

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/52 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580039385.1

[43] 公开日 2007 年 12 月 5 日

[11] 公开号 CN 101083978A

[22] 申请日 2005.11.17

[21] 申请号 200580039385.1

[30] 优先权

[32] 2004.11.18 [33] US [31] 60/628,970

[86] 国际申请 PCT/US2005/041736 2005.11.17

[87] 国际公布 WO2006/055740 英 2006.5.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.17

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 伊斯马特·乌拉

加里·詹姆士·威利

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 杨青 樊卫民

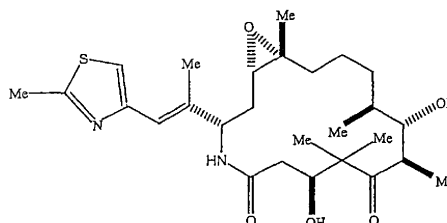
权利要求书 4 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

含有伊沙贝比隆的肠衣珠粒及其制备

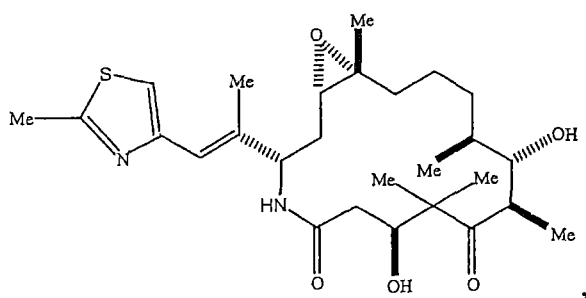
[57] 摘要

本发明关于含有依莎贝比隆 (Ixabepilone) 的肠衣珠粒, 该化合物具有以下结构式。本发明还公开包含许多肠衣珠粒的胶囊。此外, 本发明还公开制备肠衣珠粒的方法以及使用肠衣珠粒治疗癌症与其它增殖疾病的方法。



1. 肠衣珠粒，其包含：
 - a) 经包衣的颗粒，其包含：
 - i) 基质颗粒；以及
 - ii) 布置在前述基质颗粒上的活性成分层，其中，所述活性成分层包含：

1)下式所示的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药；以及

- 2) 至少一种粘结剂；以及
- b) 包封前述经包衣的颗粒的肠衣。

2. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其包含按前述肠衣珠粒的重量计算：
 - a) 约 10 至约 80 重量%前述基质颗粒；
 - b) 约 0.1 至约 50 重量%前述活性成分层；以及
 - c) 约 5 至约 55 重量%前述肠衣。

3. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其中所述肠衣珠粒实质上不含水分。

4. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其中前述至少一种粘结剂为淀粉，明胶，蔗糖，葡萄糖，右旋糖，糖蜜，改性糊精，乳糖，阿拉伯胶，藻酸钠，藻酸钾，甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟

丙基纤维素，羟乙基纤维素，瓜尔胶，黄原胶，聚乙烯基吡咯烷酮，聚(乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)共聚物，或其混合物。

5. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其中前述肠衣包含羟丙基甲基纤维素酞酸酯，聚乙酸乙烯酯酞酸酯，纤维素乙酸酯酞酸酯，羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯，或甲基丙烯酸共聚物。

6. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其进一步包含介于前述活性成分层与前述肠衣之间的次包衣层。

7. 权利要求 6 的肠衣珠粒，其包含按前述肠衣珠粒的重量计算约 0.1 至约 10 重量% 前述次包衣层。

8. 权利要求 6 的肠衣珠粒，其中前述次包衣层为淀粉，明胶，蔗糖，葡萄糖，右旋糖，糖蜜，改性糊精，乳糖，阿拉伯胶，藻酸钠，藻酸钾，甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟丙基纤维素，羟乙基纤维素，瓜尔胶，黄原胶，聚乙烯基吡咯烷酮，聚(乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)共聚物或其混合物。

9. 权利要求 1 的肠衣珠粒，其直径在约 0.5 毫米至约 7 毫米。

10. 胶囊，其包含权利要求 1 的肠衣珠粒。

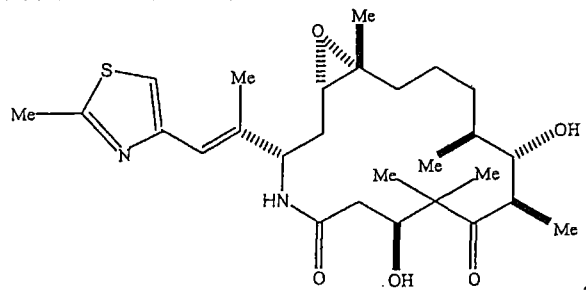
11. 权利要求 10 的胶囊，其进一步包含至少一种选自下列的疏水性物质：滑石粉，硬脂酸镁，硬脂酸，山萘酸甘油酯，氢化棉籽油，三肉豆蔻精，三普脂，三硬脂精，以及煅制二氧化硅。

12. 制备肠衣珠粒的方法，其包含：

- a) 提供基质颗粒；
- b) 将活性成分混合物与粘结剂施加到该基质颗粒，其中该活性成

分混合物包含

i) 具有以下结构式的化合物：



或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药；以及

ii) 溶剂，水，或其混合物；

c) 将前述施加有活性成分混合物的基质颗粒进行干燥而得到经包衣的颗粒；以及

d) 对该经包衣的颗粒施加肠衣以获得肠衣珠粒。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述活性成分混合物是包含在水中的前述化合物颗粒的活性成分水性悬浮液。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述活性成分水性悬浮液的 pH 值在约 6 至约 9 的范围内。

15. 权利要求 14 的方法，其中所述活性成分水性悬浮液进一步包含缓冲剂。

16. 权利要求 13 的方法，其中所述活性成分水性悬浮液在步骤 b) 中通过在流体床喷雾装置中喷雾而施加到所述基质颗粒上。

17. 权利要求 16 的方法，其中该施加有所述活性成分水性悬浮液的基质颗粒在步骤 c) 中在前述流体床喷雾装置中在约 25℃ 至约 35℃ 的温度范围内干燥。

-
18. 权利要求 12 的方法，其中所述肠衣珠粒实质上不含水分。
19. 权利要求 12 的方法，其中在步骤 a)中的基质颗粒实质上不含水分。
20. 治疗哺乳动物的癌症或其它增殖性疾病的方法，包括：经口给用有效量的至少一种权利要求 1 的肠衣珠粒。
21. 权利要求 20 的方法，其中所述哺乳动物为人类并且所述有效量为约 1 至约 500 mg/m²范围的所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药。
22. 权利要求 20 的方法，其中所述癌症是为乳癌或肺癌。
23. 权利要求 20 的方法，其中包括经口给用包含许多所述肠衣珠粒的胶囊。

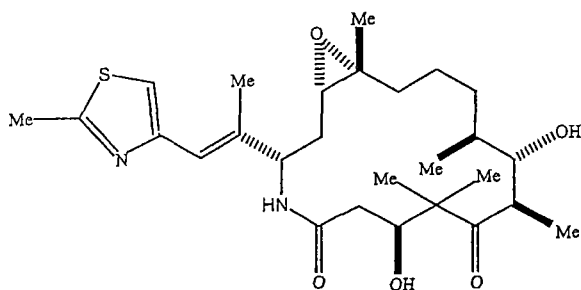
含有伊沙贝比隆的肠衣珠粒及其制备

技术领域

本发明关于含有伊沙贝比隆(Ixabepilone)的肠衣珠粒。提供一种制备肠衣珠粒的方法。本发明还提供一种使用肠衣珠粒治疗癌症或其它增殖性疾病的方法。

背景技术

伊沙贝比隆为下式所示的大环化合物：



伊沙贝比隆具有类似 TAXOL[®] 的微管稳定作用 (microtubule-stabilizing effect)，因此，对迅速增殖细胞具有细胞毒性，诸如，发生于癌症与其它增殖性细胞疾病的迅速增殖(参见 Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 35, No. 13/14, 1996 和 D.M. Bollag, Exp. Opin. Invest. Drugs, 6(7): 867-873, 1997)。

但是，伊沙贝比隆在可用于治疗患者疾病之前必须先经调制成可对患者给用的药物组合物；举例而言，调制成适合用于经口、经黏膜(例如，经鼻、舌下、阴道内、颊或直肠)、非经肠(例如，经皮下、静脉内、弹丸注射、肌肉内或经动脉内)或经皮给药的剂型。因为口服制剂相较于其它制剂而言更为方便及容易给用，所以，优先使用口服制剂。而且，口服给药可避免非经肠给药所致的痛苦与不舒服。口服给药是患

者的优先选择，因而可获得较佳的患者用药服从性。

口服涉及伊沙贝比隆通过胃(伊沙贝比隆暴露于低 pH 值的胃酸)，然后进入小肠内(在此，伊沙贝比隆被吸收至血流中)。通过胃的时间为约 2 小时。胃的 pH 值为约 1-3。小肠(其包括十二指肠、空肠和回肠)的 pH 值在约 5-7.2 范围内。但是，伊沙贝比隆是酸不稳定的，在 pH 值为 7-8.5 范围内的水溶液中的稳定性最高。因此，伊沙贝比隆在水溶液中易于降解，分解或去活性，尤其是在诸如胃中所见的酸性溶液中。口服给药时，伊沙贝比隆的生化稳定性决定于使伊沙贝比隆通过胃期间内所面临酸性条件下的损失最小化。

美国专利 6576651 号公开一种口服给用伊沙贝比隆的方法。此方法包括口服给用伊沙贝比隆，以及口服给用一种或多种药学上可接受的酸中和缓冲剂。酸中和缓冲剂可于给用伊沙贝比隆之前，同时或之后给用。所公开的方法使得伊沙贝比隆可以给用至哺乳动物且同时减低或避免伊沙贝比隆被胃肠系统，尤其是胃内的胃酸所降解，分解或去活化。但是，提高胃的 pH 值会导致胃不舒服与不消化。此外，肿瘤患者经常必须服用其它药物，其中某些药物在碱性胃部条件下并不合宜。所需的是一种口服剂型以及一种不需中和胃酸的口服给用伊沙贝比隆的方法。

一种避免伊沙贝比隆与胃液接触的方法是将伊沙贝比隆颗粒包在肠衣内。伊沙贝比隆通常被制为细粉且在包覆肠衣前，伊沙贝比隆的微细颗粒必须经粒化以制备含药物的较大颗粒。但是，伊沙贝比隆是为一种强效药物且涉及伊沙贝比隆的任何干燥方法(包括干法粒化方法)在剂型制造期间内必须特殊处理。例如，可能需要具有特殊技术控制以减低或矫正干法加工操作期间所形成的尘粉的遏制设施与制造仪器。这种设施与仪器将导致显著的规划与巨大的成本投资。需要的是可利用最少加工处理干燥伊沙贝比隆的方法制成的一种剂型。

湿法制备伊沙贝比隆肠衣珠粒的方法将减低或消除干燥伊沙贝比隆的尘粉。但是，伊沙贝比隆在水和/或热的存在下易于降解，分解或去活化。所需的是一种制备含有伊沙贝比隆肠衣珠粒的湿法方法，尤其是水性方法。

本发明系提供一种制备肠衣珠粒的方法，此方法可减低或消除伊沙贝比隆粉末的尘粉。此外，本发明还提供一种肠衣珠粒，其适合用于口服给用伊沙贝比隆且不需同时给用酸中和缓冲剂。

发明内容

本发明关于一种肠衣珠粒，其包含：经包衣的颗粒，其包含基质颗粒以及布置在前述基质颗粒上的活性成分层，其中，所述活性成分层包含伊沙贝比隆或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药；与一种或多种粘结剂；以及包覆前述经包衣的颗粒的肠衣。

还提供制备肠衣珠粒的方法，含肠衣珠粒的胶囊，以及治疗癌症或其它增殖性疾病的方法，其包括对需要治疗的患者口服给用该肠衣珠粒。

本发明的详细说明

定义

以下为本文中用以说明本发明的各种术语的定义。

"伊沙贝比隆"一词在本说明书中涵盖伊沙贝比隆或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药。

如本文中所用的，"实质上不含水分"系指包含少于约4重量%水，优选为少于约3重量%水，更优选为少于约2重量%水(按组合物的重量计)的组合物。"实质上不含水分"的适当范围实例包括0至约少于约4重量%，优选为0至约少于约3重量%，更优选为0至约少于约2重

量%(按组合物重量计算)。

伊沙贝比隆的制备、制剂与用途公开于美国专利 6365749 B1；美国专利 6518421 B1；美国专利 6576651 B1；美国专利 6605599 B1；美国专利 6686380 B1；美国专利申请公告 20040024032 A1；和美国专利申请公告 2004026254 A1(其均并为本文的参考资料)。

本发明关于含伊沙贝比隆的肠衣颗粒，其适合用于口服给予患者。肠衣珠粒包含经包衣的颗粒，其包含布置在前述基质颗粒上的活性成分层以及包覆前述颗粒的肠衣。活性成分层包括伊沙贝比隆与至少一种粘结剂。肠衣可避免伊沙贝比隆(其在酸性条件下易于降解，分解或去活化)处于低 pH 值胃酸(其通常在通过胃进入小肠期间遭遇到)的环境下。肠衣可使活性成分层曝于胃酸下的机会减至最小或免除。避免伊沙贝比隆在胃中释放或避免胃酸穿过活性成分层。当肠衣珠粒通过小肠时，肠衣部分或全部溶于在肠中面临的较高 pH 情况下而释放伊沙贝比隆，从而通往患者的血液循环。

肠衣珠粒包含被肠衣包覆的经包衣的颗粒。经包衣的颗粒包含基质颗粒，其提供接种颗粒用以施加活性成分层。基质颗粒包括可携带活性成分层的药学上可接受物质。通常，基质颗粒包含，例如，药学上惰性物质(诸如，糖类、淀粉、微晶状纤维素，乳糖或其组合物)。任选地，基质颗粒还可包含一种或多种活性剂。基质颗粒的形状通常为球形或半球形，但其它形状也可考虑。基质颗粒的平均直径通常为，例如，约 0.1mm-约 5mm 范围内。适合的基质颗粒的实例包括 Nu-Pareil™ Spheres NF(Chr. Hansen, Inc., WI) 和 Celphere™微晶状纤维素球(Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha Corp., Japan)。通常。肠衣珠粒包含，例如，约 10-80 重量%基质颗粒，优选为约 15-70 重量%基质颗粒，且更优选为 20-65 重量%基质颗粒(按肠衣珠粒重量计算)。优选地，基质颗粒实质上不含水分。更优选地，基质颗粒包含少于 3 重量%水(按基质颗粒重量计算)。

经包衣的颗粒包含布置在前述基质颗粒上的活性成分层。活性成分层施加在基质颗粒上而可以在基质颗粒表面上形成表面层，吸收到基质颗粒中，或两者兼有。活性成分层可完全或部分分布在基质颗粒上、基质颗粒内和/或基质颗粒以下。优选均匀分布于基质颗粒表面上的活性成分层。

活性成分层包含伊沙贝比隆或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药。除了伊沙贝比隆之外，活性成分层可任选地包含至少一种其它活性剂(诸如，抗癌剂)。在一个实施方案中，活性成分层可包含伊沙贝比隆以及伊沙贝比隆的药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药的混合物。例如，活性成分层可包含伊沙贝比隆与伊沙贝比隆包合物的混合物。伊沙贝比隆的适当含量包括，例如，在约 0.1-10 重量%，优选为约 0.2-5 重量%且更优选为 0.5-4 重量%(按肠衣珠粒重量计算)范围内。

活性成分层还包括粘结剂。粘结剂可用以改善伊沙贝比隆和基质颗粒的黏着性和/或提供活性成分层的内聚力。适合作为粘结剂的材料包括，例如，淀粉；明胶；糖类(诸如，蔗糖，葡萄糖，右旋糖，糖蜜，改性糊精，乳糖)；天然或合成的胶类(诸如，阿拉伯胶，藻酸钠，甲基纤维素，羧甲基纤维素，以及聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)聚合物与共聚物(诸如，聚乙烯基吡咯烷酮/聚乙酸乙烯酯(PVP-PNA)共聚物))；纤维素(诸如，乙基纤维素，羟丙基纤维素，或羟丙基甲基纤维素)；聚乙二醇以及蜡类。例如，适当的商售物质包括 Avicel™PH101, Avicel™RC 591, 和 Avical™CL611 纤维素晶状物质，(FMC Corp., PA)。可将一种或多种不同粘结剂用于活性成分层中。可包括在活性成分层中的一种或多种任意成分如缓冲剂，消泡剂和增塑剂。肠衣珠粒包含，例如，约 2-80 重量%活性成分层，优选为约 10-70 重量%活性成分层，且更优选为 20-60 重量%活性成分层 (按肠衣珠粒重量计算)。优选地，活性成分层实质上不含水分。

肠衣珠粒具有包覆该经包衣的颗粒的肠衣。肠衣为不可溶的或在酸性溶液(胃中所面临的胃酸流体, 其 pH 值小于 3)中的溶解度低。在较高 pH 值下(诸如, 小肠中所面临的), 肠衣溶解而使伊沙贝比隆释放出来。小肠中所面临的较高 pH 值实例包括 pH 值大于约 4.5, 优选为大于约 5, 且最优选为 pH 值范围在约 5 至约 7.2 之间。

形成肠衣的适当材料包括, 例如, 肠衣聚合物(诸如, 羟丙基甲基纤维素酞酸酯, 聚乙酸乙烯酯酞酸酯, 纤维素乙酸酯酞酸酯, 丙烯酸共聚物, 羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯, 或甲基丙烯酸共聚物。适合的甲基丙烯酸共聚物的实例为 Eudragit™L-30-D55 共聚物水性分散液), 其包含源自甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(游离羧基与乙酯基团的比值为约 1:1 且平均分子量为约 250000)的阴离子共聚物且作为以包含 30 重量%固体的水性分散液供应。Eudragit™L-30-D55 共聚物水性分散液由 Röhm-Pharma Co., Germany 出产。

肠衣珠粒包含, 例如, 约 5-55 重量%肠衣, 优选为约 10-45 重量%肠衣, 且更优选为 15-40 重量%肠衣(按肠衣珠粒重量计算)。优选地, 基质颗粒实质上不含水分。

肠衣可任选地包含其它物质, 诸如, 增塑剂, 颜料, 消泡剂和抗黏着剂。

肠衣珠粒任意包含一层或多层介于基质颗粒与活性成分层之间, 或介于活性成分层与肠衣之间的次包衣层(subcoat layer)。次包衣层可用以将活性成分层中所含伊沙贝比隆与含酸性官能基(诸如, 甲基丙烯酸共聚物)的肠衣的接触减至最小。例如, 肠衣珠粒可包含约 0.1-10 重量%次包衣层, 优选为约 0.5-5 重量%次包衣层, 且更优选为约 2-4 重量%次包衣层(按肠衣珠粒重量计算)。形成次包衣层的适当材料包括淀粉; 明胶; 糖类(诸如, 蔗糖, 葡萄糖, 右旋糖, 糖蜜, 改性糊精, 乳

糖);天然或合成的胶类(诸如,阿拉伯胶,藻酸钠,甲基纤维素,羧甲基纤维素,以及聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)聚合物与共聚物(诸如,聚乙烯基吡咯烷酮/聚乙酸乙烯酯(PVP-PNA)共聚物));纤维素(诸如,乙基纤维素,羟丙基纤维素,或羟丙基甲基纤维素);聚乙二醇以及蜡类。次包衣层可包括一种或多种增塑剂,诸如聚乙二醇,丙二醇,柠檬酸三乙酯,三乙酸甘油酯,酞酸二乙酯,癸二酸三丁酯或其混合物。

在一个实施方案中,肠衣珠粒包含介于活性成分层与肠衣之间的次包衣层。在此实施方案中,肠衣珠粒可包含约 0.1-10 重量%肠衣,优选为约 0.5-5 重量%肠衣,且更优选为约 2-4 重量%肠衣(按肠衣珠粒重量计算)。优选地,次包衣层实质上不含水分。

肠衣珠粒任选地包含其它物质,其诸如,香料,防腐剂或颜料(视需要而定)。

在一个非限制性实施方案中,肠衣珠粒实质上不含水分。优选地,肠衣珠粒包含少于约 4 重量%水,优选为少于约 3 重量%水,且更优选为少于约 2 重量%水(按肠衣珠粒重量计算)。

肠衣珠粒可用疏水性物质(诸如,滑石粉,硬脂酸镁或煅制二氧化硅)包覆而在肠衣珠粒表面上形成疏水层。疏水层可用以减低肠衣珠粒间的聚集和/或减少处理肠衣珠粒期间的静电。

在本发明的一个实施方案中,肠衣珠粒包含:经包衣的颗粒与包覆该颗粒的肠衣。

在本发明的第二实施方案中,肠衣珠粒包含:基质颗粒,布置在基质颗粒上的次包衣层,与布置在次包衣层上的活性成分层;以及包覆该颗粒的肠衣。

在本发明的第三实施方案中，肠衣珠粒包含：经包衣的颗粒；布置在经包衣的颗粒上的次包衣层，以及包覆该颗粒的肠衣。

在本发明的第四实施方案中，肠衣珠粒包含：含基质颗粒的经包衣的颗粒，布置在基质颗粒上的第一次包衣层，以及布置在次包衣层上的活性成分层；布置在经包衣的颗粒上的第二次包衣层；以及包覆该颗粒的肠衣。

在本发明的第五实施方案中，肠衣珠粒包含：经包衣的颗粒(其中，基质颗粒亦包含第二种药学活性成分)；与包覆该颗粒的肠衣。此实施方案的肠衣珠粒任意包含介于基质颗粒与活性成分层之间的第一次包衣层；和/或介于经包衣的颗粒与肠衣之间的第二次包衣层。第二种药学活性成分可为伊沙贝比隆，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药。或者，第二种药学活性成分可为另一种药学活性成分，诸如，第二种抗癌药。

本发明的肠衣珠粒可通过减低伊沙贝比隆曝露于湿气，热或两者结合之下的方法所制成。因为伊沙贝比隆易于在水，尤其是在湿气与热气结合之下降解或分解，所以，此方法可确保活性药剂的高效能与优良均匀性。

在本发明的一个方面中提供一种制备肠衣珠粒的方法，其包括：

- a) 提供基质颗粒；
- b) 将活性成分混合物与粘结剂施加到该基质颗粒上，其中，活性成分混合物包含
 - i) 伊沙贝比隆，或其药学上可接受的盐、溶剂合物、包合物、水合物或前药；以及
 - ii) 溶剂，水，或其混合物；
- c) 将前述施加有活性成分混合物的基质颗粒进行干燥而得到经包衣的颗粒；以及

d) 对该经包衣的颗粒施加肠衣以获得肠衣珠粒。

在本发明的肠衣珠粒制备方法中，活性成分混合物也可包含粘结剂，因此能够共同使用单一混合物。或者是，可在即将使用之前将活性成分混合物与包含粘结剂的溶液预先混合。

活性成分混合物包括在溶剂，水或两者的混合物中的伊沙贝比隆。活性成分混合物可为包含溶于溶剂、水、或其混合物中的伊沙贝比隆的溶液。或者，活性成分混合物可为包含伊沙贝比隆颗粒分散于溶剂，水或其混合物中的活性剂悬浮液。适当的溶剂包括，例如，醇类(诸如，甲醇，乙醇，正丙醇和异丙醇)，以及丙酮。活性成分混合物可通过混合伊沙贝比隆于溶剂、水、或其混合物中而制得。任选地，活性成分混合物可包括粘结剂。伊沙贝比隆和选择性的粘结剂可以任意顺序和溶剂、水或其混合物相组合。通常，混合必须使伊沙贝比隆或任选的粘结剂在溶剂、水、或其混合物中的局部化浓集减至最小。混合可由机械装置(诸如，磁搅拌器或高架搅拌器)完成。

在一个实施方案中，本发明的肠衣珠粒系通过将活性成分层悬浮液与粘结剂施加在基质颗粒上而制得。优选地，活性成分悬浮液是活性成分的水性悬浮液，其包含分散于水性介质中的伊沙贝比隆颗粒。水性介质包含大于约 50 重量%水和任选的一种或多种水互溶性溶剂(按水性介质重量计算)。优选地，水性介质包含至少约 65 重量%水，更优选为至少约 75 重量%水，且最优选为至少约 85 重量%水(按水性介质重量计算)。伊沙贝比隆颗粒的水性悬浮液使得含水介质与伊沙贝比隆之间的接触减少(相较于伊沙贝比隆溶液而言)，因而降低伊沙贝比隆的降解或分解速率。活性成分的水性悬浮液可提供将伊沙贝比隆颗粒与任选的粘结剂在水和任选的水互溶性溶剂中混合而制得。伊沙贝比隆颗粒与任选的粘结剂可和水与任选的水互溶性溶剂以任何顺序结合。通常，混合必须分散伊沙贝比隆颗粒且使伊沙贝比隆颗粒或任选的粘结剂的局部化集结减至最小。伊沙贝比隆的适当尺寸大小范围包

括,例如,小于约 1000 微米,优选为小于约 500 微米,且更优选为小于约 250 微米。伊沙贝比隆颗粒可为不定形物或结晶。伊沙贝比隆的结晶型态实例(诸如,A 型或 B 型)公开于美国专利 6689802 中。活性成分悬浮液可包含约 1-50 重量%伊沙贝比隆颗粒,优选为约 2-30 重量%伊沙贝比隆颗粒,且更优选为约 3-20 重量%伊沙贝比隆颗粒(按活性成分悬浮液重量计算)。优选地,活性成分悬浮液的 pH 值在约 6-9 之间,优选在约 6.5-8 之间,且最优选在约 6.5-7.5 之间。活性成分悬浮液可任选地包含其它成分,诸如,缓冲剂,分散剂(诸如,表面活性剂或低分子量聚合物);消泡剂,和 pH 调节剂(诸如,酸类与碱类)。

粘结剂可以水中的溶液或分散液提供。

在一个实施方案中,活性成分混合物可包含,例如,约 1-30 重量%至少一种粘结剂,优选为约 2-20 重量%至少一种粘结剂,且更优选为约 3-10 重量%至少一种粘结剂(按活性成分混合物重量计算)。

活性成分混合物与粘结剂溶液可在基质颗粒运动的同时以喷雾或气流型态施加到基质颗粒上。优选控制条件以使基质颗粒间的聚集作用减至最低。随后,从施加的活性成分混合物移除溶剂和/或水而留下活性成分层布置在基质颗粒上的经包衣的颗粒。

肠衣可通过在经包衣的颗粒运动的同时,将喷雾或气流型态的肠衣混合物施加到经包衣的颗粒上。肠衣混合物可为溶液或悬浮液。优选控制条件以使基质颗粒间的聚集作用减至最低。肠衣混合物包含在含水或不含水溶剂或其混合物中的肠衣材料。适当的溶剂包括,例如,醇类(甲醇和异丙醇),以及丙酮。可使用溶剂混合物或水与一种或多种水互溶性溶剂的混合物。肠衣材料可溶入溶剂中而得溶液,或者,可为颗粒的分散液而成悬浮液(诸如,水性的共聚物分散液)。通常,肠衣混合物可包含,例如,约 5-50 重量%肠衣材料,优选为约 10-40 重量%肠衣材料(按肠衣混合物重量计算)。

可在施加肠衣混合物期间和/或之后进行干燥以移除溶剂和/或水。在一个实施方案中，干燥条件包括在约 20-70℃范围内的入口干燥空气温度，小于约 50 相对湿度的入口空气湿度，在约 20-40℃范围内的产物床温度，以及足以移除游离水蒸气的空气流。

可使用流体床喷雾装置，切线喷雾涂装机(tangential spray coater)或旋转钵型涂装机(rotating pan type coater)以将活性剂悬浮液喷雾至基质颗粒上，和/或将肠衣混合物喷雾到经包衣的颗粒上。

流体床涂装机是一种可以流体化颗粒(诸如，珠粒)，同时喷雾且干燥于薄膜涂层上的仪器。流体化空气经加热至所需温度且调节空气流的流速而使其适当流体化与干燥。钵型涂装机是一种仪器，其中，颗粒在钵中滚动的同时，喷雾薄膜涂层。同时，适当温度与气流的空气通过颗粒床以干燥经施加的薄膜涂层。

在本发明的一个方面中，提供适合用于口服给用伊沙贝比隆的包含多量肠衣珠粒的胶囊。该胶囊通过用肠衣珠粒填充胶囊壳(诸如，明胶胶囊壳)而制得。胶囊使得口服给用肠衣珠粒期间易于吞服。任选地，胶囊包含至少一种疏水性物质以减低胶囊中肠衣珠粒间的聚集作用和/或减低将肠衣珠粒纳入胶囊期间所产生的静电。通常，任选的疏水性物质数量优选为保持在某一水平上，使其恰足以避免胶囊溶解后的颗粒粘连，但不致太多而延缓溶出。适当的疏水性物质实例包括滑石粉，硬脂酸镁，硬脂酸，山萘酸甘油酯，氢化棉籽油，三肉豆蔻精，三普脂(triplamitan)，三硬脂精，以及煅制二氧化硅。商售疏水性物质的实例包括 Lubrital™ 添加剂(Penwest Pharmaceutical Co., NJ); Dynasan™ 114, Dynasan™ 116, 以及 Dynasan™ 118 添加剂(Sasol North America, TX); 以及 Compritol™ 888 ATO 添加剂(Gattefosse Co., France)。优选的疏水性物质为滑石粉。

实用性

伊沙贝比隆可用作微管稳定剂。伊沙贝比隆可用以治疗多种癌症及其它增殖性细胞疾病，其包括，但不限于下列疾病：

- 癌症，其包括膀胱癌、乳癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰脏癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌与皮肤炎(包括鳞状细胞癌)；

- 淋巴系统的造血肿瘤，其包括白血病、急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocytic leukemia)、急性淋巴母细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia)、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍杰金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、发细胞淋巴瘤与伯基特氏淋巴瘤(Burketts lymphoma)；

- 骨髓系统的造血性肿瘤，包括急性和慢性粒性白血病和早幼粒细胞性白血病；

- 其它肿瘤，其包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、神经母细胞瘤和神经胶质瘤。

- 中枢与外周神经系统的肿瘤，其包括星细胞瘤、与神经鞘瘤。

- 间叶起源的肿瘤，其包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤；以及

- 其它肿瘤，其包括黑素瘤、着色性干皮症、角质棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌与畸胎瘤。

伊沙贝比隆可用以治疗先前曾经治疗癌症的患者以及先前未经治疗癌症的患者。本发明的方法与组合物(包括肠衣珠粒)可用于第一线和第二线的癌症治疗中。此外，肠衣珠粒可用以治疗顽固性或抵抗性癌症。

伊沙贝比隆将抑制血管新生，因而影响肿瘤成长而可治疗肿瘤和与肿瘤相关疾病。这种抗血管新生性质也可用于治疗抗血管新生剂有反应的其它症状，其包括(但不限于)与视网膜血管形成(retinal vascularization)有关的失明的某些形式，关节炎，尤其是炎性关节炎，多发性硬化症，血管再狭窄(restinosis)、和牛皮癣。

伊沙贝比隆将诱导或抑制程序性细胞死亡(apoptosis)-其对于正常发展与动态平衡来说是至关重要的生理性细胞死亡过程。程序性细胞死亡途径的变化导致多种人类疾病的发病机理。本化合物(作为程序性细胞死亡的调节剂)可用以治疗多种人类因程序性细胞死亡失常所致的疾病,其包括,但不限于癌症与癌前病变(precancerous lesion),免疫反应相关疾病,病毒感染,肾脏疾病以及肌肉骨骼系统的退化性疾病。

肠衣珠粒也可与其它治疗剂(其是因为可用以给用治疗前述症状而被选定)一起调制或共同给用。肠衣珠粒可与用以避免恶心,过敏,以及胃刺激的药剂(其诸如,止吐剂,与 H₁ 和 H₂ 抗组织胺)一起调制。以上治疗剂(当与伊沙贝比隆结合使用时)的用量可为 Physicians' Desk Reference(PDR)中所示的数量或为本领域技术人员决定的数量。

再者,肠衣珠粒可与其它抗癌剂与细胞毒性剂与可用以治疗癌症或其它增殖性疾病的治疗结合使用。肠衣珠粒可在给用其它抗癌剂,细胞毒性剂和/或用以治疗癌症或其它增殖性疾病的治疗之前,期间或之后给用。尤为有用的是抗癌剂与细胞毒性药物的组合物(其中,所选择的第二种药物系以不同于伊沙贝比隆(其在 G2-M 期发挥作用)的作用方式或在细胞周期的不同阶段(例如, S 期)发挥作用。抗癌剂与细胞毒性剂的实例包括,但不限于,烷化剂(诸如,氮芥类(nitrogen mustards),烷基磺酸酯类,亚硝基脲类(nitrosoureas),乙撑亚胺和三氮烯);抗代谢剂(诸如,叶酸拮抗剂(folate antagonist),嘌呤类似物与嘧啶类似物);抗生素(诸如,四环霉素(anthracyclines),博莱霉素(bleomycins),丝裂霉素(mitomycin),达帝诺霉素(dactinomycin)以及普卡霉素(plicamycin);酶类(诸如, L-天冬酰胺酶(L-asparaginase);法尼基蛋白质转移酶抑制剂(farnesyl-protein transferase inhibitor);激素剂(诸如,糖皮质激素,雌激素/抗雌激素,雄激素/抗雄激素,孕酮,和促黄体激素释放激素拮抗剂, octreotide acetate);微管破坏剂(诸如, ecteinascidins 或其类似物或衍生物);微管稳定剂(诸如,太平洋紫杉醇(paclitaxel(TAXOL[®])),欧洲紫杉醇(docetaxel TAXOTERE[®]));植物衍生产物(诸如,长春花生物碱

类(vinca alkaloids), 表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins), 和太平洋紫杉醇类(taxanes); 拓扑异构酶抑制剂(topoisomerase inhibitors); 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂(prenyl-protein transferase inhibitors); 以及其它药剂(诸如, 羟基脲, 丙卡巴肼(procarbazine), 米托坦(mitotane), 六甲基密胺, 铂配位复合物(诸如, 顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin); 以及其它用为抗癌剂与细胞毒性剂的药剂(诸如, 生物反应调节剂, 生长因子, 免疫调节剂与单克隆抗体)。肠衣珠粒也可结合使用于放射治疗中。

这些抗癌剂与细胞毒性剂的代表性实例包括, 但不限于, 盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride), 环磷胺酰胺(cyclophosphamide), 苯丁酸氮芥(chlorambucil), 美法仑(melphalan), 异环磷酰胺(ifosfamide), 白消安(busulfan), 硫鸟嘌呤(thioguanine), 巯嘌呤(mercaptopurine), 氟达拉滨(fludarabine), , 潘它斯达汀 (pentastatin), 克拉利宾(cladribin), 阿糖胞苷(cytarabine), 氟尿嘧啶(flourouracil), 多柔比星(doxorubicin) (包括诸如盐酸多柔比星的盐类), 柔红霉素(daunorubicin), 伊达比星(idarubicin), 硫酸博来霉素(bleomycin sulfate), 丝裂霉素 C(miyomycin C), 放线菌素(actinomycin D), 沙弗拉辛(safracins), 沙弗拉霉素(saframycins), 奎诺卡辛(quinocarcins), 迪斯科德摩莱(discodermolides), 长春新碱(vincristine), 长春碱(vinblastine), 酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate), 依托泊苷(etoposide)((包括诸如磷酸依托泊苷的盐类), 替尼泊苷(teniposide), 太平洋紫杉醇, 他莫昔芬(tamoxifen), 雌莫司汀(estramustine), 雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium), 氟他胺(flutamide), 布舍瑞林(buserelin), 醋酸亮丙瑞林(leuprolide), 蝶啶(pteridines), 戴尼细丝(diyneses), 左旋咪唑 (levamisole), 阿弗拉孔(aflacon), 干扰素(interferon), 白细胞间介素(interleukins), 阿地白介素(aldesleukin), 非格司亭(filgrastim), 沙格司亭(sargramostim), 利妥西单抗(rituximab), BCG, 维甲酸(tretinoin), 盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride), 贝他每松(betamethosone), 卡培他滨(capecitabine), 盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride), 六甲蜜胺(altretamine)以及投波铁克(topotecan)及其类似物或衍生物。

这些抗癌剂与细胞毒性剂的其它实例包括，但不限于，顺铂，卡铂(carboplatin)，洋红霉素(carminomycin)，氨基蝶呤(aminopterin)，甲氨蝶呤(methotrexate)，甲基叶酸(methopterin)，海鞘素 743(ecteinascidin 743)，泊非霉素(porfiromycin)，5-FU，6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)，吉西他滨(gemcitabine)，阿糖胞苷(cytosine arabinoside)，太平洋紫杉醇，多柔比星，柔红霉素(daunorubicin)，丝裂霉素 C(miyomycin C)，鬼臼毒素(podophyllotoxin)或鬼臼毒素衍生物(诸如，依托泊苷(etoposide)，磷酸依托泊苷或替尼泊苷(teniposide))，美法仑(melphalan)，长春碱，长春新碱，异长春碱(leurosine)，长春地辛(vindesine)以及环氧长春碱(leurosine)。了解伊沙贝比隆可和在这些种类药物范围内的特定抗癌剂与细胞毒性剂结合使用，举例而言，伊沙贝比隆可与任何 5-FU 药剂，和/或其前药(其包括，但不限于卡培他滨(capecitabine(XELODA®)))结合给药。

抗癌剂与细胞毒性剂的进一步实例包括下列：WO 99/24416 中所见的周期素依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitor)以及 WO 97/30992 和 WO98/54966 中所见的异戊烯基-蛋白质转移酶(prenyl-protein transferase)抑制剂。

不希望受限于任何机理或形态学，期待肠衣珠粒(其包含伊沙贝比隆)也可用以治疗除了癌症或其它增殖性疾病以外的症状。前述症状包括，但不限于，病毒性感染(诸如，疱疹病毒(herpesvirus)，痘病毒(poxvirus)，艾斯坦-巴尔(Epstein-Barr)病毒，辛比斯(Sindbis)病毒和腺病毒)，自动免疫疾病(诸如，全身性红斑性狼疮(systemic lupus erythematosus)，免疫介导的肾小球性肾炎(immune mediated glomerulonephritis)，类风湿性关节炎，牛皮癣，炎性肠病以及自动免疫性糖尿病)，神经变性疾病(诸如，阿兹海默氏疾病，AIDS-相关性痴呆症，帕金森氏疾病，肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)，色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa)，脊髓性肌肉萎缩症

(spinal muscular atrophy), 以及小脑变性(cerebellar degeneration)); AIDS; 骨髓生成不良症候群(myelodysplastic syndromes); 再生障碍性贫血(aplastic anemia); 缺血性相关的心肌梗塞(ischemic injury associated myocardial infarctions); 中风与再灌注伤害; 再狭窄; 心率不齐; 动脉硬化; 毒素或酒精引起的肝病; 血液疾病(诸如, 慢性贫血与再生障碍性贫血); 肌肉骨骼系统的变性疾病(诸如, 骨质疏松与关节炎); 阿司匹林敏感性鼻窦炎(aspirin-sensitive rhinosinusitis); 纤维囊肿; 多发性硬化症; 肾病, 以及癌性疼痛。

伊沙贝比隆的有效数量可由本领域技术人员决定且包括约 $1\text{-}500\text{mg/m}^2$ 的治疗人类癌症与其它增殖性疾病典型剂量, 其可以单次剂量或各别分次剂量(诸如, 每天 1-4 次)给用。例如, 转移性乳癌(metastatic breast cancer)可以每 21 天每天给用一次剂量高达 40mg/m^2 的伊沙贝比隆。须知任何特定个体的特定剂量大小与给用次数可能不同且依多种因素而定, 其包括伊沙贝比隆的代谢稳定性与作用时长, 个体种类、年龄、体重、健康情况、性别与饮食习惯, 给药模式与时间, 分泌速率, 药物组合以及特定症状的严重性而定。

优选的治疗对象包括患有前述症状的动物, 最优选为哺乳动物, 诸如, 狗、猫等。

通常, 伊沙贝比隆一直给用至患者出现反应(例如, 肿瘤大小减少)或达到剂量限制毒性为止。一般本领域技术人员将容易地知道患者何时出现反应或达到剂量限制毒性。伊沙贝比隆伴生的一般剂量限制毒性包括, 但不限于, 疲劳, 关节痛/肌痛(arthralgia/myalgia), 厌食症, 过敏, 嗜中性白血球减少症, 血小板减少症或神经毒性。

一般本领域技术人员在已知患者的身高或体重情况下, 将容易地知道如何将剂量单位 mg/kg 转化成 mg/m^2 (见于, 例如, <http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>)。

如上所讨论的，肠衣珠粒可经口给用。本发明的方法涵盖诸如每天一或二次的用药法。口服给药可于连续期间内每天给用，每周给用或在间断期间内给用，诸如，每隔 3-4 周给用。

在一个实施方案中，约 1 至约 50mg/m² 的剂量系每天给用一次。

在不同实施方案中，约 2 至约 150mg/m² 的剂量，每周给用一次。(诸如，每天给用肠衣珠粒一次，持续二天后停止给用肠衣珠粒 5 天)。

在另一实施方案中，约 10 至约 300mg/m² 的剂量在约 3-4 周期间内给用(诸如，每天给用一次)，随后 20 天不给用肠衣珠粒。

实施方式

实施例

提供以下实施例用以进一步说明本发明而非用以限制本发明范围。

实施例 1

制备活性成分悬浮液

制得包含伊沙贝比隆[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4-氮杂-17-氧杂双环[14.1.0]十七碳烷-5,9-二酮)的活性成分悬浮液。首先，混合 2.783g Tris 粉末(三(羟甲基胺基甲烷))，500ml 水和 1N HCl 而得 pH=8.1 的 0.046M Tris 缓冲溶液。其次，制备 43.5g Tris 缓冲溶液(43.5g)和 2.5g Opadry™ Clear Coat 粉末(Colorcon, Inc., PA)粘结剂的混合物。向这个混合物中加入 4g 伊沙贝比隆晶体且加以搅拌约 30 分钟而得活性成分悬浮液。使活性成分悬浮液通过 60 目筛子以移除任何聚集物。

制备经包衣的颗粒

经包衣的颗粒通过将活性成分悬浮液施加在基质颗粒上而得。基质颗粒为 18/20 目糖粒(Sugar Spheres, NF particles, (Chr. Hansen, Inc., WI)), 糖粒直径大于 0.85mm 且小于 1mm。

活性成分悬浮液系通过使用流体床加工机(其设定为 Wuster 喷雾涂布系统)喷雾而施加到基质颗粒上。喷雾涂布系统包括装有 0.8mm 喷嘴的 Aeromatic-Fielder MP-MICRO™ 流体床加工机 (Niro Inc., Maryland)。向流体床加工机中进料 90g 糖粒且预热至约 50℃, 维持几分钟。活性成分悬浮液通过在下列施加与干燥参数下施加到基质颗粒上: 喷雾速率为 1.1g/min, 喷雾雾化压力为 1.8 巴(180 千帕), 入口温度为 68℃, 出口温度为 32℃, 产物床温度为 32℃, 且风扇速度为 4 m³/hr。在整个施加期间内缓缓搅拌活性成分悬浮液。

活性成分悬浮液经施加完后, 维持出口温度在最后出口温度直到床产物温度达到 40℃ 为止。

所得的经包衣的颗粒包含 2.75 重量%伊沙贝比隆(按肠衣珠粒的重量计算)。

施加次包衣层

对经包衣的颗粒施加次包衣层。次包衣层溶液通过混合 5g Opadry™ Clear Coat 粉末与 95g 水并搅拌直到获得澄清溶液制备。

在次包衣层过程中, 使用用以制备经包衣的颗粒的流体床加工机。流体床加工机(其包含 80g 经包衣的颗粒)预热至约 50℃, 维持几分钟。使用前文经包衣的颗粒制备中公开的施加与干燥参数施加次包衣层。施加次包衣层溶液后, 维持出口温度在最后出口温度直到床产物温度达到 40℃ 为止。所得经包衣的颗粒(其具有次包衣层)包含 2 重量%次包衣层 (按所得经包衣的颗粒总重量计算)。

施加肠衣

将肠衣施加到具有次包衣层的经包衣的颗粒上。肠衣溶液通过利用 60 目筛网过滤 Eudragit™ L30D55 聚合物分散液(Röhm GmbH and Co., Darmstadt, Germany)而制得。Eudragit™ L30D55 聚合物分散液为包含甲基丙烯酸共聚物的水性悬浮液。将经过滤的 Eudragit 聚合物分散液(200g)用 89.5g 水稀释。其次, 向经稀释的 Eudragit 聚合物分散液中加入 9g 酞酸二乙酯, 随后加入 9.5g 1N NaOH 溶液。所得肠衣溶液的 pH 值为 5.0 ± 0.1 。

在肠衣膜涂布过程中, 使用制备经包衣的颗粒所用的流体床加工机。流体床加工机(其包含 70g 经包衣的颗粒)经预热至约 50°C , 维持几分钟。肠衣溶液使用以下施加与干燥参数施加: 0.8mm 喷嘴, 1.1 g/min 喷雾速率, 喷雾压力: 1.8 巴, 入口温度: 65°C , 出口温度: 30°C ; 产物床温度: 30°C , 风扇速度: $3.5\text{m}^3/\text{hr}$ 。施加期间缓缓搅拌肠衣溶液。施加完肠衣溶液后, 维持入口温度在最后入口温度直到产物床温度达于 40°C 为止。所得经包衣肠衣珠粒的平均颗粒直径为 1mm。

表 1 列出在此实施例中制得的肠衣珠粒的组成。该组成报道为每一成分的重量百分比(按肠衣珠粒的总重量计算)。

表 1

成份	% W/W
A. 经包衣的颗粒	
糖粒	55.49
伊沙贝比隆	1.60
粘结剂	1.00
三(羟甲基)胺基甲烷	0.10
B. 次包衣层	
次包衣层	1.80
C. 肠衣	
甲基丙烯酸共聚物	34.59
酞酸二乙酯	5.19
NaOH	0.22
共计	100.00

实施例 2

制备活性成分悬浮液

制得包含伊沙贝比隆[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4-氮杂-17-氧杂双环[14.1.0]十七碳烷-5,9-二酮)的活性成分悬浮液。首先,混合 2.7832g Tris 粉末(三(羟甲基胺基甲烷)), 484.5g 水和 12.7g 1N HCl 而得 pH=8.1±0.1 的 0.046M Tris 缓冲溶液。其次,加入 33.6g Tris 缓冲溶液和 4g 伊沙贝比隆(晶体)的混合物且加以搅拌。向这一混合物中加入 2.4g Opadry™ Clear Coat 粉末(Colorcon, Inc., PA)粘结剂且加以搅拌约 30 分钟而得活性成分悬浮液。使活性成分悬浮液通过 60 目筛以移除任何聚集物。

制备药物包衣颗粒

经包衣的颗粒是通过将活性成分悬浮液施加到基质颗粒上而制备。基质颗粒为 14/18 目糖粒(Sugar Spheres, NF particles, (Chr. Hansen,

Inc., WI)), 糖粒直径大于 1mm 且小于 1.4mm。

活性成分悬浮液通过使用流体床加工机(其设定为 Wuster 喷雾涂布系统)喷雾而施加到基质颗粒上。喷雾涂布系统包括装有 0.8mm 喷嘴的 Aeromatic-Fielder MP-MICRO™流体床加工机(Niro Inc., Maryland)。流体床加工机中进料 70g 糖粒且预热至约 30-50℃。活性成分悬浮液在下列施加与干燥参数下施加到基质颗粒上: 喷雾速率为 1.0-1.2g/min, 喷雾压力为 1.8 巴(180 千帕), 入口温度为 65-70℃, 出口温度为 28-32℃, 产物床压力为 27-32℃, 且风扇速度为 3.8-4.2 m³/hr。在整个施加期间内缓缓搅拌活性成分悬浮液。

活性成分悬浮液经施加完后, 维持出口温度在最后出口温度直到床产物温度达到 38-42℃为止。另一方法是为立即继续次包衣层喷雾且在该过程结束时加以干燥。

施加次包衣层

对经药物包覆的颗粒施加次包衣层。次包衣层溶液通过混合 8g Opadry™ Clear Coat 粉末与 92g 水并搅拌直到获得澄清溶液而制备。

在次包衣层过程中, 使用用以制备经包衣的颗粒的流体床加工机。经药物包覆颗粒(65g)于流体床加工机内预热至约 30-50℃。使用前文经包衣的颗粒制备中公开的施加与干燥参数施加次包衣层。在整个施加期间内缓缓搅拌次包衣层溶液。次包衣层溶液经施加完后, 维持出口温度在最后出口温度直到床产物温度达到 38-42℃为止。

施加肠衣

将肠衣施加到具有次包衣层的经药物包覆的颗粒上。肠衣溶液通过利用 60 目筛网过滤 Eudragit™ L30D55 聚合物分散液(Röhm GmbH and Co., Darmstadt, Germany)而制得。Eudragit™ L30D55 聚合物分散液为包含甲基丙烯酸共聚物的水性悬浮液。经过滤的 Eudragit 聚合物

分散液(133.34g)用 55.61g 水稀释。其次, 向经稀释 Eudragit 聚合物分散液中加入 6g 酞酸二乙酯, 随后加入 5.05g 1N NaOH 溶液。所得肠衣溶液的 pH 值为 5.0 ± 0.1 。

在肠衣膜施加过程中, 使用制备经包衣的颗粒所用的流体床加工机。流体床加工机(其包含 65g 次-包衣颗粒)经预热至约 30-50℃。使用以下施加与干燥参数施加肠衣溶液: 0.8mm 喷嘴, 1.0-1.2 g/min 喷雾速率, 喷雾压力: 1.8 巴, 入口温度: 65-70℃, 出口温度: 30-36℃; 产物床温度: 28-32℃, 风扇速度: 3.9-4.1 m³/hr。施加期间缓缓搅拌肠衣溶液。施加完肠衣溶液后, 维持入口温度在最后入口温度直到产物床温度达于 38-42℃为止。所得经包衣肠衣珠粒的平均颗粒直径为 1.4mm。

表 2 列出在此实施例中制得的肠衣珠粒的组成。该组成报道为每一成分的重量百分比(按肠衣珠粒的总重量计算)。

表 2

成份	% W/W
A. 经包衣的颗粒	
糖粒	71.0538
伊沙贝比隆	2.2220
Opadry Clear	1.3332
三(羟甲基)胺基甲烷(固体)	0.1039
1N HCl(固体)	0.0171
B. 次包衣层	
Opadry Clear	3.1100
C. 肠衣	
甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit L30D55)	19.0017
酞酸二乙酯	2.8501
1N NaOH(固体)	0.1082
D. 滑石粉添加物	
滑石粉	0.2000
共计	100.00

实施例 3

如下所述制得包含伊沙贝比隆的肠衣珠粒。肠衣珠粒组成的概述示于以下表 3 中。

表 3

实施例	预包衣层	活性成分层	次包衣层	肠衣
3.1	有-经缓冲的	经缓冲的	有	有
3.2	无	经缓冲的	有	有
3.3	无	经缓冲的	无	有
3.4	无	未经缓冲的	有	有
3.5	无	未经缓冲的	无	有

所有涂层在装有底部喷雾的 Aeromatic-Fielder Type MP Micro 流体床单元中制备。涂布设定值如下：进料量(50-90g)，管柱底座(1cm)，喷嘴直径(0.8mm)，雾化压力(1.8bar)，喷雾速率(0.9-1.1 b/min)，风扇速率(3.5-4.0 m³/hr)，入口温度(58-72℃)，床温度(30-33℃)。在每一施加步骤结束时，产物经进一步干燥直到床温度达到约 40℃ 为止。

糖粒大小为 18/20 目。所用涂布溶液与悬浮液如下所示：

经缓冲的 Opadry 预包衣层：其包含在 0.046M Tris 缓冲液(pH 8.1 ±0.1)中的 Opadry[®] Clear (YS-1-19025-A)的 8%(w/w)溶液。经施加而得~4%重量增加。

Opadry 次包衣层：其包含在 MilliQ 水中的 Opadry[®]Clear 的 8%(w/w)溶液。经施加而得~4%重量增加。

经缓冲的药物包衣层：其包含在含有 12%(w/w) 伊沙贝比隆的 0.046M Tris 缓冲液(pH 8.1 ±0.1)中的 Opadry[®] Clear 的 5%(w/w)溶液。经施加而得~4%重量增加。

未经缓冲的药物包衣层：其包含在 MilliQ 水中且含 12%(w/w) 伊沙贝比隆的 Opadry® Clear 的 5%(w/w)溶液。经施加而得~3.7%重量增加。

肠衣：其包含在 MilliQ 水中的 66.67%(w/w)Eudragit® L30D-55(30%固体)，3%酞酸二乙酯且悬浮液 pH 值经 1N NaOH 调节至 5.0 ± 1 。经施加而得~35%重量增加。

实施粒 3.1-3.5 的肠衣珠粒放入闪光玻璃小瓶中且贮于 40℃下 8 周。使用以下分析步骤，通过 HPLC 评估肠衣珠粒：

柱：YMC-Pack Pro C8, 150 * 4.6mm, 3mm。 S/N

流动相 A：水中的 10mM NH₄OAc：乙腈(90:10) (NH₄OAc, Sigma)

流动相 B：水中的 10mM NH₄OAc：乙腈(30:70) (ACN:EM Science)

流速：1.5mL/min

检测：UV, 在 240nm 下

注射体积：10ml

针洗涤溶液：水:乙腈(50:50)

柱温：环境温度

样品温度：4℃

梯度：	%流动	%流动
时间	相 A	相 B
0-2	80	20
2-36	80-69.5	20-30.5
36-51	69.5-20	30.5-80
51-56	20-80	80-20
56-71	80	20

稀释剂：乙腈(EM Science)

标准溶液：(0.2 mg/mL, 伊沙贝比隆, 纯度 99.3%)

标准溶液通过称得~50.0mg 伊沙贝比隆且置入 250mL 体积的瓶中, 随后加入 100mL 稀释剂制备。将所得混合物超声处理约 5 分钟或直到固体溶解为止。溶液在 4℃ 储存最多 7 天。

制得肠衣珠粒用于使用 Tablet Process Workstation (Caliper Lifescience, Hopkinton, MA)分析。样品制备：(0.2 mg/mL)

表 4

实施例 3.1-3.5 在 40℃ 储存 8 周后的分析结果

实施例	说明	% 残余 伊沙贝比隆	主要降解物	总的降解物和杂质
3.1	经缓冲的预包衣层 经缓冲的药物包衣层 次包衣层 肠衣	95.2	2.16	2.54
3.2	经缓冲的药物包衣层 次包衣层 肠衣	98.4	1.29	1.75
3.3	经缓冲的药物包衣层 肠衣	94.5	2.44	2.93
3.4	未经缓冲的药物包衣层 次包衣层 肠衣	98.5	1.27	1.74
3.5	未经缓冲的药物包衣层 肠衣	97.1	2.75	3.26