

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/14
A61K 31/4439 A61K 9/50
A61P 1/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809598.7

[43] 公开日 2004 年 6 月 23 日

[11] 公开号 CN 1507343A

[22] 申请日 2002.3.6 [21] 申请号 02809598.7
[30] 优先权
[32] 2001. 3. 9 [33] SE [31] 0100822 -6
[86] 国际申请 PCT/SE2002/000400 2002.3.6
[87] 国际公布 WO2002/072071 英 2002.9.19
[85] 进入国家阶段日期 2003.11.10
[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72] 发明人 H·格拉德 M·舍德波姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏 马崇德

权利要求书 2 页 说明书 19 页

[54] 发明名称 获得含 H^+, K^+ - ATP 酶抑制剂的微粒的方法

[57] 摘要

一种利用流化床制粒术制备含 H^+, K^+ - ATP 酶抑制剂的均匀的微粒的方法。 选择具有期望的尺寸分布的微粒。 基于微粒的干燥物重量计, 其至少 80% 是酸不稳定 H^+, K^+ - ATP 酶抑制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备含酸不稳定的 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂的均匀的微粒的方法，该方法包括：

提供一种制粒液体介质，所述液体介质含有固体内含物并且包含：

5 (i) 酸不稳定 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂、其碱盐，或其一种单一对映异构体或其碱盐，

(ii) 选自水溶性或水不溶性聚合物的聚合物，其中所述聚合物至少为固体内含物重量的 5%，和

(iii) 聚合物溶解或可分散于其中的液体，和

10 将液体介质喷雾到流化床中；和

挑选出具有所期望尺寸分布的微粒，由此获得干燥均匀的微粒，其中基于微粒干燥内含物重量计，其重量的至少 80% 为酸不稳定 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂、其碱盐，或其一种单一对映异构体或其碱盐。

2. 权利要求 1 的方法，其中所期望的微粒尺寸分布在 50-250 μ m 之间。

3. 权利要求 2 的方法，其中所期望的微粒尺寸分布在 50-150 μ m 之间。

4. 权利要求 1 的方法，其中固体的含量为 15-70 重量 %。

5. 权利要求 4 的方法，其中固体的含量为 15-60 重量 %。

20 6. 权利要求 5 的方法，其中固体的含量为 20-50 重量 %。

7. 权利要求 1 的方法，其中制粒液体介质是悬浮液。

8. 权利要求 1 的方法，其中制粒液体介质是溶液。

9. 权利要求 1 的方法，其中制粒液体介质是乳浊液。

10. 上述任一权利要求的方法，其中基于干燥微粒的重量计，酸不稳定 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂、其碱盐，或其一种单一对映异构体或其碱盐的量为 80-95 重量 %。

11. 上述任一权利要求的方法，其中介质中固体的含量为 15-70 重量 % 并且基于干燥微粒的重量计，酸不稳定 H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂、其碱盐，或其一种单一对映异构体或其碱盐的重量为 80-95 重量 %。

30 12. 上述任一权利要求的方法，其中聚合物选自纤维素衍生物、多糖、天然聚合物、合成聚合物、表面活性剂及其混合物。

13. 上述任一权利要求的方法，其中聚合物溶解或分散于其中的

液体选自水、叔丁基醇、环己烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇及其混合物。

14. 上述任一权利要求的方法，其中酸不稳定 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂选自奥美拉唑、其碱盐、依索美拉唑及其碱盐。

5 15. 上述任一权利要求的方法，其中所述方法进一步包括用肠溶衣层包覆所选择的微粒。

16. 按照权利要求 1-15 的任一方法制备的微粒。

17. 一种含酸不稳定的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的均匀的微粒，其中所述微粒包含：

10 (i) 按微粒的干燥内含物计，至少 80 重量% 的酸不稳定 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂或其碱盐，或其一种单一对映异构体或其碱盐，和

(ii) 按聚合物的固体含量计，至少 5 重量% 的聚合物，其中所述聚合物是水溶性或水不溶性聚合物。

18. 权利要求 17 的微粒，其中所述微粒具有 50-250 μ 范围的尺寸分布。

15 19. 权利要求 17 的微粒，其中所选择的微粒具有 50-150 μ 范围的尺寸分布。

20. 权利要求 17 的微粒，进一步包含肠溶衣。

21. 权利要求 17 的微粒，其中所述酸不稳定 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂选自奥美拉唑、其碱盐、依索美拉唑及其碱盐。

20 22. 包含权利要求 17 微粒的药物组合物。

23. 一种预防或治疗哺乳动物与胃酸有关的疾病的方法，它包括给予所述哺乳动物有效量权利要求 22 的药物组合物。

24. 权利要求 23 的方法，其中所述与胃酸有关的疾病是反流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡或十二指肠溃疡。

25 25. 权利要求 18 的微粒在制备用于预防或治疗与胃酸有关疾病的药物中的应用。

26. 权利要求 25 微粒的应用，其中所述与胃酸有关的疾病是反流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡或十二指肠溃疡。

获得含 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒的方法

发明领域

- 5 本发明提供含有酸不稳定性 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒和利用流化床制粒技术获得所述微粒的方法。

发明背景

- 开发已给定药物的药物制剂的策略依赖于不同的因素。总之，这些因素发源于 1) 治疗需要，2) 药物的物理和化学性质，和 3) 制剂将释放其内含物的生物环境的影响。因此，技术和生物药学的考虑都将有助于成功的治疗。

- 本发明特别重要的是将酸不稳定性 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂与适宜的载体材料一起配制成微粒。这样的制剂中包含多个离散的释放单元，它们可用适宜的 pH 敏感膜、半透膜和其他聚合物膜如肠溶衣包衣。与常规片剂相比，用该种制剂可获得几点好处。微粒的小粒径确保快速和可预测地从胃中排空并可控制所吸收药物的血浆浓度。从技术的观点看，微粒更适用于包衣和处理，因为加工过程中的技术故障对于一个单元的制剂来说是致命的，但对于包含微粒的多单元制剂来说影响小得多。当以不同的剂量浓度应用时，微粒制剂也是更适用的。

- 20 一种理想的制备药物均匀分布的微粒的方法应该是简单的、可重现的、快速的和不依赖于药物溶解性的。也应该获得在最终的微粒中高收率的活性物质。

- 几种不同的技术可用于制备微粒，例如流化床喷雾制粒、喷雾干燥、挤塑-球化、喷雾-冷却、乳浊液溶剂蒸发/萃取和包覆完美的球体。Conti 等人的综述 STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997) 中讨论了凝聚、喷雾-干燥、乳浊液溶剂萃取和乳浊液溶剂蒸发。

- 然而，所有现存技术都存在一种或多种缺点。在挤塑球化和包覆完美球体中，很难获得在 50-400 μ m 范围的、具有高药物含量的可接受的微粒。通过这些方法制备的颗粒状物含大量的惰性赋形剂。

- 30 在乳浊液溶剂蒸发中，必须制备乳浊液，这限制了药物的应用。另一缺点是所使用溶剂，通常为二氯甲烷的毒性，它可在干燥后仍保留在微粒中。

尽管有很多方法,但尚未公开一种可生产酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂药物含量高的小微粒和大小均匀的微粒的方法。大小均匀的小微粒在进一步加工成胶囊或片剂过程中改善分离和剂量差异。而且,现有的技术不包括几个期望的方面,如生产均匀的、含高含量酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂和足够大机械强度(例如经得起包衣加工)的不同尺寸范围球状微粒成为一项专一技术的可能性。

有许多已知的利用流化床制备颗粒状物的方法。例如,所述方法的概述可见于 Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988。基本上,流化是将固体通过悬浮在气体中转化成类似流体状态的操作。当在床中的流体夹带大量固体颗粒时,可通过收集所夹带的颗粒并让它们返回床中来达到稳态。这样的系统通常称作流化床。流化床通常用于制粒或产品的包衣。制粒典型地是通过将液体小滴喷雾到保持在流化状态的颗粒上进行。所喷雾的液体湿润了固体颗粒的表面,然后通过干燥或冷却固化。以该方式颗粒长大。包衣通常是通过将包衣剂溶液喷雾到颗粒上进行。

一种利用流化床方法制备颗粒的方法描述于美国专利 4,946,654 中。然而,其中没有讲述如何制备均匀的、至少含 80 重量%高药物含量的酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒。

WO 99/59544 中描述了一种利用流化床方法制备颗粒的方法。所述颗粒可通过使用糖核,用具有特定作用的包衣剂和肠溶衣包覆该糖核来制备。颗粒的平均粒径在 300-400 μm 之间。该申请未讲述如何制备均匀的、至少含 80 重量%酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒。(即无糖核的微粒)。

25 发明目的

本发明的目的是提供一种制备均匀的、含有酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂或其碱盐,或其一种单一对映异构体或其碱盐的微粒的方法。本发明的另一个目的是提供一种以高收率工艺制备含有高掺入量的 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒的方法,例如,提供含微粒干燥内容物至少 80 重量%的 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的均匀的微粒。本发明也提供制备均匀的、含 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的具有低脆性和足够的机械强度的微粒的方法,使得所述微粒可承受包衣和压制过程。

发明公开

已发现, 具有低脆性的球状、自由流动的、均匀的含 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒可通过将含有 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的悬浮液/溶液/乳浊液喷雾到流化床中, 形成具有适宜粒度的颗粒, 例如尺寸分布低于 250 μm , 如尺寸分布在 50-200 μm , 50-150 μm 或 100-180 μm 之间, 并从流化床中选择/分离出这些微粒来获得。通过本文所描述的方法制备的微粒形状接近球形, 具有平滑的表面和具有窄的尺寸分布。这些特性确保微粒可以以可预测的和可重现的方式包衣。

更具体地说, 本发明方法包括将具有高干燥物体积含量的液体介质喷雾到流化床中成为小液滴。所述液体介质包含: (i) 含酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂或其碱盐, 或其一种单一对映异构体或其碱盐的液体介质, (ii) 水溶性或非水溶性聚合物, 其中所述聚合物至少为干燥物重量含量的 5%, 和 (iii) 聚合物溶解或可分散于其中的液体。液体介质中的干燥物含量可在 15-60 体积% 范围。所述固体含量也可以表示为 15-70 重量% (相当于 10-60 体积%)。 H^+, K^+ -ATP 酶的含量可为干燥微粒重量的 80-95 重量%。聚合物可以是水溶性或非水溶性聚合物。优选地, 聚合物是水溶性聚合物。本发明所使用的聚合物可用作粘合剂、增塑剂和/或分散剂, 并且可以是本领域已知的任何聚合物, 例如纤维素衍生物, 如羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、多糖、天然聚合物、合成聚合物、表面活性剂及其混合物。聚合物可溶解于其中的液体可以是水、叔丁基醇、环己烷、二氯甲烷、甲醇、乙醇及其混合物。

意外地发现, 可生产低于 250 μm 的粒径分布很小的微粒。这些颗粒具有良好的机械强度并且可用一种或多种聚合物膜包衣剂如肠溶衣包衣。在包溶肠衣前可施用或不施用隔离层。

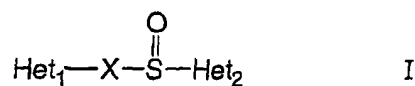
除非另外定义, 本文所使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的任一普通技术人员通常理解的相同的含义。在有冲突的情况下, 本发明、包括定义将调节。本文所提到的所有的出版物、专利和其他参考文献均通过引用引入本文。

H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂

H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂, 也称作胃质子泵抑制剂是例如, 已知普通名为奥美拉唑、依索美拉唑 (esomeprazole)、南索拉唑、泮托拉唑、雷

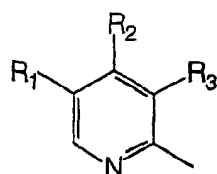
贝拉唑和来明拉唑的化合物。

本文所描述的方法中使用的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂包括通式 I 化合物或其碱盐, 或其一种单一对映异构体或其碱盐。

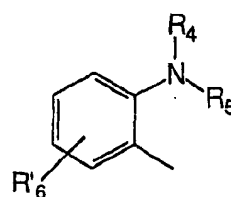


5 其中

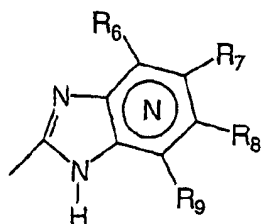
Het_1 为



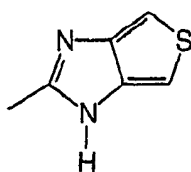
或



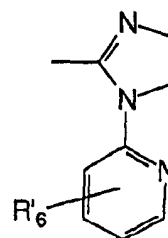
Het_2 为



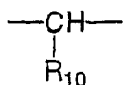
或



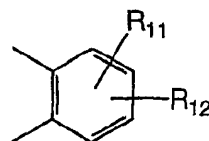
或



10 $\text{X} =$



或



其中

在苯并咪唑部分中的 N 是指可任选地由 R_6 - R_9 取代的碳原子之一可以用无任何取代基的氮原子交换;

15 R_1 、 R_2 和 R_3 是相同的或不同的并且选自氢、烷基、任选地由氟取代的烷氧基、烷硫基、烷氧基烷氧基、二烷基氨基、吡啶基、吗啉基、卤素、苯基和苯基烷氧基;

R_4 和 R_5 是相同的或不同的并且选自氢、烷基和芳烷基;

R'_6 为 氢、 卤素、 三氟甲基、 烷基和烷氧基;

R_6-R_9 是相同的或不同的并且选自氢、 烷基、 烷氧基、 卤素、 卤代烷氧基、 烷基羰基、 烷氧基羰基、 咪唑基、 三氟烷基或相邻的基团 R_6-R_9

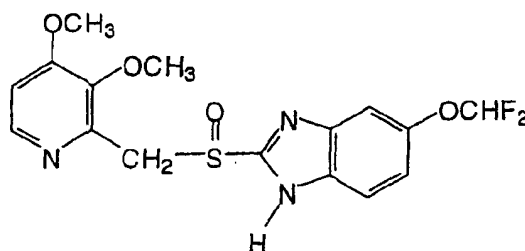
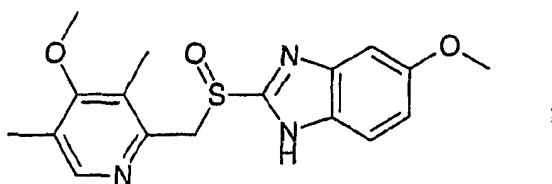
5 形成可进一步被取代的环结构;

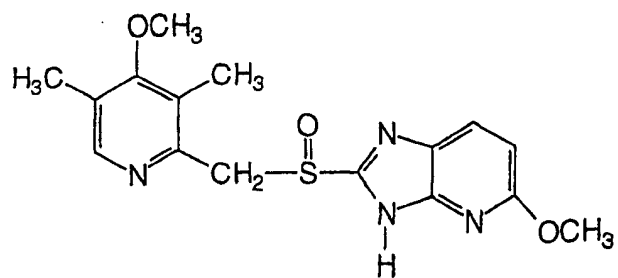
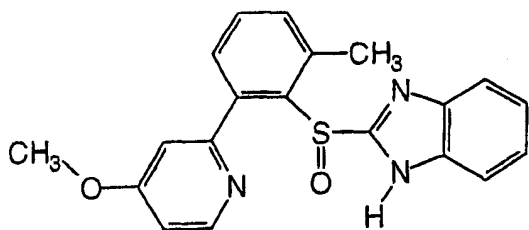
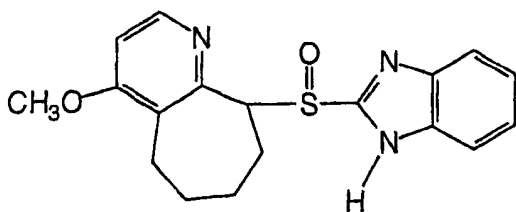
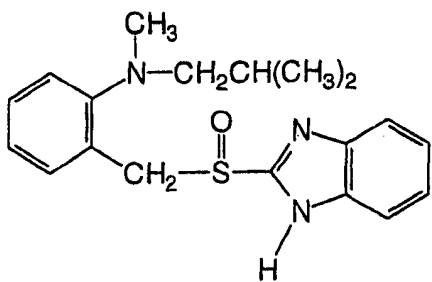
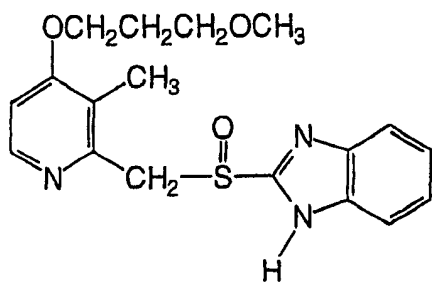
R_{10} 为氢或与 R_3 一起形成亚烷基链并且

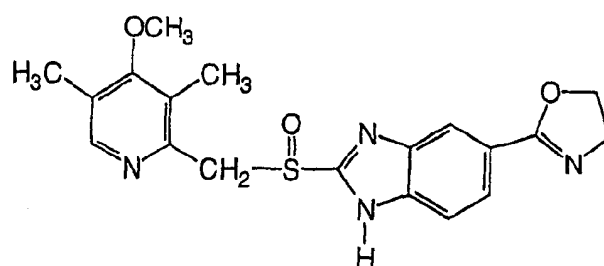
R_{11} 和 R_{12} 是相同的或不同的并且选自氢、 卤素、 烷基或烷氧基。

烷基和烷氧基取代基或取代基的部分独立地为支链或直链的 C_1-C_9 链或环状烷基。

10 特别令人感兴趣的式 I 化合物的实例为:







本发明方法中所使用的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂可以是中性的形式或碱盐形式如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 或 K^+ 盐, 优选 Mg^{2+} 盐。或者, 本发明方法中使用一种单一的对映异构体或其碱盐。

- 5 本发明方法中所使用的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂可以是一种特定的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂 (例奥美拉唑, 其碱盐, 依索美拉唑或其碱盐), 不同的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的组合, 或者 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂与另外的药理学活性组分的组合。

- 各种不同种类的 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂公开于 EP-A1-0005129、
10 EP0652872、EP-0124495、EP-0707580、EP-A1-174726、EP-A1-166287 和 GB 2163747 中。

聚合物

- 15 本文所使用的术语聚合物包括可用作粘合剂、分散剂或增塑剂的任何物质。聚合物可以是, 但不限制于以下列出的赋形剂:

-纤维素衍生物, 如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、甲基纤维素等

- 20 -其他的多糖, 如藻酸盐; 黄原胶; 角叉菜胶; 硬葡聚糖 (scleroglucan); 支链淀粉 (pullulan); 葡聚糖; 透明质酸; 壳多糖; 脱乙酰壳多糖; 淀粉等

-其他天然的聚合物, 如蛋白质 (例如白蛋白, 明胶); 天然橡胶; 阿拉伯胶等

- 25 -合成的聚合物, 如丙烯酸酯类 (例如聚甲基丙烯酸酯, 聚 (甲基丙烯酸羟基乙酯), 聚 (甲基丙烯酸甲酯), 甲基丙烯酸羟基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物, Carbopol[®]934 等); 聚酰胺 (例如聚丙烯酰胺, 聚 (亚甲基双丙烯酰胺) 等); 聚酐 (例如聚 (双羧基苯氧基) 甲烷等); PEO-PP0

嵌段共聚物(例如泊咯沙姆等); 聚氯乙烯; 聚乙烯吡咯烷酮; 聚醋酸
乙烯酯; 聚乙烯醇; 聚乙烯, 聚乙二醇及其共聚物; 聚氧化乙烯及其共
聚物; 聚丙烯及其共聚物; 聚苯乙烯; 聚酯(例如聚(乳酸), 聚(羟基
乙酸), 聚(己内酯)等及其共聚物, 和聚(原酸酯)及其共聚物); 聚碳
5 酸酯; 玻璃纸(cellophane), 聚硅氧烷(例如聚(二甲基硅氧烷)等);
聚氨酯; 合成橡胶(例如丁苯橡胶, 异戊二烯橡胶)等

-表面活性剂, 即阴离子表面活性剂, 如硫酸化脂族醇(例如十二
烷基硫酸钠), 硫酸化聚氧乙烯醇或磺化油等; 阳离子表面活性剂, 如
季铵阳离子表面活性剂和吡啶鎓阳离子表面活性剂等; 非离子表面活
10 性剂, 如含有聚山梨醇酯(polysorbate)(例如吐温), 脱水山梨糖醇
酯(例如司盘), 聚氧乙烯直链脂族醇(例如Brij), 聚氧乙烯蓖麻油(例
如Cremophor), 聚氧乙烯硬脂酸(例如Myrj)等的表面活性剂; 等

-其他表面活性剂, 如虫胶; 蜡(例如巴西棕榈蜡, 蜂蜡, glycowax,
蓖麻蜡等); 尼龙; 硬脂酸酯(例如甘油硬脂酸棕榈酸酯, 甘油单硬脂
15 酸酯, 甘油三硬脂酸酯, 硬脂醇等); 脂类(例如甘油酯, 磷脂等); 石
蜡; 木素磺酸盐类; 单糖或二糖(例如乳糖等); 糖醇(例如甘露糖醇等)
等。

也可能是这些赋形剂的组合。

可通过引入增塑剂使得上述赋形剂变得韧性更强。

20 增塑剂可以是但不限制于以下提到的增塑剂:

-甘油, 聚乙二醇, 丙二醇, 柠檬酸三乙酯, 邻苯二甲酸二乙酯
(diethyl phthalate), 邻苯二甲酸二丁酯, 癸二酸二丁酯, 山梨糖
醇, 甘油三乙酸酯等。

也可能是这些增塑剂的组合。

25

低脆性含酸不稳定 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的微粒

通常下列条件用于按照本发明方法获得低脆性微粒。

为了获得低脆性微粒, 悬浮液/溶液/乳浊液的固体含量应该高,
并且可以例如, 在 10-70 重量%, 10-60 重量%, 15-70 重量% 和 20-60
30 重量%的范围。另一表达方式为, 当悬浮液/溶液/乳浊液的固体体
积含量等于或高于 10 体积%, 优选高于 15 体积%, 更优选高达 60 体
积%时, 可获得低脆性微粒, 该低脆性微粒例如, 可经得起用聚合物膜包衣。

可获得高 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂总含量, 例如, 多达 80 重量%, 如 85 重量%、90 重量%或 95 重量%(基于干燥的微粒的重量计)的微粒。所获得微粒的孔径优选低于 $5.0\mu m$ 。固体含量和固体体积含量分别为悬浮液/溶液/乳浊液中干燥材料的重量% 和体积% (干燥材料/(干燥材料+液体)), 其中干燥材料为 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂+聚合物和/或分散剂。

按照本发明, 可获得均匀的微粒, 其中固体体积含量为 10-60 体积%, 得到的干燥密实的微粒 (dry compact microparticles)。固体的含量也可以表示为 15-70 重量(相当于 10-60 体积%)。

按照干燥的微粒的重量计算, H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的含量为 80-95 重量%, 例如 90-95 重量%。

液体介质中的固体含量定义为在 $110^\circ C$ 下干燥 2 小时后的残渣除以干燥前的总量。固体含量可以用重量百分数或优选用体积百分数表示。

本发明微粒包含分散在微粒内的一种(或多种) H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂和一种(或多种)其他活性或非活性物质。

制备微粒的方法

利用任何已知的流化床制粒方法, 例如美国专利 4, 946, 654 中所描述的方法, 可获得本文所描述的球形、自由流动的均匀的微粒。优选的形成均匀的微粒的方法包括使用连续的流化床制粒过程, 它具有整合微粒选择系统, 该系统选择具有预期的尺寸分布的微粒, 例如, 尺寸分布低于 $250\mu m$ 。在所述连续流化床制粒过程中, 有制粒液供给与排出微粒之间的外平衡和制粒与成核过程之间的内平衡。两平衡状态彼此直接相关。在制粒液供给方面, 制粒液的最佳喷雾创造了制粒和发生成核的条件, 在选择微粒方面, 故意地连续选择确保只有需要粒度的微粒从所述过程中除去。

在以下的实验部分中进一步例举所述过程的下列一般步骤:

a) 雾化用制粒液体介质的制备。该介质是酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的悬浮液、溶液或乳浊液。通过将聚合物溶解或分散在液体(如下定义)中, 然后加入酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的颗粒来制备悬浮液。也可以包含其他分散剂, 例如表面活性剂来促进活性物质的分散。然后, 聚合物可以在微粒中的细活性物质颗粒之间发挥粘合剂的作用

并且所述聚合物可以是水溶性的或非水溶性的聚合物。

- b) 喷雾含酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的悬浮液/溶液/乳浊液。通过喷嘴，例如气压喷嘴、超声喷嘴、旋转雾化器或加压喷嘴加入悬浮液/溶液/乳浊液。如果使用两个气压喷嘴，液体介质和空气或者可在喷嘴外混合。所使用的雾化气体可以是在操作条件下惰性的任何气体。通常所期望的喷雾小液滴的直径具有 10-50 μm 级。

在流化床制粒过程中，自底向上流动的空气或惰性气体流化固体酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂。在流化状态，固体颗粒彼此分离并且可以有效地被制粒液体介质湿润。如果喷雾小液滴碰撞到颗粒，那么制粒液体介质在颗粒的表面展开，理想地形成完整的液体膜。固体颗粒和气流之间热和物质的充分交换加速干燥并有助于液体膜在整个颗粒表面固化。液体喷雾的重复应用和固化引起颗粒层层生长并形成微粒。该微粒是密实的并且也接近球形。

- 颗粒的生长是在流化床中，从核心开始的。因此，当制粒开始时，流化床装置中可能已经包含起始颗粒，例如酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的晶状颗粒。然而，在空流化床中开始制粒是可能的。在该实施方案中，喷雾小液滴可喷雾到空流化床装置中。一旦干燥，所述小液滴可充当核心。

核心可在流化床中不断地形成。例如，含酸不稳定 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂的喷雾小液滴在没有碰撞到固体颗粒或接触到外层已经固化(喷雾干燥)的颗粒，使得当碰撞时，小液滴不能与颗粒粘着时，可充当核心。在另一个实施方案中，核心可通过颗粒间的碰撞、磨擦和颗粒破坏形成。例如，两个固体颗粒的碰撞后产生的粉尘充当新颗粒生长的核心。

- c) 挑选出具有所期望的尺寸分布，例如低于 250 μm ，如尺寸分布在 50-200 μm ，50-150 μm 或 100-180 μm 之间的微粒。利用任何已知的从流化床中挑选出微粒的方法，从流化床中挑选出所期望大小的微粒。在一个实施例，利用逆流重力粒度分级器挑选出微粒。例如可利用之字形粒度分级器选择微粒。粒度分级器依靠分级气流非常精确地控制颗粒大小。微粒进入粒度分级器，在重力的作用下向下移动到分粒导管的底壁。在分粒导管的每个弯曲处，所述材料必须经过分级气流到达相反的管壁。在其移动的路上，微粒基本上与分级气流垂直移

动。所以,在分粒导管的每个弯曲处发生横向流动分级。大量较细的、漂浮速度慢的微粒流被迫离开颗粒流并向上传送。为了分离完全,挑选过程发生在分粒导管的几个连续的弯曲处。从流出物中排除的颗粒向上传送并根据它们的大小,在距离喷嘴较短处或较大距离处再次进入流化床。因此,较小和较轻的颗粒进入距离喷嘴较大距离处的床。较大的颗粒被分出来并喷雾更多次直至它们的大小允许它们在向下移动时通过粒度分级器。

配制和施用微粒

10 本文所描述的微粒可通过与可药用无毒赋形剂和载体混和配制成药物组合物。所述组合物可被制备用于通过各种途径给药,但优选地,该组合物应该通过口服给药。微粒可加工成溶液、悬浮液、乳浊液、凝胶、片剂、泡腾片、装在小袋中的粉剂、包衣片剂或填充到胶囊中。

15 因为 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂在酸性或中性介质中易于降解/转化,因此,微粒的口服固体剂型必须进行保护以避免酸性胃液和 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂接触。这可通过用肠溶衣包覆微粒实现。本文所描述的小微粒具有良好的机械强度并且可经得起在流化床中用聚合物包衣剂加工。

20 直径大的颗粒,例如直径大于 $400\mu m$ 的颗粒当以液体剂型口服给药时在口中产生粗糙感。因为本发明微粒小于 $250\mu m$,消除了口中的粗糙感,这使得它们对于液体和固体制剂是理想的。

25 液体剂型的实例可包括可药用乳浊液、微乳、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。例如,液体剂型可包含本领域通常使用的惰性稀释剂,如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,及其混合物。除了惰性稀释剂外,口服组合物也可以包含助剂如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

30 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂,例如泡腾片、速溶\崩解片、丸剂、粉剂和颗粒剂。在所述固体剂型中,本文所描述的微粒可以与至少一种下列惰性、可药用赋形剂或载体混合:如柠檬酸钠或磷

- 酸二钙和/或 a) 填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 湿润剂如甘油, d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, 3) 溶液阻滞剂如石蜡, f) 吸收加速剂如季铵化合物, g) 润湿剂如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂如高岭土和膨润土, 和 I) 润滑剂如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂情况下, 所述剂型也可以包括缓冲剂。当使用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等时, 相似类型的固体组合物也可以在软和硬明胶胶囊中用作填充剂。

在特别优选的实施方案中, 将本文所描述的微粒加工成具有在口腔中速溶\崩解性质, 或者可在口服给药前在水中迅速溶解\崩解的多单元片剂。

15 包衣

本文所描述的微粒优选地用肠溶包衣包衣。将颗粒包衣的方法是本领域已知的。例如, 在施加肠溶包衣层前, 微粒可选择性地用一种或多种包含药用赋形剂, 可任选地包括碱性化合物如 pH-缓冲化合物的隔离层包衣。这个/这些隔离层将微粒与是肠溶包衣层的外层分隔开。

- 20 可通过包衣或成层方法, 利用适宜的装置如在流化床装置中, 用水和/或用于包衣工艺的有机溶剂, 将隔离层施于芯材料上。或者, 可通过使用粉末包衣技术将隔离层施于芯材料上。隔离层材料是可药用的化合物, 如单独或以混合物形式使用的糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基-纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。隔离层中也可以包括添加剂如增塑剂、着色剂、色素、填充剂、抗粘剂和抗静电剂, 如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉和其他添加剂。可选择性应用的隔离层对于本发明不是必需的。然而, 隔离层可改善 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的化学稳定性和/或新的多单元片剂剂型的物理性质。

- 30 利用本领域已知的适宜的包衣技术, 将一个或多个肠溶包衣层施于微粒上。肠溶包衣层材料可分散或溶解在水或适宜的有机溶剂中。可使用一种或多种单独的或组合形式的下列物质作为肠溶包衣层聚合

物：例如甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚邻苯二甲酸醋酸乙烯酯、苯三酸醋酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、虫胶或其他适宜的肠溶包衣层聚合物的溶液或分散液。

- 5 肠溶衣层可任选性地包含可药用增塑剂以获得所期望的机械性能，如肠溶衣层的挠性和硬度。所述增塑剂例如是但不限制于甘油三乙酸酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、鲸蜡醇、聚乙二醇、聚山梨醇酯或其他增塑剂。

- 10 相对于所选择的肠溶衣层聚合物、所选择的增塑剂和所述聚合物的应用量以这样一种方式来优化各肠溶衣层配方中增塑剂的量，即调节肠溶衣层的机械性能，即挠性和硬度，如维氏（Vickers）硬度，使得用肠溶衣层包衣的颗粒状物的耐酸性在将颗粒状物压制成片剂的过程中不会显著降低。增塑剂的量通常超过肠溶衣层聚合物重量的 10%，优选 15-50%，更优选 20-50%。肠溶衣层中也可以包含添加剂如分散剂、着色剂、色素、聚合物如聚（丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯）、抗粘剂和抗泡沫剂。还可以加入其他化合物来增加膜的厚度和减少酸性胃液进入到易受酸性影响的材料中的扩散。
- 15

- 为了保护 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂和获得可接受的耐酸性，肠溶衣层构成至少大约 $10\mu m$ ，优选大于 $20\mu m$ 的厚度。所施用的肠溶衣层的最大厚度通常仅受加工条件的限制。
- 20

外包衣层

- 用肠溶衣层包衣的微粒可进一步用一个或多个外包衣层包衣。外包衣层可通过包衣或成层方法，在适宜的装置，如在流化床装置中使用水和/或用于成层工艺的有机溶剂施于包肠溶衣层的颗粒状物上。外包衣层的材料是例如可药用化合物，如单独或以混合物形式使用的糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。外包衣层中也可以包括添加剂如增塑剂、着色剂、色素、填充剂、抗粘剂和抗静电剂，如硬脂酸镁、二氧化钛、滑石粉和其他添加剂。所述外包衣层可进一步防止可能的包肠溶衣层的颗粒状物聚集，避免肠溶衣层在压制过程中裂开和促进压片进程。所涂外包衣层
- 25
- 30

的最大厚度通常仅受加工条件的限制。

所获得的微粒可用聚合物包衣以获得定时释放、定位释放或 pH-依赖性释放。适宜的包衣聚合物可以是但不限制于以上所列出的相同类型的聚合物。

5

含 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂微粒的应用

本文所描述的含 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制的药物组合物可用于抑制哺乳动物和人的胃酸分泌。一般来说, 他们可用于预防和治疗哺乳动物和人与胃酸有关的疾病, 包括例如反流性食管炎、胃炎、十二指肠炎、
10 胃溃疡和十二指肠溃疡。此外, 它们可用于治疗其他需要胃酸抑制作用的胃肠疾病, 例如进行 NSAID 治疗的病人, 患有非溃疡性消化不良的病人, 患有症状性胃-食管反流疾病的病人和患有 gastrinomas 的病人。它们也可用于处于加强护理情形的病人, 患有急性上部胃肠出血的病人, 术前和术后预防胃酸的酸吸入和预防和治疗紧张性溃疡。此
15 外, 它们可用于治疗牛皮癣以及治疗螺杆菌 (*Helicobacter*) 感染和与这些有关的疾病。

H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂微粒组合物典型的每日剂量可改变并依赖于多种因素如病人的个体需要、给药方式和疾病。通常, 每日剂量在 1-400mg H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂的范围。

20

工作实施例

下列实施例用于举例说明本发明不同的方面但不限制本发明范围。

25 实施例 1: 依索美拉唑镁 制备颗粒

在连续的流化床系统 (Glatt AGT 150, Weimar, 德国) 中, 用依索美拉唑镁 (Mg) 的悬浮液制备微粒 (见 EP 9592608.8)。通过将羟丙基甲基纤维素 6 cps (223 g) 和聚山梨醇酯 80 (29 g) 溶解在水 (6955 g)
30 中和通过用高剪切混合器 (Silverson) 分散依索美拉唑镁三水合物 (1486 g) 制备悬浮液。悬浮液的固体含量为 20% w/w。所悬浮的依索美拉唑镁的颗粒大小进一步通过湿法制粉减小到用激光衍射方法测定

为 5 μ m 的中值粒度。

将悬浮液以 20-30 g/min 的速度喷雾到 Glatt AGT 150 流化床中。喷嘴具有 0.8 mm 的孔。入口气流大约为 80-100 m³/h, 入口空气的温度为 80-88°C, 雾化空气的压力为 4.8 bar, 筛粉机空气的压力为 45 mbar 并且筛粉机的气流为 1.1 m³/h。未包衣颗粒的中值粒径为 140 μ m, 通过激光衍射方法测定, 90%的颗粒小于 173 μ m 并且 10 %的颗粒小于 113 μ m。由扫描电子显微图判断, 颗粒表面上的孔小于 5 μ m。

将颗粒包衣

10 这些微粒(100 g)在流化床中包底衣。底衣分散体的组成为:

羟丙基纤维素	35g
滑石粉	60g
硬脂酸镁	5g
水	700g

此外, 用肠溶衣包覆这些包底衣的颗粒(100 g)。肠溶衣分散体的组成为:

Eudragit L30D 分散体	401g
柠檬酸三乙酯	36g
甘油单硬脂酸酯	6g
聚山梨醇酯 80	0.6g
水	235g

包肠溶衣颗粒的药物含量为 124 mg 依索美拉唑/g。包溶肠衣颗粒在 0.1 M 盐酸中 2 小时后耐酸度为 90%。

15

EC-包衣颗粒的压片

依索美拉唑微粒片剂的组成

依索美拉唑 Mg 的 EC-包衣微粒	13.07g
Avicel PH 102 SCG	19.00g
硬脂酰基富马酸钠, Pruv	0.07g

20 将硬脂酰基富马酸钠通过 0.5 mm 筛过筛, 然后在 Turbula 混合器中与其他组分混合 10 min。在 Korsch PH106 仪器上, 用三对 7x14 的长椭圆形冲压片。片剂的目标重量为 400 mg。药物含量为 20.1 mg 依

- 索美拉唑/片并且结果与此一致：20.08 mg/片。上冲力的最大值为6.3-6.9 kN，它压制成的片剂断裂力为95 N，RSD 6 %。片剂的平均重量为397 mg。片剂在0.1 M盐酸中2小时后耐酸度为88.5 %。这与压片前包肠溶衣微粒的耐酸度没有显著的不同，表明包衣微粒经得起压片。

实施例 2：奥美拉唑 Mg

制备颗粒

- 在连续的流化床系统(Glatt AGT 150, Weimar, 德国)中，用奥美拉唑 Mg 的悬浮液制备微粒(EP 97921045.7)。通过将羟丙基甲基纤维素 6 cps (225 g)和聚山梨醇酯 80 (30 g)溶解在水(4246 g)中和通过在该混合物中分散奥美拉唑 Mg (1500 g)制备悬浮液。悬浮液的固体含量为29% 重量/重量。所悬浮的奥美拉唑 Mg 的颗粒大小进一步通过湿法制粉减小。

- 将悬浮液以20-30 g/min的速度喷雾到 Glatt AGT 150 流化床中。喷嘴具有0.8 mm的孔。入口气流大约为100-115 m³/h，入口空气的温度为82-85°C，雾化空气的压力为4.8 bar，筛粉机空气的压力为45-62 mbar 并且筛粉机的气流为1.1-1.3 m³/h。未包衣颗粒的中值粒径为164 μm，通过激光衍射方法测定，90%的颗粒小于206 μm 并且10%的颗粒小于126 μm。由颗粒横截面的扫描电子反向散射图判断，颗粒的内部结构是紧密的和均匀的。由颗粒表面的扫描电子显微图判断，孔小于5 μm。

将颗粒包衣

- 这些微粒(100 g)在流化床中包底衣至102 w/w%。底衣分散体的组成为：

羟丙基纤维素	36g
滑石粉	61g
硬脂酸镁	4.9g
水	715g

通过过筛除去大于315 μm的附聚物。用肠溶衣将这些包底衣的颗粒(100 g)包衣。肠溶衣分散体的组成为：

Eudragit L30D 分散体	497g
柠檬酸三乙酯	45g
甘油单硬脂酸酯	7.6g
聚山梨醇酯 80	0.76g
水	292g

包肠溶衣颗粒的药物含量为 115 mg 奥美拉唑/g。包溶肠衣颗粒在 0.1 M 盐酸中 2 小时后耐酸度为 95%。

EC-包衣颗粒的压片

- 5 将包肠溶衣的颗粒在 Turbula 混合器(W. A. Bachofen, 瑞士)中与微晶纤维素混合 10 min。然后, 通过筛加入硬脂酰基富马酸钠, 将最终的混合物混合 2 min。混合物的组成如下:

包肠溶衣的颗粒	30.00%
微晶纤维素	69.86%
硬脂酰基富马酸钠	0.14%

- 10 将每片 436mg 相当于奥美拉唑的含量为 15.0 mg 的混合物在分析天平上分别称出并用手填充到单冲压的模子 (Korsch EK 0, 德国)中。然后用 11.3 mm 平面的冲, 以 4.0 ± 0.2 kN 的最大压缩力压片。片剂的硬度大约为 40 N (Schleuniger, 瑞士)。

由压片引起的包肠溶衣颗粒的耐酸度减小是 1%。

实施例 3: 依索美拉唑 Mg

15 制备颗粒

- 20 在连续的流化床系统(Glatt AGT 150, Weimar, 德国)中, 用依索美拉唑 Mg 三水合物的两种悬浮液制备微粒。通过将羟丙基甲基纤维素 6 cps (223 g 和 225 g)和聚山梨醇酯 80 (29.3g 和 29.6g)溶解在水 (6955g 和 7020g)中和通过在高剪切混合器(Silverson)中分散依索美拉唑 Mg 三水合物(1486g 和 1500g)制备悬浮液。悬浮液的固体含量为 20% w/w。所悬浮的依索美拉唑 Mg 的颗粒大小进一步通过湿法制粉减小。

将悬浮液以 20-30 g/min 的速度喷雾到 Glatt AGT 150 流化床中。喷嘴具有 0.8 mm 的孔。入口气流大约为 80-100 m³/h, 入口空气的温

- 度为 82-85°C 和 86-87°C, 雾化空气的压力为 4.8 bar, 筛粉机空气的压力为 43-46 mbar 并且筛粉机的气流为 1.1m³/h。所测定的未包衣颗粒的中值粒径的平均值为 137 μm, 通过激光衍射方法测定, 90%的颗粒小于 170μm 并且 10 %的颗粒小于 109μm。由颗粒表面的扫描电子显微图判断, 孔小于 5 μm。

将颗粒包衣

将由两种悬浮液获得的微粒混合并除去大于 315μm 的附聚物。微粒(100 g)在流化床中包底衣至 104 w/w%。底衣分散体的组成为:

羟丙基纤维素	37g
滑石粉	63g
硬脂酸镁	5g
水	730g

- 10 将这些包底衣的颗粒(100 g)用肠溶衣包衣。肠溶衣分散体的组成为:

Eudragit L30D 分散体	505g
柠檬酸三乙酯	45g
甘油单硬脂酸酯	7.7g
聚山梨醇酯 80	0.77g
水	297g

包肠溶衣颗粒的药物含量为 117 mg 依索美拉唑/g。包肠溶衣颗粒在 0.1 M 盐酸中 2 小时后耐酸度为 90%。

15 包肠溶衣颗粒的压片

将包肠溶衣的颗粒在 Turbula 混合器(W. A. Bachofen, 瑞士)中与微晶纤维素混合 10 min。然后, 通过筛加入硬脂酰基富马酸钠, 将最终的混合物混合 2 min。混合物的组成如下:

包肠溶衣的颗粒	30.00%
微晶纤维素	69.86%
硬脂酰基富马酸钠	0.14%

- 20 将每片 436mg 相当于奥美拉唑的含量为 15.0 mg 的混合物在分析天平上分别称出并用手填充到单冲压的模子 (Korsch EK 0, 德国)

中。然后用 11.3 mm 平面的冲，以 4.1 ± 0.2 kN 的最大压缩力压片。片剂的硬度大约为 40 N (Schleuniger, 瑞士)。

由压片引起的包肠溶衣颗粒的耐酸度减小是 1%。