

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/16

A61P 9/10



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99811029.9

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1178650C

[22] 申请日 1999.9.17 [21] 申请号 99811029.9

[30] 优先权

[32] 1998.9.18 [33] DE [31] 19842753.0

[86] 国际申请 PCT/EP1999/006882 1999.9.17

[87] 国际公布 WO2000/016748 德 2000.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.16

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 V·-R·卡尼坎蒂 R·鲁普

E·布伦德尔 C·维瑟曼

E·钱特赖尼

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗 宏 邵 红

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 搅动非依赖性多元缓释药物制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及可口服给药的具有搅动非依赖性控制释放活性化合物的多元缓释剂型以及使用选择的可浸蚀性亲水聚合物(HPC)制备它们的方法且将含活性化合物的聚合物颗粒的最大尺寸限定为 $\leq 3\text{mm}$ 。

ISSN 1008-4274

1. 可口服给药的具有搅动非依赖性控释特性的多元缓释剂型的制备方法，其特征在于以占活性化合物-聚合物混合物 40 - 95 重量%和摩尔取代度至少为 3 的具有 250 000 - 1 000 000 平均分子量的亲水性聚合物羟丙基纤维素作为缓释浸蚀性物质与至少一种药物活性化合物混合并经由出口温度为 100-180℃的挤压机将这种活性化合物-聚合物混合物转化成具有 0.2 - 3.0mm 直径的小颗粒，然后按照有效剂量将这些颗粒填入胶囊。

2. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于羟丙基纤维素的使用量为 45 - 90 重量%。

3. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于使用具有 350 000 - 1 000 000 平均分子量的羟丙基纤维素。

4. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于将所述的活性化合物-聚合物混合物转化成具有 0.5 - 2mm 最大直径的小颗粒。

5. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于通过熔融挤压和制粒来生产活性化合物-聚合物混合物的颗粒。

6. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于将所述的活性化合物-聚合物混合物颗粒另外进行涂布。

7. 根据权利要求 1 所述的制剂的制备方法，其特征在于活性成分是硝苯地平。

8. 由权利要求 1 所述方法制备的活性化合物-聚合物混合物颗粒在制备胶囊形式的成品药剂中的用途。

9. 胶囊剂型的可口服给药的具有搅动非依赖性控释特性的多元缓释剂型，包含有效剂量的直径为 0.2 - 3.0mm 的小颗粒，包含占活性化合物-聚合物混合物 40 - 95 重量%和摩尔取代度至少为 3 的具有 250 000 - 1 000 000 平均分子量的羟基丙基纤维素聚合物和药物活性化合物的混合物。

## 搅动非依赖性多元缓释药物制剂及其制备方法

### 技术领域

5 本发明涉及可口服给药的具有控制和搅动非依赖性释放特性的多元 (Multiple - Unit) 缓释剂型以及使用选择的易受浸蚀的亲水性聚合物制备它们的方法。

### 背景技术

10 对于许多药剂来说, 需要确保在每天给药一次后受控长期持续和均匀地释放活性化合物。在这种方式中, 可以在相对较长的期限内维持所需的血药浓度没有较大的改变且由此药剂的安全性和患者的顺应性会得到增加。以这种方式在确定的期限内释放活性化合物的制剂称作缓释制剂。用于生产它们的各种技术已经公知。

15 在通常的情况下, 将在聚合物基质和某些药物赋形剂中含有活性化合物的单元骨架片用于该目的。所述的聚合物可以是亲水性聚合物或疏水性聚合物或其混合物。同时, 含有亲水性聚合物的骨架片已经非常普及, 这是因为它们比较低廉、无毒性、易于用常规设备加工等。

另一种方法是用缓冲或 pH-依赖性涂层对剂型进行涂布, 这些涂层用于确保所述剂型在胃肠道的某些区域控制释放。

20 当浸蚀性骨架片对机械应力、特别是流体应力敏感时, pH-控制性制剂对胃肠道内的 pH 变化敏感。当所述片剂通过胃肠道运动时, pH 和机械应力会改变, 特别是依赖于胃和消化道充盈的性质和量。将活性化合物释放的依赖性称作“搅动依赖性” (Agitationsabhängigkeit) 或“食物作用”。可以观察到大多数缓释制剂的释放比例依赖于食物摄入量且由此发生不同的作用分布, 这取决于是在进餐前、进餐过程中还是在进餐后服药。

30 已经进行了大量尝试来排除这种“食物作用”的不需要的变化性或将它降低到最低限度。对于防浸蚀制剂来说, 已经描述了基本上是搅动非依赖性的单元系统, 然而, 它在技术上非常复杂且由此不实用 (参见 W. D. Lindner 等 Farm., 51 (1996) 263)。作为搅动非依赖性制剂的另一种可能性, 已经描述了单元渗透泵系统且在某些情况中已经成功销售。此处, 将活性化合物通过室的通道或孔向外挤压,

其中所述的挤压力通过使以渗透方式控制吸水的聚合物膨胀而产生（参见美国专利 4 449 983、美国专利 4 203 400 和美国专利 4 327 725）。

5 迄今提出和使用的搅动依赖性缓释制剂的问题和缺点是公知的且特别记载在 EP 0 425 298.A2 的说明书中。根据该申请，它尝试用含有难溶性聚合物的不同涂层来实现成盐活性化合物的搅动非依赖性。该方法的缺陷同样是技术复杂工艺的确定和实际上仅可以使用某些成盐且由此是易溶的活性化合物。

与诸如片剂这样的所谓的单元制剂相反，将由例如包含在胶囊中的许多小颗粒例如丸粒、颗粒、微片或晶粒组成的那些制剂命名为多元制剂。在胃肠道中，这些颗粒彼此独立存在。这类多元制剂比单元制剂具有许多优点。它们可为活性化合物提供更为均匀的吸收并为个体之间和个体内提供较小的药代动力学分布波动。此外，例如，由此可以将不同的活性化合物和剂量简单填入胶囊。因此，这些制剂适于  
15 不同的医疗需求而不需较大的支出。

#### 发明内容

可以观察到本发明的目的是制备可得到的搅动非依赖性多元缓释制剂即不受食物作用干扰的制剂，可以按照简便的方式生产所有类型活性化合物、特别是难溶性活性化合物的这类制剂。

20 本发明的多元缓释制剂是在使用 II 型仪器进行的 USP 桨式试验中在 4-14 小时内、优选 6-12 小时内释放相对于所述制剂中活性化合物总量的 80% 的活性化合物的制剂。

本发明的搅动非依赖性制剂是在使用 900ml 释放介质、pH 为 6.8、搅拌速度为 50rpm 和 150rpm 的 USP XXII 桨式试验中具有±10% 最大  
25 释放差异、优选±5% 的那些制剂。

根据公开出版物 B. Abrahamsson 等的 Eur. J. Pharm. Sci., 46 (1998) 69 来选择 USP 桨式试验的搅拌速度，根据这一搅拌速度，例如可以将片剂在胃肠道中的机械应力与相应于桨式试验中达到约 150rpm 的搅拌运动的条件进行比较。

30 可以按照本发明实现这一目的，即

(a) 所用的亲水性聚合物是羟丙基纤维素 (HPC)，它具有的平均分子量为 250 000-1 200 000、优选 350 000-1 150 000；作为

缓释浸蚀性物质加入，其用量为活性化合物-聚合物混合物的 40-95 %重量%、优选 45-90 重量%且摩尔取代度为 $\geq 3$ ；和

(b) 将活性化合物-聚合物混合物转化成具有 0.2-3.0mm、优选 0.5-2mm 最大直径的小颗粒诸如丸粒、颗粒或微片，

5 还可以使用具有 700 000-1 200 000、优选 850 000-1 150 000 平均分子量的 HPC。

在此处将最大直径理解为颗粒的最大纵向尺寸的含义；按照本发明，它是 0.2-3mm。

如果需要，可以涂布微粒且还可以进一步加入常用的药物赋形剂。

10 可以按照简便方式生产和给予作为多元缓释剂型的所需剂型中（例如硬胶囊中）或作为小药囊中的这些缓释微粒或将它们改变成片剂，这些片剂在给药后再次立即分解成微粒且由此具有多元剂型的特性。

根据现有技术知识，作为选择上述易受浸蚀的亲水性聚合物 HPC 并同时含活性化合物的聚合物颗粒的最大尺寸限定到最高为 3mm 直径的结果，可以生产搅动非依赖性缓释制剂，这并非显而易见。更确切地说，预计易受浸蚀的亲水性聚合物尤其表现出特别强有力的搅动作用或食物作用。例如，已知具有 9 或 10mm 直径、含有 HPC 或 HPMC（羟丙基甲基纤维素）作为亲水性聚合物的含硝苯地平的骨架片是强力搅动依赖性的并表现出较强的食物作用（参见 Adalat CC<sup>®</sup>；EP 0 299 211 和 B. Abrahamsson 等 J. Controlled Rel., 52 (1998) 301）。

20 另一方面，用于口服给药的微片已经公知且已经描述了一段时间（参见 Colombo 等 Acta Technol. Legis. med. 1992, 3 (3), 137）。然而，目前还不了解具有最大直径为 3mm 的本发明颗粒是搅动非依赖性缓释制剂。

25 为了实现本发明的目的，混合成分 a) 和 b) 是必要的。某些使用微浸蚀性片剂的实验表现出显著的搅动依赖性，其中所述的微浸蚀片含有硝苯地平作为活性化合物并具有 2mm 直径且含有羟乙基纤维素（HEC）和羟丙基甲基纤维素（PHMC）的混合物作为可浸蚀的聚合物。

30 已经令人意外地发现：作为选择易受浸蚀的亲水性聚合物 HPC 并将所用微粒的大小减小到最大为 3mm 直径的合并结果，可以以简便而有效的方式获得搅动非依赖性多元缓释制剂。

根据指定试验，本发明的制剂实际上没有表现出食物依赖性。

按照常用方法可以生产所用的丸粒、颗粒、微片或晶粒。除常规配制方法外，其中将 HPC 与活性化合物且如果需要进一步用水或有机溶剂与赋形剂一起制粒，还可以有利地使用熔体挤出法。这类熔体挤出法已经公知了很长时间。在更近期的专利文献中还提出了这种熔点挤出法的改变方法（参见 DE 195 04 831.8, EP 240 904, US-PS 5 456 5 923, EP 544 144 且特别是 WO 96/25149）。

与本发明所用的方法相比，目前已知的许多熔点挤出法存在许多缺陷。因此，为了生产挤出物，通常使用至少两种聚合物例如水溶性聚合物和不溶于水的聚合物。由于添加增塑剂或其它赋形剂的必要性，所以赋形剂/药物的比例可以受到不利影响，使得最终的产品体积非常庞大且昂贵。根据本发明，甚至通过使所需活性化合物与 HPC 10 简单混合和挤压，就可以获得搅动和食物非依赖性制剂。

如果需要，当然也可以在本发明的多元缓释制剂中使用另外的赋形剂、例如硬脂酸镁或防止颗粒彼此粘连的涂膜或漆。然而，这些赋形剂对属于搅动非依赖性的本发明制剂的缓释作用没有直接的影响 15 或没有食物作用。

对于微片的制备来说，除主要聚合物 HPC 外，还能够使用亲水性和不溶于水的聚合物例如聚甲基丙烯酸酯类。一个实例是公知的氨溶甲基丙烯酸酯 B 型共聚物（Eudragit®RS P0）。

20 本发明还涉及用于生产多元缓释剂型的方法，其特征在于将至少一种治疗活性物质和具有 250 000 - 1 200 000 平均 MW 的作为亲水性热塑性而药物上可接受的聚合物的 HPC 以及如果合适与不产生缓释作用的另外的常用药物赋形剂混合、制粒并压片或混合、挤压并制粒以便得到具有最大颗粒直径为 3mm 的颗粒且然后将这些颗粒转化成合适 25 的口服给药剂型。

在这种挤压方法中，将治疗活性药物和聚合物不经过预先混合同时输送或在预先混合后作为混合物输送入已经预先加热至聚合物和药物不被降解的温度的常用挤压机、优选双螺杆挤压机中。此处所述挤压机出口的温度范围在 50 - 220℃、优选 80 - 210℃且特别是 100 30 - 180℃。在产品进入挤压机的入口处，温度在 25℃左右。在挤压机中间区域的温度在挤压机的产品入口温度与挤压机的出口温度之间。

均匀混合物在通过挤压机过程中软化并在通过装有至少一个具有约 0.2 - 3.0mm、优选 0.5 - 2.0mm 确定直径的口的平板的端部被压制。在挤压的条状物从挤压机口出现时，它们仍然是柔软的且在室温下快速成为固体。在它们出现后直接将它们切成具有约 0.2 - 3mm、优选 0.5 - 2mm 颗粒直径的颗粒。另一方面，将挤压的条状物立即（流线上）制粒（例如水环制粒法或水下制粒法或空气制粒法）或立即切成片状。优选空气制粒法。直接将获得的挤压物填入硬胶囊。作为一个特殊的实施方案，已经证实在将所获得的挤压物填入胶囊前，另外有利地可优选使用不溶于水而可透过水和非胶凝化的聚合物涂布所获得的挤压物。

本发明的缓释剂型对胃肠道中的机械应力或流体应力不敏感；活性化合物的释放比例由此并不依赖于产物与之接触产生的机械应力和流体压力且与胃的填充程度无关。缓释剂型由此不表现出食物作用。

用常规的赋形剂（例如微晶纤维素 Ac-Di-Sol<sup>®</sup>等）可以将涂布的挤压物压制成片剂。这些片剂在给药后快速分解，使得所述片剂具有多元剂型的特性。

还可以使用公知的压片工艺生产本发明的制剂，其中例如按照公知的方式将所述组分制粒、制成可滑动的并压制直径 $\leq 3\text{mm}$ 、优选 $\leq 2\text{mm}$ 的微片。

与现有技术的制剂相反，如上所述，通过联合使用 a) 所用的聚合物 HPC 和 b) 最大直径在本发明中获得搅动非依赖性的缓慢释放，而仅将涂层用于防止剂型粘连。

所用的活性化合物可以是任意所需的可口服给药的药物，例如抗感染药、循环药、抗真菌药、抗抑郁药、抗痴呆药、镇癫痫药、消炎药、止痛药、止喘药、抗血栓形成药、抗肿瘤药、抗疟药、非类固醇消炎药（NSAID）、利尿药、抗心律失常药、降血糖药、ACE 抑制剂、镇静药、减充血剂、抗组胺药或降血脂药。将血脂药特别可以是 Apo B 抑制剂或 MTP 抑制剂。特别关注的是 EP 705 831 的 Apo B 抑制剂，将其作为参考文献特别引入本文。极为关注的是物质 2-环戊基-2-[4-(2,4-二甲基-吡啶并[2,3-b]吡啉-9-基-甲基)-苯基]-N-(2-羟基-1-苯基-乙基)乙酰胺。为了本发明的目的，仅混入那些在所述温度和

加工条件下不分解的药物。每剂量单位所给予的活性化合物的量可以根据药物的性质和释放比例来改变。已经证实有利的是使用 0.8-10 重量份、优选 1-5 重量份的胶凝聚合物与 1 重量份的活性化合物。

与目前公知的技术相反，仅需要单一聚合物来达到本发明的缓释目的。所需的释放比例通过改变生产参数来获得。例如，药物的释放比例受到终产品中的药物浓度的影响或受到挤压加工参数的影响诸如螺杆几何形状、挤压速率、挤压温度、挤压物的直径和表面积、聚合物的粘度和分子量等。

如上所述，还可以使用通常用于生产药理学上的固体剂型且公知来自文献中的另外的常用赋形剂。然而，这些赋形剂中的任何一种均不是显著影响药物的所需延缓释放和本发明的搅动非依赖性所必需的。这些赋形剂当然仅用于使加工方法更为灵活。

例如，视需要而定地可以用 pH-非依赖性含水分散体诸如乙基纤维素分散液（例如 FMC 的 Aquacoat EC 30 商标）或聚（丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯）2:1（例如 Röhm Pharma 的 Eudragit NE 30D 商标）涂布挤压物或微片。此外，可以使用诸如柠檬酸三乙酯或 Tween 20 这样的增塑剂以便涂膜在储存过程中不易碎。另外可以将硬脂酸镁混入涂布用混悬液作为防粘剂。HPMC 用作孔形成剂。除在给药后第一个 1-2 小时过程中可以出现释放开始延缓（落后时间）外，涂层基本上对释放比例没有影响。

可以提及的用于微片和挤压物的典型涂布混悬液是：（所有数据均按重量百分比计）

A. 30-60%（优选 40%）的 Eudragit<sup>®</sup> NE 30D 分散液；3-10%（优选 5%）的 HPMC 3 cP；0.05-0.5%（优选 0.1%）的 Tween 20；1-7.5%（优选 2.5%）的硬脂酸镁和加至 100% 的完全去离子化水。

B. 15-30%（优选 25%）的 Aquacoat<sup>®</sup> EC 30D 分散液；3-10%（优选 4-5%）的 HPMC 15 cP；0.5-4%（优选 2%）的柠檬酸三乙酯和加至 100% 的完全去离子化水。

例如，通过首先分别将 HPMC 和增塑剂溶于水且然后使它们与成膜剂的分散液混合来制备涂层混悬液。在有硬脂酸镁存在的情况下，在加入 Eudragit NE 30D 分散液之前将它分散在 HPMC 和增塑剂的水溶液中。

可以按照常规方法将本发明活性化合物-聚合物混合物的任意涂布的颗粒诸如丸粒、颗粒、微片或晶粒填入胶囊、压制成片剂或进一步加工成其它公知的给药剂型或成品药剂。

通过下列实施例来更具体地解释本发明。

#### 5 桨式搅拌对活性化合物释放的影响

在 USP XXII 桨式试验中研究活性化合物在一段时间内从本发明实施例 16 和 17 中的释放和从对比实施例 A 中的释放。此处可以观察到在实施例 16 和 17 中在 50 和 150 转/分钟 (rpm) 下和 14 小时期限内活性化合物以最高达 5% 的比例逐步释放出来 (即达到完全释放), 而对比实施例 A 的释放区别在于释放比例最高达 50%。

#### 10 对比实施例 A

将 19.4 重量份的羟丙基甲基纤维素 (粘度 100 000cP, 2208 型) 和 45.3 重量份的羟乙基纤维素 (粘度 15 000cP) 与硝苯地平 (30 重量份) 和粘度为 <10cP 的羟丙基纤维素 (2 重量份) 的水混悬液一起制粒。用硬脂酸镁将获得的颗粒制成易滑动的并压制成 2mm 的 6.4mg 的微片。按照常规方式用 Eudragit NE 30D 的含水分散液、硬脂酸镁、Tween<sup>®</sup>、羟丙基甲基纤维素 3cP 和水涂布所述的微片。给每 kg 微片上喷涂 0.6kg 的涂层混悬液 A。给含有等同的 30mg 硝苯地平的一些涂层微片包囊。

#### 20 具体实施方式

##### 操作实施例

##### 实施例 1

将 3kg 药物硝苯地平与 7kg 高粘度 HPC (MW 400 000, 来自 Nippon Soda, Japan) 混合。在带有具有 2mm 直径的 2 个出口的双螺杆挤压机中加工该混合物。在口温为 150℃ 时挤压所述物质。将挤压机缸瓶中各种亚单元的温度调节至至少约低于出口温度 10℃ 的温度。将挤压物切成约 2mm 长的柱形并在流化床涂布设备中进行涂布。给每 kg 挤压物上喷涂 0.6kg 的涂布混悬液 A。在常规条件下进行这种涂布过程。

##### 实施例 2

30 类似于实施例 1, 不过将 2kg 硝苯地平与 8kg 相同类型的聚合物混合。

##### 实施例 3

类似于实施例 1, 不过出口温度为 160℃.

实施例 4

类似于实施例 1, 不过出口直径为 1.4mm.

实施例 5

- 5 类似于实施例 1, 不过出口直径为 0.8mm.

实施例 6

类似于实施例 1, 不过首先将挤压的条状物切成约 3mm 长的柱形.

实施例 7

类似于实施例 1, 不过不涂布, 切成约 2mm 长的柱体.

- 10 实施例 8

类似于实施例 1, 不过出口温度为 140℃.

实施例 9

类似于实施例 1, 不过所用的聚合物是具有约 850 000 平均分子量的 HPC (Hercules, USA).

- 15 实施例 10

类似于实施例 1, 不过所用的聚合物是具有约 1 000 000 平均分子量的 HPC (Hercules, USA).

实施例 11

类似于实施例 1, 不过所用的药物是尼索的平.

- 20 实施例 12

类似于实施例 1, 不过所用的药物是尼莫地平、使用 HPC (MW 400 000, 来自 Nippon Soda, Japan) 且出口温度为 110℃.

实施例 13

- 25 使用商购的挤压和制粒设备在相同的挤压条件下挤压与实施例 1 相同的组合物且然后立即通过水循环法将它们制粒并干燥。所得的挤压物呈轻度环形且结果是更易于加工。

实施例 14

- 30 使用商购的具有 40 × 0.8mm 或 36 × 1.3mm 钻孔的出口板的挤压设备挤压与实施例 1 相同的组合物且然后立即在流线上将它们制粒并通过空气制粒法干燥。所得的挤压物更易于加工。如实施例 1 中所述涂布颗粒。

实施例 15

通过带有具有 1mm 直径的出口的挤压机挤压与实施例 1 相同的混合物并通过用水喷雾来冷却挤压出的条状物且立即将它们制粒并干燥。如实施例 1 中所述进一步加工所获得的挤压物。

#### 实施例 16

5 将 250 份（按重量计）的羟丙基纤维素（MW 1 000 000；粘度 1500 - 3 000cP（1% w/v；25℃））与硝苯地平（30 份）和羟丙基纤维素（2 份）的水混悬液一起制粒。用硬脂酸镁（1.5 份）将所得的颗粒制成可滑动的并压制成 2mm 的 6.5mg 的微片。按照常规方式用  
10 Eudragit NE 30D 的含水分散液、硬脂酸镁、Tween<sup>®</sup>、羟丙基甲基纤维素 3cP 和水涂布所述的微片。给每 kg 微片上喷涂 0.6kg 的涂层混悬液 A。给含有等同的 30mg 硝苯地平的一些涂层微片包囊。

#### 实施例 17

将相应于实施例 16 的羟丙基纤维素（42.6 份）与 Eudragit<sup>®</sup>RS P0（40.8 份）混合并与硝苯地平（30 份）和粘度为 <10cP 的羟丙基纤维素（2 份）的水混悬液一起制粒。将所得颗粒能够与硬脂酸镁（1.5  
15 份）彼此产生滑动并压制成 2mm 的 6.5mg 微片。与实施例 16 类似涂布所述微片（2mm 直径）。

#### 实施例 18

20 将 1kg 的 2-环戊基-2-[4-(2,4-二甲基-吡啶并[2,3-b]吡啶-9-基-甲基)-苯基]-N-(2-羟基-1-苯基-乙基)乙酰胺与 2kg 的 HPC（MW 250 000 - 400 000, Nippon Soda, Japan）混合。在带有具有 2mm 直径的 2 个出口的双螺杆挤压机中加工该混合物。在口温为 215℃ 时挤压所述物质。与实施例 1 类似，将挤压物切成约 2mm 长的柱形并在流化床涂布设备中进行涂布。

25 如果不另外特别说明，始终应将本申请中的术语“份”理解为“重量份”的含义。