

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812227.8

[43]公开日 2001 年 1 月 31 日

[11]公开号 CN 1282244A

[22]申请日 1998.12.15 [21]申请号 98812227.8

[30]优先权

[32]1997.12.18 [33]GB [31]9726735.5

[86]国际申请 PCT/GB98/03765 1998.12.15

[87]国际公布 WO99/32082 英 1999.7.1

[85]进入国家阶段日期 2000.6.15

[71]申请人 阿斯特拉曾尼卡英国有限公司

地址 英国伦敦

[72]发明人 S·J·科尔瓦里

J·R·克雷克莫雷

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 药用组合物

[57]摘要

制备白三烯拮抗剂扎鲁司特药用组合物的成层方法。所述方法形成适宜于喷洒到食物和饮料上的包衣小珠。

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

权 利 要 求 书

1. 制备药用组合物的方法，该方法包括将扎鲁司特(zafirlukast)和粘合剂和任选其它的药学上可接受的成分应用到许多芯上以形成成
5 层小丸，其中扎鲁司特基本上以无定形形式存在。

2. 权利要求1的方法，其中扎鲁司特基本为无定形的并且在组合物加工之前迅速处于干燥形式。

3. 权利要求1或权利要求2的方法，其中所述粘合剂为水或水与其它溶剂的混合物。

10 4. 权利要求1至3中任何一项的方法，该方法还包括使用聚乙烯吡咯烷酮。

5. 权利要求1至4中任何一项的方法，其中扎鲁司特和所述粘合剂以分开进料的方式加入到许多芯上，并且含有所述粘合剂的进料稍微早于含有扎鲁司特的进料开始，并且稍微晚于含有扎鲁司特的进料
15 结束。

6. 含有许多小丸的药用组合物，每一个所述小丸包括：

a) 芯；

b) 围绕所述芯的层，该层含有基本上无其它物质形态的无定形扎鲁司特；和

20 c) 任选的其它药学上可接受的成分。

7. 权利要求6的药用组合物，其中围绕所述芯的层还包含以扎鲁司特量的5-30%(重量)存在的聚乙烯吡咯烷酮。

8. 权利要求6或权利要求7的药用组合物，其包括：

a) 芯；

25 b) 围绕所述芯的第一层，所述层含有基本上无其它物质形态的无定形扎鲁司特；和

c) 不含有扎鲁司特的第二包衣层。

9. 权利要求8的药用组合物，其中第二包衣层提供缓释的扎鲁司

特。

10. 权利要求 8 的药用组合物，其包括不含有扎鲁司特并提供缓释的另外一层。

11. 权利要求 6 至 10 中任何一项的药用组合物以香囊、胶囊剂或
5 计量传递装置包装。

12. 用权利要求 6 至 11 中任何一项的药用组合物对需要它的患者进行治疗的方法，所述组合物含有有效量的扎鲁司特。

说明书

药用组合物

5 本发明涉及药用组合物，具体涉及含有白三烯拮抗剂扎鲁司特 (zafirlukast) 的药用组合物。本发明也涉及制备这样组合物的方法并且涉及它们在治疗由白三烯拮抗剂介导的疾病中的用途。

扎鲁司特是以商品名“ACCOLATE”上市的一个口服给药的白三烯拮抗剂。扎鲁司特上市是为了治疗包括预防性治疗哮喘并且作为含有 20 mg 或 40 mg 活性成分的片剂给予。哮喘和相关的疾病尤其与儿童和老年人有关。然而，这些患者组在吞服片剂形式的药物时具有特别的困难。本发明提供了更易于给药且特别有利于儿科患者和老年患者的扎鲁司特的制剂。

扎鲁司特的化学名为 N-[4-[5-(环戊氧基羰基)氨基-1-甲基吡啶-3-基甲基]-3-甲氧基苯甲酰基]-2-甲基苯，已知其以多种物质形态存在。USP 4859692 以实施例 105 公开了这个化合物。USP 5319097 公开了该化合物能够以一种以上的物质形态存在，并且这些物质形态具有不同的稳定性和生物利用度。形式 A 作为无定形得到公开并且具有良好的生物利用度。其进一步公开了在水存在下形式 A 倾向于转化为形式 B 并且这是不利的。开发含有具不同生物利用度的物质形态的混合物的制剂是不吸引人的，特别是一种类型是物理不稳定的，这是因为不能适当控制所述化合物的有效剂量。形式 B 作为结晶单水合物被公开，其具有确定的 X-射线粉末衍射花样和确定的红外光谱。形式 X 作为具有确定的 X-射线粉末衍射花样的晶体被公开。

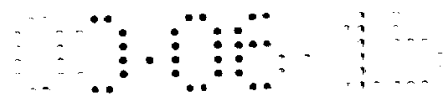
25 USP 5294636 公开了形式 X 的特殊制剂。实施例 4 描述了通过湿法制粒方法，随后干燥、粉碎、掺合和压制来制备片剂制剂。实施例 2 和 3 描述了形式 X 的药用组合物，其适宜于通过计量给药吸入器给药。实施例 5 描述了形式 X 的微粉化以产生粉末，其被挤压

形成软小丸；这些小丸自由流动并相对无尘，并且剪切，粉碎恢复至最初的粒子大小分布，表明这些小丸适宜于吸入使用。

USP5319097 公开了形式 A 的具体制剂。实施例 3 描述了通过湿法制粒方法随后干燥、磨碎、掺合和压制来制备片剂制剂。这个实施例的特别之处是存在聚乙烯吡咯烷酮(也称作 povidone)。实施例 5 描述胶囊制剂、小珠(beadlet)(小球)制剂和散剂制剂。通过把聚乙烯吡咯烷酮和扎鲁司特的分散水溶液(等量)喷雾到糖球上制备所述小丸制剂。这是一个悬浮液成层方法的实施例, 作为扎鲁司特, 在举例说明的浓度下, 在该分散液中将是部分可溶的。

其中中间的芯由含有药物的层围绕的小丸(也称作小珠、小球、包衣的非pareils、包衣的小珠、包衣的晶种或颗粒)可以多种不同的方法制备。一种方法是将任选含有药学上可接受成分的药物的溶液喷雾到芯材上。如在 USP 5319097 中描述的那样, 另一种方法是将任选含有药学上可接受成分的药物的悬浮液喷雾到芯或晶种的材料上。第三种方法则是使用在干燥状态下的药物和其它药学上可接受的成分。所述第三种方法称作‘干粉成层(dry powder layering)’。通常, 干粉成层仅需要水的存在或者含有粘合剂水溶液的水或者其它溶剂存在以利于药物层粘合至芯材上。

如上所述，扎鲁司特以多种物理形式存在并且已知在某些的形式之间特别是在水存在下能够发生所不期望的相应转化。以上概述的三种成层方法正常情况下均需要水(作为溶剂，作为悬浮介质或促进粘合)。因此，申请人面临的问题是在制备含有尤其是以无定形形式存在的扎鲁司特的小丸中，三种方法中没有一个方法特别适合制备适宜于药学用途的成层小丸。然而，申请人出乎意料地发现通过干粉成层方法制备的小丸是稳定的并且扎鲁司特的物理形式在制剂的制备和加工过程(包括升高温度和湿度的条件)中不发生相互转化。本发明优选的小丸是稳定的、不易粉碎和耐研磨的。特别地，对于任何无定形物料(例如形式 A)而言有一个倾向就是在加工条件下易于



转化为结晶形式-因为结晶形式一般为更稳定的形式。如上所述，开发含有不同生物利用度的物理形式的混合物的制剂是不吸引人的，特别是当一种形式是物理不稳定时，因为所述化合物的有效剂量不能得到适当控制。

5 相应地，本发明提供了制备药用组合物的方法，其包括将无定形的扎鲁司特和粘合剂和其它任选药学上可接受的成分应用到许多芯上以形成成层小丸，其中扎鲁司特基本上以无定形形式存在。无定形的扎鲁司特以干燥形式存在，适宜于在组合物加工之前迅速干粉成层。

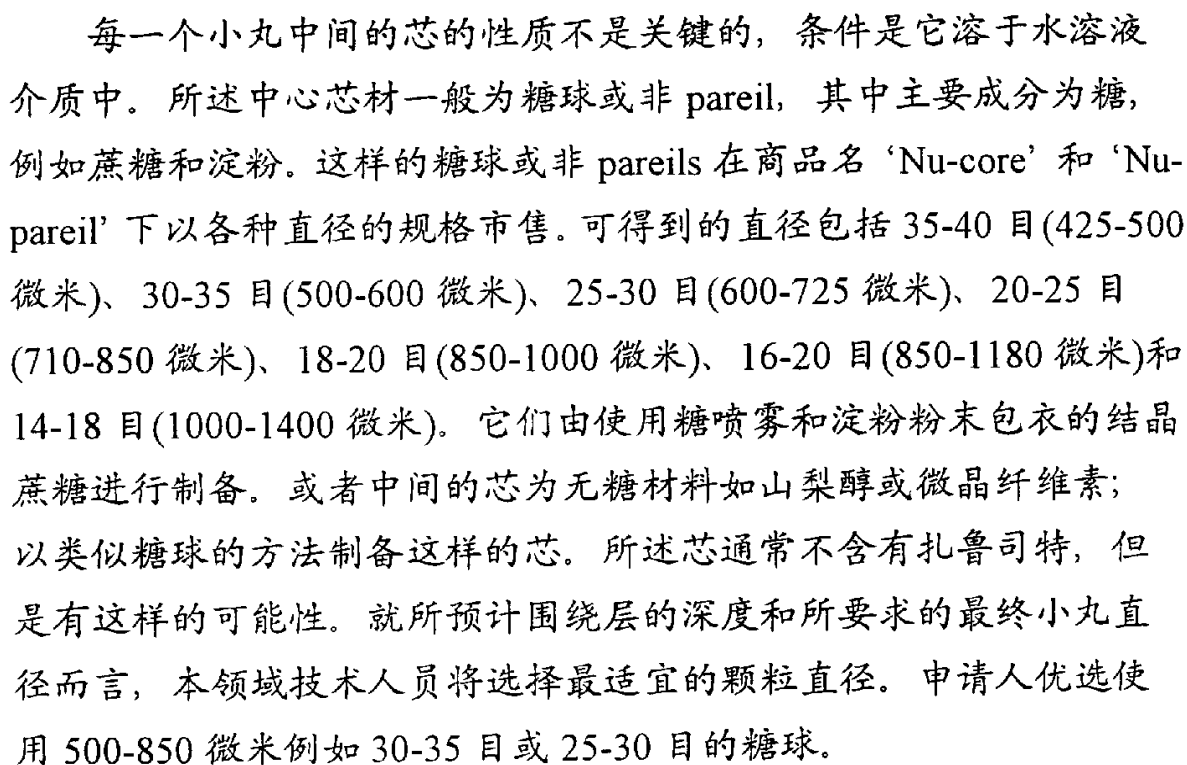
10 所述粘合剂优选为含水粘合剂并且尤其为单独的水或具有其它溶剂的水。

 另一个粘合剂任选以药物层形式存在以辅助药物粘合到芯材上并改善所述小丸的强度。这样另外的粘合剂对于本领域技术人员用于这个目的为任何已知的粘合剂。优选的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素；在这些粘合剂中，最优选聚乙烯吡咯烷酮。

15 一般地，在加有无定形的扎鲁司特和粘合剂，任选含有其它药学上可接受成分的容器中旋转或鼓转这些芯。一般地，保持扎鲁司特和粘合剂分开直到将它们加入到容器中；它们以通常的进料或优选以分别进料加入到容器中。分开进料一般同时进行，尽管所述粘合剂的进料可稍微早于扎鲁司特的进料并且可稍微晚于扎鲁司特结束进料。如同上述，所述粘合剂的功能是有助于将扎鲁司特(和任何药学上可接受的成分)粘合到所述芯上。伴随所述扎鲁司特的进料或以所述粘合剂进料可将这些药用成分导入容器中，或者可将它们选择性分开为技术人员理解的两种进料。一般地，将粉末一起加入到

20 容器中并且将水溶性成分例如水分开加料。优选任何含水进料为水，或者如果所述含水进料含有其它的成分时，其以溶液形式而不以悬浮液的形式存在。

25



在本发明方法中可包括常规药用成分。这样的药用成分的实例包括膨胀剂例如糖、山梨醇和淀粉；粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素；崩解剂例如淀粉、croscarmellose 钠、淀粉乙醇酸钠(A 和 B)和聚乙烯聚吡咯烷酮；着色剂如二氧化钛、矫味剂、味道增强剂、甜味剂如阿斯巴甜、防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和表面活性剂。粘合剂用于帮助粘合到芯上，以改善小丸的强度，并且如果要求的话，帮助带有另一层小丸的包衣。聚乙烯吡咯烷酮有多种级别是可以获得的，作为 K 值对于那些本领域技术人员是已知的。优选使用级别 29-32。

以本发明方法加入的一般药用成分包括糖粉(confectioner's sugar)、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮。

如同技术人员已知的，根据所要求的剂量、体积和重量，成分的比例可以是变化的。层对芯的适宜比例在 1:0.3 至 1:3.0(w/w) 范围内，更适宜在 1:1 至 1:2(w/w) 范围内。在所述层中扎鲁司特对其它成分的比例适宜在 1:1 至 1:10(w/w) 范围内，更适宜在 1:1 至 1:6(w/w) 范围内。

本发明干粉成层方法可方便地在本领域技术人员已知的任何适宜的机械中实施。例如，所述方法可在旋转制粒机中实施，如由 Glatt 以商品名 Glatt GPCG-1、Glatt GPCG-5 和 Glatt GPCG-60 销售的旋转制粒机。[Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, ed. Dilip M. Parikh, Marcel Dekker Inc. 出版, 1997, 第 291 页]。这些制粒机基本上由流化床干燥器，其产品辊筒底部含有可移动的和可旋转的盘。所述辊筒含有进出料口，经此粉末和粘合剂的水溶液进料到在辊筒中的物料上。一般地，对于 GPCG-60 设备而言，用于成层阶段的加工温度/条件如下：入口空气温度：30-40℃；出口空气温度：25-40℃；转速 390 rpm；聚乙烯吡咯烷酮溶液的流速：100 g min⁻¹；粉末的流速：400 g min⁻¹；加工时间：100 分钟。

然后，在升高温度如 30-60℃，优选大约 45℃ 下在容器中干燥成层的小丸。

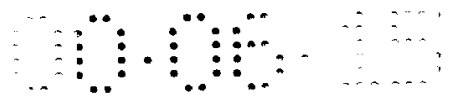
这些小丸包含基本上为无定形形式的扎鲁司特：即基本上不含有其它物质形态的扎鲁司特(例如通过 X-射线衍射数据测量)，优选至少 90%(重量)的扎鲁司特为无定形的，更优选为至少 95%，例如至少 96%、97%、98%或 99%为无定形的。

在另一个方面，本发明提供了药用组合物，其含有许多小丸，每一个所述小丸包括：

- a) 芯; 和
- b) 围绕所述芯的层, 该层含有基本上不存在其它物质形态的无定形扎鲁司特,
- c) 和任选的其它药学上可接受的成分。

本发明优选的药用组合物为那些上文描述的参照本发明方法的药用组合物。

围绕所述芯的层优选包括聚乙烯吡咯烷酮，更优选其中聚乙烯吡咯烷酮的量不超过扎鲁司特重量的 50%(重量)，仍然更优选其中聚乙烯吡咯烷酮的量在扎鲁司特量的 5-30%(重量)范围内，并且特别为



大约 10%(重量)。

在一个优选的方面，本发明方法包括分开进料，一个进料包括无定形扎鲁司特而另一个进料不包括扎鲁司特(例如包括聚乙烯吡咯烷酮水溶液)。例如包括聚乙烯吡咯烷酮水溶液的非扎鲁司特进料可在扎鲁司特进料后继续向小丸提供包衣层。这种包衣层起封闭(封闭层)作用，并保护所述小丸免于磨碎和易碎性，由此维持所述制剂的完整性。

因此，本发明另一方面提供了药用组合物，其含有许多小丸，每一个所述小丸包括：

- a) 芯；
- b) 围绕所述芯的第一层，该层含有基本上无其它物质形态的无定形扎鲁司特，优选含有聚乙烯吡咯烷酮并且任选含有其它药学上可接受的成分；和
- c) 不含有扎鲁司特的第二包衣层。

在另一个方面，本发明药用组合物可用常规包衣层包衣以用于保护所述小丸或者通过应用常规缓释包衣如‘surelease’(商品名 Colorcon)、‘Aquacoat’(商品名 FMC)或 Eudragit(商品名 Huls)提供持续释放的小丸，这些缓释包衣通常为纤维素衍生物例如羟丙基甲基纤维素或乙基纤维素或为甲基丙烯酸聚合物。使用上述的设备可应用所述缓释包衣或可应用于旋转制粒机中。在延长时间期间，缓释包衣通常提供均一的和恒定的释放速率，以取得稳定的和要求的扎鲁司特的血(血浆)中的浓度。所述小丸基本上是均匀的或可在厚度和包衣层的组分以及直径方面进行变化。

因此，本发明另一方面提供了药用组合物，其含有许多小丸，每一个所述小丸包括：

- a) 芯；
- b) 围绕所述芯的第一层，该层含有基本上无其它物质形态的无定形扎鲁司特，优选含有聚乙烯吡咯烷酮并且任选含有其它药学上可接



实施例	2	3	4	5	6	7	8
扎鲁司特	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
淀粉, NF	10.00	4.20	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20
糖粉	46.67	19.13	32.80	32.80	32.80	32.80	32.80
聚乙烯吡咯烷酮 USP	2.99	0.96	1.39	1.28	0.67	0.67	0.67
糖球(30/35 目)		66.67	50.00	48.86	50.00	49.33	49.33
糖球(20/25 目)	99.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
纯水, USP	56.72	23.04	33.38	33.38	16.57	16.67	13.84

溶出度研究

使用 1%十二烷基硫酸钠对未包囊的小丸的初步溶出研究显示满意的、迅速的溶出度。

5 稳定性研究

在 25℃、50℃和 40℃(相对湿度 80%)下研究实施例 7 未包囊和包囊小丸 180 天。X-射线衍射数据显示无峰-这表明未观察到无变化的无定形物料转化为结晶物料。这与 USP 5319097 的表 1 中实施例 4 片剂的结果可媲美。在该表中,在 40℃下(相对湿度 80%)记录到在 1、
10 2 和 3 个月分别有 87%、91%和 82%转化为形式 B(单水合物)。

实施例 9-24

持续释放包衣小丸

使用均化器把滑石粉和硬脂酸镁分散在纯水中。将所述分散液
15 加入到搅拌着的 Eudragit 悬浮液中。使用搅拌器搅拌所述 Eudragit 悬浮液。另外加入纯水以提供包衣组合物。可使用 surelease 包衣层代替 Eudragit 与滑石粉或硬脂酸镁的混合物。

在装配 Wurster 柱或旋转插入物的流化床干燥器的产物容器中将扎鲁司特小丸[实施例 7](400 g)加热到 24-35℃。

20 用包衣组合物[例如含有纯水(370 g)的 Eudragit NE30D(200 g)和滑石粉(30 g)]包衣所述小丸并在 24-30℃下干燥以提供包衣小丸。

表

实施例:	9	10	11	12	13	14	15	16
包衣悬浮液								
组合物:								
Eudragit	15%	10%	10%	10%	10%			
NE30D								
滑石粉	10%	5%	5%	5%				
硬脂酸镁,					5%			
USP								
Surelease						15%	15%	15%
纯水, USP	75%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%
使用包衣悬	120 g	55.6 g	135 g	188 g	55 g	55 g	134 g	188 g
浮液的量								
百分比增重	7.5 %	2%	5%	7%	2%	2%	5%	7%

实施例:	17	18	19	20	21	22	23	24
包衣悬浮液								
组合物:								
Eudragit	5%	5%	2.5%	2.5%			5%	5%
NE30D								
滑石粉	5%	5%	2.5%	2.5%			10%	10%
Surelease					25.3%	25.3%		
纯水, USP	90.0%	90.0%	95.0%	95.0%	74.7%	74.7%	85.0%	85.0%
使用包衣悬	80 g	200 g	160 g	400 g	34.5 g	83 g	60 g	140 g
浮液的量								
百分比增重	2%	5%	2%	5%	2%	5%	2%	5%

5

实施例 25

缓释包衣小丸

以与实施例 2-8 相同的方法, 使用纯水(62.17%的粉末重量)在糖球(30/35 目)(49.36%)上用扎鲁司特(19.74%)、淀粉(24.29%)、糖粉(5.37%)、聚乙烯吡咯烷酮(1.28%)制备组合物。

10

以与实施例 9-23 相似的方法, 以包衣悬浮液(35 g)[Surelease (25.0%)和纯水(75%)]将这些小丸(5000 g)包衣。加热后所述包衣使包

衣小丸增重 2%。

在另一个实验中，包衣悬浮液(82 g)[Surelease(25.0%) 在纯水(85 g) 中]提供 5%的增重。