



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101878041 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 03

(21) 申请号 200880118006. 1	A61K 9/50 (2006. 01)
(22) 申请日 2008. 11. 25	A61K 31/4433 (2006. 01)
(30) 优先权数据	A61K 31/4439 (2006. 01)
2007-306466 2007. 11. 27 JP	A61K 47/26 (2006. 01)
	A61K 47/32 (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日	A61K 47/36 (2006. 01)
2010. 05. 27	A61K 47/38 (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据	A61P 1/04 (2006. 01)
PCT/JP2008/003450 2008. 11. 25	A61P 43/00 (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据	
W02009/069280 JA 2009. 06. 04	
(71) 申请人 大原药品工业株式会社	
地址 日本滋贺县	
(72) 发明人 坂本浩 谷口俊哉	
(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 11038	
代理人 王永红	
(51) Int. Cl.	
A61K 47/02 (2006. 01)	
A61K 9/14 (2006. 01)	
A61K 9/32 (2006. 01)	

权利要求书 1 页 说明书 9 页

(54) 发明名称

颗粒制剂的制造方法

(57) 摘要

本发明期望使用制备方法中的简单和安全的方法来提供颗粒制剂的制造方法, 该制剂能够长时间期限维持化学不稳定物质在中性或酸性区域中的稳定性, 还提供了使用该方法制造的片剂。本发明提供了制粒方法, 其中对不稳定物质依次进行水系稳定处理和制粒操作。此外, 提供使在肠中吸收而不失去在胃区中的效力的片剂成为可能, 通过在由此形成的颗粒表面上形成中间层且然后对颗粒进行肠溶包衣来进行。

1. 颗粒制剂的制造方法,包括给流化床制粒机提供稳定剂颗粒或赋形剂并且喷雾液体,在所述液体中不稳定物质已经溶于或混悬于所述稳定剂的水溶液或水混悬液,同时保持流化状态。

2. 权利要求 1 的颗粒制剂的制造方法,其中所述稳定剂是碱性物质,且所述不稳定物质是在中性或酸性条件下不稳定的物质。

3. 权利要求 1 或 2 的颗粒制剂的制造方法,其中所述稳定剂是碱金属或碱土金属的氢氧化物、氧化物或碳酸盐,且所述不稳定物质是质子泵抑制剂。

4. 权利要求 1-3 任一项的颗粒制剂的制造方法,其中所述稳定剂是氢氧化钠、氧化镁、碳酸钾、碳酸钠、或氢氧化钾,且所述不稳定物质是雷贝拉唑钠、奥美拉唑、或兰索拉唑。

5. 权利要求 1-4 任一项的颗粒制剂的制造方法,其中所述稳定剂水溶液或水混悬液中稳定剂的量相对于颗粒制剂为 0.01 ~ 10% 重量。

6. 权利要求 1-5 任一项的颗粒制剂的制造方法,其中所述稳定剂水溶液或水混悬液中稳定剂的浓度是 0.1 ~ 33% 重量。

7. 权利要求 1-6 任一项的颗粒制剂的制造方法,其中将所述赋形剂表面用稳定剂进行稳定处理。

8. 权利要求 1-7 任一项的颗粒制剂的制造方法,其中所述赋形剂是乳糖、结晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、部分预胶化淀粉、D-甘露糖醇、绵白糖、蔗糖、葡萄糖、轻质硅酸酐、硅酸钙、或羧甲基淀粉钠。

9. 颗粒制剂的制造方法,包括通过使用其中已经溶解或混悬稳定剂或其它添加剂的大分子成膜剂水溶液在颗粒表面上形成单层或多层膜,所述颗粒通过权利要求 1-8 任一项的制粒方法制备,且然后用洗脱控制用成膜剂给所述颗粒包衣。

10. 权利要求 9 的颗粒制剂的制造方法,其中所述大分子成膜剂的大分子化合物是选自如下构成的组中的至少一个成员: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、聚乙烯醇共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 (E, RS)、甲基丙烯酸共聚物 (L, LD, S)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、和乙基纤维素化合物。

11. 片剂的制造方法,包括混合通过权利要求 9 或 10 的制粒方法制备的颗粒与其它添加剂并且将它们压制成片剂。

12. 片剂的制造方法,包括混合通过权利要求 1-8 任一项的制粒方法制备的颗粒与其它添加剂、压制它们、然后通过使用其中已经溶解或混悬稳定剂或其它添加剂的大分子成膜剂水溶液形成单层或多层膜、且然后用洗脱控制用成膜剂给片剂包衣。

颗粒制剂的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及颗粒制剂的制造方法,特别涉及包含不稳定物质的颗粒制剂的制造方法。

背景技术

[0002] 一些物质在因水份、溶液 pH、加热、或掺入或接触其他物质而在化学上变得不稳定,作为结果,可能发生分解、失活等,其中这样的物质在下文中称作“不稳定物质”。如此,在一些条件下变得不稳定的物质的颗粒加工(例如制粒-包衣和压片)中,对该物质稳定性没有影响的条件选择需要大量时间、人力和费用。此外,保持这种加工颗粒质量稳定需要更复杂的颗粒加工方法,而满足这种需求显著降低了颗粒制剂的制造效率并且需要高加工费用。

[0003] 根据广泛使用的流化床制粒法,通过经设备底部上安装的气道吹入流化空气流化加入到流化床制粒机的粗粉并且在此处通过在流化床上部安装的粘合剂液体喷嘴喷射的雾粘附粗粉表面并且接触附近漂浮和流动的颗粒,使得颗粒粘附或聚集持续发生。更具体地说,粘合剂液体(例如羟丙基纤维素水溶液或羟丙基纤维素醇溶液)的雾粘附漂浮-流动的物质和赋形剂并且颗粒粘附和聚集持续发生,使得逐步形成颗粒并且得到适合于在随后步骤的包衣的核质。

[0004] 然而,如果流化态的物质在酸中不稳定并且通过喷嘴喷雾和添加的粘合剂水溶液雾是酸性的,则不稳定物质通过接触水溶液中的水或与水反应而分解和变质。尽管在搅拌下混合和制粒不稳定物质、稳定剂和导致不稳定的赋形剂、然后通过添加粘合剂液体和机械搅拌捏合,而是不稳定物质以较高概率粘附赋形剂而不是不稳定物质和稳定剂彼此粘附和合并。在这种情况下,不稳定物质失去稳定性继续发生,然后失去稳定性的物质接触稳定剂。类似现象还在流化床制粒中发生。

[0005] 尽管乙醇可以用作喷雾液体溶剂,但是乙醇比水更贵,并且因为它是易燃溶剂,所以它具有高度燃烧-爆炸等风险,并且它产生制造设备防爆型的要求。另外,鉴于近来全球环境问题而不期望排放易燃溶剂。就此而言,优选水作为喷雾液体溶剂。

[0006] 作为常规技术的具体实例,已经披露了通过一般方法制造核质的制造方法,其中配合了不稳定物质和稳定剂(专利文件 1 和 2)。此外,已经提出为了防止制造适合于下列步骤中包衣的核质时的不稳定剂的质量恶化,单独流化不稳定物质或掺入稳定剂粉末,但不掺入任何其他粉末或颗粒,然后向其中喷雾和添加溶解不稳定物质的水溶液(专利文件 3)。然而,不稳定物质在水中不稳定是不适宜的,因为如果它溶于水,则该物质则持续失去稳定性。

[0007] 专利对比文件 1:JP 7-68125B

[0008] 专利对比文件 2:JP 2000-355540A

[0009] 专利对比文件 3:JP 2006-131548A

发明内容

[0010] 本发明的一个目的在于提供在中性或酸性区域中化学不稳定的物质的制粒方法，以通过使用简单制粒操作方法形成长期稳定的颗粒。

[0011] 作为实现该目的的艰辛和广泛研究的结果，本发明人发现可以通过将不稳定物质溶于稳定剂水溶液或水混悬液并且将该溶液以流化态喷雾在稳定剂或赋形剂颗粒上而得到稳定的颗粒制剂，并且他们做了进一步研究，从而完成了本发明。

[0012] 即，本发明提供了：

[0013] (1) 颗粒制剂的制造方法，包括给流化床制粒机提供稳定剂颗粒或赋形剂并且喷雾液体，在所述液体中不稳定物质已经溶于或混悬于所述稳定剂的水溶液或水混悬液，同时保持流化状态。

[0014] (2) (1) 的颗粒制剂的制造方法，其中所述稳定剂是碱性物质，且所述不稳定物质是在中性或酸性条件下不稳定的物质。

[0015] (3) (1) 或 (2) 的颗粒制剂的制造方法，其中所述稳定剂是碱金属或碱土金属的氢氧化物、氧化物或碳酸盐，且所述不稳定物质是质子泵抑制剂。

[0016] (4) (1)–(3) 任一项的颗粒制剂的制造方法，其中所述稳定剂是氢氧化钠、氧化镁、碳酸钾、碳酸钠、或氢氧化钾，且所述不稳定物质是雷贝拉唑钠、奥美拉唑、或兰索拉唑。

[0017] (5) (1)–(4) 任一项的颗粒制剂的制造方法，其中所述稳定剂水溶液或水混悬液中稳定剂的量相对于颗粒制剂为 0.01 ~ 10% 重量。

[0018] (6) (1)–(5) 任一项的颗粒制剂的制造方法，其中所述稳定剂水溶液或水混悬液中稳定剂的浓度是 0.1 ~ 33% 重量。

[0019] (7) (1)–(6) 任一项的颗粒制剂的制造方法，其中将所述赋形剂表面用稳定剂进行稳定处理。

[0020] (8) (1)–(7) 任一项的颗粒制剂的制造方法，其中所述赋形剂是乳糖、结晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、部分预胶化淀粉、D- 甘露糖醇、绵白糖、蔗糖、葡萄糖、轻质硅酸酐、硅酸钙、或羧甲基淀粉钠。

[0021] (9) 颗粒制剂的制造方法，包括通过使用其中已经溶解或混悬稳定剂或其它添加剂的大分子成膜剂水溶液在颗粒表面上形成单层或多层膜，所述颗粒通过 (1)–(8) 任一项的制粒方法制备，且然后用洗脱控制用成膜剂给所述颗粒包衣。

[0022] (10) (9) 的颗粒制剂的制造方法，其中所述大分子成膜剂的大分子化合物是选自如下构成的组中的至少一个成员：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、聚乙烯醇共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 (E, RS)、甲基丙烯酸共聚物 (L, LD, S)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、和乙基纤维素化合物。

[0023] (11) 片剂的制造方法，包括混合通过 (9) 或 (10) 的制粒方法制备的颗粒与其它添加剂并且将它们压制成片剂。

[0024] (12) 片剂的制造方法，包括混合通过 (1)–(8) 任一项的制粒方法制备的颗粒与其它添加剂、压制它们、然后通过使用其中已经溶解或混悬稳定剂或其它添加剂的大分子成膜剂水溶液形成单层或多层膜、且然后用洗脱控制用成膜剂给片剂包衣。

[0025] 本发明中的稳定剂是可以在一些条件下保持稳定物质稳定的物质，且其实例包

括相对在中性或酸性区域中不稳定物质的碱性物质。

[0026] 碱性物质包括,例如碱金属或碱土金属的氢氧化物、氧化物或碳酸盐。具体实例包括氢氧化钠、氧化镁、碳酸钾、碳酸钠和氢氧化钾。其中优选氢氧化钠。稳定剂水溶液或水混悬液中的稳定剂用量占颗粒制剂总重的 0.01-10%重量、优选 0.05-7.5%重量且更优选 0.1-5%重量。稳定剂水溶液或水混悬液中的稳定剂浓度是 0.1-33%重量、优选 0.5-25%重量且更优选 1-20%重量。

[0027] 当不稳定物质是在中性或酸性条件下不稳定物质时,该物质是例如质子泵抑制剂(proton pump inhibitor),其作为药物是重要的。质子泵抑制剂的典型实例包括雷贝拉唑钠、奥美拉唑和兰索拉唑。通过将不稳定物质溶于或混悬于稳定剂水溶液或水分散液制备的液体中不稳定物质的量占颗粒制剂(稳定的均匀颗粒)总重的 0.5-95%重量、优选 1-90%重量且更优选 5-85%重量,所述颗粒制剂通过将不稳定物质溶于或混悬于稳定剂水溶液或水混悬液制备的液体喷雾在稳定剂颗粒或赋形剂上得到。

[0028] 流化床制粒机通常由流化床体、分配器、风机、空气过滤器、热交换器、喷雾装置、集尘器、排气机等组成。尽管从空气鼓风机中提供的空气被空气过滤器净化、被热交换器加热并且通过分配器吹入设备主体,但是热空气保持了稳定物质或赋形剂粉末以混悬液状态即流化状态载入设备。通过喷雾借助于不稳定物质以雾形式溶于稳定剂水溶液制备的溶液,所述雾粘附不稳定物质表面作为粘合剂以改性表面(稳定处理)并且同时不稳定物质细颗粒通过粘合剂雾反复进行粘附-聚集。因此,颗粒生长通过制粒和包衣逐步进行。

[0029] 有时称作媒介物的赋形剂实例包括乳糖、结晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、D-甘露糖醇、绵白糖、蔗糖、葡萄糖、低取代的羟丙基纤维素、轻质硅酸酐、硅酸钙或羧甲基淀粉钠。这种赋形剂可以溶于或分散于以及部分或完全混悬于粘合剂溶液中。此外,期望这种赋形剂通过处理方法例如喷雾稳定剂溶液在其表面碱性稳定处理(表面改性)后使用。

[0030] 在本发明的制粒方法中,稳定剂粉末和赋形剂用作制粒中的种子。种子的粒度为约 0.1-约 200 μm 平均粒径。

[0031] 用于本发明的大分子成膜剂水溶液的大分子化合物的实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、和聚乙烯醇共聚物。特别优选羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、和聚乙烯醇共聚物。此外,可以掺入添加剂例如滑石粉。上述聚乙烯醇共聚物意指聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物且特别意指通过以 60-90 : 7-38 : 0.5-12 重量比共聚合具有 300-3000 聚合度的部分皂化的聚乙烯醇、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸得到的共聚物。这种大分子成膜剂水溶液的用量优选占片剂总重的 1-50%重量、更优选 3-30%重量。此外,通常使用的添加剂例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、矫味剂、着色剂和张力调节剂可以适当用作能够用于制备的添加剂。

[0032] 用于洗脱控制的成膜剂实例包括常规的肠溶薄膜剂例如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物(E, RS)、甲基丙烯酸共聚物(L, LD, S)、米洛苏(商品名甲基纤维素)和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯和乙基纤维素类的水分散液。可以单独掺入或组合掺入成膜剂。崩解剂的实例包括羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素和预胶化淀粉。

[0033] 通过用稳定剂水溶液雾覆盖或掩蔽颗粒表面,尽管与其他添加剂例如赋形剂混

合,但是能够防止颗粒分解-变质。通过形成中间层,其中掺入稳定剂用于增加效果,能够抑制空气中的水份被吸附。然后通过施用洗脱控制用成膜剂例如肠溶衣,还能够防止因肠溶成膜剂直接接触药物导致的不稳定物质变质或失活。肠溶成膜剂的实例包括常用试剂例如甲基丙烯酸共聚物、纤维素醋酸邻苯二甲酸酯和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。还有,可以加入稳定剂以调节肠溶成膜剂的 pH。

[0034] 对用于本发明的不稳定物质表面改性的具体方法没有特别限制。例如,通过将稳定剂例如氢氧化钠水溶液作为粘合剂以流化状态喷雾在不稳定物质细颗粒表面上,来自喷嘴的雾粘附不稳定物质可表面以进行表面改性(稳定处理)并且细颗粒通过粘合剂雾反复进行粘附-聚集。通过这些步骤包括制粒和包衣,颗粒逐步生长。此外,形成中间层包衣层的目的在于防止进行稳定处理(表面改性)的药物颗粒制剂表面与肠溶成膜剂进行接触或干扰,同时目的还在于抑制空气中的水份吸收。

具体实施方式

[0035] 下文结合实施例具体描述本发明。

[0036] 实施例 1

[0037] 将 356.0g 氧化镁加入到喷射流化床制粒机(Model MP-01-SPC, 由 Powrex Corporation 制造)中,然后流化。通过将液体喷在流化床上制造颗粒,所述液体通过将 80.0g 雷贝拉唑钠溶于将 20.0g 氢氧化钠溶于 220.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛将颗粒制成均匀大小(稳定均匀的颗粒)。将 114.0g 得到的稳定均匀颗粒加入到喷射流化床制粒机中,通过喷雾液体给颗粒包衣,所述液体通过将 11.0g 聚乙烯醇共聚物和 11.0g 滑石粉溶于和混悬于 253.0g 纯水制备,然后干燥。然后通过喷雾液体给颗粒包衣,所述液体通过将 62.0g 甲基丙烯酸共聚物 LD(30%重量液体)、9.6g 滑石粉和 1.8g 柠檬酸三乙酯溶于和混悬于纯水制备,然后干燥。将得到的包衣产物和 794.0g D-甘露糖醇加入到喷射流化床制粒机中,通过喷雾液体制造颗粒,所述液体通过将 40.0g 羟丙基纤维素溶于 760g 纯水制备,然后干燥。因此,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0038] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0039] 雷贝拉唑钠 10.0

[0040] 氧化镁 44.5

[0041] 氢氧化钠 2.5

[0042] 聚乙烯醇共聚物 5.5

[0043] 滑石粉 10.3

[0044] 甲基丙烯酸共聚物 LD 9.3

[0045] 柠檬酸三乙酯 0.9

[0046] D-甘露糖醇 397.0

[0047] 羟丙基纤维素 20.0

[0048] 实施例 2

[0049] 向与实施例 1 中所用相同的喷射流化床制粒机中加入 406.0g D-甘露糖醇,然后流化。然后通过喷雾液体制造颗粒,所述液体通过将具有 5 μ m 平均粒径的 40.0g 雷贝拉唑钠溶于将 10.0g 氢氧化钠溶于 110.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛

将颗粒制成均匀大小（稳定均匀的颗粒）。将得到的稳定均匀颗粒 228.0g 加入到喷射流化床制粒机中,通过喷雾液体给颗粒包衣,所述液体通过将 22.0g 聚乙烯醇和 22.0g 滑石粉溶于和混悬于 506.0g 纯水制备,然后干燥。然后通过使用液体给颗粒包衣,所述液体通过将 124.0g 甲基丙烯酸共聚物 LD (30W/W% 液体)、19.2g 滑石粉和 3.6g 柠檬酸三乙酯溶于和混悬于纯水制备,然后干燥。将得到的包衣产物和 628.0g D- 甘露糖醇加入到喷射流化床制粒机中,通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将 40.0g 羟丙基纤维素溶于 760g 纯水制备,然后干燥。因此,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0050] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0051]	雷贝拉唑钠	10.0
[0052]	D- 甘露糖醇	101.5
[0053]	氢氧化钠	2.5
[0054]	聚乙烯醇	11.0
[0055]	滑石粉	20.6
[0056]	甲基丙烯酸共聚物 LD	18.6
[0057]	柠檬酸三乙酯	1.8
[0058]	D- 甘露糖醇	314.0
[0059]	羟丙基纤维素	20.0

[0060] 实施例 3

[0061] 向与实施例 1 中所用相同的喷射流化床制粒机中加入 414.0g D- 甘露糖醇。然后通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将具有 5 μ m 平均粒径的 40.0g 雷贝拉唑钠溶于将 2.0g 氢氧化钠溶于 110.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛将颗粒制成均匀大小（稳定均匀的颗粒）。作为与实施例 1 相同方式进行操作的结果,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0062] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0063]	雷贝拉唑钠	10.0
[0064]	D- 甘露糖醇	103.5
[0065]	氢氧化钠	0.5
[0066]	聚乙烯醇共聚物	11.0
[0067]	滑石粉	20.6
[0068]	甲基丙烯酸共聚物 LD	18.6
[0069]	柠檬酸三乙酯	1.8
[0070]	D- 甘露糖醇	314.0
[0071]	羟丙基纤维素	20.0

[0072] 实施例 4

[0073] 向实施例 1 中得到的稳定均匀的颗粒 57.0g 中加入 57.0g D- 甘露糖醇、5.0g 低取代的羟丙基纤维素和 1.0g 硬脂酸镁,然后使用转鼓混合机（型号 TM-2S,由 Syowa Giken 制造）均匀混合。用旋转压片机（型号 VIGO,由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造）模压该混合物,得到具有每片含 10mg 雷贝拉唑钠的 120mg 重量的片剂。向片剂包衣锅（型号 DRC-200,由 Powrex Corporation 制造）中加入得到的片剂 240g,然后用每片 5mg 的量、通过使用液

体给片剂包衣,所述液体通过将 5.0g 聚乙烯醇共聚物和 5.0g 滑石粉溶于和混悬于 115.0g 纯水制备,然后干燥。干燥后,用每片 5mg 的量、通过使用液体给片剂包衣,所述液体通过溶解和混悬甲基丙烯酸共聚物 LD、滑石粉和柠檬酸三乙酯制备,然后干燥。因此,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0074] [成分] [按一片计的重量 (mg)]

[0075]	雷贝拉唑钠	10.0
[0076]	氧化镁	44.5
[0077]	氢氧化钠	2.5
[0078]	D- 甘露糖醇	57.0
[0079]	低取代的羟丙基纤维素	5.0
[0080]	硬脂酸镁	1.0
[0081]	聚乙烯醇共聚物	2.5
[0082]	滑石粉	4.1
[0083]	甲基丙烯酸共聚物 LD	3.1
[0084]	柠檬酸三乙酯	0.3

[0085] 实施例 5

[0086] 取 114.0g 用量的实施例 2 中得到的稳定均匀颗粒,作为与实施例 4 相同方式进行的下列操作的结果,得到了具有如下给出的组成的肠溶片剂。

[0087] [成分] [按一片计的重量 (mg)]

[0088]	雷贝拉唑钠	10.0
[0089]	D- 甘露糖醇	101.5
[0090]	氢氧化钠	2.5
[0091]	低取代的羟丙基纤维素	5.0
[0092]	硬脂酸镁	1.0
[0093]	聚乙烯醇	2.5
[0094]	滑石粉	4.1
[0095]	甲基丙烯酸共聚物 LD	3.1
[0096]	柠檬酸三乙酯	0.3

[0097] 实施例 6

[0098] 取 114.0g 用量的实施例 3 中得到的稳定均匀颗粒,作为与实施例 4 相同方式进行的下列操作的结果,得到了具有如下给出的组成的肠溶片剂。

[0099] [成分] [按一片计的重量 (mg)]

[0100]	雷贝拉唑钠	10.0
[0101]	D- 甘露糖醇	103.5
[0102]	氢氧化钠	0.5
[0103]	低取代的羟丙基纤维素	5.0
[0104]	硬脂酸镁	1.0
[0105]	聚乙烯醇共聚物	2.5
[0106]	滑石粉	4.1

[0107] 甲基丙烯酸共聚物 LD 3.1

[0108] 柠檬酸三乙酯 0.3

[0109] 实施例 7

[0110] 向与实施例 1 中所用相同的喷射流化床制粒机中加入 100.0g 硅酸钙。然后通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将 200.0g 雷贝拉唑钠溶于将 20.0g 氢氧化钠溶于 480.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛将颗粒制成均匀大小(稳定均匀的颗粒)。将得到的稳定均匀颗粒 160.0g 加入到喷射流化床制粒机中,通过使用液体给颗粒包衣,所述液体通过将 120.0g 聚乙烯醇共聚物和 120.0g 滑石粉溶于和混悬于 2760.0g 纯水制备,然后干燥。然后通过使用液体给颗粒包衣,所述液体通过将 1550.0g 甲基丙烯酸共聚物 LD(30wt% 液体)、240.0g 滑石粉和 450.0g 柠檬酸三乙酯溶于和混悬于纯水制备,然后干燥。将得到的包衣产物 230.0g 和 D-甘露糖醇 730.0g 加入到喷射流化床制粒机中,通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将 40.0g 羟丙基纤维素溶于 760g 纯水制备,然后干燥。因此,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0111] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0112] 雷贝拉唑钠 10.0

[0113] 硅酸钙 5.0

[0114] 氢氧化钠 1.0

[0115] 聚乙烯醇共聚物 12.0

[0116] 滑石粉 36.0

[0117] 甲基丙烯酸共聚物 LD 46.5

[0118] 柠檬酸三乙酯 4.5

[0119] D-甘露糖醇 365.0

[0120] 羟丙基纤维素 20.0

[0121] 实施例 8

[0122] 向与实施例 1 中所用相同的喷射流化床制粒机中加入 100.0g 轻质无水硅酸。然后通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将 200.0g 雷贝拉唑钠溶于将 20.0g 氢氧化钠溶于 480.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛将颗粒制成均匀大小(稳定均匀的颗粒)。作为与实施例 7 相同方式进行操作的结果,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0123] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0124] 雷贝拉唑钠 10.0

[0125] 轻质硅酸酐 5.0

[0126] 氢氧化钠 1.0

[0127] 聚乙烯醇共聚物 12.0

[0128] 滑石粉 36.0

[0129] 甲基丙烯酸共聚物 LD 46.5

[0130] 柠檬酸三乙酯 4.5

[0131] D-甘露糖醇 365.0

[0132] 羟丙基纤维素 20.0

[0133] 实施例 9

[0134] 向与实施例 1 中所用相同的喷射流化床制粒机中加入 100.0g 羧甲基淀粉钠。然后通过使用液体制造颗粒,所述液体通过将 200.0g 雷贝拉唑钠溶于将 20.0g 氢氧化钠溶于 480.0g 纯水的液中而制成,然后干燥。经通过 JIS 24 目筛将颗粒制成均匀大小(稳定均匀的颗粒)。作为与实施例 7 相同方式进行操作的结果,得到了具有如下给出的组成的肠溶颗粒制剂。

[0135] [成分] [按 500mg 颗粒制剂计的重量 (mg)]

[0136] 雷贝拉唑钠	10.0
[0137] 羧甲基淀粉钠	5.0
[0138] 氢氧化钠	1.0
[0139] 聚乙烯醇共聚物	12.0
[0140] 滑石粉	36.0
[0141] 甲基丙烯酸共聚物 LD	46.5
[0142] 柠檬酸三乙酯	4.5
[0143] D-甘露糖醇	365.0
[0144] 羟丙基纤维素	20.0

[0145] 试验例 1(加速试验中颗粒制剂和片剂的含量测定)

[0146] 将获自通过施加铝热封包装材料和其他铝带包装材料(含有干燥剂)在实施例 1~3 中得到的颗粒制剂的样品、获自通过施加 PTP 包装材料和其他铝带包装材料(含有干燥剂)在实施例 4~6 中得到的片剂的样品和含有 10mg 雷贝拉唑钠的商购片剂贮存在于 40℃温度和 75%相对湿度。在距贮存开始 1 个月和 3 个月时,通过高效液相色谱法测定相应颗粒制剂和相应片剂中雷贝拉唑钠含量,得到表 1 中给出的结果。

[0147] [表 1]

[0148]

	含量 (wt%)		
	起始	40℃, 75%RH	
		1 个月	3 个月
实施例 1	99.4	99.1	99.1
实施例 2	99.6	99.3	99.0
实施例 3	99.4	99.2	99.0
实施例 4	99.6	99.3	99.0
实施例 5	99.7	99.1	99.0
实施例 6	99.7	99.2	99.1
商购制剂	99.5	99.0	98.9

[0149] RH:相对湿度

[0150] 表 1 中得到的结果显示与商购制剂类似,本发明实施例 1~6 的制剂能够保持雷贝拉唑钠稳定。

[0151] 试验例 2(严格试验中颗粒制剂和片剂的含量测定)

[0152] 就实施例 5~9 的制剂(片剂和颗粒制剂)和含有 10mg 雷贝拉唑钠的商购片剂而言,将样品贮存在于 40℃温度和 75%相对湿度的开放状态实验室平皿中,在贮存开始后 1 周通过高效液相色谱法测定密封状态玻璃瓶中 60℃温度和 75%相对湿度时贮存的样品的雷贝拉唑钠含量,得到表 2 中给出的结果。

[0153] [表 2]

[0154]

	含量(wt %)		
	起始	40℃, 75%RH	60℃, 75%RH
		开放状态实验室平皿	密封的玻璃瓶
		1 周	1 周
实施例 5	99.7	99.2	98.1
实施例 6	99.7	99.0	98.1
实施例 7	99.2	99.1	98.4
实施例 8	99.3	99.1	98.0
实施例 9	99.3	99.0	98.2
商购制剂	99.5	98.1	95.6

[0155] RH:相对湿度

[0156] 表 2 中得到的结果显示本发明实施例 5~9 的制剂能够在严格条件下保持雷贝拉唑钠比商购制剂更稳定。

[0157] 产业上的可利用性

[0158] 根据本发明,可以通过对含有不稳定物质的产品进行水系稳定处理以确保质量稳定性。还有,由于不使用有机溶剂例如乙醇,所以不存在爆炸和空气污染的问题并且可以防止职工在职外伤,使得制造效率可以得到改善。因此,本发明具有高度产业化的应用价值。