



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104244927 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201280071655. 7

代理人 吴小瑛 张福根

(22) 申请日 2012. 03. 20

(51) Int. Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2014. 09. 22

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/196 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/054904 2012. 03. 20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/139377 EN 2013. 09. 26

(71) 申请人 莱博瑞特瑞欧斯巴戈公司
地址 阿根廷布宜诺斯艾利斯
申请人 伊斯特布兰德控股有限公司

(72) 发明人 马里奥·阿蒂略·洛斯

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限
公司 72003

权利要求书3页 说明书22页

(54) 发明名称

通过离子凝胶化生产包含双氯酚酸或其一种盐的肠溶海藻酸盐微胶囊的方法以及包含该微胶囊的多颗粒药物组合物

(57) 摘要

生产包含双氯酚酸或其一种盐的不具有包衣的肠溶微胶囊的方法,该肠溶微胶囊具有令人满意的抗炎活性和低胃侵袭性;以及包含该肠溶微胶囊的药物组合物。该方法包括 a) 制备含海藻酸盐的水-乙醇混合物,加入预先用表面活性剂和碳酸氢钠稀释的双氯酚酸或其一种盐;b) 将前述溶液加入至具有钙盐的溶液中;c) 使获得和分离的微胶囊在海藻酸盐的水溶液中再悬浮;以及 d) 分离,干燥,并通过 1000 和 250 微米网栅筛分获得的微胶囊;选择包含在这两个网栅之间的部分。该药物组合物可以是口服组合物、片剂、咀嚼片剂或水悬浮液用的粉末。

1. 生产具有均质组成的包含双氯酚酸或其一种盐的肠溶海藻酸钙微胶囊的方法,其特征在于,其包括以下步骤:

A) 制备海藻酸盐在水-乙醇中的溶液,所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵,并在低于 60°C 的温度、搅拌下,在表面活性剂和碳酸氢钠的存在下溶解双氯酚酸或其一种盐,所述表面活性剂选自失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯;

B) 将 A) 中获得的溶液加入至氯化钙溶液中,在整个过程中控制温度低于 60°C;

C) 在环境温度、搅拌下将形成和分离的微胶囊在无需预先干燥的情况下在浓度为 0.05 至 0.1% 之间的所述海藻酸盐的溶液中再悬浮 30 至 120 分钟;

D) 通过过滤分离,干燥,并依次通过 1000 和 250 微米网栅筛分,仅选择在这两个网栅之间获得且分级的微胶囊部分来生产药物组合物,其中,获得和选择的微胶囊具有高于 55% 的活性成分含量;

E) 以及任选地,将由此获得的微胶囊转化成缓释微胶囊。

2. 根据权利要求 1 所述的生产肠溶微胶囊的方法,其特征在于,所述步骤 B) 历经 2 至 4 小时,优选历经 3 小时。

3. 根据权利要求 1 或 2 中的一项所述的生产肠溶微胶囊的方法,其特征在于,所述微胶囊包含小于 10%、优选小于 5% 的双氯酚酸晶体,以及其包括以下操作顺序:

A) i) 在环境温度、搅拌下制备所述海藻酸盐在水-乙醇中的溶液;

ii) 在低于 60°C 的温度下,向以上溶液中加入碳酸氢钠、聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯、双氯酚酸或其一种盐,并搅拌 2 小时以获得溶液;

B) i) 将以上混合物转移至第一可加压不锈钢反应器;

ii) 同时,在具有下筛板和 40 号金属网栅的第二平底反应器中,在搅拌、环境温度下,制备浓度等于或小于 10% W/V、优选 5% W/V 的氯化钙溶液;

iii) 在压力下将第一可加压反应器中包含的混合物通过双套不锈钢管转移至第二平底反应器,所述双套不锈钢管用蒸汽加热以使通过其的混合物的温度保持低于 58-60°C,并将溶液加入到第二反应器中包含的凝胶化介质;

iv) 使形成的微胶囊在反应介质中接触 15 分钟,通过过滤分离所述微胶囊;

C) 在环境温度、搅拌下,在含低含量的所述海藻酸盐的溶液中再悬浮 30-120 分钟;

D) i) 通过过滤分离微胶囊,干燥,并依次通过 1000 和 250 微米的网栅筛分;

ii) 选择尺寸介于 250 和 1000 微米之间的肠溶微胶囊部分,丢弃尺寸小于 250 微米和尺寸大于 1000 微米的微胶囊。

4. 根据权利要求 3 所述的生产肠溶微胶囊的方法,其特征在于,所述步骤 B) iii) 中的添加历经 2 至 3 小时,优选历经 3 小时。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法,其特征在于,水-乙醇的混合物的比例是 95/5%,且所述溶液包含双氯酚酸钾、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚山梨醇酯 60,并且是在低于 58-60°C 的温度下获得的,所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵。

6. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法,其特征在于,水-乙

醇混合物的比例是 90/10%，且所述溶液包含双氯酚酸钾、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚山梨醇酯 60，是在 44-46℃ 的温度下获得的，并被加入至另一包含氯化钙的溶液中，所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵。

7. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法，其特征在于，所述肠溶微胶囊包含双氯酚酸钾，以及水 - 乙醇混合物的比例是 50/50%，且通过仅加热至 28-30℃ 获得包含双氯酚酸钾、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯的溶液，并且最后将所述溶液加入至包含氯化钙的溶液中，所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵。

8. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法，其特征在于，所述肠溶微胶囊包含双氯酚酸钠，以及在低于 60℃ 的温度下制备在水 - 乙醇 (95/5%) 中包含双氯酚酸钠、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯的溶液，并在搅拌下将形成的所述溶液加入至氯化钙溶液中，所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵。

9. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法，其特征在于，所述肠溶微胶囊包含双氯酚酸钠，以及在 44-46℃ 的温度下制备在水 - 乙醇 (95/5) 的混合物中包含双氯酚酸钠、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯的溶液，并将形成的所述溶液加入至另一包含氯化钙的溶液中，所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铝。

10. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法，其特征在于，所述肠溶微胶囊包含具有至少 10%、优选小于 5% 的双氯酚酸吡咯烷乙醇盐晶体的双氯酚酸吡咯烷乙醇盐，以及在 44-46℃ 的温度下制备在水 - 乙醇 (90/10) 中包含双氯酚酸吡咯烷乙醇盐、海藻酸盐、碳酸氢钠和聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯的溶液，并将形成的所述溶液加入至另一包含氯化钙的溶液中，所述海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的生产肠溶微胶囊的方法，其特征在于，步骤 D) 中获得的微胶囊不具有苦味，并且具有足以制备药物组合物的可塑性和稳定性。

12. 胶囊形式的口服多颗粒药物组合物，其特征在于，其包含 25 至 100mg 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种。

13. 根据权利要求 12 所述的胶囊形式的口服多颗粒药物组合物，其特征在于，所述微胶囊在酸性介质中在搅拌下 2 小时内释放不超过 2%、优选小于 1% 的双氯酚酸或其一种盐，而在 pH6.8 或更高的 pH 下也在搅拌下在 30 分钟内释放不少于所述微胶囊所含活性成分的 90%。

14. 水悬浮液用粉末形式的口服多颗粒药物组合物，其特征在于，其包含 25 至 100mg 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种。

15. 根据权利要求 14 所述的水悬浮液用粉末形式的口服多颗粒药物组合物，其特征在于，所述微胶囊在酸性介质中在搅拌下 2 小时内释放不超过 2%、优选小于 1% 的双氯酚酸或其一种盐，而在 pH6.8 或更高的 pH 下也在搅拌下在 30 分钟内释放不少于所述微胶囊所含活性成分的 90%。

16. 咀嚼片剂形式的口服多颗粒药物组合物，其特征在于，其包含 25 至 100mg 根据权利

要求 1 至 11 中任一项所述的方法生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种。

17. 根据权利要求 16 所述的咀嚼片剂形式的口服多颗粒药物组合物,其特征在於,所述微胶囊在酸性介质中在搅拌下 2 小时内释放不超过 2%、优选小于 1% 的双氯酚酸或其一种盐,而在 pH6.8 或更高的 pH 下也在搅拌下在 30 分钟内释放不少于所述微胶囊所含活性成分的 90%。

18. 胶囊、悬浮液用粉末或咀嚼片剂形式的口服多颗粒药物组合物,其特征在於,其包含 25 至 100mg 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种,与 10 至 40mg 具有肠溶行为的微丸形式的质子泵抑制剂的联合,所述质子泵抑制剂选自奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。

19. 根据权利要求 18 所述的多颗粒药物组合物,其特征在於联合的所述质子泵抑制剂是奥美拉唑微丸。

20. 根据权利要求 12 至 19 中任一项所述的多颗粒药物组合物,其特征在於,用于生产药物组合物的微胶囊的混合物不包含尺寸小于 250 微米的微胶囊,并且也不包含尺寸大于 1000 微米的微胶囊。

21. 生产双氯酚酸或其一种盐的缓释微胶囊的方法,其特征在於,其包括:

d) 利用喷雾,用在水-乙醇中包含 0.5% 至 1.0% 的乙酸三乙酯,优选 1% 的乙酸三乙酯;1.2% 至 1.8% 的滑石,优选 1.6% 的滑石;以及介于 5.0% 和 7.0% 之间的 B 型甲基丙烯酸铵共聚物,优选 6.3% 的 B 型甲基丙烯酸铵共聚物的悬浮液包衣根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法获得的具有均质组成的肠溶微胶囊;

e) 使所述微胶囊与所述悬浮液保持接触优选 2 小时,在整个操作过程中使待被包衣的微胶囊的温度保持为 25 至 30°C;以及

f) 分离包衣的微胶囊,并在空气流下在干燥室中优选于 40°C 下的温度干燥 24 小时。

22. 多颗粒药物组合物,其特征在於,其采用具有令人愉快的味道的咀嚼片剂的形式,所述咀嚼片剂包含 100mg 根据权利要求 21 所述的方法制备的缓释肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其一种盐。

23. 胶囊形式的药物组合物,其特征在於,其包含根据权利要求 21 所述的方法制备的缓释的双氯酚酸或其一种盐的微胶囊,与量为 10mg 至 40mg 的微丸形式的质子泵抑制剂的联合,所述质子泵抑制剂选自奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑,优选奥美拉唑。

24. 片剂、咀嚼片剂和悬浮液用粉末类型的口服多颗粒药物组合物,其特征在於,其包含 25 至 100mg 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法制备的肠溶即释微胶囊和根据权利要求 21 所述的方法制备的缓释肠溶微胶囊的混合物形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种。

25. 片剂、咀嚼片剂和悬浮液用粉末类型的口服多颗粒药物组合物,其特征在於,其包含 25 至 100mg 的根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法制备的肠溶即释微胶囊和根据权利要求 21 所述的方法制备的缓释肠溶微胶囊的混合物形式的双氯酚酸或其钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐中的一种,与量为 10mg 至 40mg 的质子泵抑制剂的联合,所述质子泵抑制剂选自奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑;优选奥美拉唑。

通过离子凝胶化生产包含双氯酚酸或其一种盐的肠溶海藻酸盐微胶囊的方法以及包含该微胶囊的多颗粒药物组合物

技术领域

[0001] 本发明的目的是一种可应用于生产肠溶微胶囊的工业的新方法,该肠溶微胶囊不具有包衣,包含双氯酚酸(diclofenac)或其可口服应用的一种盐(钠、钾、吡咯烷乙醇(epolamine)盐),具有令人满意的抗炎行为和低的胃侵袭性(aggressiveness);以及包含该肠溶微胶囊的药物组合物。

[0002] 包含所述肠溶微胶囊(其决定局部粘液保护)的药物组合物以口服胶囊、片剂、咀嚼片剂、或在施用于患者之前以水悬浮液用粉末的形式存在。

[0003] 本发明还涉及药物组合物,该药物组合物在新的口服药物组合物中包含不具有包衣聚集体(coating aggregates)的双氯酚酸聚集体的肠溶微胶囊,以及质子泵抑制剂(例如,奥美拉唑(omeprazole)),所述质子泵抑制剂是工业上已知的并且可以肠溶微丸的形式获得,所述新的口服药物组合物在同一组合物中包含两种活性成分。

背景技术

[0004] 2-((2,6-二氯苯基)氨基)苯基乙酸(双氯酚酸)(CAS N° 15307-86-5)是具有镇痛、抗炎和退热活性的非甾体抗炎药(NSAID)。

[0005] 双氯酚酸及其盐通常以包衣片剂或口服胶囊的形式用于人类医药中。

[0006] 该盐的特性在于它们具有苦的、令人不快的味道和强收敛性。

[0007] 而且,它们通常具有明显的副作用,诸如恶心、上腹部痛、呕吐、腹泻和胃刺激,并且对于具有胃溃疡和胃肠出血病史的患者特别建议进行医学监测。

[0008] 防止非甾体抗炎药的上述不良且常见的胃肠副作用尤其重要。因为它不依赖于治疗时间,并且在诸如下列的风险群体中更为重要:

[0009] -60岁以上的患者

[0010] -具有消化性溃疡病史的患者

[0011] -用皮质甾类或抗凝血剂治疗的患者

[0012] -具有酗酒和/或吸烟史的患者

[0013] (Arya N., Rossos P. G., Geriatrics & Agentes 2002 ;5(10) ;28-31)。

[0014] 因此,有必要提供一种口服给药组合物,该口服给药组合物包括双氯酚酸或其一种盐,但是具备在胃中提供局部粘液保护的独特特性,并具有适当的双氯酚酸水平或便捷的抗炎和镇痛活性。

[0015] 历史上,已有文献强调非甾体抗炎药的侵袭性。甚至已经表明同时使用各自包含质子泵抑制剂(奥美拉唑)和非甾体抗炎药的两种药物组合物降低患者溃疡的发生率(Hawkey C. J. et al ;N. Engl. , J. Med. 1998 ;338 ;727-34;Yeomans N. D. et al, N. Engl. , J. Med 1998 ;338, 719-26)。满足保护胃粘液免受非甾体抗炎药导致的相当大的侵袭性的需求。

[0016] 制药技术已经解决了与利用以前施用于口服药物组合物中所包含的纯活性成分

的技术生产该口服药物组合物相关的许多问题。

[0017] 用于纯活性成分的方法能够：保护物质抵抗潮湿、防止氧化、掩盖物质的在感官上令人不快的味道和气味、改进药物组合物的稳定性、改变活性成分的释放速度等等。

[0018] 使用的方法是众多的、非均质的 (heterogeneous)、且依赖于所涉及的活性成分的物理-化学性质。

[0019] 以非限制性方式,可以将这些方法归类为 a) 物理-化学方法,诸如例如,通过溶剂蒸发的微胶囊化;b) 化学方法,通过载体物质 (support material) 的凝胶化,等等;c) 机械方法,采用流化床包衣,等等。

[0020] 探索的替代方案的数量也非常高。举例来说:

[0021] I) 描述的一种替代方案涉及微胶囊化。微胶囊是由球形、准球形或形状不规则的聚合物构成的、尺寸介于 100 和大约 1000 微米之间的、且包含药理活性成分的固体产物。

[0022] 通常,具有最佳特性的微胶囊化方法需要严格控制大量的参数。

[0023] -J. B. Deasy (J. Microencapsulation, 1994, Vol. II, N° 5, 487-505) 和 A. K. Dash (J. Microencapsulation, 1997, Vol. 14, N° 1, 101-112) 描述了一些制约通过微胶囊化获得的产品的特性或性质的因素,诸如:它们所包含的具有药理活性的物质的尺寸、含量和释放速度。微胶囊的特性或性质与若干因素相关。

[0024] 例如:

[0025] a) 生产方法,

[0026] b) 组成,

[0027] c) 活性成分的溶解度,

[0028] d) 形成时间。

[0029] -对于药学用途,由于海藻酸的无毒性质,其是不致突变的或免疫原性的,并且还由于其不与药理活性成分反应的特殊能力,由海藻酸获得的微胶囊的形成是令人关注的。

[0030] -通过将海藻酸钠水溶液并入另一氯化钙溶液(也是水溶液)中,可以通过凝胶化获得微胶囊。但是利用该方法获得的微胶囊通常易于结合起来并且它们的尺寸通常大于 1mm。

[0031] II) 另一不同的替代方案是 M. F. Al-Omran et al (J. Microencapsulation 2002, Vol. 19, N° 1, 45-52) 描述的微粒的获得。其是意图通过蒸发活性成分和其它组分中包含的溶剂而掩盖双氯酚酸钠的令人不快的味道的方法。该方法复杂并且涉及两个大致步骤:

[0032] A) 在第一个步骤中,通过使双氯酚酸钠在丙酮-b-己烷、乳糖、微晶纤维素 (avicel) 中悬浮,并逐步添加水直到附聚 (agglomeration),来制备双氯酚酸钠内核。

[0033] B) 在第二个步骤中,通过在搅拌 (1000r. p. m.) 下向乙基纤维素在甲苯中的溶液中加入双氯酚酸钠内核来制备微胶囊。事先,逐步加入作为增塑剂的酞酸二乙酯 (diethylphthalate) 或聚乙二醇 600 (相对于乙基纤维素和石油醚的重量为 20 至 40% w/w),直到溶液开始变得浑浊。还加入 2% 硬脂酸镁。过滤形成的微胶囊,并干燥 24 小时。

[0034] 该方法具有各种实际的缺点:

[0035] a) 其需要两个大致步骤并且每个步骤均制约微胶囊的最终特性。

[0036] b) 其使用有机溶剂,该有机溶剂在制备人用的药物形态 (pharmaceutical formats) 之前必须被完全去除。

[0037] c) 根据使用的内核的性质(双氯酚酸粉末或包含双氯酚酸的球形内核),获得的微胶囊的双氯酚酸含量是非常无规律的,并且可以在 23.1 和 60.1%之间变化。

[0038] 总之,其是非常不实用的方法。

[0039] III) 1998 年 M. J. Fernández et al. (International Journal of Pharmaceutical 163(1998); 23-24) 描述生产具有非均质组成的肠溶微胶囊,其包含双氯酚酸、羟乙基吡咯烷、海藻酸钙和 Eudragit L30D 等等,该肠溶微胶囊除了双氯酚酸盐之外还包含海藻酸盐和壳聚糖。

[0040] 描述的方法不是很实用,因为对于这两种情况都需要在环境温度(22°C)下孵育 24 小时并在环境温度下干燥另外 24 小时。作者强调有必要研究各种因素(壳聚糖的分子量,壳聚糖/海藻酸盐的比例和双氯酚酸盐-壳聚糖之间的相互作用)的影响;因此,其不是一种可适用于工业的明确方法。他们也未描述药物组合物的生产。

[0041] IV) 2009 年, V. N. Deshmukh et al (Research J. Pharm and Tech 2(2) April-June 2009-p. 324-327) 描述了包含藻酸钙以及槐豆型(Locus bean type)和黄原胶的亲水聚合物的缓释非均质微胶囊的生产和控制-他们未生产药物组合物,并且获得的微胶囊具有含量的总释放几乎需要 12 小时的缺点。

[0042] V) 该文献还描述了用于形成包含双氯酚酸或其盐的微粒的其它不同方法。例如,通过制球(pelletizing)。获得的微丸(pellets)用于生产药物组合物。例如,US 5. 800. 836 披露了延迟起作用的微丸形式的药物制剂,或 US5. 711. 967 也提及包含双氯酚酸钠等的延迟起作用的微丸形式的药物制剂。

[0043] 在文献中提及的用于通过挤出和滚圆生产微丸或微粒的所有情况中,使用复杂的工业设备。例如,球形造粒机(Marumerizer, Luwa)或 CF- 制粒机(CF-Granulator, Vector)。

[0044] VI) 技术文献中提及的用于生产可用于生产药物组合物的颗粒的另一不同的替代技术方案包括使用尺寸小并且通过用溶液或悬浮液雾化被覆盖的中性淀粉内核、糖、微晶纤维素或其他物质,该溶液或悬浮液包含活性成分(双氯酚酸或其盐)以及其它组分,如聚合物、固定剂、增塑剂、着色剂和已知用于制药用途的添加剂。

[0045] 尽管引起关注,但是该方法具有需要使用高技术设备的缺点,如用于雾化的流化床干燥机,其通常包括强迫颗粒移动并且使它们被喷雾均匀包衣的 Wurster 系统。由于涉及到大量可变因素,包括包衣溶液或悬浮液中的组分个数、流速、气压、操作温度等,在工业中既不能容易地也不能快速地实施昂贵的工业系统。由于每种情况中都要考虑大量的可变因素以及在从小的实验室规模增加至标准生产规模的规模中,该方法的工业实施非常复杂,因此利用该方法生产包衣的微胶囊非常复杂。一个操作可以决定实施的成功或失败。

[0046] VII) 于 2005 年 9 月 14 日以号 AR 44.398 A1 公开的专利申请 AR N° P040100731(19-05-2004) 请求保护一种生产非均质微胶囊的方法,该微胶囊的活性成分为任选的双氯酚酸钠、布洛芬(ibuprofen)、法莫替丁(famotidine)或乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid),该方法的特征在于将溶解的或为悬浮液(粒径介于 20 和 120 微米之间)的活性成分加入至包含碳酸氢钠、海藻酸钠和合适的表面活性剂的溶液中,并在搅拌下使形成的悬浮液分散在氯化钙的水溶液中,在无需预先干燥的情况下导致形成彼此分离的或经过过滤的微胶囊,并将其加入至由包括三氯蔗糖、着色剂、乳糖、羟丙基甲基纤维素、甘油三乙酸酯(triacetin)和氧化钛的包衣剂组成的水溶液中(参见第 5 页,行至第

6 页第 6 行, 权利要求 9), 其赋予形成的微胶囊肠溶行为和调整 (correct) 味道的能力。

[0047] 由于对微胶囊施加包衣, 使获得的微胶囊具有非均质组成。根据方法中使用的活性成分和肠溶包衣的性质, 微胶囊的活性成分含量介于 30 和 55% 之间。

[0048] 然而, 该方法要求获得的微胶囊的形状是具有均匀粒径的几近完美的球体, 以便获得均匀的包衣。

[0049] 因此, 存在技术空白, 使得有必要提供一种生产优选具有均质 (homogeneous) 组成的双氯酚酸或其一种盐的微胶囊的实用方法, 也就是说, 该微胶囊在其组成中只包括海藻酸钠而无需肠溶包衣聚集体, 并且该方法确保获得的微胶囊尤其具有以下特征: a) 活性成分含量高; b) 其在平均胃酸 pH 下不释放活性成分; c) 其在平均肠 pH 下立即释放其所包含的活性成分; d) 以及具有物理强度和足够的稳定性以能够生产选择的药物组合物; e) 具有足够的可塑性以生产片剂和咀嚼片剂, 这得益于所述可塑性防止微胶囊被在这些组合物的生产期间施加的压力破裂; f) 获得的微胶囊部分地或完全地掩盖双氯酚酸或其盐的令人不快的味道从而有助于患者接受包含双氯酚酸或其盐的药物组合物、指定的剂量, 并因此实现治疗; g) 由于它们的稳定性, 它们也能够与其它活性成分联合, 尤其是, 与微丸形式的质子泵抑制剂 (其中选择奥美拉唑微丸、埃索美拉唑 (esomeprazole) 微丸和兰索拉唑 (lansoprazole) 微丸) 联合; h) 它们的组成只包括通过与可溶性钙盐凝胶化而获得的海藻酸钠, 并无其它额外的组分。

[0050] 尤其是, 它们具有为胃提供局部粘液保护以及提供抗炎、镇痛活性和适当的双氯酚酸水平的特殊特性。

发明内容

[0051] 本发明的第一目的是提供一种能够获得微胶囊的简单方法, 该微胶囊抵抗胃酸 pH 以便避免双氯酚酸或其盐对胃粘液的直接侵袭。换句话说, 肠溶微胶囊不具有肠溶包衣剂聚集体但具有在肠 pH 下释放其所包含的活性成分的能力。

[0052] ■ 举例来说, 其组成仅包含海藻酸钠, 从该意义上来说, 获得的微胶囊具有均质组成。一旦获得, 它们由于是肠溶且无味的, 不需要用其它组分包衣, 该其它组分给予它们非均质微胶囊的特性。在具有非均质组成的微胶囊的情况下, 有必要考虑制成包衣的悬浮液中的组分的特性。包衣给予微胶囊的无味和肠溶性质是不够的。必要的是包衣悬浮液的组分不影响微胶囊的稳定性。

[0053] 用一种单一组分 (海藻酸钠) 生产具有肠溶特性且几乎无味的微胶囊的可能性是新的、有用的且经济的。

[0054] ■ 根据本发明的方法获得的未包衣的微胶囊在体外、在模拟的胃 pH (HCl 0.1N) 下在 2 小时期间内、且在搅拌 (50rpm 或 75rpm) 下显示出其并未释放出大量的其所包含的活性成分。然而, 在模拟的肠 pH (磷酸盐缓冲液 pH 6.8) 下, 该微胶囊在 45 分钟内释放出高百分比的它们的含量。获得的双氯酚酸钾微胶囊显示在仅 50r. p. m 下在 45 分钟内具有较大的释放, 为 75%。根据 USP 第 2 部分关于药物形态的条件; 虽然在具有肠溶包衣的微胶囊中活性成分释放速率达到 90% 至 100%, 但这是在 100r. p. m 的搅拌速度下达到的。

[0055] ■ 这种行为尤其有用, 因为技术文献强调双氯酚酸及其盐表现出在 pH 低于 4.0 且接近 1.0 的胃中对胃粘液的侵袭性, 而在 pH 大约为 6.8 的肠中被吸收。

[0056] ■在 45 分钟时的高释放百分比对于生产选择的药物组合物特别有用。

[0057] - 本发明的另一目的涉及无包衣的微胶囊中的活性成分含量。已经显示根据本发明生产的微胶囊中的活性成分含量大于所述微胶囊干重的 50%，以干重计大约在 55% 和 65% 之间。

[0058] - 本发明的另一目的是获得肠溶微胶囊，该肠溶微胶囊不需要肠溶包衣剂聚集体，具有足够的物理强度以承受在生产胶囊、悬浮液用粉末、片剂以及甚至与其它活性成分联合的形式的药物组合物期间通常施加的压力。该生产需要延长的混合操作以尝试并获得相应组分的均匀分布。

[0059] - 本发明的另一目的是获得的肠溶微胶囊一旦形成，无需包衣即几乎不具有双氯酚酸及其盐的典型的苦的、令人不快的味道或强收敛性。因此，它们尤其适用于生产药物组合物，该药物组合物由于其性质需要在口腔中存在较长时间，诸如例如咀嚼片剂或悬浮液用粉末。显著掩盖味道的特性特别地为肠溶行为提供额外的实用优点，因为它简化了具有愉悦口感的口服药物组合物的生产。

[0060] - 本发明的另一目的是获得具有足以在随后与其它活性成分联合的物理和化学稳定性的双氯酚酸或其盐的微胶囊。

[0061] - 本发明的另一目的具有实用重要性且是新的，涉及微胶囊具有的可塑性。所述可塑性使得微胶囊能够承受为生产片剂和咀嚼片剂必须施加的机械压力，而不会导致其由于所施加的压力而破裂。该特性在微丸中通常是不存在的。

[0062] - 本发明的另一目的是在生产期间用颗粒尺寸范围选择肠溶微胶囊，该颗粒尺寸范围使在后续的组合物生产过程中出现按尺寸分聚 (segregation) 的可能性最小化。

[0063] 按尺寸分聚或分离可以影响包含肠溶微胶囊的药物组合物的含量或剂量的均匀性。

[0064] - 本发明的另一目的是生产胶囊或悬浮液用粉末的形式的药物组合物，该药物组合物具有作为唯一的活性成分或与微丸形式的质子泵抑制剂（例如，奥美拉唑）联合的微胶囊形式的双氯酚酸或其一种盐。

[0065] - 本发明的另一目的是将具有均质组分且其内活性成分在 6.8 或更高的 pH 下具有快速的释放速率的肠溶微胶囊转化成在所述模拟的肠 pH 下缓释的微胶囊。

[0066] 肠溶微胶囊的生产方法（其是本发明的目的）需要四个连续步骤。它们中的每一个实现特定和必要的功能。示意性地，获得肠溶微胶囊的方法包括：

[0067] 步骤 I(A)：

[0068] 在低于 60°C 的温度、搅拌下，制备包含海藻酸钠、海藻酸钾或海藻酸铵的水 - 乙醇溶液，加入双氯酚酸或其一种盐，其中活性成分预先在表面活性剂和碳酸氢钠的存在下完全溶解。

[0069] 双氯酚酸的钠盐、钾盐或吡咯烷乙醇盐呈现不同的水溶解特性。具体地说，加入乙醇或增加混合温度决定每种情况中盐的总溶出。当溶解活性成分时，有必要通过在可能的最低温度下操作以防止其降解。

[0070] 步骤 II(B)：

[0071] 将前述溶液（步骤 I）缓慢加入至由水溶性钙盐（优选氯化钙）组成的溶液中以产生凝胶化。有必要使该步骤缓慢以防止形成的微胶囊附聚或粘结在一起、双氯酚酸或选

择的盐沉淀或部分再结晶、以及其可能的降解。优选地,该步骤历经 2 至 4 小时,并且非常优选历经 3 小时。优选地,该步骤在低于 60°C 的温度下进行。

[0072] 步骤 III(C) :

[0073] 在环境温度下并优选在搅拌下使步骤 II 中获得和分离的微胶囊在海藻酸盐的水溶液(优选浓度为 0.05%至 0.1%)中再悬浮 30 至 120 分钟。

[0074] 这赋予步骤 II 中获得的微胶囊完全肠溶的特性并且确保活性成分在胃酸 pH 下不释放。

[0075] -令人惊讶地,已经观察到当生产的微胶囊在未经预先干燥的情况下分离并且在搅拌下在大量体积的非常稀的海藻酸盐溶液(0.05% -0.1%)中再悬浮,并且在环境温度(23-25°C)、搅拌下保持 30-120 分钟时,所有的微胶囊,包括较小尺寸的微胶囊,均具有肠溶行为。优选地,选择的悬浮液体积是每千克分离的且为湿的微胶囊 10 至 20 升稀海藻酸钠溶液(0.1%)。

[0076] 步骤 IV(D) :

[0077] 分离步骤 III 中获得的微胶囊,之后干燥,并通过 1000 微米至 250 微米的网栅(mesh)筛分,并且专门选择包含在两个网栅之间的部分用于生产选择的药物组合物,丢弃其余部分。

[0078] 意想不到的是,该步骤是必要条件,原因在于:

[0079] a) 该步骤从获得的具有不同尺寸的微胶囊的混合物中去除具有较小尺寸的微胶囊部分(小于 250 微米),从而最小化双氯酚酸或其盐所特有的味道和收敛性。

[0080] -对小于 250 微米的微胶囊的这种去除在实验中显示其通过简化掩盖活性成分的味道和收敛性继而有助于生产药物组合物。

[0081] b) 该步骤还去除具有较大尺寸的微胶囊部分(大于 1000 微米)从而最小化按尺寸分聚的可能性。

[0082] -在实验中观察到尺寸大于 1000 微米的颗粒的存在影响包含该微胶囊的药物组合物的含量均匀性或剂量均匀性。

[0083] 描述的生产方法显示尺寸为 1000 微米或更大的微胶囊的含量在获得的微胶囊的干重的 1 和 2%之间波动,通常小于 2%,并且尺寸小于 250 微米的微胶囊的含量大约是获得的微胶囊的干重的 1%。

[0084] 显示尺寸在 250 和 1000 微米之间的微胶囊部分最便于解决所述的味道或分聚问题和简化选择的药物组合物的生产。

[0085] 所述的 250 和 1000 微米之间的部分显示其由具有可变尺寸的颗粒的混合物组成。

[0086] 举例来说,在不同的批次中,发现由具有 850 微米孔的网栅保留的重量在混合物干重的 20 至 30%之间变化,由具有 710 微米孔的网栅保留的重量在 20 至 30%之间变化,由具有 590 微米孔的网栅保留的重量在 20 至 40%之间变化,由具有 420 微米孔的网栅保留的重量在 5 至 24%之间变化。

[0087] -然而,意想不到地,所述的 250 和 1000 微米之间的微胶囊尺寸的变化性不影响包含它们的药物组合物的生产,其有助于使微胶囊具有更好的味道和含量均匀性。观察到丢弃尺寸小于 250 微米和大于 1000 微米的微胶囊是有必要的。

[0088] 1000 和 250 微米网栅之间的部分实现上文提及的目的,并且用于生产选择的口服

药物组合物是令人满意的。

[0089] 对于无需肠溶包衣聚集体而又具有肠溶性质的微胶囊的生产,令人惊讶地发现,当活性成分(双氯酚酸或其一种盐)完全溶解在溶液中和未完全溶解在悬浮液中,该溶液或悬浮液包含海藻酸钠、碳酸氢钠和表面活性剂,且通过滴分散器或喷射器将该单元分散在氯化钙水溶液的上方并且使其在剧烈搅拌下保持直到3小时,形成的海藻酸钙发生凝胶化,这导致获得包含最初溶解的活性成分的肠溶微胶囊,该肠溶微胶囊具有上述的特性和目的。

[0090] 有利地在失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯(ARLACEL83),聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯;聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯;聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯之间选择表面活性剂。优选地,其是聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨醇酯60(Polysorbate 60))。

[0091] 预先溶解活性成分对于获得具有所述特性的微胶囊是必要的。然而,用于获得活性成分的溶液化(solubilisation)的操作条件具体取决于双氯酚酸或所涉及的双氯酚酸盐(钠、钾或吡咯烷乙醇盐)的性质。

[0092] - 举例来说,相比于双氯酚酸钠或双氯酚酸,双氯酚酸钾和双氯酚酸吡咯烷乙醇盐(diclofenac epolamine)更易溶于纯水和包括水-乙醇、聚山梨醇酯60、碳酸氢钠和海藻酸钠的反应介质中。

[0093] 令人惊讶地发现,通过在与钙盐凝胶化之前的步骤中向微胶囊生产方法内引入以下的一些操作条件可以实现选择的双氯酚酸盐的完全溶解:

[0094] a) 加入优选不超过总体积50%的乙醇,以增加盐的溶解度。然而,也是为了有助于在清洗和随后干燥形成的微胶囊的步骤期间,完全消除作为残留溶剂的乙醇。

[0095] b) 在凝胶化之前使形成的预混合物的温度增加至不超过58-60°C,优选低于44-46°C。

[0096] 举例来说:

[0097] - 双氯酚酸钾:令人惊讶地,显示出当加入至浓度至多为10%的包含0.2%聚山梨醇酯60、碳酸氢钾(6.2%)和海藻酸钠(3.9%)的水-乙醇混合物(95/5)中,并使预混合物温度增加至44-46°C时,在搅拌下仅在30分钟内出现完全溶解性。

[0098] - 双氯酚酸吡咯烷乙醇盐:在相似的操作条件下,经测定立即显示出该盐的完全溶解性。

[0099] - 双氯酚酸钠:其在较低的温度下比与可溶性钙盐凝胶化之前的混合物需要更多的水和乙醇含量以达到完全溶解。

[0100] 令人惊讶地观察到在凝胶化期间在加入钙盐之前不同的水-乙醇联合以及混合物温度的增加提供方便的双氯酚酸盐(钠、钾或吡咯烷乙醇盐)溶液,从而实现包含所述盐的肠溶微胶囊的简单生产且不会降解其所包含的活性成分。

[0101] 经过分析表明:

[0102] a) 直到60°C的反应混合物温度以及在与钙盐凝胶化期间,双氯酚酸不降解。

[0103] - 在HPSC中未检测出USP中提及的由双氯酚酸的降解衍生的相关物质。然而,实践理由表明建议不超过55°C。

[0104] b) 形成的微胶囊在水-乙醇混合物中的溶解度相对低。例如,在水/乙醇(90/10)

中在 60°C 下搅拌 30 分钟,溶解度小于 6%。

[0105] - 该结果意外地表明高于环境温度的温度增加和加入到反应混合物的乙醇的特定百分比是可以在实践中应用于双氯酚酸或其相应的盐的微胶囊的生产过程中的有用选项。

[0106] 优选地,本发明的肠溶微胶囊的生产方法的特征在于该微胶囊包含小于 10%、优选小于 5% 的双氯酚酸晶体。而且,优选地,该方法包括以下操作顺序:

[0107] A) i) 在环境温度、搅拌下,制备所述海藻酸盐在水(优选为 95-90%) - 乙醇(优选为 5-10%) 中的溶液;

[0108] ii) 向前述溶液中加入碳酸氢钠(优选为 6.20% W/V)、聚氧乙烯失水山梨糖醇单硬脂酸酯(聚山梨醇酯 60)(优选为 0.20% W/V)、双氯酚酸或其一种盐(优选为 9.90% W/V),并且在低于 60°C 的温度下搅拌 2 小时以获得溶液;

[0109] B) i) 将前述混合物转移至第一可加压不锈钢反应器(反应器 I);

[0110] ii) 同时,在具有下筛板和 40 号金属网栅的第二平底反应器中,在搅拌和环境温度下制备浓度等于或高于 10% W/V、优选为 5% W/V 的氯化钙溶液(反应器 II);

[0111] iii) 在压力下将第一可加压反应器(反应器 I)中包含的混合物通过双套不锈钢管转移至第二平底反应器(反应器 II)中,所述双套不锈钢管经由蒸汽加热以使通过其的混合物的温度保持低于 58-60°C,从而使得溶液被加入至第二反应器(反应器 II)中包含的凝胶化介质;

[0112] iv) 使形成的微胶囊在反应介质中接触 15 分钟,通过过滤使其分离;

[0113] C) 在环境温度、搅拌下使其在含有低含量的所述海藻酸盐(优选为 0.1%) 的溶液中再悬浮 30 至 120 分钟;

[0114] D) i) 通过过滤分离微胶囊,干燥,并依次地通过 1000 和 250 微米的网栅筛分。

[0115] ii) 选择尺寸介于 250 和 1000 微米之间的肠溶微胶囊部分,丢弃尺寸小于 250 微米和大于 1000 微米的微胶囊。

[0116] 本发明的方法的其他优选实施例在相应的从属权利要求中描述。

[0117] 令人惊讶地,注意到,由描述的方法获得的微胶囊在一些情况(双氯酚酸钾)中具有不规则形状,其中球形形状不是主要的。经解释,当事先向溶液中加入氯化钙时,在反应混合物的溶液中存在的双氯酚酸盐有利于快速凝胶化,从而导致:

[0118] a) 获得的微胶囊的形状具有较大的不规则性。

[0119] b) 与介质的接触面积比同等重量的球形或部分球形的微胶囊更大。

[0120] c) 微胶囊中的活性成分含量高 - 为微胶囊干重的 55% 至 65% 之间。与肠溶微丸(该肠溶微丸具有低得多含量的不同的活性成分)相比具有显著差异,几乎仅为约 10%。

[0121] d) 双氯酚酸在 pH1.0(模拟的胃 pH) 下具有低释放能力。

[0122] e) 在 pH6.8(模拟的肠 pH) 其具有高的含量释放速度和溶出。

[0123] f) 在微胶囊中存在非晶双氯酚酸。

[0124] g) 苦味和收敛性的强度低

[0125] - 肠溶微胶囊的特性在实际上对于需要延长与口腔粘液接触的药物组合物的生产尤其重要。

[0126] - 不只是因为双氯酚酸及其盐的苦味,也是因为双氯酚酸及其盐的明显的收敛性。

[0127] 根据本发明获得的微胶囊具有均质组成,也就是说,其仅是由海藻酸钠与可溶性

钙盐凝胶化形成的,并且实现上述特性(抵抗酸pH,在肠pH下快速释放,不存在收敛性或苦味,力学阻力,物理-化学稳定性等),但是其也显示出意外的和令人惊讶的生物学行为。

[0128] 在实验部分描述的生物学试验中,采用当量剂量(equivalent dose)观察到以下结果:

[0129] a) 微胶囊与对照品具有相似的抗炎和镇痛活性;

[0130] b) 与比较对照品相比微胶囊导致更少的胃侵袭性。

[0131] 使用的对照品为当量剂量形式的:一种为双氯酚酸钾纯活性成分,另一种对照品是产品 Volquick,其为待口服给药于患者的水悬浮液用粉末形式,包含双氯酚酸钾纯活性成分、碳酸氢钠和赋形剂。

[0132] 通过生物学试验获得的意外结果显示利用本发明的方法获得的具有均质组成的微胶囊用于生产选择的药物组合物尤其令人关注,因为与治疗上应用的重要的对照品:诸如 a) 纯活性成分和 b) 与碳酸氢钠联合的双氯酚酸钾(Volquick®)在生物学上比较它们的行为时,它们显示出与其所包含的活性成分(双氯酚酸钾)等同的活性和更低的侵袭性。

[0133] 具体地:本发明的肠溶微胶囊的所述性质和它们的生物学行为决定它们应用于选择的药物组合物的生产时具有显著的灵活性和实践重要性。

[0134] 举例来说:

[0135] a) 利用它们制备用于单剂量或多剂量的悬浮用颗粒型、片剂和咀嚼片剂(至今无第三方对双氯酚酸或其盐描述过)的口服药物组合物是可行的,并且将在实验部分描述它们的生物学研究结果。

[0136] - 这与强调双氯酚酸及其盐的苦味和强收敛性迄今为止一直阻止生产包含所述活性成分的咀嚼片剂是相关的,而本发明通过获得的肠溶微胶囊可以轻易地解决该问题。

[0137] - 实验部分描述了利用所述肠溶微胶囊生产的咀嚼片剂的临床研究结果。

[0138] b) 得益于肠溶微胶囊的稳定性,使它们与其它活性成分联合形成具有“双重”活性的药物组合物也是可行的。

[0139] - 优选但不是限制性的联合包括使微胶囊和微丸形式的质子泵抑制剂联合。从而直接保护胃粘液(微胶囊)并延长抑制剂的抗酸效果。

[0140] - 选择奥美拉唑、兰索拉唑或埃索美拉唑微丸。

[0141] 由于这些组合物的特征在于是多颗粒(微粒和微丸)的,因此,它们容易通过胃(不降解)并到达肠,其在肠中被吸收,并且它们可以以各种形态存在。

[0142] 诸如,例如,胶囊、片剂、咀嚼片剂、悬浮用单剂量粉末或者在使用前立即制备的多剂量悬浮液。

[0143] 实验部分还描述了生物学实验,该生物学实验能够显示出在向对患者施用包含双氯酚酸钠微胶囊和奥美拉唑微丸的胶囊之后令人满意的治疗水平的双氯酚酸和奥美拉唑。

[0144] 在质子泵抑制剂中,奥美拉唑被强调为目前临床应用中使用的最重要的抗溃疡剂之一。其被肠吸收且显著地抑制胃的盐酸分泌。举例来说,给药 20mg 在胃 pH 为 4 或高于 4 时保持 14 至 17 小时。

[0145] 通常,使用仅包含 8 至 10% 纯活性成分形式的奥美拉唑的微丸,剩余组分意在保证在胃酸介质中的稳定性。剂量是广泛的并且与患者的特殊病理相关。文献强调,根据具体情况,用于治疗用途的单位剂量包含 5、10、20 和 40mg 的奥美拉唑。

[0146] 对于其它质子泵抑制剂,单位剂量也具有多种选择。例如,对于兰索拉唑介于 15 和 30mg 之间,对于埃索美拉唑介于 10 和 40mg 之间,对于泮托拉唑 (pantoprazole) 介于 20 和 40 之间。

[0147] 对于双氯酚酸及其盐,商业上的药物组合物的含量也具有广泛的变化性。举例来说,对于抗胃、快速释放的胶囊存在包含 25、50 或 75mg 的制剂。其它胶囊包含 100mg 的双氯酚酸钠,其的一部分被立即释放,其余部分为缓释的。

[0148] 本发明的目的还在于胶囊、水悬浮液用粉末、或咀嚼片剂形式的口服多颗粒药物组合物,其特征不在于所述口服多颗粒药物组合物包含 25 至 100mg 的利用本发明的方法生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸或其一种盐(钠、钾或吡咯烷乙醇盐)。优选地,该微胶囊在酸性介质(优选 HCl0.1N)中在搅拌(优选 50rpm 或 75rpm)下 2 小时内释放不超过 2%、优选小于 1% 的双氯酚酸或其一种盐,而在 pH6.8 或更高的 pH 下同样在搅拌下在 30 分钟内释放其所包含的活性成分的至少 90%。其它优选组合物在相应的从属权利要求中进行描述。

[0149] 通过利用型号为 MFL.01 的 vector 设备(Vector 微流化床干燥机,型号为 MFL.01),使用包含 0.5 至 1.0% 的乙酸三乙酯;1.2 至 1.8% 的滑石以及 5.0 至 7.0% 的 B 型甲基丙烯酸铵共聚物(Eudragit® RS)的醇(95-90%)–水(5-10%)悬浮液,喷雾包衣所述微胶囊,而由快速释放的肠溶微胶囊制备缓释的微胶囊。因此,本发明的目的还在于生产双氯酚酸或其一种盐的缓释微胶囊的方法,其特征在于,该方法包括:

[0150] a) 用包含 0.5% 至 1.0% 的乙酸三乙酯(优选 1% 的乙酸三乙酯)、1.2% 至 1.8% 之间的滑石(优选 1.6% 的滑石)、以及 5.0% 至 7.0% 之间的 B 型甲基丙烯酸铵共聚物(优选 6.3% 的 B 型甲基丙烯酸铵共聚物)的水–乙醇(优选比例为 95/5)悬浮液,利用喷雾,包衣采用本发明的方法获得的具有均质组成的肠溶微胶囊;

[0151] b) 使微胶囊与悬浮液保持接触优选 2 小时,在整个操作过程中使将要被包衣的微胶囊的温度保持为 25 至 30°C;以及

[0152] c) 分离包衣的微胶囊,并在干燥室(kiln)中在空气流下干燥,优选在低于 40°C 的温度下干燥 24 小时。

[0153] 本发明的目的还在于包含通过本发明的方法获得的缓释肠溶微胶囊的多颗粒药物组合物,如相应的权利要求中所述的。

[0154] 本发明还能够通过在同一药物组合物内联合双氯酚酸或其盐的治疗活性而对胃粘液无侵袭性而解决治疗空白,这得益于活性成分的微胶囊化以及质子泵抑制剂提供的胃粘液保护,质子泵抑制剂具有有利地改变胃 pH 的能力。

[0155] 双氯酚酸或其盐的微胶囊能够以简单形式在工业规模上生产选择的多颗粒组合物,该选择的多颗粒组合物包含双氯酚酸或其一种盐以及肠溶微丸形式(也是选择的类型)的质子泵抑制剂。

[0156] 如所提及的,本发明的肠溶微胶囊广泛地应用于生产多种药物表现形态下的多颗粒组合物。

[0157] 这些尤其包括:

[0158] A) 口服明胶胶囊构成以多颗粒组合物形式联合双氯酚酸或其一种盐和质子泵抑制剂的常规方式。

[0159] – 以非限制性方式,选择的组合物在 Coni Snap 型胶囊或类似物中包含 75mg 的双

氯酚酸钠微胶囊和 10mg 的微丸形式的奥美拉唑。该组合物特别指明为两次日剂量 (two daily doses) 的用量。

[0160] - 另一方便的胶囊形式的组合物 (其为三次日剂量的用量) 包含 50mg 的未包衣微胶囊形式的双氯酚酸和 10mg 的微丸形式的奥美拉唑。

[0161] B) 另一多颗粒组合物包含在单剂量袋中的悬浮液用粉末, 该悬浮液用粉末包含未包衣的双氯酚酸钠微胶囊和奥美拉唑微丸以及预先干燥的作为悬浮剂和粘液保护剂的海藻酸钠, 以及其它可接受的和常用的药物赋形剂。

[0162] 该组合物可以采用保存袋内内容物的铝或其它防潮材料的单剂量袋 (sachet)。

[0163] 以摄取前的形态存在的悬浮液用粉末通过将一袋的内容物倒入水中并轻轻地搅拌而悬浮。

[0164] 优选的内容物对于两次日剂量的用量包含 75mg 未包衣的微胶囊化的双氯酚酸钠和 10mg 奥美拉唑微丸; 以及对于三次日剂量的用量包含 50mg 未包衣的微胶囊化的双氯酚酸和 10mg 奥美拉唑微丸。

[0165] 该组合物尤其可用于老年患者或吞咽困难并且相比于胶囊更喜欢服用口感好的悬浮液的患者。

[0166] 该组合物也可以采用患者可以容易地分份的多单位剂量。

[0167] C) 另一胶囊或悬浮液用粉末形式的多颗粒组合物包含双氯酚酸钾微胶囊和作为质子泵抑制剂的奥美拉唑微丸, 并且它们的活性成分的含量类似于上面在 A 和 B 中指明的那些。

[0168] D) 另一胶囊或悬浮液用粉末形式的多颗粒组合物包含双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的微胶囊和奥美拉唑微丸。

[0169] - 以与 A 和 B 相似的方式, 用双氯酚酸吡咯烷乙醇盐代替抗炎成分来制备它们。

[0170] E) 利用相同的技术制备新的组合物, 该组合物包含其它的微丸形式的质子泵抑制剂, 如埃索美拉唑、兰索拉唑或泮托拉唑, 以及微胶囊形式的双氯酚酸钠、双氯芬酸钾或双氯芬酸吡咯烷乙醇盐。

[0171] F) 根据以上描述的多颗粒组合物, 其中双氯酚酸或其一种盐的微胶囊为缓释型。

[0172] 以非限制性的方式, 实施例示出如何实际地实施本发明。

实施例

[0173] 实施例 I - 制备在 pH6.8 或更高的 pH 下释放的包含双氯酚酸钾的肠溶海藻酸钙微胶囊

[0174] A) i) 在具有搅拌桨叶的不锈钢反应器中, 依次加入 38.0 升去离子水、2.0 升乙醇和 1.560kg 海藻酸钠, 以 2000rpm 搅拌 60 分钟。

[0175] ii) 向以上溶液中依次加入聚山梨醇酯 60 (0.080kg)、碳酸氢钾 (2.480kg) 和双氯酚酸钾 (3.960kg), 并在 3000rpm 的搅拌下加热至 58 至 60°C, 持续 2 小时以获得溶液。

[0176] B) i) 将前述溶液转移至可加压不锈钢容器。

[0177] ii) 同时, 在其底部具有被 40 号金属网栅覆盖的筛板和搅拌桨叶 (600-1500rpm) 的平底不锈钢槽中加入 120 升去离子水和 6kg 氯化钙 (5% W/V (重量 / 体积)), 并通过搅拌 20 分钟溶解。

[0178] iii) 在以下条件下将可加压槽中包含的具有双氯酚酸钾和其它物质的溶液加入到具有筛板的反应器中包含的氯化钙溶液中：

[0179] 1) 在压力 (2.1kg) 下加入各成分。

[0180] 2) 通过使蒸汽通过不锈钢转移管的套管, 将溶液加热至 58-60°C。

[0181] 3) 获得的双氯酚酸钾的溶液经过由两个直径为 0.8mm 的尖端 (peak ends) 和具有高转速的分散器组成的系统, 在端部以小滴的形式加入凝胶化介质中。

[0182] 4) 缓慢加入各成分 (3 小时)。

[0183] iv) 一旦完成添加, 使形成的微胶囊与氯化钙溶液接触 15 分钟, 将其在同一反应器中过滤, 并用水通过再悬浮清洗 2 次。

[0184] C) 分离的微胶囊不需要预先干燥, 在搅拌下在 120 升 0.1% 的海藻酸钠溶液中再悬浮 30 分钟。

[0185] D) i) 过滤之后, 在流化床中干燥获得的微胶囊, 筛分, 以及

[0186] ii) 选择位于 250 和 1000 微米网栅之间的微胶囊部分用于生产选择的药物组合物。发现只有 2% 大于 1000 微米, 并且只有 1% 小于 250 微米。丢弃这两个部分。

[0187] E) 获得和选择的微胶囊部分 (3.500kg) 显示：

[0188] a) 含量 :63mg 双氯酚酸钾 /100mg 微胶囊 - 湿度 :7.3%。

[0189] b) 溶出 :

[0190] 1) 在模拟的胃 pH(HCl0.1N) 下 2 小时并且在搅拌 (50rpm 或 75rpm) 下不释放显著量的双氯酚酸。

[0191] 2) 在酸性 pH 下 2 小时之后, 改变 pH, 将微胶囊置于模拟的十二指肠 pH (磷酸盐缓冲液 pH6.8)。在搅拌下并且在 15、30 和 45 分钟之后取样, 在改变 pH 之后, 溶解的双氯酚酸钾的百分比分别是 :72.7% (15 分钟之后)、92.8% (30 分钟之后) 和 97.9% (45 分钟之后)。

[0192] c) 形态 :在获得的微胶囊中, 不规则形状比球形形状更普遍。

[0193] d) 味道 :极其少量的双氯酚酸钾的典型的令人不快的味道和收敛性。

[0194] 味道试验 :

[0195] 由 8 名健康的志愿者组成的小组对由所述生产方法得到的两种样品进行比较。样品如下：

[0196] A) 根据方法的步骤 C) 生产和分离的微胶囊, 但是预先真空干燥过。

[0197] B) 根据该方法生产的微胶囊, 根据步骤 D) 干燥并筛分, 选择位于 250 和 1000 微米网栅之间的微胶囊部分。

[0198] 小组结论 :经证实, A 型微胶囊保留它们所包含的双氯酚酸的特征性味道和收敛性, 而 B 型微胶囊几乎没有令人不快的味道和收敛性。

[0199] 确定两种样品在味道上的差异是显著的。

[0200] e) 通过实施 USP 中描述的分析方法, 在获得的微胶囊中未发现降解产物或相关物质。

[0201] f) 利用 X-射线光谱法, 在获得的肠溶微胶囊中未观察到对应于双氯酚酸钾晶体的信号。

[0202] 药理实验研究 :

[0203] A) 抗炎活性和胃侵袭性

[0204] 以当量剂量比较获得的微胶囊与 2 种对照品的抗炎活性和胃侵袭性,这 2 种对照品为 :a. 双氯酚酸钾纯活性成分和 b. Voltquick, 用于制备包含双氯酚酸钾和碳酸氢钠的口服溶液的粉末。

[0205] 使用两种性别的成年 Sprague Dawley 大鼠。

[0206] 为了测定抗炎活性,根据 Winter, Risley 和 Nuss (Method. "Proc. Soc. Exp. Biol. Med" 11, 544 ;1962) 的方法使用角叉菜胶诱导的爪水肿。利用 Pisanti-Volterra 方法 (Il Farmaco, de. Pr. 25 (2). 105-121:1970) 来测定胃耐受性。评价的当量剂量与有效性试验中使用的剂量一致,是 12.5、25.0 和 50.0mg/kg。根据观察到的损伤的类型和强度归属以下分数:

[0207] 分数 0 = 无损伤的正常胃 ;1 = 出血点 ;2 = 出血扩散 (使表面变红) ;3 = 1-5 处小溃疡 (<3mm) ;4 = 大量的小溃疡或深的孤立的溃疡形成 ;5 = 具有多种尺寸的多处溃疡 ;6 = 穿孔性溃疡。

[0208] 由平均分数来定义胃损伤的程度 ;分数越高对应于胃损伤越大

[0209]

❖ 表 #1	%炎症抑制率					胃损伤的程度
	第 1 小时	第 2 小时	第 3 小时	第 4 小时	第 5 小时	平均分数± e.s.
剂量: 12.5 mg/kg						
微胶囊化的双氯酚酸钾-	45.3 ±10.1	36.8 ±7.32	32.8± 6.5	30.3± 5.9	23-6± 6.3	0.86 ±0.24
Voltquick	31.1± 12.7	32.1 ± 9.1	29.4 ± 6.3	30.7 ± 5.4	14.7 ± 4.3	2.60 ± 0.22
双氯酚酸钾纯活性成分	37.2± 12.2	42.5±13.1	28.3± 9.5	30.6± 9.8	29.7± 10.8	2.64 ± 0.59

[0210]

❖ 表 #2	%炎症抑制率					胃损伤的程度
	第 1 小时	第 2 小时	第 3 小时	第 4 小时	第 5 小时	平均分数± e.s.
剂量: 25.0 mg/kg						
微胶囊化的双氯酚酸钾-	46.4 ± 10.6	40.7± 7.4	45.6 ± 4.3	36.4± 5.3	30.4± 6.2	1.67 ± 0.42
Voltquick	37.5 ± 11.4	43.4± 9.2	48.5 ± 7.0	41.4 ± 9.1	28.3 ± 6.3	3.60 ± 0.34
双氯酚酸钾纯活性成分	44.3±13.06	36.4± 8.49	28.0±13.56	23.3±6.66	15.7± 5.61	3.81 ± 0.35

[0211]

❖ 表 #3	%炎症抑制率					胃损伤的程度
	第 1 小时	第 2 小时	第 3 小时	第 4 小时	第 5 小时	平均分数± e.s.
剂量: 50.0 mg/kg						
微胶囊化的双氯酚酸钾-	50.0 ± 5.8	49.8 ± 4.7	48.0 ± 5.9	48.3 ± 3.4	44.1 ± 3.6	3.60 ± 0.38
Voltquick	30.0 ± 10.2	40.9 ± 5.6	40.7 ± 6.9	46.7 ± 6.2	50.0 ± 7.7	4.30 ± 0.26
双氯酚酸钾纯活性成分	41.3 ± 14.7	45.8 ± 8.3	41.4 ± 6.9	47.2 ± 5.2	43.2 ± 4.5	4.80 ± 0.50

[0212] 结果表明,与使用的对照品相比,肠溶微胶囊具有相等的抗炎活性和对胃粘液更小的侵袭性。

[0213] 将描述的方法应用于其他双氯酚酸盐(钠和吡咯烷乙醇盐)。

[0214] B) 镇痛活性

[0215] 在试验中使用成年雄性 Swiss 大鼠,重 28-30g,每个治疗组或对于每个评价的剂量水平 10 只动物。

[0216] 1- 利用急性化学性内脏痛模型,即利用乙酸的腹部收缩试验(扭体试验),评价镇痛活性/作用(Miranda, H; Puig, M; Prieto, J. C.; Pinardi, G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. Pain(12)2006. 22-28)(Hayashi, G. Takemori, A. E. The Type of Analgesic-Receptor interaction involved in certain analgesic assays. European Journal of Pharmacology 16(1971)63-66. North Holland Publishing Company)。

[0217] 用微胶囊化的双氯酚酸钾、Voltquick、以及双氯酚酸钾纯活性成分处理大鼠,剂量是 12.5 和 25mg/kg。

[0218] 镇痛活性表示为在每个评价的剂量水平治疗组中的动物中观察到的收缩次数相对于研究对照动物的收缩次数的抑制百分比。

[0219] 获得的结果在表 1 和 2 中详细说明。

[0220]

❖ 表 #1	镇痛活性 (%抑制率) 平均分数± e.s.
剂量: 12.5 mg/kg	
微囊化的双氯酚酸钾	54.16 ± 3.99
Voltquick	51.82 ± 4.68
双氯酚酸钾纯活性成分	53.23 ± 5.53

[0221]

❖ 表 # 2	
剂量: 25.0 mg/kg	镇痛活性 (%抑制率) 平均分数± e.s.
[0222] 微胶囊化的双氯酚酸钾	68.66 ± 4.13
Voltquick	66.32 ± 3.40
双氯酚酸钾纯活性成分	67.26 ± 4.62

[0223] 利用使用的方法以建立的剂量进行评价, 该三种组分在其镇痛作用方面并未表现出任何显著的差异。

[0224] 令人惊讶地, 生物学试验显示, 与作为对比点的对照品相比, 包含双氯酚酸钾且采用本发明的方法生产的肠溶微胶囊具有 a) 相似的抗炎活性、b) 相似的镇痛活性、c) 更低的侵袭性。

[0225] 实施例 II - 制备在 pH 为 6.8 或更高的 pH 下释放的包含双氯酚酸钾的肠溶海藻酸盐微胶囊

[0226] 根据实施例 I 中描述的方法并进行以下改变, 来生产在 pH6.8 或更高的 pH 下释放的包含双氯酚酸钾的肠溶微胶囊:

[0227] a) 用水 - 乙醇 (90/10) 溶液和海藻酸钠代替包含海藻酸钠的水 - 乙醇混合物 (95/5%)。

[0228] b) 在搅拌下将其加热至 44-46°C 直到由包含海藻酸钠、聚山梨醇酯 60、碳酸氢钾和双氯酚酸钾的悬浮液获得溶液, 该溶液被缓慢添加并且在与氯化钙溶液的整个凝胶化反应过程中保持该温度。

[0229] 较高百分比的乙醇有助于使在由海藻酸钠、聚山梨醇酯 60 和碳酸氢钾组成的混合物中的双氯酚酸钾溶解, 并且能够使该方法在 44-46°C 的温度下继续进行。

[0230] 实施例 III - 制备在 pH 为 6.8 或高于 6.8 时释放的包含双氯酚酸钾的肠溶海藻酸盐微胶囊

[0231] 根据实施例 I 中描述的方法并进行以下改变, 来生产肠溶双氯酚酸钾微胶囊:

[0232] a) 用包含海藻酸钠的水 - 乙醇 (50/50) 溶液代替包含海藻酸钠的水 - 乙醇 (95/5%) 混合物。

[0233] b) 在搅拌下将其加热至 28-30°C 直到由包含海藻酸钠、聚山梨醇酯 60、碳酸氢钾和双氯酚酸钾的悬浮液获得溶液, 该溶液被缓慢添加并且在与氯化钙溶液的整个凝胶化反应过程中保持该温度。

[0234] 混合物组分在乙醇 - 水 (50/50) 中的完全溶解使得可以在较低的温度 (28-30°C) 下实施该方法。

[0235] 实施例 IV - 制备在 pH 为 6.8 或更高的 pH 下释放的包含双氯酚酸钠的肠溶海藻酸盐微胶囊

[0236] a) 在采用桨叶搅拌 (2000r. p. m) 的不锈钢反应器中, 依次加入去离子水 (19 升) 和乙醇 (1 升), 加热至 44-46°C, 并且在搅拌下, 加入聚山梨醇酯 60 (0.02kg) 和海藻酸钠

(0.39kg)。保持搅拌直到完全溶解。

[0237] b) 在搅拌下且保持该温度(44-46℃),向以上溶液加入碳酸氢钠(0.62kg)和双氯酚酸钠(0.94kg)。搅拌大约1小时直到完全溶解。

[0238] c) 将以上溶液转移至可加压不锈钢槽。

[0239] d) 同时,在其底部具有被40号网栅覆盖的筛板并采用桨叶搅拌的平底不锈钢槽中,加入120升水和1.50kg的氯化钙,使其在搅拌下溶解。

[0240] e) 在以下操作条件下,将可加压槽中包含的双氯酚酸钠和其它物质的溶液加入到具有筛板的反应器中包含的氯化钙溶液中:

[0241] 1) 在压力(1kg)下加入成分。

[0242] 2) 在整个添加过程中保持温度为44-46℃。

[0243] 3) 使海藻酸钠、聚山梨醇酯60、碳酸氢钠和双氯酚酸钠的溶液通过由两个直径为0.8的尖端和具有高转速的分散器组成的系统,用于以小滴的形式将该溶液添加至凝胶化介质中。

[0244] 4) 缓慢添加成分(1.5小时)。

[0245] f) 添加之后,使微胶囊与溶液接触15分钟,在同一带筛的反应器中过滤,并且用去离子水通过再悬浮清洗2次。

[0246] g) 不需要任何预先干燥,分离的微胶囊在搅拌下在0.1%的海藻酸钠溶液中再悬浮30分钟。

[0247] h) 通过过滤分离之后,将其在流化床干燥室中进行干燥,并依次通过250和1000微米网栅筛分。选择的部分位于这两个网栅之间。

[0248] 筛分干微胶囊,并选择位于网栅250和1000之间的部分用于生产选择的药物组合物。

[0249] 获得和选择的微胶囊部分(3.600kg)显示:

[0250] a) 含量:每100mg微胶囊具有58.2mg双氯酚酸钠。

[0251] 湿度:8.4%(在干微胶囊中为63%)

[0252] b) 溶出:

[0253] 1) 采用模拟的肠pH(HCl0.1N)处理2小时,且在搅拌(50rpm)下,双氯酚酸钠的释放率低(1.18%)。

[0254] 2) 用酸性pH处理2小时之后,改变pH,将微胶囊置于模拟的十二指肠pH(磷酸盐缓冲液pH6.8)。在改变pH之后,在50rpm搅拌下,在5、15、30和45分钟之后取样。

[0255] 溶解的双氯酚酸钠的百分比分别是:在5分钟之后为26.44%,52.66%(15分钟之后),在30分钟之后为72.44%,在45分钟之后为82.96%。

[0256] c) 味道:观察到极其少量的双氯酚酸钠特有的令人不快的味道和收敛性。

[0257] 实施例V - 制备在pH6.8或更高的pH下释放的包含双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的肠溶海藻酸盐微胶囊

[0258] 根据实施例I,并进行以下改变,来生产双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的肠溶微胶囊:

[0259] a) 用90%的水、10%的乙醇和海藻酸钠代替实施例I中提及的由95%的水、5%的乙醇和海藻酸钠组成的混合物,以及

[0260] b) 将其加热至44-46℃,并搅拌,直到由包含海藻酸钠、聚山梨醇酯60、碳酸氢钠

和双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的悬浮液获得溶液,该溶液被缓慢添加并且在与氯化钙溶液的整个凝胶化反应过程中保持该温度。

[0261] 获得的肠溶微胶囊显示:

[0262] a) 含量:每 100mg 微胶囊具有 53.9mg 双氯酚酸吡咯烷乙醇盐,湿度为 7.9% (基于干微胶囊为 58.1%)。

[0263] b) 抗酸性 pH 并且在高于 6.8 的 pH 下释放双氯酚酸吡咯烷乙醇盐。

[0264] c) 味道:不存在令人不快的味道和收敛性。

[0265] 实施例 VI - 制备包含 75mg 肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 10mg 奥美拉唑微丸的口服多颗粒胶囊

[0266] 通过按每粒胶囊相当于 75mg 的双氯酚酸钠肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 10mg 微丸形式的奥美拉唑的当量添加至自动机器内来制备口服多颗粒胶囊。

[0267] - 使用 Coni Snap 型胶囊。

[0268] 对于这两种活性成分,按重量以及根据预先对微胶囊或微丸确定的含量折算所述量。

[0269] 胶囊被包装 (conditioned) 在导向型聚酰胺泡壳 O. P. A 25-PVC 60/ 铝中。

[0270] a) 药理实验研究:

[0271] 由相当于 75mg 微胶囊形式的双氯酚酸钾和 10mg 微丸形式的奥美拉唑的当量形成生产所述胶囊的混合物,对该混合物进行药理学评价以测定较大的胃耐受性,该胃耐受性决定质子泵抑制剂的存在。

[0272] 使用两种性别的成年 Dawley 大鼠进行评价。

[0273] 使用 Pisanti-Volterra 模型,继续实施例 I 中提及的研究,但是存在质子泵抑制剂。

[0274] 对比组是 a) 双氯酚酸钾纯活性成分 b) 根据实施例 I 制造的微胶囊形式的双氯酚酸钾, c) 用于制备口服溶液的粉末形式的双氯酚酸钾和碳酸氢钠 (Volquick 袋剂)。

[0275] 施用增加剂量的混合物和对照品,该剂量用双氯酚酸钾的含量表示并且包括高于治疗剂量的双氯酚酸剂量。

[0276] 当施用重复剂量时,与抗炎剂自身的刺激胃作用相比,联合 (association) 所提供的保护增加。

[0277] 结果表明,包含双氯酚酸钾的混合物对大鼠的胃粘液的产生溃疡作用被明显或完全消除 (根据施用的剂量)。在由双氯酚酸钾 (75mg) 和奥美拉唑微丸 (10mg) 组成的混合物中,在提及的三个对比组中也观察到显著差异和更大的产生溃疡作用。

[0278] b) 包含联合的双氯酚酸 75mg 和奥美拉唑 10mg 的胶囊的药代动力学研究

[0279] 目的:在 18 名健康志愿者中测定单次给药 1 粒胶囊之后达到的双氯酚酸和奥美拉唑的血浆水平,该胶囊包含 10mg 肠溶释放的微丸形式的奥美拉唑和 75mg 根据本发明制备的微胶囊化的抗胃双氯酚酸。

[0280] 材料和方法:根据标准实践共计选择 18 名健康志愿者,两种性别都有,并且年龄在 21 和 50 岁之间,他们在研究前 15 天内未服用任何药物并且在被给药之前至少 8 小时未进食。这些受试者用 200ml 水服用包含 10mg 具有抗胃包衣的奥美拉唑和 75mg 微胶囊化的双氯酚酸的胶囊。然后,在 9 小时的评价过程中,采集 11 个血液样品,每个 10ml,一个为基

础样品,其余 10 个分别为胶囊给药后 10、20、30、60、90、120、150、180、360 和 540 分钟之后采集的样品。

[0281] 受试者在研究中施用片剂后至少 2 小时未吞咽液体或食物。在研究的过程中提供标准化饮食。在施用具有双氯酚酸和奥美拉唑的制剂之后,参与者留在医疗中心观察 10 小时。

[0282] 测定血清样品中的双氯酚酸 - 奥美拉唑的技术

[0283] 为了通过 HPLC 同时测定双氯酚酸 - 奥美拉唑,借助液 - 液分离方法利用二氯甲烷提取血清。内标是苯巴比妥 (phenobarbital)。在 215nm 波长下,且在 40°C 的温度下用 UV 检测器监测。还使用 5um Nucleodur Gravity C8 250/4 柱。

[0284] 定量限:双氯酚酸 :20ng/ml,奥美拉唑 :5ng/ml

[0285] 结果:

[0286] 对于双氯酚酸 (所有的值均表示为平均值 +/- 标准偏差):

[0287] 曲线下面积,根据时间的浓度 (ng/ml/h):ABC₀₋₃₀:11.06 ± 13.49 ;ABC₀₋₆₀:89.49 ± 84.99 ;ABC₀₋₁₅₀:686.96 ± 370.89 ;ABC₀₋₁₈₀:884.53 ± 403.96 ;ABC₀₋₃₆₀:1470.53 ± 571.03 ;ABC₀₋₅₄₀:1599.70 ± 615.27。C Max (ng/ml) :621.83 ± 261.10。T Max (小时) :2.11 ± 0.63。

[0288] 对于奥美拉唑 (所有的值均表示为平均值 +/- 标准偏差):

[0289] 曲线下面积,根据时间的浓度 (ng/ml/h):表示为平均值 +/- 标准偏差 (DE):ABC₀₋₃₀:1.80 ± 2.42 ;ABC₀₋₆₀:22.80 ± 24.28 ;ABC₀₋₁₅₀:125.15 ± 81.16 ;ABC₀₋₁₈₀:139.41 ± 95.34 ;ABC₀₋₃₆₀:180.28 ± 162.35 ;ABC₀₋₅₄₀:186.49 ± 176.28。C Max (ng/ml) :126.91 ± 87.58。T Max (小时) :1.40 ± 0.45。

[0290] 结论:对于单次剂量的双氯酚酸 75+ 奥美拉唑 10mg,实施的药代动力学研究的结果提供了在根据参考书目的预期范围内的血浆值。

[0291] 双氯酚酸的血浆浓度 (ng/ml)

[0292]

分 钟	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	29	0	0	26	0	0	0	0
20	0	0	0	56	82	81	10	0	99	45	0	22	35	0	0	0	0
30	0	0	175	136	288	275	23	57	106	150	12	33	131	0	0	8	0
60	0	38	521	613	435	513	303	112	270	395	28	56	297	64	0	520	46
90	72	94	776	745	511	499	276	204	341	524	54	301	531	353	94	741	611
120	201	301	964	655	411	475	264	331	298	242	141	280	460	316	252	796	1266
150	389	886	1156	632	335	394	426	531	294	201	358	356	286	417	415	585	548
180	641	784	556	37	195	173	432	433	154	139	283	659	213	243	77	326	316
360	106	52	135	29	84	54	120	29	33	49	34	142	49	41	49	146	42
540	20	12	32	9	19	8	51	6	6	23	11	35	0	10	39	0	5

[0293] 奥美拉唑的血浆浓度 (ng/ml)

[0294]

分 钟	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.	VOL.
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	5	0	0	0	0
20	0	0	6	15	11	7	0	0	7	11	0	0	10	0	0	0	0
30	0	0	19	53	25	23	8	5	14	18	1	0	58	0	0	6	0
60	0	29	124	88	140	23	62	25	135	50	58	12	71	71	0	378	0
90	57	80	65	39	56	12	122	28	96	27	72	133	34	268	71	202	62
120	70	149	34	19	50	9	51	32	43	15	42	74	16	54	77	165	213
150	30	122	22	11	17	6	17	16	19	9	16	43	9	21	43	102	87
180	16	63	10	0	10	6	6	7	9	5	9	31	6	15	9	159	50
360	10	9	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	7	44	0
540	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0295] 实施例 VII - 制备包含 50mg 肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 10mg 奥美拉唑微丸的口服多颗粒胶囊

[0296] 该口服多颗粒胶囊根据实施例 VI 中描述的方法进行制备,但是在每个胶囊中加入相当于 50mg 肠溶即释双氯酚酸钠形式的双氯酚酸钠和 10mg 微丸形式的奥美拉唑的当量。都按照标题折算。

[0297] 实施例 VIII - 制备包含 75mg 的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钾和 10mg 的奥美拉

唑微丸的口服悬浮液用粉末

[0298] 利用设备通过两个填充步骤制备 1000 个单位以计量在先前混合物中的活性成分：奥美拉唑微丸和利用本发明的方法制备的微囊化的肠溶双氯酚酸钾，该在先混合物由制药学中常用的赋形剂（甘露醇粉末、干玉米淀粉、羧甲基淀粉钠 (Primojel)、Aerosil 200、Avicel Cl 661)、开胃剂 (Durarome 苹果香精 (Durarome Apple)、Durarome 柠檬香精 (Durarome Lemon)) 和甜味剂（三氯蔗糖和糖以足够使每单位剂量的最终重量为 2000mg 的量组成。小袋是三薄层型。

[0299] 实施例 IX - 制备包含 10mg 奥美拉唑微丸和 50mg 用本发明的方法制备的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钾的口服悬浮液用粉末

[0300] 其根据实施例 VIII 制备。

[0301] 实施例 X - 制备包含 75mg 肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 10mg 奥美拉唑微丸的口服悬浮液用粉末

[0302] 其根据实施例 VIII 制备。

[0303] 实施例 XI - 制备包含 50mg 肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 10mg 奥美拉唑微丸的口服悬浮液用粉末

[0304] 其根据实施例 IX 制备。

[0305] 实施例 XII - 制备仅由描述的双氯酚酸或其一种盐的微胶囊制成的胶囊，该胶囊任选地包含介于 25 和 100mg 之间的活性成分。

[0306] 其按照实施例 VI 中所示的进行生产。

[0307] 实施例 XIII - 用双氯酚酸或其一种盐的肠溶微胶囊制备口服悬浮液用粉末

[0308] 以相似的方式制备四种包含 2000 个单位的悬浮液用粉末的药物组合物，其中在袋中的每种组合物包含相当于 25、50、75 和 100mg 的双氯酚酸钾肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钾纯活性成分的当量，双氯酚酸钾的肠溶微胶囊利用本发明的方法在具有低湿度的大气中由微胶囊与足量的制药学中常用的赋形剂（甘露醇粉末、干玉米淀粉、Primojel、Aerosil200、Avicel C I 661)、开胃剂 (Durarome 苹果香精、Durarome 柠檬香) 和甜味剂（三氯蔗糖) 和糖混合以形成最终重量为每单位剂量 2000mg 总重量来生产。使用的小袋是三薄层型。

[0309] 利用相同的方法，用根据本发明的方法生产的双氯酚酸钠微胶囊和双氯酚酸吡咯烷乙醇盐微胶囊制备在袋中的悬浮液用粉末形式的药物组合物，在每种情况中每单位剂量的含量相当于 25、50、75 和 100mg 的纯活性成分。

[0310] 水中的悬浮液在给药之前表现出令人愉快的味道，不具有任何块状物或形成任何不期望的沉淀。

[0311] 实施例 XIV - 用描述的包含 75mg 双氯酚酸钠纯活性成分的微胶囊制备多颗粒咀嚼片剂

[0312] 其根据以下操作顺序进行生产。

[0313] 步骤 1)

[0314] 通过 1000 微米筛，并加入至合适的混合器：

[0315] - 双氯酚酸钠 150 克（为用本发明的方法制备的微胶囊化的双氯酚酸钠的形式，并且按照标题进行折算。认为 1 克微胶囊相当于大约 0.590 克的双氯酚酸钠）以及 175.24

克的甘露醇,并且呈颗粒状。

[0316] 步骤 2)

[0317] 混合 15 分钟

[0318] 步骤 3)

[0319] 通过 1000 微米筛,并加入到合适的混合器:

[0320] -180 克微晶纤维素 (Avicel PH 200),120 克微晶纤维素 (Avicel CE 15),45 克羧甲基淀粉 (Primojel),11.26 克胶体硅酸酐 (Aerosil 200) 和 48 克富马酸。

[0321] 步骤 4)

[0322] 混合 30 分钟。

[0323] 步骤 5)

[0324] 向步骤 4 中获得的混合物加入步骤 2 中获得的混合物,并混合 30 分钟。

[0325] 步骤 6)

[0326] 通过 1000 微米筛,并加入到混合器:

[0327] -4.50 克三氯蔗糖,6.00 克硬脂酸镁和 10.0 克 Durarome 葡萄香精。

[0328] 步骤 7)

[0329] 混合 5 分钟。

[0330] 步骤 8)

[0331] 在压缩机内压缩粉末混合物,理论重量为 375mg。

[0332] 获得大约 2000 片片剂,其具有以下特性:

[0333] -平均重量为 375mg (365.63mg.-384.37mg) - 易碎性小于 0.5% - 崩解时间小于 15 分钟 (介质:水),并且其被包装在 PVC 250 微米 /PVD 60 克 /平方米 - Ambar (铝) 的泡壳中。

[0334] 利用相同的方法,生产包含 25、50 和 100mg 的本发明的微胶囊形式的双氯酚酸钠的片剂。

[0335] -咀嚼片剂呈现令人愉快的味道。

[0336] -用双氯酚酸、双氯酚酸钾和双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的肠溶微胶囊制备类似的咀嚼片剂。

[0337] 临床研究:

[0338] 具有急性肌肉关节病理的胃不稳定 (gastrolabile) 患者对抗胃双氯酚酸咀嚼片剂的胃肠耐受性

[0339] 在具有对非甾体抗炎药 (NSAID) 轻度或中度的消化不良 (digestive intolerance) 和急性肌肉 - 关节病理、并对双氯酚酸治疗敏感的胃不稳定患者中评价包含 50mg 的作为活性成分的不具有包衣剂聚集体的微胶囊化肠溶双氯酚酸的咀嚼片剂的消化耐受性和有效性。

[0340] 方法:前瞻性、开放性、多中心试验。具有急性肌肉关节病理且对 NSAID 具有胃不耐受史的门诊患者。指定用可咀嚼双氯酚酸 50mg,一天 1-3 次,治疗 7 至 14 天。相对于以前使用的 NSAID 评价耐受性。利用关于患者一般印象 (General Patient Impression,PGI) 和视觉模拟疼痛评分 (VAS) 的调查表评价有效性。

[0341] 结果:评价了 54 名患者。平均年龄是 53 岁。共计 78% 的患者接受 150mg/天和 22%

接受 100mg/天。平均治疗时间是 10.35 ± 2.84 天。患者表现出良好的耐受性。在 5.55% 的治疗患者中观察到不良胃事件。根据 PGI 调查表, 92.45% 的患者提到通过治疗疼痛好转。根据针对疼痛的 VAS, 基础值是 6.34 ± 1.49 , 治疗后的值是 2.01 ± 1.40 , $p < 0.01$ (根据 Student 检验)。在患者进行的对比分析中, 相对于以前使用的其它耐受性差的 NSAID, 88.68% 提及对咀嚼片剂形式的双氯酚酸这种新制剂具有更好的耐受性。

[0342] 结论: 包含 50mg 双氯酚酸钠的咀嚼片剂表现出方便的治疗有效性, 而且最重要的是胃不稳定患者 (以前对 NSAID 不耐受) 的耐受性, 得益于在组合物中存在根据本发明生产的肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠, 其可以被咀嚼而不会失去其性质。

[0343] 用双氯酚酸、双氯酚酸钾和双氯酚酸吡咯烷乙醇盐的肠溶微胶囊制备类似的咀嚼片剂。

[0344] 实施例 XV--- 由包含双氯酚酸钠的具有均质组成的肠溶微胶囊制备缓释微胶囊

[0345] 根据以下顺序, 将 100 克的根据上面实施例 IV 生产的在 pH6.8 或更高的 pH 下快速释放的双氯酚酸钠的肠溶微胶囊转化成缓释微胶囊:

[0346] a) 在以下操作条件下, 利用 47 克包含乙酸三乙酯 (1.0%)、滑石 (1.6%) 和 B 型甲基丙烯酸铵共聚物 ((Eudragit® RS) (6.36%) 的醇-水 (95/5%) 悬浮液, 在 Vector 设备型号 MFL.01 (Vector 微流化床干燥器, 型号 MFL.01) 中缓慢喷雾包衣 2 小时:

[0347] -- 入口温度 (悬浮液入口温度) 35°C

[0348] -- 产品温度 (微胶囊床的温度) $25-30^{\circ}\text{C}$

[0349] -- 喷嘴空气 (雾化气压) 8.5psi

[0350] -- 泵速 (喷射泵的转速) 10-17rpm

[0351] -- 空气流量 (空气流量) 70LPM (升每分钟)

[0352] b) 将包衣和分离的微胶囊在强制性空气循环干燥室中于 40°C 下放置 24 小时。

[0353] c) 最终在密闭容器中对其进行包装。

[0354] 分析显示在盐酸介质中处理 1 个半小时 (装置 USP, 2 型 (旋转器), 100rpm, 37°C) 之后, 在 pH6.8 下 (在磷酸三钠缓冲液中, 100rpm, 37°C) 微胶囊释放: 在 2 小时内高达其所包含的双氯酚酸钠的 40%, 在 4 小时内高达其含量的 70%, 在 6 小时内高于其含量的 80%。

[0355] 实施例 XVI--- 制备包含 100mg 缓释肠溶微胶囊形式的双氯酚酸钠和 20mg 微丸形式的奥美拉唑的口服多颗粒胶囊

[0356] 按照实施例 VI, 通过加入 100mg 根据实施例 XV 生产的缓释微胶囊形式的双氯酚酸钠制备 2000 个胶囊。

[0357] 经过分析, 胶囊显示在 pH6.8 下其释放: a) 在两个小时内不小于其所包含的双氯酚酸钠的 40%; b) 在四个小时内, 释放的百分比高于 70% 但小于 90%; c) 在六个小时内, 在三个批次中, 释放的百分比高于 80%。

[0358] 实施例 XVII--- 制备包含 100mg 缓释微胶囊形式的双氯酚酸钠的多颗粒咀嚼片剂

[0359] 按照实施例 XIV 中描述的方法利用根据实施例 XV 制备的缓释微胶囊生产三个批次的 2000 片的包含 100mg 缓释微胶囊形式的双氯酚酸钠的咀嚼片剂。

[0360] 在二、四和八小时之后双氯酚酸钠在 pH6.8 下的释放百分比类似于实施例 XVI 中所示的释放百分比。