备例 23 和 26 以及参考例 6 和 9 中获得的细粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果示于图 8。
- [0558] 当所述细粒具有仅由丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (其为控制分散的聚合物) 组成的层时,如参考例 6 所示,其溶出性质显著下降。
- [0559] 与参考例 9 中使用甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物在肠溶衣膜和控制分散的包衣膜的混合层中用作肠溶衣膜相比,当甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物在肠溶衣膜和控制分散的包衣膜的混合层中用作肠溶衣膜时,如制备本发明的片剂 (II) 中包含的“细粒 (i)”的制备例 23 和制备例 26,药物释放可以使用较小包衣量来控制。这可用于制备具有防止粗糙或粉末质地的粒径的细粒,并且可以制备体积小并易于吞咽的含有所述细粒的口腔崩解片剂。
- [0560] 实验例 9
- [0561] 将制备例 8 中获得的细粒以及参考例 16 中获得的胶囊进行溶出测试 (测试方法 (3))。结果示于图 9。
- [0562] 实验例 10
- [0563] 将制备例 12 和 14 中获得的细粒以及参考例 16 中获得的胶囊进行溶出测试 (测试方法 (3))。结果示于图 10。

[0564] 实验例 11

[0565] 将制备例 16 和 18 中获得的细粒以及参考例 16 中获得的胶囊进行溶出测试（测试方法 (3)）。结果示于图 11。

[0566] 实验例 12

[0567] 将制备例 23、26 和 32 中获得的细粒以及参考例 16 中获得的胶囊进行溶出测试（测试方法 (3)）。结果示于图 12。

[0568] 制备例 36

[0569] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0570] 将甘露糖醇 (2743g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 432g)、结晶纤维素 (432g) 和交聚维酮 (216g) 装入流化床制粒机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 中, 并将混合物通过喷雾甘露糖醇 (216g) 和柠檬酸 (43.2g) 于纯净水 (1440g) 中的水溶液并干燥来制粒, 得到粒状粉末 (4082g)。

[0571] [ 外层组分 - 粒状粉末 (314.07mg) 的组成 ]

[0572]

甘露糖醇	227.66 mg
低取代羟丙基纤维素	33.23 mg
交聚维酮	16.62 mg
结晶纤维素	33.23 mg
柠檬酸	3.32 mg
总计	314.07 mg

[0573] 比较例 1

[0574] 口腔崩解片剂的制备

[0575] 将参考例 20 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (1232g)、参考例 22 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (1848g)、制备例 36 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (3326g)、三氯半乳糖 (105.6g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (35.2g) 和硬脂酸镁 (52.8g) 在袋中混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (6599.6g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (600mg/片剂, 12mm $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 13kN) 压片, 得到含有化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (600mg)。

[0576] [ 口腔崩解片剂 (600mg) 的组成 ]

[0577]

经甘露糖醇-包衣的细粒(参考例 20)	112mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(参考例 22)	168 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	302.4 mg
三氯半乳糖	9.6 mg
调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0578] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 45.6N、35.3 秒和 48 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 2 小时内的溶出率为 2%，显示优异的耐酸性。

[0579] 比较例 2

[0580] 口腔崩解片剂的制备

[0581] 将参考例 20 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (1232g)、参考例 24 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (1848g)、制备例 36 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (3326g)、三氯半乳糖 (105.6g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (35.2g) 和硬脂酸镁 (52.8g) 在袋中混合, 得到混合粉末。获得的混合粉末 (6599.6g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (600mg/片剂, 12mm  $\Phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 13kN) 压片, 得到含有化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (600mg)。

[0582] [口腔崩解片剂 (600mg) 的组成]

[0583]

经甘露糖醇-包衣的细粒(参考例 20)	112 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(参考例 24)	168 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	302.4 mg
三氯半乳糖	9.6 mg
调味剂	3.2 mg
硬脂酸镁	4.8 mg
总计	600 mg

[0584] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 43.5N、35 秒和 48 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 2 小时内的溶出率为 2%，显示优异的耐酸性。

[0585] 实施例 1

[0586] 口腔崩解片剂的制备

[0587] 将制备例 8 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (385.2g)、制备例 16 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (1042.6g)、制备例 36 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (1507.5g)、三氯半乳糖 (48.38g)、调味剂 (STRAWBERRYDURAROME) (16.13g) 和硬脂酸镁 (24.19g) 在袋中混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (3024g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (630mg/片剂, 13mm  $\Phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力

19.5kN) 压片,得到含有本发明化合物 X(30mg) 的口腔崩解片剂 (630mg)。

[0588] [口腔崩解片剂 (630mg) 的组成]

[0589]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 8)	80.25 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 16)	217.2 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	314.07 mg
三氯半乳糖	10.08 mg
调味剂	3.36 mg
硬脂酸镁	5.04 mg
总计	630 mg

[0590] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 47N、43.3 秒和 44 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 0.8%, 显示优异的耐酸性。

[0591] 实施例 2

[0592] 口腔崩解片剂的制备

[0593] 将制备例 8 中获得的经甘露糖醇-包衣的细粒 (361.1g)、制备例 18 中获得的经甘露糖醇-包衣的细粒 (1086.8g)、制备例 36 中获得的外层组分-粒状粉末 (1522.4g)、三氯半乳糖 (48.96g)、调味剂 (STRAWBERRYDURAROME) (16.34g) 和硬脂酸镁 (24.48g) 在袋中混合,得到混合粉末。将获得的混合粉末 (3060g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (680mg/片剂, 13mm $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 19.5kN) 压片,得到含有本发明化合物 X(30mg) 的口腔崩解片剂 (680mg)。

[0594] [口腔崩解片剂 (680mg) 的组成]

[0595]

[0596] 经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 8)	80.25 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 18)	241.5 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	338.3 mg
三氯半乳糖	10.88 mg
调味剂	3.63 mg
硬脂酸镁	5.44 mg
总计	680 mg

[0597] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 50N、46.7 秒和 51.3 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.0%, 显示优异的耐酸性。

[0598] 实施例 3

[0599] 口腔崩解片剂的制备

[0600] 将制备例 8 中获得的经甘露糖醇-包衣的细粒 (361.1g)、制备例 35 中获得的经甘

露糖醇-包衣的细粒 (1075.5g)、制备例 36 中获得的外层组分-粒状粉末 (1490g)、三氯半乳蔗糖 (48.24g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (16.07g) 和硬脂酸镁 (24.12g) 在袋中混合,得到混合粉末。将获得的混合粉末 (3015g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (670mg/片剂, 13mm $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 19.0kN) 压片, 得到含有本发明化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (670mg)。

[0601] [口腔崩解片剂 (670mg) 的组成]

[0602]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 8)	80.25 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 35)	239 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	331.1 mg
三氯半乳蔗糖	10.72 mg
调味剂	3.57 mg
硬脂酸镁	5.36 mg
总计	670 mg

[0603] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 43.9N、38.7 秒和 37.5 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的的溶出率为 1.1%, 显示优异的耐酸性。

[0604] 实施例 4

[0605] 口腔崩解片剂的制备

[0606] 将制备例 11 中获得的经甘露糖醇-包衣的细粒 (391.3g)、制备例 20 中获得的经甘露糖醇-包衣的细粒 (1053.7g)、制备例 36 中获得的外层组分-粒状粉末 (1520.3g)、三氯半乳蔗糖 (48.88g)、调味剂 (STRAWBERRYDURAROME) (16.31g) 和硬脂酸镁 (24.44g) 在袋中混合,得到混合粉末。将获得的混合粉末 (3055g) 通过使用旋转压片机 (Correct19K, Kikusui Seisakusho Ltd.) (650mg/片剂, 13mm $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 19.5kN) 压片, 得到含有本发明化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (650mg)。

[0607] [口腔崩解片剂 (650mg) 的组成]

[0608]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 11)	83.26 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 20)	224.2 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	323.47 mg
三氯半乳蔗糖	10.4 mg
调味剂	3.47 mg
硬脂酸镁	5.2 mg
总计	650 mg

[0609] 获得的片剂的硬度、在口腔中的崩解时限和崩解时限分别为 45.9N、25.3 秒和 22.6 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的的溶出率为 1.2%, 显示优异的耐酸性。

[0610] 实验例 13

[0611] 将实施例 1、2、3 和 4、参考例 16 和比较例 2 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法 (2)）。结果示于图 13。

[0612] 实验例 14

[0613] 将实施例 1 和 2、参考例 16 和比较例 1 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法 (3)）。结果示于图 14。

[0614] 实验例 15

[0615] 将实施例 3、参考例 16 和比较例 1 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法 (3)）。结果示于图 15。

[0616] 参考例 25

[0617] 含有药物活性成分的颗粒的制备

[0618] 将化合物 X(3645g)、碳酸镁 (972g)、砂糖 (2401g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 729g) 充分混合, 得到喷雾剂。将蔗糖 / 淀粉球形颗粒 (Nonpareil 101, 2250g) 加入离心辊压制粒机 (CF-600S, Freund Corporation) 并经预定量 (7173g) 上述喷雾剂 (7747g) 包衣, 同时喷雾羟丙基纤维素 (HPC-L, 27g) 溶液 (2w/w%) 得到含有药物活性成分的颗粒。将获得的含有药物活性成分的颗粒在真空中在 40°C 干燥 16 小时, 并通过圆孔筛得到颗粒, 其粒度为 710  $\mu\text{m}$ -1400  $\mu\text{m}$ 。

[0619] 所述包衣条件为: 喷雾空气体积约 40L/ 分钟, 进口空气体积约 1.0m<sup>3</sup>/ 分钟, 喷雾速率约 60g/ 分钟, 转子转动速率约 125rpm。

[0620] [ 含有药物活性成分的颗粒 (57.78mg) 的组成 ]

[0621]

蔗糖/淀粉球形颗粒(Nonpareil 101)	15.0 mg
化合物 X	22.5 mg
碳酸镁	6.0 mg
砂糖	14.82 mg
低取代羟丙基纤维素	4.5 mg
羟丙基纤维素	0.18 mg
总计	63.0 mg

[0622] 参考例 26

[0623] 经中间层包衣的颗粒的制备

[0624] 将参考例 25 中获得的含有药物活性成分的颗粒通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5EW, 1135g) 于纯净水 (20420g) 中, 并分散二氧化钛 (679.7g) 和滑石粉 (455.0g) 于获得的溶液中制备。将参考例 25 中获得的含有药物活性成分的颗粒 (15120g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (19860g) 中间层包衣溶液 (22689.7g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 60°C, 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 250Nl/ 分钟, 进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/ 分

钟,喷雾速率约 70g/ 分钟。包衣完成后,获得的颗粒通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒,其粒度为 710  $\mu\text{m}$ -1400  $\mu\text{m}$ 。获得的颗粒在真空中在 40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 16 小时。

[0625] [ 中间层包衣的细粒 (65mg) 的组成 ]

[0626]

包含药物活性成分的颗粒(参考例 25)	63.00 mg
羟丙甲纤维素	3.94 mg
滑石粉	1.58 mg
二氧化钛	2.36 mg
总计	70.88 mg

[0627] 参考例 27

[0628] 控制释放颗粒的制备

[0629] 将聚乙二醇 6000 (273.0g) 和吐温 80 (124.8g) 溶解于纯净水 (12600g) 中,并将二氧化钛 (273.0g)、滑石粉 (759.2g) 和甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (9126g) 分散于获得的溶液中,并混合均匀,得到包衣溶液。将参考例 26 中获得的经中间层包衣的颗粒 (15310g) 通过使用流化床包衣机 (FD-S2, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (20200g) 上述包衣溶液 (23156.0g) 包衣。所述包衣条件为:进口空气温度 60 $^{\circ}\text{C}$ , 喷雾空气压力约 0.5MPa, 喷雾空气体积约 250Nl/ 分钟,进口空气体积约 7m<sup>3</sup>/ 分钟,喷雾速率约 70g/ 分钟。获得的颗粒通过圆孔筛得到控制释放颗粒,其粒度为 850  $\mu\text{m}$ -1400  $\mu\text{m}$ 。获得的颗粒在真空中在 40 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 16 小时。

[0630] [ 控制释放细粒 (79.92mg) 的组成 ]

[0631]

中间层包衣的细粒(参考例 26)	70.88 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	10.53 mg
聚乙二醇 6000	1.05 mg
吐温 80	0.48 mg
二氧化钛	1.05 mg
滑石粉	2.92 mg
总计	86.91 mg

[0632] 比较例 3

[0633] 口腔崩解片剂的制备

[0634] 将参考例 15 中获得的控制释放颗粒 (2.098g)、参考例 27 中获得的控制释放颗粒 (0.5794g)、制备例 36 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (2.977g) 和硬脂酸镁 (0.0456g) 在袋中混合,得到混合粉末。获得的混合粉末 (5.7g) 通过使用 Autograph 压片机 (AG-IS, SHIMADZU Corporation) (285mg/ 片剂,9mm  $\phi$  冲头,具有倾斜边缘的扁平状,压片压力 10kN) 压片,得到含有化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (285mg)。

[0635] [ 口腔崩解片剂 (285mg) 的组成 ]

[0636]

控制释放颗粒(参考例 15)	104.9 mg
控制释放颗粒(参考例 27)	28.97 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 36)	148.85 mg
硬脂酸镁	2.28 mg
总计	285 mg

[0637] 获得的片剂中的药物在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 17.4%。参考例 15 和参考例 27 中使用的控制释放膜不能确保在压片后的耐酸性,并且应用具有所述膜的细粒和颗粒得到口腔崩解片剂很困难。

[0638] 制备例 37

[0639] 含有药物活性成分的细粒的制备

[0640] 将羟丙基纤维素 (13.2kg) 溶于纯净水 (184.8kg), 并将低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 6.6kg) 和碳酸镁 (13.2kg) 分散于该溶液中。将化合物 X (39.6kg) 均匀分散于获得的分散液中, 得到包衣溶液。将乳糖 / 结晶纤维素球 (Nonpareil 105T 39.6kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经该含有化合物 X 的包衣溶液 (257.4kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 70°C, 喷雾空气体积约 1200Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 55.0Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 100rpm, 喷雾速率约 320mL / 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0641] [含有药物活性成分的细粒 (85mg) 的组成]

[0642]

乳糖/结晶纤维素球(Nonpareil 105T)	30 mg
化合物 X	30 mg
碳酸镁	10 mg
低取代羟丙基纤维素	5 mg
羟丙基纤维素	10 mg
总计	85 mg

[0643] 制备例 38

[0644] 经中间层包衣的细粒的制备

[0645] 将制备例 37 中获得的含有药物活性成分的细粒通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液包衣, 然后干燥得到具有以下组成的细粒。所述中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 18.48kg) 和甘露糖醇 (18.48kg) 于纯净水 (198kg) 中, 并分散二氧化钛 (7.92kg)、滑石粉 (7.92kg) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 13.2kg) 于获得的溶液中制备。将制备例 37 中获得的含有药物活性成分的细粒 (112.2kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经中间层包衣溶液 (264kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 75°C, 喷雾空气体积约 1100Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 55Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 120rpm, 喷

雾速率约 270mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。包衣完成后, 然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85℃干燥约 20 分钟, 并通过圆孔筛得到经中间层 - 包衣的细粒, 其粒度为 150  $\mu$ m-350  $\mu$ m。

[0646] [ 中间层包衣的细粒 (110mg) 的组成 ]

[0647]

包含药物活性成分的细粒(制备例 37)	85 mg
羟丙甲纤维素	14 mg
低取代羟丙基纤维素	10 mg
滑石粉	6 mg
二氧化钛	6 mg
甘露糖醇	14 mg
总计	135 mg

[0648] 制备例 39

[0649] 控制释放细粒的制备

[0650] 将纯净水 (105.3kg) 加热至 70℃, 并将吐温 80 (1.102kg)、单硬脂酸甘油酯 (2.756kg)、黄色氧化铁 (0.08845kg) 和氧化铁 (0.08845kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (15.31kg) 和柠檬酸 (0.046kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (137.8kg)、柠檬酸三乙酯 (9.185kg) 和纯净水 (21.1kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 38 中获得的中间层包衣的细粒 (43.74kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (292.7kg, 5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 80℃, 喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 50Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 250mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0651] [ 控制释放细粒 (77.2488mg) 的组成 ]

[0652]

中间层包衣的细粒(制备例 38)	33.75 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	30.375 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	3.375 mg
吐温 80	0.81 mg
单硬脂酸甘油酯	2.025 mg
柠檬酸三乙酯	6.75 mg

[0653]

柠檬酸	0.0338 mg
黄色氧化铁	0.065 mg
氧化铁	0.065 mg
总计	77.2488 mg

[0654] 制备例 40

[0655] 控制释放细粒的制备

[0656] 将纯净水 (52.7kg) 加热至 70 °C, 并将吐温 80 (0.5552kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.388kg)、黄色氧化铁 (0.04442kg) 和氧化铁 (0.04442kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.711kg) 和柠檬酸 (0.02313kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (69.4kg)、聚乙二醇 (2.313kg) 和纯净水 (4.2kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 39 中获得的控制释放细粒 (100.1kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (20.4kg, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (138.5kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 80 °C, 喷雾空气体积约 1200Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 50Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 250mL / 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0657] [控制释放细粒 (80.2209mg) 的组成]

[0658]

控制释放细粒(制备例 39)	77.2488 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	2.25 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.25 mg
吐温 80	0.06 mg
单硬脂酸甘油酯	0.15 mg
聚乙二醇	0.25 mg
柠檬酸	0.0025 mg
黄色氧化铁	0.0048 mg
氧化铁	0.0048 mg
总计	80.2209 mg

[0659] 制备例 41

[0660] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0661] 将甘露糖醇 (4.054kg) 溶于纯净水 (24.3kg), 得到包衣溶液。将制备例 40 中获得的控制释放细粒 (104.0kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (28.354kg, 5% 增加装载量) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70 °C, 喷雾空气体积约 1200Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 50Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL / 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。然后将获得

的细粒在翻转流化床包衣机中在 80℃干燥 10 分钟,然后冷却至出口空气温度 35℃。将获得的甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒通过圆孔筛,得到最外层 - 包衣的细粒,其粒度为 250 μ m-425 μ m。

[0662] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (83.2mg) 的组成]

[0663] 控制释放细粒 (制备例 40) 80.2209mg

[0664] 甘露糖醇 2.9791mg

[0665] 总计 83.2mg

[0666] 制备例 42

[0667] 控制释放细粒的制备

[0668] 将纯净水 (78.0kg) 加热至 70℃,并将吐温 80(0.8165kg)、单硬脂酸甘油酯 (2.041kg)、黄色氧化铁 (0.06532kg) 和氧化铁 (0.06532kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温,并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (136.1kg)、柠檬酸三乙酯 (4.082kg) 和纯净水 (15.6kg) 中,并混合均匀,得到包衣溶液。将制备例 38 中获得的中间层包衣的细粒 (43.74kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400,POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (236.7kg,5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为:进口空气温度 48℃,喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器,进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟,转子转动速率约 150rpm,喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器,喷雾位置底部。

[0669] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 37.7 μ m。

[0670] [控制释放细粒 (206.838mg) 的组成]

[0671]

中间层包衣的细粒(制备例 38)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	90.0 mg
吐温 80	1.8 mg
单硬脂酸甘油酯	4.5 mg
柠檬酸三乙酯	9.0 mg
黄色氧化铁	0.144 mg
氧化铁	0.144 mg
总计	206.838 mg

[0672] 制备例 43

[0673] 控制释放细粒的制备

[0674] 将纯净水 (52.8kg) 加热至 70℃,并将吐温 80(0.5535kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.384kg)、黄色氧化铁 (0.04413kg) 和氧化铁 (0.04413kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温,然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.687kg) 和柠檬酸 (0.02315kg),并将所述混合物混合均匀。另外,加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (69.19kg)、聚乙二醇 (2.306kg) 和纯净水 (4.2kg),并将所述混合物混合均匀,得到包衣溶液。将制备例 42 中获得的控制释放细粒 (89.3kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400,POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (17.3kg,5% 增加装

载量)上述包衣溶液(138.3kg)包衣。所述包衣条件为:进口空气温度48℃,喷雾空气体积约1200Nl/分钟/喷雾器,进口空气体积约60Nm<sup>3</sup>/分钟,转子转动速率约150rpm,喷雾速率约180mL/分钟/喷雾器,喷雾位置底部。

[0675] [控制释放细粒(214.4173mg)的组成]

[0676]

控制释放细粒(制备例42)	206.838 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	5.738 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.6375 mg
吐温80	0.153 mg
[0677] 单硬脂酸甘油酯	0.3825 mg
聚乙二醇	0.6375 mg
柠檬酸	0.0064 mg
黄色氧化铁	0.0122 mg
氧化铁	0.0122 mg
总计	214.4173 mg

[0678] 制备例44

[0679] 甘露糖醇-外包衣的控制释放细粒的制备

[0680] 将甘露糖醇(3.757kg)溶于纯净水(22.5kg),得到包衣溶液。将制备例43中获得的控制释放细粒(92.6kg)通过使用翻转流化床包衣机(MP-400,POWREX Corporation生产)经上述包衣溶液(26.3kg,5%增加装载量)包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为:进口空气温度55℃,喷雾空气体积约1200Nl/分钟/喷雾器,进口空气体积约60Nm<sup>3</sup>/分钟,转子转动速率约150rpm,喷雾速率约180mL/分钟/喷雾器,喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在进口空气温度80℃干燥15分钟,然后冷却至出口空气温度35℃。获得的甘露糖醇-外包衣的控制释放细粒通过圆孔筛得到最外层-包衣的细粒,其粒度为250 μm-425 μm。

[0681] [甘露糖醇-外包衣的控制释放细粒(222.7mg)的组成]

[0682] 控制释放细粒(制备例43) 214.4173mg

[0683] 甘露糖醇 8.2827mg

[0684] 总计 222.7mg

[0685] 制备例45

[0686] 控制释放细粒的制备

[0687] 将纯净水(86.7kg)加热至70℃,并将吐温80(0.9072kg)、单硬脂酸甘油酯(2.268kg)、黄色氧化铁(0.07258kg)和氧化铁(0.07258kg)分散于其中。将悬浮液冷却至室温,并加入至甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液(Eudragit FS30D)(151.2kg)、柠檬酸三乙酯(4.536kg)和纯净水(17.3kg)中,并混合均匀,得到包衣溶液。将制备例38中获得的中间层包衣的细粒(43.74kg)通过使用翻转流化床包衣机

(MP-400, POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (263.1kg, 5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0688] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 41.0 μm。

[0689] [ 控制释放细粒 (218.57mg) 的组成 ]

[0690]

中间层包衣的细粒(制备例 38)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	100.0 mg
吐温 80	2.0 mg
单硬脂酸甘油酯	5.0 mg
柠檬酸三乙酯	10.0 mg
黄色氧化铁	0.16 mg
氧化铁	0.16 mg
总计	218.57 mg

[0691] 制备例 46

[0692] 控制释放细粒的制备

[0693] 将纯净水 (52.7kg) 加热至 70 °C, 并将吐温 80 (0.5533kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.383kg)、黄色氧化铁 (0.04426kg) 和氧化铁 (0.04426kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.684kg) 和柠檬酸 (0.02311kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (69.16kg)、聚乙二醇 (2.305kg) 和纯净水 (4.2kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 45 中获得的控制释放细粒 (94.4kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (19.3kg, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (138.2kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0694] [ 控制释放细粒 (226.9909mg) 的组成 ]

[0695]

控制释放细粒(制备例 45)	218.57 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	6.375 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.7083 mg
吐温 80	0.17 mg
单硬脂酸甘油酯	0.425 mg
聚乙二醇	0.7083 mg
柠檬酸	0.0071 mg
黄色氧化铁	0.0136 mg
氧化铁	0.0136 mg
总计	226.9909 mg

[0696] 制备例 47

[0697] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0698] 将甘露糖醇 (3.86kg) 溶于纯净水 (23.2kg), 得到包衣溶液。将制备例 46 中获得的控制释放细粒 (98.1kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (27.1kg, 5% 增加装载量) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 55°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在进口空气温度 80°C 干燥 15 分钟, 然后冷却至出口空气温度 35°C。获得的甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0699] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (235.5mg) 的组成]

[0700] 控制释放细粒 (制备例 46) 226.9909mg

[0701] 甘露糖醇 8.5091mg

[0702] 总计 235.5mg

[0703] 制备例 48

[0704] 控制释放细粒的制备

[0705] 将纯净水 (95.3kg) 加热至 70°C, 并将吐温 80 (0.9979kg)、单硬脂酸甘油酯 (2.495kg)、黄色氧化铁 (0.07983kg) 和氧化铁 (0.07983kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (166.3kg)、柠檬酸三乙酯 (4.99kg) 和纯净水 (19.1kg) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 38 中获得的中间层包衣的细粒 (43.74kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREXCORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (289.4kg, 5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0706] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 44.2 μm。

[0707] [控制释放细粒 (230.302mg) 的组成]

[0708]

中间层包衣的细粒(制备例 38)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	110.0 mg
吐温 80	2.2 mg
单硬脂酸甘油酯	5.5 mg
柠檬酸三乙酯	11 mg
黄色氧化铁	0.176 mg
氧化铁	0.176 mg
总计	230.302 mg

[0709] 制备例 49

[0710] 控制释放细粒的制备

[0711] 将纯净水 (52.8kg) 加热至 70 °C, 并将吐温 80 (0.5514kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.378kg)、黄色氧化铁 (0.04423kg) 和氧化铁 (0.04423kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.657kg) 和柠檬酸 (0.023kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (68.92kg)、聚乙二醇 (2.297kg) 和纯净水 (4.2kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 48 中获得的控制释放细粒 (99.5kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (21.2kg, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (137.9kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48 °C, 喷雾空气体积约 1200Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL / 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0712] [控制释放细粒 (239.5655mg) 的组成]

[0713]

控制释放细粒(制备例 48)	230.302 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	7.013 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	0.7791 mg
吐温 80	0.187 mg
单硬脂酸甘油酯	0.4675 mg
聚乙二醇	0.7791 mg
柠檬酸	0.0078 mg
黄色氧化铁	0.015 mg
氧化铁	0.015 mg
总计	239.5655 mg

[0714] 制备例 50

[0715] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0716] 将甘露糖醇 (3.962kg) 溶于纯净水 (23.8kg), 得到包衣溶液。将制备例 49 中获得的控制释放细粒 (103.5kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (27.8kg, 5% 增加装载量) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 55℃, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在进口空气温度 80℃ 干燥 15 分钟, 然后冷却至出口空气温度 35℃。获得的甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒通过圆孔筛得到最外层 - 包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0717] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (248.3mg) 的组成]

[0718] 控制释放细粒 (制备例 49) 239.5655mg

[0719] 甘露糖醇 8.7345mg

[0720] 总计 248.3mg

[0721] 制备例 51

[0722] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0723] 将甘露糖醇 (40810g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 7168g)、结晶纤维素 (7168g) 和交聚维酮 (3584g) 装入流化床制粒机 (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION 生产) 中, 并通过喷雾甘露糖醇 (3584g) 和柠檬酸 (716.8g) 于纯净水 (19900g) 中的水溶液将混合物制粒, 干燥, 得到粒状粉末。

[0724] [外层组分 - 粒状粉末 (315.156mg) 的组成]

[0725]

甘露糖醇	221.972 mg
低取代羟丙基纤维素	35.84 mg
交聚维酮	17.92 mg
结晶纤维素	35.84 mg
柠檬酸	3.584 mg
总计	315.156 mg

[0726] 制备例 52

[0727] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0728] 将甘露糖醇 (41530g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 7241g)、结晶纤维素 (7241g) 和交聚维酮 (3621g) 装入流化床制粒机 (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION 生产) 中, 并通过喷雾甘露糖醇 (3621g) 和柠檬酸 (724.1g) 于纯净水 (19940g) 中的水溶液将混合物制粒, 干燥, 得到粒状粉末。

[0729] [外层组分 - 粒状粉末 (331.468mg) 的组成]

[0730]

甘露糖醇	233.916 mg
低取代羟丙基纤维素	37.52 mg
交聚维酮	18.76 mg
结晶纤维素	37.52 mg
柠檬酸	3.752 mg
总计	331.468 mg

[0731] 制备例 53

[0732] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0733] 将甘露糖醇 (42080g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 7291g)、结晶纤维素 (7291g) 和交聚维酮 (3646g) 装入流化床制粒机 (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION 生产) 中, 并通过喷雾甘露糖醇 (3646g) 和柠檬酸 (729.1g) 于纯净水 (19940g) 中的水溶液将混合物制粒, 干燥, 得到粒状粉末。

[0734] [ 外层组分 - 粒状粉末 (347.78mg) 的组成 ]

[0735]

甘露糖醇	245.86 mg
低取代羟丙基纤维素	39.2 mg
交聚维酮	19.6 mg
结晶纤维素	39.2 mg
柠檬酸	3.92 mg
总计	347.78 mg

[0736] 实施例 5

[0737] 口腔崩解片剂的制备

[0738] 将制备例 41 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (15640g)、制备例 44 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (41870g)、制备例 51 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (59250g)、三氯半乳糖 (1925g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (673.8g) 和硬脂酸镁 (962.6g) 通过使用转鼓混合器 (TM-400S, SHOWAKAGAKU KIKAI CO., LTD.) 混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (120300g) 通过使用旋转压片机 (AQU31029SW4JII (Roman number), Kikusui Seisakusho Ltd.) (640mg/片剂, 13mm $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 26.0kN) 压片, 得到含有本发明的化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (640mg)。

[0739] [ 口腔崩解片剂 (640mg) 的组成 ]

[0740]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 41)	83.2 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 44)	222.7 mg

[0741]

外层组分-粒状粉末(制备例 51)	315.156 mg
三氯半乳糖	10.24 mg
调味剂	3.584 mg
硬脂酸镁	5.12 mg
总计	640 mg

[0742] 获得的片剂的硬度和崩解时限分别为 45N 和 30 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.2%，显示优异的耐酸性。

[0743] 实施例 6

[0744] 口腔崩解片剂的制备

[0745] 将制备例 41 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (14980g)、制备例 47 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (42390g)、制备例 52 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (59660g)、三氯半乳糖 (1930g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (675.4g) 和硬脂酸镁 (964.8g) 通过使用转鼓混合器 (TM-400S, SHOWAKAGAKU KIKAI CO., LTD.) 混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (120600g) 通过使用旋转压片机 (AQU31029SW4JII (Roman number), Kikusui Seisakusho Ltd.) (670mg/片剂, 13mm  $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 27.0kN) 压片, 得到含有本发明的化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (670mg)。

[0746] [口腔崩解片剂 (670mg) 的组成]

[0747]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 41)	83.2 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 47)	235.5 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 52)	331.468 mg
三氯半乳糖	10.72 mg
调味剂	3.752 mg
硬脂酸镁	5.36 mg
总计	670 mg

[0748] 获得的片剂的硬度和崩解时限分别为 46N 和 30 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.1%，显示优异的耐酸性。

[0749] 实施例 7

[0750] 口腔崩解片剂的制备

[0751] 将制备例 41 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (14310g)、制备例 50 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (42710g)、制备例 53 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (59820g)、三氯半乳糖 (1926g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (674.2g) 和硬脂酸镁 (963.2g) 通过使用转鼓混合器 (TM-400S, SHOWAKAGAKU KIKAI CO., LTD.) 混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (120400g) 通过使用旋转压片机 (AQU31029SW4JII (Roman number), Kikusui Seisakusho Ltd.) (700mg/片剂, 13mm  $\phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 27.0kN) 压片, 得到含有本发明的化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (700mg)。

[0752] [ 口腔崩解片剂 (700mg) 的组成 ]

[0753]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 41)	83.2 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 50)	248.3 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 53)	347.78 mg
三氯半乳糖	11.2 mg
调味剂	3.92 mg
硬脂酸镁	5.6 mg
总计	700 mg

[0754] 获得的片剂的硬度和崩解时限分别为 45N 和 30 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.1%，显示优异的耐酸性。

[0755] 制备例 54

[0756] 控制释放细粒的制备

[0757] 将纯净水 (2267.8g) 加热至 80 °C，并将吐温 80 (19.22g)、单硬脂酸甘油酯 (48.06g)、柠檬酸三乙酯 (96.12g)、黄色氧化铁 (1.538g) 和氧化铁 (1.538g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温，并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (3204g) 中，并混合均匀，得到包衣溶液。将制备例 3 中获得的中间层包衣的细粒 (901.1g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (4934g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (5638g) 包衣。所述包衣条件为：进口空气温度 45 °C，喷雾空气压力约 0.45MPa，喷雾空气体积约 120Nl / 分钟，进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup> / 分钟，转子转动速率约 550rpm，喷雾速率约 10g / 分钟，喷雾位置底部。

[0758] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 37.7 μm。

[0759] [ 控制释放细粒 (206.838mg) 的组成 ]

[0760]

中间层包衣的细粒(制备例 3)	101.25 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	90.0 mg
吐温 80	1.8 mg
单硬脂酸甘油酯	4.5 mg
柠檬酸三乙酯	9.0 mg
黄色氧化铁	0.144 mg
氧化铁	0.144 mg
总计	206.838 mg

[0761] 制备例 55

[0762] 经中间层包衣的细粒的制备

[0763] 中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 156.996g) 和甘露糖醇

(156.996g) 于纯净水 (1682.1g) 中, 并分散二氧化钛 (67.284g)、滑石粉 (67.284g) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 112.14g) 于获得的溶液中制备。将制备例 54 中获得的控制释放细粒 (1840.8g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (280.35g) 中间层包衣溶液 (2242.8g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 45℃, 喷雾空气压力约 0.35MPa, 喷雾空气体积约 100Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。包衣完成后, 将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在 85℃ 干燥约 40 分钟, 并通过圆孔筛得到中间层包衣的细粒, 其粒度为 250 μm-425 μm。

[0764] [ 中间层包衣的细粒 (214.713mg) 的组成 ]

[0765]

控制释放细粒(制备例 54)	206.838 mg
羟丙甲纤维素	2.205 mg
低取代羟丙基纤维素	1.575 mg
滑石粉	0.945 mg
二氧化钛	0.945 mg
甘露糖醇	2.205 mg
总计	214.713 mg

[0766] 制备例 56

[0767] 控制释放细粒的制备

[0768] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (370g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。

[0769] 获得的细粒的含有甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物的膜的厚度为约 41.0 μm。

[0770] [ 控制释放细粒 (226.445mg) 的组成 ]

[0771]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	10 mg
吐温 80	0.2 mg
单硬脂酸甘油酯	0.5 mg
柠檬酸三乙酯	1 mg

[0772]

黄色氧化铁	0.016 mg
氧化铁	0.016 mg
总计	226.445 mg

[0773] 制备例 57

[0774] 控制释放细粒的制备

[0775] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (739g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0776] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 44.1 μm。

[0777] [ 控制释放细粒 (238.177mg) 的组成 ]

[0778]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	20 mg
吐温 80	0.4 mg
单硬脂酸甘油酯	1 mg
柠檬酸三乙酯	2 mg
黄色氧化铁	0.032 mg
氧化铁	0.032 mg
总计	238.177 mg

[0779] 制备例 58

[0780] 控制释放细粒的制备

[0781] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (1109g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0782] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 47.1 μm。

[0783] [ 控制释放细粒 (249.909mg) 的组成 ]

[0784]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	30 mg
吐温 80	0.6 mg
单硬脂酸甘油酯	1.5 mg
柠檬酸三乙酯	3 mg
黄色氧化铁	0.048 mg
氧化铁	0.048 mg
总计	249.909 mg

[0785] 制备例 59

[0786] 控制释放细粒的制备

[0787] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (1478g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0788] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 50.0 μm。

[0789] [ 控制释放细粒 (261.641mg) 的组成 ]

[0790]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	40 mg
吐温 80	0.8 mg
单硬脂酸甘油酯	2 mg
柠檬酸三乙酯	4 mg
黄色氧化铁	0.064 mg
氧化铁	0.064 mg
总计	261.641 mg

[0791] 制备例 60

[0792] 控制释放细粒的制备

[0793] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯

(25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (1848g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0794] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 52.9 μm。

[0795] [ 控制释放细粒 (273.373mg) 的组成 ]

[0796]

	中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
[0797]	甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	50 mg
	吐温 80	1 mg
	单硬脂酸甘油酯	2.5 mg
	柠檬酸三乙酯	5 mg
	黄色氧化铁	0.08 mg
	氧化铁	0.08 mg
	总计	273.373 mg

[0798] 制备例 61

[0799] 控制释放细粒的制备

[0800] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (2217g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/ 分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/ 分钟, 喷雾位置底部。

[0801] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 55.6 μm。

[0802] [ 控制释放细粒 (285.105mg) 的组成 ]

[0803]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	60 mg
吐温 80	1.2 mg
单硬脂酸甘油酯	3 mg
柠檬酸三乙酯	6 mg
黄色氧化铁	0.096 mg
氧化铁	0.096 mg
总计	285.105 mg

[0804] 制备例 62

[0805] 控制释放细粒的制备

[0806] 将纯净水 (1188.9g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (10.08g)、单硬脂酸甘油酯 (25.2g)、柠檬酸三乙酯 (50.4g)、黄色氧化铁 (0.806g) 和氧化铁 (0.806g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 并加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (1680g) 中, 并混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 55 中获得的中间层包衣的细粒 (1288g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (2587g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (2956g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45℃, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.2m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 550rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。

[0807] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 58.3 μm。

[0808] [ 控制释放细粒 (296.837mg) 的组成 ]

[0809]

中间层包衣的细粒(制备例 55)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	70 mg
吐温 80	1.4 mg
单硬脂酸甘油酯	3.5 mg
柠檬酸三乙酯	7 mg
黄色氧化铁	0.112 mg
氧化铁	0.112 mg
总计	296.837 mg

[0810] 制备例 63

[0811] 控制释放细粒的制备

[0812] 将纯净水 (494.11g) 加热至 80℃, 并将吐温 80 (4.896g)、单硬脂酸甘油酯 (12.24g)、聚乙二醇 (20.4g)、黄色氧化铁 (0.3917g) 和氧化铁 (0.3917g) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D)

(68g) 和柠檬酸 (0.2045g), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (612g), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 62 中获得的控制释放细粒 (1781g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREXCORPORATION 生产) 经预定量 (438g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (1213g) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 45°C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 10g/分钟, 喷雾位置底部。

[0813] [控制释放细粒 (310.7315mg) 的组成]

[0814]

控制释放细粒(制备例 62)	296.837 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	10.51875 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	1.168695 mg
吐温 80	0.2805 mg
单硬脂酸甘油酯	0.70125 mg
聚乙二醇	1.168695 mg
柠檬酸	0.011715 mg
黄色氧化铁	0.02244 mg
氧化铁	0.02244 mg
总计	310.7315 mg

[0815] 制备例 64

[0816] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0817] 将甘露糖醇 (99.2g) 溶于纯净水 (595.3g), 得到包衣溶液。将制备例 63 中获得的控制释放细粒 (1864g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-10TOKU-2 型, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (427g, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (694.5g) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 70°C, 喷雾空气压力约 0.45MPa, 喷雾空气体积约 120Nl/分钟, 进口空气体积约 1.5m<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 600rpm, 喷雾速率约 12g/分钟, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻转流化床包衣机中在 85°C 干燥约 40 分钟, 得到最外层 - 包衣的细粒。

[0818] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (320.9mg) 的组成]

[0819] 控制释放细粒 (制备例 63) 310.7315mg

[0820] 甘露糖醇 10.1685mg

[0821] 总计 320.9mg

[0822] 实验例 16

[0823] 将制备例 41 中获得的细粒进行溶出测试 (测试方法 (1))。结果示于图 16。

[0824] 实验例 17

[0825] 将制备例 44、47 和 50 中获得的细粒和颗粒进行溶出测试 (测试方法 (2))。结果

示于图 17。

[0826] 实验例 18

[0827] 将实施例 5、6 和 7 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法（2））。结果示于图 18。

[0828] 实验例 19

[0829] 将制备例 55、56、57、58、59、60、61 和 62 中获得的细粒进行溶出测试（测试方法（2））。结果示于图 19。

[0830] 实验例 20

[0831] 将实施例 5、6 和 7 以及比较例 1 和参考例 16 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法（3））。结果示于图 20。

[0832] 制备例 65

[0833] 经中间层包衣的细粒的制备

[0834] 中间层包衣溶液通过溶解羟丙甲纤维素 (TC-5E, 4.763kg) 和甘露糖醇 (4.763kg) 于纯净水 (51kg) 中, 并分散二氧化钛 (2.041kg)、滑石粉 (2.041kg) 和低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-32, 3.402kg) 于获得的溶液中制备。将制备例 42 中获得的控制释放细粒 (89.4g) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (13.61kg) 中间层包衣溶液 (68kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度约 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。包衣完成后, 然后将颗粒在翻转流化床包衣机中在 80°C 干燥约 15 分钟, 得到经中间层包衣的细粒。

[0835] [ 中间层包衣的细粒 (214.713mg) 的组成 ]

[0836]

控制释放细粒(制备例 42)	206.838 mg
羟丙甲纤维素	2.205 mg
低取代羟丙基纤维素	1.575 mg
滑石粉	0.945 mg
二氧化钛	0.945 mg
甘露糖醇	2.205 mg
总计	214.713 mg

[0837] 制备例 66

[0838] 控制释放细粒的制备

[0839] 将纯净水 (70.0kg) 加热至 70°C, 并将吐温 80 (0.7327kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.832kg)、黄色氧化铁 (0.05861kg) 和氧化铁 (0.05861kg) 分散于其中。将悬浮液 (72.68kg) 冷却至室温, 并将预定量 (28.79kg) 悬浮液加入至甲基丙烯酸 / 丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (48.38kg)、柠檬酸三乙酯 (1.452kg) 和纯净水 (5.5kg) 中, 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 65 中获得的中间层包衣的细粒 (74.2kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (84.1kg, 5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾

空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0840] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 50.0 μm。

[0841] [ 控制释放细粒 (261.641mg) 的组成 ]

[0842]

中间层包衣的细粒(制备例 65)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	40 mg
[0843] 吐温 80	0.8 mg
单硬脂酸甘油酯	2 mg
柠檬酸三乙酯	4 mg
黄色氧化铁	0.064 mg
氧化铁	0.064 mg
总计	261.641 mg

[0844] 制备例 67

[0845] 控制释放细粒的制备

[0846] 将纯净水 (54.7kg) 加热至 70 °C, 并将吐温 80 (0.5728kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.432kg)、黄色氧化铁 (0.04583kg) 和氧化铁 (0.04583kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.956kg) 和柠檬酸 (0.02392kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (71.6kg)、聚乙二醇 (2.387kg) 和纯净水 (4.4kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 66 中获得的控制释放细粒 (90.4kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (23.13kg, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (143.2kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0847] [ 控制释放细粒 (274.2724mg) 的组成 ]

[0848]

控制释放细粒(制备例 66)	261.641 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	9.5625 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	1.06245 mg
吐温 80	0.255 mg
单硬脂酸甘油酯	0.6375 mg
聚乙二醇	1.06245 mg
柠檬酸	0.01065 mg
黄色氧化铁	0.0204 mg
氧化铁	0.0204 mg
总计	274.2724 mg

[0849] 制备例 68

[0850] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0851] 将甘露糖醇 (3.421kg) 溶于纯净水 (20.5kg), 得到包衣溶液。将制备例 67 中获得的控制释放细粒 (94.8kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (23.92kg, 5% 增加装载量) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 55℃, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180ml/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在进口空气温度 80℃ 干燥 15 分钟, 然后冷却至出口空气温度 35℃。

[0852] [甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (283.7mg) 的组成]

[0853] 控制释放细粒 (制备例 67) 274.2724mg

[0854] 甘露糖醇 9.4276mg

[0855] 总计 283.7mg

[0856] 制备例 69

[0857] 控制释放细粒的制备

[0858] 将纯净水 (71.3kg) 加热至 70℃, 并将吐温 80 (0.7465kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.866kg)、黄色氧化铁 (0.05972kg) 和氧化铁 (0.05972kg) 分散于其中。将悬浮液 (74.03kg) 冷却至室温, 并将预定量 (43.19kg) 悬浮液加入至甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit FS30D) (72.58kg)、柠檬酸三乙酯 (2.177kg) 和纯净水 (8.3kg) 中, 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 65 中获得的中间层包衣的细粒 (74.2kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经上述包衣溶液 (126.2kg, 5% 增加装载量) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48℃, 喷雾空气体积约 1200Nl/分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180ml/分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0859] 获得的细粒的控制释放膜的厚度为约 55.6 μm。

[0860] [控制释放细粒 (285.105mg) 的组成]

[0861]

中间层包衣的细粒(制备例 65)	214.713 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	60 mg
吐温 80	1.2 mg
单硬脂酸甘油酯	3 mg
柠檬酸三乙酯	6 mg
黄色氧化铁	0.096 mg
氧化铁	0.096 mg
总计	285.105 mg

[0862] 制备例 70

[0863] 控制释放细粒的制备

[0864] 将纯净水 (53.9kg) 加热至 70 °C, 并将吐温 80 (0.5640kg)、单硬脂酸甘油酯 (1.410kg)、黄色氧化铁 (0.04512kg) 和氧化铁 (0.04512kg) 分散于其中。将悬浮液冷却至室温, 然后加入丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit NE30D) (7.833kg) 和柠檬酸 (0.02356kg), 并将所述混合物混合均匀。另外, 加入甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯共聚物分散液 (Eudragit L30D-55) (70.5kg)、聚乙二醇 (2.350kg) 和纯净水 (4.3kg), 并将所述混合物混合均匀, 得到包衣溶液。将制备例 69 中获得的控制释放细粒 (98.5kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX CORPORATION 生产) 经预定量 (24.67kg, 5% 增加装载量) 上述包衣溶液 (141.0kg) 包衣。所述包衣条件为: 进口空气温度 48°C, 喷雾空气体积约 1200Nl / 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup> / 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL / 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。

[0865] [控制释放细粒 (298.5784mg) 的组成]

[0866]

控制释放细粒(制备例 69)	285.105 mg
甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物	10.2 mg
丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物	1.13328 mg
吐温 80	0.272 mg
单硬脂酸甘油酯	0.68 mg
聚乙二醇	1.13328 mg
柠檬酸	0.01136 mg
黄色氧化铁	0.02176 mg
氧化铁	0.02176 mg
总计	298.5784 mg

[0868] 制备例 71

[0869] 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒的制备

[0870] 将甘露糖醇 (3.6kg) 溶于纯净水 (21.6kg), 得到包衣溶液。将制备例 70 中获得的控制释放细粒 (103.2kg) 通过使用翻转流化床包衣机 (MP-400, POWREX Corporation 生产) 经上述包衣溶液 (25.2kg, 5% 增加装载量) 包衣。甘露糖醇外包衣的包衣条件为: 进口空气温度 55°C, 喷雾空气体积约 1200Nl/ 分钟 / 喷雾器, 进口空气体积约 60Nm<sup>3</sup>/ 分钟, 转子转动速率约 150rpm, 喷雾速率约 180mL/ 分钟 / 喷雾器, 喷雾位置底部。然后将获得的细粒在翻滚流化床包衣机中在进口空气温度 80°C 干燥约 15 分钟, 然后冷却至出口空气温度 35°C。

[0871] [ 甘露糖醇 - 外包衣的控制释放细粒 (308.5mg) 的组成 ]

[0872] 控制释放细粒 ( 制备例 70) 298.5784mg

[0873] 甘露糖醇 9.9216mg

[0874] 总计 308.5mg

[0875] 实验例 21

[0876] 将制备例 68 和 71 中获得的细粒进行溶出测试 ( 测试方法 (2) )。结果示于图 21。

[0877] 制备例 72

[0878] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0879] 将甘露糖醇 (42670g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 7460g)、结晶纤维素 (7460g) 和交聚维酮 (3730g) 装入流化床制粒机 (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION 生产) 中, 并通过喷雾甘露糖醇 (3730g) 和柠檬酸 (746.0g) 于纯净水 (20400g) 中的水溶液将混合物制粒, 干燥, 得到粒状粉末。

[0880] [ 外层组分 - 粒状粉末 (380.308mg) 的组成 ]

[0881]

甘露糖醇	268.196 mg
低取代羟丙基纤维素	43.12 mg
交聚维酮	21.56 mg
结晶纤维素	43.12 mg
柠檬酸	4.312 mg
总计	380.308 mg

[0882] 制备例 73

[0883] 外层组分 - 粒状粉末的制备

[0884] 将甘露糖醇 (42650g)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC-33, 7485g)、结晶纤维素 (7485g) 和交聚维酮 (3742g) 装入流化床制粒机 (FD-WSG-60, POWREX CORPORATION 生产), 并通过喷雾甘露糖醇 (3742g) 和柠檬酸 (748.5g) 于纯净水 (20470g) 中的水溶液将混合物制粒, 干燥, 得到粒状粉末。

[0885] [ 外层组分 - 粒状粉末 (404.028mg) 的组成 ]

[0886]

甘露糖醇	284.636 mg
低取代羟丙基纤维素	45.92 mg
交聚维酮	22.96 mg
结晶纤维素	45.92 mg
柠檬酸	4.592 mg
总计	404.028 mg

[0887] 实施例 8

[0888] 口腔崩解片剂的制备

[0889] 将制备例 41 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (13060g)、制备例 68 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (44540g)、制备例 72 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (59710g)、三氯半乳糖 (1934g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (677.0g) 和硬脂酸镁 (967.1g) 通过使用转鼓混合器 (TM-400S, SHOWAKAGAKU KIKAI CO., LTD.) 混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (120900g) 通过使用旋转压片机 (AQUA0836SS2JII (Roman number), Kikusui Seisakusho Ltd.) (770mg/片剂, 13mm  $\Phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 28.0kN) 压片, 得到含有本发明的化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (770mg)。

[0890] [口腔崩解片剂 (770mg) 的组成]

[0891]

经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 41)	83.2 mg
经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 68)	283.7 mg
外层组分-粒状粉末(制备例 72)	380.308 mg
三氯半乳糖	12.32 mg
调味剂	4.312 mg
硬脂酸镁	6.16 mg
总计	770 mg

[0892] 获得的片剂的硬度和崩解时限分别为 42N 和 30 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.2%, 显示优异的耐酸性。

[0893] 实施例 9

[0894] 口腔崩解片剂的制备

[0895] 将制备例 41 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (12230g)、制备例 71 中获得的经甘露糖醇 - 包衣的细粒 (45350g)、制备例 73 中获得的外层组分 - 粒状粉末 (59390g)、三氯半乳糖 (1929g)、调味剂 (STRAWBERRY DURAROME) (675.0g) 和硬脂酸镁 (964.3g) 通过使用转鼓混合器 (TM-400S, SHOWAKAGAKU KIKAI CO., LTD.) 混合, 得到混合粉末。将获得的混合粉末 (120500g) 通过使用旋转压片机 (AQUA0836SS2JII (Roman number), Kikusui Seisakusho Ltd.) (820mg/片剂, 13mm  $\Phi$  冲头, 具有倾斜边缘的扁平状, 压片压力 27.0kN) 压片, 得到含有本发明的化合物 X (30mg) 的口腔崩解片剂 (820mg)。

[0896] [ 口腔崩解片剂 (820mg) 的组成 ]

[0897]

[0898]	经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 41)	83.2 mg
	经甘露糖醇-包衣的细粒(制备例 71)	308.5 mg
	外层组分-粒状粉末(制备例 73)	404.028 mg
	三氯半乳糖	13.12 mg
	调味剂	4.592 mg
	硬脂酸镁	6.56 mg
	总计	820 mg

[0899] 获得的片剂的硬度和崩解时限分别为 41N 和 30 秒。获得的片剂在 0.1N HCl 中在 1 小时内的溶出率为 1.2%，显示优异的耐酸性。

[0900] 实验例 22

[0901] 将实施例 8 和 9 中获得的制剂进行溶出测试（测试方法 (2)）。结果示于图 22。

[0902] 工业实用性

[0903] 本发明的包括细粒（其包含兰索拉唑）的口腔崩解片剂可以防止兰索拉唑在酸的存在下（例如，在胃中）溶出，以获得所需的兰索拉唑的溶出曲线。另外，由于所述制剂可以长时间控制兰索拉唑的释放，因此可以更长地维持治疗有效浓度。因此，可以减少给药频率，确保用低剂量的有效治疗，并可以取得例如降低由血药浓度升高导致的副作用等的效果。由于所述制剂在口腔中显示优异的崩解性质或溶出性质，其作为方便老人和儿童服用（甚至不用水服用）的制剂用于治疗或预防多种疾病。另外，由于混合了包括具有防止粉末质地的粒径的药物活性成分的细粒，因此可以提供在口中光滑和舒适的制剂。

[0904] 本申请基于美国临时专利申请 61/427,384 号，将其内容以整体并入本说明书中。

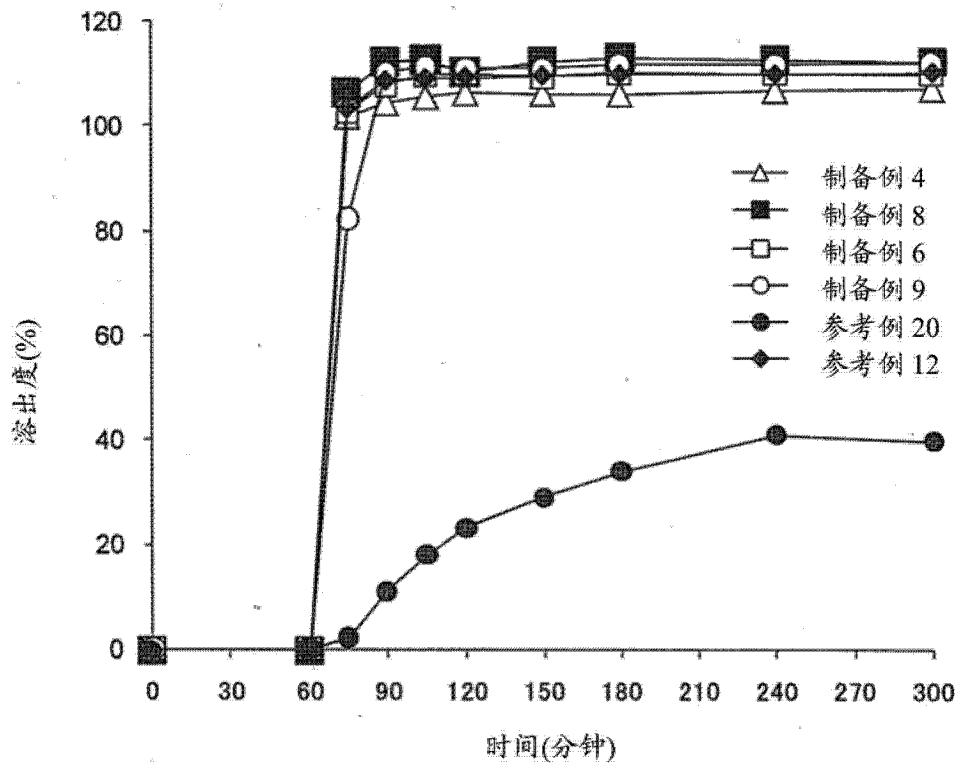


图 1

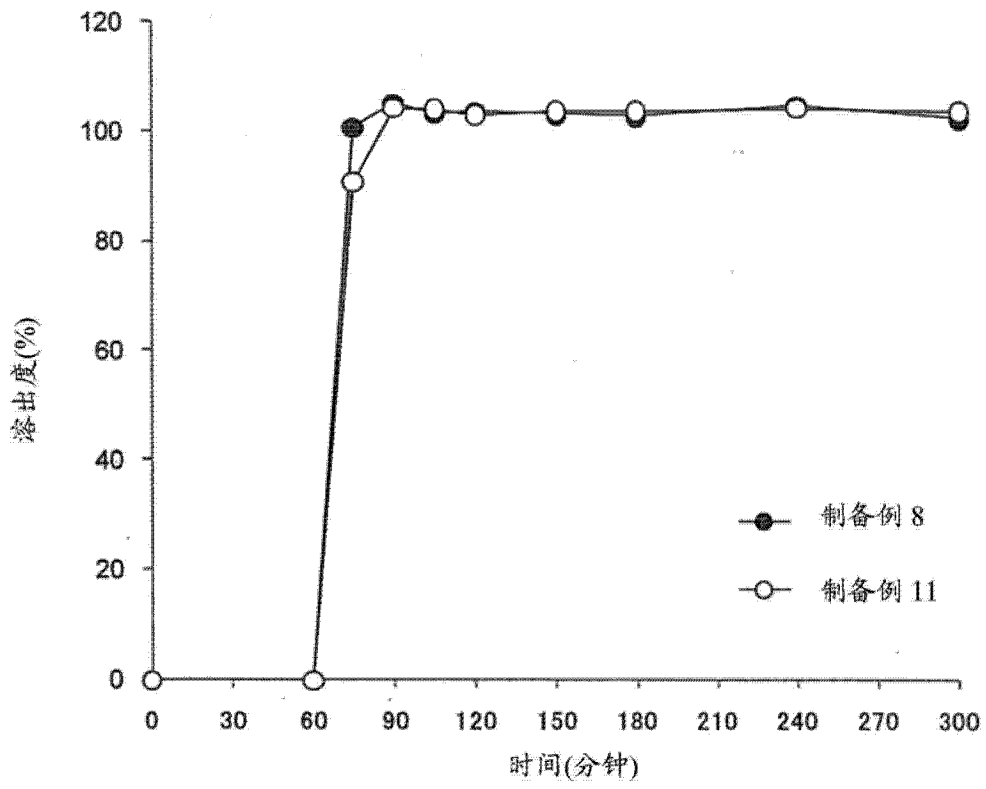


图 2

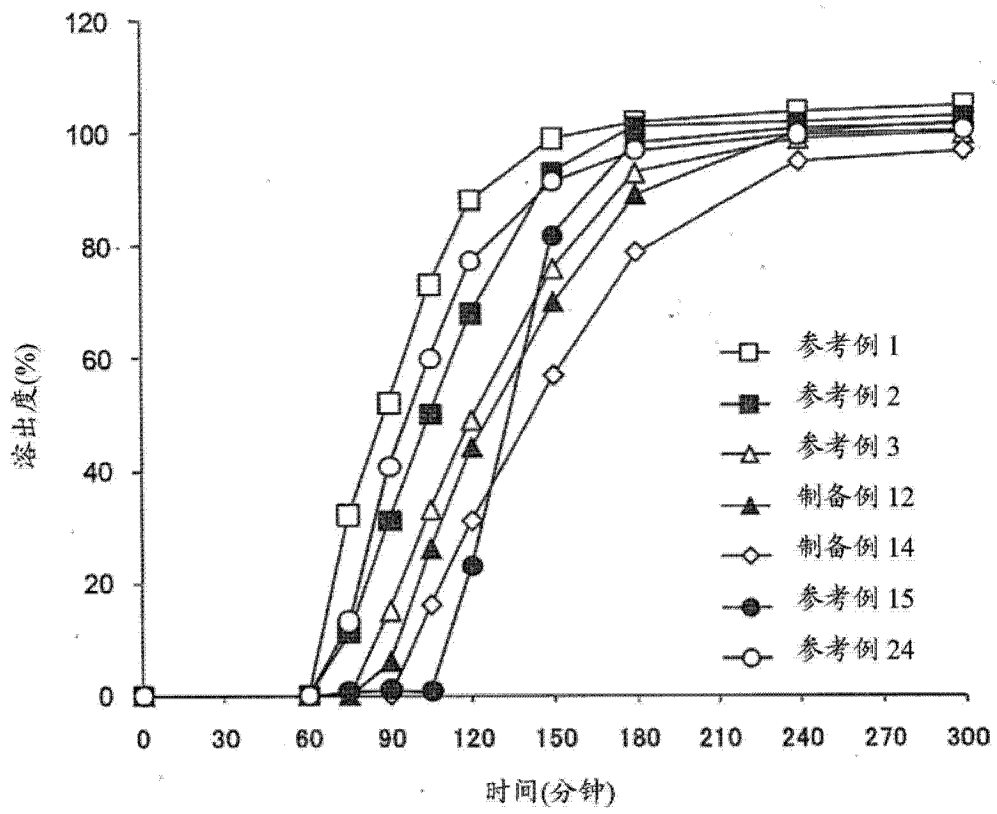


图 3

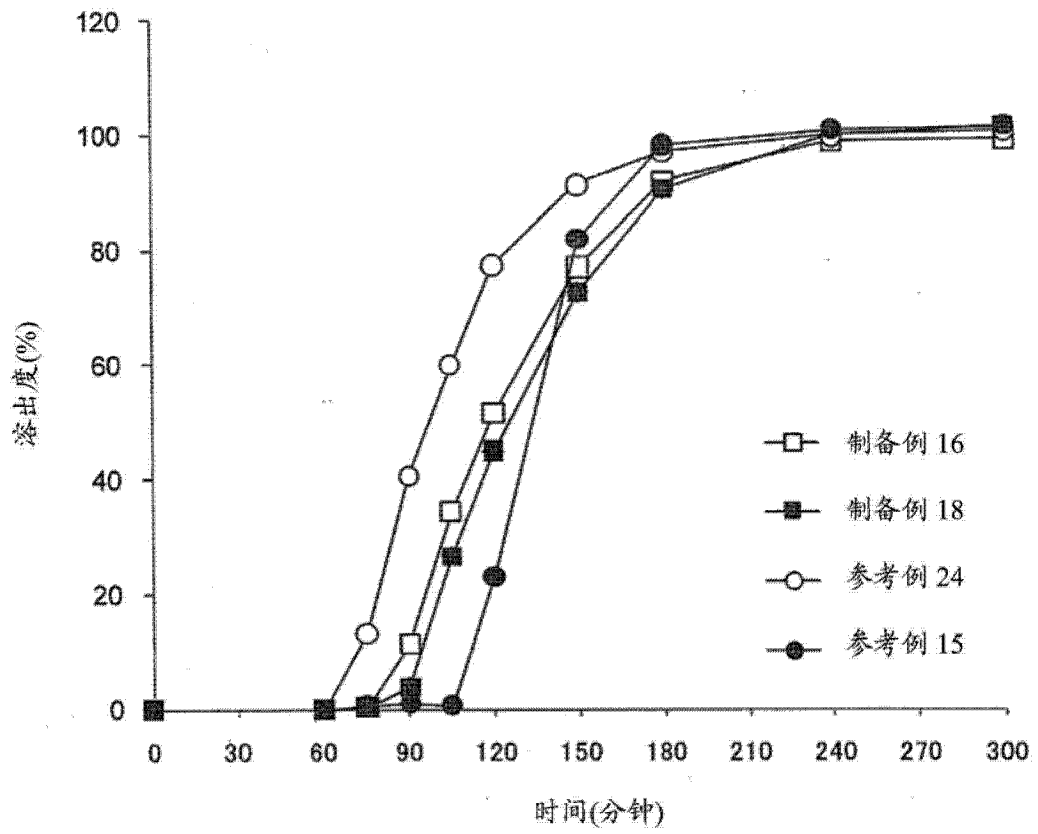


图 4

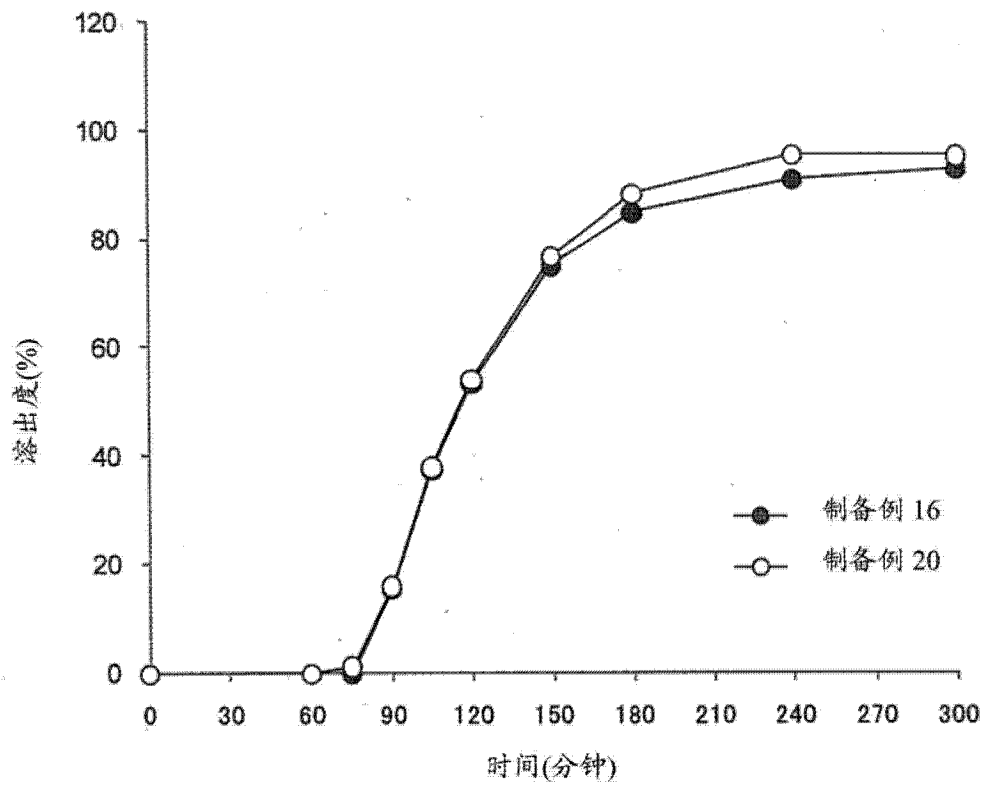


图 5

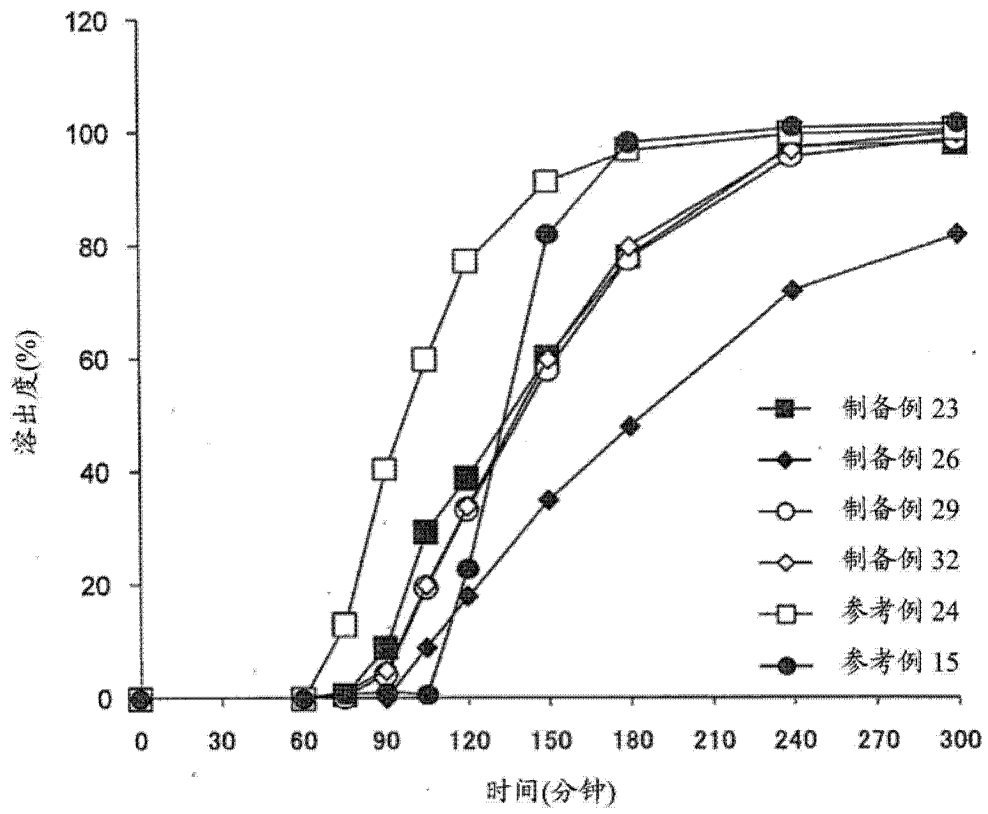


图 6

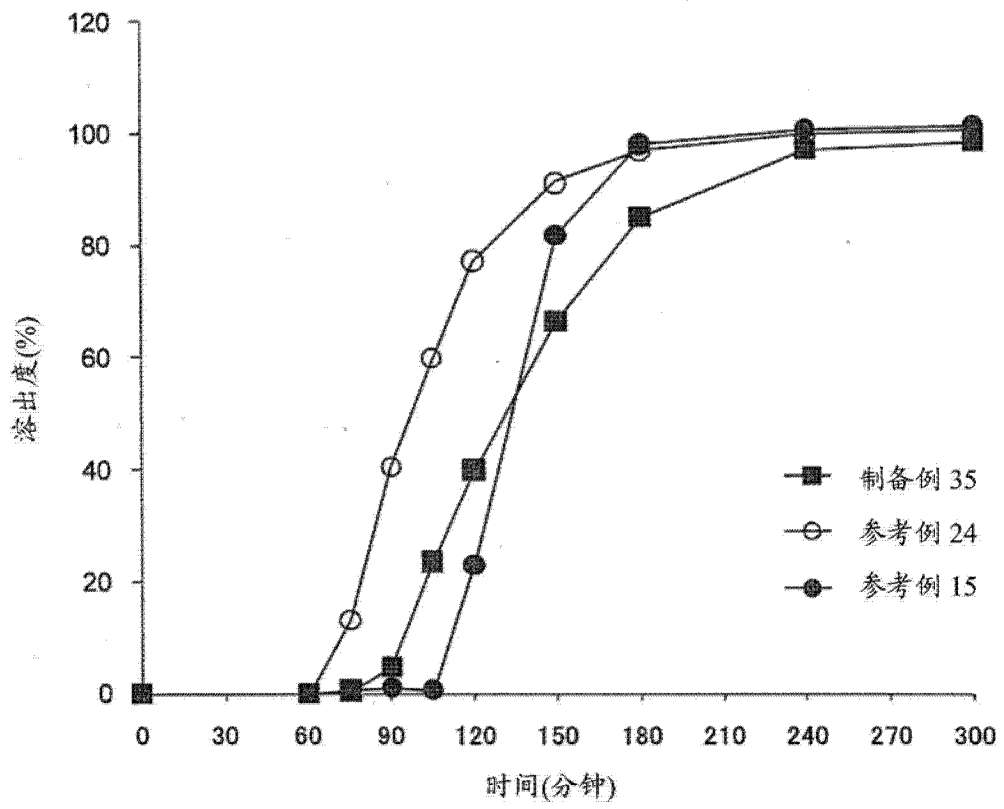


图 7

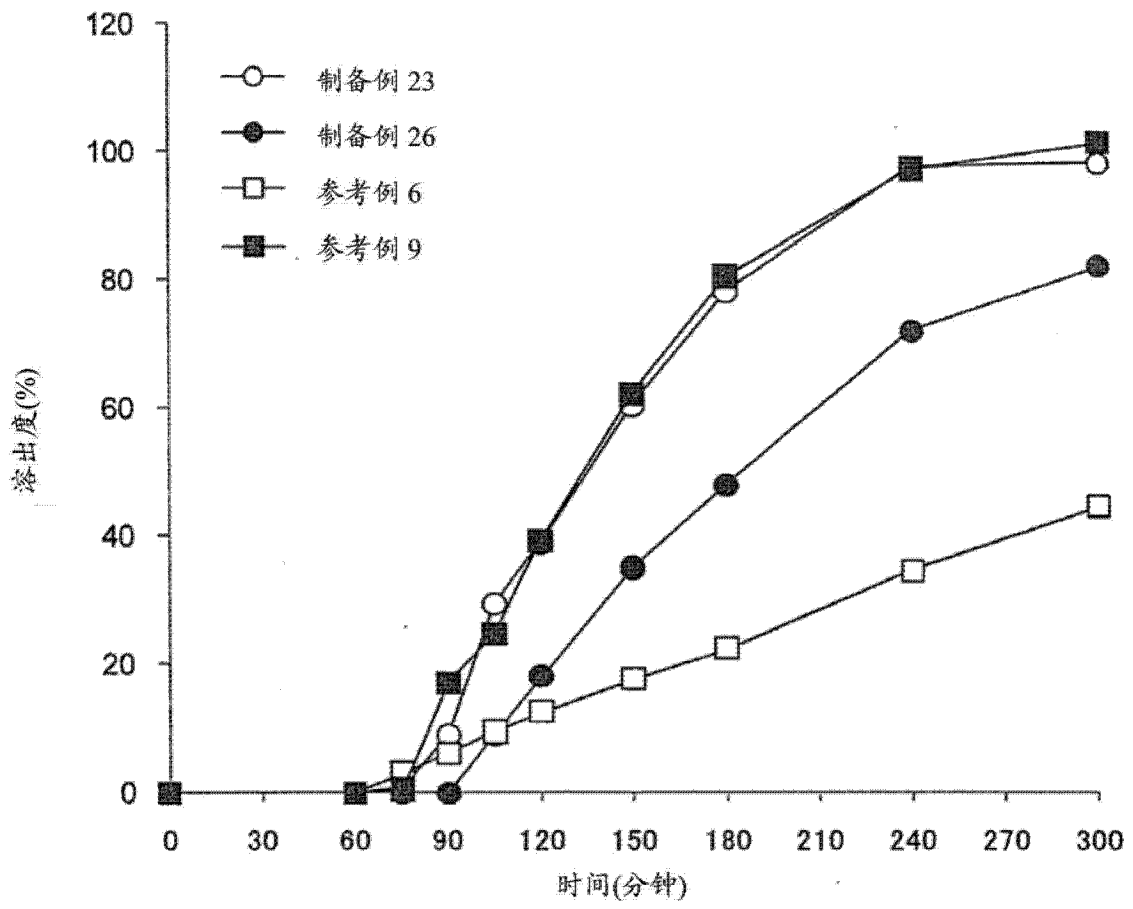


图 8

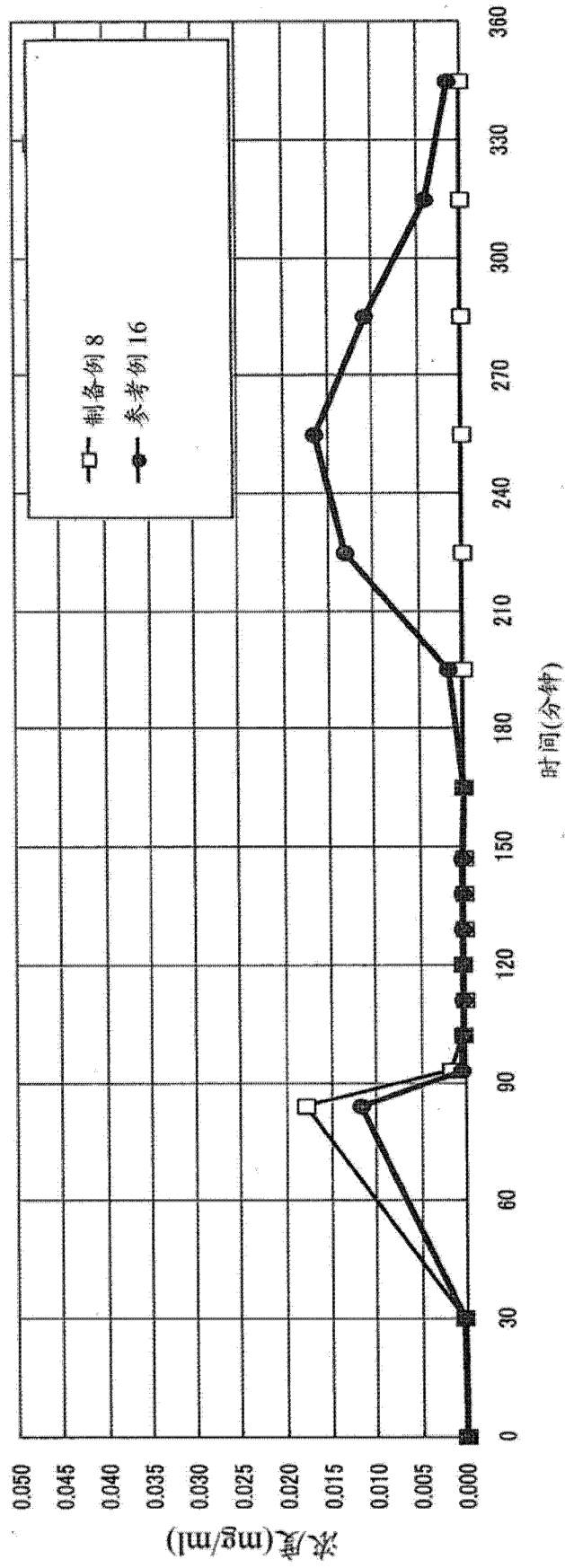


图 9

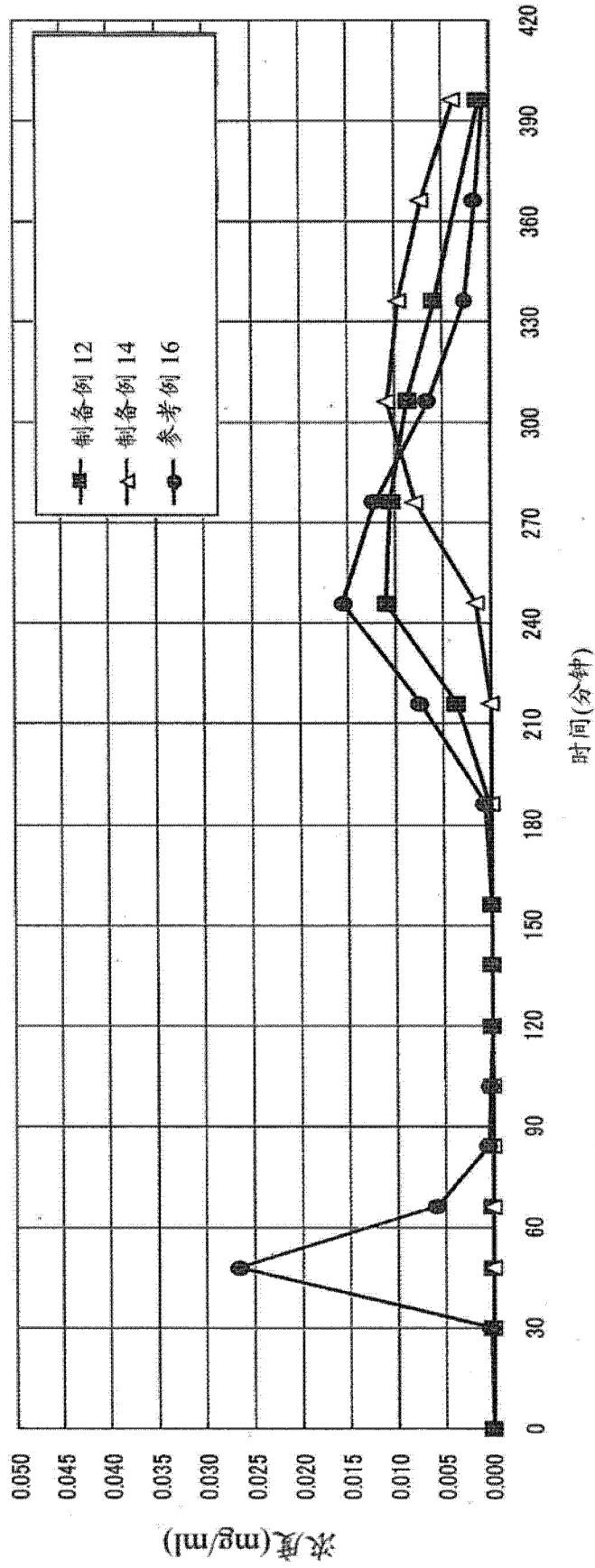


图 10

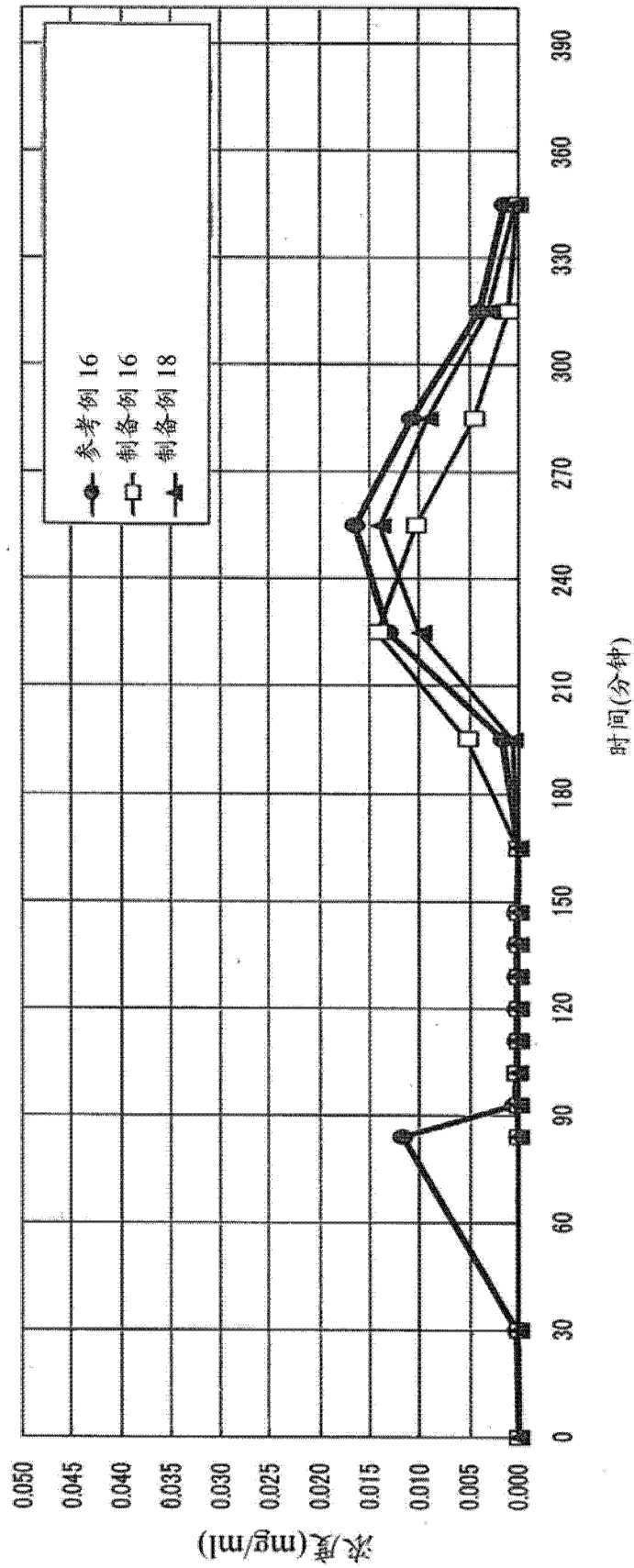


图 11

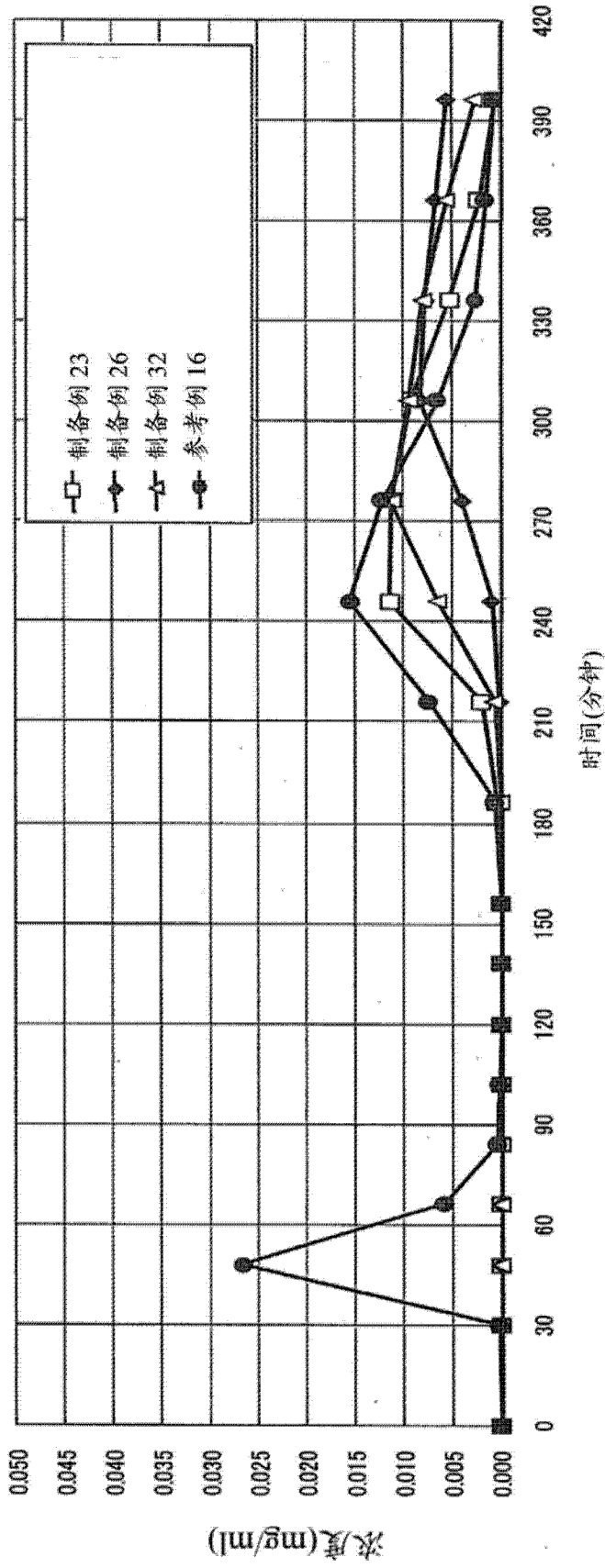


图 12

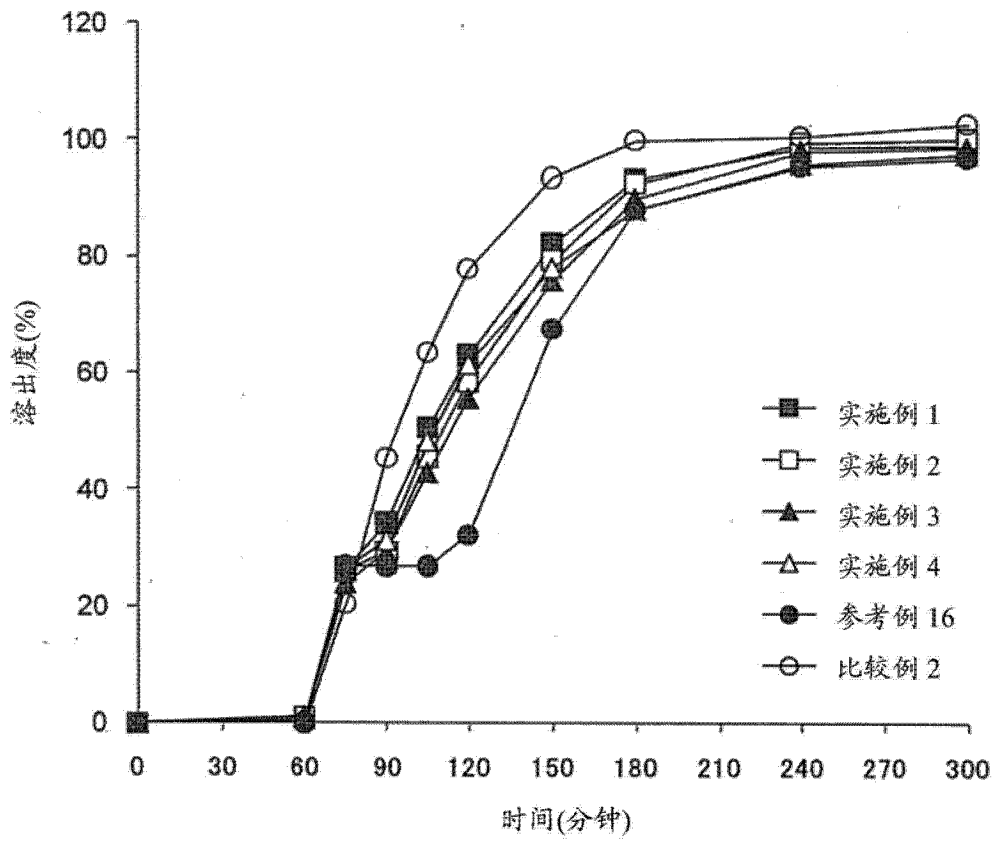


图 13

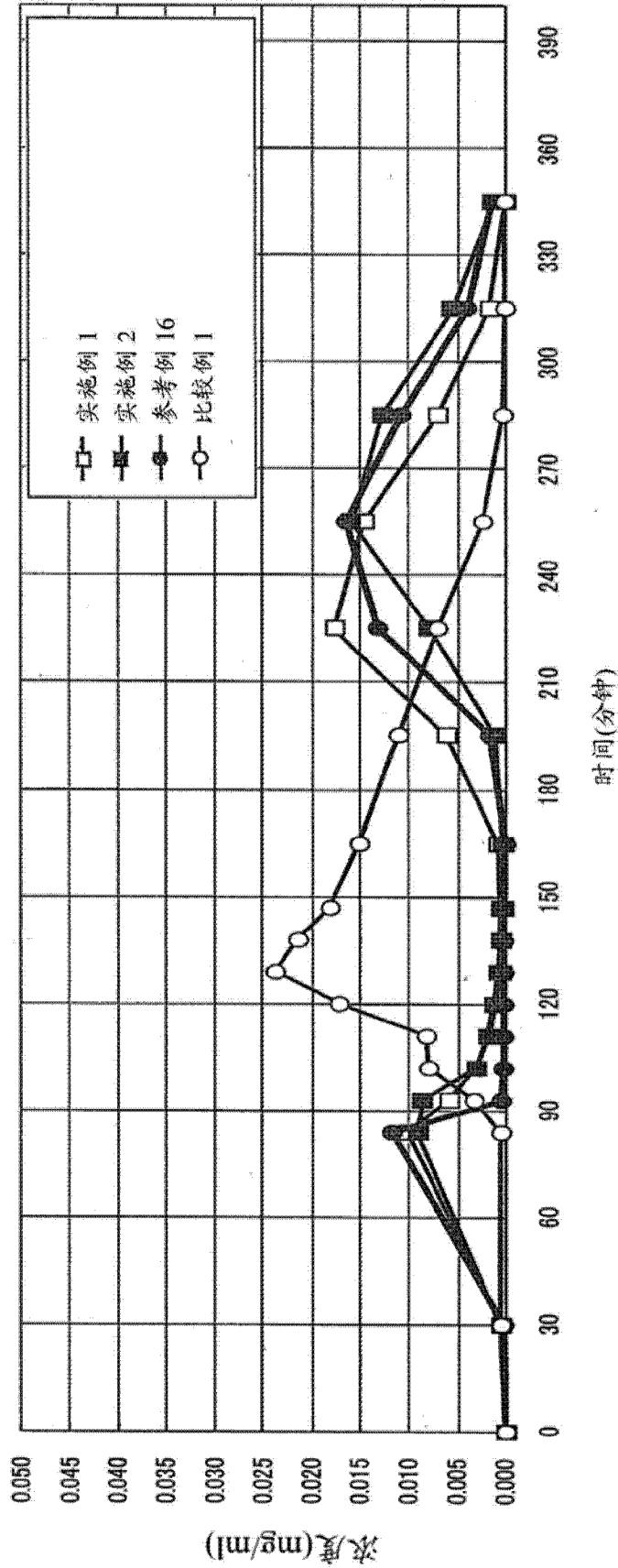


图 14

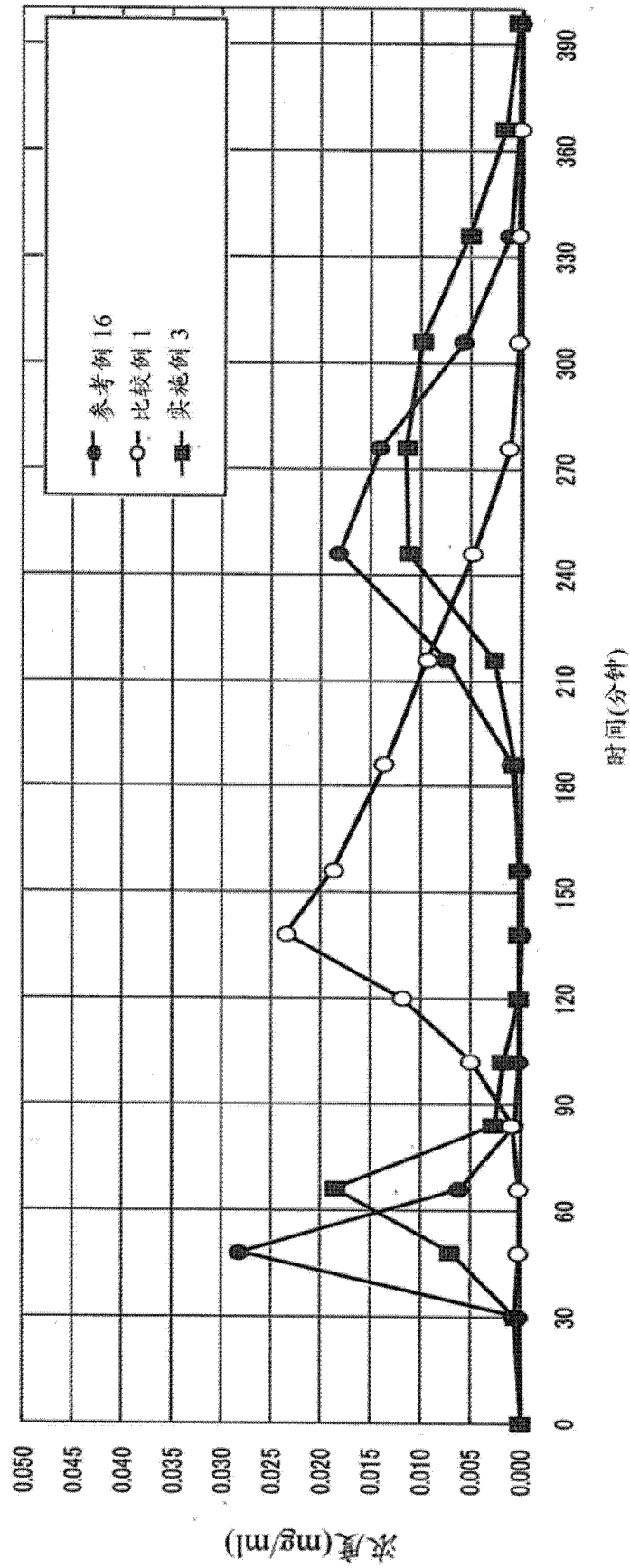


图 15

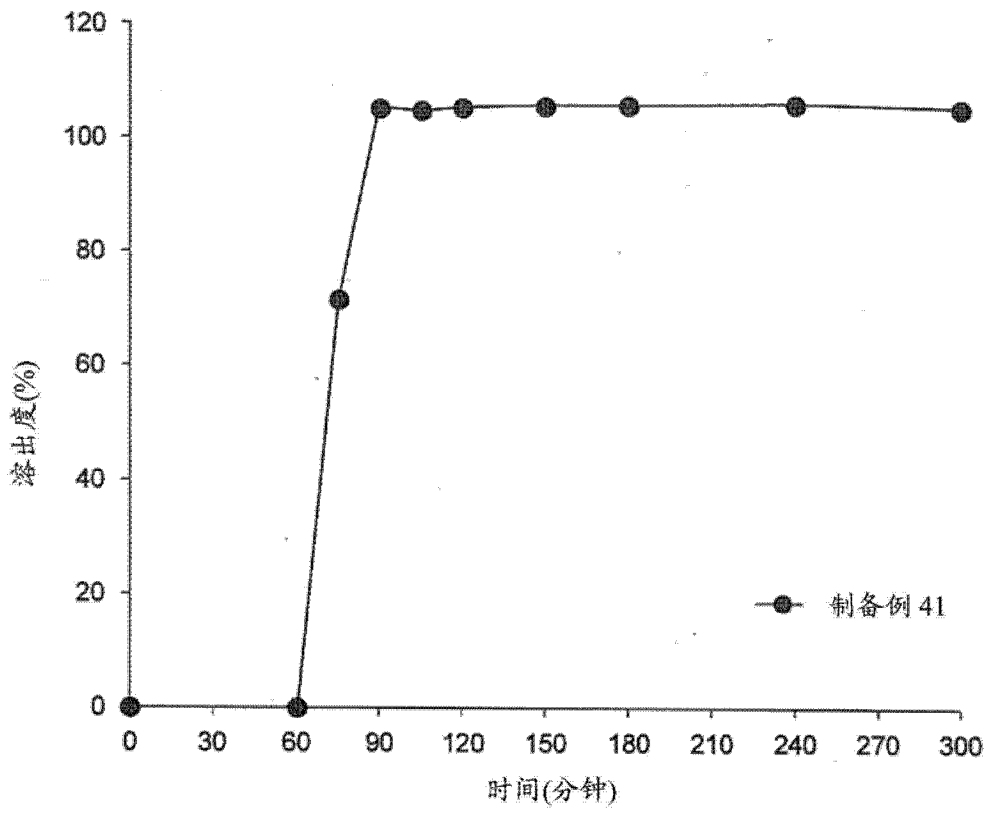


图 16

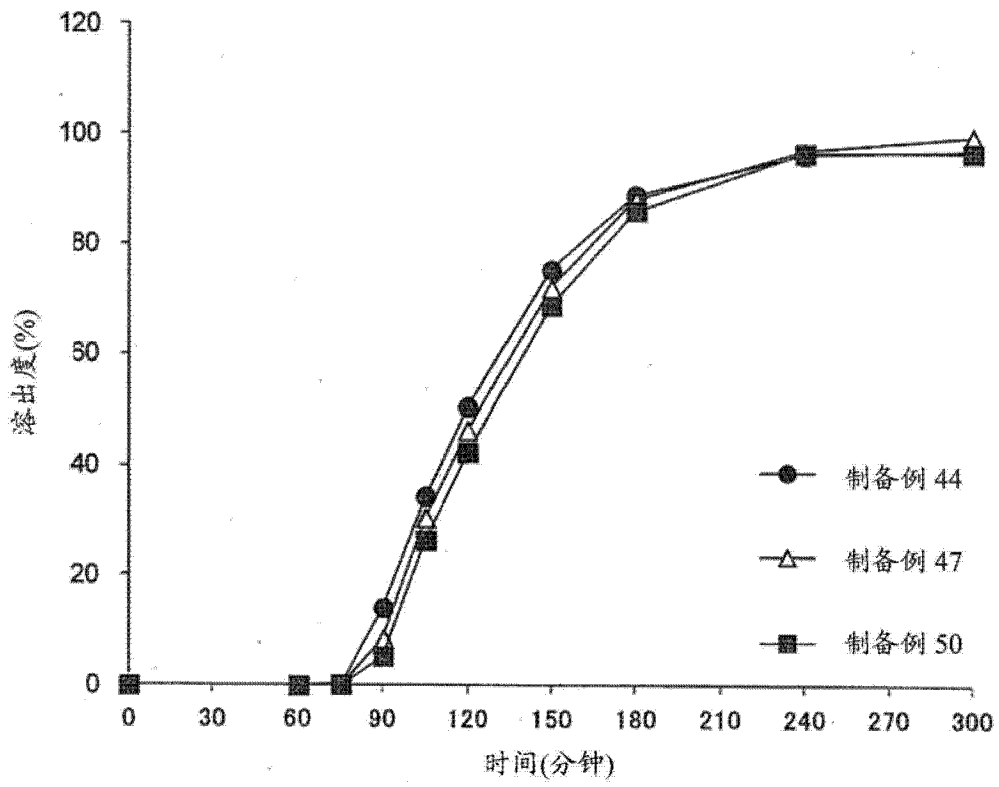


图 17

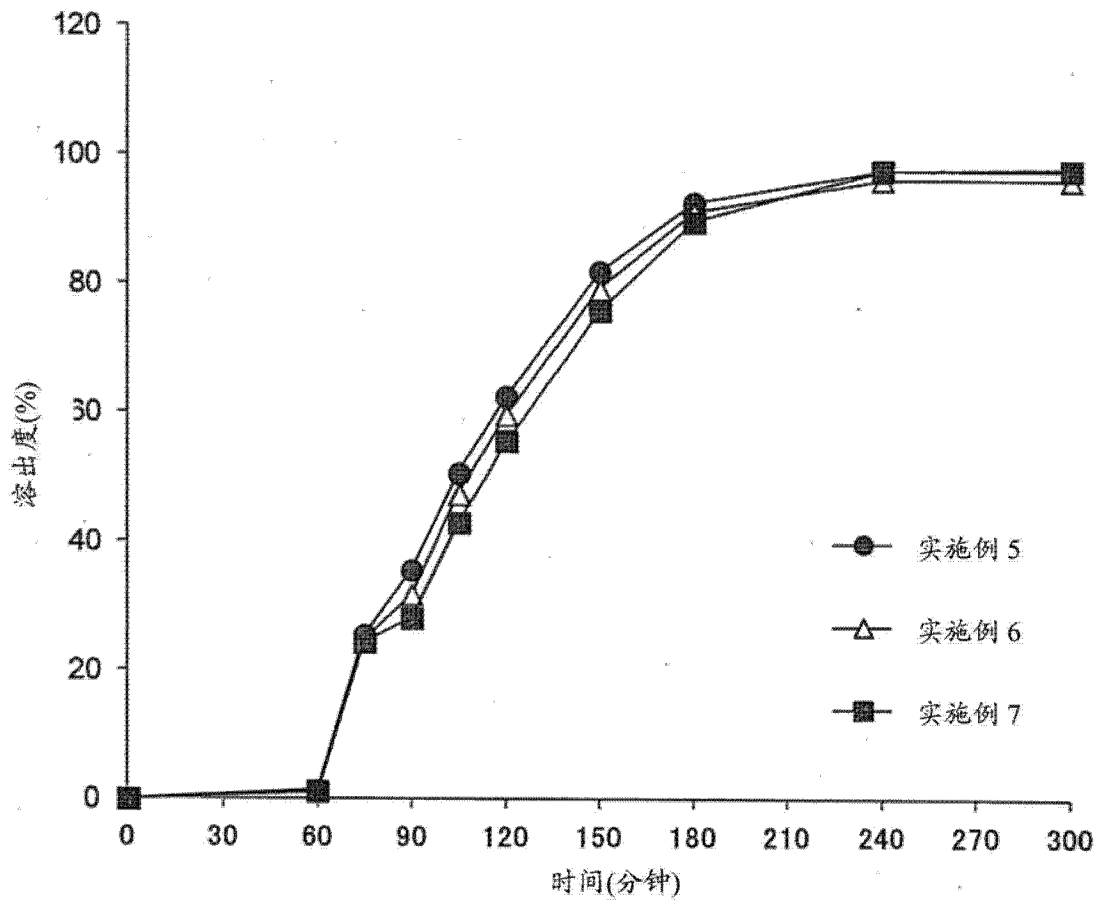


图 18

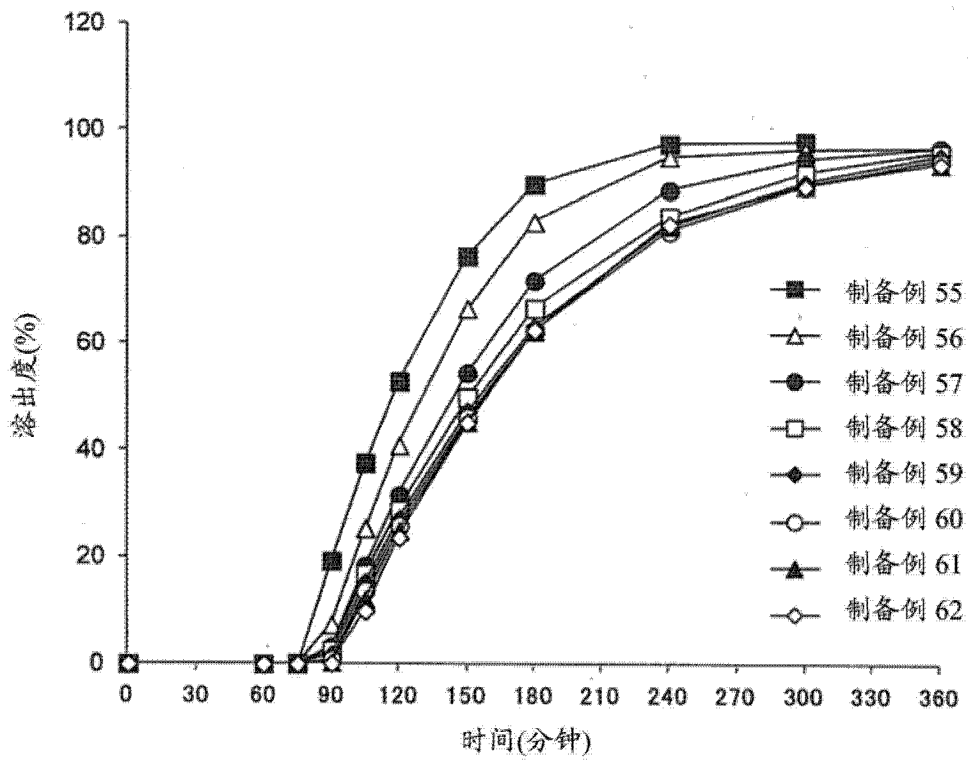


图 19

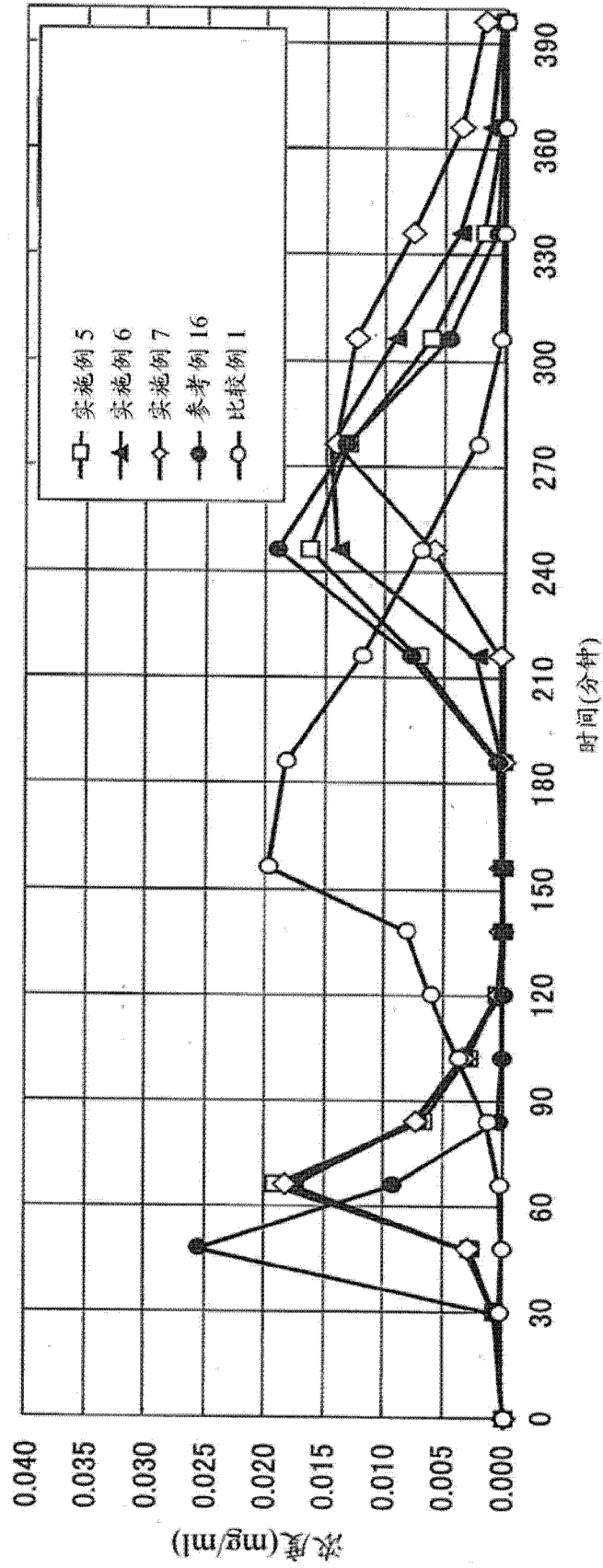


图 20

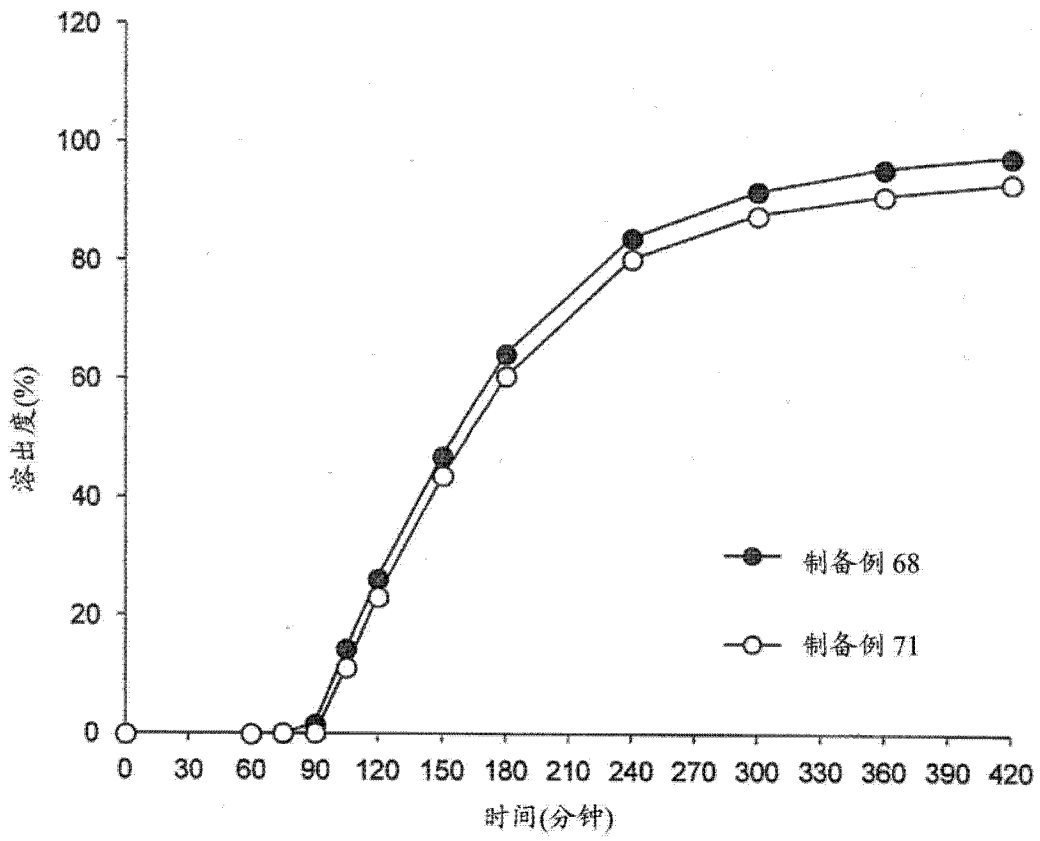


图 21

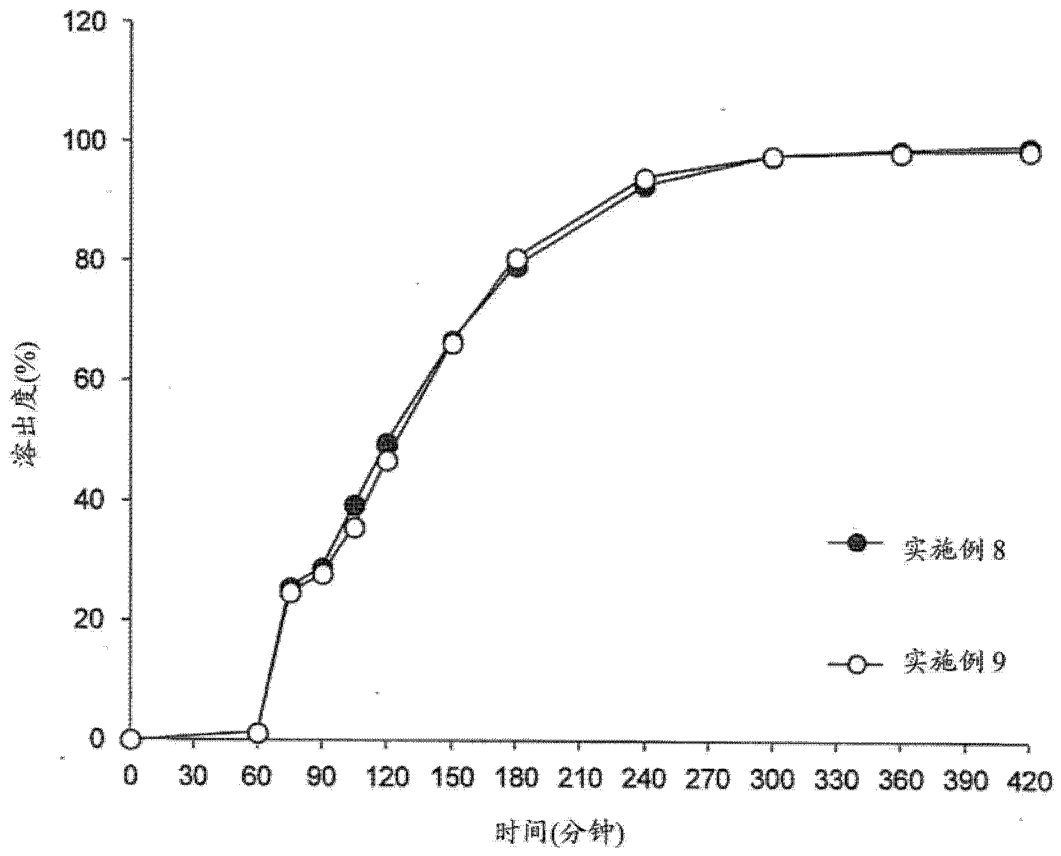


图 22