



(12)发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89109394.X

[51] Int.Cl⁵

A61K 9/18

(43) 公开日 1990年8月8日

[22]申请日 89.12.19

[30]优先权

[32]88.12.20 [33]NL [31]88202983.8

[71]申请人 吉斯特·布罗卡得斯股份有限公司

地址 荷兰戴福特

[72]发明人 简·威兼姆·哥罗根狄尔

安多杜斯·沃克

亨得垂克斯·阿得让斯戈杜斯·得郎

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 唐 跃

A61K 9/22

说明书页数: 10 附图页数: 3

[54]发明名称 用于多粒控释口服配方的颗粒

[57]摘要

本发明提供了用于多粒控释口服配方的颗粒,该配方包含用耐酸和/或限制释放的化合物进行了固体分散的生物活性物质,固体分散体与水不溶性载体颗粒相混合,本发明还提供了含有上述颗粒的制剂。较好的生物活性物质有皮质甾类,非甾体抗炎药和铋类化合物。较可取的颗粒粒径大小为小于1mm。

下
△
▽

权 利 要 求 书

1. 基于固体分散的概念, 制备用于多粒控释口服配方的颗粒的方法, 其中包含使用熔融, 溶剂或熔融-溶剂相结的方法, 使生物活性物质在耐酸或限制释放的物质中进行分散, 其特点是在分散体固化之前, 使之与水不溶性载体颗粒相混合, 随后按照本领域中熟知的粒化方法对混合物作进一步加工。

2. 用于多粒控释口服配方的颗粒, 该配方包含用耐酸和/或限制释放的化合物进行了固体分散的生物活性物质, 其特点为固体分散体是与水不溶性载体颗粒相混合的。

3. 权利要求 2 中的颗粒, 其特点为颗粒中的生物活性物质是皮质甾类。

4. 权利要求 3 中的颗粒, 其特点为皮质甾类是二丙酸氯地米松。

5. 权利要求 2 中的颗粒, 其特点为生物活性物质是非甾体抗炎药。

6. 权利要求 5 中的颗粒, 其特点为抗炎药是 5-或 4-氨基-水杨酸或其衍生物。

7. 权利要求 2 中的颗粒, 其特点为生物活性物质是铋类化合物。

8. 权利要求 7 中的颗粒, 其特点为铋类化合物是胶体状次柠檬酸铋。

9. 权利要求 2-8 中任何一种颗粒, 其特点为耐酸化合物是

E U D R A G I T - S .

1 0 . 权利要求 2 - 8 中任何一种颗粒, 其特点为限制释放的化合物是 E U D R A G I T - R S .

1 1 . 权利要求 2 - 1 0 中任何一种颗粒, 其特点为水不溶性载体是微晶纤维素。

1 2 . 权利要求 2 - 1 1 中任何一种颗粒, 其特点为颗粒的平均粒径为 0 . 1 - 2 m m .

1 3 . 含有权利要求 2 - 1 2 中任何一种颗粒的多粒控释口服配方。

1 4 . 权利要求 1 3 中的多粒控释口服配方, 其特点为它是片剂。

用于多粒控释口服配方的颗粒

本发明涉及用于多粒控释口服配方的颗粒，该配方中含有生物活性物质，并以肠道的预定部位，特别是肠道的下部作为靶部位；本发明涉及含有上述颗粒的口服配方。

当口服配方（以单一的单位或多粒的形式存在）中的活性成份是以肠道为靶器官时，通常用单层或多层耐酸和/或缓释的包衣剂对其进行包衣。目前已知有相当数量的物质及其混合物可用于这种包衣。《欧洲专利申请0040590》中描述了使用含有耐酸聚合物及水不溶性聚合物的包衣剂，对含有治疗活性物质的核进行单层包衣。《美国专利3,431,338》中则描述了多层包衣，其中包有药物的核依次用酸性耐碱物质，水溶性物质（作中间层）及碱性耐酸物质（作外层）进行包衣，实际上，包衣制品通常是不可靠的，此外它们制备也很麻烦。因此有必要改进肠道药物的定位性。

进一步的改进是采用将活性成份以固体分散的形式分散在缓释物质中的方法来代替用缓释物质对活性成份包衣的作法。与简单的机械混合有明显的区别。固体分散被规定为：一种或多种活性成份以固体的形式通过熔融，溶剂或熔融—溶剂结合的方法，在一个惰性赋形剂中的分散（见J·L·Ford, Pharm Acta Helv·67·1986, 69中的描述）。固体分散的概念是由K·Sekiguck和N·Obi (Chem·Pharm·Bull·9, 1961, 866)提出的，它们应用这一概念将难溶于水的药物分散在一个水溶性的赋形剂中，从而提高了药物的生物利用度。

今为至的许多出版物仍然涉及这种增加释放的产品。但是人们也认识到相似的概念也可以应用到缓释产品上。《日本专利申请 (K o k a i) 61, 078, 733》给出了一个例子, 它揭示了一个欲使之在肠道中溶解的无定形固体制剂, 其包含 (a) 非甾体型的抗炎剂, 如消炎痛及 (b) 一种或多种依赖 P H 的高分子化合物, 如异丁烯酸和异丁烯酸甲酯的共聚物。该制剂的制作方法是: 将 (a) 和 (b) 溶于普通溶剂中, 除去溶剂, 精细粉碎形成的固体。仅仅使用那些符合所需大小的颗粒, 当然在此过程中有物质上的损失。另外, 当这些颗粒被进一步加工成片子时, 首先需对其进行粒化, 但这一过程存在着相反地影响固体分散的玻璃样 度的危险性, 从而有可能达不到其耐酸的目的。

增加释放型的固体分散体在水溶性载体颗粒 (如乳糖) 上的沉积以及在可溶于胃液的磷酸氢钙颗粒上的沉积, 已分别由 K . H . K i Kim 和 C . J . Jarowski (J . Pharm . Sci . 66, 1977 1536) 及 J . L . Ford 和 M . H . Rubinstein (Pharm . Acta . Helv . 55 1980 1) 提出。

耐酸型的固体分散体在水溶性惰性核物质 (蔗糖) 上的沉积, 已由 A . Hasegawa 等人 (Chem . pharm . Bull . 33, 1985 1615) 作了描述。这一方法涉及一个相对复杂的过程, 将固体分散体往水溶性的蔗糖核上喷雾包衣。为此需要一种特殊的装置。被包衣的蔗糖颗粒是球形的且很光滑, 如果没有粒化这一步骤, 不能将其压成片子。此外, 这个方法对限制释放型固体分散体 (不依赖 P H) 是不适用的。因为在胃的酸性环境下, 已允许这些固体分散体水扩散的发生, 这将使核溶解, 改变颗粒的形状, 并使得释放特性变得不可

预测和无法控制。

现已发现，水不溶性的载体颗粒没有上述缺点，还发现，通过将这种固体分散体与水不溶性载体颗粒混合，可以效率更高及更有效地制备用于多粒口服配方的颗粒（该配方中将耐酸或限制释放的化合物与生物活性化合物混合，使之成为固体分散体）。

当采用水不溶性载体颗粒时，在其固化前简单地将它们与分散体混合，而无需主动地将固体沉积在载体核上。待混合物全部固化后，根据本领域中熟知的方法将其粒化，这些方法包括振荡筛分或挤压。

根据本发明，制作过程是多样化的，因为其既要适用于耐酸性制剂，又要适用于缓释制剂。制作过程效率很高。因为在使水不溶性载体颗粒与分散体混合这一简单的步骤中，无需使用特殊的装置，并且由于颗粒形状不规则且呈多孔状，它们可立即被压成片子。

因此基于固体分散体的概念，本发明提供了一个用于多粒口服配方的颗粒的制备方法，包括使用熔融、溶剂或熔融—溶液结合的方法，将生物活性物质分散在耐酸或限制释放的物质中，其特点是在分散体固化之前，将其与水不溶性载体颗粒进行混合，随后用本领域中熟知的粒化方法对该混合物作进一步加工。

本发明还提供了用于多粒口服配方的颗粒，该配方含有用耐酸和/或限制释放的化合物进行了固体分散的生物活性物质，其特点为固体分散体是与水不溶性载体颗粒相混合的。

人们将会看到，任何生物活性物质均可混入本发明中用于多粒口服配方的颗粒，特别是那些对酸或消化酶敏感的化合物，如治疗用的多肽类以及那些与胃不相容的化合物，但是，本发明的主要申请内容在于那些局部作用于肠道的化合物，后者的实例有皮质甾类和非甾体

抗炎化合物，特别是二丙酸氯地米松也即（17，21—二丙酸氯地米松）和5—或4—氨基水杨酸或它们的衍生物。更多的例子是铋类化合物，特别是胶体的次柠檬酸铋。将会看到，根据本发明也可将两种或多种生物活性化合物混入配方中。

根据本发明，配方中所使用的耐酸或抑制释放的化合物可以是本领域中熟知的，用于此目的任何一种或几种化合物的混合物。已知的耐酸化合物的例子有聚异丁烯酸酯，尤其是那些已知的以 EUDRAGIT—J 和—S 为名的，邻苯二甲酸羟丙基纤维素，醋酸邻苯二甲酸纤维素，醋酸 1，2，4—苯三酸纤维素，邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯和紫胶。已发现 EUDRAGIT—S 是较好的耐酸化合物。

已知的限制释放的化合物例子有以 EUDRAGIT—RL，—RS 和—NE 为名的聚异丁烯酸酯，乙基纤维素和聚醋酸乙烯酯，脂肪酸，如硬脂酸，脂肪酸酯，如 PRECIROL，长链脂肪醇，如十六烷基，硬脂酰基，ceto stearyl 基和十四烷基醇，氢化植物油，如氢化蓖麻油及氢化棉子油，蜡，如封蜡以及经蒸馏的单甘油酯如单硬脂酸甘油酯。已发现 EUDRAGIT—RS 是较好的限制释放的化合物。

生物活性化合物在固体分散体中的百分比（W/W）依赖所用的组份，可在 0.01~99% 之间变化。当生物活性物质为皮质甾类如二丙酸氯地米松时，它在固体分散体中的百分数较好的是 0.1~40%，更可取的是 5~15%。当生物活性物质为非甾体抗炎化合物，如 5—或 4—氨基—水杨酸时，它在固体分散体中的百分比（W/W）较好的是 20~90%，更可取的是 50~80%。

为使生物活性物质能在耐酸或限制释放的物质中分散，需要使用有机或含水溶剂。

作为一种有机溶剂，二氯甲烷对甾族化合物（如二内酸氯地米松）在限制释放的物质中的分散是很有用的，现已发现。对于上述的族化合物在耐酸物质中的分散及非甾体抗炎化合物（如5-或4-氨基-水杨酸）在耐酸和限制释放的化合物中的分散来说，等量的乙醇和二氯甲烷的混合物是较好的溶剂。

业已发现，当使用含水溶剂使水溶性的生物活性化合物（如治疗用多肽）在耐酸或限制释放的化合物中进行分散时，含水聚合物分散剂作为含水溶剂是非常有效的。这类例子有聚甲基内烯酸酯含水分散剂，如EUDRAGIT-L-30-D，EUDRAGIT-RL-30-D，EUDRAGIT-RS-30-D和EUDRAGIT-NE-30，-4或-50D，亚微细粒乙基纤维素球的含水分散剂（AQUACOAT）和亚微细粒醋酸邻苯二甲酸纤维素球的含水分散剂（AQUATERIC）。

根据本发明，所使用的水不溶性载体（单一或结合的）的例子有粉末纤维素，微晶纤维素，淀粉，胶体状二氧化硅，膨润土，硅铝酸镁，和高岭土。业已发现，以AVICEL作为专利名称的微晶纤维素是较好的载体。

较好载体颗粒的平均粒径大小约是0.1mm，对于颗粒（包括载体及固体分散体）来讲，较为可取的平均粒径大小为0.1~2mm，~~更~~可取的是0.5~1.2mm。

根据本发明，颗粒可以混入本领域中已知的任何用于口服的制剂，这些制剂包括胶囊，胶囊，特别是片剂，它们也可任意地含有药

理学上可接受的赋形剂。

根据本发明，含有颗粒的片剂具有普通片剂所固有的实用优点，此外，它们还具有多粒组成的优点。在这种情况下它们能在胃中解，释放出颗粒，而这些颗粒小得足以使它们能够迅速和可靠地离开胃部。另外，根据本发明，含有上述颗粒的片剂可在少量水中崩解，变成一个均匀的可饮用的分散体。

由S·S·Davis等人在《GUT 1986 27 886—892》中的描述可知，多粒口服配方在胃中的排空方式与液体剂型相似，而与较大的单一个体物的排空方式不同。当肠转移时间大致与三种剂型的药物在禁食的或喂养的个体中的转移时间相等时，不能在胃中崩解的单一个体物的胃排空就显得慢而无规律性，这种现象在满胃时表现尤甚。因此，多粒剂型具有一种天生的优点，胜过单一个体物的片剂。

因此，本发明还提供了多粒控释的口服配方，特别是含有本发明中颗粒的片剂。

下例实例将说明本发明。

实例1

将100g耐酸的EUDRAGIT-S溶于240.5g二氯甲烷及240.5g乙醇(96%)的混合液中，然后将15g 17, 21-二丙酸氯地米松溶于上述EUDRAGIT-S溶液中在行星式混合器中(以60转/分运转)，将此溶液在5分钟内慢慢地加到385g水不溶性载体AVICEL PH 102中。该完全混合物在50℃下，1小时内进行部分干燥，至溶剂含量为10~15%，随后在孔径为1mm的振动筛上过筛，将所产生的颗粒在

50—60℃下再干燥12小时，达到恒重。这批将用于进一步加工的颗粒总重约为500克。该颗粒50g的体积为170ml。用气液色谱法(GLC)测定乙醇和二氯甲烷的残留量，分别为1.5%和0.015%。

该颗粒具有下列粒度分布：

颗粒大小	所占百分数
> 1000 μm	0.9
1000—800 μm	4.6
800—600 μm	19.4
600—400 μm	33.7
400—200 μm	29.4
< 200 μm	12.0

热分析证实固体分散体中的物质与用同浓度的17, 21—二丙酸氯地米松和EUDRAGIT—S的简单机械混合物是不同的。混合物在210℃时剧烈吸热，这是17, 21—二丙酸氯地米松的特性，而固体分散体在230℃以内无吸热现象。

经高压液相色谱法(HPLC)测定，颗粒中17, 21—二丙酸氯地米松的含量为3.0% w/w。

实例2

将各重28g的崩解辅助剂Kollidon—cl及Aice1PH102，加入到实例1中的500g颗粒中，并混合10分钟。随后加入51.5g润滑剂硬脂酸镁，并再混和2分钟。而后将其装到四面压片机中，制成直径7mm的四面片子，硬度为9—11Kp，在0.1N HCL, 37℃下崩解时间(成为颗粒)为3—5分钟。

每片重量112.3mg, 含有3mg 17, 21-二丙酸氯地米松及20mg EUDRAGIT-S.

按照《美国药典》21版的要求, 在37°C时, 于75转/分浆式搅拌器搅拌下, 测定该片剂的溶解率. 在400ml 0.1N HCL+2%聚乙二醇(cetomacrogol)1000(PH 1.3)的溶媒中, 放入一药片. 30分钟后分别加入45和50ml 20% Na₂PO₄·12H₂O. 并加水至500ml, 测定PH值, 并滴加少量4N NaOH或6N HCL, 精确调节, 使PH值升到6.5或7. 在不同时间内取样, 用高压液相色谱(HPLC)法测定17, 21-二丙酸氯地米松的量, 与标准液(6μg/ml 17, 21-二丙酸氯地米松溶于PH7.0磷酸盐缓冲液及2%聚乙二醇1000)对比. 结果清楚地表明释放是依赖于PH值的, 见图1所示.

实例3

将62.5g限制释放的化合物EUDRAGIT-RL溶于300g二氯甲烷中, 随后将7.5g 17, 21-二丙酸氯地米松溶于上述EUDRAGIT-RL沉淀. 将此溶液在5分钟内慢慢加到60转/分的行星式混合器中(内含180g AVICEL PH 102). 该完全混合物在50°C下, 于1小时内进行部分干燥, 至溶液含量为10-15%, 随后在孔径为1mm的振动筛上过筛. 将产生的颗粒在50-60°C下再干燥12小时, 至恒重约为250g. 该颗粒50g的体积为198ml. 用气液色谱法(GLC)测定乙醇和二氯甲烷的残留量, 为0.012%.

颗粒粒度分布如下:

颗粒大小	所占百分数
> 1000 μm	2.6
1000—800 μm	21.3
800—600 μm	30.2
600—400 μm	26.0
400—200 μm	14.9
< 200 μm	5.0

热分析证实固体分散体中的物质与用同浓度的17, 21—二丙酸氯地米松和EUDRAGIT—RS的简单机械混合物是不同的。混合物在210°C时剧烈吸热, 这是17, 21—二丙酸氯地米松的特性, 而固体分散体在230°C以内无收烈现象。

经HPLC测定, 颗粒中17, 21—二丙酸氯地米松的含量为2.75% W/W。

实例4

将各重12.5g的崩解辅助剂KOLLIDON—CL及AVICEL PH 102, 加入到222.5g实例3的颗粒中并混合10分钟, 随后加入2.5g的润滑剂硬脂酸镁, 并再混合2分钟, 随后将其装填到四面压片机中, 制成直径为7mm的四面片子, 硬度为6—7KP, 在0.1N HCL中, 37°C时崩解成为颗粒时间为3—5分钟, 每片重量为117mg, 含有3mg 17, —21—二丙酸氯地米松及26mg EUDRAGIT—RL。

在400ml烧杯中, 加入300ml (PH7) 磷酸盐缓冲剂及1%聚乙二醇1000, 在此烧杯中测定该片剂的溶解率, 电镜视

拌速率为600转/分。在不同时间内取样，用HPLC法测定17, 21-二丙酸氯地米松的含量，与标准液(6 μ g/ml 17, 21-二丙酸氯地米松溶于PH 7磷酸盐缓冲液及1%聚乙二醇1000)对比。结果清楚地表明为缓释，见图2所示。

实例5

将75g限制释放的乙基纤维素及75g氢化蓖麻油溶于1175g二氯甲烷中。随后将500g 5-氨基水杨酸分散在上述溶液中，将该分散体在2分钟内加到60转/分的行星式混合器中(内含450g非水溶性载体粉状纤维素)。随后将此完全混合物过筛(孔径1.0mm)。所得颗粒在50-60℃干燥12小时至恒重。

按照《美国药典》21版的要求，在37℃时，于100转/分桨式搅拌机搅拌下，测定该片剂的溶解率。将555mg颗粒加到1000ml(PH 7.5)磷酸盐缓冲液中，该缓冲液中含有0.1% PLURONIC F68。在12小时内，用装备有连续式流动采样系统的分光光度计，在326nm处测定吸光值。按照标准液(260 μ g/ml 5-氨基水杨酸于PH 7.5磷酸盐缓冲液中，内含0.1% PLURONIC F68)的吸光值，计算5-氨基水杨酸的含量。

结果清楚地表明颗粒系缓释，见图3所示。

图.1

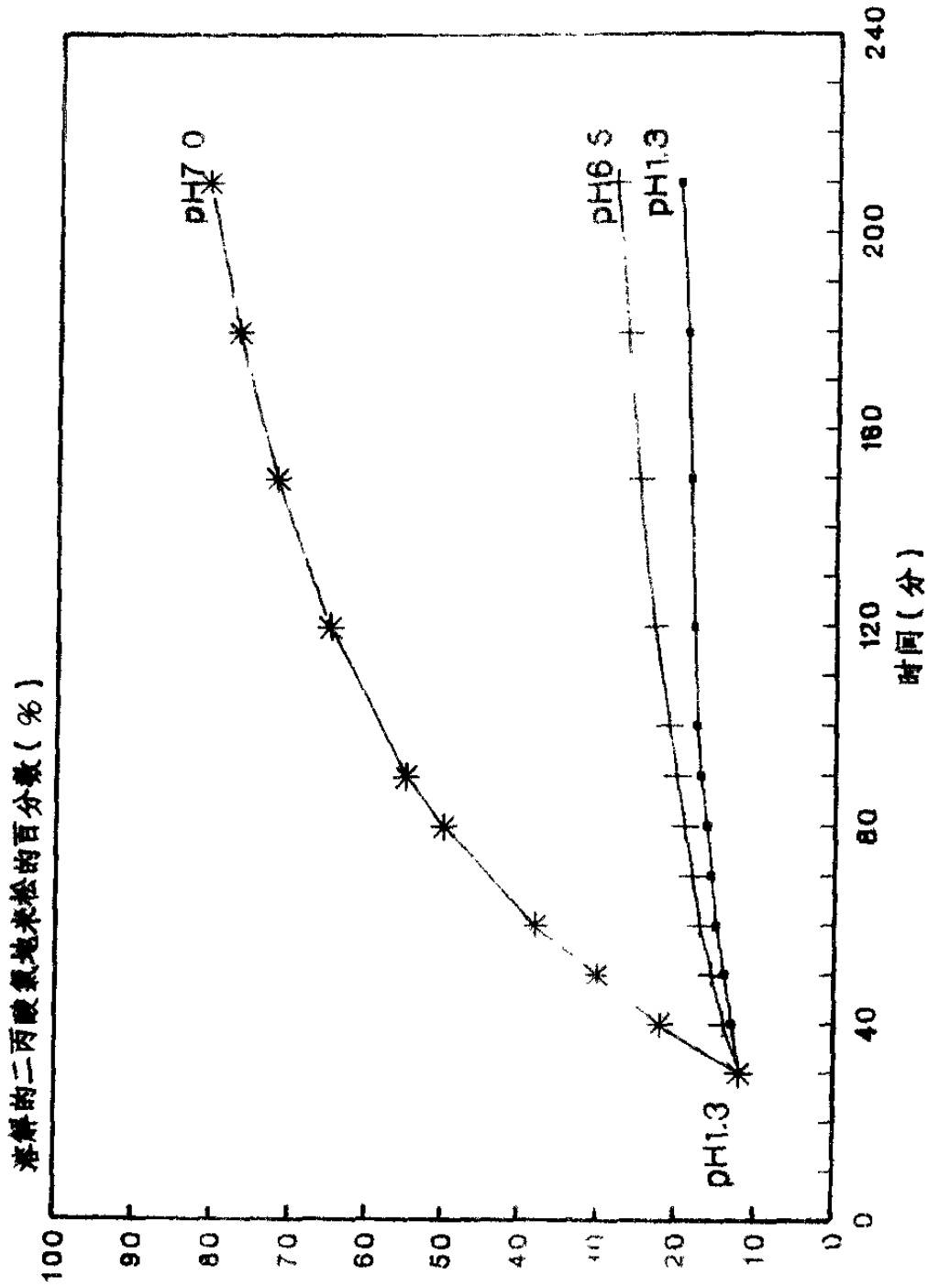


图. 2

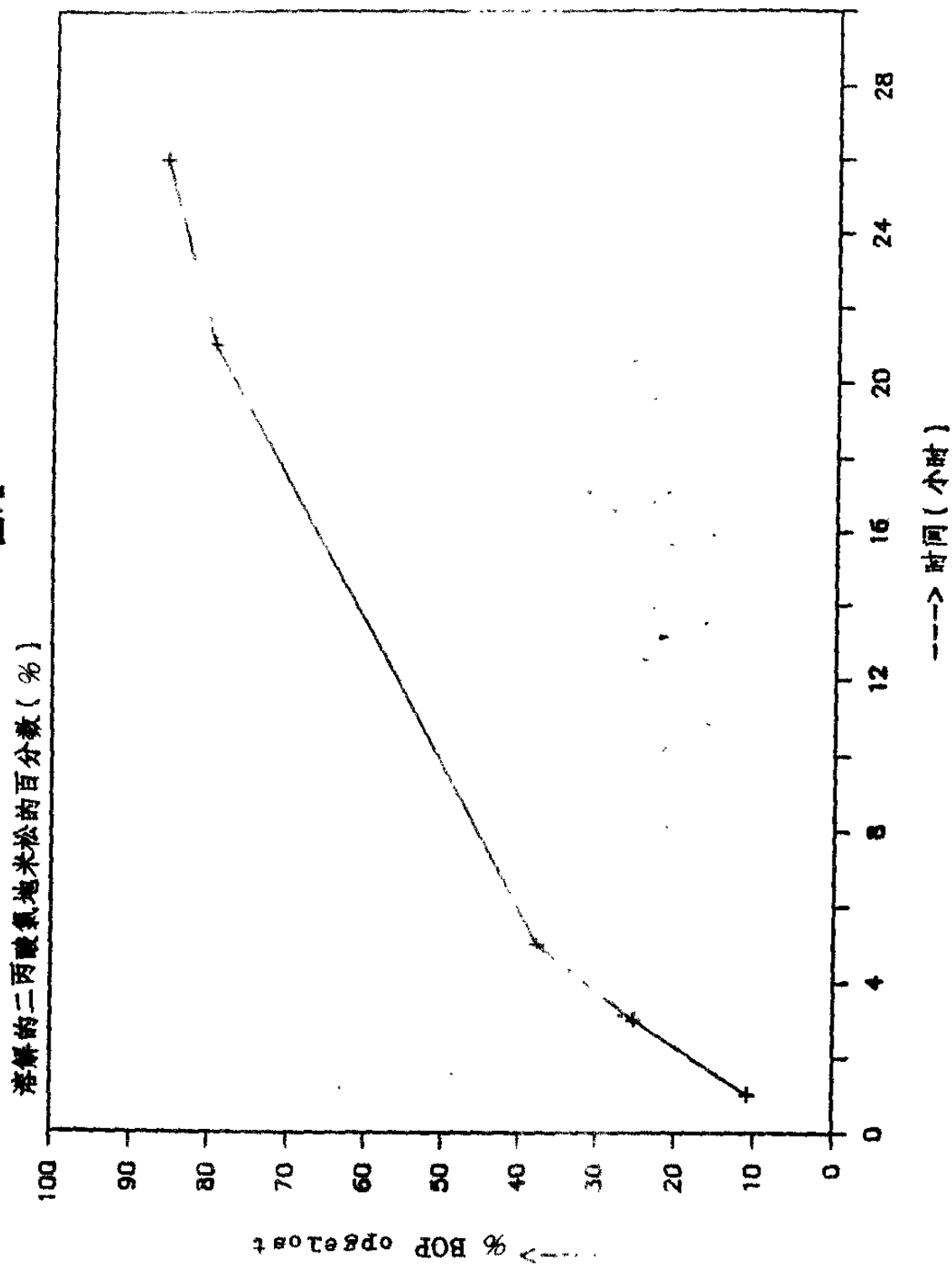


图. 3

溶解的 5-氨基水杨酸颗粒的百分数 (%)

