(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2008 年12 月31 日 (31.12.2008)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/000132 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/46 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2007/070436

(22) 国际申请日: 2007 年8 月8 日 (08.08.2007)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710126505.2
2007 年6 月23 日 (23.06.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **淮北市辉克药业有限公司(PFICKER PHARMACEUTICALS LTD.)** [CN/CN]; 中国安徽省淮北市南黎路85号, Anhui 235000 (CN)。

(72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **叶红平(YIE, Hongping)** [CN/CN]; 中国安徽省淮北市发现之旅1号别墅, Anhui 235000 (CN)。 **孙萌(SUN, Meg M.)** [US/US]; 美国加利福尼亚州圣迭哥绍棒街13718号, San Diego, California 92128 (US)。 **朱作霖(ZHU, Zuolin)** [US/US]; 美国加利福尼亚州圣迭哥绍棒街13718号, San Diego, California 92128 (US)。

(74) 代理人: **上海专利商标事务所有限公司(SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC)**; 中国上海市徐汇区桂平路435号, Shanghai 200233 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

WO 2009/000132 A1

(54) **Title:** IMMEDIATE RELEASE EFFERVESCENT-FORMULATION AND PREPARING PROCESS THEREOF

(54) **发明名称:** 速释泡腾制剂及其制备方法

(57) **Abstract:** An immediate release effervescent-formulation in which unpleasant taste of drug is masked, comprising effervescent matrix, active compound coated with stomach-soluble polymers, and process for their preparation.

(57) **摘要:**

一种具有良好遮味功能的速释泡腾制剂及其制备方法, 所述制剂含有泡腾基质和胃溶性聚合物包衣的活性物质。

速释泡腾制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种新的制剂方法，更确切的说涉及一种具有靶向传递、能迅速起效、并具有良好遮味功能的泡腾制剂及其制备方法。使用本发明揭示制剂方法制备的产品，还具有一定的调节机体酸碱度，降低氧化应激，预防疾病的功能。

背景技术

泡腾片或泡腾颗粒剂具有很多的优点，如能在水中迅速崩解，使有效成份迅速释放，充分保持有效成份的生理活性，提高生物活性物质的稳定性，促进人体对有效成份的迅速吸收，便于服用，等等。

机体酸化是疾病患者和老年人的普遍存在现象，健康者和青少年的机体全部是微碱性的。在酸性环境中，自由基的产生更容易，使机体的氧化应激水平升高，而氧化应激(Oxidative Stress，OS)是机体内各种细胞损伤的主要原因，被认为是造成糖尿病和糖尿病慢性并发症，肺纤维化、癫痫、高血压、动脉粥样硬化和相应的心血管疾病、癌症、肾病变、和帕金森病等疾病的重要原因。虽然根据临床测评结果发现，酸性体质不一定出现病变，很多患者如癌症患者，基本上都是酸性体质，但是维持机体处于微碱性状态，是降低氧化应激水平的重要手段之一。

食品的酸碱性，并非以口感确定，而是由食品在体内消化吸收代谢后所产生的结果来确定的。如果食品代谢后所产生的磷酸根、硫酸根、氯离子等离子比较多，就会造成机体酸化，是酸性食品；如果食品代谢后所产生的钠离子、钾离子、镁离子、钙离子等离子较多，就易于造成机体碱化，是碱性食品。柠檬酸等虽然口感酸性，但是人体新陈代谢将其转化为水和二氧化碳，它属于中性食品。由此可见，泡腾片或泡腾颗粒剂的另一个被人类忽略了的优点是提供机体必须的碱性物质，协助调节机体为微碱性，降低氧化应激。

综合泡腾片或泡腾颗粒剂的优点可以发现，这种制剂方法非常适合于需要快速起效的药品，如发烧时降低体温、止痛、腹泻、降血压、睡眠、过敏、和治疗晕车，等等。但是由于许多药品具有很强的刺激口味，如布洛芬（Ibuprofen）、扑热息痛（Acetaminophen）、盐酸罗普拉明（loperamide）、利血平（Reserpine）、阿普唑仑（Alprazolam）、苯海拉明(diphenhydramine)、和茶苯海明（Dimenhydrinate），等等，无法用泡腾片或泡腾颗粒剂这种制剂方法。虽然许多研究结果找到了遮蔽这些药物刺激性味道的方法，但是在本发明之前，还没有成功将这些药物制备成泡腾片和泡腾颗粒剂。关键问题在于存在三大问题，一是已报道的对这些刺激性味道的药物包裹层在制备泡腾剂型时，在固体酸碱剂存在下会出现破裂，而造成所制备的泡腾剂遮味功能达不到要求；其二，传统泡腾剂内的酸剂含量很高，水溶后的水溶液 pH 值均小于 5，药物的溶出快，而造成所制备的泡腾剂遮味功能达不到要求；其三，已报道的包裹方法均造成

药物有效成分的释放缓慢，无法达到泡腾剂设计快速起效目的。

例如，美国专利 US5587179 报道了使用低熔点脂肪酸酯或者蜂腊作为包裹材料，将这些有刺激口味的药物包裹在高分子的脂肪酸酯或者蜂腊中，因为这些低熔点的脂肪酸酯或者蜂腊在温度 30℃ 以上就熔化，而释放出包裹在其内的药品。这种方法无法彻底避免在常温下药物的溶出，遮味功能达不到要求，并且在体内的药品释放较慢，并且该制剂不具备靶向功能，使用该方法制备的药物泡腾剂，其水溶液均出现较刺激性味道，作为泡腾片或泡腾颗粒剂这种制剂方法并不成功。

因此本领域迫切需要一种具有靶向传递、能迅速起效、并具有良好遮味功能的泡腾制剂及其制备方法。

发明内容

本发明的一个目的在于获得一种泡腾剂，其具有靶向传递、能迅速起效、并具有良好遮味功能，同时还具有一定的调节机体酸碱度，降低氧化应激，预防疾病的功能。

本发明另一目的旨在提供一种新发明泡腾剂的制剂方法。

本发明再一目的旨在提供一种本发明的泡腾剂的用途。

本发明第一方面提供一种泡腾剂，包括有效量的泡腾基质，还包括：

治疗有效量的活性物质，以及

有效量的靶向释放物质，其中所述靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，且所述高分子聚合物包衣材料包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物；

其中所述高分子聚合物占所述高分子包衣材料总重量不低于 0.5 重量%。

在一优选例中，所述活性物质选自快速起效药品或胃药；优选地，所述快速起效药品选自布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、或茶苯海明；所述胃药选自次柳酸铋。

在一优选例中，所述高分子聚合物选自功能基团为氨基的聚合物；

优选地，所述高分子聚合物选自聚乙烯缩乙醛二乙基氨基乙酸酯、IV 号胃溶树脂(江苏济川制药有限公司)、氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物或其组合，更优选地，所述氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物优选 Eudragit E 聚合物；

优选地，所述高分子聚合物占所述高分子包衣材料总重量的 0.5%-99.9%之间，更优选地 5%-95%之间。

在一优选例中，所述泡腾基质、活性物质和靶向释放物质的重量比例为：泡腾基质为 25-90%，活性物质为 0.01%-70%，靶向释放物质为 0.5-74.9%，以泡腾剂总重量计算；

更优选地，泡腾基质为 25-90%，活性物质为 0.01%-50%，靶向释放物质为 1-30%，以泡腾剂总重量计算。

在一优选例中，所述高分子聚合物包衣材料中还包括甘油脂肪酸酯，优选单酸甘油酯，更优选地，所述单酸甘油酯选自单硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单橄榄酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸甘油酯或其组合；最优选地选自单硬脂酸甘油酯；

且所述甘油脂肪酸酯和高分子聚合物的重量比为 95：5 到 35：65 之间；优选地，(1～8)：1 之间。

在一优选例中，所述泡腾基质中的酸剂和碱剂的摩尔比例为 1：(0.95～1.05)；

优选地，所述泡腾基质的碱剂选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、甘氨酸钠碳酸盐或其组合；

优选地，所述泡腾基质的酸剂选自柠檬酸、甘氨酸柠檬酸盐、柠檬酸单钠盐、苹果酸、酒石酸、富马酸或其组合。

本发明另一方面提供一种泡腾剂的制剂方法，包括如下步骤：

(a)提供有效量的泡腾基质、治疗有效量的活性物质、有效量的靶向释放物质的混合物，且所述混合物中不含挥发性的有机溶剂；

其中所述靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，且所述高分子聚合物包衣材料包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物；

(b)将所述混合物进行制粒，得到所述泡腾剂。

在一优选例中，所述步骤(a)的混合物通过如下步骤得到：

(i)提供活性物质的颗粒，所述活性物质外部覆盖所述高分子聚合物包衣材料；

(ii)所述步骤(i)的颗粒与所述泡腾基质混合，得到所述步骤(a)的混合物。

在一优选例中，步骤(i)中的所述高分子聚合物包衣材料中还含有单酸甘油酯，且所述单酸甘油酯和高分子聚合物的重量比为 95：5 到 35：65 之间。

在一优选例中，步骤(i)中的所述活性物质的颗粒通过如下方法得到：

(I)提供高分子聚合物的单酸甘油酯溶液、活性物质的混合物；

优选地，步骤(I)中所述活性物质的细度不大于 100 目；

(II)所述步骤(I)的混合物进行制粒得到步骤(i)中的活性物质的颗粒；

优选地，所述步骤(II)采用喷洒制粒法进行制粒；更优选地，步骤(II)的制粒方法包括如下步骤：所述步骤(I)的混合物在通过摄氏 40℃±5℃ 进行整粒 30 分钟～60 分钟；得到步骤(i)中的活性物质的颗粒。

本发明另一方面提供一种本发明的泡腾剂的用途，所述泡腾剂用于靶向释放药物、使药物快速起效、或遮避药物的刺激性味道。

具体实施方式

发明人经过广泛而深入的研究和设计，利用靶向释放物质作为包衣材料，从而可以利用泡腾剂(例如泡腾片或泡腾颗粒剂)的制剂方法制备需要快速起效的药品，如发烧时降低体温、止痛、腹泻、降血压、睡眠、过敏、和治疗晕车，等等。在本发明的一个优选实施方式中，发明人发现在包衣中添加甘油脂肪酸酯可以达到特别优异的效果。在此基础上完成了本发明。

如本文所用，所述的“快速起效药品”，除非另有说明，指的是在两小时内达到最高血药浓度、最好是三十分钟内达到最高血药浓度的药品。具体地例如在口服药 Advil 片剂，喝进体内后，血药浓度在 101 分钟时达到最高浓度，这个药品一般被认为快速起效的药品。本发明的“快速起效药品”可以是但不限于用于发烧时降低体温、止痛、腹泻、降血压、睡眠、过敏、或治疗晕车，等等的药品，也可以是很强的刺激性口味药品，可以是但不限于具体的例子如布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、或茶苯海明。

如本文所用，所述的“胃药”，除非另有说明，是指降低胃酸或治疗胃炎的药物。可以是但不限于次柳酸铋（bismuth subsalicylate）。

如本文所用，所述的“仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物”，是指这些聚合物在到达胃部的低 pH 环境液体内时溶解，而在其它体内环境不溶解的高分子聚合物。具体地例如遇胃酸等 pH 5.0 以下消化液能快速成盐溶解的高分子聚合物。

如本文所用，所述的“药学上可以接受的载体”，是指用于治疗给药的载体，它们本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。例如，赋形剂、填充剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、着色剂、调味剂、增塑剂、脂溶性辅助物质、抗氧化剂等。

如本文所用，所述的“有效量的泡腾基质”，是指其用量足够产生完全崩解泡腾片和颗粒剂固体结构的二氧化碳。具体地例如，泡腾基质占泡腾剂的 25～90 重量%。

如本文所用，所述的“有效量的靶向释放物质”是指靶向释放物质的用量可以覆盖活性物质即可。

如本文所用，所述的“治疗有效量”是指对人和/或动物产生功能或活性的且可被人和/或动物所接受的量。具体的用量根据所使用的具体药品而定，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。

如本文所用，所述的“覆盖”，除非另有说明，其包括各种可以减少活性物质与生物体(包括人和动物)接触表面积的方式，例如将活性物质部分或全部包裹在内。优选全部进行包裹形成包衣材料。

以下对本发明的各个方面进行详述：

靶向释放物质

本发明所述的靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，其中所

述高分子聚合物包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物。

这些高分子聚合物的特点是仅溶于酸性很高的水相中，而不溶解于任何其它 pH 的水溶液。这特点确保该产品只在人体胃内相对很低的 pH 环境中溶解，产品具有在胃内速溶的靶向传递泡腾片或泡腾颗粒剂。例如，仅溶于胃部 pH1～5，而不溶于其它 pH 环境。

优选地，所述靶向释放物质的释放速度以有效最高血药浓度达成时间衡量，一般应当小于两个小时，最好低于一个小时，理想结果为介于 30 分钟到一个小时之间。

更优选地，本发明选用的高分子聚合物是功能基团为氨基的、对人和动物没有明显毒性作用的聚合物，因为氨基在酸性条件下迅速成盐，溶解快速。这类聚合物包括但不限于聚乙烯缩乙醛二乙基氨基乙酸酯（polyvinylacetal diethylaminoacetate），中国的江苏济川制药有限公司生产的 IV 号胃溶树脂，氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物。现在使用最普遍的是商用名优奇特 E 的产品（Eudragit E 聚合物，优奇特 E 功能基团为叔氨基，该材料遇胃酸等 pH 5.0 以下消化液能快速成盐溶解，有效避免口腔、食道等部位释药，但又不影响药物的溶出时间），和上述这些高分子聚合物等它们的混合物。

本发明的高分子聚合物包衣材料中还可以包括其它添加剂，所述添加剂没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制。例如甘油脂肪酸酯、各种纤维素有机酸酯、直链淀粉有机酸酯、衍生纤维素有机酸酯（如羟丙基纤维素等）、明胶、虫胶、角蛋白、或其组合。优选地，所述添加剂可以降低高分子聚合物的熔点至 42～100℃。例如甘油脂肪酸酯。

在一个优选实施方式中，我们发现，高分子聚合物包衣材料中的高分子聚合物中加入一定量的甘油脂肪酸酯后，和功能基团为氨基的聚合物制备的混合物用于药品成分的包衣材料时，制备的泡腾制剂就具备了可在胃内更快地速溶，遮味效果特别优异的功能。并且使用混入一定量的甘油脂肪酸酯后，所得混合物的熔点低于摄氏 100℃，例如混合物含有 60 份（重量比）的单硬脂酸甘油酯（glyceryl monostearate）和 10 份的 Eudragit E 聚合物时，混合物的熔点低于摄氏 90℃。

加入甘油脂肪酸酯后，制备的泡腾片一是在胃内的溶解速度达到更加速效的作用；二是在制备泡腾剂时更好地达到遮味的功能，同时，单独使用高分子聚合物时需要使用挥发性有机溶剂来溶解，挥发性溶剂的使用造成生产工艺复杂、易出现生产安全问题、和产品内有溶剂残留等一系列问题，而加入甘油脂肪酸酯解决可上述问题。

所述甘油脂肪酸酯中的“脂肪酸”是指“含有一条长烃链和一个末端羧基的有机物”，所述长烃链优选地为 C6～C30 烃链，优选地为硬脂酸、棕榈酸、橄榄酸辛酸、癸酸、月桂酸或其组合。

在本发明中使用的甘油脂肪酸酯可以是单酸甘油酯、二酸甘油酯、三酸甘油酯或其组合，优选单酸甘油酯。单酸甘油酯一般是单硬脂酸甘油酯，单棕榈酸甘油酯（glyceryl monopalmitate），单橄榄酸甘油酯（glyceryl monooleate），单辛酸甘油酯（glyceryl monocaprylate），单癸酸甘油酯（glyceryl monocaprate），单月桂酸甘油酯（glyceryl

monolaurate），或其组合。常用单硬脂酸甘油酯。

高分子聚合物与甘油脂肪酸酯的配比按照以下指导思想进行选择：混合物的熔点要低于摄氏 100℃，使混合物易于熔化，并防止主药的有效成分在高温下的变质；同时，混合物的熔点又要高于摄氏 45℃，以防止所制备的产品溶于体内的其它部位。因为如果病人发烧，体内温度有可能达到摄氏 42℃，在此温度下，包裹药物的聚合物会发生热熔化而释放出药物，影响产品的靶向能力。优选地，甘油脂肪酸酯和聚合物的重量比一般选为 95：5 到 35：65 之间，常选范围是(1～8)：1 之间。

靶向释放物质的用量没有特别限制，只要使得靶向释放物质可以覆盖活性物质即可。具体地例如 0.5 重量%-74.9 重量%之间，优选地为 1-30%，以泡腾剂总重量计。

所述高分子聚合物用量是：其占所述高分子包衣材料总重量不低于 0.5%，优选地占所述高分子聚合物占所述高分子包衣材料总重量的 0.5%-99.9%之间，更优选地 5%-95%之间。

活性物质

本发明的活性物质可以是有很强的刺激性口味药品，可以是但不限于如布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、和茶苯海明，等等；还可以是胃药，可以是但不限于次柳酸铋（bismuth subsalicylate）。

活性物质的用量根据所使用的具体药品而定，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。例如，活性物质为 0.01%-50%，以泡腾剂总重量计算。具体地如盐酸罗普拉明，每单剂含量为 2 毫克；次柳酸铋，每单剂含有效成分次柳酸铋 500 毫克等等。

泡腾基质

本发明的泡腾剂(例如泡腾颗粒剂或泡腾片)中的泡腾基质由可食用酸剂与可产生二氧化碳的可食用碱剂组成。

本发明的碱剂没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。例如，为钾和钠的混合碳酸盐，或混合碳酸氢盐，或碳酸盐与碳酸氢盐的混合盐，所采用的碳酸盐及碳酸氢盐可以是但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、甘氨酸钠碳酸盐等，优选的碱剂为无水碳酸氢钾与碳酸氢钠。本发明中，碱剂细度没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可具体地例如为 60－200 目。碱剂的干燥时间也没有具体限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可，具体地例如：使用前，碳酸氢盐在 60－80℃干燥 2－4 小时；碳酸盐在 105－120℃干燥 2－4 小时。

本发明的酸剂没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。例如酸剂为可食用有机酸，可以是但不限于采用柠檬酸、甘氨酸柠檬酸盐、柠檬酸单钠盐、苹果酸、酒石酸、富马酸等中的一种或多种(例如两种)，细度例如为 60－200 目，使用前应在 105－110℃干燥 2－4 小时。

和常用的泡腾剂中的酸碱剂的比例有所不同，本发明的泡腾基质中，碱剂和酸剂的比例为接近相等的摩尔比，或者碱剂稍高于酸剂的摩尔用量，一般高于 0.1%，不超过 5%，否则所制得的泡腾剂的碱味太大而不适于口服。

本发明的泡腾基质的用量没有特别限制，只要达到泡腾有效量即可。所述“有效量”是指其用量足够产生完全崩解泡腾剂(例如泡腾片和颗粒剂)固体结构的二氧化碳。具体地例如，泡腾基质占泡腾剂总重量的 25～90 重量％。

泡腾剂

本发明的泡腾剂可以制备成各种适用的性状，例如为片剂、颗粒剂。

本发明的泡腾剂中包括有效量的泡腾基质、治疗有效量的活性物质，有效量的靶向释放物质。具体地，其用量可以是泡腾基质 25％－90％(重量比)、活性物质万分之一到 70%、靶向释放物质的用量 0.5%-74.9%之间(重量比)，以泡腾剂总重量计算。优选地，泡腾基质 25-90%，活性物质为 0.01%-50%，靶向释放物质为 1-30%，以泡腾剂总重量计算。

本发明的泡腾剂还可以含有药学上可以接受的载体。例如，玉米淀粉(Corn starch)作为填充剂和崩解剂；纤维素胶和预胶化淀粉(Cellulose gel and pregelatinized starch)作为增塑剂和粘合剂；明胶(Gelatin)作为乳化剂，粘合剂和崩解剂；甘油(Glycerin)作为矫味剂；羟丙纤维素(Hydroxypropyl cellulose)作为水分散性材料；硬脂酸镁或锌(Magnesium/Zinc stearate)，滑石粉（talc），硅粉（silica），和矿物油（Mineral oil）等作为润滑剂；微晶纤维素(microcellulose) 或羧甲基淀粉钠等作为粘合剂和崩解剂;交联羧甲纤维素钠(Croscarmellose sodium)作为粘合剂和崩解剂；乳糖(Lactose)作为填充剂和粘合剂；阿拉伯胶(Acacia)作为乳化剂和粘合剂；硬脂酸(Stearic acid)作为乳化剂和粘合剂；甲基化羟丙纤维素(Hydroxypropyl methylcellulose)作为粘合剂和崩解剂；山梨醇（Sorbitol），三氯蔗糖（Sucralose），乙酰磺胺酸钾（Acesulfame potassium），和蔗糖(Sugar)作为矫味剂；聚乙二醇(Polyethylene glycol)作为填充剂、乳化剂、和崩解剂；变性食用淀粉(Modified food starch)作为填充剂和崩解剂；以及豆油(Soybean oil)和卵磷脂(Lecithin)等作为脂溶性的辅助性物质；山梨醇作为粘合剂，和二氧化钛(Titanium dioxide)用作着色剂等。另外泡腾片或泡腾颗粒剂中还可以加入桔子，草莓，柠檬等味道的调味剂（Flavors）来调节为所好的口味。

所述药学上可以接受的载体的用量没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。具体地例如羧甲基淀粉钠的用量为 4%～8%，以泡腾剂总重量计算。

制剂方法

本发明的泡腾剂的制剂方法，包括如下步骤：(a)提供有效量的泡腾基质、治疗有

效量的活性物质、有效量的靶向释放物质的混合物，其中所述靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，且所述高分子聚合物包衣材料包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物；(b)将所述混合物进行制粒，得到所述泡腾剂。

在本发明的一个优选实施方式中，本发明中使用的制剂方法是先制备用于包裹药物的高分子聚合物。上述的聚合物熔点较高，使用它们对药物微粒进行包衣时，需要使用有机溶剂来溶解它们先配制成包衣液，传统上的使用有机溶剂如三氯甲烷、四氯化碳、甲苯、和乙醇等，但是使用上述挥发性有机溶剂来溶解，挥发性溶剂的使用造成生产工艺复杂、易出现生产安全问题、和产品内有溶剂残留等一系列问题。

新生产工艺的另一个特点是不需要使用挥发性有机溶剂。我们发现，在上述聚合物中加入一定量的脂肪酸甘油酯，所得混合物的熔点低于摄氏 100℃，例如混合物含有 60 份（重量比）的单硬脂酸甘油酯（glyceryl monostearate）和 10 份的 Eudragit E 聚合物时，混合物的熔点低于摄氏 90℃。选择配比的指导思想是，混合物的熔点要低于摄氏 100℃，使混合物易于熔化，并防止主药的有效成分在高温下的变质；同时，混合物的熔点又要高于摄氏 45℃，以防止所制备的产品溶于体内的其它部位。因为如果病人发烧，体内温度有可能达到摄氏 42℃，在此温度下，包裹药物的聚合物会发生热熔化而释放出药物，影响产品的靶向能力。单酸甘油酯和聚合物的重量比一般选为 95：5 到 35：65 之间，常选范围是(1～8)：1 之间。

在本发明的一个优选实施方式中，聚合物混合物的配制一般使用单酸甘油酯作溶剂，在一定的温度下，高分子聚合物溶于单酸甘油酯，然而再加入所需要制剂的粉碎好的药物（API），药物的细度一般小于 100 目或者更细。在混合物内混合均匀后，所得混合物直接用于制粒。传统的制粒方法均可通过很少的变动而用在此发明中用于高分子聚合物包衣药物的制粒，本发明中常用喷洒制粒法（spray-granulation）。制得的颗粒一般在摄氏 40℃ 左右进行整粒，得所需的药物粉末颗粒。结果发现，制备的包裹药物颗粒，通过摄氏 40℃ 左右进行整粒超过 30 分钟以上，包裹的药物颗粒用于制备泡腾剂时，对药物刺激性的遮蔽效果，比不整粒时更好。

本发明中还可以含有其它的赋型剂，可作为赋型剂的包括以下这些：玉米淀粉(Corn starch)作为填充剂和崩解剂；纤维素胶和预胶化淀粉(Cellulose gel and pregelatinized starch)作为增塑剂和粘合剂；明胶(Gelatin)作为乳化剂，粘合剂和崩解剂；甘油(Glycerin)作为矫味剂；羟丙纤维素(Hydroxypropyl cellulose)作为水分散性材料；硬脂酸镁或锌(Magnesium/Zinc stearate)，滑石粉(talc)，硅粉(silica)，和矿物油（Mineral oil）等作为润滑剂；微晶纤维素(microcellulose) 作为粘合剂和崩解剂;交联羧甲纤维素钠(Croscarmellose sodium)作为粘合剂和崩解剂；乳糖(Lactose)作为填充剂和粘合剂；阿拉伯胶(Acacia)作为乳化剂和粘合剂；硬脂酸

(Stearic acid)作为乳化剂和粘合剂；甲基化羟丙纤维素(Hydroxypropyl methylcellulose)作为粘合剂和崩解剂；山梨醇（Sorbitol），三氯蔗糖（Sucralose），乙酰磺胺酸钾（Acesulfame potassium），和蔗糖(Sugar)作为矫味剂；聚乙二醇(Polyethylene glycol)作为填充剂、乳化剂、和崩解剂；变性食用淀粉(Modified food starch)作为填充剂和崩解剂；以及豆油(Soybean oil)和卵磷脂(Lecithin)等作为脂溶性的辅助性物质；山梨醇作为粘合剂，和二氧化钛(Titanium dioxide)用作着色剂等。另外泡腾片或泡腾颗粒剂中还可以加入桔子，草莓，柠檬等味道的调味剂（Flavors）来调节为所好的口味。

本发明中的泡腾剂(泡腾颗粒剂或泡腾片)采用的生产工艺还可以包括其它步骤。产品配方中如果还含有其它所需的匹配成份、脂类或脂溶性辅助性物质、和赋形剂，则这些成分进行单独混合制粒。

本发明的泡腾剂的制备制剂方法没有特别限制，只要不对本发明的发明目的产生限制即可。

例如，以上制备的药物粉末颗粒和其它物料颗粒，在温度 15～25℃，相对湿度约 10％的环境下，和酸碱泡腾剂总混，混合均匀后，制成泡腾颗粒剂。

上述的泡腾颗粒在温度 15～25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 2～3 厘米的冲模，在压片机上压制成型，得泡腾片。每片重 2.5～8 克，优选 3～6 克。包装。

本发明中的制剂方法一般使用润滑剂，润滑剂包括内加润滑剂和外加润滑剂，内加润滑剂为制颗粒前加入物料中的润滑剂；外加润滑剂为压片前加入或在压片过程中加在模具中。润滑剂采用聚乙二醇 6000、富马酸、己二酸、亮氨酸，植物油，或药用矿物油中的一种或两种，其中亮氨酸，植物油，或药用矿物油可为外加润滑剂。

本发明中的制剂一般还加入抗氧化剂，常用的抗氧化剂包括维生素 C、维生素 E、硫辛酸、二丁基羟基甲苯（dibutylhydroxyltoluene, BHT）、和羟基茴香二丁酯(butylhydroxyanisol, BHA)等。

本发明的制剂产品可采下法使用：取泡腾片一片放入到少量纯净水中，约三分钟全部溶解后喝下。根据具体药品情况和患者需要可以调整每天的用量和次数。当制备的制剂产品用于迅速降低体温时，如有效成分为扑热息痛时，则类比扑热息痛的用量和使用频率；当制备的制剂产品用于迅速止泻时，如有效成分为盐酸罗普拉明时，则类比盐酸罗普拉明的用量和使用频率；当制备的制剂产品用于迅速调整胃不适时，如有效成分为次柳酸铋时，则类比次柳酸铋的用量和使用频率；如此类推，治疗具体病症时的每次用量取决于多种因素，包括体重、年龄、性别、必然的医学症状、疾病轻重、给药途径等。

本发明的优点在于：

(1)本发明可以用于制备得到具有很强的刺激性口味药品的泡腾片或泡腾颗粒剂，可以是但不限于布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、和

茶苯海明，等等；

(2)本发明揭示的制剂方法避免了使用挥发性的有机溶剂，降低了药品被有机溶剂污染的几率，减少了生产步骤；

(3)该制剂方法制备的产品具有很好的靶向能力，它们只在胃中溶解，而不会在其它部位溶解，此特点使得该制剂方法还特别适合于胃药的制备，可以是但不限于次柳酸铋（bismuth subsalicylate）的口服剂。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分比和份数按重量计。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

实施例 1

1、制备高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣(也即包衣材料)的药物颗粒粉末：

156 克的单硬脂酸甘油酯在氮气的保护下，在摄氏 100℃左右熔化，然后加入 26 克的 Eudragit E 高分子聚合物，搅拌下使高分子聚合物完全溶解后，向混合物内加入 19 克的盐酸罗普拉明(也即洛哌丁胺)，搅拌均匀后使用冷却喷洒制粒法制粒，喷雾干燥器喷枪的内温控制在摄氏 80℃，所得的颗粒粗产品在氮气的保护下，40℃的条件下整粒，得 190 克的被包裹在高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣中的药物颗粒粉末。

2、把泡腾剂中的酸剂和碱剂干燥备用

柠檬酸在 105－110℃干燥 2－4 小时，碳酸氢钠、碳酸氢钾在 60－80℃干燥 2－4 小时，然后粉碎、过筛。

3、制备调味剂和其它赋型剂预制颗粒

泡腾剂中所需的调味剂和其它赋型剂，山梨醇 860 克、麦芽糊精 21 克、钛白粉 2 克、桔子味调味剂粉 162 克、三氯蔗糖 2 克、10 克抗氧化剂维生素 E（醋酸酯）、和 AK 糖 2 克，各组分混合均匀后，在高效混合制粒设备中混合制粒，干燥后得调味剂和其它赋型剂良好预制颗粒 1036 克。

4、制备泡腾颗粒剂

在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，称取步骤 1 得到的 10.6 克的高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣的药物颗粒粉末(4.2%)，1042 克步骤 2 得到的干燥的柠檬酸(41.6%)，756 克步骤 2 得到的干燥的碳酸氢钠(30.2%)，172 克步骤 2 得到的干燥的碳酸氢钾(6.9%)，500 克步骤 3 得到的干燥的调味剂和其它赋型剂预制颗粒(20%)，边搅拌边加入矿物油 26 克(1%)，混合均匀后得总混料。该颗粒可以直接包装成为泡腾颗粒

剂，每单剂含有效成分盐酸罗普拉明 2 毫克。

5、泡腾片制备

把步骤 4 所得总混料，在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 20-30 毫米的冲模，在压片机上压制成型，每片重 5.0 克，共得约 500 片产品，然后干燥条件下密封防潮包装，每片含有效成分盐酸罗普拉明 2 毫克。

实施例 2

1、制备高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣的药物颗粒粉末：

780 克的单硬脂酸甘油酯在氮气的保护下，在摄氏 100℃左右熔化，然后加入 130 克的 Eudragit E 高分子聚合物，搅拌下使高分子聚合物完全溶解后，向混合物内加入 105 克的布洛芬，搅拌均匀后使用冷却喷洒制粒法制粒，喷雾干燥器喷枪的内温控制在摄氏 80℃，所得的颗粒粗产品在氮气的保护下，40℃的条件下整粒，得 965 克的被包裹在高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣中的药物颗粒粉末。

2、把泡腾剂中的酸剂和碱剂干燥备用

柠檬酸在 105－110℃干燥 2－4 小时，碳酸氢钠和碳酸氢钾在 60－80℃干燥 2－4 小时，然后粉碎、过筛。

3、制备调味剂和其它赋型剂预制颗粒

泡腾剂中所需的调味剂和其它赋型剂，山梨醇 860 克、麦芽糊精 21 克、硫酸锌 12 克，钛白粉 2 克、桔子味调味剂粉 162 克、三氯蔗糖 2 克、10 克抗氧化剂维生素 E（醋酸酯）、和 AK 糖 2 克，各组分混合均匀后，在高效混合制粒设备中混合制粒，干燥后得调味剂和其它赋型剂良好预制颗粒 1040 克。

4、制备泡腾颗粒剂

在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，称取 965 克的步骤 1 得到的高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣的药物颗粒粉末，533 克步骤 2 得到的干燥的柠檬酸，388 克步骤 2 得到的干燥的碳酸氢钠，88 克步骤 2 得到的干燥的碳酸氢钾，500 克步骤 3 得到的干燥的调味剂和其它赋型剂预制颗粒，边搅拌边加入矿物油 26 克，混合均匀后得总混料。该颗粒可以直接包装成为泡腾颗粒剂。

5、泡腾片制备

把制备颗粒剂的步骤 4 所得总混料，在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 20-30 毫米的冲模，在压片机上压制成型，每片重 5.0 克，共得约 500 片产品，然后干燥条件下密封防潮包装，每片含有效成分布洛芬 200 毫克。

实施例 3

1、制备高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣的药物颗粒粉末：

234 克的单硬脂酸甘油酯在氮气的保护下，在摄氏 100℃左右熔化，然后加入 39 克

的 Eudragit E 高分子聚合物，搅拌下使高分子聚合物完全溶解后，向混合物内加入 57 克的次柳酸铋，搅拌均匀后使用冷却喷洒制粒法制粒，喷雾干燥器喷枪的内温控制在摄氏 80℃，所得的颗粒粗产品在氮气的保护下，40℃的条件下整粒，得 320 克的被包裹在高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣材料中的药物颗粒粉末。

2、把泡腾剂中的酸剂和碱剂干燥备用

柠檬酸在 105－110℃干燥 2－4 小时，碳酸氢钠和碳酸氢钾在 60－80℃干燥 2－4 小时，然后粉碎、过筛。

3、制备调味剂和其它赋型剂预制颗粒

泡腾剂中所需的调味剂和其它赋型剂，山梨醇 860 克、麦芽糊精 21 克、硫酸锌 12 克，太白粉 2 克、桔子味调味剂粉 162 克、三氯蔗糖 2 克、10 克抗氧化剂维生素 E（醋酸酯）、和 AK 糖 2 克，各组分混合均匀后，在高效混合制粒设备中混合制粒，干燥后得调味剂和其它赋型剂良好预制颗粒 1039 克。

4、制备泡腾颗粒剂

在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，称取 320 克的高分子聚合物和单硬脂酸甘油酯包衣的药物颗粒粉末，105 克干燥的柠檬酸，76 克干燥的碳酸氢钠，17 克干燥的碳酸氢钾，80 克干燥的调味剂和其它赋型剂预制颗粒，边搅拌边加入矿物油 10 克，混合均匀后得总混料。该颗粒可以直接包装成为泡腾颗粒剂。

5、泡腾片制备

把制备颗粒剂的步骤 4 所得总混料，在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 20-30 毫米的冲模，在压片机上压制成型，每片重 5.5 克，共得约 110 片产品，然后干燥条件下密封防潮包装，每片含有效成分次柳酸铋 500 毫克。

实施例 4 制备单一高分子聚合物包衣材料的药物颗粒粉末和泡腾片：

氮气的保护下，在室温条件下，26 克的 Eudragit E 高分子聚合物加进 200 毫升的氯仿中，搅拌下使高分子聚合物完全溶解后，向混合物内加入 19 克的盐酸罗普拉明(也即洛哌丁胺)，搅拌均匀后使用喷雾干燥制粒法制粒，得 43 克的被包裹在高分子聚合物包衣材料中的药物颗粒粉末。

其余生产步骤和实施例 1 中给出的方法相同，得泡腾片 A1。

对比例 1

对照样品

1、把泡腾剂中的酸剂和碱剂干燥备用

柠檬酸在 105－110℃干燥 2－4 小时，碳酸氢钠和碳酸氢钾在 60－80℃干燥 2－4 小时，然后粉碎、过筛。

2、预制药物颗粒

2.1 克干燥盐酸罗普拉明，和山梨醇 860 克、麦芽糊精 21 克、太白粉 2 克、桔子味调味剂粉 162 克、三氯蔗糖 2 克、10 克抗氧化剂维生素 E（醋酸酯）、和 AK 糖 2 克，各组分混合均匀后，在高效混合制粒设备中混合制粒，干燥后得调味剂和其它赋型剂良好预制颗粒 1036 克。

3、制备泡腾颗粒剂

在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，称取 1042 克步骤 1 得到的干燥的柠檬酸，756 克步骤 1 得到的干燥的碳酸氢钠，172 克步骤 1 得到的干燥的碳酸氢钾，500 克步骤 2 得到的干燥的预制药物颗粒，边搅拌边加入矿物油 26 克，混合均匀后得总混料。该颗粒可以直接包装成为泡腾颗粒剂。

4、泡腾片制备：

把制备颗粒剂的步骤 3 所得总混料，在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 20-30 毫米的冲模，在压片机上压制成型，每片重 5.0 克，共得约 500 片产品，然后干燥条件下密封防潮包装，每片含有效成分盐酸罗普拉明 2 毫克。

实施例 5　性能测试

口感测试:

取**实施例** 1～4、**对比例** 1 的泡腾片溶于饮用水中，每片用约 150 毫升的水，共 20 个健康者参与，分别喝一口在嘴内，然后吐掉，来测试水溶液的刺激性和可忍受度。

测试结果如下：

对比例 1 的泡腾片水溶液在配制后，20 人马上全部测试到严重的刺激性味道，6 人认为可以忍受，14 人认为无法忍受。

实施例 4 的泡腾片 A1 的水溶液在配制后，14 人未测试到刺激性味道，有 6 人感到刺激性味道，6 人均认为可以忍受；24 小时后，有 11 人未测试到刺激性味道，9 人感到刺激性味道，但 9 人均认为可以忍受。

而实施例 1～3 的泡腾片水溶液在配制后，未感到刺激性味道；经过 24 小时后，仍然测试不到任何刺激性味道，

结果显示，本发明中揭示的新制剂方法中，本发明的实施例 1～4 均达到了遮盖味道的效果，特别是实施例 1～3 的泡腾片在包衣包裹药物的遮盖味道的能力很强， 24 小时后也没有检测到溶解释放药物。

性能测试实施例 6

药物动力学差异:

取**实施例** 2 的布洛芬泡腾片溶于饮用水中，每片用约 150 毫升的水，对比 200 毫克的市场上购买的 Advil 片剂。共 18 个健康者参与测试，每组 9 人，测定使用者服用进入体内后，血液布洛芬药物浓度随时间的变化曲线，测定结果是 9 人的平均值。

使用本发明**实施例** 2 的泡腾片水溶液，血药浓度在测试者喝进体内后，41 分钟时就达到最高浓度；而市场上购买的 Advil 片剂，血药浓度在测试者喝进体内后，101 分钟时才达到最高浓度；并且使用本发明**实施例** 2 的泡腾片水溶液，最高血药浓度可达 22（μg/ml）；而市场上购买的 Advil 片剂，最高血药浓度只有 15（μg/ml）。

另外，遮味测试结果显示，本发明中揭示的新制剂方法中，包衣包裹的药物的遮盖味道的能力很强，24 小时后也没有检测到溶解释放药物。

实施例 7

制备不含药物的泡腾剂：

1、把泡腾剂中的酸剂和碱剂干燥备用

柠檬酸在 105－110℃干燥 2－4 小时，碳酸氢钠和碳酸氢钾在 60－80℃干燥 2－4 小时，然后粉碎、过筛。

2、制备调味剂和其它赋型剂预制颗粒

泡腾剂中所需的调味剂和其它赋型剂，山梨醇 860 克、麦芽糊精 21 克、太白粉 2 克、桔子味调味剂粉 162 克、三氯蔗糖 2 克、10 克抗氧化剂维生素 E（醋酸酯）、和 AK 糖 2 克，各组分混合均匀后，在高效混合制粒设备中混合制粒，干燥后得调味剂和其它赋型剂良好预制颗粒 1036 克。

3、制备泡腾颗粒剂

在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，称取 1042 克干燥的柠檬酸，756 克干燥的碳酸氢钠，172 克干燥的碳酸氢钾，500 克干燥的调味剂和其它赋型剂预制颗粒，边搅拌边加入矿物油 26 克，混合均匀后得总混料。该颗粒可以直接包装成为泡腾颗粒剂。

4、泡腾片制备

把制备颗粒剂的步骤 3 所得总混料，在温度 15－25℃，相对湿度约 10％的环境下，使用直径 20-30 毫米的冲模，在压片机上压制成型，每片重 5.0 克，共得约 500 片产品，然后干燥条件下密封防潮包装。

实施例 8

抗肿瘤作用试验

用实施例 7 制得的泡腾片进行抗肿瘤作用试验，测试无任何药物成分的泡腾片恶性间皮瘤生长的抑制作用。每片泡腾片使用 100 毫升蒸馏水溶解，使用过滤后的清液处理细胞。

试验对比正常的良性间皮细胞，细胞的生长通过测定 DNA 的合成检测，采用终点酶标记免疫附测定法(ELISA，enzyme-linked immunosorbent assay)比色试剂盒测量。两种细胞同时被种进不通的 24-孔培养盘，每孔种入 10^5 的细胞，每孔加入和细胞液等体积的泡腾片清液，在 37℃ 的孵化箱内孵化 24、48、和 72 小时，然后在 2μM 的 5-溴-2-

脱氧尿苷中 37℃ 的孵化箱内孵化 2 小时，随后使用 FixDenat 液在 37℃ 的孵化箱内孵化 30 分钟将细胞固定。

上述的细胞在抗 5-溴-2-脱氧尿苷抗体的作用下再被孵化 90 分种，然后再孵化 30 分钟（加入四甲基联苯胺 Tetramethylbenzidine 后）后加入 1M 的硫酸停止反应，测量 450nm 处的吸光度。

试验的空白对照不使用泡腾片，使用蒸馏水，细胞的生长使用空白对照作基数计算出相对值。

	24 小时	48 小时	72 小时
恶性间皮瘤	92%	81%	70%
良性间皮细胞	96%	101%	94%

结果显示，本发明中揭示的新制剂方法中，不含药物的泡腾剂配方具有一定的抑制肿瘤细胞生长的能力，而对正常细胞的生长没有影响。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

工业应用性

本发明的泡腾剂及其制剂方法的主要优点在于：

第一，本发明的方法可用于制备得到具有很强的刺激性口味药品的泡腾片或泡腾颗粒剂，可以是但不限于布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、和茶苯海明，等等；

第二，本发明揭示的制剂方法避免了使用挥发性的有机溶剂，降低了药品被有机溶剂污染的几率，减少了生产步骤；

第三，本发明的泡腾剂产品具有很好的靶向能力，它们只在胃中溶解，而不会在其它部位溶解。

权 利 要 求

1.一种泡腾剂，包括有效量的泡腾基质，其特征在于，还包括

治疗有效量的活性物质，以及

有效量的靶向释放物质，其中所述靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，且所述高分子聚合物包衣材料包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物；

其中所述高分子聚合物占所述高分子包衣材料总重量不低于 0.5 重量%。

2. 如权利要求 1 所述的泡腾剂，其特征在于，

所述活性物质选自快速起效药品或胃药；优选地，所述快速起效药品选自布洛芬、扑热息痛、盐酸罗普拉明、利血平、阿普唑仑、苯海拉明、或茶苯海明；所述胃药选自次柳酸铋；

和/或

所述高分子聚合物选自功能基团为氨基的聚合物；

优选地，所述高分子聚合物选自聚乙烯缩乙醛二乙基氨基乙酸酯、IV 号胃溶树脂、氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物或其组合，更优选地，所述氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物优选 Eudragit E 聚合物；

优选地，所述高分子聚合物占所述高分子包衣材料总重量的 0.5%-99.9%之间，更优选地 5%-95%之间。

3.如权利要求 1 所述的泡腾剂，其特征在于，所述泡腾基质、活性物质和靶向释放物质的重量比例为：

泡腾基质为 25-90%，活性物质为 0.01%-70%，靶向释放物质为 0.5-74.9%，以泡腾剂总重量计算；

优选地，所述重量比例为：泡腾基质为 25-90%，活性物质为 0.01%-50%，靶向释放物质为 1-30%，以泡腾剂总重量计算。

4. 如权利要求 1 所述的泡腾剂，其特征在于，

所述高分子聚合物包衣材料中还包括甘油脂肪酸酯，优选单酸甘油酯，更优选地，所述单酸甘油酯选自单硬脂酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单橄榄酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸甘油酯或其组合；最优选地选自单硬脂酸甘油酯；

且所述甘油脂肪酸酯和高分子聚合物的重量比为 95：5 到 35：65 之间；优选地，(1～8)：1 之间。

5. 如权利要求 1 所述的泡腾剂，其特征在于，

所述泡腾基质中的酸剂和碱剂的摩尔比例为 1：(0.95～1.05)；

优选地，所述泡腾基质的碱剂选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、甘氨酸钠碳酸盐或其组合；

优选地，所述泡腾基质的酸剂选自柠檬酸、甘氨酸柠檬酸盐、柠檬酸单钠盐、苹果酸、酒石酸、富马酸或其组合。

6. 一种泡腾剂的制剂方法，包括如下步骤：

(a)提供有效量的泡腾基质、治疗有效量的活性物质、有效量的靶向释放物质的混合物，且所述混合物中不含挥发性的有机溶剂；

其中所述靶向释放物质为覆盖所述活性物质的高分子聚合物包衣材料，且所述高分子聚合物包衣材料包括仅溶于人和/或动物胃内 pH 环境的高分子聚合物；

(b)将所述混合物进行制粒，得到所述泡腾剂。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述步骤(a)的混合物通过如下步骤得到：

(i)提供活性物质的颗粒，所述活性物质外部覆盖所述高分子聚合物包衣材料；

(ii)所述步骤(i)的颗粒与所述泡腾基质混合，得到所述步骤(a)的混合物。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，步骤(i)中的所述高分子聚合物包衣材料中还含有单酸甘油酯，且所述单酸甘油酯和高分子聚合物的重量比为 95：5 到 35：65 之间。

9. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，步骤(i)中的所述活性物质的颗粒通过如下方法得到：

(I)提供高分子聚合物的单酸甘油酯溶液、活性物质的混合物；

优选地，步骤(I)中所述活性物质的细度不大于 100 目；

(II)所述步骤(I)的混合物进行制粒得到步骤(i)中的活性物质的颗粒；

优选地，所述步骤(II)采用喷洒制粒法进行制粒；更优选地，步骤(II)的制粒方法

包括如下步骤：所述步骤(I)的混合物在通过摄氏 40℃±5℃ 进行整粒 30 分钟～60 分钟；得到步骤(i)中的活性物质的颗粒。

10. 一种如权利要求 1 所述的泡腾剂的用途，其特征在于，所述泡腾剂用于靶向释放药物、使药物快速起效、或遮避药物的刺激性味道。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/070436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See Extra Sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI;

KW: coat+, +polymer, effervescent , glycer+, fatty acid ester, methylacrylic acid ,acrylic resin, gastric, diphenhydramine, paracetamol, Basic, ibuprofen,immediate release, instant

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US5587179A(GERGELY G), 24 Dec.1996(24.12.1996), see the whole document.	1-10
A	CN1921836A(VECTURA LTD), 28 Feb. 2007(28.02.2007), see the whole document.	1-10
A	CN1953734A(COUNCIL SCI & IND RES), 25 April 2007(25.04.2007) , see the whole document.	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 Mar. 2008(17.03.2008)	**03 Apr. 2008 (03.04.2008)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer ZHANG Wei Telephone No. (86-10)62411128

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2007/070436

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US5587179A	1996-12-24	WO9313760A1	1993-7-22
		AU3349293A	1993-8-3
		ZA9300215A	1993-10-27
		CA2127352C	2005-5-31
		FI943315A	1994-7-12
		EP0620731A1	1994-10-26
		CZ9401605 A3	1994-12-15
		ES2068800T1	1995-5-1
		JP7506336T	1995-7-13
		DE59300632G	1995-10-26
		ES2068800T3	1995-12-16
		US5587179A	1996-12-24
		CZ283351B6	1998-3-18
		MX185121B	1997-6-26
		FI110353B1	2002-12-31
CN1921836A	2007-2-28	WO2005063203A2	2005-7-14
		EP1706101A2	2006-10-4
		AU2004308741A1	2005-7-14
		BRPI0418275A	2007-5-2
		INCHENP200602808E	2007-6-8
		JP2007517011T	2007-6-28
		US2007154549A1	2007-7-5
CN1953734A	2007-4-25	WO2006061846A1	2006-6-15
		US2006141053A1	2006-6-29
		AU2004325469 A1	2006-6-15
		EP1845937 A1	2007-10-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2007/070436

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/46 (2006.01) i
A61K 9/20 (2006.01) i
A61K 47/30 (2006.01) i
A61K 47/14 (2006.01) i
A61K 31/19 (2006.01)i
A61K 31/165 (2006.01) i
A61P 29/00 (2006.01) i
A61P 1/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2007/070436

A. 主题的分类 参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE, EMBASE, CNKI;

KW: coat+, +polymer, effervescent , glycer+, fatty acid ester, methylacrylic acid ,acrylic resin, gastric, diphenhydramine, paracetamol, Basic, ibuprofen,immediate release, instant; 包衣, 泡腾, 靶向, 聚合物, 胃溶, 甲基丙烯酸, 脂肪酸酯, 甘油酯, 布洛芬, 扑热息痛, 次柳酸铋

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US5587179A(GERGELY G)，24.12 月.1996(24.12.1996)，参见全文。	1-10
A	CN1921836A(维克特拉有限公司)，28.2 月. 2007(28.02.2007)， 参见全文。	1-10
A	CN1953734A(科学与工业研究委员会)，25.4 月.2007(25.04.2007)，参见全文。	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
17.3 月.2008 (17.03.2008)	**03.4 月 2008 (03.04.2008)**
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号： (86-10)62019451	受权官员 张伟 电话号码：(86-10) **62411128**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2007/070436

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US5587179A	1996-12-24	WO9313760A1	1993-7-22
		AU3349293A	1993-8-3
		ZA9300215A	1993-10-27
		CA2127352C	2005-5-31
		FI943315A	1994-7-12
		EP0620731A1	1994-10-26
		CZ9401605 A3	1994-12-15
		ES2068800T1	1995-5-1
		JP7506336T	1995-7-13
		DE59300632G	1995-10-26
		ES2068800T3	1995-12-16
		US5587179A	1996-12-24
		CZ283351B6	1998-3-18
		MX185121B	1997-6-26
		FI110353B1	2002-12-31
CN1921836A	2007-2-28	WO2005063203A2	2005-7-14
		EP1706101A2	2006-10-4
		AU2004308741A1	2005-7-14
		BRPI0418275A	2007-5-2
		INCHENP200602808E	2007-6-8
		JP2007517011T	2007-6-28
		US2007154549A1	2007-7-5
CN1953734A	2007-4-25	WO2006061846A1	2006-6-15
		US2006141053A1	2006-6-29
		AU2004325469 A1	2006-6-15
		EP1845937 A1	2007-10-24

主题的分类
A61K 9/46 (2006.01) i
A61K 9/20 (2006.01) i
A61K 47/30 (2006.01) i
A61K 47/14 (2006.01) i
A61K 31/19 (2006.01)i
A61K 31/165 (2006.01) i
A61P 29/00 (2006.01) i
A61P 1/00 (2006.01) i