



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192524.8

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1126533C

[22] 申请日 1996.3.5 [21] 申请号 96192524.8
 [30] 优先权
 [32] 1995.3.13 [33] GB [31] 9505032.4
 [86] 国际申请 PCT/GB96/00514 1996.3.5
 [87] 国际公布 WO96/28141 英 1996.9.19
 [85] 进入国家阶段日期 1997.9.12
 [71] 专利权人 雷克特本科斯尔保健(英国)有限公司
 地址 英国伯克郡
 [72] 发明人 彼得·W·德特玛
 保罗·A·迪克森
 弗兰克·C·汉普森
 伊恩·G·乔利夫 威廉·皮尔斯
 [56] 参考文献
 EP0455475A 1991.11.06 A61K9/00

审查员 杨 兴
 [74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
 代理人 丁香兰

权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 有机组合物的改进或有关有机组合物的改进

[57] 摘要

本发明公开了一种粘膜粘着性粒剂，它包含有 a) 卡波姆和/或其盐；以及 b) 一种惰性填充剂。该粒剂优选还包含有适于缓释到胃肠道中或定向给药至胃肠粘膜的药用活性剂。

- 1、一种粘膜粘着性粒剂，其含有以下混合物：
 - a) 卡波姆和 / 或其盐；和
 - b) 一种惰性填充剂，
- 5 该组合物中除了卡波姆和 / 或其盐外不含粘合剂。
- 2、权利要求 1 的粘膜粘着性粒剂，其含有 5 - 50 wt % 的卡波姆和 / 或其盐。
- 3、权利要求 1 的粘膜粘着性粒剂，其含有 5 - 94 wt % 的惰性填充剂。
- 4、权利要求 2 的粘膜粘着性粒剂，其含有 5 - 94 wt % 的惰性填充剂。
- 10 5、如任何前述权利要求中要求的粘膜粘着性粒剂，其含有：
 - a) 卡波姆和 / 或其盐；
 - b) 一种惰性填充物；和
 - c) 一种药用活性剂，该活性剂适于缓释至胃肠道中或适于定向给药至胃肠粘膜。
- 15 6、权利要求 5 的粘膜粘着性粒剂，其中该适于缓释至胃肠道中的药用活性剂选自抗微生物剂、镇痛药、局麻药、心血管药、抗酸药、消炎药、镇咳药、H₂ - 受体拮抗剂和抗抑郁药。
- 7、权利要求 5 的粘膜粘着性粒剂，其中适于定向给药至胃肠粘膜的药用活性剂选自抗微生物剂、质子泵抑制剂、胃动力促进剂 / 胃排空剂，H₂
20 - 受体拮抗剂、局麻药、抗酸药或溃疡治疗剂。
- 8、权利要求 6 或 7 的粘膜粘着性粒剂，其中该药用活性剂是三氯生或其衍生物。
- 9、如任何前述权利要求中要求的粘膜粘着性粘剂，其还包含有一种或一种以上的崩解剂。
- 25 10、一种粘膜粘着性粒剂，其含有：
 - a) 卡波姆和 / 或其盐；
 - b) 一种惰性填充剂；

- c) 三氯生或其衍生物; 以及
- d) 一种三氯生的溶剂或水溶性促进剂。

11、权利要求 8 的粘膜粘着性粒剂在制备用于治疗与幽门螺杆菌感染有关的胃肠疾病的药物中的应用。

- 5 12、权利要求 10 的粘膜粘着性粒剂在制备用于治疗与幽门螺杆菌感染有关的胃肠疾病的药物中的应用。

13、一种用于制备任何前述权利要求的粘膜粘着性粒剂的方法, 包括以下步骤:

- i) 将卡波姆和 / 或其盐和惰性填充剂, 任选地外加成份 c 混合;
- 10 ii) 在混合的同时, 把成粒液, 任选地含有成份 c, 施加于混合物 i) 中; 并任选地
- iii) 干燥制成的颗粒。

14、一种用于制备权利要求 1-10 的粘膜粘着性粒剂的方法, 其中成份 a) 是一种卡波姆的盐或卡波姆与其盐的混合物; 该方法包括步骤

- 15 i) 把卡波姆与成份 b), 任选地外加成份 c) 混合;
- ii) 在混合时把成粒液, 任选地含有成份 c, 加至混合物 i) 中; 并任选地
- iii) 干燥制成的颗粒;

其中在步骤 i) 或步骤 ii) 中加入一种碱或一种碱性盐。

- 20 15、一种片剂形式的药用组合物, 其含有权利要求 1-10 的任一项中的粘膜粘着性粒剂。

16、权利要求 15 的片剂形式的药用组合物, 其还至少含有一种崩解剂。

17、权利要求 16 的药用组合物, 其含有 0.5-20 wt% 的颗粒外崩解剂。

- 25 18、一种片剂形式的药用组合物, 其包含有

- i) 50-99 wt% 的权利要求 1-10 中任一项的粘膜粘着性粒剂, 以及
- ii) 1-5 wt% 的颗粒外的、迅速作用的片剂崩解剂。

有机组合物的改进或有关有机组合物的改进

本发明涉及卡波姆 (carbomer, 药用辅料) 的粘膜粘着性粒剂, 特别涉及含有适用于缓释至胃肠道中或适于向胃肠粘膜定向给药的药用活性剂的
5 这种粒剂。

与常规的口服药物有关的问题是众所周知的。例如, 在口服药物之后, 达到最高血液含量浓度, 然后该浓度减小, 直至再次给药。为将平均血液含量浓度维持在治疗水平, 通常要么需要频繁给药, 要么在较低频率给药则需要更高的含量。前者会导致患者顺应性差, 而后者则可能有基于所用
10 药物的令人不能接受的副作用程度。

因此, 曾进行种种尝试来制备用于口服药物的缓释剂型。曾有多种不同的方法。最常用的一种是用聚合物来包被药物颗粒。通常使用的包衣聚合物包括那些不溶的或溶解缓慢的, 但是可渗透的聚合物, 从而使得在通过胃肠道时能逐步释放从颗粒溶解的药物。这一系列的缺陷包括在包衣破
15 裂时可能突然释放药物以及对胃肠运送时间 (在个体之间有很大差别) 的依赖性。

曾建议的另一种改进给药的方法是将活性剂和粘膜粘着剂相结合。已知有各种粘膜粘着剂, 认为它们与覆盖着胃以及胃肠道其他区域的粘膜层结合。据信将这种药剂和活性剂联合使用会导致活性剂也被结合到粘膜层
20 上, 导致要么使其缓慢释放到胃肠道中, 要么使其直接输送到胃肠粘膜。

由于卡波姆及其盐具有良好的粘膜粘着活性, 它们使用于这种药物输送的特别有用的药剂。而且, 已知卡波姆本身也会在胃肠道中和胃肠粘膜上产生有益的影响。

EP 0455475 公开了一种胃缓释组合物, 该组合物以用粘膜粘着聚合物
25 如卡波姆包衣的粒剂或球状体形式存在。

粘膜粘着粉剂的一个缺陷是其在到达胃时可能会形成大的聚集体, 会使活性剂释放不良或在粘膜层上铺敷不均匀, 因而认为粒剂形式的粘膜粘着剂优选的。还优选的是, 活性剂能尽可能密切地与颗粒状的粘膜粘着剂

混合，即，其被混合在相似的颗粒之中。因而用于制备所述粒剂的，需要尽可能少的加工步骤以及昂贵的赋形剂（如配合物粘合剂）的简单方法是非常有用的。

本发明的第一个方面因此提供一种粘膜粘着性粒剂，其含有以下混合物：

- a) 卡波姆和 / 或其盐（下文称成分 a）；和
- b) 一种惰性填充剂（下文称成分 b），

该粒剂中除了卡波姆和 / 或其盐外不含粘合剂。

卡波姆是合成的高分子量的聚合物，由丙烯酸与蔗糖的烷基酯或季戊四醇交联形成。适宜的可购买到的卡波姆的品级包括 Carbopol 901、Carbopol 934P、Carbopol 940、Carbopol 941、Carbopol 971P、Carbopol 974P、Carbopol 980、Carbopol 981、Carbopol 1342、Rheogic 2521 和 Rheogic 250H（二者均可以从 Nikon Junyaku 购得）以及 Hostacerin PN73（可从 Hoechst UK 购得）。

卡波姆的盐可以是完全盐（其中所有酸性基团均已被中和）或部分盐（其中仅有一部分酸性基团被中和）。应当明了，在称及卡波姆的盐时，它包括了其完全盐、部分盐或其混合物。

优选的卡波姆的盐为单价或二价盐，最优选是钠盐或甲盐。

适宜的惰性填充剂包括碳水化合物（如葡萄糖、蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉或微晶纤维素）或无机盐（如磷酸二钙、磷酸钙或碳酸镁）。

优选惰性填充剂是微晶纤维素。

本发明的粘膜粘着性粒剂优选含有 5-50%重量/重量（W/W）卡波姆和 / 或其盐，更优选含 10-45%W/W，最优选含 15-40%W/W。

本发明的粘膜粘着性粒剂优选含有 5-94%W/W 的惰性填充剂，更优选 15-75%W/W。

本发明的粘膜粘着性颗粒还可以含有适于缓释至胃肠道中或适于定向向胃肠道粘膜给药的活性剂。

因而本发明还提供了含有下列成分的粘膜粘着性粒剂：

- a) 卡波姆和 / 或其盐；

b) 惰性填充剂; 和

c) 药用活性剂 (下文称成分 c), 其适于缓释至胃肠道中或适于定向向胃肠道粘膜给药。

适于持续释放至胃肠道中的药用活性剂 (成分 c1) 是众所周知的, 包括抗微生物剂、止痛药、局麻药、心血管药、抗酸药、消炎药、镇咳药、H2-受体拮抗药和抗抑郁药。优选成分 c1) 为在胃肠道中溶解性差的化合物, 5 或将其与缓释成分结合以延迟其从本发明的粘膜粘着性粒剂释放。

适于定向向胃肠粘膜均送的药用活性剂 (成分 c2) 包括抗微生物剂 (如抗

生素或抗菌剂)、质子泵抑制剂(如奥美拉唑)、 prokinetic/胃排空剂(如西沙必利)、 H₂ - 受体拮抗剂、局麻药、抗酸药或溃疡治疗剂。优选地, 成份 c2) 在胃肠腔中溶解性差。

5 优选成份 c2)在中性或酸性条件下溶解度比在碱性条件下溶解度大。一种具有成份 c2 的优选特征的化合物的例子是三氯生。

应理解到, 很多化合物可以同样适于用作成份 c1)或成份 c2)。

成份 c)优选是一种抗微生物剂, 更优选为三氯生或其衍生物。

文中所用的“三氯生或其衍生物”一词意为包括应用一定剂量的三氯生的酯或其衍生物、三氯生的阳离子盐或其衍生物, 它们会提供等量的三氯生或其所述的衍生物。

10 用于本发明的三氯生的酯或其衍生物的酯的例子是磷酸酯、磷酯、硫酸酯、葡萄糖苷酸酯、琥珀酸酯和谷氨酸酯。特别优选的酯是三氯生的磷酸酯。

用本领域中已知的方法, 通过将三氯生成其衍生物磷酸化可以制备磷酸酯。

15 该酯可以其阳离子盐的形式, 如钠盐、钙盐或镁盐的形式存在。

也可将三氯生的阳离子盐, 如钠盐和钾盐, 用于本发明。

可用于本发明的三氯生的衍生物还包括一些化合物, 其中除在苯环上已有的氯取代基外, 一个苯基或两个苯基均被一个或多个取代基取代。适宜的取代基的例子是具有 1 - 4 个碳原子的烷基、具有 1 - 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 - 4 个碳原子的烷氧基、氰基、烯丙基、氨基和乙酰基。优选的取代基为甲基、甲氧基和三氯甲基。应了解到, 如果三氯生被多于 1 个的取代基取代, 则取代基可以相同或不同。

最优选的成份 c)是三氯生。

25 当存在于本发明的粘膜粘着性粒剂中时, 成份 c)优选的含量是粒剂总重量的 0.01 - 70 %, 更优选是 0.1 - 50 %, 最优选是 1 - 35 %。

本发明的粘膜粘着性粒剂还可任选地包含有一种或多种崩解剂, 如淀粉甘醇酸钠、交联羧甲纤维素钠或 crospovidone。当使用崩解剂时, 优选的含量不超过本发明的粘膜粘着性粒剂的 30 % W/W。

30 在成份 c)为三氯生或其衍生物时, 优选本发明的粘膜粘着性粒剂还包含有一种用于三氯生或其衍生物的溶剂和/或一种水溶性促进剂。

本发明因而还提供含有下列的粘膜粘着性粒剂:

- a)卡波姆和/或其盐;
- b)一种惰性填充剂;
- c)三氯生或其盐; 和
- d)一种用于三氯生的溶剂和/或水溶性促进剂(下文称作成份 d).

5 成份 d)选自那些其中能溶解三氯生或其衍生物的试剂, 以及那些增加三氯生或其衍生物的水溶性的试剂。

优选成份 d)选自醇、多元醇、表面活性剂或其混合物。更优选成份 d)选自聚乙二醇、丙二醇、阴离子表面活性剂或其混合物。最优选成份 d)是丙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。

10 在成份 d)是醇或多元醇时, 优选其重量为本发明的粘膜粘着性粒剂的总重量的 1 - 20 %, 更优选为 2 - 15 %。

在成份 d)为表面活性剂时, 优选其重量为本发明的粘膜粘着性粒剂的总重量的 0.1 - 5 %, 优选为 0.2 - 3 %。

其中成份 c)为三氯生或其衍生物的粒膜粘着性粒剂尤其适于制备用于
15 治疗与 *Helicobacter pylori* 感染有关的胃肠疾病的药物。

由于卡波姆和/或卡波姆盐可起到粘合剂的作用, 因而排除了对额外的赋形剂的需要, 因此制备本发明的粘膜粘着性粒剂特别简单和经济。

因此, 优选在制备本发明的粘膜粘着性粒剂的成粒阶段不使用粘合剂(除卡波姆和/或其盐之外)。特别优选在制备本发明的粘膜粘着性粒剂的成粒阶
20 段不把不溶于水的阴离子聚合物用作粘合剂。

因而, 可以简单地通过将成份 a)和 b)混合和用成粒液成粒来制备本发明的粘膜粘着性粒剂。如此形成的粒剂可在湿润状态下使用, 也可用任何常规方法干燥。

25 如果要成份 c)掺入到本发明的粘膜粘着性粒剂中, 其可与成份 a)和 b)一起加入, 或溶于成粒液中。

本发明因而通过以下步骤提供了一种用于制备本发明的粘膜粘着性粒剂的方法:

- i)将卡波姆和/或其盐(成份 a))和成份 b), 任选地外加成份 c)混合;
- ii)在混合的同时, 将成粒液(任选地含有成份 c)加入到混合物 i)之中; 以
30 及, 任选地
- iii)干燥制成的颗粒。

该成粒液可以是任何适宜的可与该颗粒的成份匹配的液体。该成粒液应该是一种在干燥过程中相对较易从颗粒除去的成粒液，或者，如果不干燥该颗粒，该成粒液应该是一种无损于人服用的成粒液。优选地，该成粒液为醇(如乙醇或异丙醇)、多元醇(如甘油或聚乙二醇 300)、水或其混合物。该成粒液
5 最优选为水。

必需的成粒液的量取决于所用的成份的性质、成粒液的性质以及制备的规模。可以通过简单的对湿的颗粒的观察来决定必需的量。

成粒时间外加干燥时间以及温度也取决于各成份的性质和制备的规模。这也可以通过简单的试验来决定。

10 本发明的另外一个优点是，在成份 a)是卡波姆的盐，或卡波姆和其盐的混合物时，可以在现场制备该盐，作为该方法的一部分。也可以通过应用会与卡波姆反应形成盐的碱或碱性盐来完成这一制备。该碱或碱性盐可在步骤 i)或步骤 ii)中加入。

15 本发明因而提供了一种用于制备本发明的粘膜粘着剂的方法，其中成份 a)是卡波姆盐或其盐，该方法是通过：

i)将卡波姆与成份 b)，任选地外加成份 c)混合；

ii)在混合时，将成粒液(任选地含有成份 c)加入到混合物 i)中；并且，任
选地

iii)干燥制备的颗粒；

20 其中，在步骤 i)或步骤 ii)中加入碱或碱性盐。

本发明还提供了一种用于制备本发明的粘膜粘着性剂的方法，其中成份 a)是卡波姆的一种盐，或卡波姆及其盐的混合物，该方法是通过

i)将卡波姆和成份 b)、外加一种碱或一种碱性盐、任选地外加成份 c)混
合；

25 ii)在混合的同时，将成粒液(任选地含有成份 c)加入到混合物 i)中；和，
任选地

iii)干燥制成的颗粒。

本发明还提供了一种用于制备本发明的粘膜粘着性剂的方法，其中成份 a)是卡波姆的盐或卡波姆与其盐的混合物，该方法是通过：

30 i)将卡波姆与成份 b)、任选地外加成份 c)混合；

ii)在混合的同时，将成粒液加入到混合物 i)中，该成粒液还含有一种碱

或一种碱性盐, 和任选地含有成份 c); 和, 任选地

iii)干燥制成的颗粒。

优选的用于本发明的碱包括氢氧化钠和氢氧化钾。优选的碱性盐包括碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钙、碳酸钾和碳酸氢钾。

5 在制备本发明的粘膜粘着性粒剂的步骤 1)中包括有成份 c)时, 其可以通过以下步骤而被包括在内,

i)与成份 a)和 b)干混, 或

ii)在成份 c)不易溶于成粒液时, 将成份 c)溶解于合适的溶剂中并将该溶剂和成份 a)和 b)混合; 并通过在加入成粒液前或在干燥该颗粒过程中预先干

10 燥而任选地除去该溶剂。

如果欲将成份 d)掺入本发明的粘膜粘着性粒剂, 可将其与成份 a)和 b)一起加入或与成粒液混合。

可将本发明的粘膜粘着性粒剂的任何其它选择成份与成份 a)和 b)一起加入或根据可混溶性和形式等将其与成粒液混合。加入的方法以常规成粒方法

15 为基础。

根据本发明, 还提供了一种含有本发明的粘膜粘着性粒剂的药用组合物(下文称药用组合物)。

本发明的药用组合物适于完成将活性剂(或卡波姆和/或卡波姆的盐)缓释到胃肠道中, 或者完成将活性剂(卡波姆和/或卡波姆的盐)定向给药到胃肠

20 粘膜上。

本发明的药用组合物优选可以采用粒剂或片剂的形式, 包括可咀嚼的片剂。在该组合物是以粒剂的形式时, 可以将其以 sachets 或填充到胶囊中的形式来提供给患者。

25 本发明的药用组合物还可以包括合适的已知赋形剂, 包括填充剂、崩解剂或发泡系统、润滑剂、glidants、调味剂和着色剂。

本发明的药用组合物还可以包括另外的药用活性剂。该另外的药用活性剂可以是与成份 c)相同的成份, 但它不是以粘膜粘着的形式, 或者可以是合适的补充药用活性剂。

30 本发明的粘膜粘着性粒剂优选占本发明的药用组合物的重量的 5 - 100 %, 更优选为 25 - 100 %, 最优选为 50 - 99 %。

在本发明的药用组合物包含有填充到胶囊中的颗粒时, 该胶囊优选为硬

胶囊。

可通过常规的胶囊填充机械将本发明的粘膜粘着性粒剂填充到胶囊中。

在本发明，的药用组合物为片剂时（而不是可咀嚼的片剂）时，优选其还含有至少一种崩解剂。

该崩解剂可以被包含在本发明的粘膜粘着性粒剂中（颗粒内的）或者可以独立地与所述颗粒混合（颗粒外的）。可将颗粒内的或颗粒外的崩解剂包含在同一组合物中。在本发明的药用组合物既含有颗粒内的又含有颗粒外的崩解剂时，其可以是相同或不相同的崩解剂。

颗粒外的崩解剂优选为迅速作用的崩解剂，例如，淀粉甘醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙或 crospovidone。

在本发明的药用组合物是含有颗粒外的崩解剂时，其最优选含有 0.5-20%W/W 颗粒外崩解剂，更优选 1-10%W/W，最优选 1-5%W/W。

在本发明的药片内个组合物是以片剂的形式时，其可以通过任何常规的压片方法来生产。

在一个优选的实施方案中，提供了片剂形式的药用组合物，其含有

a) 50-99% W/W 的本发明的粘膜粘着性粒剂，和

b) 1-5% W/W 的颗粒外的迅速作用的崩解剂。

现在通过参考以下实施例来说明本发明：

实施例 1

根据以下方法制备卡波姆和卡波姆的钠盐的颗粒。

	克/份
Carbopol 934P	1000
微晶纤维素	2730
碳酸氢钠*	200

成粒液 - 水

*在成粒过程中，一部分碳酸氢钠以水和二氧化碳的形式失去。

在高速搅拌机/成粒机中混合 Carbopol、微晶纤维素和碳酸氢钠混合。

在混合时将大约 1.5 升水喷洒到粉末上，直至成粒完全。

在 60 °C 下于流化床干燥器中干燥湿的块状物(mass)，直至残留的水分含量少于 5 % W/W。通过 20 筛目的筛筛滤得到的颗粒。

实施例 2

- 5 根据以下方法制备含卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生的粘膜粘着性颗粒。

	克/份
三氯生	20
Carbopol 974P	100
10 微晶纤维素	300
碳酸氢钠*	20
成粒液 - 水	

*在成粒中，一部分碳酸氢钠以水和二氧化碳失去。

在高速食品加工机中，将 Carbopol 和微晶纤维素混合。

- 15 把三氯生溶于 50ml 异丙醇中，并在混合中将溶液加入到干燥的混合物中。

在 20 °C 下通过强制空气干燥除去异丙醇(至残余的溶液浓度小于 0.5 % W/W)。

通过 20 筛目的筛来筛滤粉末，并将碳酸氢钠混入。

- 20 在混合时，将大约 50ml 水喷洒到粉末上，直至成粒完全。
于 40 °C 下在流化床干燥器中干燥湿的块状物，直至残余水的含量少于 5 % W/W。

筛滤颗粒至最大粒径(particlesize)为 500 μ m。

实施例 3

- 25 通过以下方法，制备含有卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生的粘膜粘着性颗粒的胶囊。

将实施例 2 的颗粒和 10g 的 crosspovidone 和 2.5g 硬脂酸镁混合，并填充到 0 规格(size 0)硬胶囊中，使每个胶囊的填充重量为 219mg。

实施例 4

- 30 根据以下方法制备含有卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生的粘液粘着颗粒。

	克/份
	三氯生 12.50
	Carbopol 974P 83.33
	碳酸钙 83.33
5	EDTA 二钠 63.75
	微晶纤维素 225.42
	碳酸氢钠* 16.67
	成粒液 - 水
	*在成粒中，一部分碳酸氢钠以水和二氧化碳的形式失去。
10	在高速食品加工机中混合 Carbopol、碳酸钙、EDTA 二钠和微晶纤维素。
	于 20 °C 下通过强制空气干燥，除去残留的溶剂，直至粉末中的浓度低于 0.5 % W/W。
	把碳酸氢钠加入到干燥的混合物中，充分混合。
15	用大约 55ml 水使混合物成粒。
	于 40 °C 下，通过流化床干燥器来干燥湿的块状物，直至残余的水的含量少于 5 % W/W。
	通过 20 筛目的筛，筛滤干燥的颗粒。
	实施例 5
20	通过以下方法，制备含有包含有卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生的粘液粘着颗粒的片剂。
	将实施例 4 的颗粒与 25g 的淀粉甘醇酸钠和 2.5g 硬脂酸镁混合。在压片机中将该混合物压制成 600mg 填充重量的片剂。
	实施例 6
25	通过以下方法制备含有卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生的粘液粘着剂。
	克/份
	三氯生 15
	Carbopol 934P 100
30	微晶纤维素 342
	氢氧化钠 10

在高速食品加工机中将卡波姆和微晶纤维素干混。

于一个另外的容器中把氢氧化钠溶于 50ml 的水中。加入三氯生并充分混合。

通过在混合的同时将碱性溶液缓慢加至粉末状混合物上，制成颗粒。

5 于 40 °C 下，在流化床干燥器中干燥湿的块状物，直至残存的水的含量少于 5 %。

通过 20 筛目的筛来筛滤颗粒。

实施例 7

10 根据以下方法来制备含有粘膜粘着性粒剂的片剂，该粘膜粘着性粒剂包含有卡波姆、卡波姆的钠盐和三氯生。

在压片机中将该混合物压制成填充重量为 500mg 的片剂。

实施例 8

根据以下方法制备含有卡波姆、卡波姆的钾盐和阿莫西林的粘膜粘着性粒剂。

15	克/份
阿莫西林三水合物	125
Carbopol 934P	125
乳糖	185.8
碳酸氢钾*	30

20 成粒液 - 水

*在成粒中，一部分碳酸氢钾以水和二氧化碳的形式失去。

在高速食品加工机中将阿莫西林、卡波姆、乳糖和碳酸氢钾混合。

在高速混合时，将大约 50ml 的水加至粉末中形成颗粒。

25 %，并筛滤至粒径为 850 μ m。

可以通过与 50g 碳酸钙和 2.5g 硬脂酸镁混合来形成颗粒，并在压片机上压制成填充重量为 500mg 的片剂。

实施例 9

30 根据以下方法，制备包含有卡波姆、卡波姆的钠盐和碳酸钙的粘膜粘着性粒剂。

克/份

	Carbopol 934P	50
	碳酸钙	50
	碳酸氢钾*	60
	甘露醇	258
5	木糖醇	75

成粒液 - 水

*在成粒中，一部分碳酸氢钾以水和二氧化碳的形式失去。

在高速食品加工机中，混合全部干燥成份。

在混合的同时，将大约 60ml 水喷洒到粉末上，直至成粒完全。

10 于 60 °C 下，于流化床干燥器中干燥颗粒，至残余的水含量少于 5 %。

通过 500 μ m 的筛来筛滤干燥的颗粒。

可以通过将颗粒与 12.5g 橙味食用香料、1g 阿司帕坦和 1g 硬脂酸镁混合并将混合物压片，来将颗粒制成可咀嚼片剂。

实施例 10

15 根据以下方法，制备含有卡波姆、卡波姆的钠盐和法莫替丁(组胺 H₂ 受体阻滞药)的粘膜粘着性粒剂。

	克/份	
	法莫替丁	4
	Carbopol 974P	20
20	微晶纤维素	88.4
	碳酸氢钠*	4

成粒液 - 水

*在成粒中，一部分碳酸氢钠以水和二氧化碳的形式失去。

在食物混合机中将干燥成份高速混合。

25 在混合的同时，将大约 10ml 水喷洒到粉末上，直至成粒完全。

于 40 °C 下，在流化床干燥器中干燥颗粒，直至残余水的含量少于 5 %。

将干燥的颗粒筛滤至粒径为 850 μ m。

可以通过与 6g 淀粉甘醇酸钠和 0.6g 硬脂酸镁混合并压制成 600mg 的片剂，来将所述颗粒制成片剂。

30 实施例 11

根据以下方法，制备含有卡波姆的粘液粘着颗粒的片剂。

	克/份
Carbopol 974P	1333
微晶纤维素	1980
成粒液 - 水	

- 5 在高剪切混合成粒机中，将 Carbopol 和微晶纤维素混合。将大约 350ml 水喷洒到粉末上，直至成粒完全。于 60 °C 下，在流化床干燥器中将颗粒干燥 45 分钟。将颗粒压碎至粒径小于 500 μm 。把颗粒和 666g 碳酸钙及 20g 硬脂酸镁混合，然后压制成 600mg 的片剂。

10 实施例 12

根据以下方法，制备含有卡波姆和三氯生的粘膜粘着性粒剂。

	克/份
三氯生	1428.6
Carbopol 934P	1428.6
微晶纤维素	785.7
丙二醇	357.1

- 15 成粒液 - 水
在高剪切混合成粒机中，将三氯生、Carbopol 和微晶纤维素混合。加入丙二醇并将其混入其中。
- 20 将大约 400ml 水喷洒至混合物上，直至成粒完全。通过 1mm 的筛筛滤湿润的颗粒，并于 40 °C 下在流化床干燥器中干燥 60 分钟。将干燥的颗粒压碎至粒径小于 500 μm 。

实施例 13

- 25 根据以下方法，制备含有粘膜粘着性粒剂的片剂，该粒剂含卡波姆和三氯生。
把 2840g 实施例 12 的颗粒与 1014.3g 碳酸钙、277.9g 微晶纤维素、63.9g 淀粉甘醇酸钠、42.6g 二氧化硅和 21.3g 硬脂酸镁混合。
将得到的混合物压制成 420mg 的片剂。

30 实施例 14

通过以下方法，证实了本发明的粒剂的粘膜粘着性和药物运送特性。

将刚处死的猪胃于胃底切开，冲洗掉内容物并将开口缝合。

于 37 °C 下，用 50ml 模拟的胃介质平衡该胃。

通过食管将实施例 5 的药片导入，并使其分散 30 分钟。

然后通过幽门将胃排空，通过食道导入水洗液，并还是通过幽门将其除

5 去。

在切开后检查胃壁，发现药片的颗粒遍布于胃粘膜上。还发现该粘膜层比用实施例 5 中制备的，但省去卡波姆，的片剂进行试验的胃的粘膜层要有更高的粘性。

对由胃壁刮下的粘膜的分析表明，实施例 5 中制备的片剂中的三氟生，
10 其 50 % 以上存在于粘膜中，其余的存在于模拟的胃介质和水洗液中。