

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2004-522796
(P2004-522796A)**

(43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 9/14
A61K 31/4439
A61K 45/00
A61P 1/04

F 1

A 61 K 9/14
A 61 K 31/4439
A 61 K 45/00
A 61 P 1/04

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 4
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 57 頁)

(21) 出願番号	特願2002-571030 (P2002-571030)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成14年3月6日 (2002.3.6)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003.9.8)	(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(86) 國際出願番号	PCT/SE2002/000400	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(87) 國際公開番号	W02002/072071	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開日	平成14年9月19日 (2002.9.19)		
(31) 優先権主張番号	0100822-6		
(32) 優先日	平成13年3月9日 (2001.3.9)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む微粒子の製造方法

(57) 【要約】

流動床での顆粒化技術を用いた、H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子の製造方法である。望ましい粒度分布を有する微粒子が選択される。乾燥重量含有率を基準にして微粒子の少なくとも80%が酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

固形分を有し、

(i) 酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤、それらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩、

(ii) 水溶性または水不溶性ポリマーからなる群より選択されるポリマー（該ポリマーは固体含量を基準にして少なくとも5重量%である）、および、

(iii) 液体（該液体中、ポリマーは可溶性または分散性である）

を含む顆粒形成液状媒体を提供すること；

液状媒体を流動床に噴霧すること；および、

望ましい粒度分布を有する微粒子を選択し、それにより乾燥した均一な微粒子であって、該微粒子の乾燥重量含量を基準として少なくとも80重量%は、酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤、それらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩である微粒子を得ること

を含む、酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子の製造方法。

【請求項 2】

微粒子の望ましい粒度分布が $50 \mu m \sim 250 \mu m$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

微粒子の望ましい粒度分布が $50 \mu m \sim 150 \mu m$ である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

固体含量が $15 \sim 70$ 重量%である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

固体含量が $15 \sim 60$ 重量%である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

固体含量が $20 \sim 50$ 重量%である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

顆粒形成液状媒体が懸濁液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

顆粒形成液状媒体が溶液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

顆粒形成液状媒体が乳濁液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤、それらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩が、乾燥微粒子の重量を基準にして80～95重量%で含まれる、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

媒体の固体含量が $15 \sim 70$ 重量%であり、酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤、それらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩の重量が乾燥微粒子の重量の80～95%である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

ポリマーは、セルロース誘導体、多糖類、天然ポリマー、合成ポリマー、界面活性剤およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ポリマーが溶解する液体は、水、第三ブチルアルコール、シクロヘキサン、塩化メチレン、メタノール、エタノールおよびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤は、オメプラゾール、それらのアルカリ性塩

10

20

30

40

50

、エソメプラゾール、およびそれらのアルカリ性塩からなる群より選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

選択された微粒子を腸溶コーティング層でコーティングすることをさらに含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の方法に従って製造された微粒子。

【請求項17】

(i) 微粒子の乾燥含量を基準にして少なくとも80重量%の酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤、それらのアルカリ性塩、その単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩、および、
10

(ii) 固体含量を基準にして少なくとも5重量%のポリマー（該ポリマーは水溶性または水不溶性ポリマーである）

を含む、酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子。

【請求項18】

微粒子が、50～250μmの範囲の粒度分布を有する、請求項17に記載の微粒子。

【請求項19】

選択された微粒子が、50～150μmの範囲の粒度分布を有する、請求項17に記載の微粒子。

【請求項20】

腸溶コーティングをさらに含む、請求項17に記載の微粒子。

【請求項21】

酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤は、オメプラゾール、それらのアルカリ性塩、エソメプラゾールおよびそれらのアルカリ性塩からなる群より選択される、請求項17に記載の微粒子。

【請求項22】

請求項17に記載の微粒子を含む医薬組成物。

【請求項23】

請求項22に記載の医薬組成物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における胃酸に関連する疾病を予防または治療する方法。

【請求項24】

胃酸に関連する疾病が、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍または十二指腸潰瘍である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

胃酸に関連する疾病的予防または治療用医薬を調製するための、請求項18に記載の微粒子の使用。

【請求項26】

胃酸に関連する病気が、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍または十二指腸潰瘍である、請求項25に記載の微粒子の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む微粒子、および、流動床での顆粒化技術を用いてこのような微粒子を得る方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

特定の薬物の医薬製剤開発に関する戦略は、様々な要因に依存する。最終的には、これら要因は、1) 治療剤の必要性、2) 薬物の物理的および化学的特性、および3) 製剤がその内容物を放出すべき生物学的環境からの影響から生じる。従って、技術的および生物製剤学的な考察の両方により、成功する治療がもたらされる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

本発明に関する特別な重要性は、酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を、適切な担体材料と、微粒子の形態に配合することである。このような製剤は、複数の別個のデリバリーユニットを含み、これらは適切な pH 感受性、半透性などのポリマーフィルムに例えば腸溶コーティング)でコーティングされ得る。このタイプの製剤は、通常の錠剤に比べて、数々の利点が得られる。小さいサイズの微粒子は、胃からの迅速かつ予測可能な移動、および、制御可能な吸収される薬物の血漿レベルを確実にする。技術的な観点から、プロセス中の技術的不良は、単一ユニットの製剤では致命的だがマイクロペレットを含む複数のユニットの製剤ではそれ程でもないため、微粒子は、コーティングおよび操作により適している。また、微粒子製剤は、様々な投与量の力価(strength)で用いるためには、より多彩である。

【 0 0 0 4 】

薬物が均一に分布する微粒子調製の理想的な方法は、簡単で、再現性があり、迅速で、かつ薬物の溶解性特徴に非依存的であるべきである。また、最終的な微粒子中における活性物質の高収率も達成されるべきである。

【 0 0 0 5 】

いくつかの異なる技術が微粒子の製造に利用可能であり、例えば、流動床での噴霧顆粒化、噴霧乾燥、押し出し球状化(extrusion-spheronization)、噴霧冷却、乳濁液の溶剤蒸発/抽出、および、完全な球体のコーティングなどが挙げられる。Conti et al. S.T.P. Pharma. Sci. 7, 331 (1997)による総評では、コアセルベーション、噴霧乾燥、乳濁液の溶媒抽出、および乳濁液の溶剤蒸発の技術的な観点が論じられている。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、既存の技術は、1またはそれ以上の欠点に悩まされている。押し出し球状化(extrusion spheronization)、および、完全な粒子のコーティングにおいて、50~400 μm の範囲の許容できる微粒子または高い薬物含量を有する微粒子を達成することは困難であった。この方法により製造されたペレットは、不活性な添加剤を相当量含む。

【 0 0 0 7 】

乳化溶剤蒸発において、乳濁液が形成されなければならず、これが薬物の使用を制限する。他の欠点は、用いられた溶媒(通常は塩化メチレン)の毒性であり、これらは乾燥後に微粒子中に残留する可能性がある。

【 0 0 0 8 】

多数の様々な方法があるにもかかわらず、高い薬物含量の酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含む小さい微粒子、および、均一なサイズの微粒子の両方を製造できる技術は開示されていない。均一なサイズの小さい微粒子は、カプセルまたは錠剤へのさらなる加工の際に、分離(segregation)および用量のばらつきを整える。さらに、均一であり、高い含量の酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤と十分な機械的強度(例えばコーティングプロセスに耐え得る)とを有する様々なサイズ範囲の球状微粒子を一つの技術で製造する可能性のようないくつかの望ましい観点は、既存の技術には包含されていない。

【 0 0 0 9 】

流動床装置を用いて顆粒状材料を製造するための数々の既知のプロセスがある。このようなプロセスの大要は、例えば、Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988で見出すことができる。

【 0 0 1 0 】

基本的に、流動化は、固体をガスへ懸濁することにより、流体様の状態へ変換する操作である。流動床中の流体が大量の固体粒子を含む場合、噴流した粒子を回収し、それらを流動床に戻すことにより、定常状態に達することができる。このようなシステムは、しばしば流体床と呼ばれる。流動床は、しばしば生成物の顆粒化またはコーティングに用いられ

10

20

30

40

50

る。顆粒化は、一般的に、液体の液滴を粒子上に噴霧することによって行われ、それにより流動状態を維持することができる。噴霧された液体は固体粒子の表面を濡らし、続いて、この方法で乾燥または冷却することによって固化させ、粒子を成長させる。コーティングは、通常は、コーティング剤溶液を粒子上に噴霧することにより行われる。

【0011】

流動床プロセスを用いて顆粒を製造するプロセスは、米国特許第4,946,654号で示されている。しかしながら、そこに、少なくとも80重量%の酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤の高い薬物含有率を有する均一な微粒子を製造する方法に関する教示はない。

【0012】

WO 99/59544は、流動床プロセスを用いた顆粒の製造方法を開示している。糖の核を用いて顆粒を製造し、続いて糖の核を、所定の薬剤と腸溶コーティングとでコーティングしている。その顆粒の平均粒子直径は、300~400μmである。当該出願は、少なくとも80重量%の酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子(すなわち、糖の核を有さない微粒子)の製造方法を教示していない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、均一な微粒子を製造する方法を提供することであり、当該微粒子は、酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤、またはそれらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩を含む。他の目的は、取り込まれるH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を大量に含む微粒子の、高収率プロセスの製造方法を提供することであり、例えば、微粒子の乾燥含量を基準にして少なくとも80重量%のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子を提供することができる。また、本発明は、低い破碎性と、微粒子がコーティングおよび圧縮プロセスに耐え得るような十分な機械的強度とを有する、H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む均一な微粒子の製造方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む懸濁液/溶液/乳濁液を流動床に噴霧し、それにより適切なサイズの顆粒、例えば、250μm未満の粒度分布を有する粒子、例えば50~200μm、50~150μmまたは100~180μmの粒度分布を有する粒子が形成され、これら微粒子を流動床から選択/分離することにより、低い破碎性を有するH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む、球状の、易流動性の、均一な微粒子が得られることが見出された。本明細書に記載の方法で製造された微粒子は、ほぼ球状形であり、滑らかな表面を有し、厳密な粒度分布を有する。これら特徴により、予測可能で再現性のある様式で微粒子を確実にコーティングすることができる。

【0015】

より特定には、本発明の方法は、高い乾燥容量含量を有する液状媒体を液滴状に流動床に噴霧することを含む。当該液状媒体は：(i)酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤、またはそれらのアルカリ性塩、またはその単一の光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩、(ii)水溶性または非水溶性ポリマー(該ポリマーは、乾燥含量を基準にして少なくとも5重量%である)、および、(iii)液体(該液体中、該ポリマーは可溶性または分散性である)を含む。液状媒体の乾燥含量は、15~60容量%の範囲であり得る。固体含量はまた、15~70重量%(10~60容量%に相当する)とも表記することができる。H⁺, K⁺-ATPアーゼの含量は、乾燥微粒子の重量の80~95重量%であり得る。ポリマーは、水溶性または非水溶性ポリマーであり得る。好ましくは、ポリマーは、水溶性ポリマーである。本発明で用いられるポリマーは、結合剤、可塑剤(plastizer)および/または分散剤として作用することができ、当業界公知のいかなるポリマー、例えば、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPM)を含む。

10

20

30

40

50

M C)、多糖類、天然ポリマー、合成ポリマー、界面活性剤およびそれらの混合物であり得る。上記ポリマーが可溶性である液体は、水、第三ブチルアルコール、シクロヘキサン、塩化メチレン、メタノール、エタノールおよびそれらの混合物であり得る。

【0016】

驚くべきことに、 $250\text{ }\mu\text{m}$ 未満の非常に小さい粒度分布の微粒子を生産することが見出された。これら粒子は、優れた機械的強度を有し、1またはそれ以上のポリマーフィルムコーティング、例えば腸溶コーティングでコーティングすることができる。場合により、腸溶コーティングの前に分離層を適用することができる。

【0017】

特に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本発明では、定義が優先するものとする。本明細書で示された全ての出版物、特許、およびその他の参考文献は、参照により加入される。

【0018】

H^+, K^+ - ATPアーゼ阻害剤

H^+, K^+ - ATPアーゼ阻害剤（または胃のプロトンポンプ阻害剤とも称される）は、例えば、一般名称オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾールおよびレミノプラゾールとして知られる化合物である。

本明細書に記載の方法で用いるための H^+, K^+ - ATPアーゼ阻害剤としては、一般式 I の化合物、またはそれらのアルカリ性塩、またはその単一な光学異性体の一つ、またはそれらのアルカリ性塩が挙げられる。

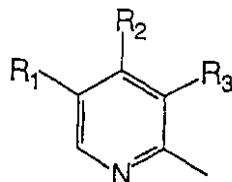
【0019】

【化1】

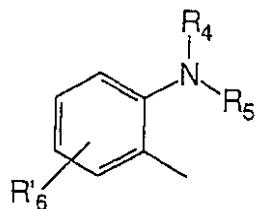


ここで H e t_1 は、

【化2】

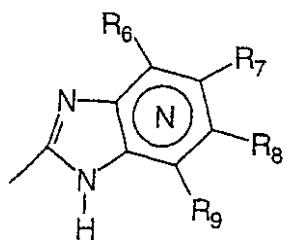


または

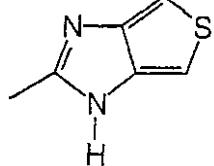


であり、 H e t_2 は、

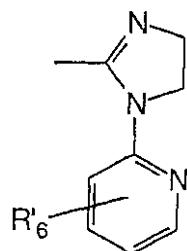
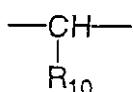
【化3】



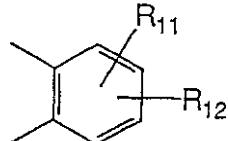
または



または

 $X \equiv$ 

または



10

であり、式中、ベンズイミダゾール部分中のNは、R₆～R₉で置換された炭素原子の一つが、場合によりいかなる置換基も有さない窒素原子で交換されてもよいことを意味する；
【0020】

R₁、R₂およびR₃は、同一または異なって、水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されたアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニルおよびフェニルアルコキシから選択される；
20

R₄およびR₅は、同一または異なって、水素、アルキルおよびアラルキルから選択される；

R'₆は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびアルコキシであり；
R₆～R₉は、同一または異なって、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、トリフルオロアルキルから選択され、または隣接基R₆～R₉は、環構造（さらに置換されていてもよい）を形成する；

R₁₀は、水素であるか、または、R₃と共にアルキレン鎖を形成し、および、
R₁₁およびR₁₂は、同一または異なって、水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシから選択される。
30

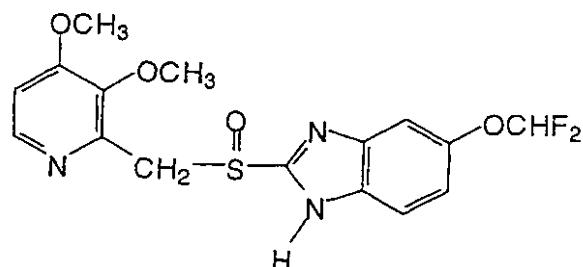
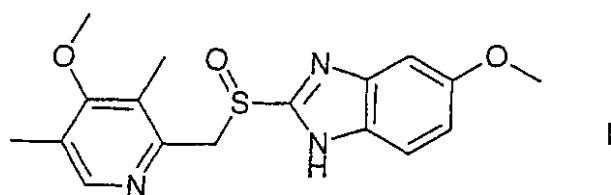
【0021】

アルキルおよびアルコキシ置換基、または、置換基の一部分は、独立して、分枝状または直鎖状のC₁～C₉鎖または環状アルキルである。

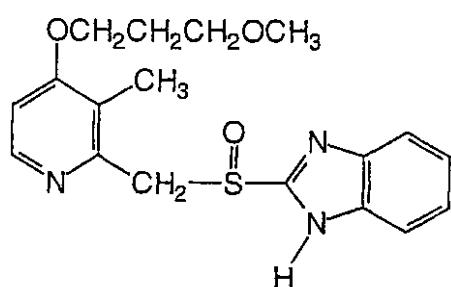
【0022】

式Iによる特に興味深い化合物の例を以下に示す。

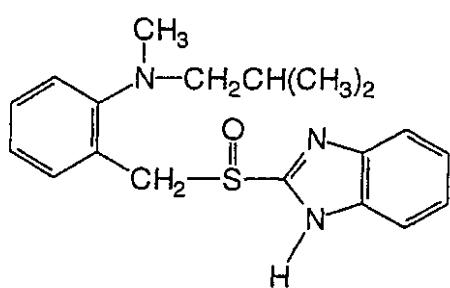
【化4】



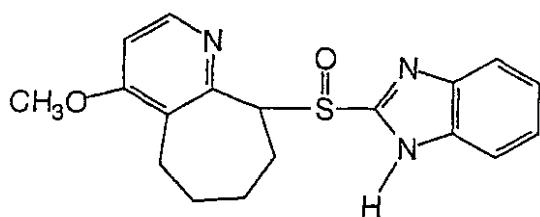
10



20

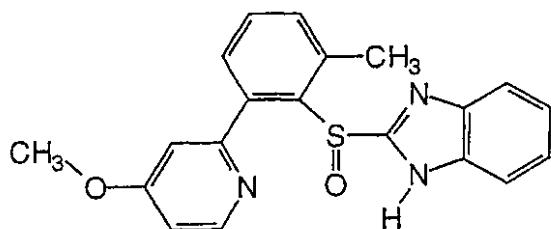


30

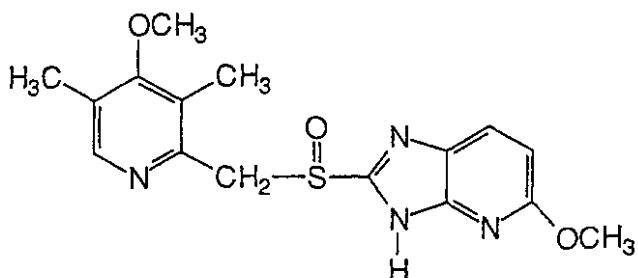


40

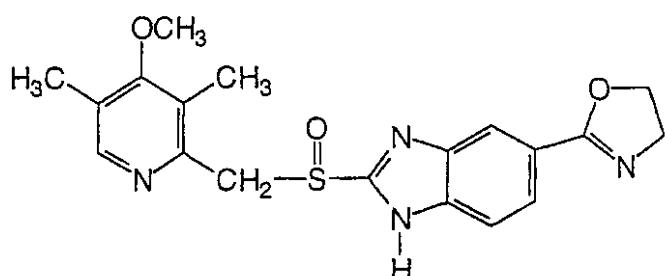
【 0 0 2 3 】
【 化 5 】



10



20



【0024】

本発明で用いられるの方法で用いられる H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤は、中性の形態でも、アルカリ性塩の形態でもよく、例えば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ または K^+ 塩であり、好みしくは Mg^{2+} 塩である。あるいは、その単一な光学異性体の一つまたはそれらのアルカリ性塩が、本発明の方法で用いられる。

本発明で用いられる H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤は、1種の特定の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤（例えば、オメプラゾール、それらのアルカリ性塩、エソメプラゾール、またはそれらのアルカリ性塩）でよく、異なる H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の組み合わせ、または、 H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤と他の医薬活性成分との組み合わせでもよい。

様々なタイプの H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤は、EP-A1-0005129、EP-0652872、EP-0124495、EP-0707580、EP-A1-174726、EP-A1-166287およびGB2163747に開示される。

【0025】

ポリマー

本明細書で用いられるように、ポリマーという用語は、結合剤、分散剤または可塑剤として作用し得るあらゆる物質を含むことが意図されている。ポリマーは、これらに限定されないが、以下に列挙される添加剤であり得る：

- セルロース誘導体、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、メチルセルロースなど、

- 他の多糖類、例えばアルギネット；キサンタン；カラゲナン；スクレログルカン (sclc 50

roglucan) ; プルラン ; デキストラン ; ヒアルロン酸 ; キチン ; キトサン ; スターチ ; など

- 他の天然ポリマー、例えばタンパク質（例えばアルブミン、ゼラチンなど）；天然ゴム；アラビアゴム；など、

- 合成ポリマー、例えばアクリレート（例えばポリメタクリレート、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート-コ-メタクリル酸メチル)、Carbopol^{(R) 934}など）；ポリアミド（例えばポリアクリルアミド、ポリ(メチレンビスアクリルアミド)など）；ポリ無水物（例えばポリ(ビスカルボキシフェノキシ)メタンなど）；PEO-PPGブロックコポリマー（例えばポロキサマーなど）；ポリ塩化ビニル；ポリビニルピロリドン；ポリ酢酸ビニル；ポリビニルアルコール；ポリエチレン、ポリエチレングリコールおよびそれらのコポリマー；ポリエチレンオキシドおよびそれらのコポリマー；ポリプロピレンおよびそれらのコポリマー；ポリスチレン；ポリエステル（例えばポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(カプロラクトン)など、およびそれらのコポリマー、およびポリ(オルトエステル)、およびそれらのコポリマー）；ポリカーボネット；セロハン；シリコーン（例えばポリ(ジメチルシロキサン)など）；ポリウレタン；合成ゴム（例えばスチレンブタジエンゴム、イソプロペンゴムなど）；など、

【0026】

- 界面活性剤、すなわち、陰イオン界面活性剤、例えば硫酸化脂肪アルコール（例えばドデシル硫酸ナトリウム）、硫酸化ポリオキシエチル化アルコールまたは硫酸化油など；陽イオン界面活性剤、例えば第四アンモニウムおよびピリジニウム陽イオン界面活性剤の群からの1種など；非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート（例えばTween）、ソルビタンエステル（例えばSpan）、ポリオキシエチル化線状脂肪アルコール（例えばBrij）、ポリオキシエチル化ヒマシ油（例えばCremophor）、ポリオキシエチル化ステアリン酸（例えばMyrij）の群からの1種など；など、

- 他の物質、例えばシェラック；ワックス（例えばカルナウバワックス、蜜蠟、グリコワックス、ヒマシワックスなど）；ナイロン；ステアレート（例えばグリセロールパルミトステアレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリステアレート、ステアリルアルコールなど）；脂質（例えばグリセリド、リン脂質など）；パラフィン；リグノスルホネート；单糖類または二糖類（例えばラクトースなど）；糖アルコール（例えばマンニトールなど）；など。

また、これら添加剤の組み合わせも可能である。

【0027】

上記の添加剤は、可塑剤を導入することによってより柔軟に形成させることができる。

可塑剤は、これらに限定されないが、下記の可塑剤であり得る：

- グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、ソルビトール、トリアセチンなど。

また、これら可塑剤の組み合わせも可能である。

【0028】

酸不安定性のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む低い破碎性の微粒子

一般的に、本発明の方法に従って低い破碎性の微粒子を得るために、以下の条件が用いられる。

低い破碎性の微粒子を得るために、懸濁液／溶液／乳濁液の固体含量は高くなればならず、例えば10～70重量%、10～60重量%、15～70重量%および20～60重量%の範囲であり得る。別なように表現すれば、例えばポリマーフィルムでのコーティングに耐え得る低い破碎性の微粒子は、懸濁液／溶液／乳濁液が、10容量%に等しいかまたは10容量%超、好ましくは15重量%超、好ましくは60重量%までの固体容量含量を有する場合に達成される。高い総含量、例えば乾燥微粒子の重量を基準にして80重量%、例えば85重量%、90重量%または95重量%のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を

10

20

30

40

50

含む微粒子が得られる。得られた微粒子の孔径は、好ましくは $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 未満である。固体含量および固体容量含量は、それぞれ、懸濁液／溶液／乳濁液中の乾燥材料の重量%および容量%であり（乾燥／（乾燥+液体））、ここで当該乾燥材料は、 H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤+ポリマーであるおよび／または分散剤である。

【0029】

本発明によれば、固体容量含量が15～60容量%の場合に均一な微粒子を得ることができ、乾燥圧縮微粒子を得ることができる。固体含量はまた、15～70重量%（10～60容量%に相当）とも表記することができる。

乾燥微粒子の重量に関して計算された H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の含量は、80～95重量%、例えば90～95重量%である。

10

液状媒体の固体含量は、110で2時間乾燥した後の残留物を、乾燥前の総量で割ったものと定義される。固体含量は、重量%で、または、好ましくは容量%のいずれかで表記することができる。

本発明に係る微粒子は、1種（またはそれ以上）の追加の活性または不活性物質と共に、1種（またはそれ以上）の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含み、これらはマイクロスフェア中に分散されている。

【0030】

微粒子の製造方法

本明細書に記載の球状の、易流動性の、均一な微粒子は、あらゆる既知の流動床での顆粒化プロセス（例えば米国特許第4,946,654号に記載のプロセス）を用いて得ることができます。均一な微粒子を形成する好ましい方法は、統合された微粒子選択システムを備えた連続流動床での顆粒化プロセスを用いることを含み、当該システムにより、望ましい粒度分布を有する微粒子、例えば $250\text{ }\mu\text{m}$ 未満の粒度分布を有する微粒子が選択される。このような連続流動床での顆粒化プロセスにおいて、顆粒化液体の供給と微粒子の吐出との間の外部の平衡、および、顆粒化と核形成プロセスとの間の内部の平衡がある。両方の平衡状態は、互いに直接的に関係する。顆粒化液体の供給の面では、顆粒化液体の最適な噴霧により顆粒化と核形成が起こるような状態がつくられ、微粒子の選択の側では、計画的な連続的選択により、望ましい粒子サイズの微粒子のみがプロセスから確実に分離される。

20

【0031】

以下の方法の一般的な工程を、実施例のセクションでさらに例示する。

a) 噴霧するための顆粒化液状媒体の調製：媒体は、酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の懸濁液、溶液または乳濁液である。懸濁液は、ポリマーを液体（以下で定義されるような）に溶解または分散させ、次に酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の微細な粒子を加えることにより調製される。活性物質の分散を促進させるために、さらなる分散剤、例えば界面活性剤を含ませてもよい。次に、ポリマーは、微粒子中で微細な活性物質粒子間の結合剤として作用することができ、水溶性または非水溶性ポリマーのいずれでもよい。

30

【0032】

b) 酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含む懸濁液／溶液／乳濁液の噴霧は、ノズル、例えば、空気ノズル、超音波ノズル、ロータリーアトマイザーまたは加圧ノズルを通して供給される。2つの空気ノズルが用いられる場合、液状媒体と空気とを別な方法でノズル外で混合することができる。用いられる噴霧ガスは、操作条件下で不活性なあらゆるガスが可能である。一般的に、望ましい噴霧液滴の直径は、およそ $10\text{ }-\text{ }50\text{ }\mu\text{m}$ である。

40

【0033】

流動床での顆粒化プロセスにおいて、空気または不活性ガスの上昇性の流れは、固体の酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤粒子を流動化する。流動状態において、固体粒子は互いに分離され、効率的に顆粒化液状媒体で浸潤することができる。噴霧液滴が粒子に当たる場合、顆粒化液状媒体が粒子表面に広がり、完全な液体フィルムが理想的に形

50

成される。固体粒子とガス流との間の熱および物質の集中的な交換により、乾燥が促進され、粒子全体の表面上の液体フィルムの固化が補助される。液体噴霧の繰り返しの適用と固化とにより、粒子が層ごとに成長し、微粒子が形成される。微粒子は圧縮され、ほぼ球状になる。

【0034】

流動床において、粒子の成長は核から始まる。従って、顆粒化プロセスを開始させるために、流動床装置は、開始の粒状物、例えば酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の結晶性粒子をすでに含んでいてよい。しかしながら、空の流動床装置で顆粒化を開始することもできる。この実施形態において、噴霧液滴は、空の流動床装置に噴霧することができる。乾燥されたら、液滴は核として役立ち得る。10

流動床では核を絶えず形成することができる。例えば、固体粒子に当たらなかった酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含む噴霧液滴、または、層がすでに固化（噴霧乾燥）しているため液滴が粒子との衝突で付着しないような粒子に当たった酸不安定性の H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を含む噴霧液滴が、核として役立ち得る。他の実施形態において、核は、粒子間の衝突、粒子の摩擦や破壊により形成され得る。例えば、2つの固体粒子の衝突後に生じた微粉は、新しい粒子成長のための核として役立つ。

【0035】

c) 例えば $250\text{ }\mu\text{m}$ 未満の望ましい粒度分布を有する微粒子、例えば、 $50\sim200\text{ }\mu\text{m}$ 、 $50\sim150\text{ }\mu\text{m}$ または $100\sim180\text{ }\mu\text{m}$ の粒度分布を有する微粒子の選択：望ましいサイズの微粒子は、流動床から微粒子を選択するあらゆる既知の方法を用いて、流動床から選択される。一例として、微粒子は、向流式比重分球装置 (countercurrent gravity classifier) を用いて選択される。例えば、微粒子は、ジグザグ型分球装置を用いて選択することができる。分球装置は、分球気流により非常に正確な粒度制御が可能である。分球装置に入ったマイクロペレットは、重力により、分球ダクトの底部壁にむかって下方に移動する。分球ダクトの全てのベンドにおいて、材料は分球気流を通過して、反対側の壁に到達しなければならない。その最中、マイクロペレットは、本質的に分球気流の垂直方向に動く。その結果として、ダクトのベンド全てにおいて交差流での分球 (across-flow classification) が起こる。浮動速度が遅い微細なマイクロペレット流の多くが顆粒流の外に追いやられ、上方に押し上げられる。分離を完全にするために、選択プロセスは、いくつかの連続したダクトのベンドで起こる。吐出された材料から取り除かれた粒子は、それらのサイズに応じて上方に押し上げられ、ノズルからより短い距離で、または、より遠い距離で流動床に再び入る。それゆえに、より小さく軽い粒子がノズルからより遠い距離で流動床に入る。より大きい粒子が分球され、それらのサイズが下方の分球装置を通過できるようになるまで何度か噴霧される。2030

【0036】

微粒子の配合と投与

本明細書に記載の微粒子は、製薬上許容できる非毒性の添加剤や担体と混合することによって、医薬組成物に配合することができる。このような組成物は、様々な経路で投与するために製造できるが、好ましくは、当該組成物は、経口投与されるべきである。微粒子は、液剤、懸濁剤、乳濁剤、ゲル剤、錠剤、発泡性錠剤、小袋に入った粉剤、糖コーティング錠剤に加工されるか、またはカプセルに充填される。40

【0037】

H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤は、酸性および中性媒体中で分解 / 変質されやすいため、微粒子の経口用固体投薬形態は、酸性の胃液と H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤との接触から防御されなければならない。これは、腸溶コーティングで微粒子をコーティングすることによりなされ得る。本明細書に記載の小さい微粒子は、優れた機械的強度を有し、流動床でのポリマーコーティングを用いた加工に耐えることができる。

【0038】

大きい直径の粒子、例えば $400\text{ }\mu\text{m}$ 超の直径を有する粒子は、液体の投薬形態で経口投与された場合、口中でざらつきを生じさせる。本発明の微粒子は $250\text{ }\mu\text{m}$ 未満なので、50

口中でのざらつき感が除去され、液体および固体投薬製剤としてそれらを理想的な形にすることができる。

【0039】

液体の投薬形態の例としては、製薬上許容できる乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。液体の投薬形態は、当業界で一般的に用いられる不活性な希釈剤を含んでもよく、当該希釈剤としては、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽(germ)油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物が挙げられる。不活性な希釈剤の他にも、経口用組成物は、湿润剤、乳化剤および懸濁化剤のようなアジュvant、甘味料、着香剤、および香料を含んでもよい。10

【0040】

経口投与用の固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、例えば、発泡性錠剤、速溶解錠剤/崩壊錠剤、丸剤、粉剤および顆粒剤が挙げられる。このような固体投薬形態において、本明細書に記載の微粒子は、少なくとも1種の不活性な、製薬上許容できる添加剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または、a)充填剤または增量剤、例えばスターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴム、c)潤滑剤、例えばグリセロール、d)崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ポテトスターイチまたはタピオカスターイチ、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム、e)溶液緩染剤、例えばパラフィン、f)吸収促進剤、例えば第四アンモニウム化合物、g)湿润剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h)吸着剤、例えばカオリיןおよびベントナイトクレー、およびI)滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物と混合させることができる。カプセル、錠剤および丸剤の場合、投薬形態は、緩衝剤を含んでもよい。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、同様に高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を用いたソフトおよびハード充填ゼラチンカプセルにおいて、添加剤として用いることもできる。20

特に好ましい実施形態において、本明細書に記載の微粒子は、複数のユニットの錠剤に加工され、これは口腔中において迅速な溶解/崩壊特性を有するか、または、経口投与される前に水中で迅速に溶解/崩壊可能である。30

【0041】

コーティング

本明細書に記載の微粒子は、好ましくは、腸溶コーティングでコーティングされる。コーティング粒子方法は当業界公知である。例えば、腸溶コーティング層を微粒子に適用する前に、微粒子は、場合により、1またはそれ以上の医薬用添加剤を含む分離層(場合により、例えばpH緩衝化合物のようなアルカリ性化合物を含む)でコーティングすることができる。この分離層は、腸溶コーティング層である外層から微粒子を分離する。40

【0042】

流動床装置などで適切な器具を用いたコーティングまたは成層処置により、コーティングプロセスのための水および/または有機溶媒を用いて、分離層をコア材料に適用することができる。別 の方法として、粉末コーティング技術を用いて分離層をコア材料に適用することができる。分離層用の材料は、製薬上許容できる化合物であり、例えば、糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチル-セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどであり、これらは単50

独で用いても混合物で用いてもよい。可塑剤、着色剤、ピグメント、充填剤、粘着防止剤および帯電防止剤のような添加物、例えばステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加物も、分離層に含ませることができる。場合により適用された分離層は、本発明に必須ではない。しかしながら、分離層は、 H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤の化学安定性および/または新規の複数のユニットの錠剤化した投薬形態の物理特性を改善することができる。

【0043】

1またはそれ以上の腸溶コーティング層は、当業界公知の適切なコーティング技術を用いて微粒子に適用される。腸溶コーティング層材料は、水または適切な有機溶媒のいずれかに分散または溶解させることができる。腸溶コーティング層として、ポリマーは、以下のものを1またはそれ以上で、別々に、またはそれらの組み合わせで用いることができる；例えば、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ポリ酢酸ビニルフタル酸塩、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックまたは他の適切な腸溶コーティング層ポリマーの溶液または分散液である。

【0044】

腸溶コーティング層は、腸溶コーティング層のフレキシビリティーや硬度のような望ましい機械的特性を得るために、場合により製薬上許容できる可塑剤を含ませてもよい。このような可塑剤は、例えば、これらに限定されないが、トリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたは他の可塑剤である。

【0045】

機械的特性、すなわち腸溶コーティング層のフレキシビリティーや硬度（例えばビッカース硬度として例示される）が、腸溶コーティング層で被覆されたペレットの耐酸性がペレットを錠剤に圧縮する間に顕著に減少しないように調節されるような方法で、選択された腸溶コーティング層ポリマー、選択された可塑剤および前記ポリマーの適応量に関して各腸溶コーティング層の処方に對し可塑剤の量を最適化する。可塑剤の量は、通常は、腸溶コーティング層ポリマーの10重量%超、好ましくは15~50%、より好ましくは20~50%である。分散剤、着色剤、ピグメント、ポリマー、例えばポリ（アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル）、粘着防止剤および発泡防止剤のような添加物を、腸溶コーティング層に含ませてもよい。フィルム厚さを増し、酸性の胃液が酸感受性材料に拡散するのを減少させるために、他の化合物を加えてよい。

H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤を保護し、許容できる耐酸性を得るために、腸溶コーティング層は、おおよそ少なくとも10μm、好ましくは20μm超の厚さを構成する。適用された腸溶コーティング層の最大の厚さは、通常は、加工条件によってのみ限定される。

【0046】

オーバーコーティング層

腸溶コーティング層で被覆された微粒子は、さらに1またはそれ以上のオーバーコーティング層で被覆されてもよい。流動床装置などで適切な器具を用いて、成層プロセス用の水および/または有機溶媒を用いて、コーティングまたは成層処置することによって、オーバーコーティング層を腸溶コーティングを成層されたペレットに適用することができる。オーバーコーティング層用の材料は、製薬上許容できる化合物であり、例えば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロイドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどであり、これらは単独で用いても混合物で用いてもよい。

【0047】

可塑剤、着色剤、ピグメント、充填剤、粘着防止および帯電防止剤のような添加物、例えばステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加物も、オーバーコー

10

20

30

30

40

50

ティング層に含ませることができる。前記オーバーコーティング層は、さらに、腸溶コーティングを成層されたペレットの凝集の可能性を防ぎ、圧縮プロセス中に腸溶コーティング層をクラッキングから保護し、錠剤形成プロセスを強化することができる。適用されたオーバーコーティング層の最大の厚さは、通常は、加工条件によってのみ限定される。

得られた微粒子を、ポリマーでコーティングすることができ、時間制御された放出、部位制御された放出またはpH依存性の放出を達成することができる。コーティングに適切なポリマーは、これらに限定されないが、上記で列挙したポリマーと同じタイプが可能である。

【0048】

H⁺, K⁺-ATPアーゼを含む微粒子の使用

10

本明細書に記載のH⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤を含む医薬組成物は、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するのに有用である。より一般的な意味において、それらは、哺乳動物およびヒトにおける胃酸に関連する病気（例えば逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍が挙げられる）の予防および治療に用いることができる。その上、それらは、胃酸抑制効果が望ましい他の胃腸疾患の治療に用いることができ、例えばNSAID治療中の患者、非潰瘍性消化不良を患有患者、症候性胃食道逆流病を患有患者、およびガストリノーマを患有患者に用いることができる。それらは、集中治療状態の患者、急性の上部の胃腸出血を患有患者に、手術前および手術後に用いることもでき、胃酸の酸の吸入を予防したり、ストレス潰瘍形成を予防および治療したりすることができる。さらに、それらは、乾癬の治療、同様に、ヘリコバクター感染およびそれに関連する病気の治療に有用であり得る。

20

【0049】

H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤微粒子組成物の一般的な一日量は変えることができ、様々な要因、例えば患者個々の必要性、投与様式および病気に依存する。一般的に、一日量は、H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤が1~400mgの範囲である。

30

【0050】

実施例

以下の実施例において、本発明の異なる観点を範囲を限定することなく説明する。

【実施例1】

【0051】

エソメプラゾールMg

粒子の調製

連続流動床システム（G1att AGT150, Weimar, Germany）で、エソメプラゾールマグネシウム（Mg）の懸濁液から、微粒子を調製した（EP9592608.8を参照）。ヒドロキシプロピルメチルセルロース6cps（223g）およびポリソルベート80（29g）を水（6955g）に溶解し、エソメプラゾールMg三水和物（1486g）を高剪断ミキサー（Silverson）で分散させることによって、懸濁液を作成した。懸濁液の固体含量は20w/w%であった。懸濁されたエソメプラゾールMgの粒子サイズは、湿式粉碎により、平均粒子サイズ5μm（レーザー回折法により測定された）にさらに減少した。

40

懸濁液をG1att AGT150流動床に20~30g/minの速度で噴霧した。ノズルは0.8mmの開口部を有していた。吸気流はおよそ80~100m³/hであり、吸気温度は80~88で変動し、噴霧空気圧は4.8barであり、ふるい空気圧は45mbarであり、ふるい空気流は1.1m³/hであった。レーザー回折法により測定したところ、非被覆粒子の平均サイズは140μmであり、90%が173μmより小さく、10%が113μmより小さかった。走査型電子顕微鏡写真から推測したところによると、粒子表面上の孔は5μmより小さかった。

【0052】

粒子のコーティング

これら微粒子（100g）を、流動床でサブコーティングした。サブコート分散液の組成

50

を以下に示す。

【表1】

ヒドロキシプロピルセルロース	35 g
タルク	60 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g
水	700 g

【0053】

その上、これらサブコーティングされた粒子(100 g)を、腸溶コーティングでコーティングした。腸溶コーティング分散液の組成を以下に示す。

【表2】

Eudragit L30D分散液	401 g
クエン酸トリエチル	36 g
グリセリルモノステアレート	6 g
ポリソルベート80	0.6 g
水	235 g

腸溶被覆粒子の薬物含量は、124 mg のエソメプラゾール / g であった。0.1 M 塩酸中の、腸溶被覆粒子の2時間後の耐酸性は90%であった。

【0054】

EC - 被覆粒子の圧縮

【表3】

エソメプラゾール微粒子錠剤の組成

エソメプラゾールMg EC-被覆微粒子	13.07 g
Avicel PH102SCG	19.00 g
ナトリウムステアリルフマレート, Pruv	0.07 g

ナトリウムステアリルフマレートを0.5 mmのふるいにかけ、その後、Turbula mixerで他の成分と10分間混合した。備え付けのKorsch PH106で、3対の7×14の長方形の穿孔機を用いて錠剤を圧縮した。錠剤の目標重量は400 mg であった。薬物含量は20.1 mg のエソメプラゾール / 錠剤であり、その結果は、この20.08 mg / 錠剤と一致していた。上部の穿孔機の最大動力は6.3~6.9 kN であり、それにより破断力95 N、RS 6 % の錠剤が得られた。錠剤の平均重量は397 mg であった。0.1 M 塩酸中の、錠剤の2時間後の耐酸性は88.5 % であった。これは、圧縮前の腸溶微粒子の耐酸性とはそれほど変わらず、すなわち被覆微粒子は圧縮に耐えることを示す。

【実施例2】

【0055】

オメプラゾールMg

粒子の調製

連続流動床システム(Glatt AGT150, Weimar, Germany)でオメプラゾールMg の懸濁液から微粒子を調製した(EP97921045.7)。ヒドロキシプロピルメチルセルロース6 cps(225 g)とポリソルベート80(30 g)とを水(4246 g)に溶解し、オメプラゾールMg(1500 g)を混合物に分散させることによって懸濁を行った。懸濁液の固体含量は29 % (重量で) であった。懸濁された

10

30

40

50

エソメプラゾールM g の粒子サイズは湿式粉碎でさらに減少した。

懸濁液を G 1 a t t A G T 1 5 0 流動床に 2 0 ~ 3 0 g / m i n の速度で噴霧した。ノズルは 0 . 8 m m の開口部を有していた。吸気流はおおよそ 1 0 0 ~ 1 1 5 m³ / h であり、吸気温度は 8 2 ~ 8 5 度変動し、噴霧空気圧は 4 . 8 b a r であり、ふるい空気圧は 4 5 ~ 6 2 m b a r であり、ふるい空気流は 1 . 1 ~ 1 . 3 m³ / h であった。レーザー回折法により測定したところ、非被覆粒子の平均サイズは 1 6 4 μ m であり、9 0 % が 2 0 6 μ m より小さく、1 0 % が 1 2 6 μ m より小さかった。粒子の断面図の走査型電子の後方散乱グラフから推測したところ、粒子の内部構造は高密度で均一である。粒子表面の走査型電子顕微鏡写真から推測したところ、孔は 5 μ m より小さい。

【 0 0 5 6 】

粒子のコーティング

これら微粒子 (1 0 0 g) を 1 0 2 w / w % まで流動床でサブコーティングした。サブコート分散液の組成を以下に示す。

【 表 4 】

ヒドロキシプロピルセルロース	3 6 g
タルク	6 1 g
ステアリン酸マグネシウム	4 . 9 g
水	7 1 5 g

【 0 0 5 7 】

3 1 5 μ m より大きい凝集物を、ふるいにより除去した。サブコーティングされた粒子 (1 0 0 g) を、腸溶コーティングでコーティングした。腸溶コーティング分散液の組成を以下に示す。

【 表 5 】

Eudragit L 3 0 D 分散液	4 9 7 g
クエン酸トリエチル	4 5 g
グリセリルモノステアレート	7 . 6 g
ポリソルベート 8 0	0 . 7 6 g
水	2 9 2 g

腸溶被覆粒子の薬物含量は、1 1 5 m g のオメプラゾール / g であった。0 . 1 M 塩酸中の、腸溶被覆粒子の 2 時間後の耐酸性は 9 5 % であった。

【 0 0 5 8 】

E C - 被覆粒子の圧縮

T u r r b u l a m i x e r (W . A . B a c h o f e n , S w i t z e r l a n d) で、腸溶微粒子を微結晶性セルロースと 1 0 分間混合した。続いて、ナトリウムステアリルフマレートをふるいを通して加え、最終混合物を 2 分間混合した。その混合物の組成を以下に示す。

【 表 6 】

腸溶被覆粒子	3 0 . 0 0 %
微結晶性セルロース	6 9 . 8 6 %
ナトリウムステアリルフマレート	0 . 1 4 %

4 3 6 m g 量の混合物（オメプラゾール含量 1 5 . 0 m g に相当）を、各錠剤に対して化学天秤で別々に計量し、シングルパンチプレスの鋳型 (K o r s c h E K 0 , G e r m a n y) に手動で充填した。続いて 1 1 . 3 m m の平面パンチを備えたシングルパンチプレス（最大圧縮力 4 . 3 ± 0 . 2 k N ）で圧縮した。錠剤の硬度は、おおよそ 4 0 N であつ

10

20

30

40

50

た (Schleuniger, Switzerland)。

圧縮により起こった腸溶被覆ペレットの耐酸性の減少は、1%であった。

【実施例3】

【0059】

エソメプラゾールMg

粒子の調製

連続流動床システム (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) で、エソメプラゾールMg三水和物の2つの懸濁液から微粒子を調製した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース6cps (223gおよび225g) およびポリソルベート80 (29.3gおよび29.6g) を水 (6955gおよび7020g) に溶解し、エソメプラゾールMg三水和物 (1486gおよび1500g) を高剪断ミキサー (Silverson) で分散させることにより、懸濁を行った。懸濁液の固体含量は20w/w%であった。懸濁されたエソメプラゾールMgの粒子サイズは、湿式粉碎によりさらに小さくされた。10

懸濁液を Glatt AGT 150 流動床に 20~30 g/min の速度で噴霧した。ノズルは 0.8 mm の開口部を有していた。吸気流はおおよそ 80~100 m³/h であり、吸気温度は 82~85 および 86~87 で変動し、噴霧空気圧は 4.8 bar であり、ふるい空気圧は 43~46 mbar であり、ふるい空気流は 1.1 m³/h であった。レーザー回折法で測定したところ、測定された非被覆粒子の平均サイズの平均値は、137 μm であり、90%が 170 μm より小さく、10%が 109 μm より小さかった。粒子表面の走査型電子顕微鏡写真から推測したところ、孔は 5 μm より小さい。20

【0060】

粒子のコーティング

2つの懸濁液から得られた微粒子を混合し、315 μm より大きい凝集物を除去した。微粒子 (100g) を流動床で 104 w/w% までサブコーティングした。サブコート分散液の組成を以下に示す。

【表7】

ヒドロキシプロピルセルロース	37 g
タルク	63 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g
水	730 g

【0061】

サブコーティングされた粒子 (100g) を、腸溶コーティングでコーティングした。腸溶コーティング分散液の組成を以下に示す。

【表8】

Eudragit L30D分散液	505 g
クエン酸トリエチル	45 g
グリセリルモノステアレート	7.7 g
ポリソルベート80	0.77 g
水	297 g

腸溶被覆粒子の薬物含量は、117 mg のエソメプラゾール / g であった。0.1 M 塩酸中の、腸溶被覆粒子の2時間後の耐酸性は90%であった。

【0062】

腸溶被覆粒子の圧縮

腸溶微粒子を、Turbula mixer (W.A.Bachofen, Switzerland) 中で微結晶性セルロースと 10 分間混合した。続いて、ナトリウムステアリ50

ルフマレートをふるいを通して加え、最終混合物を2分間混合した。その混合物の組成を以下に示す。

【表9】

腸溶被覆粒子	30.00%
微結晶性セルロース	69.86%
ナトリウムステアリルフマレート	0.14%

437mg量の混合物（オメプラゾール含量15.0mgに相当する）を、各錠剤に対して化学天秤で別々に計量し、シングルパンチプレスの鋳型（Korsch EKO, Germany）に手動で充填した。続いて11.3mmの平面パンチを備えたシングルパンチプレス（最大圧縮力4.1±0.2kN）で圧縮した。錠剤の硬度は、およそ40Nであった（Schleuniger, Switzerland）。
10
圧縮により起こった腸溶被覆ペレットの耐酸性の減少は、1%であった。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 September 2002 (19.09.2002)

(10) International Publication Number
WO 02/072071 A1

(51) International Patent Classification*: **A61K 9/14.** SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00400 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BR, BJ, CR, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0100822-6 9 March 2001 (09.03.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Söderfjärje (SE);**

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GLAD, Håkan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SWE); **SÖDERBOM, Malin** [SE/SU]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SWE).

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Söderfjärje (SWE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, IJU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, IJU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SJ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A1

WO 02/072071

(54) Title: METHOD TO OBTAIN MICROPARTICLES CONTAINING A H⁺, K⁺-ATP-ase INHIBITOR

(57) Abstract: A method for the preparation of homogenous microparticles containing a H⁺, K⁺-ATP-ase inhibitor using a fluid-bed granulation technique. The microparticles that have a desired size distribution are selected. At least 80% of the microparticle based on its dry weight content is the acid labile H⁺, K⁺-ATP-ase inhibitor.

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

1

Method to obtain microparticles containing a H⁺, K⁺-ATP-ase inhibitor**Field of invention**

- 5 The present invention provides microparticles containing an acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitor and a method of obtaining such microparticles using a fluid-bed granulation technique.

Background of the invention

- 10 The strategy for the development of a pharmaceutical formulation of a given drug depends on different factors. Ultimately, these factors emanate from 1) the therapeutic needs, 2) the physical and chemical properties of the drug, and 3) the influence from the biological environment where the formulation should release its contents. Thus, both technical and biopharmaceutical considerations will contribute to a successful therapy.
- 15 Of special importance to the present invention is formulating an acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitor with a suitable carrier material in the form of microparticles. Such a formulation contains a multitude of discrete delivery units that can be coated with a suitable pH sensitive, semipermeable or other polymeric film such as an enteric coating. Several
- 20 advantages can be obtained with this type of formulation compared to conventional tablets. The small size of the microparticles assures a fast and predictable emptying from the stomach and controllable plasma levels of the absorbed drug. From a technological point of view, microparticles are more suitable for coating and handling since a technical fault during the process is fatal for single unit formulations but less so for multiple unit
- 25 formulations comprising micropellets. Also, microparticle formulations are more versatile for use in different dosage strengths.

- An ideal method for the preparation of microparticles where the drug is homogeneously distributed should be simple, reproducible, rapid and independent on the solubility characteristics of the drug. A high product yield of the active substance in the final microparticles should also be obtained.

Several different techniques are available for making microparticles, e.g., fluidized bed spray granulation, spray-drying, extrusion-spheroidization, spray-chilling, emulsion solvent evaporation/extraction and coating of nonpareil spheres among others. A review by Conti et al. *STP Pharma. Sci.* 7, 331 (1997) discusses the technical aspects of coacervation, spray-drying, emulsion solvent extraction, and emulsion solvent evaporation.

However, existing techniques suffer from one or more drawbacks. In extrusion spheroidization and in coating of non-pareil particles it has been difficult to achieve acceptable microparticles in the range of 50 - 400 μm or microparticles having a high drug content. Pellets made by these methods contain significant amounts of inert excipients.

In emulsion solvent evaporation, an emulsion has to be made which restricts the use of the drug. Another drawback is the toxicity of the solvent used, usually methylene chloride, which can remain in the microparticles after drying.

Despite many different approaches there is no disclosed technique that can produce both small microparticles containing a high drug content of acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitors and microparticles of uniform size. Small microparticles of uniform size improves segregation and dose variation during further processing into capsules or tablets. Further, the existing techniques do not cover several desirable aspects such as the possibility to produce spherical microparticles of different size ranges that are homogeneous, have a high content of an acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor and sufficient mechanical strength (to, e.g., withstand coating processes) into one single technique.

There are numerous known processes for preparing granular material using fluidized bed apparatuses. An overview of such processes can be found in, e.g., Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988. Basically, fluidization is the operation by which solids are transformed into a fluid like state through the suspension in a gas. When the fluid in a bed entrains large amounts of solid particles, a steady state can be achieved by collecting the entrained particles and

returning them to the bed. Such a system is often referred to as a fluid bed. Fluidized beds are often used for granulation or coating of a product. Granulation is typically performed by spraying droplets of a liquid on particles, which are kept in a fluidized state. The liquid which is sprayed wets the surface of the solid particles and then solidifies by drying, or 5 cooling. In this way, particles grow. Coating is usually performed by spraying a solution of coating agents onto the particles.

A process for preparing granules using a fluidized bed process was presented in US Patent No. 4,946,654. Here, however, there is no teaching regarding how to prepare 10 homogeneous microparticles with a high drug load of at least 80% by weight of an acid labile H⁺K⁺- ATPase inhibitor.

WO 9959544 describes a method of producing granules using a fluidized bed process. The granules were prepared by using a sugar nucleus and then coating the sugar nucleus with 15 the agent of interest and an enteric coating. The average particle diameter of the granules is between 300-400 µm. The application fails to teach how to prepare homogeneous microparticles (i.e., microparticles without a sugar nucleus) which contain at least 80% by weight of an acid labile H⁺K⁺- ATPase inhibitor.

20 Object of the invention

An object of the present invention is to provide a method for preparing a homogeneous microparticle which includes an acid labile H⁺,K⁺- ATPase inhibitor, or an alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or an alkaline salt thereof. Another object is to provide a method for preparation of a microparticle with high amounts of an incorporated 25 H⁺,K⁺- ATPase inhibitor in a high-yield process, e.g., to provide homogeneous microparticles with at least 80% by weight of an H⁺,K⁺- ATPase inhibitor based on the dry content of the microparticle. Also, the invention provides a method to prepare a homogeneous microparticle with an incorporated H⁺,K⁺- ATPase inhibitor that has low 30 friability and sufficient mechanical strength, such that the microparticle can endure coating and compressing processes.

Disclosure of the invention

It has been found that spherical, free-flowing, homogeneous microparticles containing H⁺,K⁺-ATPase inhibitors having low friability can be obtained by spraying a suspension/solution/emulsion containing an H⁺,K⁺-ATPase inhibitor into a fluidized bed thereby forming granules having an appropriate size, e.g., particles with a size distribution of less than 250 µm, e.g., a size distribution of between 50-200 µm, 50-150 µm or 100-180 µm, and selecting out/separating these microparticles from the fluidized bed. The microparticles produced by the method described herein are nearly spherical in shape, have a smooth surface and have a narrow size distribution. These characteristics ensure that the microparticles can be coated in a predictable and reproducible manner.

More specifically, the method of the present invention includes spraying into droplets a liquid medium having a high dry volume content into a fluidized bed. The liquid medium includes: (i) an acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitor, or an alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or an alkaline salt thereof, (ii) a water soluble or non-water soluble polymer, wherein the polymer is at least 5% by weight based on the dry content, and (iii) a liquid in which the polymer is soluble or dispersible. The dry content of the liquid medium can be in the range between 15 to 60 vol %. The solid content may also be expressed as 15-70 weight % (corresponds to 10 to 60 vol %). The content of the H⁺,K⁺-ATPase can be from 80 to 95 weight % of the weight of the dried microparticles. The polymer can be a water soluble or non-water soluble polymer. Preferably, the polymer is a water soluble polymer. The polymer used in the present invention can act as a binder, plastizer and/or a dispersing agent, and can be any polymer known in the art, e.g., a cellulose derivative, e.g., hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), a polysaccharide, a natural polymer, a synthetic polymer, a surfactant and mixtures thereof. The liquid in which the polymer is soluble can be water, tertiary butyl alcohol, cyclohexane, methylene chloride, methanol, ethanol and mixtures thereof.

It was surprisingly found that microparticles of a very small size distribution of less than 250 µm could be produced. These particles have good mechanical strength and can be

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

5

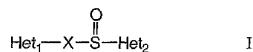
coated with one or more polymeric film coatings such as an enteric coating. Optionally, a separating layer can be applied before the enteric coating.

Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. In the case of conflict, the present invention, including definitions will control.
All publications, patents, and other references mentioned herein are incorporated by reference.

10 H⁺K⁺-ATPase inhibitors

H⁺K⁺-ATPase inhibitors, also named as gastric proton pump inhibitors, are for instance compounds known under the generic names omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and leminoprazole.

15 H⁺K⁺-ATPase inhibitors for use in the method described herein include compounds of the general formula I, or an alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or an alkaline salt thereof.



20

wherein

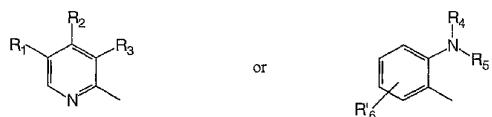
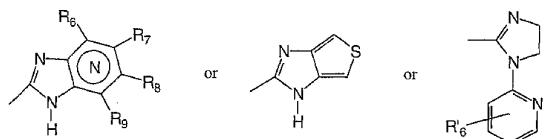
25

Het₁ is

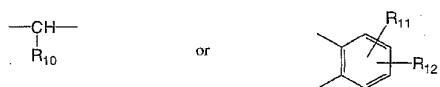
WO 02/072071

PCT/SE02/00400

6

Het₂ is

s X =



wherein

N in the benzimidazole moiety means that one of the carbon atoms substituted by R₆-R₉

10 optionally may be exchanged for a nitrogen atom without any substituents;

R₁, R₂ and R₃ are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy
optionally substituted by fluorine, alkylthio, alkoxyalkoxy, dialkylamino, piperidino,
morpholino, halogen, phenyl and phenylalkoxy;

15

R₄ and R₅ are the same or different and selected from hydrogen, alkyl and aralkyl;R'₆ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, alkyl and alkoxy;

R₆-R₉ are the same or different and selected from hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, haloalkoxy, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, oxazolyl, trifluoroalkyl, or adjacent groups R₆-R₉ form ring structures which may be further substituted;

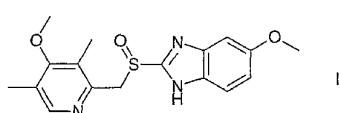
- 5 R₁₀ is hydrogen or forms an alkylene chain together with R₃ and

R₁₁ and R₁₂ are the same or different and selected from hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy.

- 10 The alkyl and alkoxy substituents or moieties of substituents are independently a branched or straight C₁-C₉ chain or a cyclic alkyl.

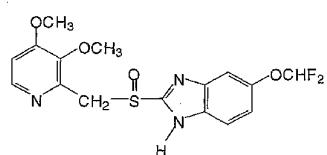
Examples of specifically interesting compounds according to formula I are:

15



I

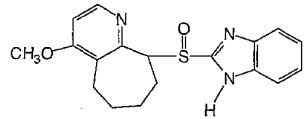
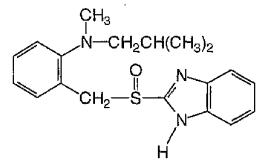
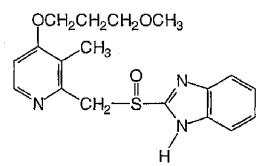
20



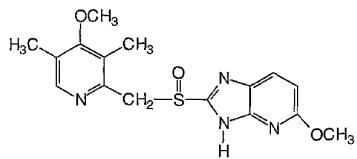
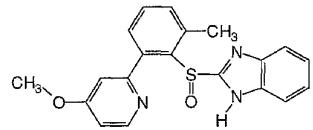
WO 02/072071

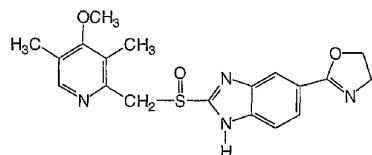
PCT/SE02/00400

8



5





The H^+,K^+ -ATPase inhibitor used in the method of the invention may be in neutral form, or in the form of an alkaline salt, such as for instance the Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ or K^+ salts, preferably the Mg^{2+} salts. Alternatively, one of the single enantiomer or an alkaline salt thereof is used in the method of the invention.

The H^+,K^+ -ATPase inhibitor used in the invention can be one particular H^+,K^+ -ATPase inhibitor (e.g., omeprazole, an alkaline salt thereof, esomeprazole or the alkaline salt thereof), a combination of different H^+,K^+ -ATPase inhibitors, or a combination of an H^+,K^+ -ATPase inhibitors and another pharmaceutical active ingredient.

Various different types of H^+,K^+ -ATPase inhibitors are disclosed in EP-A1-0005129, EP-0652872, EP-0124495, EP-0707580, EP-A1-174726, EP-A1-166287 and GB 2163747.

15 Polymers

As used herein the term polymer is intended to include any substance that can act as a binder, dispersing agent or plastizer. The polymer can be, but is not limited to an excipient listed below:

- *cellulose derivatives*, like ethylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, ethyl hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, methylcellulose, etc
- *other polysaccharides*, like alginate; xanthan; carrageenan; scleroglucan; pullulan; dextran; hyaluronic acid; chitin; chitosan; starch; etc

- *other natural polymers*, like proteins (e.g. albumin, gelatin, etc); natural rubber; *gum arabic*; etc

- 5 - *synthetic polymers*, like acrylates (e.g. polymethacrylate, poly(hydroxy ethyl methacrylate), poly(methyl methacrylate), poly(hydroxy ethyl methacrylate - co methyl methacrylate), Carbopol® 934, etc); polyamides (e.g. polyacrylamide, poly(methylene bisacrylamide), etc); polyanhydrides (e.g. poly(bis carboxyphenoxy)methane, etc); PEO-PPO block-co-polymers (e.g. poloxamers, etc); polyvinyl chloride; polyvinyl pyrrolidone;
- 10 polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyethylene, polyethylene glycols and co-polymers thereof; polyethylene oxides and co-polymers thereof; polypropylene and co-polymers thereof; polystyrene; polyesters (e.g. poly(lactid acid), poly(glycolic acid), poly(caprolactone), etc, and co-polymers thereof, and poly(ortho esters), and co-polymers thereof); polycarbonate; cellophane; silicones (e.g. poly(dimethylsiloxane), etc);
- 15 polyurethanes; synthetic rubbers (e.g. styrene butadiene rubber, isopropene rubber, etc); etc

- *surfactants*, i.e., anionic, like sulphated fatty alcohols (e.g. sodium dodecyl sulphate), sulphated polyoxyethylated alcohols or sulphated oils, etc; cationic, like one from the group of quaternary ammonium and pyridinium cationic surfactants, etc; non-ionic, like one from the group of polysorbates (e.g. Tween), sorbitan esters (e.g. Span), polyoxyethylated linear fatty alcohols (e.g. Brij), polyoxyethylated castor oil (e.g. Cremophor), polyoxyethylated stearic acid (e.g. Myrij), etc; etc

- *other substances*, like shellacs; waxes (e.g. carnauba wax, beeswax, glycowax, castor wax, etc); nylon; stearates (e.g. glycerol palmitostearate, glyceryl monostearate, glyceryl tristearate, stearyl alcohol, etc); lipids (e.g. glycerides, phospholipids, etc); paraffin; lignosulphonates; mono- or disaccharides (e.g. lactose, etc.); sugar alcohols (e.g. mannitol etc.); etc.

30 Also, combinations of these excipients are possible.

The excipients mentioned above may be made more ductile by introducing a plasticizer.
The plasticizer could be but is not limited to the plasticizers mentioned below:

- glycerol, polyethylene glycol, propylene glycol, triethyl citrate, diethyl phthalate, dibutyl
5 phthalate, dibutyl sebacate, sorbitol, triacetin, etc.

Also, combinations of these plasticizers are possible.

Low friability microparticles containing acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitors

- 10 Generally the following conditions are used to obtain low friability microparticles according to the method of the invention.
- To obtain low friability microparticles the solid content of the suspension/solution/emulsion should be high, and can for instance be in the range of 10 to
15 70 weight %, 10 – 60 weight %, 15-70 weight % and 20 - 60 weight %. Expressed otherwise, low friability microparticles, that can for instance endure coating with a polymeric film, are achieved when the suspension/solution/emulsion has a solid volume content equal to or higher than 10 vol % and preferably higher than 15 weight %,
preferably up to 60 weight %. A microparticle having a high total content of the H⁺,K⁺-
20 ATPase inhibitor can be obtained, for example, as much as 80 weight %, e.g., 85 weight %,
90 weight %, or 95 weight % (based upon the weight of the dried microparticle). The pore size of the obtained microparticles being preferably less than 5.0 µm. Solid content and solid volume content are weight % and volume %, respectively, of dry material in the suspension/solution/emulsion (dry/(dry + liquid)), wherein the dry material is a H⁺,K⁺-
25 ATPase inhibitor + polymer and/or dispersing agent.

According to the present invention homogeneous microparticles can be obtained wherein the solid volume content is from 15 to 60 vol % giving dry compact microparticles. The solid content may also be expressed as 15 to 70 weight % (corresponds to 10 to 60 vol %).

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

12

The content of the H⁺,K⁺-ATPase inhibitor calculated on the weight of the dried microparticles are from 80 to 95 weight %, for example from 90 to 95 weight %.

The solid content of the liquid medium is defined as the residue after drying at 110°C for 2 hours, divided by the total amount before drying. The solid content can be expressed either as weight percent or preferably as volume percent.

A microparticle according to the present invention comprises one (or more) H⁺,K⁺-ATPase inhibitors, with one (or more) additional active or non-active substances, which are dispersed within the microsphere.

Methods of making microparticles

The spherical, free-flowing, homogeneous microparticles described herein can be obtained using any known fluidized bed granulation process, e.g., as described in U.S. Patent No. 4,946,654. A preferred method of forming the homogeneous microparticles includes using a continuous fluid-bed granulation process which has an integrated microparticle selecting system that selects microparticles having a desired size distribution, e.g., microparticles having a size distribution of less than 250 µm. In such a continuous fluid-bed granulation process, there is an external equilibrium between the supply of granulation liquid and the discharge of microparticles and the internal equilibrium between the granulation and nucleation processes. Both equilibrium states are directly related to each other. On the side of granulation liquid supply, the optimal spraying of the granulation liquid creates the condition for granulation and nucleation to take place, on the side of the microparticles selection, deliberate continuous selection ensures that only microparticles of the desired grain size are removed from the process.

The following general steps of the procedure are further exemplified in the experimental section.

- a) Preparation of a granulation liquid medium for atomizing. The medium is a suspension, a solution or an emulsion of the acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor. A suspension is prepared by dissolving or dispersing a polymer in a liquid (as defined below), and then adding fine particles of the acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor. A further dispersing agent, e.g., a surfactant, might also be included to facilitate the dispersion of the active substance. The polymer might then act as a binder between the fine active substance particles in the microparticles and can be either a water soluble or a non-water soluble polymer.
- b) Spraying the acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor containing suspension/solution/emulsion is fed through a nozzle, e.g., a pneumatic nozzle, an ultrasonic nozzle, a rotary atomizer or a pressurized nozzle. If two pneumatic nozzles are used, the liquid medium and the air can be alternatively mixed outside the nozzle. The atomization gas used can be any gas which is inert under the operating conditions.
- Generally, the desired spray droplet diameter is of the order of 10-50 μm .

In the fluid-bed granulation process, a bottom-up flow of air or inert gas fluidizes the solid acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor particles. In the fluidized state, the solid particles are separated from each other and can be efficiently wetted with granulation liquid medium. If a spray droplet hits a particle, the granulation liquid medium spreads over the surface of the particle, ideally forming a complete liquid film. The intensive exchange of heat and matter between the solid particles and the gas stream accelerates drying and aids the solidification of the liquid film on the surface all over the particle. The repeated application and solidification of the liquid spray causes the particle to grow by layers and form a microparticle. The microparticle is compact and also nearly spherical.

The growth of particles starts in the fluidized bed from nuclei. Thus, for the granulation process to start, the fluidized-bed apparatus can already contain starting granulate, e.g., crystalline particles of the acid labile H^+,K^+ -ATPase inhibitor. However, it is possible to

start granulation in an empty fluidized-bed apparatus. In this embodiment, a spray droplet can be sprayed into an empty fluidized-bed apparatus. Once dry, the droplet can serve as a nucleus.

5 Nuclei can be constantly formed in the fluidized bed. For example, spray droplets containing the acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitor which fails to hit a solid particle or reaches a particle whose layer has already solidified (spray drying) so that the droplet does not stick on collision with the particle, can serve as a nuclei. In another embodiment, nuclei can be formed by interparticular collision, abrasion and destruction of particles. For
10 example, dust produced following the collision of two solid particles serves as a nucleus for new particle growth.

c) Selecting out a microparticle that has a desired size distribution, e.g., of less than 250 µm, e.g., a size distribution of between 50-200 µm, 50-150 µm or 100-180 µm. The
15 microparticles of a desired size are selected from the fluidized bed using any known method of selecting out a microparticle from a fluidized bed. In one example, the microparticle is selected out using a countercurrent gravity classifier. For example, the microparticles can be selected using a zigzag classifier. The classifier allows very precise control of the grain size by means of a classifying air stream. The micropellet entering the
20 classifier, forced by gravity, moves downwards on the bottom wall of the classifying duct. At every bend of the classifying duct, the material must pass through the classifying air flow to reach the opposite wall. On its way, the micropellet moves essentially in vertical direction to the classifying air flow. Consequently, across-flow classification occurs at every bend of the duct. Much of the finer micropellet stream with slow floating speed is
25 forced out of the granular stream and carried upwards. To make separation complete, the selection process occurs at several successive bends of the duct. Particles that are eliminated from the discharged material are carried upwards and depending on their size, enter the bed again at shorter or greater distance from the nozzle. Hence, the smaller and lighter particles enter the bed at greater distance from the nozzle. The larger particles are
30 classified and sprayed more often until their size allows them to pass the classifier on the way down.

Formulating and administering the microparticles

The microparticles described herein can be formulated into pharmaceutical compositions by admixing with pharmaceutically acceptable nontoxic excipients and carriers. Such compositions can be prepared for administration by various routes, but preferably the composition should be administered orally. The microparticles can be processed into solutions, suspensions, emulsions, gels, tablets, effervescent tablets, powder in sachets, coated tablets or filled into capsules.

- 10 Since H⁺,K⁺-ATPase inhibitors are susceptible to degradation/transformation in acidic and neutral media, the oral solid dosage form of microparticles must be protected from contact with the acidic gastric juice and the H⁺,K⁺-ATPase inhibitor. This can be done by coating the microparticles with an enteric coating. The small microparticles described herein have good mechanical strength and can withstand processing with a polymer coating in a fluid bed.

Particles of large diameter, e.g., particles having a diameter of greater than 400 µm, produce a roughness in the mouth when administered orally in a liquid dosage form. Since the microparticles of the invention are less than 250 µm, the sensation of roughness 20 in the mouth is eliminated making them ideal for liquid and solid dosage formulations.

Examples of liquid dosage forms can include pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. The liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other 25 solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils) glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions

can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, e.g., effervescent
5 tablets, fast dissolving tablets\disintegrating, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the microparticles described herein can be mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose,
10 alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, 3) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g)
wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents
15 such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well
20 as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

In a particularly preferred embodiment, the microparticles described herein are processed into a multiple unit tablet which has fast dissolving\disintegrating properties in the oral cavity, or which can dissolve\disintegrate rapidly in water before being orally administered.

25

Coating

The microparticles described herein are preferably coated with an enteric coating. Methods of coating particles are known in the art. For example, before applying enteric coating layer(s) onto the microparticle, the microparticle may optionally be covered with one or
30 more separating layers comprising pharmaceutical excipients optionally including alkaline

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

17

compounds such as for instance pH-buffering compounds. This/these separating layer(s) separate(s) the microparticle from the outer layer(s) being enteric coating layer(s).

The separating layer(s) can be applied to the core material by coating or layering
5 procedures using suitable equipment such as in a fluidized bed apparatus using water and/or organic solvents for the coating process. As an alternative the separating layer(s) can be applied to the core material by using powder coating technique. The materials for separating layers are pharmaceutically acceptable compounds such as, for instance, sugar, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate,
10 hydroxypropyl cellulose, methyl-cellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethylcellulose sodium and others, used alone or in mixtures. Additives such as plasticizers, colorants, pigments, fillers, anti-tacking and anti-static agents, such as for instance magnesium stearate, titanium dioxide, talc and other additives may also be included into the separating layer(s). The optionally applied separating layer(s) is not
15 essential for the invention. However the separating layer(s) may improve the chemical stability of H⁺,K⁺-ATPase inhibitor and/or the physical properties of the novel multiple unit tableted dosage form.

One or more enteric coating layers are applied onto the microparticle using a suitable
20 coating technique known in the art. The enteric coating layer material may be dispersed or dissolved in either water or in suitable organic solvents. As enteric coating layer polymers one or more, separately or in combination, of the following can be used; e.g. solutions or dispersions of methacrylic acid copolymers, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, carboxymethylcellulose, shellac or other suitable enteric coating layer polymer(s).

The enteric coating layers may optionally contain pharmaceutically acceptable plasticizers to obtain the desired mechanical properties, such as flexibility and hardness of the enteric
25 coating layers. Such plasticizers are for instance, but not restricted to, triacetin, citric acid

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

18

esters, phthalic acid esters, dibutyl sebacate, cetyl alcohol, polyethylene glycols, polysorbates or other plasticizers.

The amount of plasticizer is optimised for each enteric coating layer formula, in relation to selected enteric coating layer polymer(s), selected plasticizer(s) and the applied amount of said polymer(s), in such a way that the mechanical properties, i.e. flexibility and hardness of the enteric coating layer(s), for instance exemplified as Vickers hardness, are adjusted so that the acid resistance of the pellets covered with enteric coating layer(s) does not decrease significantly during the compression of pellets into tablets. The amount of plasticizer is usually above 10 % by weight of the enteric coating layer polymer(s), preferably 15 – 50 % and more preferably 20 – 50 %. Additives such as dispersants, colorants, pigments, polymers e.g. poly(ethylacrylat, methylmethacrylat), anti-tacking and anti-foaming agents may also be included into the enteric coating layer(s). Other compounds may be added to increase film thickness and to decrease diffusion of acidic gastric juices into the acidic susceptible material.

To protect the H⁺,K⁺-ATPase inhibitors and to obtain an acceptable acid resistance the enteric coating layer(s) constitutes a thickness of approximately at least 10 µm, preferably more than 20 µm. The maximum thickness of the applied enteric coating layer(s) is normally only limited by processing conditions.

Over-coating layer

Microparticles covered with enteric coating layer(s) may further be covered with one or more over-coating layer(s). The over-coating layer(s) can be applied to the enteric coating layered pellets by coating or layering procedures in suitable equipments such as in a fluidized bed apparatus using water and/or organic solvents for the layering process. The materials for over-coating layers are pharmaceutically acceptable compounds such as, for instance sugar, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and others, used alone or in mixtures. Additives such as plasticizers, colorants, pigments, fillers, anti-tacking and anti-static

agents, such as for instance magnesium stearate, titanium dioxide, talc and other additives may also be included into the over-coating layer(s). Said over-coating layer may further prevent potential agglomeration of enteric coating layered pellets, protect the enteric coating layer towards cracking during the compaction process and enhance the tableting process. The maximum thickness of the applied over-coating layer(s) is normally only limited by processing conditions.

The microparticles achieved can be coated with a polymer to achieve a time-controlled release, a site-controlled release or a pH-dependent release. Suitable polymers for coating can be, but are not limited to, the same type of polymers as listed above.

Uses of the microparticles containing H⁺,K⁺-ATPase inhibitors

The pharmaceutical compositions containing H⁺,K⁺-ATPase inhibitors as described herein, are useful for inhibiting gastric acid secretion in mammals and man. In a more general sense, they may be used for prevention and treatment of gastric acid related diseases in mammals and man, including e.g. reflux esophagitis, gastritis, duodenitis, gastric ulcer and duodenal ulcer. Furthermore, they may be used for treatment of other gastrointestinal disorders where gastric acid inhibitory effect is desirable e.g. in patients on NSAID therapy, in patients with Non Ulcer Dyspepsia, in patients with symptomatic gastro-esophageal reflux disease, and in patients with gastrinomas. They may also be used in patients in intensive care situations, in patients with acute upper gastrointestinal bleeding, pre-and postoperatively to prevent acid aspiration of gastric acid and to prevent and treat stress ulceration. Further, they may be useful in the treatment of psoriasis as well as in the treatment of Helicobacter infections and diseases related to these.

25

The typical daily dose of the H⁺,K⁺-ATPase inhibitor microparticle composition varies and will depend on various factors such as the individual requirements of the patients, the mode of administration and the disease. In general, the daily dose will be in the range of 1-400 mg of the H⁺,K⁺-ATPase inhibitor.

30

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

20

Working examples

The following examples illustrate different aspects of the invention without limiting the scope.

Example 1: Esomeprazole Mg5 *Preparation of particles*

Microparticles were prepared in a continuous fluidized bed system (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) from a suspension of esomeprazole magnesium (Mg) (see EP 9592608.8). The suspension was made by dissolving hydroxypropylmethylcellulose 6 cps (223 g) and polysorbate 80 (29 g) into water (6955 g) and by dispersing esomeprazole Mg trihydrate (1486 g) with a high-shear mixer (Silverson). Solid content of the suspension was 20% w/w. The particle size of the suspended esomeprazole Mg was further reduced by wet milling to a median particle size of 5 µm determined by laser diffractometry.

10 The suspension was sprayed into a Glatt AGT 150 fluidized bed with a speed of 20-30 g/min. The nozzle had an opening of 0.8 mm. The inlet air flow was approximately 80-100 m³/h, inlet air temperature varied 80-88°C, atomizing air pressure 4.8 bar, sifter air pressure 45 mbar and sifter air flow 1.1 m³/h. Median size of the uncoated particles was 140 µm, 90% smaller than 173 µm and 10 % smaller than 113 µm when determined by laser diffractometry. Estimated from scanning electron micrographs, pores on the surface of 15 the particles were smaller than 5 µm.

20 *Coating of particles*

These microparticles (100 g) were subcoated in a fluidized bed. The composition of subcoat dispersion was:

25

Hydroxypropylcellulose	35 g
Talc	60 g
Magnesium stearate	5 g
Water	700 g

Furthermore, these subcoated particles (100 g) were coated with enteric coating. The composition of enteric coating dispersion was:

Eudragit L30D dispersion	401 g
Triethylcitrate	36 g
Glyceryl monostearate	6 g
Polysorbate 80	0.6 g
Water	235 g

- 5 The drug content of enteric coated particles was 124 mg esomeprazole/g. The acid resistance of the enteric coated particles after 2 h in 0.1 M hydrochloride acid was 90%.

Compression of EC-coated particles

Composition of esomeprazole microparticle tablets

Esomeprazole Mg EC-coated microparticles	13.07 g
Avicel PH 102 SCG	19.00 g
Sodium stearyl fumarate, Pruv	0.07 g

- 10 Sodium stearyl fumarate was sieved through a 0.5 mm sieve before blending with other components in a Turbula mixer for 10 min. Tablets were compressed with an instrumented Korsch PH106 using three pairs of 7x14 oblong punches. The target weight for the tablets was 400 mg. Drug content was 20.1 mg esomeprazole/tablet and the results were consistent
 15 with this: 20.08 mg/tablet. The force maxima of upper punch were 6.3-6.9 kN, which resulted in tablets with breaking force of 95 N, RSD 6 %. The mean weight of tablets was 397 mg. The acid resistance of tablets after 2 h in 0.1 M hydrochloride acid was 88.5 %. This does not differ significantly from the acid resistance of enteric coated microparticles before compression, which shows that the coated microparticles endure compression.

Example 2: Omeprazole Mg*Preparation of particles*

- Microparticles were prepared in a continuous fluidized bed system (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) from a suspension of omeprazole Mg (EP 97921045.7). The 5 suspension was done by dissolving hydroxypropylmethylcellulose 6 cps (225 g) and polysorbate 80 (30 g) into water (4246 g) and by dispersing the omeprazole Mg (1500 g) in the mixture. Solid content of the suspension was 29 % (in weight). The particle size of the suspended esomeprazole Mg was further reduced by wet milling.
- 10 The suspension was sprayed into a Glatt AGT 150 fluidized bed with a speed of 20-30 g/min. The nozzle had a opening of 0.8 mm. The inlet air flow was approximately 100-115 m³/h, inlet air temperature varied 82-85°C, atomizing air pressure 4.8 bar, sifter air pressure 45-62 mbar and sifter air flow 1.1-1.3 m³/h. Median size of the uncoated particles was 164 µm, 90% smaller than 206 µm and 10 % smaller than 126 µm when determined 15 by laser diffractometry. Estimated from the scanning electron back-scattering graphs of the cross-section of particles, the inner structure of particles is dense and homogeneous. Estimated from the scanning electron micrographs of the surface of the particles, the pores are smaller than 5 µm.

20 Coating of particles

These microparticles (100 g) were subcoated upto 102 w/w% in a fluidized bed. The composition of subcoat dispersion was:

Hydroxypropylcellulose	36 g
Talc	61 g
Magnesium stearate	4.9 g
Water	715 g

- 25 Agglomerates larger than 315 µm were removed by sieving. The subcoated particles (100 g) were coated with enteric coating. The composition of enteric coating dispersion was:

Eudragit L30D dispersion	497 g
Triethylcitrate	45 g
Glyceryl monostearate	7.6 g
Polysorbate 80	0.76 g
Water	292 g

The drug content of enteric coated particles was 115 mg omeprazole/g. The acid resistance of the enteric coated particles after 2 h in 0.1 M hydrochloride acid was 95 %.

5 *Compression of EC-coated particles*

The enteric coated microparticles were mixed with microcrystalline cellulose for 10 min in a Turbula mixer (W.A. Bachofen, Switzerland). Sodium stearyl fumarate was then added through a sieve and the final mixture was blended for 2 min. The composition of the mixture is given below:

10

Enteric coated particles	30.00 %
Microcrystalline cellulose	69.86 %
Sodium stearyl fumarate	0.14 %

An amount of 436 mg of the mixture, corresponding to an omeprazole content of 15.0 mg, was individually weighed for each tablet on an analytical balance and manually filled into the die of a single punch press (Korsch EK 0, Germany). Compaction was then performed 15 in the single punch press equipped with 11.3 mm flat-faced punches at a maximum compaction force of 4.3 ±0.2 kN. The hardness of the tablets was approximately 40 N (Schleuniger, Switzerland).

The reduction of acid resistance of enteric coated pellets caused by compression was 1%.

20

Example 3: Esomeprazole Mg*Preparation of particles*

Microparticles were prepared in a continuous fluidized bed system (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) from two suspensions of esomeprazole Mg trihydrate. The suspensions were done by dissolving hydroxypropylmethylcellulose 6 cps (223 g and 225 g) and polysorbate 80 (29.3 g and 29.6 g) into water (6955 g and 7020 g) and by dispersing the esomeprazole Mg trihydrate (1486 g and 1500 g) with a high-shear mixer (Silverson). Solid content of the suspensions were 20 % w/w. The particle size of the suspended esomeprazole Mg was further reduced by wet milling.

The suspension was sprayed into a Glatt AGT 150 fluidized bed with a speed of 20-30 g/min. The nozzle had a opening of 0.8 mm. The inlet air flow was approximately 80-100 m³/h, inlet air temperature varied 82-85°C and 86-87°C, atomizing air pressure was 4.8 bar, sifter air pressure 43-46 mbar and sifter air flow was 1.1 m³/h. Mean values of measured median size of the uncoated particles was 137 µm, 90 % smaller than 170 µm and 10 % smaller than 109 µm when determined by laser diffractometry. Estimated from the scanning electron micrographs of the surface of the particles, the pores are smaller than 5 µm.

20

Coating of particles

The microparticles obtained from the two suspensions were blended and the agglomerates larger than 315 µm were removed. Microparticles (100 g) were subcoated upto 104 w/w% in a fluidized bed. The composition of subcoat dispersion was:

25

Hydroxypropylcellulose	37 g
Talc	63 g
Magnesium stearate	5 g
Water	730 g

Subcoated particles (100 g) were coated with enteric coating. The composition of enteric coating dispersion was:

Eudragit L30D dispersion	505 g
Triethylcitrate	45 g
Glyceryl monostearate	7.7 g
Polysorbate 80	0.77 g
Water	297 g

The drug content of enteric coated particles was 117 mg esomeprazole/g. The acid

5 resistance of enteric coated particles after 2 h in 0.1 M hydrochloride acid was 90 %.

Compression of enteric coated particles

The enteric coated microparticles were mixed with microcrystalline cellulose for 10 min in

a Turbula mixer (W.A. Bachofen, Switzerland). Sodium stearyl fumarate was then added

10 through a sieve and the final mixture was blended for 2 min. The composition of the mixture is given below:

Enteric coated particles	30.00 %
Microcrystalline cellulose	69.86 %
Sodium stearyl fumarate	0.14 %

An amount of 437 mg of the mixture, corresponding to an omeprazole content of 15.0 mg,

15 was individually weighed for each tablet on an analytical balance and manually filled into the die of a single punch press (Korsch EK 0, Germany). Compaction was then performed in the single punch press equipped with 11.3 mm flat-faced punches at a maximum compaction force of 4.1 ±0.2 kN. The hardness of the tablets was approximately 40 N (Schleuniger, Switzerland).

20

The reduction of acid resistance of enteric coated pellets caused by compression was 1%.

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

CLAIMS

1. A method of preparing a homogeneous microparticle comprising an acid labile H⁺K⁺-ATPase inhibitor, the method comprising:
 - providing a granulation liquid medium having a solid content and comprising:
 - (i) an acid labile H⁺K⁺-ATPase inhibitor, an alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or an alkaline salt thereof,
 - (ii) a polymer selected from the group consisting of a water soluble or water insoluble polymer, wherein the polymer is at least 5 % by weight based on the solid content, and
 - (iii) a liquid in which the polymer is soluble or dispersible;
 - spraying the liquid medium into a fluidized bed; and
 - selecting out a microparticle that has a desired size distribution, thereby obtaining a dry, homogeneous microparticle, wherein at least 80 % by weight of the microparticle based on its dry weight content is the acid labile H⁺K⁺-ATPase inhibitor, the alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or the alkaline salt thereof.
2. A method according to claim 1, wherein the desired size distribution of the microparticle is between 50 µm to 250 µm.
- 20 3. A method according to claim 2, wherein the desired size distribution of the microparticle is between 50 µm and 150 µm.
4. A method according to claim 1 wherein the solid content is from 15 to 70 weight %.
- 25 5. A method according to claim 4 wherein the solid content is from 15 to 60 weight %.
6. A method according to claim 5 wherein the solid content is from 20 to 50 weight %.
7. A method according to claim 1 wherein the granulation liquid medium is a suspension.
- 30 8. A method according to claim 1 wherein the granulation liquid medium is a solution.

9. A method according to claim 1 wherein the granulation liquid medium is an emulsion.
10. A method according to any of the preceding claims wherein the acid labile H⁺\K⁺-ATPase inhibitor, the alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or the alkaline salt thereof, has a percentage weight of between 80 to 95, based on the weight of the dried microparticle.
11. A method according to any of the preceding claims wherein the solid content of the medium is from 15 to 70 weight % and the weight of the acid labile H⁺\K⁺-ATPase inhibitor, the alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers, or the alkaline salt thereof, is from 80 to 95 % of the weight of the dried microparticle.
12. A method according to any of the preceding claims wherein the polymer is selected from the group consisting of a cellulose derivative, a polysaccharide, a natural polymer, a synthetic polymer, a surfactant and mixtures thereof.
13. A method according to any of the preceding claims wherein the liquid in which the polymer is soluble is selected from the group consisting of water, tertiary butyl alcohol, cyclohexane, methylene chloride, methanol, ethanol and mixtures thereof.
14. A method according to any of the preceding claims wherein the acid labile H⁺,K⁺-ATPase inhibitor is selected from the group consisting of omeprazole, an alkaline salt thereof, esomeprazole, and an alkaline salt thereof.
15. A method according to any of the preceding claims wherein the method further comprises coating the selected microparticle with an enteric coating layer.
16. A microparticle prepared according to the method of any of claims 1-15.

WO 02/072071

PCT/SE02/00400

28

17. A homogeneous microparticle comprising an acid labile H⁺,K⁺- ATPase inhibitor, wherein the microparticle comprises:
 - (i) at least 80 % by weight based on the dry content of the microparticle of an acid labile H⁺,K⁺- ATPase inhibitor, or an alkaline salt thereof, or one of its single enantiomers,
5 or an alkaline salt thereof, and
 - (ii) at least 5 % by weight based on the solid content of a polymer, wherein the polymer is a water soluble or water insoluble polymer.
18. A microparticle according to claim 17, wherein the microparticle has a size
10 distribution in the range from 50 to 250 µm.
19. A microparticle according to claim 17, wherein the selected microparticle has a size distribution in the range from 50 to 150 µm.
- 15 20. A microparticle according to claim 17 further comprising an enteric coating.
21. The microparticle according to claim 17 wherein the acid labile H⁺,K⁺- ATPase inhibitor is selected from the group consisting of omeprazole, an alkaline salt thereof, esomeprazole and an alkaline salt thereof.
20
22. A pharmaceutical composition comprising the microparticle of claim 17.
23. A method for preventing or treating a gastric acid related disease in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of the pharmaceutical
25 composition of claim 22.
24. A method of claim 23, wherein the gastric acid related disease is reflux esophagitis, gastritis, duodenitis, gastric ulcer or duodenal ulcer.
- 30 25. A use of a microparticle according to claim 18 for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of a gastric acid related disease.

26. A use of a microparticle according to claim 25, wherein the gastric acid related disease is reflux esophagitis, gastritis, duodenitis, gastric ulcer or duodenal ulcer.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00400
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/14, A61K 31/4439, A61K 9/50, A61P 1/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: A61K, A61J, C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI DATA, EPO-INTERNAL, PAJ, CA DATA, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5817338 A (PONTUS JOHN ARVID BERGSTRAND ET AL), 6 October 1998 (06.10.98), see especially column 5, lines 35-37 and examples --	1-26
Y	US 5883047 A (KARL-FRIEDRICH JÄGER ET AL), 16 March 1999 (16.03.99), see especially column 3, lines 17-31 and the examples --	1-26
A	US 6174548 B1 (CHIH-MING CHEN ET AL), 16 January 2001 (16.01.01) --	1-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other activity</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken in combination with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"E" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 11 June 2002	Date of mailing of the international search report 17-06-2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 566 02 86	Authorized officer Ingrid Eklund/Eö Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00400
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4946654 A (HANS UHLEMANN ET AL), 7 August 1990 (07.08.90), see especially column 3, lines 33-47, column 7, lines 27-32 and the examples --	1-26
A	WO 9918935 A1 (MERCK PATENT GMBH), 22 April 1999 (22.04.99) --	1-26
A	DE 19733094 A1 (MERCK PATENT GMBH), 4 February 1999 (04.02.99) --	1-26
A	US 5628800 A (RAINER SCHLICHT ET AL), 13 May 1997 (13.05.97) -- -----	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/SE02/00400
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 23–24 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only these claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/SE02/00400
<p>Claims 23-24 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.</p>	

Form PCT/ISA/210 (exit sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No. PCT/SE 02/00400	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5817338 A	06/10/98	AT 206044 T AU 695966 B AU 2993795 A BR 9506018 A CA 2170647 A CN 1134666 A CZ 9600732 A DE 723436 T DE 69522921 D,T DK 723436 T EE 3305 B EP 0723436 A,B SE 0723436 T3 EP 1078628 A ES 2100142 T FI 961057 A GR 97300014 T HR 950349 A HU 75775 A HU 9600573 D IL 114450 A JP 9502739 T NO 960950 A NZ 289948 A PL 180395 B PL 313387 A PT 723436 T RU 2160094 C SE 9402432 D SI 723436 T SK 30196 A TR 960033 A TW 450813 B WO 9601623 A ZA 9505648 A SE 9402433 D	15/10/01 27/08/98 09/02/96 02/09/97 25/01/96 30/10/96 17/07/96 11/09/97 11/04/02 26/11/01 15/12/00 31/07/96 28/02/01 16/06/97 29/03/96 31/05/97 30/06/97 28/05/97 00/00/00 22/09/99 18/03/97 07/03/96 27/07/97 31/01/01 24/06/96 28/02/02 10/12/00 00/00/00 00/00/00 10/09/97 00/00/00 00/00/00 25/01/96 08/01/96 00/00/00	
US 5883047 A	16/03/99	DE 19613395 A DE 59705609 D EP 0799569 A,B JP 10029931 A	09/10/97 00/00/00 08/10/97 03/02/98	
US 6174548 B1	16/01/01	AU 5793799 A EP 1107735 A WO 0012064 A	21/03/00 20/06/01 09/03/00	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No. PCT/SE 02/00400
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4946654 A	07/08/90	AT 37804 T AU 571959 B AU 4096185 A BR 8501554 A CA 1257534 A DD 236461 A DE 3413200 A DE 3565475 D DK 154185 A DK 159478 B,C EP 0163836 A,B ES 541983 A ES 8603285 A IL 74820 A JP 8017933 B JP 60227825 A KR 9202748 B ZA 8502562 A DE 3507376 A HU 48479 A HU 204207 B	15/10/88 28/04/88 10/10/85 03/12/85 18/07/89 11/06/86 17/10/85 00/00/00 08/10/85 22/10/90 11/12/85 16/12/85 16/04/86 30/12/88 28/02/96 13/11/85 02/04/92 27/11/85 04/09/86 28/06/89 30/12/91
WO 9918935 A1	22/04/99	AU 739767 B AU 9542198 A CA 2306508 A CN 1275908 T DE 19845339 A EP 1023049 A JP 2001519378 T	18/10/01 03/05/99 22/04/99 06/12/00 22/04/99 02/08/00 23/10/01
DE 19733094 A1	04/02/99	CN 1265584 T EP 1007007 A JP 2001511442 T WO 9906029 A	06/09/00 14/06/00 14/08/01 11/02/99

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00400	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5628800 A	13/05/97	AT 88917 T AU 622781 B AU 5201290 A CA 2012660 A CZ 9104087 A DE 3909455 A DE 59001333 D DK 388867 T EP 0388867 A,B SE 0388867 T3 ES 2042107 T JP 2280825 A JP 3032545 B KR 145179 B SK 408791 A ZA 9002213 A	15/05/93 16/04/92 27/09/90 22/09/90 19/01/94 27/09/90 00/00/00 02/08/93 26/09/90 28/11/90

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P,L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ホーカン・グラード

スウェーデン国S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

(72)発明者 マーリン・セーデルボム

スウェーデン国S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

F ターム(参考) 4C076 AA30 BB05 CC16 DD08 DD09 DD28 DD41 DD47 EE09 EE31
EE32 EE48 FF01 FF25 GG09 GG13 GG16
4C084 AA17 MA43 NA20 ZA682
4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 GA16 MA03 MA05 MA07 MA43
MA52 NA20 ZA68