



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107530294 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 30

---

(21) 申请号 201580078504.8	(51) Int. Cl .
(22) 申请日 2015.03.31	A61K 9/50 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 9/20 (2006.01)
申请公布号 CN 107530294 A	A61K 31/4439 (2006.01)
(43) 申请公布日 2018.01.02	A61K 47/38 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61K 47/18 (2006.01)
2017.09.29	A61P 1/04 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61K 31/196 (2006.01)
PCT/EP2015/056982 2015.03.31	(56) 对比文件
(87) PCT国际申请的公布数据	CN 1212833 C, 2005.08.03
W02016/155786 EN 2016.10.06	DE 102008045339 A1, 2010.03.04
(73) 专利权人 莱博瑞特瑞欧斯巴戈公司	EP 1018340 A1, 2000.07.12
地址 阿根廷布宜诺斯艾利斯	CN 1827089 A, 2006.09.06
专利权人 伊斯特布兰德控股有限公司	US 2007141151 A1, 2007.06.21
(72) 发明人 马里奥·阿蒂略·洛斯	CN 101036633 A, 2007.09.19
(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司	CN 102526049 A, 2012.07.04
72003	CN 1311669 A, 2001.09.05
代理人 吴小瑛 常雨轩	CN 1660093 A, 2005.08.31
	审查员 蒋嘉瑜
	权利要求书2页 说明书24页

---

(54) 发明名称

含有质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂

(57) 摘要

本发明涉及制备包含具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂的方法,该肠溶包衣丸剂用于制备口服使用的多颗粒药物组合物,该方法包括以下步骤:I)用含有质子泵抑制剂、二价氨基酸和聚乙烯吡咯烷酮的水醇悬浮液来涂覆纯纤维素核;II)分离步骤I中获得的涂覆的纯纤维素核;III)将肠溶包衣施用至上述步骤II中获得的颗粒;和IV)干燥上述步骤III中获得的颗粒并按尺寸分离。

1. 制备包含具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂的方法,所述肠溶包衣丸剂用于制备口服使用的多颗粒药物组合物,其特征在于所述方法包括以下步骤:

I) 用含有质子泵抑制剂、二价氨基酸和聚乙烯吡咯烷酮的水醇悬浮液来涂覆纯纤维素核,以获得涂覆的纯纤维素核颗粒,所述纯纤维素核的粒度范围为150-500 $\mu\text{m}$ ,其中所述二价氨基酸选自赖氨酸、组氨酸和L-精氨酸;

II) 分离步骤I中获得的涂覆的纯纤维素核颗粒;

III) 将肠溶包衣施用至上述步骤II中获得的颗粒,以获得肠溶包衣颗粒;和

IV) 干燥上述步骤III中获得的肠溶包衣颗粒并按尺寸分离,以获得肠溶包衣丸剂,其中所述二价氨基酸相对于存在的质子泵抑制剂的重量以小于或等于10重量%的量存在;

并且,其中步骤IV中从平均直径为150至300 $\mu\text{m}$ 的纯纤维素核获得的丸剂具有350至590 $\mu\text{m}$ 的平均直径,并且步骤IV中从平均直径为300至500 $\mu\text{m}$ 的纯纤维素核获得的丸剂具有500至710 $\mu\text{m}$ 的平均直径。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤I)的用于涂覆纯纤维素核的悬浮液通过以下制备:

i) 将二价氨基酸溶解在水中,得到二价氨基酸水溶液;

ii) 向i)中获得的二价氨基酸水溶液中添加乙醇至80:20至95:5的乙醇-水比例;并且添加质子泵抑制剂至质子泵抑制剂完全溶解,得到二价氨基酸和质子泵抑制剂的水醇溶液;

iii) 向ii)中获得的二价氨基酸和质子泵抑制剂的水醇溶液中添加滑石以形成悬浮液,随后在8500至10500r.p.m的搅拌下添加聚乙烯吡咯烷酮,得到含聚乙烯吡咯烷酮的悬浮液;

iv) 过滤iii)中获得的含聚乙烯吡咯烷酮的悬浮液,以得到过滤的悬浮液,并使所述过滤的悬浮液保持在搅拌下;和

v) 将iv)中获得的过滤的悬浮液施用于平均直径为150至300 $\mu\text{m}$ 的纯纤维素核上。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所获得的丸剂相对于丸剂的总重量具有大于10.5重量%的质子泵抑制剂含量。

4. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,步骤I) iii)包括通过加入足量的,小于或等于4%的聚乙烯吡咯烷酮来抑制二价氨基酸的再结晶。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,步骤II包括:

用水醇悬浮液在温度为38至45 $^{\circ}\text{C}$ 下在流化床中涂覆步骤I中获得的所述涂覆的纯纤维素核颗粒,所述水醇悬浮液含有5至7.2重量%的羟丙基甲基纤维素,0.5至1重量%的聚乙二醇400,0.1至0.14重量%的聚山梨醇酯80,2.5至3.6重量%的二氧化钛,15.0至17重量%的水和76.9至71重量%的异丙醇。

6. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤III包括:

用含有在由异丙醇和水以90:10至95:5的比例组成的混合物中的6至8重量%的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物,1.5至2.50重量%的柠檬酸三乙酯和至多1重量%的二氧化钛的水醇悬浮液在30至38 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下在流化床中涂覆步骤II中获得的颗粒。

7. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,步骤III的肠溶包衣按照以下进行:

用水性悬浮液在流化床中涂覆步骤II中获得的颗粒,所述水性悬浮液含有在水中的11至13重量%的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸乙酯共聚物,至多3重量%的柠檬酸三乙酯,至多1重量%的单硬脂酸甘油酯,至多0.2重量%的聚山梨醇酯80和至多1.0重量%的二氧化钛,在整个过程中流化床的温度保持在25至35℃。

8. 根据权利要求6或7所述的方法,其特征在于,步骤IV包括:

在40℃下在步骤III的同一流化床中将在步骤III中获得的肠溶包衣颗粒干燥至低于1%的湿度。

9. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述纯纤维素核的粒度范围为150-300 μm。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,当步骤IV中从平均直径为150至300 μm的纯纤维素核开始,获得了平均直径为350至590 μm的丸剂时,所述丸剂中只有5%至7%超过了500 μm的平均直径。

11. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂是奥美拉唑或埃索美拉唑。

12. 口服崩解片剂形式的多颗粒药物组合物,其特征在于,其包含相对于所述组合物的总重量的20至35重量%的肠溶包衣丸剂,和药用赋形剂,所述肠溶包衣丸剂平均直径为350-500 μm,相对于肠溶包衣丸剂的总重量,具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的含量大于10.5重量%,并且所述肠溶包衣丸剂根据权利要求1-11中任一项所述的方法获得。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其特征在于,所述片剂在口腔中的崩解时间小于30秒。

14. 用于口服悬浮液的粉末形式的多颗粒药物组合物,其特征在于,相对于所述组合物的总重量,所述组合物包含2至4重量%的肠溶包衣丸剂,其尺寸为350-500 μm,相对于肠溶包衣丸剂的总重量,具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的重量含量大于10.5重量%,并且所述肠溶包衣丸剂根据权利要求1-11中任一项所述的方法获得;和10至30重量%的作为粘性剂的微晶纤维素和羧甲基纤维素的混合物;2至6重量%的柠檬酸;和至少一种调味剂。

15. 口服胶囊形式的多颗粒药物组合物,其特征在于,将肠溶包衣丸剂添加至小于2号的明胶胶囊中,其中所述胶囊因其尺寸较小而有利于吞咽,相对于肠溶包衣丸剂的总重量,所述肠溶包衣丸剂具有大于10.5重量%的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂,平均尺寸为350-500 μm,并且所述肠溶包衣丸剂根据权利要求1至11中任一项所述的方法获得。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含10、20或40mg的质子泵抑制剂。

17. 根据权利要求12至15中任一项所述的药物组合物,其特征在于,其以单剂量或多剂量组合物的形式存在。

18. 根据权利要求12至15中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述质子泵抑制剂的丸剂与双氯芬酸的肠溶包衣微胶囊结合在相同的组合物中。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物中质子泵抑制剂的含量为10至40mg,双氯芬酸含量为25至100mg。

20. 根据权利要求18所述的药物组合物,其特征在于,所述质子泵抑制剂是奥美拉唑或埃索美拉唑。

## 含有质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂

[0001] 本发明涉及一种制备肠溶包衣丸剂的方法,其包括纯纤维素核、二价氨基酸的再结晶抑制剂和随后的肠溶包衣,该纯纤维素核在其表面上包含具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂与作为内部保护剂的二价氨基酸的基本上均匀的分布,该二价氨基酸主要为无定形态,优选完全无定形态;其中质子泵抑制剂的含量大于10.5%,优选大于12.0%,并且平均丸剂尺寸小于710 $\mu\text{m}$ ,优选350至500 $\mu\text{m}$ 。

[0002] 本发明还涉及包含通过本发明方法获得的丸剂的口服崩解片剂、用于悬浮液的粉末或胶囊形式的多颗粒药物组合物。

[0003] 本发明的多颗粒药物组合物具有以下优点:它们不用被具有“乳糖不耐症”的患者或糖尿病患者忌服的。

[0004] 丸剂可用于制备多颗粒药物组合物,其特征在于,它们易于服用,并且特别易于施用于吞咽困难的患者,即使当他们的进食是正常的。

### 背景技术

[0005] 口服片剂是人类药物中优选的药物形式和使用。

[0006] 口服片剂的制备具有几个相关的实际问题,因为自19世纪90年代第一种片剂发明之后,就需要搜索适用于各种情况和各个特定问题的具体技术解决方案。

[0007] 因此,例如,在开发的各项技术中,特别关注的主题尤其是(a)有利于制备;(b)掩盖其含有的活性成分的味道;(c)确保活性成分相对于片剂中的赋形剂,甚至相对于胃中的酸性介质的稳定性;(d)提高活性成分的生物利用度等,以改善所生产的片剂的整体质量。

[0008] 在过去二十年中,一些开发的技术集中在促进片剂吞咽,另一些则是改进其含有的活性成分的吸收,还有一些则包括所有这两个优点。

[0009] 在人类药物中使用片剂时观察到的缺点之一是频繁的服用困难,主要是儿童和老年患者。其服用困难是因为不同原因(心理或身体)导致的吞咽问题,这在由某些病态如帕金森病、神经系统疾病或恶心状态引起的吞咽困难的患者中显得尤其特别困难。

[0010] 通常在正常进食方面没有任何缺点的成年人中也存在吞咽困难,因此,特别强调如下内容:

[0011] -美国的全国性研究(USA TODAY-The Society for the Advancement of Education-2004年10月)描述了以下几点:

[0012] a) 大于40%的成年人在吞咽片剂方面有问题,即使他们在吞食食物或饮品方面没有困难;

[0013] b) 吞咽问题导致:服药延迟(14%)、剂量失误(8%)或放弃治疗(4%)。

[0014] 挪威在6158名普通医学患者中进行的另一项研究(Anderson等人(1995) - Tidsskr, Nor Laegerforen-115,947-949)显示,因为与吞咽有关的问题,这些患者中约26%未根据提供的处方服药。这些问题与片剂的大小、表面或味道有关。

[0015] 众所周知,治疗成功或失败的基础取决于该治疗对患者的连续性。

[0016] 在过去十年中,克服所提到的缺点的替代方案是FDA已知的以缩写ODT(口服崩解

片剂)命名的口服可分散型片剂的开发的不断增加。

[0017] 这样的片剂有多种优点:

[0018] 1) 它们容易施用于成年患者,特别是老年患者和儿童。

[0019] 2) 它们对于施用于不合作、残疾、有精神问题或吞咽困难状况的患者特别有用。

[0020] 3) 它们不需要用水服用。

[0021] 4) 与唾液接触时,它们立即分解,形成易于吞咽的悬浮液。

[0022] 5) 它们提供部分或完全避免第一次肝脏步骤并改善活性成分的生物利用度的胃前吸收(口、咽、食管)的可能性。

[0023] 6) 它们改善了治疗的依从性。

[0024] 这种类型的口服崩解片剂的制备比传统口服片剂的制备更为复杂,因为必须解决显著更多的技术问题。众多已专利的或在技术参考书中提及的技术揭示了这一点。所以,例如参见以下文献:Amit Kumar等人,J.Pharm.Educ.Res.,Vol.2,Issue No 1,2011,6月;Fernández Tabares D.F等人,Ars.Pharm.,2009,Vol.50No.3,153-167等。

[0025] 另一个替代方案是制备用于悬浮液的粉末或小尺寸胶囊形式的组合物。只有当活性成分的性质允许时,这两者才是可行的。

[0026] 在过去二十年中日益提高的使人感兴趣的技术的另一个目标主要是改善活性成分的生物利用度。

[0027] 使人感兴趣的有助于改善药物的生物利用度的替代方案是多颗粒药物形式(多单位剂量),其与传统药物形式(或单一单位剂量)不同,是由大量的含有药物活性成分的小颗粒(丸粒、丸剂)制成。

[0028] 多颗粒药物组合物以片剂或胶囊形式存在,其特征在于,摄入后其释放大量的均匀分布在胃肠道上的颗粒。它们优于传统形式的优点在于,其避免了组合物中所含的所有药物浓度同时在胃肠道的一部分中,这使得局部毒性的风险最小化。

[0029] 通常,多颗粒组合物具有以下优点:

[0030] 1) 在胃肠道内使其含有的活性成分更均匀地分布。

[0031] 2) 饮食对活性成分的吸收影响更小。

[0032] 3) 组合物中活性成分的释放可以重复。

[0033] 4) 在统计学上,患者之间或在不同施用的同一患者中的吸收波动性较小。

[0034] 5) 对于具有低溶解度的活性成分,它们提供了与胃肠道中活性成分更好分布相关的更大吸收的可能性。

[0035] 6) 药物组合物中活性成分总释放的可能性更大,因此具有更大的吸收和生物利用度。

[0036] 技术文献广泛描述了多颗粒系统优于单颗粒或单一单位剂量的优点。

[0037] 此外,EMA(欧洲药品管理局-伦敦,1999年7月29-条例CPMP/QWP/604/96:

[0038] “不建议开发单一非崩解剂型,因为它们在胃中的停留时间是不可预知的,并且通常比多单位或丸剂的崩解剂型更长”。

[0039] 固体多颗粒药物制剂在技术文献中经常被提及。因此,例如:

[0040] 文献US 5 464 632描述了与口腔中的唾液接触时具有合适的崩解速度的多颗粒片剂。

[0041] 文献GB A2 147 501提及在羟丙基纤维素和乙基纤维素存在下含有对乙酰氨基酚的口服崩解片剂。

[0042] 文献US 5 026 560提及了具有涂覆有活性成分和羟丙基纤维素的核的球形颗粒,但该片剂不会通过口服崩解。

[0043] 文献JP-A-5-271054描述了快速溶解并且包含糖以及活性成分的片剂的制备。

[0044] 然而,在以前针对口服崩解片剂的文献中,没有一个部分描述存在相对于胃的酸性不稳定的活性成分,因此,它们也没有教导如何从技术上解决含有在酸性介质中不稳定的药物的多颗粒药物组合物的制备。

[0045] 由于其独特的不稳定性,在对于胃酸介质敏感的活性成分中,人们关注质子泵抑制剂,如奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑或雷贝拉唑。所有这些相对于胃酸pH都非常不稳定。几乎在几分钟之内,其就完全被毁坏。此外,根据患者需求,这样的抑制剂被使用在包含每单位剂量10至80mg的组合物中。

[0046] 酸介质中的不稳定性和上述宽的剂量范围决定了制备所选择的多颗粒药物组合物需要具有灵活的技术。

[0047] 文件US 7 431 942 (07-10-2008)和ES 2 274 625T3 (16-05-2007)具体描述了由以下制成的口服崩解片剂:

[0048] 1) 平均粒径为400 $\mu$ m的细颗粒。

[0049] 2) 颗粒由含有结晶纤维素(40-50重量%)和50重量%或更多的乳糖的中性核构成。

[0050] 3) 纤维素和乳糖核用对胃液中的酸敏感的苯并咪唑化合物(特别是兰索拉唑)涂覆。具体地说,不溶于水的兰索拉唑以固态加入,在纤维素和乳糖核上形成水性悬浮液。

[0051] 4) 这些核涂覆有碱性无机盐。

[0052] -所有实施例中描述的碱性无机盐是晶体物理状态的碳酸镁。

[0053] -无机盐以大于活性苯并咪唑化合物重量的30%存在,以有助于苯并咪唑化合物在酸性介质中的稳定性。

[0054] 5) 核随后包括水性肠溶包衣(甲基丙烯酸酯共聚物)涂覆和由糖醇(赤藓糖醇或甘露醇)组成的后续层的第一步骤。

[0055] 所提到的核中乳糖的存在是显著的,约占其重量的50%。

[0056] 与乳糖相关的文献指出,对于具有“乳糖不耐受”(由肠道微绒毛中的乳糖酶的减少或不存在引起的复杂病理学现象)的患者来说,其不宜施用。乳糖的不存在或减少决定了不可能代谢乳糖并引起其他问题:吸收不良、体重减轻、营养不良或腹部痉挛。

[0057] 作者还描述了钠、钾或钙的其它碱性无机盐,其相对于丸剂或颗粒所含的苯并咪唑化合物,特别优选含量为约20至50重量%。

[0058] 上述中性核的涂层是通过用在水中含有苯并咪唑化合物、碱性无机盐和羟丙基纤维素的液体喷雾进行的;不使用有机溶剂或有机溶剂和水的混合物。

[0059] 用以前的核和药物用途的已知赋形剂制备的口服崩解片剂的崩解时间为1分钟或更短。

[0060] 欧洲专利申请EP 1 813 275A1也描述了口腔崩解片的制备。

[0061] 这些口服崩解片剂包含一种或多种含有酸敏感药物的具有肠溶包衣的颗粒或亚

片剂,并且其包含:

[0062] 1) 具体由蔗糖制成的中性核,在技术上称为片剂糖,其被糖尿病患者忌服。

[0063] -其不含碱性稳定剂,并且直接用酸敏感的苯并咪唑类药物(兰索拉唑)进行涂覆。

[0064] 2) 此外,在没有碱性稳定剂下施加第一涂层。

[0065] 3) 接着,涂布无机型碱性稳定剂。

[0066] -碱性稳定剂是无机的,并且包括碳酸钙或碳酸镁或两者的混合物。

[0067] -碳酸镁含量大于肠溶包衣颗粒中所含的兰索拉唑含量的50重量%(因此,例如表I所示:兰索拉唑30mg,碳酸镁15mg)。

[0068] 4) 在碱性保护的情况下,应用甲基丙烯酸共聚物的肠溶包衣。

[0069] 5) 并且通过将具有包含一种或多种赋形剂的肠溶包衣的颗粒或亚片剂混合,获得口服崩解片剂。

[0070] 6) 最后,根据表2(专利EP 1 813 275A1的第9页),用50重量%的两种任选选择的含有乳糖的赋形剂制备片剂,它们是:

[0071] a) STARLAC(由85%乳糖一水合物和15%玉米淀粉组成);

[0072] -具体而言,708mg的片剂含有378.5mg的STARLAC;其他750mg含有394mg;592mg的片剂含有322mg的STARLAC,实际上每片约有300mg的乳糖。

[0073] b) CELLACTOSE 80(由75%乳糖一水合物和25%纤维素组成)

[0074] -具体而言,最终重量为526mg的片剂具有234mg的CELLACTOSE 80;和最终重量为560mg的片剂含有249mg的CELLACTOSE 80,此外还具有高乳糖含量。

[0075] -对于需要兰索拉唑但是特定具有“乳糖不耐症”的患者,不宜施用具有高的乳糖含量的片剂,因为已知当他们服用乳糖时因为肠绒毛中不存在乳糖酶而在这些患者中引发问题。

[0076] 分别描述两项专利:

[0077] a) 使用不同百分比的乳糖和纤维素核制备具有高乳糖含量的片剂。

[0078] b) 使用糖或蔗糖核。

[0079] c) 它们具有以下缺点:患有“乳糖不耐症”的患者忌服乳糖,糖尿病患者忌服糖。

[0080] d) 两者都限制使用固态和高含量的无机碱性稳定剂。这有助于其制造的丸剂的平均尺寸更大。

[0081] 然而,这些文献都不包括如本发明所述的使用纯纤维素核的教导或意想不到的技术优点。

[0082] 因此,仍然需要提供小尺寸片剂,其含有在胃的酸性介质中不稳定的活性成分,并且具有足够的稳定性以在成分被吸收的肠内pH下早期释放活性成分,并且其允许制备易于服用的多颗粒药物组合物,无论它们是用于口服崩解片剂、用于悬浮液的粉末或胶囊形式,并且其还可以施用于具有糖尿病或乳糖不耐症的患者。

[0083] 发明概述

[0084] 因此,本发明的第一个目的是提供用于制备口服使用的多颗粒药物组合物的包含质子泵抑制剂的丸剂,其在胃酸介质中具有方便的稳定性。

[0085] 本发明的另一个目的是提供新的可用于制备药物组合物的纯纤维素丸剂,其含有具有苯并咪唑结构并对质子泵具有抑制活性的活性成分,该丸剂在摄入后在pH 4.5下在45

分钟内不降解,并具有在pH 6.8下释放所述抑制剂的能力。

[0086] 本发明的另一个目的是提供新的纯纤维素丸剂,其含有分布在纤维素核上的具有苯并咪唑结构的活性成分。

[0087] 本发明的另一个目的是提供质子泵抑制剂的小尺寸的肠溶包衣丸剂,其允许制备口服崩解多颗粒药物组合物、用于悬浮液的粉末或胶囊,其比市售那些更小。

[0088] 本发明的另一个目的是提供包含质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂,其具有足够的技术灵活性,使它们能够用于制备在各种情况下所需的不同药物组合物,并且根据不同的平均直径范围的丸剂特性,其在制备具有其特征优点的口服崩解片剂形式的多颗粒药物组合物期间经受起压制步骤。

[0089] 本发明的另一个目的是提供小尺寸的肠溶包衣丸剂,而且其包含高含量的质子泵抑制剂,从而确保患者治疗所需的服用量。

[0090] 本发明的另一个目的是提供以多颗粒形式呈现的药物组合物,其具有广泛描述于这些组合物的生物药物优点,并且具有促进患者服用并散布剂量的能力。

[0091] 本发明的另一个目的是提供以多颗粒形式呈现的药物组合物,其可以施用于患有糖尿病和乳糖不耐症的患者。

[0092] 发明详述

[0093] 本发明涉及一种制备颗粒或丸剂的新方法,该颗粒或丸剂包括纯纤维素核、二价氨基酸的再结晶抑制剂(优选聚乙烯吡咯烷酮,非常优选聚乙烯吡咯烷酮K 30)和作为外部包衣剂的肠溶包衣,它们一起决定了在含有所述丸剂的所选择的药物组合物中活性成分相对于胃的酸性介质的化学稳定性,所述核在其表面上包含具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂与作为内部保护剂的二价氨基酸基本上均匀的分布,该二价氨基酸主要为无定形态,优选完全无定形态。

[0094] 纯纤维素核具有惰性的优点,纤维素在体内不水解,并且糖尿病或“葡萄糖不耐受”患者不用忌服。

[0095] 纤维素是通过 $\beta$ -1,4吡喃葡萄糖分子形成 $\beta$ -1,4糖苷键(当其水解时产生葡萄糖)结合而形成。但是,由于缺乏纤维素酶,在人和动物中不会产生葡萄糖;因此纯纤维素核是惰性的。

[0096] 文献还强调,重要的是将纤维素作为膳食纤维包括在人类饮食中以促进消化。

[0097] 上述现有技术没有描述用水醇悬浮液涂覆纯的纤维素核,水醇悬浮液含有在乙醇和水(优选80:20至95:5)的混合物中的先前溶解的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂和二价氨基酸,随后其通过将滑石与通过抑制二价氨基酸的再结晶起作用的内聚剂(cohesion agent)或粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)一起加入而转变为悬浮液。

[0098] 新的在乙醇和水(优选80:20至95:5)中的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的上述溶液决定了具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂在所有纯纤维素核上的均匀分布,其中前述溶解防止了具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂在总物质的某部分的更大浓度,并确保所有颗粒的均匀分布。

[0099] 现有技术文献也没有描述有机试剂作为碱性稳定剂(二价氨基酸)的新用途,在文献中提到的无机稳定剂情况下,其优点没有被描述。

[0100] 事先将在本发明中用作内部保护剂的二价氨基酸与质子泵抑制剂一起溶解,这

样,通过随后除去含有它们的溶剂,获得二价氨基酸和活性成分在核的表面上的均匀分布,其中两种组分(二价氨基酸和活性成分)都成为固态。出乎意料的是,这种方式提供了对于在酸性介质中不稳定的活性成分的足够的内部保护。

[0101] 当二价氨基酸相对于活性成分的重量为仅约10.0重量%时,保护是显著有效的。前述技术文献中未描述该优点。

[0102] 而在前述技术中提到的处于固态的无机药剂与质子泵抑制剂形成简单的物理混合物,因此需要使用高百分比(30-50%)的所述无机药剂以确保质子泵抑制剂的稳定性。

[0103] 这些新特征与肠溶包衣丸剂的小平均尺寸(小于710 $\mu\text{m}$ ,优选小于500 $\mu\text{m}$ )以及其含有的活性成分在酸性介质中的稳定性一起使得它们能够随后转变成新选择的药物组合物。

[0104] 本发明提供了一种用于制备丸剂的新方法,该丸剂具有足够的技术灵活性以将它们应用于在各种情况下所需的和根据其不同平均直径范围的丸剂的特性的不同药物组合物的制备中。

[0105] 选择的口服组合物以口服崩解片剂(ODT),用于水或其它液体的悬浮液中的粉末,胶囊(优选小于市售的尺寸)或多颗粒片剂的形式存在。

[0106] 它们都有助于患者容易地服用并具有多颗粒特性。

[0107] 它们含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂,并且对胃的酸性pH具有优异的保护作用,并且可以如本发明的实验部分所述的通过使用主要为无定形态的二价氨基酸和纯纤维素核来获得它们。

[0108] 具有苯并咪唑结构和质子泵抑制剂活性的活性成分以新的纯纤维素丸剂的形式包含在药物组合物中,其在摄入后在pH 4.5下在45分钟内不降解,并且根据英国药典(BP) 2012Vol. III中所述的测定,其具有在pH 6.8下在不超过45分钟内释放所述抑制剂的能力。

[0109] -奥美拉唑在酸性介质中的不稳定性在技术文献和专利文献中是广为人知的。

[0110] -还已知使用技术文献中描述的用于其它活性成分的一些常规方法的简单肠溶包衣不足以制备在胃酸介质中具有方便的稳定性的奥美拉唑药物组合物。

[0111] -本发明已解决的实际问题也适用于具有苯并咪唑结构的其他质子泵抑制剂,如艾美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑或雷贝拉唑。

[0112] 本发明的组合物以多颗粒形式存在,其具有对这些组合物广泛描述的生物药物优点,具有促进患者服用并散布剂量的能力。

[0113] -优选以口服崩解片剂(ODT)的形式提供所选择的本发明的组合物。

[0114] -口服崩解片剂(ODT)可以直接给药。但是,它们具有能够倾倒在水或另一种饮料上的特征,并且在完全分解之后(在少于1分钟,优选少于30秒内),它们能够作为悬浮液施用于具有吞咽问题的成年患者或儿科患者。在这两种情况下,根据施用的悬浮液的体积,可以调节剂量。所述ODT片剂也提供了方便的剂量灵活性。

[0115] -在本发明中含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂的小尺寸以及在其制备期间通过筛分筛选的可能性还使得能够制备比市售的尺寸小的胶囊。市售的包含具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的丸剂或文献中描述的那些具有约1000 $\mu\text{m}$ 的平均粒度范围。尺寸明显大于本发明的丸剂。因此,含有它们的胶囊尺寸更大。

[0116] -在实验部分的实施例中描述的小胶囊保持多颗粒性质并便于具有吞咽问题的患者服用。它们具有以下实际应用:

[0117] a) 由于小于其他胶囊,它们有助于向具有吞咽问题的患者(即使该患者在正常饮食中没有问题)施用。

[0118] b) 可以将胶囊的内容物倒入水或另一种液体中,并用匙逐步施用悬浮液。

[0119] c) 在施加了鼻胃管的住院患者中,通过该途径,可以施用由来自胶囊的小丸剂和水组成的悬浮液。

[0120] 根据本发明的含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的肠溶包衣丸剂的制备在中性纯纤维素核上进行。

[0121] -所述的纯纤维素核具有惰性的优点,因为纤维素在肠内由于缺乏纤维素酶不会水解,并且不会在人体中产生葡萄糖。因此,它们可以应用于患有糖尿病的患者,并且还已知在人类饮食中纤维素在肠中的存在有助于消化。

[0122] -迄今为止,还没有描述使用中性纯纤维素核制备涂覆有质子泵抑制剂的丸剂。

[0123] -也没有描述具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂与二价氨基酸类型的保护剂的新组合中所述丸剂的使用。如将要解释的,并且对于制备在酸性介质中稳定的组合物特别有用和必要的。

[0124] -如在本发明的背景技术中提到的,仅描述了:A)由纤维素和乳糖组成的核,以及B)由糖组成的其他核用作兰索拉唑的支持物,其不适用于给予“乳糖不耐症”或糖尿病患者。

[0125] 市售的纯纤维素核存在宽的粒度范围。这些包括:粒度范围介于106至212 $\mu\text{m}$ ,150至300 $\mu\text{m}$ ,300至500 $\mu\text{m}$ ,500至710 $\mu\text{m}$ 的核以及较大尺寸的其他核。有些是以Celphere品牌销售,它们由Company Asahi Kasei制造。

[0126] 如将看到的那样,这些纯纤维素核对于本发明是特别实用的,以可以制备具有不同平均直径范围的丸剂,非常重要是具有高的活性成分含量。两个方面对于制备所选择的药物组合物都特别关注的。

[0127] 在制备丸剂期间使用二价氨基酸类型的有机内部保护剂令人惊奇地允许在纤维素核上均匀地涂覆具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂。原则上,内部保护剂溶解在介质中,并且最后当去除溶剂后与抑制氨基酸再结晶的粘合剂在一起,氨基酸主要(甚至完全)以无定形的物理状态沉积在颗粒上。

[0128] -具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的内保护剂或内部保护剂是二价氨基酸,其优选选自赖氨酸、组氨酸或1-精氨酸,其中1-精氨酸是最优选的。

[0129] -在粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)存在下,二价氨基酸内部保护剂在水中和具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂在水-乙醇混合物中的预先溶解决定了内部保护剂主要(或甚至完全)是无定形态,当去除溶剂,它与具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂一起均匀地分布在纤维素核上,确保对于酸和湿度的内保护或内部保护。

[0130] 令人惊奇的是,在显微镜下观察到在粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)存在下预先溶解二价氨基酸的实际重要性,这是本发明特别实际关注的目标。已知作为粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮在溶剂混合物(水-乙醇)在纤维素核上蒸发期间还同时作为结晶抑制剂起作用并决定了:

[0131] a) 二氨基酸和具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂在纯纤维素核表面上的均匀分布。

[0132] b) 无定形态的二价氨基酸的存在。

[0133] c) 在物理无定形态下,二价氨基酸与酸性介质具有更大的接触表面,因此具有出人意料的中和能力。

[0134] d) 在相对于具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂(在纯纤维素核的表面上)的重量为仅约10重量%的二价氨基酸的存在是必需的,以确保保护活性成分免受酸性影响。

[0135] -二元有机药剂中只有约10%的含量与物理结晶状态下存在的并且在前面背景技术中已经提到和描述的碱性保护性无机药剂有明显差异。

[0136] -碱性无机药剂必须以高含量存在,以确保活性成分在酸性介质中的稳定性。

[0137] -因此,提及例如美国专利7 431 942,其中碳酸镁以苯并咪唑化化合物的重量的20至40%存在,而在EP 1 813 275中,该含量为大于50%。

[0138] -使用二价氨基酸的较小的必需含量还决定了所获得的丸剂的小尺寸,并且允许制备本发明的不同选择的药物组合物。

[0139] 令人惊奇的是,实验观察到,在溶剂蒸发后,粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)防止溶解在由水-乙醇(20:80至5:95)组成的混合物中的二价氨基酸(优选赖氨酸、组氨酸或1-精氨酸,并且非常优选1-精氨酸)的再结晶,并且其决定了二价氨基酸和活性成分在所有颗粒上的均匀分布。

[0140] 令人惊讶地,将丸剂干燥至低于1%的湿度显示出特别有用,因为随着时间的推移,它决定了其所含有的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂在酸性介质中且相对于湿度具有更大的稳定性。

[0141] 令人惊奇的是,已经实现通过实施例所述的方法获得的丸剂具有高含量的,大于10.5%,优选大于12.0%的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂。

[0142] 用所述方法制备的丸剂中的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的高含量允许制备多颗粒药物组合物,其易于服用并且令人惊奇地可用于患有吞咽困难的患者。

[0143] 根据本发明的目的用于制备含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的肠溶颗粒的方法包括四个连续步骤。每个步骤都达到特定的功能,并且其整体决定了多颗粒药物组合物所需的在酸性介质中的稳定性。

[0144] 优选地,如制备实施例所示的方法概略地包括:

[0145] -步骤I:目的是提供纯纤维素核,其均匀地涂覆质子泵抑制剂,预先溶解在醇溶液中作为保护剂的最终以无定形态(或至少主要是无定形态)存在的二价氨基酸,抑制内部所保护的物质的再结晶的试剂和滑石。

[0146] -为本发明选择的纯纤维素颗粒的平均直径范围优选为150至300 $\mu\text{m}$ 。例如: Celphere型CP-203等。

[0147] -根据所选择的药物组合物,具有与上述纯纤维素颗粒不同的平均粒径范围的其他纯纤维素核也可使用(例如:106至212 $\mu\text{m}$ , Celphere型CP-102),300至500 $\mu\text{m}$ (Celphere CP-305)。

[0148] 所掺入的滑石优选具有约74 $\mu\text{m}$ 的平均粒径(#200目)。

[0149] -一旦制备和干燥,具有所示形式的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的纤维素核包含:

[0150] 1) 无定形态形式的二价氨基酸与具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂一起均匀分

布在纤维素核上,产生对于酸性介质的内部保护;和

[0151] 2) 由于其吸湿能力,滑石还有助于质子泵抑制剂的稳定性。

[0152] 步骤II:目的是通过喷雾涂覆在步骤I中获得的颗粒来分离。

[0153] 优选预先悬浮在异丙醇-水中的羟丙基甲基纤维素和其它组分(聚乙二醇400,聚山梨醇酯80和二氧化钛)一起进行分离,如将在实施例中进行具体描述的。

[0154] 旨在分离根据步骤I)涂覆的纯纤维素核并且如相应实施例所述的羟丙基甲基纤维素以及其它组分可以用满足相同功能(即用作分离药剂)的市售混合物代替。因此,例如,可以使用称为Opadry White YS-1-7003(羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚山梨醇酯80和二氧化钛)的商业组合物。

[0155] 步骤III:这对应于步骤II中获得的颗粒的肠溶包衣。

[0156] 令人惊讶的是,已经观察到,通过使用两种不同的方法,步骤II中获得的颗粒随后且无差异地接受肠溶包衣:a)水醇;和b)水性。在这两种情况下,这种涂层满足其特定功能,如实验部分所述。

[0157] 两种优选的涂层是:

[0158] -在水醇介质中的肠溶包衣

[0159] -外部保护剂由A型共聚物(USP/NF)、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80和二氧化钛、以及丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物的分散体(USP/NF)组成。

[0160] -以非限制的方式,市售的A型共聚物是Eudragit L 100,且丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物(USP/NF)是Eudragit NE 30D。

[0161] -在水性介质中的肠溶包衣

[0162] 任选地,如实验部分所示,在步骤II中获得的颗粒的外部保护也在含有甲基丙烯酸共聚物、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯和聚山梨醇酯80的特定水性介质中进行。

[0163] 在这种情况下,还令人惊讶的是获得的肠溶包衣丸剂中具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的高含量,达到23%。

[0164] 在含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的丸剂的市售范围内,在含有具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的丸剂方面未提及这样的含量。

[0165] 迄今为止的技术文献中都没有描述如此高含量的丸剂。

[0166] 获得的丸剂的高含量有助于随后制备所选择的药物组合物。

[0167] -步骤IV:目的是使步骤III中获得的丸剂或颗粒的湿度干燥至低于1%,并且优选按照尺寸范围选择颗粒。

[0168] 筛分在步骤III中获得的干燥的肠溶颗粒,并选择平均尺寸低于590 $\mu$ m的颗粒部分来制备药物组合物。

[0169] 意外地观察到,湿度大于1%的颗粒会更快地丧失其对于酸性介质和温度的初始稳定性。

[0170] 优选地,用于涂覆纤维素核的步骤I)中的涂覆悬浮液通过以下步骤制备:

[0171] i) 将二价氨基酸溶于水中;

[0172] ii) 向前述溶液i)中加入乙醇至80:20至95:5,优选90-10的乙醇-水比例;和质子泵抑制剂,直到其完全溶解;

[0173] iii) 向在ii)中获得的溶液中加入滑石以形成悬浮液,随后优选在8500至

10500r.p.m,非常优选9500r.p.m的搅拌下加入聚乙烯吡咯烷酮(优选聚乙烯吡咯烷酮K30)。

[0174] iv) 过滤在iii)中获得的悬浮液,优选通过250 $\mu\text{m}$ 筛,在搅拌下保持悬浮液;

[0175] v) 有利地使用Wurster系统(也称为底部喷雾)将前述悬浮液iv)施用于优选具有150至300 $\mu\text{m}$ 的平均直径的纯纤维素核,并且优选在整个过程中将温度保持在38至42 $^{\circ}\text{C}$ ;和

[0176] vi) 优选用500 $\mu\text{m}$ 筛来筛分,以消除大尺寸的附聚物。

[0177] 根据前述方法获得并且在实验部分中描述的新的肠溶包衣丸剂已经示出:

[0178] a) 它们具有它们含有的质子泵抑制剂在pH 4.5的介质中在45分钟内具有优异的稳定性,并且根据英国药典2012Vol. III中描述的测试在pH 6.8下在不超过45分钟内释放所述抑制剂的能力,如实验部分将要示出的。

[0179] b) 根据所选择的肠溶包衣(步骤II)的水平,肠内颗粒中具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的现有技术未提及的高含量,多于10.5%,甚至多于12.0%。对于药物组合物,含量超过14%是特别优选的。

[0180] c) 由于中性纯纤维素核和由于存在有机内部保护剂(二价氨基酸),所述方法是新的。

[0181] d) 相对于存在的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂的重量,氨基酸以优选小于或等于10重量%的量存在。

[0182] e) 适用于具有不同于上述粒径范围的中性核。

[0183] f) 该方法提供了必要和充分的灵活性,以根据在各种情况下获得的颗粒的平均直径来制备所选择的多颗粒药物组合物。

[0184] 本发明允许以下列形式不明显地呈现的肠溶颗粒来制备所选择的药物组合物(如实验部分中的相应实施例所述):

[0185] a) 口服崩解片剂。

[0186] b) 用于悬浮液的粉末。

[0187] c) 较小尺寸的胶囊,其具有与迄今为止的其它市售胶囊相同的活性成分含量,并且促进服用。

[0188] d) 与前述制备的双氯芬酸钠的微胶囊相关联,特别是在以本发明的相同申请人的名义申请的国际专利申请W0 2013/139377中。优选地,制备的联合剂包含25-100mg的微胶囊化和肠溶性双氯芬酸钠,和丸剂中10至40mg的具有苯并咪唑结构的质子泵抑制剂,并且它们为口服崩解片剂,用于悬浮液的粉末或胶囊。

[0189] 在所有情况下,由于所包含的丸剂具有高浓度的活性成分,因此可以制备新的多颗粒和小尺寸组合物。

[0190] 以非限制性方式,将在下面的实施例中更详细地描述本发明,这些实施例描述了实际实施它的方式。

[0191] 实验部分

[0192] 实施例I-包含奥美拉唑的肠溶包衣丸的制备

[0193] 从纯纤维素(100%)中性核和奥美拉唑纯活性成分开始,使用水醇悬浮液进行连续步骤的底部喷涂,获得肠溶包衣的奥美拉唑丸剂,尺寸为420至590 $\mu\text{m}$ 。

[0194] 制备以四个独立步骤进行,其中每个步骤都达到具体职能。它们是:

[0195] 步骤I:用含有溶解的奥美拉唑和二价氨基酸并通过加入滑石和随后加入药剂聚乙烯吡咯烷酮形成悬浮液的水醇溶液涂覆纯纤维素核。

[0196] 悬浮液具有表I中提及的组成。

[0197] 表1:

原料	g/100g悬浮液
奥美拉唑	14.7
聚乙烯吡咯烷酮K-30	3.6
L-精氨酸	1.5
滑石	1.5
乙醇	70.8
水	7.9

[0199] 如下制备悬浮液:将L-精氨酸溶于水中,加入乙醇并将奥美拉唑溶解在形成的乙醇-水混合物中。通过加入滑石,将其转化成悬浮液,将其在搅拌下均化20分钟。随后,加入聚乙烯吡咯烷酮K-30,将其在搅拌下再均化20分钟,并将悬浮液通过250 $\mu$ m筛网过滤。

[0200] 使用底部喷雾,将总共15372g的该悬浮液应用于2500g 150-300 $\mu$ m尺寸的纯纤维素核,在整个过程中将产品的温度保持在38至42 $^{\circ}$ C。在该步骤结束时,使用500 $\mu$ m筛网来消除可能在该过程中形成的附聚物。最后得到5250g由二价氨基酸保护的奥美拉唑丸剂。

[0201] 步骤II:分离步骤I中获得的颗粒

[0202] 用羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和表2中所示的其它组分并通过搅拌1小时来制备水醇悬浮液。

[0203] 表2:分离涂覆悬浮液的组成。

原料	g/ 100 g 悬浮液
羟丙基甲基纤维素 (6cp)	3.66
羟丙基甲基纤维素 (3cp)	3.66
聚乙二醇 400	0.96
聚山梨醇酯 80	0.12
二氧化钛	3.6
异丙醇	71
水	17

[0206] 将在步骤I中涂覆的总共2625g核添加到预先加热至40 $^{\circ}$ C的流化床设备中,并使用底部喷雾用7066g上述分离悬浮液进行涂覆。在整个过程中,温度保持在40至45 $^{\circ}$ C。通过使用590 $\mu$ m的筛网,消除了在该过程中附聚物,最后得到3350g由二价氨基酸保护并用羟丙基甲基纤维素包衣分离的奥美拉唑丸剂。

[0207] 可以用例如Opadry White Ys-1-7003等替代由羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚山梨醇酯80和二氧化钛组成的赋形剂的混合物。

[0208] 步骤III:步骤II中获得的颗粒的水醇肠溶包衣

[0209] 用根据表3中的式的A型甲基丙烯酸共聚物 (USP/NF) 进行水醇制剂的制备:

原料	g/100g悬浮液
丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物	7.94
柠檬酸三乙酯	1.59
二氧化钛	1.00
异丙醇	84.60
水	4.87

[0211] 表3:肠溶包衣悬浮液的组成。

[0212] 在流化床中,在将设备加热至35℃后,加入总计2500g步骤II中获得的颗粒,并将其用28775g上述悬浮液进行涂覆,在整个过程中使温度保持在32至38℃。通过使用710μm的筛网来弃去可能在该过程中形成的附聚物,最后获得用二价氨基酸保护的并用羟丙基甲基纤维素和肠溶组分包衣分离的奥美拉唑丸剂。

[0213] 该产品在pH 4.5的介质中在45分钟内显示良好的分析结果,并且根据BP 2012Vol. III中描述的测试,其具有在pH 6.8下在不超过45分钟内释放所述抑制剂的能力。

[0214] 步骤IV:将在步骤III中获得的具有内部和外部保护的颗粒进行干燥和尺寸选择。

[0215] 将在步骤III中获得的颗粒在相同的流化床设备中干燥至低于1%的湿度水平。在整个所述干燥中将产品的温度保持在40℃。

[0216] 以前,使用干燥至不同残余湿度百分比的几个样品,在实验的基础上,观察到大于1.0%的湿度含量有利于获得的丸剂中奥美拉唑内容物的分解,同时导致了有关物质(或源于奥美拉唑分解的物质)的增加。

[0217] 使用筛分塔(Zonytest),选择420至590μm之间的颗粒。消除尺寸大于590μm的颗粒(约1.5%)。

[0218] 经分析,可以看出:

[0219] 1) 获得的每单位重量的丸剂中的奥美拉唑含量为12.6%,并且其相对湿度小于1%。

[0220] 2) 所获得的丸剂满足BP中描述的肠溶和溶解测试。

[0221] 3) 已示出,在步骤II中获得了有效分离,并具有以羟丙基甲基纤维素表达的大于19%的重量增加。

[0222] 4) 颗粒满足BP 2012Vol. III中所述的对于有关物质的测试。

[0223] 5) 加速热应力测试:

[0224] 显示获得的并在60℃下保存10天的奥美拉唑丸剂的活性成分浓度没有显著降低(仅0.70%),发现有关物质的值几乎没有增加(0.50%)。

[0225] 在相同的条件下,具有更大平均粒径范围的市售颗粒用作参考样品,其表现出奥美拉唑含量降低约2.3%,有关物质增加约3.2%,证实了所述方法的优点。

[0226] 作为丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物,以非限制性方式,可以使用:Eudragit L 100。

[0227] 所述方法也适用于艾美拉唑。

[0228] 实施例II-制备包含具有更大增塑剂含量的奥美拉唑和滑石的肠溶包衣丸剂

[0229] 制备以四个独立步骤进行,每个步骤都履行特定职能。

[0230] 步骤I类似于实施例I中所述,但在这种情况下总共使用了2000g纯纤维素核,并且用17837g悬浮液涂覆它们。

[0231] 步骤II类似于实施例I中所述。经过这两个步骤获得奥美拉唑微粒,其被二价氨基酸保护并用羟丙基甲基纤维素涂层分离。随后对于受保护和分离的微粒,用比说明书实施例I中使用的更大浓度的增塑剂(柠檬酸三乙酯)和滑石获得肠溶包衣丸剂。

[0232] 步骤III:步骤II中获得的颗粒的水醇肠溶包衣。

[0233] 根据以下配方用A型甲基丙烯酸共聚物(USP/NF)制备水醇制剂:

原料	g/100g悬浮液
甲基丙烯酸的共聚物	7.94
柠檬酸三乙酯	2.38
二氧化钛	1.00
滑石	1.00
异丙醇	83.28
水	4.40

[0235] 将总计1300g在步骤II中获得的颗粒加入到预先加热至35℃的流化床设备中,并将它们用13930g上述悬浮液涂覆,使温度在整个过程中保持为30至35℃。使用710μm的网筛以弃去在过程中形成的附聚物,最后得到由二价氨基酸保护的和用羟丙基甲基纤维素和肠溶组分包衣分离的奥美拉唑丸剂。

[0236] 该产品在pH 4.5的介质中在45分钟内显示适当的稳定性,并且根据BP 2012Vol. III中描述的测定,其具有在不超过45分钟内在pH 6.8下释放所述抑制剂的能力。

[0237] 步骤IV:干燥在第三步骤获得的具有内部和外部保护的颗粒以及尺寸选择。

[0238] 将在步骤III中获得的颗粒在相同的流化床设备中干燥至低于1%的湿度水平。在整个干燥过程中,产品的温度保持在40℃。

[0239] 使用筛分塔(Zonytest)测定粒度分布。观察到97%的颗粒具有420至590μm之间的尺寸。消除了尺寸大于590μm的颗粒(约1.5%)。

[0240] 经分析:通过将增塑剂含量增加到30%获得的丸剂的行为与上述实施例1获得的丸剂在以下方面相似:湿度(低于1%)和耐胃腐蚀性(gastro-resistancy)、溶出度和有关物质测定。奥美拉唑含量为15.0%。

[0241] 根据后续实施例中描述的一般方法,在步骤III期间较大的柠檬酸三乙酯含量决定了在制备口腔分散片剂期间具备抗压制强度的更柔软的涂层。

[0242] 实施例III-含有奥美拉唑和纯纤维素核的平均直径为300-500μm的肠溶包衣丸剂的制备

[0243] 从尺寸在500和300μm之间的纯纤维素(100%)中性核和纯奥美拉唑活性成分开始,使用连续的使用水醇悬浮液的底部喷涂步骤,获得奥美拉唑肠溶包衣丸剂,尺寸为500至710μm。

[0244] 制备以四个独立步骤进行,每个步骤都执行具体职能。它们是:

[0245] 步骤I:用含有溶解的奥美拉唑和无定形态的二价氨基酸的水醇悬浮液涂覆纤维素核,该悬浮液是通过将滑石到奥美拉唑和氨基酸的溶液,随后添加聚乙烯吡咯烷酮(作为

用于抑制悬浮液中存在的二价氨基酸的再结晶的药剂)而形成。

[0246] 作为第一步骤,根据表1的配方,制备包含质子泵抑制剂,作为溶解在溶剂中的内部保护剂的二价氨基酸(L-精氨酸),粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮K-30)和滑石的悬浮液。

[0247] 表1:活性涂层悬浮液的组成

原料	g/100g悬浮液
奥美拉唑	14.7
聚乙烯吡咯烷酮K-30	3.6
L-精氨酸	1.5
滑石	1.5
乙醇	70.8
水	7.9

[0249] 表1:活性涂层悬浮液的组成

[0250] 通过预先将L-精氨酸溶解在水中来制备涂层悬浮液。

[0251] 随后加入乙醇,并将奥美拉唑溶解;然后加入滑石形成悬浮液。

[0252] 将悬浮液均化20分钟,加入聚乙烯吡咯烷酮K-30,再均化20分钟。最后将悬浮液通过250 $\mu$ m筛网过滤。

[0253] 使用底部喷雾,将总共5704g该悬浮液施加在3000g尺寸为300至500 $\mu$ m的纯纤维素核上,在整个过程中将产品的温度保持在40 $^{\circ}$ C。在该步骤结束时,使用710 $\mu$ m网筛来消除在该过程中可能形成的附聚物。最后得到4106g由二价氨基酸保护的奥美拉唑丸剂。

[0254] 步骤II:分离步骤I中获得的颗粒。

[0255] 用羟丙基甲基纤维素(HPMC)和表2中所示的其它组分在搅拌1小时的情况下制备水醇悬浮液。

原料	g/100g悬浮液
羟丙基甲基纤维素(6cp)	3.9
羟丙基甲基纤维素(3cp)	3.9
聚乙二醇400	0.96
聚山梨醇酯80	0.12
二氧化钛	3.9
异丙醇	70
水	17

[0257] 表2:分离涂层悬浮液的组成

[0258] 将在步骤I中涂覆的总共4000g核添加到预先加热至40 $^{\circ}$ C的流化床设备中,并使用底部喷雾用3335g上述分离悬浮液进行涂覆。在整个过程中,温度保持在38至42 $^{\circ}$ C。通过使用710 $\mu$ m的筛网,消除了在该过程中的附聚物,最后得到总计4326g奥美拉唑丸剂,由二价氨基酸保护并用羟丙基甲基纤维素包衣分离。

[0259] 由羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇,聚山梨醇酯80和二氧化钛组成的赋形剂的混合物可以用例如Opadry White Ys-1-7003等替代。

[0260] 步骤III:步骤II中获得的颗粒的肠溶性水醇涂层。

[0261] 根据下表3中的配方,用A型甲基丙烯酸共聚物(USP/NF)制备水醇悬浮液:

	原料	g/ 100 g 悬浮液
[0262]	甲基丙烯酸共聚物	7.94
	柠檬酸三乙酯	1.27
	滑石	0.79
[0263]	异丙醇	84.86
	水	5.14

[0264] 表3:肠溶包衣悬浮液的组成

[0265] 在预先加热至35℃的流化床设备中,加入总计3600g步骤II中获得的颗粒,并将其用21600g上述悬浮液进行涂覆,在整个过程中使温度保持在32至38℃。通过使用1000μm的筛网来丢弃可能在过程中形成的附聚物,最后获得用二价氨基酸保护的,用羟丙基甲基纤维素和耐胃腐蚀组分的包衣分离的奥美拉唑丸剂。

[0266] 该产品在pH 4.5的介质中在45分钟内显示良好的结果,并且根据BP2012Vo1.III中描述的测定,其具有在不超45分钟内在pH 6.8下释放所述抑制剂的能力。

[0267] 步骤IV:干燥在步骤III获得的具有内部和外部保护的颗粒以及尺寸选择。

[0268] 将在步骤III中获得的颗粒在相同的流化床设备中干燥至低于1%的湿度水平,使用的温度为40℃。

[0269] 使用筛分塔(Zonytest)测定粒度分布。观察到93%的颗粒具有500至710μm之间的尺寸。消除了较大尺寸的颗粒。

[0270] 分析显示:

[0271] 1) 得到的丸剂的每单位重量的奥美拉唑含量为10.67%,其相对湿度低于1%。

[0272] 2) 在干燥至低于1%的湿度之前取样,意外地显示,当湿度含量大于1%时,其迅速地加速所获得的丸剂中所含的奥美拉唑的分解。此外,有关物质的存在显著增加。

[0273] 3) 获得的丸剂满足英国药典中描述的耐胃腐蚀性和溶出度测定。

[0274] -显示在步骤II中获得了有效分离,以羟丙基甲基纤维素表达的重量增加大于6%。

[0275] 4) 该颗粒满足BP 2012Vo1.III中所述的对于有关物质的测定。

[0276] 5) 加速热应力测定:

[0277] -所获得的具有低于1%的湿度和在60℃下保存17天的奥美拉唑丸剂的滴定值的降低为1.32%,有关物质的增加为1.32%。

[0278] -在相同条件下,在仅仅10天的时间内,用作参考的具有更大的平均粒度范围的市售丸剂显示奥美拉唑含量降低约2.3%,有关物质增加约3.2%,证实了所描述的方法的优点。

[0279] -与常规丸剂相比,温度和时间行为的差异表明新丸剂的稳定性更好。

[0280] 6) 加速稳定性测定:

[0281] -显示所获得的并且在40℃,75%RH下保存7个月的奥美拉唑颗粒的活性成分的浓度没有任何显著降低,并且发现有关物质的值几乎没有增加。

- [0282] 实施例IV-制备在纯纤维素核上且具有水性肠溶包衣的肠溶包衣奥美拉唑丸剂
- [0283] 从平均粒径为150至300 $\mu\text{m}$ 的纯纤维素(100%)中性核开始,并用连续的底部喷雾步骤进行包衣,获得了肠溶包衣奥美拉唑丸剂。
- [0284] 预先用二价氨基酸保护并用羟丙基甲基纤维素涂层分离的奥美拉唑微粒用水性肠溶包衣进行包衣,获得尺寸为350至500 $\mu\text{m}$ 且具有大于20%的奥美拉唑含量的丸剂。
- [0285] 制备通过四个独立步骤进行,每个步骤都执行具体职能。它们是:
- [0286] 步骤I:用含有奥美拉唑和溶解在乙醇-水混合物(90/10)中的二价氨基酸的水醇悬浮液涂覆纯纤维素核,该悬浮液是通过添加滑石形成,并且向所形成的悬浮液添加抑制二价氨基酸的再结晶的药剂(聚乙烯吡咯烷酮)并且进行均化。
- [0287] 其根据与实施例I的步骤I相同的配方和工艺条件进行。
- [0288] 将总共17837g奥美拉唑的水醇悬浮液应用于2000g纯纤维素核。
- [0289] 步骤II:在步骤I中获得的颗粒的分离。
- [0290] 其以与实施例1的步骤II使用的相同的配方、制备和工艺条件进行。
- [0291] 步骤III:在步骤II中获得的颗粒的水性肠溶包衣。
- [0292] 根据表1中的配方制备C型甲基丙烯酸共聚物(USP/NF)的水性悬浮液:

	原料	g/ 100 g 悬浮液
[0293]	甲基丙烯酸和甲基丙烯酸乙酯的共聚物	12.6
[0294]	柠檬酸三乙酯	2.52
	单硬脂酸甘油酯	0.95
	聚山梨醇酯 80	0.13
	水	83.8

[0295] 表1:肠溶包衣悬浮液的组成

[0296] 将总计1300g在步骤II中获得的颗粒加入预先加热到35 $^{\circ}\text{C}$ 的流化床设备中,并将其用上述的4336g悬浮液进行涂覆,在整个过程中温度保持在25至28 $^{\circ}\text{C}$ 之间。通过使用590 $\mu\text{m}$ 筛网,弃去在该过程中形成的附聚物,最后获得用二甲基氨基酸保护且甲基纤维素和耐胃腐蚀组分的层分离的奥美拉唑丸剂。

[0297] 该产品在pH 4.5的介质中在45分钟内显示良好的分析结果,并且根据BP 2012Vol. III中描述的测定,具有在不超过45分钟内在pH 6.8下释放所述抑制剂的能力。

[0298] 步骤IV:在步骤III获得的具有内部和外部保护的颗粒的干燥和尺寸选择。

[0299] 在相同的流化床设备中,使用40 $^{\circ}\text{C}$ 的温度将步骤III中获得的颗粒干燥至低于1%的湿度。

[0300] 使用筛分塔(Zonytest)测定粒度分布。观察到92%的颗粒的尺寸在350至500 $\mu\text{m}$ 之间。消除了尺寸大于590 $\mu\text{m}$ (约5%)的颗粒。

[0301] 分析表明:

[0302] 1) 所获得的相对湿度小于1%的丸剂的每单位重量的奥美拉唑含量为23.4%。

[0303] 2) 在干燥前取样,其表明,当湿度含量超过1%时,丸剂中所含的奥美拉唑的分解速度相对于温度加快,并且存在有关物质的增加。

[0304] 3) 所获得的丸剂满足BP 2012Vo1.III中描述的肠溶性和溶出度测定。

[0305] -显示在步骤II中获得了有效分离,其中以羟丙基甲基纤维素表达的重量增加大于19%。

[0306] 4) 颗粒满足在USP 32,第3426页中描述的有关物质测定。

[0307] 5) 加速热应力测定:

[0308] -显示所获得的具有低于1%的湿度和在60°C下保存10天的奥美拉唑丸剂的滴定值没有显著降低,并且发现有关物质的指几乎没有增加(0.6%)。

[0309] -在相同条件下,用作参考的具有平均粒度范围的市售丸剂显示约2.3%的奥美拉唑含量降低,约3.2%的有关物质增加,证实了所描述的方法的优点。

[0310] -作为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸乙酯共聚物,可使用Eudragit L30D55。

[0311] 获得了湿度低于1%和奥美拉唑含量为20至24%之间的丸剂。

[0312] 实施例V:制备含有在纯纤维素核上的奥美拉唑和水性肠溶包衣的肠溶包衣丸剂(添加滑石和二氧化钛的实施例IV的替代方法)

[0313] 从平均尺寸在150至300 $\mu\text{m}$ 之间的纯纤维素(100%)中性核开始并通过连续的底部喷涂步骤,获得奥美拉唑肠溶包衣丸剂。

[0314] 预先用二价氨基酸保护并用羟丙基甲基纤维素覆盖物分离的奥美拉唑的微粒用水性肠溶包衣悬浮液进行涂覆,得到尺寸为350-500 $\mu\text{m}$ 且具有高奥美拉唑含量的丸剂。

[0315] 制备通过四个独立的步骤进行,每个步骤都执行具体职能。其是:

[0316] 步骤I:用含有在乙醇-水混合物(90/10)中的溶解的奥美拉唑和二价氨基酸的水醇悬浮液涂覆纤维素核,该悬浮液是通过添加滑石,并且随后添加抑制二价氨基酸再结晶的药剂(聚乙烯吡咯烷酮)并且进行均化而形成。

[0317] 根据与实施例I相同的配方和工艺条件进行步骤I。

[0318] 步骤II:在步骤I中获得的颗粒的分离。

[0319] 以与实施例1的步骤II使用的相同配方、制备和工艺条件进行。

[0320] 步骤III:在步骤II中获得的颗粒的水性肠溶包衣。

[0321] 根据表1中的配方制备C型甲基丙烯酸共聚物(USP/NF)的水性悬浮液:

[0322] 表1:肠溶包衣悬浮液的组成

原料	g/ 100 g 悬浮液
甲基丙烯酸和甲基丙烯酸乙酯共聚物	11.7
柠檬酸三乙酯	2.0
单硬脂酸甘油酯	0.7

[0323]

[0324]	聚山梨醇酯 80	0.1
	滑石	0.6
	二氧化钛	0.6
	水	84.1

[0325] 将总计5650g在步骤II中获得的颗粒加入到流化床中,并添加22658g悬浮液,将设备预先加热到35℃,最后获得用二价氨基酸保护且用羟丙基甲基纤维素和耐胃腐蚀组分产物的覆盖物分离的奥美拉唑丸剂。

[0326] 该产品在pH 4.5的介质中在45分钟内显示良好的结果,并且根据BP2012Vol. III中描述的测定,具有在不超过45分钟内在pH 6.8下释放所述抑制剂的能力。

[0327] 步骤IV:在步骤III获得的具有内部和外部保护的颗粒的干燥和尺寸选择。

[0328] 在相同的流化床设备中,使用40℃的温度将步骤III中获得的颗粒干燥至低于1%的湿度。

[0329] 使用筛分塔(Zonytest)测定粒度分布。观察到92%的颗粒的尺寸在350至500μm之间。消除了尺寸大于590μm(约5%)的颗粒。

[0330] 分析表明:

[0331] 1) 所获得的丸剂的每单位重量的奥美拉唑含量为20.4%,且其相对湿度小于0.7%。

[0332] 2) 当湿度含量超过1%时,所获得的丸剂中所含的奥美拉唑的分解速度加快,并且存在有关物质的增加。

[0333] 3) 所获得的丸剂满足BP 2012Vol. III中描述的耐胃腐蚀性和溶出度测定。

[0334] -显示在步骤II中获得了有效分离,以羟丙基甲基纤维素表达的重量增加大于19%。

[0335] 4) 颗粒满足在USP 32,第3426页以及BP 2012Vol. III中描述的有关物质测定。

[0336] 通过上述方法获得了湿度低于1%且奥美拉唑含量为20.0至24.0%的丸剂。

[0337] 实施例VI-以对于20mg剂量而言足够的量使用含有在纯纤维素核上的奥美拉唑且具有水性肠溶包衣的丸剂来制备口服分散片剂(OPT)

[0338] 从实施例IV中所述的奥美拉唑肠溶包衣丸剂开始,通过直接压制获得口服分散片剂。该制剂由约30%的奥美拉唑丸剂和70%的通常用于制药的直接压制的赋形剂组成。制备以下组合物:

原料	制剂 A	制剂 B
	每种组分的%	每种组分的%
奥美拉唑丸剂 (对于 20 mg/单位剂量而言足量)	28.5	30.2
Pharmaburst 500 (*)	60.3	43.8
交联的聚乙烯吡咯烷酮	3.0	5.0
[0339] 胶体无水硅	0.5	0.5
柠檬酸	3.0	3.0
青柠-柠檬香精	2.0	0
薄荷香精	0	4.0
三氯蔗糖	1.7	2.5
微晶纤维素	0	10.0
硬脂酰富马酸钠	1.0	1.0

[0340] 表1:口服分散片剂的组成

[0341] (\*) Pharmaburst:由甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、交聚维酮、共聚维酮和二氧化硅组成的共加工产品。

[0342] 制备通过三个步骤进行。这些步骤是:

[0343] 步骤I:混合奥美拉唑丸剂和赋形剂。

[0344] -除了润滑剂(硬脂酰富马酸钠)之外,所有赋形剂都用25目筛筛分以除去附聚物。然后将它们与奥美拉唑丸剂一起加入至适当尺寸的锥形混合器中,并以80rpm混合20分钟。

[0345] 步骤II:润滑混合物。

[0346] 首先将硬脂酰富马酸钠通过35目筛,将其加入到含有步骤I中得到的混合物的混合器中,并以80rpm混合5分钟。

[0347] 步骤III:压制最终混合物。

[0348] 为了压制混合物,使用Piccola压制机进行4次冲压。以2种不同的形式获得样品,圆的直径为9mm,方形边长为10mm。对于圆形格式使用5.5KN、7.5KN和10.5KN的压制强度,对于方形格式使用6.1KN、9.1KN和13.0KN。所有的单位重量为350mg。在所有情况下,混合物在整个过程中显示出良好的流动性和紧实性。

[0349] 用于所获得的每个样品的控制:

[0350] 使在步骤III中用不同压制强度获得的样品经受以下控制:

[0351] 1) 控制重量均匀度、硬度、厚度和直径。

[0352] 2) 脆性测试(根据USP 32)。

[0353] 3) 崩解控制。

[0354] 所有样品显示小于5.0%的单独重量变化且小于2.5%的平均重量变化。对于圆形的制剂A,在5.5KN、7.5KN和10.5KN的强度下每个样品的平均硬度分别为2.7SC、6.7SC和

10.8SC。对于用增加的压制强度所获得的样品，片剂厚度为4.2mm、3.9mm和3.8mm。对于方形的制剂B，在6.1kN、9.1kN和13.0kN的强度下，每个样品的平均硬度分别为3.3SC、5.6SC和7.0SC。对于用增加的压制强度所获得的样品，片剂厚度为4.9mm、4.8mm和4.6mm。

[0355] 在第一种情况下，以7.5kN和10.5kN获得的样品的脆性值低于0.5%，并且在试验结束时具有良好的外观。然而，在5.5kN下获得的片剂样品具有大于0.5%的脆性值，因此被丢弃。对于方形和制剂B，所得的所有样品的脆性值都小于0.5%，且具有好的外观。

[0356] 制剂A和圆形形式，水中的崩解时间在5.5kN强度下为6秒，7.5kN强度下为12秒，10.5kN强度下为20秒。对于制剂B和方形形式，随着压制强度的增加，获得的崩解时间为12秒、18秒和20秒。

[0357] 分析控制

[0358] 进行的控制是：评估奥美拉唑含量、单位剂量的均匀性、以及BP 2012Vol. III中描述的耐胃腐蚀性和溶出度测试。

[0359] 在该实施例中，显示从实施例IV中获得的微粒（奥美拉唑微粒，由二价氨基酸保护，用羟丙基甲基纤维素层分离并用水性肠溶包衣悬浮液涂覆，最终尺寸在350至500 $\mu\text{m}$ 之间）开始，可以获得口服分散片剂。

[0360] 所述方法允许制备分别以175mg和700mg的单位重量压制的10和40mg剂量的奥美拉唑的口服分散片剂。

[0361] 按照与此相似的方法，从以下开始得到口服分散片剂：

[0362] a) 奥美拉唑微粒，由二价氨基酸保护，用羟丙基甲基纤维素层分离并用水醇悬浮液的肠溶包衣涂覆，最终尺寸为500-710 $\mu\text{m}$ （描述于实施例III）。

[0363] b) 奥美拉唑微粒，由二价氨基酸保护，用羟丙基甲基纤维素层分离并用水醇悬浮液的肠溶包衣涂覆，最终尺寸为420-590 $\mu\text{m}$ （描述于实施例I和II）。

[0364] -在所有情况下，口腔中的崩解时间小于30秒，优选小于15秒。

[0365] -以类似的方式制备口服分散片剂，其无差异地含有10或40mg的埃索美拉唑和奥美拉唑。

[0366] 实施例VII-用肠溶奥美拉唑微粒以对于20mg活性成分剂量而言是足量的量来制备胶囊

[0367] 从上述实施例中所述的肠溶奥美拉唑丸剂开始，将足量的微粒计量加入刚性明胶胶囊中，以获得每胶囊20mg剂量的纯奥美拉唑活性成分。

[0368] 当选择胶囊的尺寸时，考虑以下情况：

[0369] a) 获得的肠溶包衣丸剂的新尺寸显著小于平均直径为1000 $\mu\text{m}$ 或更大的市售的肠溶包衣丸剂。

[0370] b) 根据上述各种实施例的肠溶包衣丸剂中的奥美拉唑含量大于市售的肠溶包衣丸剂中的奥美拉唑含量。

[0371] -具体来说，在相应实施例中获得的丸剂显示：

实施例	纤维素核 (直径 ( $\mu\text{m}$ ))	肠溶包衣 (步骤 III) (介质)	奥美拉唑	丸剂的平均 尺寸/ $\mu\text{m}$
I	150/300	水醇	12.6%	420/590
II	150/300	水醇	15.0%	420/590
III	300/500	水醇	10.6%	500/710
IV	150/300	水性	23.4%	350/500
V	150/300	水性	20.4%	350/500

[0373] c) 选择含量高于10.5重量%的丸剂,优选含量高于12.0重量%的丸剂。

[0374] d) 20mg以活性成分表示的奥美拉唑显示它们可以加入具有比通常使用的(2号)和可商购的尺寸更小的胶囊中。

[0375] 方法:

[0376] 将获得的微粒计量加入至刚性的颜色为白色和黄色的conisnap明胶胶囊中。采用Zuma牌封装机进行手动填充。

[0377] 从所提及的每个实施例中,用肠溶包衣颗粒制备总共200个胶囊。

[0378] -使用根据实施例IV和V制备的肠溶包衣的丸剂,填充尽可能小且工业上可获得的空胶囊。特别是5号胶囊。

[0379] -在所有情况下,含有20mg根据本发明的丸剂形式的奥美拉唑的胶囊比具有20mg奥美拉唑的市售可购买的胶囊更小。

[0380] 对准备的胶囊进行以下检查:

[0381] -填充均匀性(使用平均重量),变化小于2.5%。

[0382] -个体重量,变化小于5%。

[0383] -平均重量:98.04mg (95.59-100.49)。

[0384] -个体重量:98.04mg (93.14-102.94)。

[0385] 与具有相同含量的市售胶囊产品的比较:

[0386] 使用市售产品作为参考,特别是那些称为Ulcozol 20mg (Laboratorios Bago S.A.) 和也含有20mg肠溶包衣丸剂形式的奥美拉唑的Buscasan 24 (Laboratorios Boheringer Ingelheim) 的产品,观察到它们被放置在比本实施例中获得的胶囊(5号胶囊)更大的2号胶囊中。

[0387] 使用根据本发明的新型肠溶包衣丸剂可以制备的更小尺寸的胶囊(5、4和3号)决定了以下实际优点:

[0388] 1) 在铝-铝泡罩包装的胶囊初次包装期间,投入和成本均较低。显著的工业优势。

[0389] 2) 更容易被患者吞咽。

[0390] -20名志愿者接受正常尺寸的含有20mg奥美拉唑的市售胶囊和还接受根据本实施例的含有20mg奥美拉唑的较小尺寸的胶囊。志愿者都优选较小的胶囊。

[0391] 3) 在20名健康志愿者中,显示出另一种使用可能性。也就是说,打开胶囊并将其内容物倒入液体或食物中,然后吞咽。肠溶包衣丸剂的小尺寸在施用时并不引起不适。

[0392] -两种替代方案(吞下完整的小尺寸胶囊或胶囊中的粉末)显示其在患者,特别是吞咽困难患者中的实用性。

[0393] -还填充含有10和40mg奥美拉唑的胶囊。

[0394] -所提及的特征是根据上述实施例制备的肠溶包衣丸剂的小尺寸和所含有的奥美拉唑纯活性成分的高含量的直接后果。

[0395] 实施例VIII-制备含有奥美拉唑丸剂(用水性肠溶包衣在纯纤维素核上制备)的用于口服悬浮液的粉末

[0396] 从实施例4中描述的肠溶包衣奥美拉唑丸剂(其尺寸为350-500 $\mu$ m,奥美拉唑含量大于20.0%)开始,获得用于口服悬浮液的粉末混合物,其以对应于20mg的奥美拉唑纯活性成分而言足量的剂量计量到小袋中。

[0397] 该制剂由约2%至3%的奥美拉唑丸剂,20%的为悬浮液提供稳定性的粘稠剂,4%的对悬浮液提供轻微酸性以保护丸剂肠溶性质的柠檬酸,70%的糖和通常用于制药的调味剂组成。制备了以下制剂:

原料	制剂 A	制剂 B
	每种组分的%	每种组分的%
奥美拉唑丸剂(对于 20 mg/单位剂量而言足量)	3.3%	2.1%
三氯蔗糖	0.8%	0.8%
柠檬香精		0.7%
橙香精	0.7%	0%
奶油香精	0.7%	0%
掩味剂	0	0.7%
柠檬酸	4.0%	4.0%
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠	20.0%	20.1%
糖	70.5%	71.8%

[0398] 表1:用于口服悬浮液的粉末混合物的组成

[0400] 制备以两个独立的步骤进行。这些步骤是:

[0401] 步骤I:混合赋形剂。

[0402] 使用25目筛来筛分除了糖之外的所有赋形剂,以从其中除去附聚物。然后将它们与相应量的糖一起加入至适当尺寸的锥形混合器中,并以80rpm混合15分钟。

[0403] 步骤II:计量

[0404] 使用具有两个进料站的小袋填充机进行计量。赋形剂的混合物在第一站中计量,肠溶包衣的奥美拉唑丸剂在第二站中计量。预先对每个站的供料彼此独立地进行校准,使得每小袋计量的丸剂的量为对于20mg剂量的奥美拉唑而言为足量,并且在第一站中计量的赋形剂的量是足以获得每袋5g的最终含量的量。

- [0405] 所使用的小袋的材料是合适的铝片材,其可以保护产品免受光和环境湿度的影响。
- [0406] 对获得的每个样品进行控制:
- [0407] 将在步骤II中获得的样品进行以下控制:
- [0408] 1) 控制重量均匀性。通过只用肠溶包衣奥美拉唑丸剂来排空每个计量剂量的内容物。
- [0409] 2) 控制重量均匀性。通过只用赋形剂混合物来排空每个剂量的内容物。
- [0410] 3) 控制重量均匀性。通过排空每个最终单位的内容物进行。
- [0411] 4) 气密控制
- [0412] 5) 视觉外观控制。
- [0413] 所有样品的个体重量变化低于5.0%,平均重量变化低于2.5%。
- [0414] 分析控制
- [0415] 进行的控制是:评估奥美拉唑含量,单位剂量的均匀性,BP 2012Vol.III中描述的耐胃腐蚀性和溶出度测定。
- [0416] 以与前述相同的配方制备以下制剂,并以成比例的方式改变每单位计量:
- [0417] a) 每个剂量单位含有10和40mg奥美拉唑的小袋中的用于悬浮液的粉末,最终重量分别为2.5g和10g。
- [0418] b) 包装在单剂量和多剂量小瓶中的用于悬浮液的粉末,其分别提供每剂量单位10、20或40mg的奥美拉唑。
- [0419] -由于含有所述丸剂的粉末的尺寸,吞咽由水重构的、源自小袋或小瓶并且具有不同的奥美拉唑含量的粉末在服用各自悬浮液的志愿者中在任何时间都没有引起吞咽问题。
- [0420] -在所有情况下,重构粉末都被广泛接受。
- [0421] 实施例IX:用于悬浮液的无糖粉末:
- [0422] 根据上述实施例VIII并按上述步骤I和II制备具有纯纤维素(100%)核的奥美拉唑丸剂,但除去了上述表1中提及的糖,并且所述表中引用的三氯蔗糖百分比增加至5.0%。
- [0423] 作为甜味剂添加的三氯蔗糖实际上不被吸收,并且其不改变血糖水平,如已知的和参考书目中描述的。
- [0424] 三氯蔗糖的行为以及不含所述糖的纯纤维素核决定了用于悬浮液的粉末形式的制剂对糖尿病患者尤为有益
- [0425] 实施例X:含有奥美拉唑丸剂与双氯芬酸钠的微胶囊组合的药物组合物
- [0426] 如实施例IV所述制备的尺寸为350-500 $\mu$ m并且具有高奥美拉唑含量的肠溶包衣丸剂与肠溶包衣的双氯芬酸钠微胶囊结合。
- [0427] 如在先前的与本发明相同的申请人的国际专利申请W02013/139377A1中所述的制备双氯芬酸微胶囊。
- [0428] 制备的结合物包含25-100mg的微胶囊化和肠溶包衣的双氯芬酸钠以及10-40mg的奥美拉唑丸剂。
- [0429] 制备了以下物质:
- [0430] a) 根据实施例IV中所述的方法制备口服崩解片剂(ODT)。
- [0431] b) 根据实施例VII中所述的方法制备胶囊。在这种情况下,所选择的胶囊尺寸为

4#。

[0432] c) 根据实施例VIII制备用于口服悬浮液的粉末。

[0433] 在所有情况下,用相同的赋形剂和在每个实施例中提到的方法进行制备。对于每个实施例中描述的混合物,双氯芬酸微胶囊以25-100mg的双氯芬酸钠的量加入,预先通过滴定值校正。

[0434] 所得组合物的重量比实施例IV、VII和VIII中所述的各组合物的重量更大,但物理特性相似。