

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/44

A61K 9/28 A61K 47/02

A61K 47/32 A61K 47/42

A61P 1/04



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99800732.3

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1141097C

[22] 申请日 1999.4.20 [21] 申请号 99800732.3

[30] 优先权

[32] 1998.4.20 [33] JP [31] 109288/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/02098 1999.4.20

[87] 国际公布 WO99/53918 日 1999.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2000.1.12

[71] 专利权人 卫材株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 鹤饲宏治 市川正己 加藤隆

菅谷幸子 铃木康之 青木茂

加藤晃良 河村政男 藤冈贤

审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 隗永良

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 含有稳定化的苯并咪唑类化合物的  
组合物

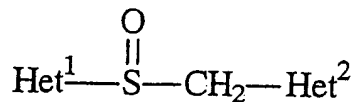
[57] 摘要

本发明提供了苯并咪唑类化合物在化学上稳定的制剂。即本发明为苯并咪唑类化合物或其碱金属盐混合从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质形成的组合物。

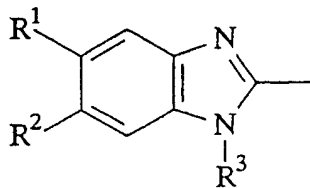
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 含有 (A) 如下结构式 1 所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐和 (B) 从氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐和交聚维酮中选出的至少一种物质的医药组合物。

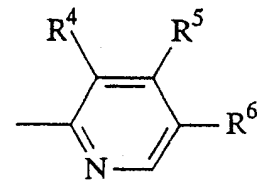
式 1



式中 Het<sup>1</sup> 为



Het<sup>2</sup> 为



R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同或不同, 选自氢、甲氧基和二氟甲氧基; R<sup>3</sup> 选自氢和钠; R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同, 选自氢、甲基、甲氧基、甲氧基丙氧基和三氟乙氧基。

2. 根据权利要求 1 记载的组合物, 其中苯并咪唑类化合物为雷贝拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑或兰索拉唑。

3. 根据权利要求 1 记载的组合物, 含有 1 重量份的 (A) 和 0.01 ~ 2 重量份的 (B)。

4. 根据权利要求 1 的组合物构成的核心和肠溶性包衣制成的药物制剂。

5. 根据权利要求 1 的组合物构成的核心、中间包衣和肠溶性包衣制成的药物制剂。

6. 根据权利要求 1 的组合物构成的核心、中间包衣、肠溶性包衣和防湿性包衣制成的药物制剂。

7. 根据权利要求 1 记载的组合物, 其中 (A) 为雷贝拉唑或其碱金属盐; (B) 为从氢氧化钠和氢氧化钾中选出的至少一种物质。

8. 根据权利要求1记载的组合物，其中(A)为雷贝拉唑或其碱金属盐；(B)为(1)交聚维酮(2)从氢氧化钠和氢氧化钾中选出的至少一种物质。

9. 根据权利要求8的组合物构成的核心和肠溶性包衣制成的药物制剂。

10. 根据权利要求8的组合物构成的核心、中间包衣和肠溶性包衣制成的药物制剂。

11. 根据权利要求8的组合物构成的核心、中间包衣、肠溶性包衣和防湿性包衣构成的药物制剂。

12. 根据权利要求8记载的组合物，还含有抗氧化剂。

13. 根据权利要求9~11任一项记载的药物制剂，其核心含有抗氧化剂。

## 含有稳定化的苯并咪唑类化合物的组合物

### 发明所属的技术领域

本发明涉及含有苯并咪唑类化合物或其碱金属盐的内服用固体制剂。

### 背景技术

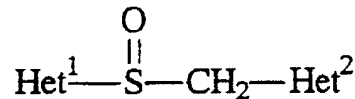
苯并咪唑类化合物或其碱金属盐对所谓的质子泵具有强大的抑制作用，作为能够通过抑制胃酸分泌，而治疗胃溃疡、十二指肠溃疡等的药物而被广泛使用。另一方面，苯并咪唑类化合物在化学上很不稳定，在制剂化上人们进行了很多努力。例如，特开昭 62-277322 号公报中公开了以在苯并咪唑类化合物中配合镁和/或钙的碱性无机盐为特征的稳定化医药组合物的制法；特开昭 62-258320 号公报中公开了含有苯并咪唑类化合物的核心部分与碱性化合物配合，用水溶性至在水中急速分解的片剂赋形剂、或用聚合物可形成水溶性膜的化合物等被覆再用肠溶性包衣的被覆口服药物制剂。

但是，根据上述技术的制剂的稳定性并不充分，所以需要进一步改善。即本发明的目的在于使含有苯并咪唑类化合物的内服用固体制剂更稳定。

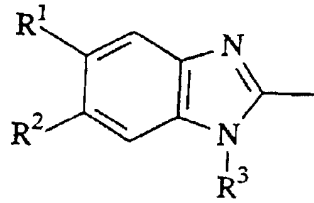
### 发明的公开

本发明为往如下结构式（式 1）所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐中加入从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质的组合物。

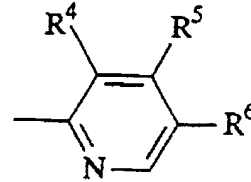
### 式 1



式中 Het<sup>1</sup> 为



Het<sup>2</sup> 为



R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 相同或不同，选自氢、甲氧基和二氟甲氧基；R<sup>3</sup> 选自氢和钠；R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相同或不同，选自氢、甲基、甲氧基、甲氧基丙氧基和三氟乙氧基。

更进一步，本发明为往式 1 所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐加入从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质中选出的一种以上的物质所形成的核心被覆肠溶性包衣的制剂。

此外，本发明为往式 1 所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐加入从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质中选出的一种以上的物质所形成的核心被覆中间包衣、再被覆肠溶性包衣的制剂。

此外，本发明为往式 1 所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐加入从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质中选出的一种以上的物质所形成的核心被覆中间包衣，再被覆肠溶性包衣、接着被覆防湿性包衣的制剂。

本发明为含有 (A) 式 1 所示的苯并咪唑类化合物或其碱金属盐和 (B) 选自碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮的至少一种以上的物质的医药组合物。

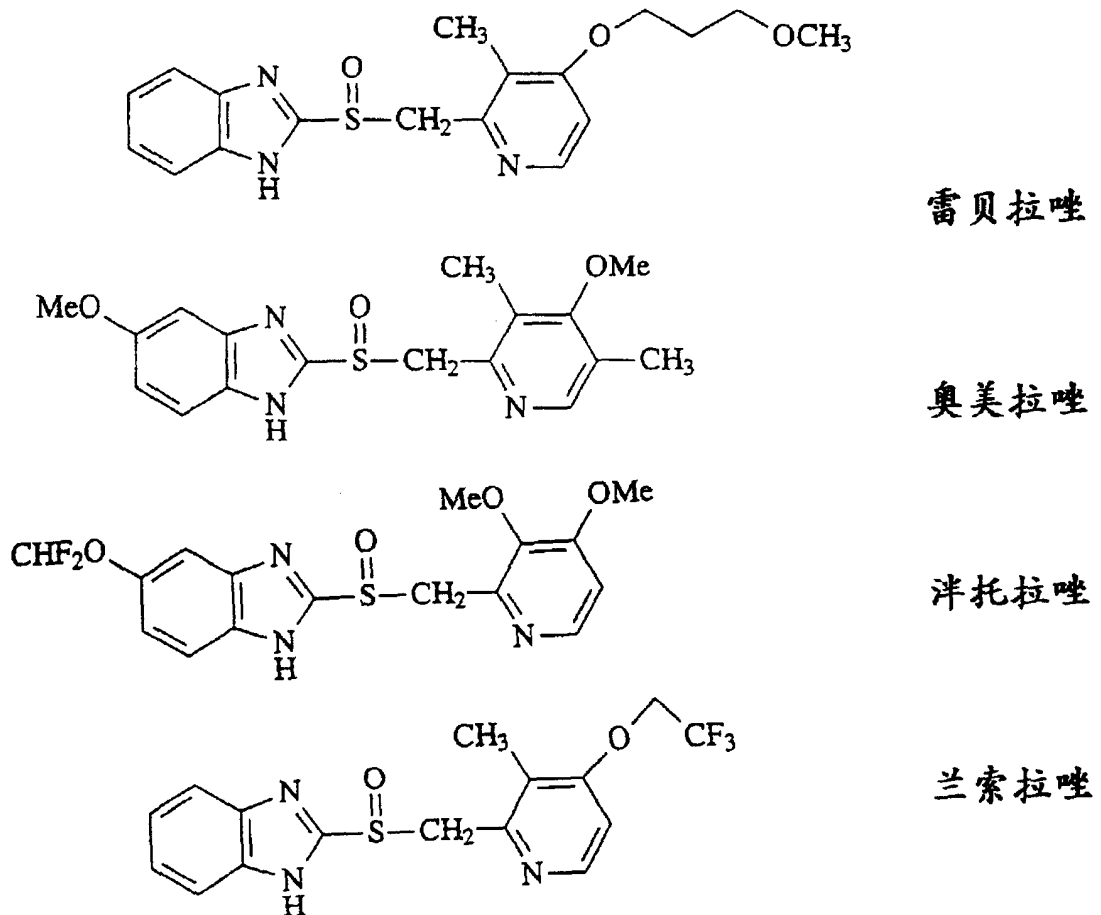
此外，本发明为上述组合物形成的核心和肠溶性包衣制成的药物制剂。此制剂除了核心外，可以还含有中间包衣、肠溶性包衣和防湿性包衣。

防湿性包衣不仅对苯并咪唑类化合物，对在水分存在下分解加快、且和胃酸接触时分解加快的药物也有用处。即，本发明为将在水分存在下分解加快且在胃酸中化学不稳定的药物构成的核心被覆肠溶性包衣，再被覆防湿性包衣的制剂。

此外，本发明为将在水分存在下分解加快且在胃酸中化学方面不稳定的药物构成的核心被覆中间包衣，再被覆肠溶性包衣，接着被覆防湿性包衣的制剂。

作为本发明中苯并咪唑类化合物或其碱金属盐的优选例子，例如有雷贝拉唑、奥美拉唑、泮托帕唑、兰索拉唑或其钠盐、钾盐等。各化合物的结构式如式3所示。

式3



下面将苯并咪唑类化合物或其碱金属盐称为苯并咪唑类化合物。

本发明中的苯并咪唑类化合物可以按照周知的方法制造。例如特开昭 52-62275 号公报、特开昭 54-141783 号公报、特开平 1-6270 号公报等公开的方法进行制造。

本发明中碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾和羟丙基纤维素为日本药局方收载品，很容易获得市售品。甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E 收载于日本药局方外的医药品标准，也很容易获得。此外，交聚维酮为收载于医药品添加剂标准的物质，各种粒径的不同级别的市售品很容易获得，可以根据需要用锤式粉碎机等粉碎装置对粒径进行调整。

本发明中苯并咪唑类化合物和碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质的混合比例，相应于苯并咪唑 1 重量份，其总量为 0.01~20 重量份、优选 0.01~10 重量份、更优选 0.1~10 重量份。在本发明中，碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮等可以单独使用，也可以两种以上组合使用。在这其中，苯并咪唑类化合物中混合氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠很有效果，苯并咪唑类化合物中混合 1) 交聚维酮 2) 氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠则更有效果。在这些物质的组合中，其配比对应苯并咪唑类化合物 1 重量份为 0.01~20 重量份，期望交聚维酮 0.5~5 重量份、氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠 0.01~2 重量份。

苯并咪唑类化合物在加温、加湿保存条件下分解时，特别会发生颜色上的巨大变化。本发明中混合了上述各种添加剂的组合物和/或制剂不仅使含量稳定性增加，还具有显著抑制着色变化的效果。

本发明的使用苯并咪唑类化合物和碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出一种以上的物质混合制成的组合物制造的制剂，可以使用通常所用的乳糖、甘露糖醇等赋形剂。作为粘合剂，

希望使用羟丙基纤维素，作为崩解剂希望使用交聚维酮。

此外，一般作为崩解剂使用的交聚维酮，已知将其微粉碎后，会使原来作为崩解剂的崩解力、溶胀力下降。微粉碎化粒径很小的交聚维酮在本发明中作为苯并咪唑类化合物的稳定剂使用，可以加得比通常的崩解剂（通常10%以下）多。微粉碎化交聚维酮的片剂粒径可以是数微米~50微米、更好是4微米~50微米。

因此，在本发明的组合物或制剂中，优选使用交聚维酮的平均粒径为数微米~50微米，优选4微米~50微米的小粒径交聚维酮。当然微粉交聚维酮可以和通常的交聚维酮并用。

此外，在交聚维酮中，因制造厂家和批号等的不同，通常含有作为杂质的极微量过氧化物。苯并咪唑类化合物具有易氧化的性质，和交聚维酮混合时，也可含有抗氧化剂。

抗氧化剂例如有亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素E类、雕白粉、硫代甘油、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、乙酰半胱氨酸等，并没有特殊的限定。

此外，本发明为往式1所示的苯并咪唑类化合物混合从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质所形成的核心用肠溶性包衣被覆的制剂。在本发明中，核心意味着片剂、颗粒剂等。此外，本发明还包括精制蔗糖、蔗糖·淀粉混合物或结晶纤维素等形成的球状颗粒作为籽晶颗粒，苯并咪唑类化合物与从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质层积或包衣所形成的核心用肠溶性包衣被覆的制剂。苯并咪唑类化合物在酸性条件下极不稳定，服用苯并咪唑类化合物时，在胃内和胃酸接触直接分解，其生理活性丧失。因此，就很有必要制成防止胃内分解的胃不溶制剂，即含有苯并咪唑类化合物为核心的被覆肠溶性物质的制剂。

更进一步，本发明为式1所示的苯并咪唑类化合物中混合从碳酸

钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素和交聚维酮中选出的一种以上的物质所形成的核心被覆中间包衣，再被覆肠溶性包衣的制剂。肠溶性包衣一般为酸性物质，最好不要与苯并咪唑类化合物直接接触。所以含有苯并咪唑类化合物的核心和肠溶性包衣的中间可以加上惰性的中间包衣。在这里的惰性是指对苯并咪唑类化合物的稳定性没有不良影响的物质。惰性的中间包衣可以是水溶性高分子、水溶性或水分散性物质、水不溶性物质中的任一种，其具体例子有羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E、乳糖、甘露糖醇、淀粉、结晶纤维素、乙基纤维素、乙酸乙烯酯等。还有，如特开平 1-290628 号公报所公开的，使用水不溶性物质作中间包衣时，也可以在包衣中混合水不溶性的微粒。

在本发明中，上述被覆肠溶性包衣的制剂也可以被覆防湿性包衣。作为防湿性包衣，就是能抑制水蒸气通过的包衣，在功能上，例如有能抑制包衣自身的水蒸气通过性的包衣和捕获水蒸气抑制水蒸气向内部流入的包衣。

防湿性包衣能够抵御水分对苯并咪唑类化合物的侵入，使其稳定性增加，具有防止微粉碎化交聚维酮吸湿性溶胀所致的片剂裂开和变形的功能。

防湿性包衣可以是水溶性包衣或水不溶性包衣，例如有聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、HA 三共（聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸、富马酸的混合物）和/或聚乙烯醇等构成的包衣，或者羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素等纤维素衍生物一种以上混合得到的包衣，和/或以蔗糖为主要成分的糖衣，并没有特殊的限制。

防湿性包衣不仅仅可用于苯并咪唑类化合物，对于含有相同化学性质的药物的制剂也很有用。即，对含有在水分存在下分解加快、且和胃酸接触时分解加快的药物的制剂有很好的效果。

即，本发明是在以水分存在下分解加快且在胃酸中化学性质不稳

定的药物构成的核心外覆盖肠溶性包衣，进一步覆盖防湿性包衣的制剂。此外，肠溶性包衣和防湿性包衣之间也可以被覆中间包衣。

在本发明中，式1所示苯并咪唑类化合物为雷贝拉唑时，显示出特别好的效果。

即，本发明优选式3所示的雷贝拉唑或其碱金属盐混合氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠的组合物。

此外，本发明优选式3所示的雷贝拉唑或其碱金属盐混合1)交聚维酮2)氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠的组合物。

交聚维酮如上述，优选微粉碎为平均粒径为数微米~50微米的。此外，可加入抗氧化剂的量以消除如上所述交聚维酮中所含的极微量过氧化物的影响。所以，雷贝拉唑或其碱金属盐混合(1)交聚维酮(2)氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钾的组合物中也可以混合抗氧化剂。

此外，本发明优选在式3所示的雷贝拉唑或其碱金属盐混合(1)交聚维酮(2)氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠构成的核心外被覆肠溶性包衣的制剂。

更进一步，本发明优选在式3所示的雷贝拉唑或其碱金属盐混合(1)交聚维酮(2)氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠构成的核心外被覆中间包衣，进一步被覆肠溶性的制剂

此外，本发明优选在式3所示的雷贝拉唑或其碱金属盐混合(1)交聚维酮(2)氢氧化钠、氢氧化钾和/或碳酸钠构成的核心外被覆中间包衣，进一步被覆肠溶性包衣，接着被覆防湿性包衣的制剂。

根据本发明的组合物或制剂，可以按照通常的方法进行制造。

即，例如，将苯并咪唑类化合物或其碱金属盐混合从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素交聚维酮中选出的一种以上物质，加入赋形剂，进行干式或湿式造粒，可以根据需要加入交聚维酮等崩解剂进行压片。此外，例如，将苯并咪唑类化合物或其碱金属盐中高密度混合了从碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E、精氨酸天冬氨酸盐、羟丙基纤维素、和交聚维酮等中

选出一种以上的物质的含有苯并咪唑的颗粒和不含有苯并咪唑类化合物的安慰剂颗粒调制后，混合两种颗粒，可根据需要加入交聚维酮等崩解剂进行压片。当然，并不仅限于此方法。

作为具体例子，例如，将苯并咪唑类化合物雷贝拉唑钠 100 克、碳酸钠 30 克、甘露醇 130 克混合，再一边混合一边缓慢加入乙醇溶解的羟丙基纤维素，进行造粒，干燥后过 24 目的筛。往其中加入交聚维酮 30 克、硬脂酸镁 2 克，混合后压片，得到一片 135 毫克的片剂。

将此片剂用流化床装置以羟丙基纤维素的乙醇溶液喷雾，然后用羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或肠溶性甲基丙烯酸共聚物的水/乙醇溶液进行喷雾，即可制得具有中间包衣的肠溶片。

根据本发明可以使非常不稳定的苯并咪唑类化合物稳定化。其效果如下所示。

### 实验例

将雷贝拉唑钠 50 毫克和下表所示的添加剂 450 毫克在乳钵中混合。

将其装入透明的玻璃瓶中，冷藏、60℃和 40℃相对湿度 75% 下保存 1 周，用高效液相色谱测定含量。以冷藏保存品的含量作为 100% 时，各条件下的残余率如表 1 至 3 所示。此外，颜色的变化以目测进行评价。雷贝拉唑钠使用如表 1 的无定形、表 2 和 3 的结晶形。还有，在表 1 中，作为对照，除了单独的无定形雷贝拉唑钠外，还有混合作为崩解剂使用的低取代羟丙基纤维素（表中以 L-HPC 表示）的物质；在表 2 中还有混合作为制酸剂使用的碱性无机盐氢氧化铝（表中以  $Al(OH)_3$  表示）的物质；在表 3 中还有混合作为粘合剂使用的聚乙烯吡咯烷酮（表中以 PVP 表示）的样品。

表 1 雷贝拉唑的接触实验

		60℃	40℃ - 75% RH
对照	雷贝拉唑钠 (无定形)	99.1	93.9
	雷贝拉唑钠 + L-HPC	80.4	73.3
本申请	雷贝拉唑钠 + 交聚维酮	98.1	90.4

单位: %

表 2 雷贝拉唑钠 (结晶) 的接触实验

		60℃	40℃ - 75% RH
对照	雷贝拉唑钠 (结晶)	99.8	91.8
	雷贝拉唑 + L-HPC	62.2	75.0
	雷贝拉唑钠 + Al(OH) <sub>3</sub>	36.9	26.2
本申请	雷贝拉唑钠 + 交聚维酮	93.3	89.5
	雷贝拉唑钠 + Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	99.1	90.3
	雷贝拉唑钠 + Arg·Asp	97.5	90.7

单位: %

表 3 雷贝拉唑钠 (结晶) 的接触实验

		60℃	40℃ - 75% RH
对照	雷贝拉唑钠 (结晶)	97.3	86.9
	雷贝拉唑 + PVP	89.5	67.7
本申请	雷贝拉唑钠 + 羟丙基纤维素	92.0	86.9
	雷贝拉唑钠 + Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	93.0	82.8
	雷贝拉唑钠 + NaOH	91.6	98.8
	雷贝拉唑钠 + KOH	92.6	96.8
	雷贝拉唑钠 + オイドラギット E	102.4	86.0
	雷贝拉唑钠 + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	104.5	81.3

单位: %

根据本发明的混合样品的颜色变化, 任一个都比对照小。而且从表 1-3 含量稳定性的结果来看, 本发明的碳酸钠 (表中以 NaCO<sub>3</sub> 表

示)、碳酸钾(表中以  $K_2CO_3$  表示)、氢氧化钠(表中以 NaOH 表示)、氢氧化钾(表中以 KOH 表示)、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E(表中以 オイドラギット E(注册商标)表示)、精氨酸·天冬氨酸盐(表中以 Arg·Asp 表示)、羟丙基纤维素和交聚维酮等能够稳定化苯并咪唑类化合物。

#### 片剂中碳酸钠的作用

将按下述所示实施例 4~9 所得的添加不同量碳酸钠的片剂在 40℃ 相对湿度 75% 下保存 1 周后,用高效液相色谱测定片剂中雷贝拉唑钠的含量,结果如表 4 所示。

表 4 湿式造粒法所得片剂处方的稳定性评价

处方	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
(1 周)						
冷藏	99.4	99.0	98.7	99.4	99.5	98.9
40℃ - 75% RH	83.8	85.7	85.1	92.5	92.8	95.5
(1 月)						
冷藏	99.7	99.7	99.7	99.7	99.7	99.6
40℃ - 75% RH	97.8	98.5	98.3	99.2	99.3	99.3

单位: %

片剂中雷贝拉唑含量稳定性对碳酸钠剂量依赖性地增加,所以确认了本发明中碳酸钠的添加作用。

#### 片剂中交聚维酮的作用

将按下述所示实施例 10~12 所得的添加不同量交聚维酮粉末的片剂在 40℃ 相对湿度 75% 下保存 1 周后,用高效液相色谱测定片剂中雷贝拉唑钠的含量,结果如表 5 所示。此外,在片剂颜色变化方面,交聚维酮粉末添加量越多则片剂的颜色变化越少。

表 5 湿式造粒法所得添加交聚维酮片剂的稳定性

处方	实施例 10	实施例 11	实施例 12
(1 周)			
冷藏	99.7	99.7	99.7
40℃ - 75% RH	97.8	98.5	98.3
(1 月)			
冷藏	99.4	99.0	98.7
40℃ - 75% RH	83.8	85.7	85.1

单位: %

可见添加交聚维酮使苯并咪唑类化合物的稳定性增加。

片剂中微粉化交聚维酮的作用

将按下述所示实施例 16~18 所得的添加不同平均粒径的交聚维酮的片剂在冷藏、25℃相对湿度 75% 下各保存 1 月后, 测定厚度, 评价 25℃相对湿度 75% 保存的片剂对冷藏保存片剂的膨胀率。其结果是, 含有平均粒径 51 微米、12 微米、6 微米的交聚维酮的片剂的膨胀率分别是 1.61、14.8、1.43。

交聚维酮, 平均粒径越小, 片剂的溶胀度减少, 从而, 将交聚维酮制成平均粒径小的微粉, 片剂因膨胀所致的裂开或变形减少。所以, 可以确认交聚维酮的微粉化使片剂形状的稳定性增加。

对被覆肠溶性包衣制剂加上防湿性包衣的作用

将按下述所示实施例 19~20 所得的肠溶性包衣片剂、被覆肠溶性包衣和防湿性包衣两者的片剂在 25℃相对湿度 75% 下保存 1 周后, 用高效液相色谱测定片剂中的雷贝拉唑转化物质(杂质)的含量。其结果是, 肠溶性包衣片剂、被覆肠溶性和防湿性包衣两者的片剂的转化物质(杂质)的含量分别为 2.88%、2.23%。

可见被覆肠溶性包衣和防湿性包衣两者的制剂和肠溶性包衣片剂相比具有同等或更高的稳定性。

将按下述所示实施例 21~23 所得的安慰剂片剂在冷藏、40℃相对湿度 75% 下分别保存 1 周后测定其厚度, 评价 40℃相对湿度 75% 保

存片剂对冷藏保存片剂的膨胀率。其结果是，肠溶性包衣片剂、在肠溶性包衣片剂上被覆蔗糖构成的防湿性包衣的片剂、在肠溶性包衣上被覆 HA(三共)(聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石的混合物)构成的防湿性包衣的片剂的膨胀率分别为 1.15、1.03、1.12。

被覆肠溶性包衣和防湿性包衣两者的制剂，和肠溶性包衣片剂相比，保存时片剂的溶胀度减小，使片剂形状的稳定性的增加。

往含有苯并咪唑类化合物的核心部分添加抗氧化剂的作用。

使用按下述所示实施例 24~26 所得的添加含不同量过氧化物的交聚维酮的片剂，以高效液相色谱测定片剂中雷贝拉唑钠的转化物质。其结果是，添加了过氧化物含量为 18ppm、190ppm、310ppm 的交聚维酮的片剂的初期转化物质(杂质)量分别为 0.6%、0.88%、1.13%，可见交聚维酮中所含的过氧化物量增多促进雷贝拉唑的分解，使转化物质增加。

此外，仔细称量 1 克过氧化物含量为 201ppm 的交聚维酮，添加亚硫酸钠(添加量：不添加、0.02%、0.05%、0.10% 四个水平)，充分混合后，根据日本药局方记载的实验法测定混合物中的过氧化物含量。其结果是，亚硫酸钠添加量为不添加、0.02%、0.05%、0.10% 的组合物中过氧化物量分别为 201ppm、184ppm、108ppm、0ppm，可见亚硫酸钠的添加量增多使过氧化物量减少。

如上所述，可见往含有苯并咪唑类混合物和交聚维酮片剂的核心部分中添加抗氧化剂，使制剂中苯并咪唑类化合物的稳定性增加。

## 实施例

下面就实施例对本发明进行更详细的说明，但本发明并不仅限于此。

### 实施例 1

往 10 克雷贝拉唑中加入 10 克碳酸钠和 100 克甘露醇，一边混合一边缓慢加入用乙醇溶解的 2.5 克羟丙基纤维素，进行造粒，干燥后

过筛，添加硬脂酸钙，进行压片，得到每片含有 10 毫克雷贝拉唑的 120 毫克片剂。

### 实施例 2

往实施例 1 所得的片剂中，用流化床造粒装置以水：乙醇为 2：8 混合溶剂溶解的 10 克羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯溶液进行喷雾，制得肠溶片。

### 实施例 3

往实施例 1 所得的片剂，用流化床造粒装置以羟丙基纤维素的乙醇溶液喷雾后，按实施例 2 相同操作制得肠溶片。

### 实施例 4~9

往 10 克雷贝拉唑中分别加入 0~10 克碳酸钠和 15~90 克甘露醇，一边混合，一边混合一边缓慢加入用乙醇溶解的 0.7~2 克羟丙基纤维素，进行搅拌湿式造粒，调制含有雷贝拉唑的颗粒。另外，往 100 克甘露醇中一边缓慢加入乙醇溶解的 2 克羟丙基纤维素，一边进行湿式造粒，调制安慰剂颗粒。接着将主药颗粒和安慰剂颗粒混合，添加 5% 交聚维酮和微量硬脂酸镁粉末后，进行压片，得到每片含有 10 毫克雷贝拉唑的 100.5 毫克的片剂。各处方如表 6 所示。

表 6 湿式造粒法的片剂处方

处方		实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9
主药颗粒	雷贝拉唑(结晶)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	无水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-	-	5.0	5.0	10.0
	甘露醇	82.0	30.0	20.0	25.0	15.0	20.0
	羟丙基纤维素	2.0	1.0	0.7	1.0	0.7	1.0
	(小计)	94.0	41.0	30.7	41.0	30.7	41.0
安慰剂颗粒	甘露醇	-	52.0	62.1	52.0	62.1	52.0
	羟丙基纤维素	-	1.0	1.2	1.0	1.2	1.0
	(小计)	0.0	53.0	63.3	53.0	63.3	53.0
粉末部分	交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	硬脂酸镁	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	(小计)	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
总计		100.5	100.5	100.5	100.5	100.5	100.5

单位：毫克

### 实施例 10~12

添加粉末交聚维酮的量为 0、2.5、5% 三个水平,按其它实施例 4~9 相同的方法得到片剂。处方如表 7 所示。

表 7 湿式造粒法所得的添加交聚维酮片剂的处方

处方	实施例 10	实施例 11	实施例 12	
主药颗粒	雷贝拉唑钠(结晶)	10.0	10.0	10.0
	无水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.0	5.0	5.0
	甘露醇	25.0	25.0	25.0
	羟丙基纤维素	1.0	1.0	1.0
	(小计)	41.0	41.0	41.0
安慰剂颗粒	甘露醇	56.9	54.4	52.0
	羟丙基纤维素	1.1	1.1	1.0
	(小计)	58.0	55.5	53.0
粉末部分	交聚维酮	-	2.5	5.0
	硬脂酸镁	1.5	1.5	1.5
	(小计)	1.5	4.0	6.5
总计	100.5	100.5	100.5	

单位: 毫克

### 实施例 13~14

根据表 8 所示的处方例,往 100 克雷贝拉唑中分别加入 0~50 克碳酸钠、79.3~84.3 克甘露醇、4.2 克交聚维酮和 1.5 克硬脂酸镁,充分混合,直接进行压片,得到每片含 10 毫克雷贝拉唑钠的 100 毫克片剂。

表 8 直接压片法所得片剂的处方

处方	实施例 13	实施例 14
雷贝拉唑钠(结晶)	10.0	10.0
无水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	5.0
甘露醇	84.3	79.3
交聚维酮	4.2	4.2
硬脂酸镁	1.5	1.5
总计	100.0	100.0

单位: 毫克

### 实施例 15

往 100 克雷贝拉唑中加入 50 克碳酸钠和 2 克硬脂酸镁，充分混合，进行干式压缩造粒，调制主药颗粒。另外，混合 76.3 克甘露醇和 4.2 克交聚维酮，往其中一边乙醇溶解的 2.3 克羟丙基纤维素，一边进行搅拌湿式造粒，调制安慰剂颗粒。将着将主药颗粒和安慰剂颗粒混合，加入微量的硬脂酸镁粉末后，压片，得到如表 9 所示的每片含有雷贝拉唑钠 10 毫克的 100 毫克片剂。

表 9 干式造粒所得片剂的处方

处方	实施例 15	
主药颗粒	雷贝拉唑钠（结晶）	10.0
	无水 Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5.0
	硬脂酸镁	0.2
	（小计）	15.2
安慰剂颗粒	甘露醇	76.8
	交聚维酮	4.2
	羟丙基纤维素	2.3
	（小计）	83.3
粉末部分	硬脂酸镁	1.5
总计		100.0

### 实施例 16 ~ 18

将 100 克雷贝拉唑钠和 527 克平均粒径不同的交聚维酮和 20 克羟丙基纤维素混合，加入 3 克的硬脂酸镁粉末后，压片，得到如表 10 所示的每片含 10 毫克雷贝拉唑的 65 毫克片剂。还有，所用的交聚维酮为 BASF 公司的制品，其平均粒径为 Kollidon CL(51 微米)、Kollidon CLM(12 微米)、Kollidon CLM 的锤式粉碎机的粉碎品(6 微米)。

表 10 添加不同平均粒径交聚维酮的处方

处方	实施例 16	实施例 17	实施例 18
雷贝拉唑钠	10.0	10.0	10.0
交聚维酮 (Kollidon CL)	52.7	-	-
交聚维酮 (Kollidon CLM)	-	52.7	-
交聚维酮 (Kollidon CLM 的粉碎品)	-	-	52.7
羟丙基纤维素	2.0	2.0	2.0
硬脂酸镁	0.3	0.3	0.3
(小计)	65.0	65.0	65.0

单位: 毫克

备注: 平均粒径

交聚维酮 (Kollidon CL) : 51 微米

交聚维酮 (Kollidon CLM) : 12 微米

交聚维酮 (Kollidon CLM 的粉碎品): 6 微米

实施例 19~20

含有雷贝拉唑钠的核心部分用乙醇造粒后, 用含有乙基纤维素、交聚维酮、硬脂酸镁的水不溶性中间包衣进行包衣。接着, 再进一步包衣, 得到肠溶性包衣片剂和被覆肠溶性包衣、防湿性包衣两者的片剂。还有, 处方如表 11 所示。

表 11 加有肠溶性制剂和防湿性包衣制剂的处方

处方	实施例 19	实施例 20	
核心部分	雷贝拉唑钠	10.0	10.0
	甘露醇	36.2	36.2
	交聚维酮	15.6	15.6
	氢氧化钠	0.1	0.1
	无水碳酸钠	5.0	5.0
	羟丙基纤维素	2.0	2.0
	硬脂酸镁	1.1	1.1
	(小计)	70.0	70.0
中间包衣	乙基纤维素	0.5	0.5
	交聚维酮	1.0	1.0
	硬脂酸镁	0.1	0.1
	(小计)	1.6	1.6
肠溶性包衣	羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯		
	二甲酸酯	8.0	8.0
	单甘油酯	0.8	0.8
	滑石	0.75	0.75
	氧化钛	0.4	0.4
	黄氧化铁	0.05	0.05
	(小计)	10.0	10.0
防湿性包衣	羟丙基甲基纤维素	-	3.0
	聚乙二醇	-	0.6
	滑石	-	1.4
	(小计)		5.0
总计	81.6	86.6	

单位: 毫克

## 实施例 21~23

作为不含有苯并咪唑类化合物的安慰剂片剂, 调制在核心部分上加有羟丙基纤维素构成的水溶性中间包衣的片剂。将此片剂用肠溶性包衣包裹制得肠溶性包衣片剂, 将肠溶性包衣用蔗糖或 HA (三共) 构

成溶液进行喷雾制成被覆防湿性包衣的制剂。还有，处方如表 12 所示。

表 12 安慰剂处方

	处方	实施例 21	实施例 22	实施例 23
核心部分	甘露醇	31.8	31.8	31.8
	交联聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon CLM)	27.7	27.7	27.7
	羟丙基纤维素	5.0	5.0	5.0
	硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5
	(小计)	65.0	65.0	65.0
中间包衣	羟丙基纤维素	3.0	3.0	3.0
肠溶性包衣	羟丙基甲基纤维素	8.0	8.0	8.0
	单甘油酯	0.8	0.8	0.8
	滑石	0.75	0.75	0.75
	氧化钛	0.4	0.4	0.4
	黄氧化铁	0.075	0.05	0.05
(小计)	10.0	10.0	10.0	
防湿性包衣	蔗糖	-	10.0	-
	HA(三共)*	-	-	10.0
总计		78.0	88.0	88.0

备注: HA(三共)\*

聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、

羟丙基甲基纤维素、

聚乙二醇、滑石的混合物

实施例 24~26

含有雷贝拉唑钠和过氧化物含量不同的交聚维酮、氢氧化钠和碳酸钠的片剂，根据表 13 的处方，用湿式造粒法得到。

表 13 含有过氧化物含量不同的交聚维酮的处方

处方	实施例 24	实施例 25	实施例 26
雷贝拉唑钠	10.0	10.0	10.0
甘露醇	36.9	36.9	36.9
交聚维酮 (INF-10) *1	14.0	-	-
交聚维酮 (INF-10) *2	-	14.0	-
交聚维酮 (Kollidon CLM) *3	-	-	14.0
交聚维酮 (Kollidon CL) *3	14.0	14.0	14.0
氢氧化钠	0.5	0.5	0.5
无水碳酸钠	2.5	2.5	2.5
羟丙基纤维素	2.0	2.0	2.0
硬脂酸镁	1.1	1.1	1.1
(计)	70.0	70.0	70.0

单位: 毫克

备注:

交聚维酮 (INF-10) \*1 : (过氧化物含量: 18ppm)

交聚维酮 (INF-10) \*2 : (过氧化物含量: 190ppm)

交聚维酮 (Kollidon CLM) \*3 : (过氧化物含量: 310ppm)

### 实施例 27

往 30 克雷贝拉唑中加入 43.5 克微粉交聚维酮、6 克羟丙基纤维素, 一边充分混合, 一边缓慢加入氢氧化钠的乙醇溶液 (1.5 克氢氧化钠溶于乙醇的溶液), 造粒, 干燥后, 用小型高速粉碎机整粒。往整粒颗粒中加入 3% 交聚维酮和 1.6% 硬脂酸镁, 混合, 压片, 得到每片含有 10 毫克雷贝拉唑的 70 毫克片剂。

### 实施例 28

将实施例 27 所得的片剂, 用流化床造粒装置以含有羟丙基纤维素和微量硬脂酸镁的含水乙醇液进行包衣, 得到层积有中间包衣为 2 毫克的片剂。接着, 将被覆中间包衣的片剂, 用流化床造粒装置以含有羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯、单甘油酯、滑石和氧化钛的含水乙醇液进行喷雾, 得到被覆 10 毫克肠溶性包衣的肠溶片。

### 实施例 29

将实施例 28 所得肠溶片，用流化床造粒装置以含有羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇 6000 和滑石的精制水进行喷雾，得到被覆防湿性包衣 5 毫克的制剂。