

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580038786.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/4704 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 3 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100594901C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 27/02 (2006.01)

[22] 申请日 2005.11.11

[21] 申请号 200580038786.5

[30] 优先权

[32] 2004.11.15 [33] JP [31] 330140/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/021178 2005.11.11

[87] 国际公布 WO2006/052018 英 2006.5.18

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.14

[73] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 松田贵邦 平冈祥吾 友平裕三

石川真一

[56] 参考文献

US5366985 1994.11.22

CN1202108A 1998.12.16

US6274634B1 2001.8.14

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 黄可峻

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 3 页

[54] 发明名称

结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液

[57] 摘要

本发明提供了含有雷巴米特的眼科产品，其在使用时具有足够的惬意感觉并且具有不伤害受干眼之苦病人的角膜结膜的中性至弱酸性 pH。通过将用碱例如氢氧化钠溶解的雷巴米特水溶液或者雷巴米特盐的水溶液加入到含有至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物的水性酸溶液例如盐酸中，并且将它们混合而提供了具有改进的透明性的结晶雷巴米特的水性悬浮液。

1.一种结晶雷巴米特的水性悬浮液，其包括至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含有雷巴米特水溶性盐的水溶液的混合物。

2.根据权利要求1所述的水性悬浮液，其中使该混合物暴露于超声波下。

3.根据权利要求1所述的水性悬浮液，其中所述的选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物是羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇或者聚山梨醇酯 80。

4.根据权利要求1所述的水性悬浮液，其中所述的选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物是羟丙基甲基纤维素。

5.根据权利要求1所述的结晶雷巴米特的水性悬浮液，其中所述结晶雷巴米特的水性悬浮液是酸性的。

6.根据权利要求1或5所述的结晶雷巴米特的水性悬浮液，其中用碱将 pH 调节到 5-7。

7.一种结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液，其可以通过向权利要求1或5所述的水性悬浮液中加入碱将 pH 调节到 3-7，

分散并且/或透析该混合物，然后将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v) 来生产。

8.一种结晶雷巴米特的无菌水性眼科悬浮液，其可以通过向权利要求1或5所述的水性悬浮液中加入碱将 pH 调节到 3-7，

分散并且/或透析该混合物，然后将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v)，并且

过滤该混合物用来灭菌而生产的。

9.根据权利要求7所述的水性悬浮液，其中采用纯净水将通过透析浓缩的悬浮液中的雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v)。

10.根据权利要求7所述的水性悬浮液，其中浓度为0.5 - 5 % (w/v)的结晶雷巴米特的水性悬浮液在640nm处具有不少于20 %的透射因数。

11.根据权利要求7所述的水性悬浮液，其中结晶雷巴米特的形状是规则的针状晶体，其长标距少于1000nm并且短标距少于60nm，并且长标距和短标距之比不少于4。

12.一种制备结晶雷巴米特的水性悬浮液的方法，其包括使至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含有雷巴米特水溶性盐的水溶液混合。

13.一种制备结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液的方法，其包括通过向由权利要求12的方法制备的水性悬浮液中加入碱来将pH调节到3-7，

分散并且/或透析该混合物，然后

将pH调节到5-7并且将雷巴米特的浓度调节到0.5 - 5 % (w/v)。

14.一种制备结晶雷巴米特的无菌水性眼科悬浮液的方法，其包括

通过向权利要求1或5的水性悬浮液中加入碱来将pH调节到3-7，

分散并且/或透析该混合物，然后

将pH调节到5-7并且将雷巴米特的浓度调节到0.5 - 5 % (w/v)，并且

过滤该混合物用于灭菌。

结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液

技术领域

本发明涉及不需要再分散并且表现出显著透明性和稳定性的水性眼科悬浮液,其包括雷巴米特 [化学名称: 2-(4-氯苯甲酰基氨基)-3-(2-喹诺酮-4-基)丙酸]作为活性成分,并且涉及制备它的方法。

背景技术

在本发明的水性悬浮液中作为活性成分的雷巴米特或者它的盐,是以可用作抗溃疡药物所公知的。另外,雷巴米特具有增加眼中杯状细胞密度的作用,一种增加眼中粘液的作用,以及增加泪液的作用,并且已知作为治疗干眼,即,干眼综合征的药剂(JP-A-9-301866)。

Sugimoto 和 Hirakawa 报道了用于提供细晶粒晶体的方法,其包括在聚合物化合物和/或表面活性剂的存在下,用酸对由不溶性的酸化合物和碱形成的水溶性盐中和(JP-A-50-121414)。另外, Hirakawa 等,详细报道了通过上述方法对奥索利酸的微粉化 [YAKUGAKU ZASSHI 102(10) 951-959 (1982), 同上 103(6) 690-695 (1983), 同上 103(11) 1215-1218 (1983), 以及同上 103(11) 1190-1194 (1983)]。此外, Hirakawa 等报道了他们通过上述方法,成功地将苯妥英和苯巴比妥微粉化为平均粒径最大仅仅为 3-4 μm [YAKUGAKU ZASSHI 104(1) 91-96 (1984)]。Sato 等也报道了通过中和,使溶于酸或碱的不溶化合物微粉化的方法 (JP-A-55-139319)。

Pranab Bagchi 等报道了用于制备纳米粒子的方法,其包括用碱溶解药物化合物,并且在表面改性剂和表面活性剂的存在下用酸对其进行中和 (US 专利 5,560,932, 5,662,883, 5,665,331, 和 5,716,642)。

如上所述,用于制备微晶粒晶体的方法,包括在聚合物化合物和/或表面活性剂存在下用酸中和由酸性化合物和碱形成的水溶性盐,是已知的现有技术。然而,如在上面苯妥英和苯巴比妥的例子中所示的那样,微粉化的尺寸可能大体上取决于化合物的种类,因此很难对其进行预计。此外,关于雷巴米特至今为止没有任何相似的报道。

通常，即使微粉化导致了亚微细粒水平，该悬浮液将表现出白色的乳状特征；相应地，没有任何关于如本发明所公开的制备适合眼科用途的高透明性溶液的方法的报道。此外，没有任何关于通过将由结晶制备的悬浮液的 pH 调整到 3-7 并且然后搅拌并且 / 或分散该混合物的方法来制备具有令人惊讶地高透明性的悬浮液的方法的报道。此外，没有任何关于通过另外的透析过程制备具有显著提高的透明性悬浮液的方法的报道。另外，没有任何关于制备长标距和短标距之间的比例不少于 4 的表现出特定透明性的雷巴米特针状晶体的方法的报道。

本发明的公开

雷巴米特可以溶解于碱性水溶液中，但是雷巴米特在中性溶液中的溶解度特别低。另一方面，高 pH 的滴眼液不适合于涉及角膜结膜伤害的失调，例如，干眼。另外，即使在含有雷巴米特的碱性溶液的情况下，雷巴米特晶体可能偶尔容易沉淀，因此开发雷巴米特水性眼科产品被认为是困难的。

JP-A-9-301866 公开了含有雷巴米特的中性水悬浮液，但是该悬浮液在保留很长时间时可能形成沉淀层。因此，为了再次分散，该悬浮液需要被很好地摇晃。另外，这样的悬浮液产品可能被认为具有一些缺点，例如遭受视力模糊的痛苦，并且当泄漏该悬浮液的时候，由于该悬浮液产品是白色的眼科悬浮液，因此在衣服上形成了一些白点。

因此，希望开发一种含有雷巴米特的眼科产品，其不必再分散，具有在使用时足够惬意感觉的透明性，并且表现出不伤害遭受干眼之苦的病人的角膜结膜的中性至弱酸性的 pH。

本发明的发明人经过深入研究达到了上述目的并且发现了，表现出优异的再分散性和与其预期相反的改进透明性的含雷巴米特的水性眼科悬浮液可以通过混合至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含有雷巴米特水溶性盐的水溶液（暴露于超声波）而制得。基于该新的发现，完成了本发明。

本发明涉及适用于滴眼液的含结晶雷巴米特的水性悬浮液，其包括至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含雷巴米特水溶性盐的水溶液的混合物。

本发明还涉及下列：

上述含有结晶雷巴米特的水性悬浮液，其中用碱将该 pH 值调节到 5-7 的范围；

含有结晶雷巴米特的水性悬浮液，其可以通过将碱加入到上述悬浮液中来将 pH 调节到 3-7，分散并且 / 或透析该混合物，并且然后将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v) 来生产；

含有结晶雷巴米特的无菌水性眼科悬浮液，其可以通过将碱加入到上述悬浮液中来将 pH 调节到 3-7，分散并且 / 或透析该混合物，然后将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v)，并且

过滤该混合物用来灭菌而生产；

上述含有结晶雷巴米特的水性悬浮液，其中用水将通过透析浓缩的悬浮液中的雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 ；

上述含有结晶雷巴米特的水性悬浮液，其中结晶雷巴米特的水性悬浮液在 640nm 处具有不低于 20 % 的透射因数；以及

上述含有结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液，其中结晶雷巴米特的形状是标准的针状晶体，其长标距少于 1000nm 并且短标距长度少于 60nm，并且长标距与短标距之比不少于 4。

此外，本发明涉及用于制备结晶雷巴特水性悬浮液的方法，其包括混合至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含雷巴米特水溶性盐的水溶液；

一种用于制备含有结晶雷巴特的水性眼科悬浮液的方法，其包括向由上述方法制备的水性悬浮液中加入碱将 pH 值调节到 3-7 的范围，

分散并且 / 或透析该混合物，并且然后将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v)；以及一种用于制备结晶雷巴特的无菌的水性眼科悬浮液的方法，其包括

向由上述方法制备的水性悬浮液中加入碱将 pH 调节到 3-7，分散并且 / 或透析该混合物，然后

将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v), 并且

过滤该混合物用于灭菌。

通过下面的描述确定了其它发明。

本发明的含有结晶雷巴米特的水性悬浮液可以通过混合至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液和含雷巴米特水溶性盐的水溶液, 并且使该结晶雷巴米特结晶来制备。此外, 含有结晶雷巴米特的水性眼科悬浮液可以通过将 pH 调节到 5-7 并且将雷巴米特的浓度调节到 0.5 - 5 % (w/v) 来制备。

上述雷巴米特的结晶化可以通过下面的方式来进行:

(i) 使含有至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物的水性酸溶液与含有雷巴米特水溶性盐的水溶液混合, 或者

(ii) 使水性酸溶液与含有雷巴米特水溶性盐和至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物的水溶液混合, 或者

(iii) 使含有至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物的水性酸溶液与含有雷巴米特水溶性盐和至少一种选自相同水溶性聚合物和表面活性剂的化合物的水溶液混合。

在本发明的水性酸溶液中所使用的酸可以是常规的酸例如盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸、柠檬酸等, 优选盐酸。

本发明的雷巴米特盐可以用常规的碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、tromethanol (三-[羟甲基]氨基甲烷)、甲基葡氨、二乙醇胺等形成, 并且并且优选使用作为水溶性盐的氢氧化钠的盐。雷巴米特可以被用作上述盐的形式或者用作游离酸, 只是当用作游离酸的时候, 其应该与等摩尔或更多量的上述碱一起使用。上述酸的量优选至少是需要中和上述碱所需的量。用于混合上述溶液的方法优选包括, 但不限于, 在通常用于配制药物的搅拌/分散机, 例如分散器、均混器和均化器中, 伴随剪切力的混合程序。另外, 该方法可以包括在混合过程中暴露于超声波下。

本发明的水溶性聚合物或表面活性剂包括, 例如, 聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(Macrogol)、聚山梨醇酯 80、羧甲基纤维素钠、羧基乙烯基聚合物、水溶性壳聚糖、软骨素硫酸钠、藻酸钠、聚氧乙

烯-聚氧丙烯二醇 (例如, 聚氧乙烯 [160]聚氧丙烯[30]二醇、聚氧乙烯 [196]聚氧丙烯[67]二醇)、聚氧乙烯氢化蓖麻油 40、聚氧乙烯氢化蓖麻油 60、聚氧化 40 硬脂酸酯等。

在上述例子中, 羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇是优选的, 并且更优选的是羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮, 特别优选的是羟丙基甲基纤维素。

使用于本发明的羟丙基甲基纤维素中的甲氧基含量和羟丙基含量分别优选为 19 - 30 % 和 4 - 12 %, 更优选为 28 - 30 % 和 7 - 12 %。羟丙基甲基纤维素的粘度等级(2 % (w/v) 水溶液)优选少于 50 mm²/s, 更优选不超过 15 mm²/s, 甚至更优选 6 mm²/s。在所制备的悬浮液中所加入的羟丙基甲基纤维素的浓度优选为 0.1 - 10 % (w/v), 更优选 0.5 - 5 % (w/v), 甚至更优选 1 - 3 % (w/v)。雷巴米特和羟丙基甲基纤维素的浓度比优选为 20:1 - 1:20, 更优选 2:1 - 1:6。

本发明的聚乙烯吡咯烷酮的分子量优选不超过 200, 000, 更优选不超过 40, 000。在所制备的悬浮液中所加入的聚乙烯吡咯烷酮的浓度优选为 0.1 - 10 % (w/v), 更优选 0.3 - 5 % (w/v), 进一步优选 0.5 - 3 % (w/v)。雷巴米特和聚乙烯吡咯烷酮的浓度比优选为 20:1 - 1:20, 更优选为 4:1 - 1:6。

本发明中所使用的聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇是聚氧乙烯[160]聚氧丙烯[30]二醇和聚氧乙烯 [196]聚氧丙烯[67]二醇。在所制备的悬浮液中, 聚氧乙烯-聚氧丙烯乙二醇或者聚山梨醇酯 80 的加入量优选为 0.001 % - 1 % (w/v), 更优选 0.01 % - 0.1 % (w/v)。

另外, 优选应用羟丙基甲基纤维素与聚山梨醇酯 80 或者聚氧乙烯-聚氧丙烯二醇的组合以及聚乙烯吡咯烷酮和聚山梨醇酯 80 或聚氧乙烯聚氧丙烯乙二醇的组合。

本发明的发明人已经发现, 通过经过向如上所述的结晶化制备的含结晶雷巴米特的水性悬浮液中加入碱来将 pH 调节到 3 - 7, 然后搅拌并且分散该混合物进一步提高了水性悬浮液的再分散性和透明性。

在这里所使用的碱可以与上述碱相同。

在这里所使用的搅拌和分散机是用于药物配制的常规搅拌和分散机, 例如分散器、均混器和均化器, 优选使“液体中的聚集颗粒”有效分散的搅拌和分散机。优选的例子包括旋转均化器例如

ROBOMICS[®] (TOKUSHU KIKI KOGYO CO., LTD) 和 CLEARMIX[®], 湿型喷射研磨和高压均化器。特别是, 在使用筛子与转子以高速反向旋转来产生强液液剪切力的 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) 中, 如上所制备的含有结晶雷巴米特的水性悬浮液的透明度被显著提高。具体而言, 结晶雷巴米特的水性悬浮液与作为添加剂的羟丙基甲基纤维素一起表现出令人惊讶地高透明度。

本发明的发明人已经发现, 通过附加地透析 (即, 透析滤过法) 通过前面的结晶化制备的结晶雷巴米特的水性悬浮液, 进一步提高了透明度。

在这里所使用的透析机包括用于药物配制的常规透析机例如 Pellicon[®] (Millipore Japan), Prostak[®] (Millipore Japan), 和 Sartocoon[®] (Sartorius)。在透析的过程中, 当含有结晶雷巴米特的水性悬浮液的 pH 低的时候, 由于聚集作用, 透析膜上的流动很低; 然而, 当 pH 高的时候, 雷巴米特被溶解, 因此含量被降低。因此, 希望在 pH 为 3 - 7, 优选 pH 4 - 7, 更优选 pH 5 - 7 的悬浮液中进行该透析程序。

当用透析机除去盐的时候, 结晶雷巴米特的水性悬浮液与作为添加剂的羟丙基甲基纤维素一起表现出令人惊讶地高透明度。因此, 有可能配制适合于即使在升高的温度下外貌也不发生变化的稳定滴眼液的悬浮液。

上述透析过程和分散 / 搅拌过程可以在每一个过程中单独进行或者结合进行; 或者分散 / 搅拌过程可以在透析过程之后进行; 或者相反透析过程可以在分散 / 搅拌过程之后进行。

该悬浮液通过透析过程被浓缩, 因此, 通过用纯净水稀释该浓缩的悬浮液可以制得浓度在 0.1 % (w/v) - 10 % (w/v), 优选 0.5 % (w/v) - 5 % (w/v) 中的任一浓度的结晶雷巴米特悬浮液。

此外, 本发明的发明人发现悬浮液中雷巴米特的晶体形状是通过上述方法控制的并且所形成的悬浮液的外观通过该方法得到了改进。

在悬浮液中可以优选给出长标距低于 1000nm, 短标距低于 60nm, 并且长标距与短标距之比不少于 4 的结晶雷巴米特。

例如, 当使用聚乙烯吡咯烷酮作为添加剂的时候, 通过上述制备

方法可以制备标准针状晶体的悬浮液，其具有少于 300nm 的长标距和低于 60nm 的短标距，优选约 200 nm 的长标距和约 40 nm 的短标距，并且长标距与短标距之比约为 5。并且该悬浮液表现出优选的分散性和良好的通过 0.2 μ m 过滤器的滤过率。此外，例如当使用羟丙基甲基纤维素作为添加剂的时候，通过上述制备过程可以制备规则的超针状晶体，其具有少于 1000nm 的长标距和低于 30nm 的短标距，优选少于 50nm-少于 1000 nm 的长标距和 5-20 nm 的短标距，并且长标距与短标距之比大于 7。并且当将该悬浮液与分散过程和透析过程结合的时候，可以给出具有非常高的透明度并且能够通过 0.2 μ m 过滤器的悬浮液。

例如，上面所制备的结晶雷巴米特的悬浮液可以含有通过盐酸与氢氧化钠的中和所制备的氯化钠，这使得有可能制备渗透压为约 1 的眼科悬浮液。当该悬浮液由于透析过程或其它过程而张力减退的时候；为了使其与泪液等张力，使用了通常使用于滴眼液中的氯化钠、氯化钾、甘露醇、甘油、山梨醇和 / 或葡萄糖，特别优选甘油。

通过加入 pH 调节剂例如酸，例如盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸和柠檬酸；或者碱，例如，氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、tromethanol (三 [羟甲基]氨基甲烷)、甲基葡胺和二乙醇胺来将该制剂的 pH 调节到 5-7，以至于可以降低对眼睛的刺激。

另外，可以进一步向该制剂中加入通常使用于滴眼液中的各种添加剂，例如缓冲剂、防腐剂（杀菌剂）、稳定剂等。缓冲剂的例子包括乙酸和醋酸盐例如醋酸钠、柠檬酸和柠檬酸盐；磷酸盐例如磷酸二氢钠，磷酸氢钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾等；氨基酸盐例如 ϵ -氨基己酸、谷氨酸钠等；硼酸和硼酸盐。

防腐剂的例子包括季铵盐例如苯扎氯铵、苯索氯铵等；阳离子化合物例如葡萄糖酸氯己定等，对羟基苯甲酸酯例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯等；醇类化合物例如氯丁醇、苯甲醇等；脱氢乙酸钠、乙基汞硫代水杨酸钠；等。

稳定剂的例子包括抗坏血酸和它的盐、生育酚、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、依地酸钠等。

本发明的眼科悬浮液还可以作为没有受到微生物污染的单剂量型（无防腐剂型）提供。

应该注意到，迄今为止，不可能制备出不需要再分散并且表现出

显著透明度的包括雷巴米特的水性眼科悬浮液。然而，首先，通过混合至少一种选自水溶性聚合物和表面活性剂的化合物、水性酸溶液例如盐酸和含有雷巴米特水溶性盐的水溶液来给出表现出 pH 1 – 3 的结晶雷巴米特的水性悬浮液；并且接下来，向所述的悬浮液中加入碱来调节该 pH；然后搅拌/分散该混合物并且通过透析方法除去盐分；最后有可能制备含有雷巴米特作为活性成分的水性眼科悬浮液，其是中性的至弱酸性并且不需要被再分散，具有有利的透明度和稳定性。根据本发明的方法，有可能通过过滤除菌来使该悬浮液无菌并且因此考虑到防腐剂活性成分不是必要的，这是很大的工业优势。另外，通过本发明的方法制备的雷巴米特水性眼科悬浮液有可能足够稳定而作为药物产品。

本发明的眼科悬浮液可以除去病人的视力模糊或者不舒适，因此将预期遭受干眼之苦的病人容易接受该悬浮液，并且本发明可以对医药领域提供巨大的贡献。

附图简述

图 1 显示了在 CLEARMIX[®] 分散后起始溶液的透射因数。

图 2 显示了在透射电子显微镜下，来自实施例 6 (1) 中所示的 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) HPMC [TC-5E] 的结晶雷巴米特的形状。

图 3 显示了在透射电子显微镜下，来自实施例 7 (1) 中所示的 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25 的结晶雷巴米特的形状。

图 4 显示了在透射电子显微镜下，来自实施例 13 中所示的 2 % (w/v) 雷巴米特 + 2 % (w/v) HPMC [TC-5E] 的结晶雷巴米特的形状。

实施本发明的最佳方式

在下文中，通过下面的实施例进一步描述了本发明，但是不应该认为受到这些实施例的限制。

在这些实施例中所应用的缩写如下：

羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Shin-Etsu Chemical Co., LTD, 级别: TC-5E) : HPMC (TC-5E) 或 TC-5E。

聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, BASF, 级别: Kollidon[®] 25) : PVP (K-25)。

聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, BASF, 级别: Kollidon[®] 17PF) : PVP

(K-I7PF)。

聚氧乙烯 [160]聚氧丙烯 [30]二醇(Pluronic® F68 [PF68], BASF, 级别: Lutrol F68): Pluronic® F68 或 PF68。

聚氧乙烯 [196]聚氧丙烯 [67]二醇(Pluronic® F127, Asahi Denka Co., LTD.): Pluronic® F127 或 PF127。

实施例 1

通过下列程序制备 1L 包括 2 % (w/v) 结晶雷巴米特的水性悬浮液。

使 12 ML 10 N 盐酸 (14.2 g, 0.12 mol)、68 mL 纯净水和 200mL 含有表 1 中所列的一些添加剂的水溶液 (添加剂的浓度是将被制备的希望的水性悬浮液产品的 5 倍) 混合来制备盐酸添加剂溶液。向 700 mL 通过将纯净水加入到 4.4g 氢氧化钠(0.11 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 20 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点, 一边用搅拌器(ROBOMICS®, TOKUSHU KIKI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波。然后, 将保持在 30-40℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到 6.0-6.5。通过将该液体的体积增加到 1L 而制备了含有 2 % (w/v) 结晶雷巴米特和添加剂的希望的水性悬浮液。该悬浮液包括约 0.7 % (w/v) 氯化钠(约 0.12 mol), 其是通过盐酸和氢氧化钠之间的中和形成的。

实施例 2

用搅拌器(ROBOMICS®, TOKUSHU KIKI KOGYO CO., LTD), 以 10,000 rpm, 对 800 ML 通过例子 1 的程序制备的含有 2 % (w/v) 结晶雷巴米特的水性悬浮液搅拌 10 分钟。

对实施例 1 和实施例 2 的评价

用激光衍射粒径分布分析仪(SALD 3000J, Shimadzu Corporation)测量在分散程序之前和之后的悬浮液的粒径。在超声波下,使用 0.2 % (w/v) HPC-SL 溶液作为分散介质,在用于分析的循环池中测量的粒径被称为“初级粒径”;而不在超声波下,使用纯净水作为分散介质,在间歇式电解池中测量的粒径被称为“次级粒径”。测量这两种粒径。次级粒径显示了与初级粒径相比更有效的悬浮液凝聚性。为了评价这些试样的透明度,用纯净水将 2 % (w/v)悬浮液稀释 10 倍(稀释成 0.2 % (w/v) 溶液),并且用分光光度计(Shimadzu Recording 分光光度计, UV-240)测量稀释溶液在 640nm 处的透射因数。

结果显示于表 1 中。含有再结晶体的不含添加剂的溶液的初级粒径是 1 μm , 并且次级粒径是约 7 μm 。当将 1 % (w/v) HPMC (TC-5E) 加入到含有再结晶体的不含添加剂的溶液中并且用 ROBOMICS®分散该混合物的时候,则初级粒径降低到 0.3 μm 并且次级粒径降低到 0.6 μm 。从这些结果,清楚地发现溶液中含有再结晶体的颗粒被凝聚。

向含有再结晶雷巴米特的悬浮液中加入了水性聚合物或表面活性剂,在 10 倍的稀释液(0.2 % (w/v) 溶液)中,与没有添加剂的溶液的情况相比,表现出显著改进的透明度。此外,含有水性聚合物或表面活性剂的悬浮液的初级粒径,在用 ROBOMICS®分散后,变得小于没有添加剂的悬浮液的粒径。

表 1.对实施例 1 和 2 中含有 2 % (w/v) 雷巴米特的水性悬浮液的评价

添加剂 *	结晶后的悬浮液 (在用 ROBOMICS®分散以前, 实施例1)			在用 ROBOMICS®分散以后的 悬浮液 (实施例2)		
	初级粒径 (μm)	次级粒径 (μm)	10倍稀释液 的透射因数 (%)	初级粒径 (μm)	次级粒径 (μm)	10倍稀释液 的透射因数 (%)
没有 **	1.0	6.7	0.1	0.34	0.62	0.1
Pluronic® F68	0.17	0.39	23.8	0.19	0.37	24.3
HPMC (TC-5E)	8.7	20.3	5.1	0.20	29.0	63.9
TC-5E+0.01%w/v 聚山梨醇酯 80	0.15	1.9	51.9	0.13	0.34	61.8
TC-5E+0.01%w/v Pluronic® F68	0.16	20.4	33.4	0.15	0.38	61.5
TC-5E+0.01% w/v Pluronic® F127	0.18	0.39	60.5	0.20	0.31	63.0
PVP (K25)	3.8	45.8	25.5	0.21	0.86	34.4
PVP (K25)+0.01%w/v 聚山梨醇酯 80	0.19	0.15	51.9	0.13	0.44	39.9
PVP (K25)+0.01%w/v Pluronic® F68	0.19	0.21	43.9	0.19	0.20	45.2
PVP (K25)+0.01%w/v Pluronic®F127	0.19	0.21	37.0	0.19	0.28	37.4

*当上述添加剂的浓度没有表示在上表中的时候,其意味着在制备该悬浮液之后,该浓度是 1 % (w/v) 。

**仅仅向用 ROBOMICS®分散的而没有任何添加剂的悬浮液加入 1 % (w/v) HPMC (TC-5E), 然后用 ROBOMICS®对其分散。

实施例 3

用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对 800 ML 通过实施例 1 的程序制备的含有 2 % (w/v) 结晶雷巴米特的水性悬浮液搅拌 30 分钟,其中转子以约 17,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 反转。用动态光散射粒径分析仪(Microtrac UPA and Otsuka Electronics Co., Ltd. ELS-8000)测量分散的悬浮液的平均粒径。在 640nm 处用分光光度计(Shimadzu Recording spectrophotometer, UV-240)测量用纯净水稀释 2 % (w/v) 溶液 10 倍所制备的溶液(0.2 % (w/v) 溶液)和原始溶液 2 % (w/v) 悬浮液的平均粒径来给出透射因数,并且结果显示于表 2 中。当使用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE

CO., LTD.)用于分散的时候,与使用 ROBOMICS[®]以 10,000 rpm 分散的悬浮液的情况相比,悬浮液的粒径变小并且透射因数显著增加。另外,分散的悬浮液变得可能通过 0.2 μm 过滤器被过滤。

表 2

分析项目 / 添加剂	1% (w/v) HPMC (TC-5E)	1% (w/v) PVPK 25	1% (w/v) TC-5E +0.01% (w/v) PF68	1% (w/v) PVPK 25 +0.01% (w/v) PF68
ELS8000的平均累计粒径 (nm)	135.6	111.9	133.9	113.8
Microtrac的50%D (UPA) (nm)	77.4	96.3	92.8	93.0
10倍稀释液在640nm处的透射因数 (%)	78.0	50.7	71.2	49.8
原始溶液在640nm处的透射因数 (%)	19.7	0.4	7.7	0.3
通过0.22 μm 25 Φ Millipore GV (PVDF) 过滤器的可过滤性	5 cc	5 cc	很难渗透的	1 cc
通过0.8/0.2 μm 32 Φ Pall Supor 过滤器的可过滤性	容易渗透的	容易渗透的	容易渗透的	容易渗透的

实施例 4

根据实施例 1 的程序对 1-4L 含有 2 % (w/v) 雷巴米特的水溶液进行结晶。通过与 1L 制剂的量成比例计算来安排每一种材料的量。另外,在结晶的过程中制备没有超声波处理的悬浮液。用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对所形成的包括 2 % (w/v) 雷巴米特的水性悬浮液进行分散,其中转子以约 18,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 反转。用动态光散射粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)测量分散的悬浮液的平均粒径。用分光光度计(Shimadzu 记录光谱仪,UV-240)测量用纯净水稀释 2 % (w/v) 溶液 10 倍所制备的溶液(0.2 % (w/v)溶液)和原始溶液 2 % (w/v)悬浮液的平均粒径来给出在 640nm 处的透射因数,并且结果显示于表 3 和图 1 中。

在结晶程序过程中加入了 HPMC (TC-5E)的产品,当在结晶的过程中暴露于超声波的时候,表现出增加的透明度和改进的过滤性。在 640nm 的透射因数与所加入的 HPMC (TC-5E)的浓度在 1 - 3 % (w/v) 的范围内成正比。

表3. 对实施例4中的含有2 % (w/v)雷巴米特的水性悬浮液的评价

添加剂	暴露于超声波	结晶时的批体积	分散时的批体积	分散时间 (min)	平均粒径 (nm)	在640nm处的透射因数 (%)		通过0.2 μ m 的滤过率
						原始溶液	10倍稀释液	
1%w/v TC-5E	否	1.5L	1L	50	105.5	16.2	76.0	有一点差
1%w/v TC-5E	是	4L	3L	150	95.2	21.6	79.6	好
2%w/v TC-5E	是	1.5L	1L	50	108.5	22.7	78.2	好
3%w/v TC-5E	是	1.5L	1L	50	103.8	35.7	85.1	好
1%w/v PVPK 25	否	1.5L	1L	50	88.8	1.8	62.1	非常好
1%w/v PVPK 25	是	4L	3L	150	88.7	2.4	65.1	非常好
2%w/v PVPK 25	是	1.5L	1L	50	87.0	5.3	70.3	非常好
3%w/v PVPK 25	是	1.5L	1L	50	90.4	3.4	65.2	非常好
2% PVP 17PF	是	1.5L	1L	50	96.4	0.6	54.7	有一点差
3% PVP 17PF	是	1.5L	1L	50	90.1	1.6	61.0	有一点差

实施例5

根据实施例4的程序,用透析机(Millipore, Pellicon[®] XL50)对通过用 CLEARMIX[®]分散制备的含有1 % (w/v) HPMC (TC-5E)作为添加剂的试样浓缩并且除去盐分。在透析后,向所形成的溶液中加入纯净水来再一次制备2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。就透析前和后的悬浮液,用动态光扫描粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)对它们的平均粒径(Z-平均粒径)进行测量,用分光光度计测量在640nm处2 % (w/v)悬浮液的透射因数,并且结果显示于表4中。

当用透析除去盐分的时候,粒径变小并且与我们的预期相反,它的透射因数显著增加。

表4.在透析之前和之后2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(包括1 % (w/v) HPMC [TC-5E])的平均粒径以及在640nm的透射因数

透析	平均粒径 (nm)	2 %w/v 悬浮液在640nm处的透射因数 (%)
之前	126	16.2
之后	104	45.0

实施例 6

使 12 mL 10 N 盐酸 (14.2 g, 0.12 mol)、68 mL 纯净水和 200mL 5 % (w/v) HPMC (TC-5E) 的水溶液混合来制备盐酸-HPMC (TC-5E) 溶液。向 700 mL 通过将纯净水加入到 4.4g 氢氧化钠(0.11 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 20 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点温度下, 一边用搅拌器(ROBOMICS[®], TOKUSHU KIKAI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波下。将保持在 30-40℃的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.0。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对所形成的包括雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转, 然后用透析机(Millipore, Pellicon[®]2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

由浓缩的并且除去盐分的试样制备不含等渗剂的试样和含有甘油作为等渗剂的试样。向每一种试样中加入纯净水来形成两种 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

(1) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) HPMC (TC-5E)

(2) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) HPMC (TC-5E) + 2.5 % (w/v)甘油

将这些试样中的每一种都分成 3 种溶液并且将它们储存在 4℃、60℃以及在循环条件下 (在 4℃ 12 个小时; 在 40℃ 12 个小时; 重复进行)。用动态光散射粒径分析仪 (Malvern Nano-ZS)测量它们的平均粒径 (Z-平均粒径), 并且用分光光度计测量这些 2 % (w/v)悬浮液在 640 nm 处的透射因数, 并且结果显示于表 5 中。

根据用透析除去盐分, 有可能显著地降低了被储存试样的粒径的扩大以及透射因数的降低。另外, 还有可能抑制由在 60℃下和在循环条件下储存所引起的凝胶。

当加入非离子等渗剂的时候, 粒径的扩大以及透射因数的降低都趋向于被抑制。

表 5. 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(包括 1 % (w/v) HPMC [TC-5E])的平均粒径以及在 640nm 的透射因数随时间的变化

	透析	等渗剂	平均粒径 (nm)		原始溶液的透射因数 (%)		在两个星期后的外观
			一个星期后	二个星期后	一个星期后	二个星期后	
在4℃下储存	否	否	165	177	11.6	11.2	没有改变
	是	否	123	125	32.3	30.5	没有改变
	是	甘油	125	125	33.1	30.7	没有改变
在60℃下储存	否	否	402	459	4.9	4.0	凝胶化的
	是	否	201	213	14.8	13.4	没有改变
	是	甘油	186	202	16.9	15.6	没有改变
在循环条件下储存	否	否	283	311	5.5	5.0	部分凝胶化的
	是	否	148	172	21.4	17.1	没有改变
	是	甘油	145	168	22.2	18.2	没有改变

起始时间的平均粒径(nm)

透析之前: 158 nm, 透析之后: 122 nm

实施例 7

使 12 ML 10 N 盐酸 (14.2 g, 0.12 mol)、68 mL 纯净水和 200mL 5 % (w/v) PVPK 25 水溶液混合来制备盐酸-PVPK 25 溶液。向 700 mL 通过将纯净水加入到 4.4g 氢氧化钠(0.11 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 20 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点温度下, 一边用搅拌器(ROBOMICS®, TOKUSHU KIKAI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波下。将保持在 30-40℃的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约

1.5. 将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.0。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) 对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 反转, 然后用透析机(Millipore, Pellicon[®] 2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

由浓缩的并且除去盐分的试样制备不含等渗剂的试样和含有甘油作为等渗剂的试样。向每一种试样中加入纯净水来形成两种 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

(1) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25

(2) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25 + 2.4 % (w/v) 甘油

实施例 8

使 12 mL 10 N 盐酸 (14.2 g, 0.12 mol)、68 mL 纯净水和 200 mL 5 % (w/v) PVPK 25 水溶液混合来制备盐酸- PVPK 25 溶液。向 700 mL 通过将纯净水加入到 4.4g 氢氧化钠(0.11 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 20 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点温度下, 一边用搅拌器(ROBOMICS[®], TOKUSHU KIKAI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波下。将保持在 30-40℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.0。

用透析机(Millipore, Pellicon[®] 2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分, 向其中加入纯净水以至于将溶液的体积恢复到约 900 mL。用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) 对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 反转。

由分散的试样制备不含等渗剂的试样和含有甘油作为等渗剂的试

样。向每一种试样中加入纯净水来形成两种 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

(1) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25

(2) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25 + 2.4 % (w/v) 甘油
通过 0.2 μ m 过滤器 (Supor[®], Nihon Pall Ltd.) 对所制备的试样除菌过滤。

实施例 9

使 24mL 10 N 盐酸 (28.4 g, 0.24 mol)、136 mL 纯净水和 400mL 含 10 % (w/v) HPMC (TC-5E) 的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 1400 mL 通过将纯净水加入到 8.8g 氢氧化钠(0.22 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 40 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点温度下, 一边用搅拌器(ROBOMICS[®], TOKUSHU KIKAI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波下。将保持在 30-40℃的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.0。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转, 然后用透析机(Millipore, Pellicon[®]2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

由浓缩的并且除去盐分的试样制备不含等渗剂的试样和含有甘油作为等渗剂的试样。向每一种试样中加入氢氧化钠溶液来将 pH 调节到 6.0, 然后加入纯净水来调节总量以制备两种 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

(1) 2 % (w/v) 雷巴米特+ 2 % (w/v) HPMC (TC-5E)

(2) 2 % (w/v) 雷巴米特+ 2 % (w/v) HPMC(TC-5E)+ 2.35 % (w/v) 甘油

通过 0.22 μ m 过滤器(STERIVEX[®] GP 0.22 μ m Filter, Millipore Japan)对所制备的试样除菌过滤。

实施例 10

使 12 ML 10 N 盐酸 (14.2 g, 0.12 mol)、68 mL 纯净水和 200mL 2.5 % (w/v) PVPK 25+2.5 % (w/v) HPMC (TC-5E)的混合物混合来制备盐酸-HPMC (TC-5E)-PVPK 25 溶液。向 700 mL 通过将纯净水加入到 4.4g 氢氧化钠(0.11 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 20 g 雷巴米特 (0.054 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

在冰点温度下, 一边用搅拌器(ROBOMICS[®], TOKUSHU KIKAI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌, 一边用 Ultrasonic Disrupter (TOMY UD201)将盐酸-添加剂溶液暴露于超声波下。将保持在 30-40℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点加入到该盐酸-添加剂溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.0。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转, 然后用透析机(Millipore, Pellicon[®]2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

由浓缩的并且除去盐分的试样制备不含等渗剂的试样和含有甘油作为等渗剂的试样。向每一种试样中加入纯净水来形成两种 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

(1) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 0.5 % (w/v) PVPK 25 + 0.5 % (w/v) HPMC [TC-5E]

(2) 2 % (w/v) 雷巴米特 + 0.5 % (w/v) PVPK 25 + 0.5 % (w/v) HPMC [TC-5E] + 2.4 % (w/v) 甘油

通过 0.22 μ m 过滤器(STERIVEX[®] GP 0.22 μ m Filter, Millipore Japan)对所制备的试样除菌过滤。

实施例 11

使 24ML 10 N 盐酸 (28.4 g, 0.24 mol)、136 mL 纯净水和 400mL 包括 3 % (w/v)HPMC (TC-5E) 的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 1400 mL 通过将纯净水加入到 8.8g 氢氧化钠(0.22 mol)中所制备的氢氧化钠水溶液中,加入 40 g 雷巴米特 (0.108 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特- HPMC (TC-5E) 溶液。

在冰点温度下, 用搅拌器(ROBOMICS®, TOKUSHU KIKI KOGYO CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌该盐酸- HPMC (TC-5E)。将保持在 30-40℃ 的氢氧化钠-雷巴米特- HPMC (TC-5E) 溶液一点一点加入到该盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到 5.5。

用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转。然后, 用透析机(Millipore, Pellicon® 2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

将甘油加入到残留物中以至于浓缩的并且除去盐分的试样变得几乎是等渗的。向该溶液中加入氢氧化钠溶液来将 pH 调节到 6.0, 然后加入纯净水来调节总量以制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

2 % (w/v) 雷巴米特+ 2 % (w/v) HPMC [TC-5E] + 2.35 % (w/v) 甘油

通过 0.22µm 过滤器(STERIVEX® GP 0.22 µm Filter, Millipore Japan)对所制备的试样除菌过滤。

实施例 12

将 24ML 10 N 盐酸 (28.4 g, 0.24 mol) 和 536 mL 纯净水混合来制备盐酸溶液。向 1400 mL 通过将 8.8g 氢氧化钠(0.22 mol)和 40g HPMC (TC-5E) 加入到纯净水中所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 40 g 雷巴米特 (0.108 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特- HPMC (TC-5E) 溶液。

在冰点温度下用搅拌器(ROBOMICS®, TOKUSHU KIKI KOGYO

CO., LTD)以 1400 rpm 的速度搅拌该盐酸溶液。将保持在 30-40℃ 的氢氧化钠-雷巴米特- HPMC (TC-5E) 溶液一点一点加入到该盐酸溶液中来沉淀结晶雷巴米特。在沉淀该晶体之后, 将搅拌速度提高到 3000 rpm 并且继续搅拌 20 分钟。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。将该溶液消泡, 然后向该消泡的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 6.0。

用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) 对所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 反转。然后, 用透析机(Millipore, Pellicon®2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

将甘油加入到残留物中以至于浓缩的并且除去盐分的试样变得几乎是等渗的。向该溶液中加入盐酸或氢氧化钠溶液来将溶液的 pH 调节到 6.0, 然后加入纯净水来调节总量以制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液。

2 % (w/v) 雷巴米特+ 2 % (w/v) HPMC [TC-5E] + 2.35 % (w/v) 甘油

通过 0.22µm 过滤器(STERIVEX® GP 0.22 µm Filter, Millipore Japan)对所制备的试样除菌过滤。

实施例 13

将 366 ML 10 N 盐酸(432 g, 3.66 mol)和 7.8 L 含有 7.67 % (w/v) HPMC (TC-5E)的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 21L 通过将纯净水加入到 132g 氢氧化钠 (3.3mol) 所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 600 g 雷巴米特 (1.62 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

使冷却到 10℃ 的盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液在 350 mL 安装了在线型搅拌器 (ROBOMICS®, TOKUSHU KIKA KOGYO CO., LTD) 的容器中循环。用 CLEARMIX® S-MOTION 将保持在 40-50℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点投入到 350 mL 容器中, 其中使转子以约 1,500 rpm 转动来沉淀结晶雷巴米特。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。向该晶体沉淀的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.75。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对 1L 所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 30 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转, 然后, 用透析机 (Millipore, Pellicon[®] 2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

用纯净水稀释由上述浓缩和除去盐分所形成的试样来制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(2 % (w/v) 雷巴米特 + 2 % (w/v) HPMC [TC-5E])。

测量了所形成的悬浮液在 640nm 的透射因数, 并且用动态光散射粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)测量了它们的平均粒径(Z-平均粒径)。

表 6.平均粒径和 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液的在 640 nm 处的透射因数

平均粒径 (nm)	2 % (w/v)悬浮液的在 640 nm 处的透射因数 (%)
92.5	50.4

实施例 14

将 373 ML 10 N 盐酸(440 g, 3.73 mol)和 14.8 L 含有 4 % (w/v) HPMC (TC-5E)的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 14L 通过将纯净水加入到 134g 氢氧化钠 (3.35mol) 所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 600 g 雷巴米特 (1.62 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

将冷却到约 10℃ 的盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液和保持在 50-60℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液以相同的添加速度投入到 350 mL 安装了搅拌器 (ROBOMICS[®], TOKUSHU KIKA KOGYO CO., LTD)的容器中, 其中转子以约 10, 000 rpm 旋转来生产含有结晶雷巴米特的悬浮液。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。向该晶体沉淀的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.75。

用 CLEARMIX[®] W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对 3L 所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 60 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 反转, 然后, 用透析机 (Millipore, Pellicon[®] 2 mini)浓缩该溶液并且除去盐分。

用纯净水稀释由上述浓缩和除去盐分所形成的试样来制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(2 % (w/v) 雷巴米特 + 2 % (w/v) HPMC [TC-5E])。

测量了所形成的悬浮液在 640nm 的透射因数, 并且用动态光散射粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)测量了它们的平均粒径(Z-平均粒径)。

表 7. 平均粒径和 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液的在 640 nm 处的透射因数

平均粒径 (nm)	2 % (w/v) 悬浮液的在 640 nm 处的透射因数 (%)
104.2	62.5

实施例 15

将 61ML 10 N 盐酸(72 g, 0.61 mol)和 1.3 L 含有 7.67 % (w/v) HPMC (TC-5E)的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 3.5L 通过将纯净水加入到 22g 氢氧化钠 (0.55mol) 所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 100 g 雷巴米特 (0.27 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

使冷却到约 10℃ 的盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液在 350 mL 安装了在线型搅拌器 (ROBOMICS®, TOKUSHU KIKI KOGYO CO., LTD) 的容器中循环。用 CLEARMIX® S-MOTION 将保持在 40-50℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液投入到 350 mL 容器中, 其中使转子以约 12,000 rpm 转动来沉淀结晶雷巴米特。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。向该晶体沉淀的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.75。

用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对 3L 所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 60 分钟, 其中转子以约 18,000 rpm 旋转并且筛子以约 16,000 rpm 转动, 然后, 用透析机 (Millipore, ProFlux® M12)浓缩该溶液并且除去盐分。

用纯净水稀释由上述浓缩和除去盐分所形成的试样来制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(2 % (w/v) 雷巴米特 + 2 % (w/v) HPMC [TC-5E])。

测量了所形成的悬浮液在 640nm 的透射因数, 并且用动态光散射

粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)测量了它们的平均粒径(Z-平均粒径)。

表 8.平均粒径和 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液的在 640 nm 处的透射因数

平均粒径 (nm)	2 % (w/v)悬浮液的在 640 nm 处的透射因数 (%)
91.2	80.0

实施例 16

将 183ML 10 N 盐酸(216 g, 1.83 mol)和 3.9 L 含有 7.67 % (w/v) HPMC (TC-5E)的水溶液混合来制备盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液。向 10.5L 通过将纯净水加入到 66g 氢氧化钠 (1.65mol) 所制备的氢氧化钠水溶液中, 加入 300 g 雷巴米特 (0.81 mol) 并且通过加热来溶解以形成氢氧化钠-雷巴米特溶液。

使冷却到约 10℃ 的盐酸- HPMC (TC-5E) 溶液在其内侧是 L-形腔室的硅块中循环。将保持在 40-50℃ 的氢氧化钠-雷巴米特溶液一点一点投入到该块中来沉淀结晶雷巴米特。在完成结晶化之后, 该溶液的 pH 为约 1.5。向该晶体沉淀的溶液中加入 5 N 氢氧化钠来将 pH 调整到约 5.75。

用 CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.)对 3L 所形成的包含雷巴米特的水性悬浮液分散 60 分钟, 其中转子以约 18, 000 rpm 旋转并且筛子以约 16, 000 rpm 转动, 然后, 用透析机 (Millipore, ProFlux® M12)浓缩该溶液并且除去盐分。

用纯净水稀释由上述浓缩和除去盐分所形成的试样来制备 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液(2 % (w/v) 雷巴米特 + 2 % (w/v) HPMC [TC-5E])。

测量了所形成的悬浮液在 640nm 的透射因数, 并且用动态光散射粒径分析仪(Malvern Nano-ZS)测量了它们的平均粒径(Z-平均粒径)。

表 9.平均粒径和 2 % (w/v) 雷巴米特悬浮液的在 640 nm 处的透射因数

平均粒径 (nm)	2 % (w/v)悬浮液的在 640 nm 处的透射因数 (%)
110.7	62.7

测试 1

用 Beckman L7-Ultracentrifuge (50, 000 rpm, for 60 minutes, 10 °C)对上述实施例 6 (1) 和实施例 7 (1)的试样超离心来沉淀细晶粒。在用纯净水对其冲洗后, 再次进行相同的操作。除去上层清液并且在 40 °C将所形成的沉淀物空气干燥 4 天。

测量干燥的细晶粒的 X-射线衍射光谱、IR 光谱和 DTA-TG 光谱。干燥细晶粒的光谱与在 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD 的第二工厂中所制备的并且被用于治疗胃溃疡和胃炎活性成分的光谱相同。这些结果表明, 本发明中所给出的细微粒晶体具有与用于治疗胃溃疡和胃炎的普通活性成分相同的晶体形状。

测试 2

用透射电子显微镜测量了上述实施例 6 (1) 和实施例 7 (1)的试样的晶体形状 (图 2, 图 3)。当用透射电子显微镜观察上述实施例 6 (1) 中的 2% (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) HPMC [TC-5E]的时候, 所形成的晶体的晶体形状是长标距不少于 300nm 至少于 1000nm, 短标距为约 15nm, 并且长标距与短标距之间的比例大于 20 的规则超-针状晶体。当形成这样的超-针状晶体的时候, 预计所获得的悬浮液将具有高的透明度。

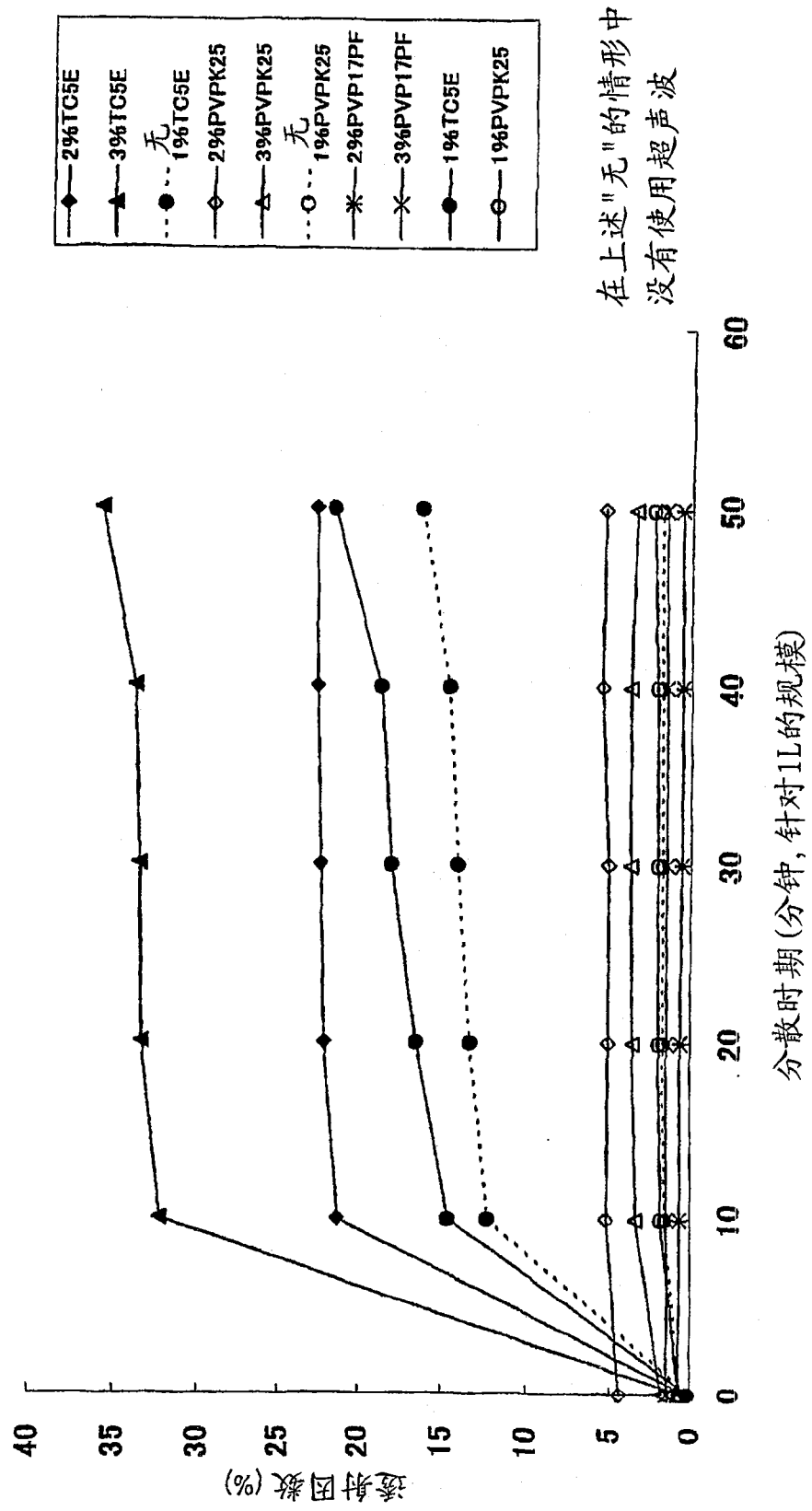
当用透射电子显微镜观察上述实施例 7 (1)中的 2% (w/v) 雷巴米特 + 1 % (w/v) PVPK 25 的时候, 所形成的晶体的晶体形状是长标距为约 200nm, 短标距为约 40nm, 并且长标距与短标距之间的比是约 5 的规则针状晶体。当形成这样的超-针状晶体的时候, 预计所获得的悬浮液将具有高分散性和通过 0.2 μ m 过滤器的优异过滤性。

测试 3

用透射电子显微镜测量了上述实施例 13 的试样的晶体形状 (图 4)。当用透射电子显微镜观察上述实施例 13 中的 2% (w/v) 雷巴米特

+ 2 % (w/v) HPMC [TC-5E]的时候, 所形成的晶体的晶体形状是长标距不少于 50nm 至少于 400nm, 短标距约 15nm, 并且长标距与短标距之间的比例大于 8 的规则超-针状晶体。当形成这样的超-针状晶体的时候, 预计所获得的悬浮液将具有高的透明度和通过 0.2 μm 过滤器的优异过滤性。

在透明混合分散体后原溶液的透射因数
(%在640nm处)



在上述"无"的情形中
没有使用超声波

图 1

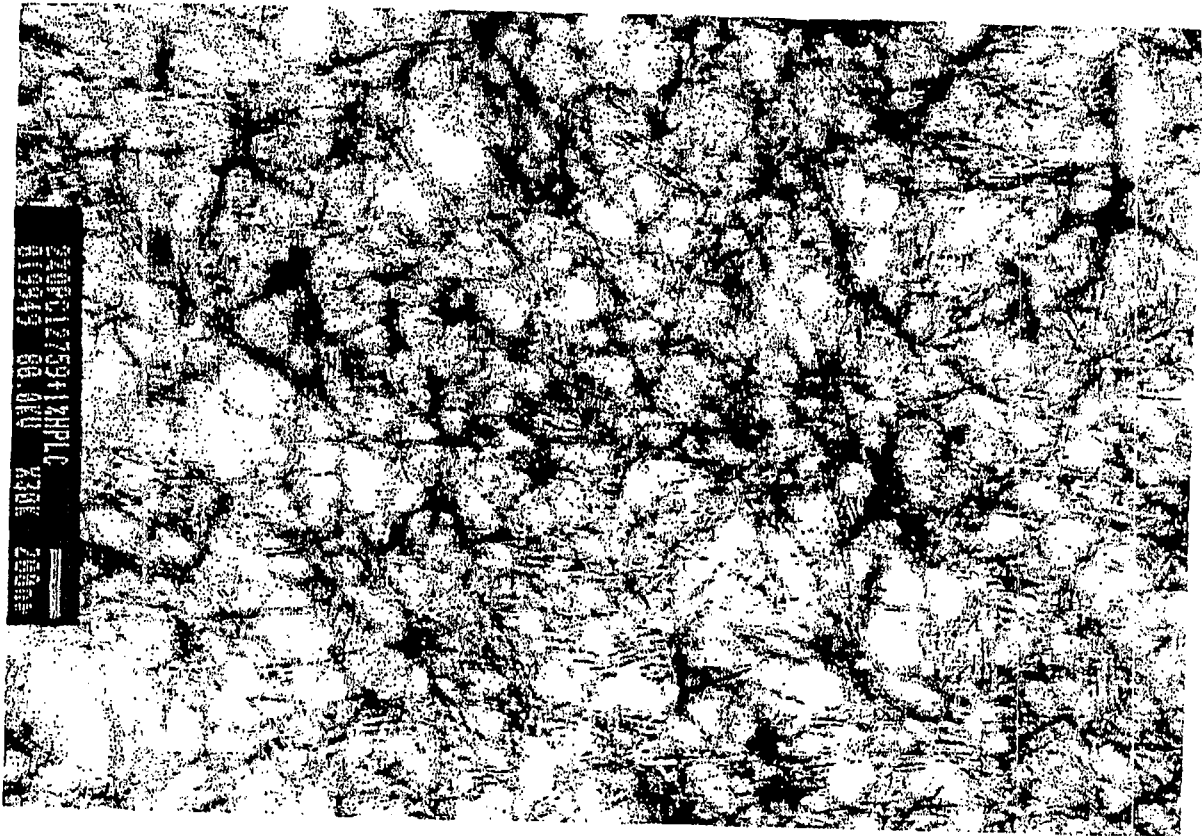


图 2

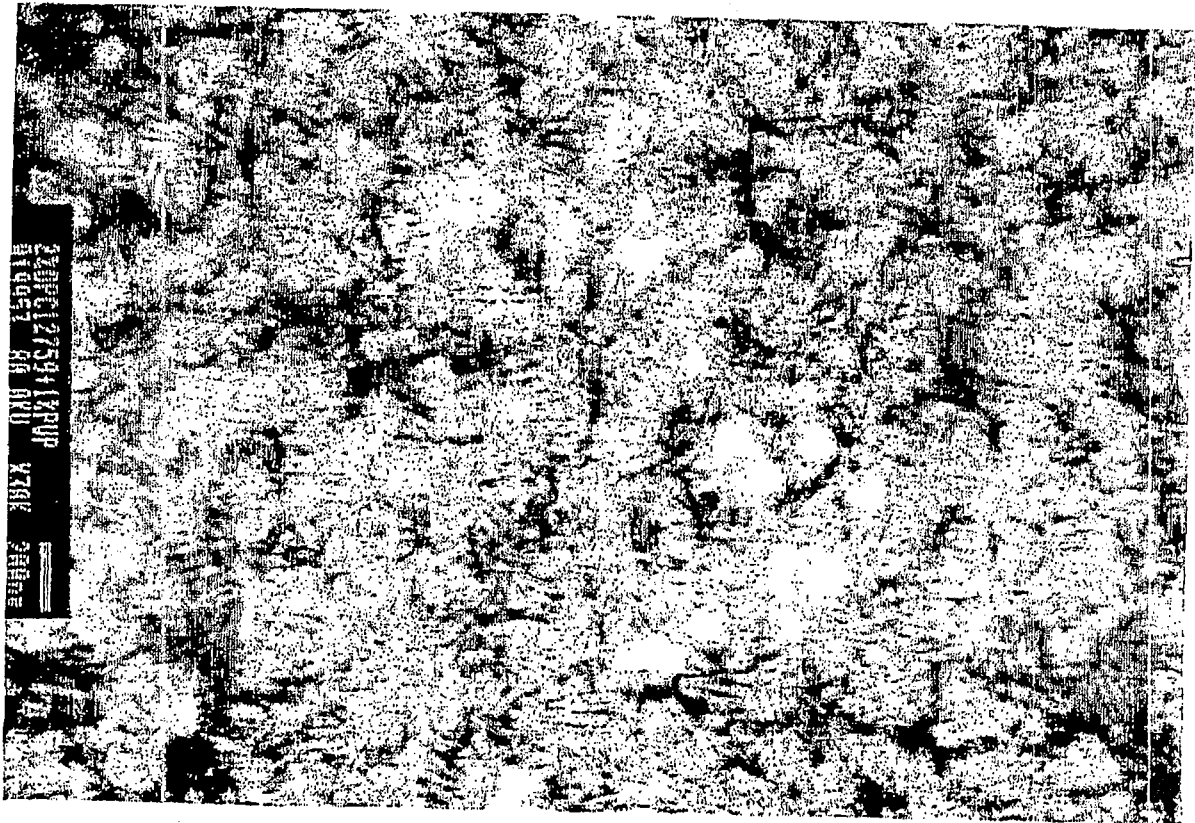


图 3

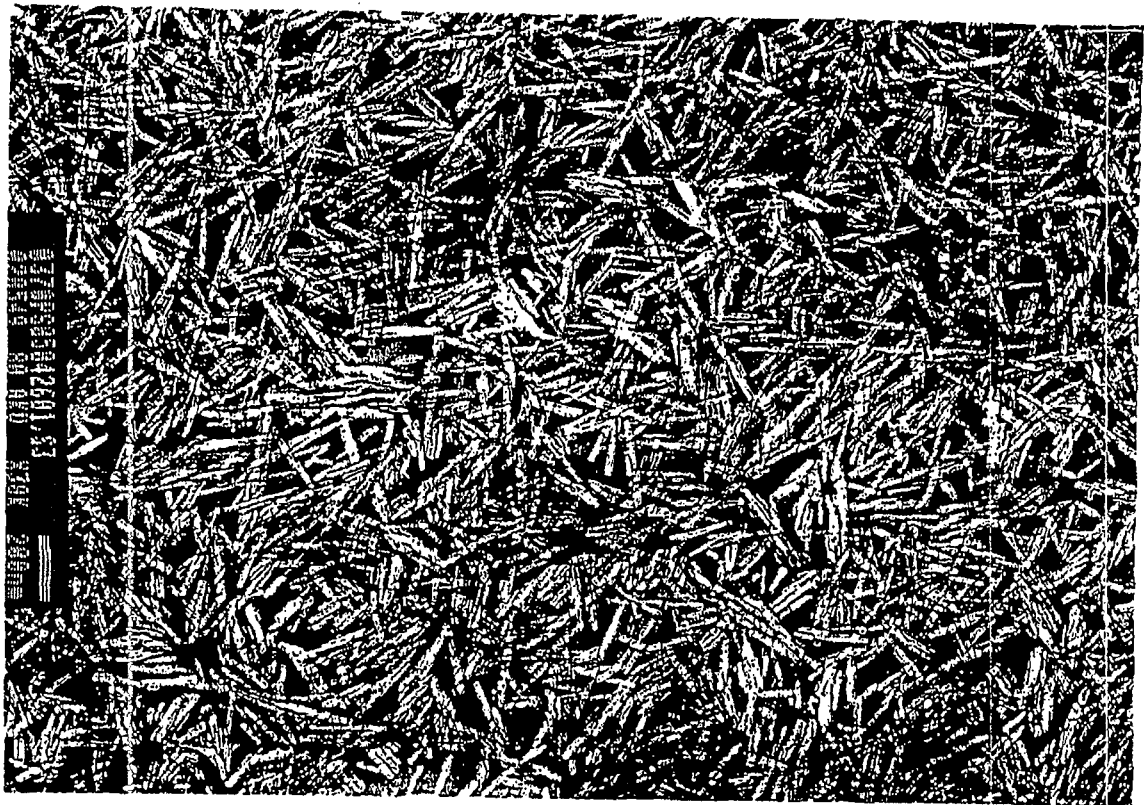


图 4