

[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 01820221.7

[51] Int. Cl.

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100528232C

[22] 申请日 2001.12.5 [21] 申请号 01820221.7
[30] 优先权
[32] 2000.12.7 [33] EP [31] 00126829.1
[86] 国际申请 PCT/EP2001/014254 2001.12.5
[87] 国际公布 WO2002/045692 英 2002.6.13
[85] 进入国家阶段日期 2003.6.6
[73] 专利权人 尼科梅德有限责任公司
地址 德国康斯坦茨
[72] 发明人 R·迪特里希 R·林德
[56] 参考文献
DE19925710A 2000.12.14
CN1361683A 2002.7.31
审查员 田晓明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 孟凡宏

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

包含酸不稳定活性成分的混悬液形式的药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及药物技术的领域,描述了一种包含酸不稳定活性成分,特别是酸不稳定的质子泵抑制剂的混悬液形式的药物制剂。本发明还涉及该混悬液的制备方法。该混悬液特别适用于将酸不稳定活性成分给药于服用固体剂型如片剂或胶囊时有困难的人。

1. 一种用于酸不稳定活性成分口服给药的液体形式的药物制剂，其中多个独立活性成分单元被分散于一种由一种或多种药用赋形剂所组成的浓稠基质中，其中所说的酸不稳定活性成分选自酸不稳定质子泵抑制剂、酸不稳定质子泵抑制剂与碱形成的盐以及酸不稳定质子泵抑制剂与碱形成的盐的水合物，该活性成分存在于在由包含至少一种固体石蜡和一种或多种选自脂肪醇、甘油三酯和脂肪酸酯的物质的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中，其中所述基质是水性的且存在至少一种作为赋形剂的选自黄原胶、取代的纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、片状硅酸盐、海藻酸盐和海藻酸的增稠剂，且其中存在交联聚乙烯吡咯烷酮或微晶纤维素作为赋形剂。

2. 一种用于酸不稳定活性成分口服给药的液体形式的药物制剂，其中多个独立活性成分单元被分散于一种由一种或多种药用赋形剂所组成的浓稠基质中，其中所说的酸不稳定活性成分选自酸不稳定质子泵抑制剂、酸不稳定质子泵抑制剂与碱形成的盐以及酸不稳定质子泵抑制剂与碱形成的盐的水合物，该活性成分存在于 i) 由包含至少一种脂肪醇和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中, ii) 由包含至少一种甘油三酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中或 iii) 由包含至少一种脂肪酸酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中，其中所述基质是水性的且存在至少一种作为赋形剂的选自黄原胶、取代的纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、片状硅酸盐、海藻酸盐和海藻酸的增稠剂，且其中存在交联聚乙烯吡咯烷酮或微晶纤维素作为赋形剂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其是一种易于应用的混悬液。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中存在两种或多种不同增稠剂的混合物。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中以该易于应用的制剂为基础，增稠剂的比例为 0.1 至 10% 重量。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中还存在选自香料、

矫味剂、缓冲剂、防腐剂或乳化剂的赋形剂。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中酸不稳定的活性成分为泮托拉唑钠倍半水合物、(-)-泮托拉唑钠倍半水合物、奥美拉唑、奥美拉唑镁或埃索美拉唑。

8. 如权利要求 7 所述的药物制剂，其中存在作为酸不稳定的活性成分的是泮托拉唑、泮托拉唑的盐、泮托拉唑或其盐的溶剂化物。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中独立活性成分单元是微球。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其中交联聚乙烯吡咯烷酮与独立活性成分单元的重量比是 1:1 至 0.5:1。

11. 如权利要求 3 所述的药物制剂，其中以易于应用的混悬液为基础，微晶纤维素的应用比例为 0.5 至 5%重量。

12. 如权利要求 1 或 2 所述的药物制剂，其具有的粘度用转动粘度计测得为低于 500 mPa.s。

13. 一种包含如权利要求 1 所述的制剂的用于将酸不稳定活性成分进行口服给药的剂型，其中该制剂存在于一种适于口服给药的容器中。

包含酸不稳定活性成分的混悬液形式的药物制剂

技术领域

本发明涉及药物技术的领域，描述了一种包含酸不稳定活性成分，特别是酸不稳定的质子泵抑制剂的混悬液形式的新型药物制剂。本发明还涉及制备该混悬液的方法。该混悬液特别适用于将酸不稳定活性成分给药于在服用固体剂型如片剂或胶囊剂时有困难的动物或人。

背景技术

一般包衣的口服剂型是已知的，例如带有肠包衣的包含酸不稳定活性成分的片剂或小丸，其中所说的肠包衣在通过胃后会在肠的碱性介质中迅速溶解。该类酸不稳定活性成分的一个实例包括酸不稳定的质子泵抑制剂 (H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂)，特别是吡啶-2-基甲基亚硫酸基-1H-苯并咪唑，例如这些在例如 EP-A-0 005 129、EP-A-0 166 287、EP-A-0 174 726 和 EP-A-0 268 956 中所公开的物质。因为其 H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶-抑制作用，它们在治疗由于胃酸分泌增加而导致的疾病时是很重要的。在这类物质中已经可以商业获得的活性成分的实例有 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 奥美拉唑)、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 泮托拉唑)、2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 兰索拉唑) 和 2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 雷贝拉唑)。

因为它们在中性、并且特别是酸性环境中十分易于分解，同时还产生颜色很深的分解产物，所以在这种情况下用于口服制剂时必须保护活性成分不受酸的作用。因为吡啶-2-基甲基亚硫酸基-1H-苯并咪唑非常酸不稳定，所以其还必须以其碱盐的形式或与碱性物质一起在片剂

核心或小丸中被进行加工，其中所说的碱盐的形式例如钠盐。由于其内部的碱性介质，所以就产生了该肠包衣从其内部部分或甚至完全溶解的问题，因为适于肠包衣的物质是这些具有游离羧基的物质，所以该游离羧基促进了该活性成分的分解。因此，在肠包衣和该碱性的片剂核心或小丸之间必须提供一种封闭的中间层(包底衣)。EP-A-0 244 380 建议在使用肠衣层前，用至少一种可溶解于水或在水中可迅速崩解的并且由非酸性的惰性可药用物质所组成衣层对该包含该活性物质和碱性化合物或碱盐的核进行包衣。该中间层或中间层们作为 pH 缓冲区域，在该区域中从外面扩散进来的氢离子能够与从该碱性核向外扩散出来的氢氧根离子进行反应。为了增加该中间层的缓冲能力，建议向该中间层(中间层们)中加入缓冲物质。通过这种处理，实际上可以获得具有适当稳定性的制剂。但是，为了避免在即使仅仅发生轻微分解时也会发生的不雅观变色而需要相对较厚的中间层。此外，在生产过程中，必须进行相当大的努力才能避免水分的痕迹。

证明固体剂型如胶囊或片剂的给药对吞咽有困难的动物或人如例如老年人和小孩而言尤其成问题。

W094/25070 描述了一种用于治疗动物与胃酸有关的病症的包含质子泵抑制剂的糊剂形式的口服药物制剂。对于这种目的而言，将包含质子泵抑制剂的肠包衣颗粒(如片剂或球)与干胶凝剂进行混合，然后在给药前将这种混合物立即与水进行混合，或者将该肠颗粒与钾盐或钙盐进行混合，然后在给药前立即与一种聚合胶凝剂的低粘度溶液进行混合。一种供选择性的建议是在给药前将该进行了包衣的颗粒立即与温度敏感性聚合形式的胶凝剂的低密度溶液进行混合，然后小心对该溶液进行加热。但是，这里所述的制剂对使用者而言有一个缺点，即该糊剂必须在给药前立即进行制备。

US 5, 708, 017 和 W000/50038 描述了一种用于治疗人和动物与胃酸有关的病症的易于应用的并包含奥美拉唑的糊剂形式的口服药物制剂。这种糊剂形式的制剂包含奥美拉唑、碱化剂、增稠剂和疏水的油性赋形剂。该疏水的油性赋形剂包含植物油和中链长度脂肪酸的甘油

三酯或中链长度脂肪酸的丙二醇二酯。根据 W000/50038, 这些制剂是稳定的, 并且可被用于填充注射器, 其然后可被直接用来将活性成分给予动物。

本发明的描述

本发明的目的是要提供一种用于将酸不稳定活性成分口服给药的可以用不太复杂的技术来进行制造的液体(在下文中也被称为混悬液), 其是稳定的并且对水分不敏感, 同时对活性成分的传递表现出良好的控制性。应当能制造出易于应用的混悬液。本发明的另一个目的也是提供提供一种用于酸不稳定活性成分的口服给药的混悬液, 在这种情况下不必用肠衣来对该酸不稳定活性成分进行保护。

现在已经令人吃惊地发现, 这一目的可以通过一种药物制剂来实现, 在这种药物制剂中, 其中多个独立活性成分单元被分散于一种由一种或多种药用赋形剂所组成的浓稠基质中, 其中所说的酸不稳定活性成分存在于在由包含至少一种固体石蜡和一种或多种选自脂肪醇、甘油三酯和脂肪酸酯的物质的混合物所组合成的骨架中的独立活性成分单元中。

因此, 本发明涉及一种药物制剂, 其中多个独立活性成分单元被分散于一种由一种或多种药用赋形剂所组成的凝胶状基质中, 其中所说的酸不稳定活性成分存在于在由包含至少一种固体石蜡和一种或多种选自脂肪醇、甘油三酯和脂肪酸酯的物质的混合物所组合成的骨架中的独立活性成分单元中。

本发明进一步涉及一种用于酸不稳定活性成分口服给药的混悬液形式的药物制剂, 其中多个独立活性成分单元被分散于由一种或多种药用赋形剂所组成的凝胶状基质中, 其中所说的酸不稳定活性成分存在于 i) 由包含至少一种脂肪醇和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中, ii) 由包含至少一种甘油三酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中或 iii) 由

包含至少一种脂肪酸酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中的独立活性成分单元中。

根据本发明，该剂型可以是粉末形式或重组物的形式，这也就是说组分可以是干混合物的形式。在使用前立即将该重组物的粉末与水进行混合，然后必须在特定的时间期限内将其用掉。本发明的剂型优选地是易于应用的混悬液。

本发明的药物制剂可以用不太复杂的技术来进行制造。使用肠衣和中间层的技术复杂的方法是不必要的。此外，观察到由该混悬液所进行的活性成分传递的可控性良好。令人吃惊地是，观察到这种易于应用的混悬液具有良好的物理和化学稳定性。

从权利要求可以明显看出另外的主题物质。

用于本发明目的的数目众多的独立活性成分单元(在下文中也被称为制剂)包含许多个体单元，其中至少一种活性成分颗粒，优选地是多种活性成分颗粒存在于由包含至少一种固体石蜡和一种或多种选自脂肪醇、甘油三酯和脂肪酸酯的物质的混合物所组成的骨架中。多种活性成分颗粒优选地存在于 i) 由包含至少一种脂肪醇和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中，ii) 由包含至少一种甘油三酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中或 iii) 由包含至少一种脂肪酸酯和至少一种固体石蜡的混合物所组成的骨架中。该活性成分优选地以基本均匀分布在该骨架中的形式存在，特别是以均匀地分散或溶解于该骨架中的形式存在。该活性成分单元优选地是微球。

本发明的活性成分单元尤其是以高稳定性、可以通过粒度和骨架的组成来进行控制的活性物质的释放、良好的流动性、良好的可加工性和活性成分的均匀传递为特征的。特别值得一提的是，本发明的活性成分单元可以在混悬液基质中进一步被加工成混悬液而不会丧失其所具有的功能性(如掩味、抗胃液、缓释)。

各独立单元的粒度有利地小于或等于 2 mm, 优选 50-800 μm , 特别优选 50-700 μm 并且十分特别优选 50-600 μm 。优选粒度为 50-500 μm 的微球, 特别优选粒度为 50-400 μm 的微球。尤其优选形态单一的粒度为 50-400 μm 的微球, 特别优选 50-200 μm 的粒度。

本发明意义上的酸不稳定活性成分的实例是酸不稳定的质子泵抑制剂。

特别可被提及的本发明意义上的酸不稳定质子泵抑制剂 (H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂) 是取代的吡啶-2-基甲基亚硫酸基-1H-苯并咪唑例如在 EP-A-0 005 129、EP-A-0 166 287、EP-A-0 174 726、EP-A-0 184 322、EP-A-0 261 478 和 EP-A-0 268 956 中所公开的这些物质。这些在本发明中作为优选的物质而被提及的有 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3, 5-二甲基-2-吡啶基) 甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 奥美拉唑)、5-二氟甲氧基-2-[(3, 4-二甲氧基-2-吡啶基) 甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 泮托拉唑)、2-[3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶基] 甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 兰索拉唑) 和 2-[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基] 甲基亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (INN: 雷贝拉唑)。

在 DE-A 35 31 487、EP-A-0 434 999 和 EP-A-0 234 485 中公开了另外的酸不稳定的质子泵抑制剂, 例如取代的苯基甲基亚硫酸基-1H-苯并咪唑、环庚基吡啶-9-基亚硫酸基-1H-苯并咪唑或吡啶-2-基甲基亚硫酸基噻吩并咪唑。可被提及的实例有 2-[2-(N-异丁基-N-甲基氨基) 苄基亚硫酸基] 苯并咪唑 (INN: 来明拉唑) 和 2-(4-甲氧基-6, 7, 8, 9-四氢-5H-环庚烷 [b] 吡啶-9-基亚硫酸基)-1H-苯并咪唑 (INN: nepaprazole)。

该酸不稳定的质子泵抑制剂是手性化合物。“酸不稳定的质子泵抑制剂”的定义还包括该酸不稳定质子泵抑制剂的纯旋光对映体以及其以任何混合比例存在的混合物。可被提及的可作为实例的纯旋光对映体有 5-甲氧基-2-[(S)-[(4-甲氧基-3, 5-二甲基-2-吡啶基) 甲基] 亚硫

酰基]-1H-苯并咪唑(I N N: 埃索美拉唑(esomeprazole))和(S)-泮托拉唑[(-)-泮托拉唑]。

此外,该酸不稳定质子泵抑制剂还可以以该类形式存在或可以优选地以与碱形成的盐的形式存在。可被提及的盐的实例有钠盐、钾盐、镁盐或钙盐。如果该酸不稳定的质子泵抑制剂以结晶的形式被分离出来,则其可以包含可变数量的溶剂。因此,酸不稳定质子泵抑制剂的定义根据本发明还代表该酸不稳定质子泵抑制剂及其盐的所有的溶剂化物,特别是它们所有的水合物。这种酸不稳定质子泵抑制剂与碱形成的盐的水合物在例如 W091/19710 中进行了公开。

可被提及的特别优选的酸不稳定质子泵抑制剂有泮托拉唑钠倍半水合物(=泮托拉唑钠 $\times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$)、(-)-泮托拉唑钠倍半水合物、泮托拉唑镁二水合物、奥美拉唑镁、奥美拉唑和埃索美拉唑。

该脂肪醇优选地是具有 10-30 个碳原子的直链的、饱和或不饱和的伯醇。优选具有 10 至 18 个碳原子的直链伯醇。可被提及的脂肪醇的实例有鲸蜡醇、肉豆蔻醇、月桂醇或硬脂醇,优选鲸蜡醇。如果需要的话,还可以使用脂肪醇的混合物。

该甘油三酯是三个羟基基团都被羧酸所酯化的甘油。该羧酸优选地是具有 8 至 22 个碳原子的一元羧酸,优选天然存在的酸。在这种情况下该酸可以是不同的羧酸或优选地是相同的羧酸。可被提及的实例有三硬脂酸酯、三棕榈酸酯并且特别优选三肉豆蔻酸酯(这些甘油三酯分别可以以 Dynasan 118、116 和 114 的名称从商业上获得)。如果需要的话,还可使用甘油三酯的混合物。

该脂肪酸酯是醇与脂肪酸所形成的酯。在这种情况下中的醇优选地是具有 10 至 30 个碳原子的直链饱和或不饱和伯醇,其优选地具有 12 至 18 个碳原子。所说脂肪酸优选地是具有 8 至 22 个碳原子的一元羧酸,其特别优选地具有 12 至 18 个碳原子,优选天然存在的羧酸。本发明优选的脂肪酸酯具有高于 30°C 的熔点。可被提及的脂肪酸酯的实例有

十六烷基棕榈酸酯,其可以由商业途径获得,例如可以买到名称为 Cutina® CP 的产品。如果需要的话,还可以使用脂肪酸酯的混合物。

固体石蜡优选地是石蜡 (paraffinum solidum) (微晶蜡)。还可以选择使用例如地蜡。如果需要的话,还可使用混合物。

如果需要的话,在独立活性成分单元中的混合物可以包括一种或多种其它的适宜药用的赋形剂。可被作为实例的可提及的其它适宜赋形剂有聚合物、甾醇和碱性化合物。

可被提及的聚合物的实例有聚维酮(例如得自 BASF 的 Kollidon® 17、30 和 90)、乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物和聚醋酸乙烯酯。可被提及的其它聚合物有纤维素醚[如,例如甲基纤维素、乙基纤维素 (Ethocel®)和羟丙基甲基纤维素]、纤维素酯[如邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、偏苯三酸醋酸纤维素 (CAT)、羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP50 和 HP55)或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)]、异丁烯酸/甲基异丁烯酸酯共聚物或异丁烯酸/乙基异丁烯酸酯共聚物 (Eudragit®)。该共聚物优选地是聚维酮或乙基纤维素。如果需要的话还可使用聚合物的混合物。其可以通过例如添加适宜的聚合物来影响该独立活性成分单元的药学性质(例如影响活性成分的传递)。

所说的甾醇优选地是植物甾醇或动物甾醇。可被提及的植物甾醇的实例有麦角甾醇、豆甾醇、谷甾醇、菜子甾醇和菜油甾醇。可被提及的动物甾醇的实例有胆固醇和羊毛甾醇。如果需要的话还可使用甾醇的混合物。

适宜碱性化合物的实例有无机碱盐如碳酸铵和碳酸钠、脂肪酸的盐如硬脂酸钠、胺如葡甲胺、二或三乙胺和三(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)或脂肪胺如硬脂胺。优选硬脂胺和硬脂酸钠。向独立单元中的混合物中加入碱性化合物可以产生特别稳定的制剂并且可防止可能发生的变色问题。

在独立活性成分单元中活性成分的比例(以重量百分比进行表示)有利地是1-90%。活性成分的比例优选地为2-70%,特别优选5-40%,尤其优选地为10-20%。在独立活性成分单元中脂肪醇的比例有利地是10-70%,优选地为20-70%,特别优选地为20-60%并且尤其优选地为30-60%。在独立活性成分单元中的甘油三酯的比例有利地为10-70%,优选地为20-70%,特别优选地为20-60%并且尤其优选地为30-60%。在独立活性成分中脂肪酸酯的比例有利地是10-70%,优选地为20-70%,特别优选地为20-60%并且尤其优选地为30-60%。固体石蜡的比例有利地为10-70%,优选地为20-60%并且特别优选地为30-60%。如果存在的话,在独立活性成分单元中的聚合物比例得当地为1-25%,优选地为1-10%,特别优选地为5-10%。如果存在的话,甾醇的比例得当地为1-10%,优选地为1-5%。如果存在的话,碱性化合物的比例为0.05-5%,优选地为0.1-1%。

本发明优选的独立活性成分单元由2-70%的活性成分、10-60%的脂肪醇、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-2%的碱性化合物所组成。本发明进一步优选的独立活性成分单元由2-70%的活性成分、10-60%的甘油三酯、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-2%的碱性化合物所组成。本发明其它优选的独立活性成分单元由2-70%的活性成分、10-60%的脂肪酸酯、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-2%的碱性化合物所组成。

本发明特别优选的独立活性成分单元由5-40%的活性成分、20-60%的脂肪醇、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-1%的碱性化合物所组成。本发明进一步特别优选的独立活性成分单元由5-40%的活性成分、20-60%的甘油三酯、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-1%的碱性化合物所组成。本发明其它特别优选的独立活性成分单元由5-40%的活性成分、20-60%的脂肪酸酯、10-60%的固体石蜡、1-15%的聚合物和0.1-1%的碱性化合物所组成。

本发明活性成分单元的实例包含5-40% 泮托拉唑钠倍半水合物、10-40% 鲸蜡醇、5-60% 固体石蜡、1-5% 聚合物和0.1-0.2% 碱性化合

物。本发明另一个活性成分单元的实例包含 5-40% 泮托拉唑钠倍半水合物、10-40% 甘油三棕榈酸酯、5-60% 固体石蜡、1-5% 聚合物和 0.1-0.2% 碱性化合物。本发明其它活性成分单元的实例包含 5-40% 泮托拉唑钠倍半水合物、10-40% 甘油三棕榈酸酯、5-60% 固体石蜡、1-5% 聚合物和 0.1-0.2% 碱性化合物。还是本发明优选的活性成分单元的其它实例，其包含 10-20% 泮托拉唑钠倍半水合物、20-40% 甘油三酯、40-70% 固体石蜡、1-5% 甾醇和 0.05-0.1% 碱性化合物。

所说的独立活性成分单元可以通过例如喷雾干燥或，优选地通过喷雾固化来进行制备，并且还特别是可以通过喷雾造粒来进行制备。特别优选通过造粒，尤其是通过振动造粒来进行制备。

对于喷雾固化或造粒而言，便利地是将脂肪醇、甘油三酯和/或脂肪酸酯与固体石蜡和如果需要的其它赋形剂一起进行液化，得到一种澄清的熔化物。将活性成分溶解或分散于这种溶液中，然后将所得的溶液或分散体进行喷雾或优选地在适宜的装置中进行造粒。优选地使用在赋形剂的熔化物中的活性成分的分散体。

喷雾固化是用本身已知的方法来完成的。在 P. B. Deasy, 微囊包封和相关的药物加工 (1984) 中对这种技术进行了详细的描述。

所说的活性成分单元特别优选地是通过将液相固化，在其被固化后，通过在适宜的介质中（优选气体或液体）进行干燥或冷却来进行制备的，其中所说的液相固化是通过用振动喷嘴产生小液滴，然后对所形成的小液滴进行固化。适宜的介质可以是例如冷的气体如空气或氮气。在 DE 27 25 924、EP 0 467 221、W099/33555 和 W000/24382 中公开了这种类型的方法及相关的装置。在本文中特别优选的是将流过喷嘴的液相维持在一个恒定的温度上。该固化优选地是通过在适宜介质中立即冷却来进行的。此外，在造粒中，优选地将流过喷嘴的液相、振动喷嘴和由造粒而形成的小液滴都维持恒温，直至其球形的形状固定为止，颗粒的固化是在其稳定后立即用气体或液体冷却介质进行冷却来进行的。适于用振动喷嘴来进行造粒的系统是例如由 Brace

GmbH, Alzenau, 德国所制造的系统。其可通过用振动喷嘴进行造粒来获得具有单一形态的窄粒度范围的微球形式的独立活性成分单元, 其粒度范围为 50 μm 至 2 mm。期望用这种方法所得的形态单一的具有窄粒度范围和均匀的球形形状的微球来获得一种均匀的光滑表面、一种所定义的活性成分的均匀传递并且在口服情况中通过胃时(由于小的粒度)可以获得一种类似溶液的行为。本发明的微球的特点在于其特别是具有高稳定性、可以通过粒度和骨架的组成来进行控制的活性成分的释放、良好的流动性、良好的加工性和活性成分的均匀传递。特别值得一提的是, 该微球可以在浓稠基质中进一步被加工成混悬液而不会丧失所具有的功能性(如掩味、抗胃酸、缓释)。

该微球优选地是粒度为 50-800 μm 的形态单一的微球, 其粒度优选地为 50-500 μm , 特别优选地为 50-400 μm , 尤其优选地为 50-200 μm 。该微球优选地包含一种酸不稳定的质子泵抑制剂。

在喷雾干燥或喷雾固化、造粒或振动造粒中所用的活性成分的粒度有利地低于或等于 100 μm , 特别是低于 40 μm 。该粒度优选地在 1-20 μm 的范围内, 特别优选地在 3-15 μm 的范围内。这种粒度可以通过例如将活性成分在适宜的研磨机中进行研磨来获得。

然后, 可以将本发明的活性成分单元(制剂)与适宜的赋形剂一起进一步加工成本发明的以重组物粉末形式存在的或易于应用的混悬液。适宜的赋形剂特别是这些通常被用来制备混悬液的赋形剂。根据本发明, 特别适宜的是通常被用来制备浓稠基质的赋形剂, 如增稠剂。本发明增稠剂的实例有黄原胶、取代的纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮类)、片状硅酸盐、海藻酸盐或海藻酸。如果需要的话还可以使用两种或多种不同增稠剂的混合物。增稠剂的比例取决于该易于应用的混悬液所必须具有的所需粘度或稠度。特别优选的混悬液是具有低于 500 mPa 粘度的混悬液(是用转动粘度计测得的)。以该易于应用的混悬液为基础, 黄原胶的比例通常为 0.1 至 1% 重量。取代纤维素的比例取决于纤维素的粘度水平, 以该易于应用的混悬液为基础, 其含量通常为 0.1 至 10% 重量。可被提及的本发明取代纤维素的实例有羧甲基纤维素、乙

基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素。以该易于应用的混悬液为基础，聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮类）的比例通常为 0.1 至 10%重量。片状硅酸盐如铝硅酸镁盐或皂土可单独使用或可以与水溶性增稠剂结合使用。以该易于应用的混悬液为基础，增稠剂的总比例则有利地为 0.1 至 7%重量。以该易于应用的混悬液为基础，海藻酸盐和海藻酸的使用比例通常为 0.1 至 10%重量。优选使用的其它药用赋形剂有不溶的交联聚乙烯吡咯烷酮（交联聚维酮）和微晶纤维素。在这种情况下中观察到形成了松散的沉积物并且防止了独立活性成分单元的聚集。交联聚维酮与独立活性成分单元的比例有利地为 1:1 至 0.5:1（以重量为基础）。以该易于应用的混悬液为基础，应用比例通常为 0.5 至 5%重量的微晶纤维素同样也适用于这一目的。根据本发明，以该易于应用的混悬液为基础，在该易于应用的混悬液中的独立活性成分单元的比例通常为 1 至 20%重量，优选地为 1 至 15%重量，并且十分优选地为 5 至 10%重量。优选地用水作为该混悬液的溶剂或分散剂。

可用于本发明混悬液的其它适宜赋形剂有，例如矫味剂（如香料或甜味剂）、缓冲剂、防腐剂或乳化剂。香料的添加比例通常为 0.05 至 1%重量。其它矫味剂的实例有酸如枸橼酸、甜味剂如糖精、阿司帕坦、环磺酸钠或麦芽酚，矫味剂可以根据所需效果来进行添加。乳化剂的实例有卵磷脂、十二烷基硫酸钠、吐温®或司盘，其添加比例通常为 0.01 至 1%重量。还可以优选地添加一些防腐剂如苯甲酸、苯甲酸盐、甲基 4-羟基苯甲酸酯、丙基 4-羟基苯甲酸酯、山梨酸或其盐。其比例取决于所用的防腐剂并且通常以该易于移用的混悬液为基础，为 0.1 至 4%重量。

本发明的混悬液可以用普通技术人员所公知的技术来进行制备。如果制备重组粉末的话，优选地制备一种独立活性成分单元与增稠剂的混合物，并且其中可适宜的包含其它赋形剂。然后在给药前立即将这种混合的重组物粉末与适量的水进行混合。易于应用的混悬液通常是通过将活性成分单元加入到增稠剂和适当情况下所含添加剂在水中的分散体中来进行制备的，或可以通过将该增稠剂加入到独立活性成分单元在水中的分散体中来进行制备。

本发明混悬液形式的药物制剂是以一定的数量来进行给药的,其包含常用于治疗特定疾病剂量的酸不稳定活性成分。本发明酸不稳定的质子泵抑制剂可通过吡啶-2-基甲基亚硫酸基-1H-苯并咪唑的应用而被用于治疗 and 预防认为可进行治疗或预防的所有疾病。本发明的混悬液特别是可用于胃病。如上所述的那样,本发明的混悬液特别适于将活性成分口服给药于吞咽固体口服剂型有困难的人如老人或儿童。对于人的给药而言,本发明的糊剂优选地以包含 1 至 500 mg, 优选 5 至 60 mg 酸不稳定质子泵抑制剂的数量进行给药。可提及的实例是包含 10、20、40 或 50 mg 泮托拉唑的本发明的混悬液。例如每天的给药可以以单剂量的形式进行(例如 40 mg 活性成分)或可以以本发明混悬液的一些分剂量的形式进行给药(例如 2 x 20 mg 活性成分)。给药部分的混悬液总体积有利地为 1 至 10 ml。本发明的混悬液优选地是以同时能帮助给药的特殊包装的形式被提供的。可被提及的实例有袋或瓶。与固体口服制剂相比,本发明的糊剂具有的优点是患者可以非常简单的服用并且无论在何处都可以服用,在易于应用的混悬液的情况下,其甚至可以在没有水的情况下被服用,例如直接从袋或瓶中服用。该混悬液还允许使用独立剂量。

本发明的糊剂可以与其它的药物一起进行给药,可以以不同的组合物或混合在一起的组合物的形式一起进行给药。包含酸不稳定的质子泵抑制剂作为活性成分的与本发明的剂型有联系的值得一提的组合是这些与抗菌的活性成分的组合以及与 NSAIDs (非甾体抗炎药) 的组合。特别提及的是与抗菌剂所组成的组合,其中所说的抗菌剂如这些用于控制微生物——幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*) 的物质。

在 EP-A-0 282 131 中描述了适宜的抗菌活性成分(对抗幽门螺旋杆菌的活性成分)的实例。适用于控制微生物——幽门螺旋杆菌的通过实施例被提及的抗菌剂的实例有铋盐[例如碱式枸橼酸铋、碱式水杨酸铋、ammonium bismuth(III)potassium citrate dihydroxide、硝酸铋氧化物、三(四氧二铝酸)二铋],但是尤其是 β -内酰胺抗生素,例如青霉素类(如苄青霉素、青霉素 V 钾、苯丙西林、叠氮西林、双氯西

林、氟氯噻西林、苯唑西林、阿莫西林、巴氨西林、氨苄西林、美洛西林、哌拉西林或阿洛西林)、头孢菌素类(如头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢氨苄、头孢克肟、头孢呋辛、头孢坦酯、头孢布坦、头孢泊肟、头孢替坦、头孢唑啉、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢噻肟、头孢他啶、头孢孟多、头孢平、头孢西丁、头孢地嗪、头孢磺啶、头孢曲松、头孢替安或头孢甲肟)或其它的 β -内酰胺抗生素(例如氨曲南、氯拉卡比或美罗匹宁);酶抑制剂,例如舒巴克坦;四环素类,例如四环素、土霉素、米诺环素或多西环素;氨基糖甙类,例如妥布霉素、庆大霉素、新霉素、链霉素、阿米卡星、奈替米星、巴龙霉素或壮观霉素;amphenicols,例如氯霉素或甲砒霉素;林可霉素类和大环内酯类抗生素,例如克林霉素、林可霉素、红霉素、克拉霉素、螺旋霉素、罗红霉素或阿齐霉素;多肽类抗生素,例如粘菌素、多粘菌素B、替考拉宁或万古霉素;回旋酶抑制剂,例如诺氟沙星、西诺沙星、环丙沙星、吡哌酸、依诺沙星、萘啶酮酸、培氟沙星、氟罗沙星或氧氟沙星;硝基咪唑类,例如甲硝唑;或其它抗生素,例如磷霉素或夫地西酸。在这种联系中特别值得提及的是酸不稳定质子泵抑制剂与多种抗菌活性成分一起进行的给药,例如与铋盐和/或四环素与甲硝唑的组合物一起给药或与阿莫西林或克拉霉素与甲硝唑的联合以及阿莫西林与克拉霉素的组合物一起进行给药。

本发明的剂型的制造以及这种制剂将在下文中用实施例进行描述。下面的实施例是对本发明进行更详细的解释而不是要对其进行限制。

实施例

活性成分单元的制备

实施例 1

将 50 g 固体石蜡、34.9 g 鲸蜡醇和 0.1 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将 5.0 g 聚维酮溶解于该澄清的熔化物中。在 56-60℃ 的温度下,将 10.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液在熔化状态变成颗粒状,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 2

将 55 g 固体石蜡、30.9 g 鲸蜡醇和 0.1 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将 4.0 g 聚维酮溶解于该澄清的熔化物中。在 56-60℃ 的温度下,将 10.0 g 泮托拉唑镁加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液在熔化状态变成颗粒状,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 3

将 45.0 g 固体石蜡、33.8 g 鲸蜡醇、1.0 g β -谷甾醇和 0.2 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将 1.0 g 聚维酮和 4.0 g 乙基纤维素溶解于该澄清的熔化物中。在 56-60℃ 的温度下,将 15.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液在熔化状态变成颗粒状,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 4

将 52.0 g 固体石蜡、30.3 g 鲸蜡醇和 0.2 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将 5.0 g 聚维酮溶解于该澄清的熔化物中。在 56-60℃ 的温度下,将 12.5 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀

混悬。将该混悬液在熔化状态变成颗粒状，然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 5

将 77.2 g 鲸蜡醇和 0.3 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将 10.0 g 聚维酮溶解于该澄清的熔化物中。在 56-60℃ 的温度下，将 12.5 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液在熔化状态变成颗粒状，然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 6

在 100℃ 下，将 47 g 固体石蜡、40 g 甘油三棕榈酸酯 (Dynasan 116, 得自 Huts) 和 3 g 谷甾醇转化成一种澄清的熔化物，然后将其冷却至 55-60℃。将 10 g 兰索拉唑加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液至于造粒单元 (得自 Brace) 的给料容器中，用 200 μm 的喷嘴在约 0.1 bar 下进行造粒。在此期间，向喷嘴头传送一种频率约 390 Hz 的周期性振动。将所得的小液滴用空气在冷却区在 -30℃ 的温度下进行固化。

实施例 7

在约 100℃ 的温度下，将 5 g 甘油三肉豆蔻酸酯 (Dynasan 114)、15 g 甘油三棕榈酸酯 (Dynasan 116)、50 g 固体石蜡和 5 g 胆固醇转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 55-65℃。向其中加入 15 g 雷贝拉唑，使活性成分均匀分散，然后用与实施例 6 中的方法相同的方法对该均匀的混悬液进行造粒。

实施例 8

在约 100℃ 的温度下，将 10 g 甘油三棕榈酸酯 (Dynasan 116)、20 g 甘油三肉豆蔻酸酯 (Dynasan 114)、52 g 固体石蜡和 3 g 谷甾醇转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 55-65℃。将

15 g 奥美拉唑 Mg 加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液至于造粒单元（得自 Brace）的给料容器中，然后用 200 μm 的喷嘴在 90 mbar 下进行造粒。在此期间，向喷嘴头传送一种频率约 400 Hz 的周期性振动。将所得的小液滴用空气在冷却区在 -30°C 的温度下进行固化。

实施例 9

将 18 g 三硬脂酸甘油酯、60 g 固体石蜡和 5 g 胆固醇转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至 $56-60^{\circ}\text{C}$ 。将 10 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀分散。将该熔化状态的混悬液在带有振动喷嘴的造粒单元（得自 Brace）中进行造粒，然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 10

将 18 g 十六烷基棕榈酸酯、40 g 固体石蜡和 2 g 胆固醇转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至 $56-60^{\circ}\text{C}$ 。将 10 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并将其进行匀化，直至获得一种均一的混悬液。将该熔化状态的混悬液在带有振动喷嘴的造粒单元（得自 Brace）中进行造粒，然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 11

在 100°C 下，将 50 g 固体石蜡和 40 g 十六烷基棕榈酸酯 (Cutina® CP) 转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 $50-60^{\circ}\text{C}$ 。将 10 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在带有振动喷嘴 (200 μm) 的造粒单元（得自 Brace）中将熔化状态的混悬液进行造粒，然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 12

在 100°C 下，将 50 g 固体石蜡和 40 g 鲸蜡醇转化成一种澄清的

熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 50-60℃。将 10 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在带有振动喷嘴(200 μm)的造粒单元(得自 Brace)中将熔化状态的混悬液进行造粒,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 13

在 100℃下,将 50 g 固体石蜡和 40 g 甘油三肉豆蔻酸酯 转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 50-60℃。将 10 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在带有振动喷嘴(200 μm)的造粒单元(得自 Brace)中将熔化状态的混悬液进行造粒,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 14

在 100℃下,将 47 g 固体石蜡、40 g 甘油三棕榈酸酯(Dynasan 116, 得自 Huis)和 3 g 谷甾醇转化成一种澄清的熔化物并将其冷却至 50-60℃。将 10 g 兰索拉唑加入到其中并使其均匀混悬。将该混悬液置于造粒单元(得自 Brace)的给料容器中,然后用 200 μm 的喷嘴在约 0.1 bar 的条件下进行造粒。在此期间,向喷嘴头传送一种频率约 390 Hz 的周期性振动。将所得的小液滴用空气在-30℃的温度下在冷却区中进行固化。

实施例 15

将 30 g 三硬脂酸甘油酯、60 g 固体石蜡和 4 g 谷甾醇以及 0.07 g 硬脂胺转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至 56-60℃。将 15 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀分散。将该熔化状态的混悬液在带有振动喷嘴的造粒单元(得自 Brace)中进行造粒,然后将所得的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 16

在约 100℃ 的温度下, 将 17.5 g 甘油三肉豆蔻酸酯 (Dynasan 114)、67.5 g 固体石蜡和 5 g 胆固醇转化成一种澄清的熔化物。将该澄清的熔化物冷却至约 55-65℃。向其中加入 10 g 泮托拉唑, 使活性成分均匀分散, 然后用与实施例 6 的方法相同的方法对该均一的混悬液进行造粒。

实施例 17

将 56.7 g 鲸蜡醇、3 g 乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物、15 g 固体石蜡、15 g 十六烷基棕榈酸酯和 0.1 g 硬脂酸钠转化成一种澄清的熔化物。在 56-60℃ 的温度下, 将 10.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在 60℃ 下将该熔化态的混悬液进行造粒, 然后将所制备的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 18

将 46.7 g 十六十八烷醇、4 g 乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物、23 g 固体石蜡、0.3 g 硬脂酸钠和 1 g 谷甾醇转化成一种澄清的熔化物。在 60-65℃ 的温度下, 将 10.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在 60 至 65℃ 下, 将熔化状态的混悬液制备成小颗粒状, 让将所准备的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 19

将 39.9 g 鲸蜡醇、3 g 乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物、20 g 十六烷基棕榈酸酯、2 g 胆固醇、17 g 固体石蜡和 0.1 g 硬脂酸钠转化成一种澄清的熔化物。在 56-60℃ 的温度下, 将 18.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在 60℃ 下将该熔化态的混悬液进行造粒, 然后将所制备的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 20

将 47.9 g 十六十八烷醇、2 g 乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物、25 g 十六烷基棕榈酸酯、1 g 谷甾醇、15 g 固体石蜡和 0.1 g 硬脂酸钠转化成一种澄清的熔化物。在 56-60℃ 的温度下,将 15.0 g 泮托拉唑钠倍半水合物加入到其中并使其均匀混悬。在 60℃ 下将该熔化态的混悬液进行造粒,然后将所制备的小液滴在冷却区进行固化。

实施例 1-20 中所得的制剂的具有 50-700 μm 的粒度范围。可以通过改变例如加工条件来获得更大的粒度。

本发明溶液的制备

实施例 A

将 0.1 g 环磺酸钠和 0.1 g 苯甲酸钠相继加入并溶解于 100 ml 净化水中。然后,将 4.0 g 得自实施例 1 的制剂搅拌到用这种方法所得的溶液中。向其中加入 0.2 g 黄原胶,然后对该混合物进行搅拌,直至获得均匀溶胀为止。如果需要的话,还可以向其中加入香料。

实施例 B

将 0.1 g 环磺酸钠和 0.15 g 苯甲酸钠相继加入并溶解于 100 ml 净化水中。然后,将 4.0 g 得自实施例 8 的制剂搅拌到用这种方法所获得的溶液中。向其中加入 0.2 g 黄原胶和 0.5 g 15 cps 的羟丙基甲基纤维素,然后将该混合物进行搅拌直至获得均匀的溶胀为止。如果需要的话,还可以向其中加入香料。

实施例 C

将 0.1 g 环磺酸钠和 0.15 g 苯甲酸钠相继加入并溶解于 100 ml 净化水中。然后,用搅拌器将 3.0 g 交联聚维酮分散于用这种方法所获得的溶液中。将 6.0 g 得自实施例 6 的制剂搅拌到该分散体中。向

其中加入 1.5 g 15 cps 的羟丙基甲基纤维素，然后将该混合物进行搅拌直至获得均匀的溶胀为止。如果需要的话，还可以向其中加入香料。

实施例 D

将 0.1 g 环磺酸钠和 0.2 g 山梨酸相继加入并溶解于 100 ml 净化水中。然后，用搅拌器将 3.0 g 交联聚维酮分散于用这种方法所获得的溶液中。将 4.0 g 得自实施例 2 的制剂搅拌到该分散体中。向其中加入 2.0 g 15 cps 的羟丙基甲基纤维素，然后将该混合物进行搅拌直至获得均匀的溶胀为止。如果需要的话，还可以向其中加入香料。

实施例 E

将 0.1 g 环磺酸钠和 0.15 g 山梨酸相继加入并溶解于 100 ml 净化水中。然后，用搅拌器将 2.0 g 微晶纤维素分散于用这种方法所获得的溶液中。将 8.0 g 得自实施例 9 的制剂搅拌到该分散体中。向其中加入 2.0 g Polyvidone 30, 然后将该混合物进行搅拌直至获得均匀的溶胀为止。如果需要的话，还可以向其中加入香料。