

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680029688.X

[51] Int. Cl.

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 38/46 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月13日

[11] 公开号 CN 101242811A

[22] 申请日 2006.8.15

[21] 申请号 200680029688.X

[30] 优先权

[32] 2005.8.15 [33] EP [31] 05107472.2

[32] 2005.8.15 [33] US [31] 60/708,692

[86] 国际申请 PCT/EP2006/065311 2006.8.15

[87] 国际公布 WO2007/020259 英 2007.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.14

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 德国汉诺威

[72] 发明人 G·施利奥特 C-J·克尔恩

F·斯切斯尼 J·欧肯 A·科纳

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 殷 骏

权利要求书4页 说明书24页

[54] 发明名称

酸不稳定性药物的控释药物组合物

[57] 摘要

本发明中描述了一种包含对酸敏感活性药物成分的肠溶包衣口服剂型，其中组合物基本上不含单体苯二甲酸酯和合成油。还提供了制备和使用该肠溶包衣口服剂型的方法。所公开的药物组合物包含肠溶包衣，其中肠溶包衣包含至少一种增塑剂、至少一种成膜剂和任选的至少一种抗粘剂。

1. 肠溶包衣, 包含

a) 至少一种成膜剂, 选自: 琼脂、carbopol™聚合物、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、角叉菜、醋酐纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸纤维素偏苯三甲酸、壳多糖、玉米蛋白提取物、乙基纤维素、阿拉伯胶、羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯-共聚物、甲基纤维素、果胶、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、聚乙烯醇、虫胶、藻酸钠、乙酸邻苯二甲酸淀粉、苯乙烯/马来酸共聚物以及所述成膜剂的混合物;

b) 至少一种增塑剂, 相对于至少一种成膜剂其量大于1.5%重量, 该增塑剂选自枸橼酸三乙酯、鲸蜡醇以及鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物; 和

c) 任选的至少一种抗粘剂。

2. 根据权利要求1的肠溶包衣, 其中相对于成膜剂, 增塑剂存在的量为2%-20%重量。

3. 根据权利要求1的肠溶包衣, 包含抗粘剂, 其相对于成膜剂存在的量为1.5-3%重量。

4. 根据权利要求3的肠溶包衣, 其中抗粘剂为二甲基硅油。

5. 根据权利要求1的肠溶包衣, 其中增塑剂由鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯组成, 相对于成膜剂其总共存在的量大于3%重量。

6. 根据权利要求1的肠溶包衣, 其中增塑剂由鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯组成, 相对于成膜剂其总共存在的量为4%-20%重量。

7. 根据权利要求5的肠溶包衣, 其中鲸蜡醇与枸橼酸三乙酯的重量比为0.05:1至1:1。

8. 根据权利要求1的肠溶包衣, 其中成膜剂为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

9. 控释药物组合物, 包含有酸不稳定性药物的口服剂型和根据权

利要求 1 的肠溶包衣。

10. 根据权利要求 9 的控释药物组合物, 其中酸不稳定性药物选自 (+)-N-{3-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-2-环戊烯-1-基}-N-羟基脲、淀粉酶、金霉素、杆菌肽、 $\beta$ -胡萝卜素、头孢菌素、氟霉素、甲咪替丁、西沙比利、克拉屈滨、氟氮卓、德伦环烷、去羟肌苷、毛地黄糖苷、双氢链霉素、红霉素、依托泊苷、法莫替丁、激素类(特别是雌激素、胰岛素、肾上腺素和肝素)、米拉美林、脂酶、新生霉素、胰酶、青霉素盐、多粘菌素、普伐他汀、卤加比、蛋白酶、喹那普利、喹恶啉-2-羧酸、[4-(R)-氨基甲酰基-1-(S-3-氟苄基-2-(S), 7-二羟基-7-甲基-辛基)]酰胺、喹恶啉-2-羧酸[1-苄基-4-(4, 4-二氟-1-羟基-环己基)-2-羟基-4-羟基氨基甲酰基-丁基]-酰胺、雷尼替丁、链霉素、枯草菌素、磺胺以及酸不稳定的质子泵抑制剂如艾美拉唑、兰索拉唑、minoprazole、奥美拉唑、泮托拉唑或雷贝拉唑。

11. 根据权利要求 9 的控释药物组合物, 其中酸不稳定性药物为胰酶。

12. 根据权利要求 9 的控释药物组合物, 其中口服剂型选自颗粒剂、粒剂、微片、微丸、微球、丸剂、药丸、粉剂和片剂。

13. 根据权利要求 11 或权利要求 12 的控释药物组合物, 其中口服剂型为微丸或微球。

14. 根据权利要求 12 或权利要求 13 的控释药物组合物, 该药物组合物被进一步装入至少一种选自胶囊、小袋、泡罩或瓶的外包装。

15. 根据权利要求 9 的控释药物组合物, 其中肠溶包衣在控释药物组合物的总组合物重量的 20% 和 30% 之间。

16. 制备控释药物组合物的方法, 该方法包含步骤:

a. 提供酸不稳定性药物的口服剂型;

b. 提供肠溶包衣溶液, 其包含

i. 至少一种成膜剂, 选自: 琼脂、carbopol™ 聚合物、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、角叉菜、醋酐纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸纤维素偏苯三甲酸、壳多糖、玉米蛋白提取物、乙基纤维素、阿拉

伯胶、羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯-共聚物、甲基纤维素、果胶、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、聚乙烯醇、虫胶、藻酸钠、乙酸邻苯二甲酸淀粉、苯乙烯/马来酸共聚物以及所述成膜剂的混合物；

ii. 至少一种增塑剂，相对于至少一种成膜剂其量大于1.5%重量，该增塑剂选自枸橼酸三乙酯、鲸蜡醇以及鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物；

iii. 任选的至少一种抗粘剂；和

iv. 一种或多种酶相容的有机溶剂；

c. 将口服剂型用肠溶包衣溶液包衣，其中在包衣过程中口服剂型的产品温度保持适于施加肠溶包衣溶液的温度；和

d. 将包衣口服剂型干燥。

17. 根据权利要求16的方法，其中酸不稳定性药物为胰酶。

18. 根据权利要求16的方法，其中成膜剂为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

19. 根据权利要求16的方法，其中增塑剂由鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯组成，相对于成膜剂其总共存在的量大于3%重量。

20. 根据权利要求19的方法，其中鲸蜡醇与枸橼酸三乙酯的重量比为0.05:1至1:1。

21. 根据权利要求16的方法，其中酸不稳定性药物的口服剂型选自颗粒剂、粒剂、微片、微丸、微球、丸剂、药丸、粉剂和片剂。

22. 根据权利要求17的方法，其中胰酶的口服剂型为微丸或微球。

23. 根据权利要求16的方法，其中在操作步骤c)中包衣时口服剂型的产品温度保持在30°C - 60°C之间。

24. 根据权利要求16的方法，其中在操作步骤c)中包衣时口服剂型的产品温度保持在32°C - 55°C之间。

25. 酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型，可由权利要求16的方法获得。

26. 根据权利要求 25 的肠溶包衣的口服剂型，其中酸不稳定性药物为胰酶。

27. 权利要求 26 中定义的胰酶肠溶包衣口服剂型的用途，用于制备治疗消化障碍、胰腺外分泌不足、胰腺炎、囊性纤维化、I 型糖尿病型和/或 II 型糖尿病的药物。

28. 包衣溶液，其包含

i. 至少一种成膜剂，选自：琼脂、carbopol™ 聚合物、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、角叉菜、醋酐纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸纤维素偏苯三甲酸、壳多糖、玉米蛋白提取物、乙基纤维素、阿拉伯胶、羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯-共聚物、甲基纤维素、果胶、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、聚乙烯醇、虫胶、藻酸钠、乙酸邻苯二甲酸淀粉、苯乙烯/马来酸共聚物以及所述成膜剂的混合物；

ii. 至少一种增塑剂，相对于至少一种成膜剂其量大于 1.5% 重量，该增塑剂选自枸橼酸三乙酯、鲸蜡醇以及鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物；

iii. 任选的至少一种抗粘剂；和

iv. 一种或多种酶相容的有机溶剂。

## 酸不稳定性药物的控释药物组合物

本文中描述了一种口服剂型的药物组合物及其制备和使用方法。更具体而言，本文中描述了酸不稳定性活性药物成分的药物组合物，其为肠溶包衣的口服剂型，其中该剂型基本上既不含单体苯二甲酸酯增塑剂也不含合成油。

已知许多活性药物成分(API)或药物与存在于哺乳动物如人胃内的酸性环境不相容。由于这种不相容性，可能有利于保护这类酸不稳定的化合物直到它们到达具有一定pH的胃-肠(GI)道位置,该pH与特定的API相容。对于酸不稳定性药物，特别是对于需要输送至哺乳动物肠上部而且要避免酸不稳定的API暴露于胃的酸性环境中的酸不稳定性药物，控释或缓释药物组合物通常是期望的。

一种这样的酸不稳定的API或有利地输送至人十二指肠的酸不稳定性药物是胰酶。胰酶是一种由哺乳动物胰腺衍化的物质，包含不同消化酶如脂肪酶、淀粉酶和蛋白酶。胰酶已经用于治疗胰腺外分泌不足(PEI)(它通常与囊性纤维化相关)、慢性胰腺炎、胰腺切除术后遗症、胃肠道旁路外科手术(例如Billroth II胃肠吻合术)后遗症和肿瘤引起的导管阻塞例如胰腺和胆总管的阻塞)。胰酶微球是选择用于在哺乳动物如人中治疗由消化酶缺乏所引起的疾病或紊乱。这应归于以下的事实：高性能的胰酶微球产品如Creon™能提供治疗有效载量的活性酶，同时提供能靶向需要消化酶活性的消化道、尤其是肠上部内最佳位置的适宜大小的微球。

最近，健康状态管理局已经启动了先前用于含胰酶的产品制剂中的某些药物赋形剂相容性的重新评价。结果，一些卫生管理局已经提出有关特定药物赋形剂的使用建议(例如参见US Code of Federal Regulations, 21 CFR § 201.302)，所述赋形剂如矿物油和邻苯二甲酸二丁酯(例如参见欧洲议会和委员会2003年5月26日对第25次委员

会指令 76/769/EEC 作出修改的指令 2003/36/EC)。因此, 现在建议矿物油不能不加区别地提供给孕妇或婴儿。类似地, 卫生管理局现在推荐限制邻苯二甲酸二丁酯的使用。因此, 需要为患者提供对卫生管理局目前建议相应的药物产品制剂。

一些控释药物制剂和/或制备它们的方法公开于 EP 0063014 或 US 5, 725, 880。

可包含胰酶和肠溶包衣的药物制剂公开于 DE 19907764; EP 0021129 (US 4, 280, 971); EP 0035780; EP 0583726 (US 5, 378, 462); US 5, 225, 202; US 5, 750, 148; US 6, 224, 910; US 2002/0146451 和 WO 02/40045。

美国专利 4, 786, 505 公开了口服使用的药物制剂。

已公布的专利申请美国 2004/0213847 公开了含质子泵抑制剂的缓释药物组合物。

已公布的专利申请美国 2002/061302 公开了生理学上可接受的酶混合物用于治疗糖尿病的用途。

因此, 本文中公开的一个实施方案为含酸不稳定的 API 的肠溶包衣口服剂型, 其中该剂型基本上不含单体苯二甲酸酯增塑剂和合成油。

现在已经令人惊奇地发现酸不稳定性药物如胰酶在肠上部的控释药物组合物可通过提供酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型获得, 其中肠溶包衣包含至少一种增塑剂和至少一种成膜剂, 在下面进行更详述的描述。本文中公开的新肠溶包衣基本上不含单体苯二甲酸酯增塑剂(如邻苯二甲酸二丁酯)和合成油(如链烷烃或矿物油), 同时提供期望的靶向释放和贮存稳定性。本文中公开的肠溶包衣进一步提供有利的性质, 所述性质比得上在制剂中含邻苯二甲酸二丁酯和合成油的药物组合物的各种性质。

因此本发明中提供一种肠溶包衣, 其包含

- a) 至少一种成膜剂;
- b) 至少一种增塑剂, 相对于至少一种成膜剂其量大于 1.5% 重量; 和

c)任选的至少一种抗粘剂。

肠溶包衣可施加于酸不稳定性药物如胰酶的口服剂型，酸不稳定性药物需要输送至 pH 高于胃的一定位置的胃肠道。通过将本文中公开的肠溶包衣施加至酸不稳定性药物的口服剂型，可制备酸不稳定性药物的控释药物组合物 (CRPC)。

用于制备肠溶包衣的成膜剂、增塑剂和抗粘剂 (当存在时)在下文中通称为“非溶剂包衣组分”。

适宜的成膜剂包括琼脂、Carbopol™ (卡波姆) 聚合物 (即高分子量交联的丙烯酸型聚合物)、羧甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、角叉菜、醋酐纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸纤维素偏苯三甲酸 (trimellitate)、壳多糖、玉米蛋白提取物、乙基纤维素、阿拉伯胶、羟丙基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯-共聚物、甲基纤维素、果胶、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、聚乙烯醇、虫胶、藻酸钠、乙酸邻苯二甲酸淀粉和/或苯乙烯/马来酸共聚物或所述成膜聚合物的混合物。醋酐纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯和/或甲基丙烯酸-甲基丙烯酸乙酯-共聚物为优选的成膜剂。最优选羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，例如 HP 55 或 HPMCP HP-50。合成油将不被认为是优选的成膜剂。上述成膜剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它成膜剂或成膜剂的组合。

相对于成膜剂，增塑剂通常可以大于 1.5% 的量、典型地以 2% - 20% 重量的量存在。增塑剂可含有具有 12 至 30 个碳原子的饱和直链一元醇。更具体而言，可接受的增塑剂包括月桂醇、十三醇、肉豆蔻醇、十五醇、鲸蜡醇、十七醇、硬脂醇、十九醇、花生醇、山俞醇、巴西棕榈醇、蜡醇、芳樟醇 (corianyl alcohol)、蜂花醇、乙酰基柠檬酸三丁酯、癸二酸二丁酯、甘油脂肪酸酯、甘油、聚乙二醇、丙二醇、去水山梨糖醇脂肪酸、三醋精、枸橼酸三乙酯以及所述增塑剂的混合物。优选的增塑剂为鲸蜡醇、硬脂醇、枸橼酸三乙酯以及它们

的混合物。最优选的增塑剂选自枸橼酸三乙酯、鲸蜡醇以及枸橼酸三乙酯和鲸蜡醇的混合物。当鲸蜡醇作为单一的增塑剂使用时，相对于成膜剂可以大于 1.5% 的量、典型地以 2% - 15%、优选 2% - 10% 重量的量存在。当枸橼酸三乙酯作为单一的增塑剂使用时，相对于成膜剂可以 5% - 20%、优选 10% - 18%、更优选 12% - 15% 重量的量存在。合成油和单体的苯二甲酸酯将不被认为是适宜的增塑剂。上述增塑剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它增塑剂或增塑剂的组合，只要它们基本上既不含合成油又不含单体苯二甲酸酯。

在优选的实施方案中，增塑剂由鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯组成，相对于成膜剂总共以大于 3% 的量存在，典型地以 4% - 20%、特别是 6% - 15%、更特别是 7% - 10% 重量的量存在。在所述鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物中鲸蜡醇与枸橼酸三乙酯重量/重量比可以是 0.05:1 - 1:1，例如 0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、0.5:1、0.6:1、0.7:1、0.8:1 或 0.9:1。特别是，在所述鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物中鲸蜡醇与枸橼酸三乙酯的比值可以是 0.25:1 - 0.5:1，优选 0.3:1 - 0.45:1，更优选 0.35:1 - 0.4:1，甚至更优选 0.38:1 - 0.4:1 (w/w)。

肠溶包衣任选地包含抗粘剂。适宜的抗粘剂包括二甲基硅油和蓖麻油。二甲基硅油，特别是聚二甲基硅氧烷 1000，为优选的抗粘剂。相对于成膜剂，肠溶包衣中抗粘剂(如果存在)的量在 1.5% 和 3% 重量之间。合成油将不被认为是优选的抗粘剂。上述抗粘剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它抗粘剂或抗粘剂的组合。

在一实施方案中，肠溶包衣占肠溶包衣口服剂型或 CRPC 总组合物的 20% - 30% 重量，更优选为 22% - 26% 重量，还更优选 22.5% - 25% 重量。

短语“基本上不含合成油”指本文中描述的且在适用的情况下用于制备酸不稳定性药物的肠溶包衣或肠溶包衣口服剂型的制备方法，

不利用一种或多种合成油作为赋形剂，尽管合成油可以作为药学上可接受的痕量染污物存在于用于制备本文中描述的酸不稳定性药物的肠溶包衣和/或肠溶包衣的口服剂型的 API、粘合剂、肠溶包衣组分、有机溶剂和/或赋形剂中。

短语“基本上不含单体苯二甲酸酯”指本文中描述的且在适用的情况下用于制备酸不稳定性药物的肠溶包衣或肠溶包衣口服剂型的制备方法中，不利用一种或多种单体苯二甲酸酯(例如邻苯二甲酸二丁酯)作为赋形剂，尽管单体苯二甲酸酯可以作为药学上可接受的痕量染污物存在于 API、粘合剂、肠溶包衣组分、有机溶剂和/或赋形剂中，它们用于制备本文中描述的酸不稳定性药物的肠溶包衣和/或肠溶包衣的口服剂型。

适宜的酸不稳定性药物可存在于用本文中公开的肠溶包衣进行包衣的口服剂型中，其实例为例如(+)-N-{3-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-2-环戊烯-1-基}-N-羟基脲、淀粉酶、金霉素、杆菌肽、 $\beta$ -胡萝卜素、头孢菌素、氯霉素、甲咪替丁、西沙比利、克拉屈滨、氯氮卓、德伦环烷、去羟肌苷、毛地黄糖苷、双氢链霉素、红霉素、依托泊苷、法莫替丁、激素类(特别是雌激素、胰岛素、肾上腺素和肝素)、脂酶、米拉美林、新生霉素、胰酶、青霉素盐、多粘菌素、普伐他汀、卤加比、蛋白酶、喹那普利、喹恶啉-2-羧酸、[4-(R)-氨甲酰基-1-(S-3-氟苄基-2-(S), 7-二羟基-7-甲基-辛基]酰胺、喹恶啉-2-羧酸[1-苄基-4-(4, 4-二氟-1-羟基-环己基)-2-羟基-4-羟基氨甲酰基-丁基]-酰胺、雷尼替丁、链霉素、枯草菌素、磺胺以及酸不稳定的质子泵抑制剂，如艾美拉唑、兰索拉唑、minoprazole、奥美拉唑(omeprazole)、泮托拉唑或雷贝拉唑。淀粉酶、脂酶和蛋白酶可一起包衣或分开包衣。适合作为哺乳动物特别是人的消化酶补充剂或消化酶替代物的淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶为优选。淀粉酶、脂酶和/或蛋白酶可衍化自微生物或动物特别是哺乳动物。胰酶为优选的酸不稳定性药物。上述适宜的酸不稳定性药物的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用许多其它酸不稳定性药物或酸不稳定性

药物的组合。

胰酶是一种衍化自哺乳动物胰腺的不同生理活性的内源性成分的混合物，包含不同消化酶如脂肪酶、淀粉酶和蛋白酶作为主要的组分。哺乳动物胰脂肪酶典型地作为消化酶补充剂或 PEI 治疗的替代物使用，但胰蛋白酶和淀粉酶也对胰酶的治疗价值有帮助。药用的胰酶典型地来源于牛或猪。优选猪胰酶。

含有酸不稳定性药物或 API 的口服剂型可以是，例如，胶囊、颗粒剂 (granules)、粒剂 (granulates)、微丸、微球、微片、丸剂 (pellets)、药丸 (pills)、粉剂和/或片剂的形式。对于本发明而言，前缀“微”用于描述口服剂型的直径或其所有尺寸(长度、高度、宽度)等于或小于 5 mm 的口服剂型。

如有需要，肠溶包衣颗粒剂、粒剂、微丸、微球、丸剂 (pellets)、药丸 (pills) 或粉剂，可装入胶囊或小袋，或可压制形成微片或片剂。同样地，未包衣的颗粒剂 (granules)、粒剂 (granulates)、微丸、微球、丸剂 (pellets)、药丸 (pills) 或粉剂，可先压制形成微片或片剂，然后可用本发明提供的肠溶包衣进行包衣。微片或片剂同样可装入胶囊。

颗粒剂为凝结在一起的粉粒的不对称团块，没有规则的几何形状。颗粒剂的表面可以是球形、杆状或圆筒形，通常不平和为脊形。颗粒剂优选通过熔融制粒或湿法制粒来产生。颗粒 (Granulates) 通常被定义微粒 (granules) 的沉积团块。片剂通常由粉末或微粒 (granules) 制成。

丸剂和微丸可利用赋形剂的热塑性性质在高分配 (share) 混合器中制备(熔融粒化)或通过其它方法如挤出(例如熔融挤出或湿法挤出)和球化来制备。微丸和微球尤其可通过挤出和球化来制备。药物丸剂、微丸和微球通常为规定的几何形状，并通常具有光滑的表面。制备微丸或微球的具体方法描述于本文中。丸剂、微球和微丸为本文中描述的优选口服剂型。最优选为微球和微丸，其中胰酶为酸不稳定性药物。无肠溶包衣的胰酶微丸有时称为“胰酶微丸芯”。

在一优选的实施方案中，口服剂型为胰酶微丸或胰酶微球，其包含 10% - 95% 重量的胰酶、5% - 90% 重量的至少一种可药用粘合剂和 0% - 10% 重量的至少一种可药用赋形剂。更具体而言，胰酶微丸可通过下文中描述的方法来制备，其包含 70% - 90% 重量的胰酶、10% - 30% 重量的至少一种可药用粘合剂和 0% - 5% 重量的至少一种可药用赋形剂。在一实施方案中，可制备胰酶微丸，其包含 70% - 90% 重量的胰酶、和 10% - 30% 重量的至少一种可药用粘合剂，在各种情况下各组分总共 100% 重量。在一实施方案中胰酶微丸或胰酶微球大致呈球形，且直径在 0.5 mm 和 2.0 mm 之间(包括范围的上下限)。

可药用粘合剂的实例包括聚乙二醇 1500、聚乙二醇 2000、聚乙二醇 3000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物以及所述有机聚合物的混合物。上述可药用粘合剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用许多其它可药用粘合剂或粘合剂的组合。聚乙二醇 4000 为优选的可药用粘合剂。

适宜的可药用赋形剂的实例包括润滑剂如硬脂酸镁或硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉和/或淀粉；填充剂如磷酸钙、玉米淀粉、右旋糖酐、糊精、二氧化硅水合物、微晶纤维素、白陶土、乳糖、甘露醇、聚乙烯基吡咯烷酮、沉淀碳酸钙、山梨醇和/或滑石粉；崩解剂如 Aerosil™ (硅酸)、藻酸、直链淀粉、海藻酸钙、碳酸钙、甲醛明胶、粘胶质碳酸盐、西米淀粉、碳酸氢钠和/或淀粉；和/或增湿剂如甘油和/或淀粉。上述可药用赋形剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它可药用赋形剂或赋形剂的组合。对于本发明的公开文本而言，合成油和单体苯二甲酸酯将不被认为是适宜的可药用赋形剂。在一实施方案中，该胰酶微丸或胰酶微球不含可药用赋形剂，但可任选地含较大量的胰酶。

在一实施方案中，胰酶微丸可通过包含以下步骤的制备方法来制备：

(a) 制备可挤出的混合物，其包含：

- i. 10% - 95% 胰酶;
- ii. 5% - 90% 的至少一种可药用粘合剂;
- iii. 0% - 10% 的至少一种可药用赋形剂; 和
- iv. 一种或多种酶相容的有机溶剂, 其量足以形成可挤出的混合物;

其中各成分的百分比为重量比胰酶微丸的重量, 且组分 i)、ii) 和 iii) (如果存在) 总共 100% 重量;

(b) 由可挤出的混合物产生胰酶微丸;

(c) 将胰酶微丸在其它酶相容的有机溶剂的存在下形成大致球形或大致椭圆形; 和

(d) 从胰酶微丸中除去一种或多种酶相容的有机溶剂, 使得胰酶微丸基本上不含一种或多种酶相容的有机溶剂。

其中胰酶微丸基本上不含合成油的方法变化形式为优选。

另外, 其中可药用赋形剂以 0% 的量存的方法变化形式为优选。

胰酶、可药用粘合剂、可药用赋形剂和/或酶相容的有机溶剂的量可由本领域技术人员改变以得到具有本文中指出的优选组成和特性的胰酶微丸。

酶相容的有机溶剂便于混合和它的处理过程, 可随后除去, 例如通过干燥除去。典型地, 在除去酶相容的有机溶剂之后, 还有一定量的溶剂留在胰酶微丸中。微丸中残存的溶剂可能包括酶相容的有机溶剂、水、或酶相容的有机溶剂与水的混合物。如果水作为溶剂存在, 其将典型地存在于作为起始原料使用的胰酶中。在除去酶相容的有机溶剂之后存在于胰酶微丸中溶剂的量典型地低于胰酶微丸重量的 5%, 通常低于 3%。

适宜的酶相容的有机溶剂的实例为丙酮、氯仿、二氯甲烷或直链或分支的  $C_{1-4}$ -醇, 特别是甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、2-丁醇、叔丁醇, 或所述溶剂的混合物。2-丙醇为优选的酶相容的有机溶剂。对于本发明的公开文本而言, 合成油将不被认为是适宜的酶相容的有机溶剂。酶相容的有机溶剂典型的使用量为相对于所用胰酶量的 15% -

35%重量, 优选 20% - 30%重量。上述适宜的酶相容的有机溶剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的, 本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它适宜的酶相容的有机溶剂或溶剂的组合。胰酶、可药用粘合剂、可药用赋形剂和/或酶相容的有机溶剂的量可由本领域技术人员改变以得到具有本文中指出的优选组成的胰酶微丸芯。

术语“基本上不含酶相容的有机溶剂”指存在于口服剂型中的酶相容的有机溶剂的量低于 5%重量。

从口服剂型中除去一种或多种酶相容的有机溶剂指使口服剂型经历下述条件: 通过该条件其基本上不含酶相容的有机溶剂。酶相容的有机溶剂的除去可通过本领域的普通技术人员已知的任何方法进行。优选的方法是通过干燥进行。干燥例如在 25°C - 75°C、优选 30°C - 55°C 的温度下进行。另外, 一种或多种酶相容的有机溶剂的除去将典型地产生口服剂型的含水量低于 5%, 典型地低于 3%重量。

在所公开的胰酶微丸制备方法的优选实施方案中, 胰酶微丸芯在步骤 (b) 中通过挤出产生。引人注目的是, 即使混合物基本上不含合成油也能得到可挤出的混合物。在操作步骤 (b) 中, 如果由可挤出的混合物形成微丸芯通过挤出的方法完成, 那么在挤出过程中温度优选不超过 70°C, 更优选温度不超过 50°C。此外, 倘若挤出, 那么优选使用钻孔直径为 0.5 - 2.0 mm、优选 0.7 - 1.5 mm、更优选 0.8 mm 的冲孔模。优选地, 胰酶微丸或胰酶微球的直径为 0.5 - 2.0 mm, 特别是 0.7 - 1.5 mm, 例如 0.8 mm。如果对可挤出的混合物进行挤出, 那么使挤出物部分变成适宜的长度用于成形步骤。例如这可利用安装在挤出机下游侧的切断装置以本领域的普通技术人员已知的方式来完成。操作步骤 (c) 中的成形例如可在常规的成圆设备中进行。在成圆设备中, 然后将挤出物部分在其它酶相容的有机溶剂的存在下制成大致球形或大致椭圆形, 其中所述其它酶相容的有机溶剂可与操作步骤 (a) 中的酶相容的有机溶剂相同或不同。

当制备基本上不含合成油时, 在成圆设备中处理挤出物相对于使用合成油的其它已知方法有改善。例如, 当将胰酶微丸形成大致球形

或大致椭圆形时需要加入较少量的酶相容的有机溶剂，且当用挤出机和成圆设备进行处理时较少的挤出物部分粘到成圆设备部件上。

本发明进一步提供一种制备 CRPC 的方法，其中 CRPC 为酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型，该方法包括以下步骤：

- a. 提供酸不稳定性药物的口服剂型；
- b. 提供肠溶包衣溶液，其包含
  - i. 至少一种成膜剂；
  - ii. 至少一种增塑剂，其量相对于一种或多种成膜剂大于1.5 %重量；
  - iii. 任选的至少一种抗粘剂；和
  - iv. 一种或多种酶相容的有机溶剂；
- c. 将口服剂型用肠溶包衣溶液包衣，其中在包衣过程中口服剂型的产品温度保持适于施加肠溶包衣溶液的温度；
- d. 将包衣口服剂型干燥。

在上述制备酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型的方法中，口服剂型、成膜剂、增塑剂、抗粘剂和酶相容的有机溶剂一般具有上面阐述的含义。

操作步骤 b) 可在 15°C - 60°C 的温度下进行。优选在环境温度 (即室温，大约在 20°C - 30°C 之间) 进行操作步骤 b.)。适宜的酶相容的有机溶剂的实例包括丙酮、2-丁醇、叔丁醇、氯仿、二氯甲烷、乙醇、甲醇、1-丙醇、2-丙醇以及所述溶剂的混合物。作为酶相容的有机溶剂优选丙酮、乙醇和 2-丙醇或其混合物。丙酮为最优选。上述操作步骤 b) 中的酶相容的有机溶剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用许多其它酶相容的有机溶剂或溶剂的组合。

酶相容的有机溶剂典型的使用量为制备胰酶微丸所用非溶剂包衣组分重量的 6 - 10 倍，优选 7 - 8 倍。例如，如果非溶剂包衣组分加在一起的总重量为 1.5 g，那么在操作步骤 a.) 中使用 9 g - 15 g 的酶相容的有机溶剂。

肠溶包衣任选地包含抗粘剂。适宜的抗粘剂包括二甲基硅油和蓖麻油。二甲基硅油，特别是聚二甲基硅氧烷 1000，为优选的抗粘剂。相对于成膜剂，通常存在于肠溶包衣中的抗粘剂的量在 1.5% - 3% 重量之间(包括范围的上下限)。合成油将不被认为是优选的抗粘剂。上述抗粘剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用其它抗粘剂或抗粘剂的组合。

由于该制备 CRPC 的方法即本文中描述的包衣方法的原因，存在于肠溶包衣溶液中的药学上可接受的残存量的酶相容有机溶剂可能仍然存在于最终的肠溶包衣口服剂型中。应当理解含药学上可接受的残存量的酶相容有机溶剂的 CRPC 在本发明的范围之内。

在一实施方案中，在操作步骤 c.) 中口服剂型的产品温度当包衣时通常保持在 30°C - 60°C 之间，优选在 32°C - 55°C 之间，更优选在 35°C - 50°C 之间，最优选在 37°C - 49°C 之间(包括所有范围的上下限)。在操作步骤 c.) 中，当使用鲸蜡醇或鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物时，口服剂型的产品温度优选保持在 40°C - 46°C 之间(包括范围的上下限)。包衣时保持口服剂型的产品温度在优选的温度范围内导致 CRPC 的耐胃酸性能改善，特别是当肠溶包衣包含作为增塑剂的鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯时。操作步骤 c.) 中的包衣可通过本领域普通技术人员已知的任何步骤或方法来完成。优选喷雾包衣。如果操作步骤 c.) 中的包衣通过喷雾包衣进行，则喷雾速率可在 97 kg/h - 115 kg/h 之间。通常，操作步骤 c.) 以下述方式进行：肠溶包衣占肠溶包衣口服剂型或 CRPC 总组合物的 20% - 30% 重量，更优选为 22% - 26% 重量，更优选 22.5% - 25% 重量。为了获得期望的肠溶包衣在操作步骤 c.) 中应用的精确参数将取决于所用的包衣技术。本领域技术人员清楚当采用不同的包衣技术时如何获得期望的厚度的包衣膜。

在操作步骤 d.) 中酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型的干燥通常在 30°C - 90°C 下、优选在 35°C - 50°C 下进行，并持续 1 小时 - 60 小时的时间，优选持续 6 小时 - 36 小时的时间。

在制备酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型的方法的一个实施方

案中，酸不稳定性药物为胰酶。本文中公开了一种肠溶包衣胰酶微丸的制备方法，包括步骤：

- aa. 提供未包衣的胰酶微丸；
- bb. 提供肠溶包衣溶液，其包含
  - i. 至少一种成膜剂；
  - ii. 一种增塑剂，其量相对于一种或多种成膜剂大于1.5%重量；
  - iii. 任选的至少一种抗粘剂，和
  - iv. 一种或多种酶相容的有机溶剂；
- cc. 将未包衣的胰酶微丸用肠溶包衣溶液包衣，其中在包衣过程中胰酶微丸的温度保持在适于施加肠溶包衣溶液的温度；和
- dd. 将包衣的胰酶微丸干燥。

在上述制备胰酶微丸的方法中，成膜剂、增塑剂、抗粘剂和酶相容的有机溶剂一般具有前面阐述的含义。优选地，操作步骤 aa.) 中提供的未包衣的且基本上不含合成油的胰酶微丸，按照上述胰酶微丸的制备方法制备。

由于该制备胰酶微丸的方法即本文中描述的包衣方法的原因，存在于肠溶包衣溶液中的药学上可接受的残存量的酶相容有机溶剂可能仍然存在于干燥之后的胰酶微丸中。应当理解含有药学上可接受的残存量的酶相容有机溶剂的胰酶微丸在本发明的范围之内。

操作步骤 bb.) 可在 15°C - 60°C 之间的温度下进行。优选在环境温度 (即室温，大约在 20°C - 30°C 之间) 进行操作步骤 bb.)。适宜的酶相容的有机溶剂的实例包括丙酮、2-丁醇、叔丁醇、氯仿、二氯甲烷、乙醇、甲醇、1-丙醇、2-丙醇以及所述溶剂的混合物。作为酶相容的有机溶剂优选丙酮、乙醇和 2-丙醇或其混合物。丙酮为最优选。上述操作步骤 bb.) 中的酶相容的有机溶剂的列举并非穷举而仅仅是示例性的，本领域的普通技术人员将会理解也可以使用许多其它酶相容的有机溶剂或溶剂的组合。

酶相容的有机溶剂典型的使用量为制备胰酶微丸所用非溶剂包衣

组分重量的 6-10 倍, 优选 7-8 倍。例如, 如果非溶剂包衣组分加在一起的总重量为 1.5 g, 那么在操作步骤 bb) 中使用 9 g-15 g 的酶相容的有机溶剂。

在一实施方案中, 在操作步骤 cc.) 中胰酶微丸的产品温度当包衣时通常保持在 30°C - 60°C 之间, 优选在 32°C - 55°C 之间, 更优选在 35°C - 50°C 之间, 最优选在 37°C - 49°C 之间。在操作步骤 cc.) 中, 当使用鲸蜡醇或鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯的混合物时胰酶微丸芯的温度保持在 40°C - 46°C 之间(包括范围的上下限)。包衣时保持胰酶微丸芯的温度在优选的温度范围内导致胰酶微丸的耐胃酸性能改善, 特别是当肠溶包衣包含作为增塑剂的鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯时。操作步骤 cc.) 中的包衣可通过本领域普通技术人员已知的任何步骤或方法来完成。优选喷雾包衣。通常, 操作步骤 cc.) 以下述方式进行: 肠溶包衣占胰酶微丸总组合物的 20% - 30% 重量, 更优选为 22% - 26% 重量, 更优选 22.5% - 25% 重量。为了获得期望的肠溶包衣在操作步骤 cc.) 中应用的精确参数将取决于所用的包衣技术。本领域技术人员清楚当采用不同的包衣技术时如何获得所需厚度的包衣膜。

操作步骤 dd) 中肠溶包衣胰酶微丸的干燥通常在 30°C - 75°C 下、优选在 30°C - 55°C 下、更优选在 35°C - 50°C 下进行, 且持续 6 小时 - 60 小时的时间, 优选持续 10 小时 - 36 小时的时间。

本发明进一步提供 CRPC, 它是一种酸不稳定性药物(特别是胰酶)的肠溶包衣口服剂型, 可通过本文中描述的方法或其变化形式获得。如果 CRPC 为胰酶微丸或胰酶微球, 则优选的直径为 0.6 - 2.1 mm, 更优选在 0.7 mm - 1.6 mm 之间。

在一实施方案中, 描述了口服的 CRPC, 其中胰酶为要输送至 pH 大于胃 pH 的胃肠道区域的酸不稳定性药物, 具体而言, 输送至哺乳动物如人的小肠, 通常输送至十二指肠。包含胰酶的口服 CRPC 特别适合于在哺乳动物和人中预防和/或治疗各种起因的消化障碍如消化不良, 和/或适合于预防和/或治疗胰腺炎、囊性纤维化、I 型糖尿病型、II 型糖尿病和/或其它胰腺外分泌不足导致的病症。

哺乳动物如人的消化不良通常是基于消化酶的缺乏，特别是基于内源性脂酶的缺乏，但也可以是蛋白酶和/或淀粉酶的缺乏。这种消化酶的缺乏的起因常常是胰腺的机能减退(例如胰腺不足，通常称为胰腺外分泌不足)，胰腺是生产最大量的而且是最重要的内源性消化酶的器官。如果胰腺机能不全是病理性的，它可以是先天性的或后天获得的。例如，获得性慢性胰腺机能不全可由酒精中毒引起。例如，先天性慢性胰腺机能不全可由疾病如囊性纤维化引起。消化酶缺乏的后果可以是营养不足和营养失调的严重症状，其可能伴随有对继发性疾病的敏感性增强。在一具体的实施方案中，本发明的胰酶微丸因此特别适合于治疗任何起因的胰腺外分泌不足。

在另一实施方案中，胰酶的肠溶包衣口服剂型按照前述方法提供，用于制备治疗医学病症如消化障碍、胰腺外分泌不足、胰腺炎、囊性纤维化、I型糖尿病型/或II型糖尿病的药物。

在另一实施方案中，提供一种治疗医学病症如消化障碍、胰腺外分泌不足、胰腺炎、囊性纤维化、I型糖尿病型和/或II型糖尿病的方法，通过对需要这种治疗的人施用治疗有效量的胰酶肠溶包衣口服剂型来进行。

本文中公开的肠溶包衣通常以口服剂型施用，其中口服剂型选自粒剂(granules)、颗粒剂(granulates)、微丸、微球、微片、丸剂(pellets)、药丸(pills)、粉剂和/或片剂，于是所述包衣口服剂型可装入未包衣的胶囊中。不过，在另一实施方案中，本发明还包括肠溶包衣的胶囊，其装有包衣或更通常是未包衣的口服剂型，其中口服剂型选自粒剂、颗粒剂、微丸、微球、微片、丸剂、药丸、粉剂和/或片剂。

酸不稳定性药物的包衣口服剂型选自粒剂(granules)、颗粒剂(granulates)、微丸、微球、微片、丸剂(pellets)、药丸(pills)、粉剂和/或片剂，胶囊可进一步装入至少一种例如选自泡罩或瓶的外包装中。在本发明的实施方案中，还提供包含一种药物包装或药盒，其包含装有本发明药物组合物成分的一个或多个容器。与这类容器相关

的可以是各种书面材料如使用说明书，或其为管理药品的制造、使用或销售的政府机关规定的形式的广告，该广告反映被人或兽医给药用的制造、使用或销售的机关许可。

本文中公开的 CRPC 基本上既不含单体苯二甲酸酯增塑剂(如邻苯二甲酸二丁酯)也不含合成油(如链烷烃或矿物油)，同时提供期望的靶向释放和贮存稳定性性能。另外，本文中公开的 CRPC，特别是在其优选的实施方案中，具有优良的抗胃酸和保护性的性能，例如在酸性环境中，具体而言在 pH 1 和/或 pH 5 下，具有优良的抗胃酸和保护性能。所建议的用于本文中公开的 CRPC 的肠溶包衣还进一步提供有益的性能如溶出特性。在这方面本文中公开的其中增塑剂由鲸蜡醇和枸橼酸三乙酯(CA/TEC-组合物)组成的 CRPC 为优选。另外，当胰酶为酸不稳定性药物时 CA/TEC-组合物通常能对较高的脂酶含量防腐，且与使用其它增塑剂的 CRPC 相比具有较低的含水量。

### 实施例

下列实施例旨在示例而不是限制本发明的内容。其它适宜的改变和改进为本领域技术人员通常遇到的各种变化形式，完全在本发明内容的精神和范围内。

#### A. 酸不稳定性药物的肠溶包衣口服剂型的制备

##### 1. 未包衣的胰酶微丸的制备

将 15.9 kg 的胰酶与 3.975 kg 的聚乙二醇 4000 在市售的高分配混合器中混合，并用 3.975 kg 的 2-丙醇充分润湿。将所得混合物利用市售的挤出机挤出，其中挤出机安装有具有 0.8 mm 内径孔的冲孔模和安装在下流的切断装置。压制时温度低于 50℃。利用切断装置将挤出的物质切成长度大约 5 mm 的挤出物部分。

将所得 14.64 kg 的挤出物部分以大致等同大小的 4 份转移至市售的成圆设备中并修圆，得到大致椭圆形或大致球形的微丸。成圆时另

外加入 135 g 的 2-丙醇。

在市售的连续真空干燥器 (Vötsch 型) 中于 35°C - 50°C 的温度下干燥 12 小时之后, 将胰酶微丸分级, 首先用 3.15 mm 筛网 (筛选尺寸过大的颗粒 > 3.15 mm), 然后用 0.7 mm 筛网 (筛选尺寸过小的颗粒 < 0.7 mm), 之后用 1.25 mm 筛网 (筛选尺寸过大的颗粒 > 1.25 mm), 得到 11.98 kg 的 (未包衣的) 胰酶微丸, 其中胰酶含量为 80% 且堆密度为 0.67 g/ml。

## 2. 胰酶微丸的肠溶包衣

包衣溶液制备如下: 在室温下将 1623.2 g 的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HP 55)、90.2 g 的枸橼酸三乙酯、34.3 g 的鲸蜡醇和 38.9 g 的聚二甲基硅氧烷 1000 加入到 14030 g 的丙酮中, 边加边搅拌。

将 5025 g 未包衣的胰酶微丸 (类似于本文中描述的方法制备) 装入市售的流化床包衣机中, 并在 97-101 kg/h 的喷雾速率和 1.7 bar 的气压下用上述制备的包衣溶液喷雾包衣直到达到期望的包衣膜厚度。在包衣过程中胰酶的产品温度用适宜的温度传感器监测并维持在 37°C - 43°C 之间 (包括范围的上下限)。然后将所得的胰酶微丸在市售的真空干燥器 (Vötsch 型) 中于 35°C - 50°C 的温度下干燥 12 小时。然后将干燥的胰酶微丸分级, 首先用 0.7 mm 筛网 (筛选尺寸过小的颗粒 < 0.7 mm), 然后用 1.6 mm 筛网 (筛选尺寸过大的颗粒 > 1.6 mm), 得到 6532 g 胰酶含量为 60% 的肠溶包衣胰酶微丸。胰酶微丸的堆密度为 0.69 g/ml。

按照上述的步骤制备其它胰酶微丸, 以与上述包衣方法类似的方式施加各种包衣得到其它 CRPC。其它 CRPC 的组合物以及其它组合物与它们各自的包衣方法中的某些工艺参数一起列于表 1 中。组合物 G 按照美国专利 5,378,462 中描述的方法制备。比较组合物 H 按照一定的方法制备, 该方法包括用作包衣中增塑剂的酞酸二丁酯。所有批次都以实验室规模生产, 除非另有注明。

表 1: 含胰酶的组合物

成分 mg/胶囊		组合物					
		A	B	C	D	1	2
微丸芯	胰酶	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
肠溶包衣 (膜)	HP 55	48.60	48.60	48.60	48.60	48.60	48.60
	二甲基硅油	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
	TEC	0	0	3.0	4.10	5.00	0
	CA	0	0.40	0	0	0	1.00
	总共	237.40	237.75	240.35	241.45	242.4	238.35
工艺参数	包衣时九粒 的温度	40℃	40℃	40℃	40℃	40℃	40℃
成分 mg/胶囊		组合物					
		3	4	5	6*	7	8
微丸芯	胰酶	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
肠溶包衣 (膜)	HP 55	52.60	48.60	48.60	52.25	52.25	52.25
	二甲基硅油	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
	TEC	0	3.60	3.00	2.90	2.90	2.90
	CA	1.15	0.40	1.00	1.10	1.10	1.10
	总共	242.50	241.35	241.35	245.00	245.00	245.00
工艺参数	包衣时九粒 的温度	40℃	40℃	40℃	40℃	30℃	35℃
成分 mg/胶囊		组合物					
		9	10	11	12	13	14
微丸	胰酶	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
肠溶包衣 (膜)	HP 55	56.34	56.34	56.34	52.25	52.25	56.34
	二甲基硅油	1.35	1.35	1.35	1.25	1.25	1.35
	TEC	3.13	3.13	3.13	2.90	2.90	3.13
	CA	1.19	1.19	1.19	1.10	1.10	1.19
	总共	249.51	249.51	249.51	245.00	245.00	249.51
工艺参数	包衣时九粒 的温度	37℃	40℃	43℃	49℃	40℃	46℃
成分 mg/胶囊		组合物					
		15	E	F	G	H	
微丸芯	胰酶	128.06	150.00	150.00	150.00	150.00	
	PEG 4000	32.01	37.50	37.50	37.50	37.50	

	轻质矿物油	0	0	0	3.75	0	
肠溶包衣 (膜)	HP 55	48.10	48.60	48.60	48.60	48.60	
	二甲基硅油	1.15	1.25	1.25	1.25	1.25	
	TEC	2.67	1.00	2.00	0	0	
	CA	1.01	0	0	0	0	
	DBP	0	0	0	4.10	4.10	
	轻质矿物油	0	0	0	3.30	0	
	总共	213.00	238.35	239.35	248.50	241.50	
工艺参数	包衣时九粒 的温度	n. a.	40°C	40°C	40°C	40°C	

表1 (续);

PEG = 聚乙二醇; TEC = 枸橼酸三乙酯; CA = 鲸蜡醇; HP 55 = 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯; temp. = 温度; DBP = 邻苯二甲酸二丁酯; \* = 生产规模; n. a.: 没有数据。

组合物 G 为目前可获得的包含胰酶和轻质矿物油的高质量药物组合物。

组合物 5、6、10、13、14 和 15 为优选的含 CA/TEC 的作为增塑剂的组合物的实例。

组合物 3 为含鲸蜡醇作为单独增塑剂的优选组合物的实例。

#### B. 肠溶包衣的胰酶微丸在 pH 1 和 pH 5 下抗胃酸的测定

按照欧洲药典 (Ph. Eur.) 通过在崩解测度仪中将胰脂肪酶微丸沉浸在 0.1 mol/l 盐酸中 2 小时测定表 1 中不同胰酶微丸的抗胃液性 (pH 1)。然后将丸粒未溶解的部分从溶液中分离出, 并按照 Ph. Eur. /The International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands 的脂酶测定法测定其残留的脂酶活性。这些肠溶包衣的抗胃酸性的测试结果显示在表 2 中 ("pH1 下的稳定性")。

另外, 还在 pH 5 下采用与上面概述的相同条件进行了类似的试验, 除使用磷酸盐缓冲液 pH 5.0 (每升 2.0 g 氯化钠和 9.2 g 磷酸二氢钠一水合物调至 pH 5.0) 代替 0.1 mol/l 盐酸作为溶剂使用之外。抗胃

酸性的测试结果也在下面显示于表 2 中 (“pH5 下的稳定性”)。

表 1 中组合物的抗胃酸性(参见上面)各自在表 2 中以温育之后残留的脂解活性相对于温育之前所测样品实际脂解活性的百分比(相对抗胃酸性)给出。脂解活性按照 USP 专论“胰脂肪酶缓释胶囊”中描述的脂酶测定法进行测定。原则上,任何标准化和表征了的胰酶样品都可用作脂酶参比标准。例如,预先确定的脂解活性标准可从“International Pharmaceutical Federation”(FIP)、PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands 中获得。对于本发明而言,使用内部的胰酶标准,其可根据请求从 Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover, Germany 获得。

表 2: 表 1 中的组合物在 pH 1 和 pH 5 下的相对抗胃酸性(稳定性)

组合物	在 pH 5 下的稳定性 [%]	在 pH 1 下的稳定性 [%]
A	15.3	15.9
B	63.2	53.8
C	71.6	84.2
D	52.0	93.6
1	87.0	96.0
2	76.4	92.6
3	92.1	94.5
4	85.3	93.7
5	92.0	93.0
6	94.9	99.4
7	67.4	89.8
8	80.5	95.2
9	83.8	90.8
10	97.9	99.6
11	89.0	93.5
12	83.7	94.8
13	100.2	102.7
14	93.6	98.7
E	48.6	65.0
F	36.5	75.0
G	98.6	100.6

优选的 CRPCs 的抗胃酸性(稳定性), 相对于预先确定的胰酶脂解活性标准, 在 pH 1 为至少 75%, 特别是至少 85%, 优选为至少 90%, 更优选为至少 95%。

如本文中公开的其它优选的 CRPCs 的抗胃酸性(稳定性), 相对于预先确定的胰酶脂解活性标准, 在 pH 5 为至少 75%, 特别是至少 85%, 优选为至少 90%, 更优选为至少 95%。

最优选的 CRPCs 的抗胃酸性, 相对于预先确定的胰酶脂解活性标准, 在 pH 1 为至少 90%, 其它抗胃酸性在 pH 5 为至少 90%。

### C. 肠溶包衣的胰酶微丸溶出特性的测定

按照美国药典 (USP) 专论“胰脂肪酶缓释胶囊”中描述的试验方法(将其在此引入作为参考)对表 1 中具有增强的抗胃酸相的各种组合物(参见上面)的溶出特性进行测定。

胃液抗性的测定采用不含酶的胃液按照 USP 在标准化的条件下(37°C, 100 rpm)在溶出仪(篮仪器 USP)中进行 2 小时。然后将肠溶包衣的胰酶微丸未溶解的部分从溶液中分离出, 并转移到 USP 的搅拌浆仪器里, 其中搅拌浆仪器内装有 pH 6.0 的磷酸盐缓冲液以测定酶的溶解。将肠溶包衣的胰酶微丸在溶出测度仪中在标准化的条件下于 37°C 和 50 rpm 通常搅拌 90 分钟(参见下面表 3 中的精确时间点)。

根据 USP 专论“胰脂肪酶缓释胶囊”中描述的脂酶测定法在选定时间点(参见表 3)之后测定脂酶活性。

另外, 用“McIlvain 缓冲液”(pH 6.0; 关于配制, 将溶液 A: 在 1000 ml 水中 7.098 g 无水  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  和 4 g 的胆汁盐与溶液 B: 在 100 ml 水中 5.25 g  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  和 4 g 的胆汁盐混合)代替 USP 允许的磷酸盐缓冲液进行类似于上述的测试。关于 USP 允许的磷酸盐缓冲液, 所有其它条件仍然如上所述。

对于用 USP 允许的磷酸盐缓冲液(参见表 3a)的试验系列和对于用 McIlvain 缓冲液(参见表 3b)进行的试验系列, 溶出特性测试的结果在下面以“残留的脂酶活性占实际脂酶活性的百分率”给出。

表 3a: 磷酸盐缓冲液中肠溶包衣胰酶微丸的溶出特性

时点 [分钟]	对于各编号的组合物脂酶活性占初始实际活性的百分率						
	G	2	3	4	5	13	14
5	0.0	--	3.0	--	0.0	4.6	n. a.
10	0.0	--	4.9	--	6.2	4.6	15.37
15	11.9	--	16.4	--	37.8	17.6	34.38
20	48.0	--	39.3	--	63.5	40.8	n. a.
25	62.3	--	59.0	--	72.4	59.8	n. a.
30	73.5	--	67.8	--	80.0	66.2	73.86
45	77.1	--	80.5	--	84.0	76.6	84.45
60	79.9	--	77.8	--	84.2	81.9	81.25
75	78.4	--	77.1	--	78.9	79.8	80.40
90	78.2	--	72.3	--	77.2	77.4	n. a.

n. a: 没有数据

表 3b: McIlvain 缓冲液中肠溶包衣胰酶微丸的溶出特性

时点[分钟]	对于各编号的组合物脂酶活性占初始实际活性的百分率					
	G	2	3	4	5	13
5	0.0	1.0	0.5	0.4	0.0	0.7
10	0.5	8.8	1.7	7.7	4.5	1.2
15	6.3	39.6	9.8	39.1	30.2	8.1
20	23.6	60.5	24.3	62.7	65.6	24.6
25	47.2	68.7	40.6	79.6	79.3	43.1
30	66.3	75.2	58.3	84.7	85.2	58.9
45	88.1	76.9	75.4	86.3	87.5	83.7
60	91.0	74.0	80.9	84.5	85.4	87.1
75	88.4	73.9	81.4	80.2	--	87.1
90	-	71.2	80.6	--	--	85.4
105	-	--	77.7	--	--	--

对于表 3a 和 3b 中提供的溶出特性试验结果, 将编号 2、3、4、5 和 13 的组合物分别与参比组合物“G”进行比较。所述比较是根据“Guidance for Industry”, SUPAC-MR, Modified Release Solid Oral Dosage Forms (1997 年 9 月) 通过计算相似因数 (f2) 进行。确定两比较曲线相似性的 2 个容许极限是 (i) 因素 (f2) > 50 和 (ii) 在任何溶解样点的平均偏差不应大于 15%。

当应用上述的容许极限时就发现编号 2、4 和 5 的胰酶微丸 CRPCs 的溶出特性(参见表 1)不能被认为与参比胰酶微丸“G”的溶出特性相似(参见表 1)。不过,当应用上述确定相似性的容许极限时,发现编号 3 和 13 胰酶微丸 CRPC 的溶出特性(参见表 1)可被认为与参比胰酶微丸“G”的溶出特性相似(参见表 1)。

#### D. 肠溶包衣的胰酶微丸 CPRCs 贮存稳定性的研究

为了确定表 1 中不同胰酶微丸(参见上面)的贮存稳定性,将 0 号尺寸的硬胶囊填入约 497 mg 的胰酶微丸(参见表 1)并装入 30 ml HDPE 瓶中进行以下的系列试验。

然后将包装好的胰酶微丸在正常或两种不同的加剧贮存条件(参见下文的详述)下贮存 5 个月,并分别按照类似于 Ph. Eur. 中的说明测定残留的脂酶活性。在 5 个月的贮存时间之后这些 CPRCs 的贮存稳定性试验的结果(“脂酶”)分别在下面的表 4a 和 4b 中给出。

还在 5 个月的总贮存期之后,按照 Ph. Eur. (2.9.1 部分“崩解”)通过在崩解测度仪中将胰脂肪酶缓释丸沉浸在 0.1 mol/l 盐酸中 2 小时,测定表 1 中不同胰酶微丸的抗胃液性(pH 1)。然后将丸粒未溶解的部分从溶液中分离出,并按照 Ph. Eur. (专论“pancreas powder”)的脂酶测定法测定其残留的脂酶活性。在正常或两种不同的加剧贮存条件下经 5 个月的贮存时间之后这些肠溶包衣的抗胃酸性测试的结果分别显示在表 4a 和 4b 中(“在 pH1 下的抗胃酸性”)。

另外,还在 pH 5 下采用与前一段落中概述的相同条件进行了类似的试验,除使用磷酸盐缓冲液 pH 5.0(每升 2.0 g 氯化钠和 9.2 g 磷酸二氢钠一水合物调至 pH 5.0)代替 0.1 mol/l 盐酸作为溶剂使用之外。在 5 个月的贮存时间之后这些肠溶包衣的抗胃酸性的测试结果分别显示在下面的表 4a 和 4b 中(“在 pH5 下的抗胃酸性”)。

**表 4a: 表 1 中选择组合物在 30°C 和 65% 的相对湿度下 (稍微加剧的贮存条件) 的稳定性结果**

条件	CPRC 编号	脂酶活性占初始活性的百分率	
		月数	
		0	5
脂酶 (初始活性)	G	100	92
	3	100	88
	13	100	94
在 pH 1 下的抗胃酸性 (实际活性)	G	101	91
	3	95	95
	13	103	99
在 pH 5 下的抗胃酸性 (实际活性)	G	99	92
	3	92	86
	13	100	95

**表 4b: 表 1 中的选择组合物在 40°C 和 75% 相对湿度下 (加剧的贮存条件) 的稳定性结果**

条件	CPRC 编号	脂酶活性占初始活性的百分率					
		月数					
		0	1	2	3	4	5
脂酶 (初始活性)	G	100	90	80	77	69	64
	3	100	87	79	69	64	61
	13	100	97	87	81	73	67
在 pH 1 下的抗胃酸性 (实际活性)	G	101	96	101	94	96	96
	3	95	94	94	96	87	86
	13	103	95	97	97	96	89
在 pH 5 下的抗胃酸性 (实际活性)	G	99	92	95	76	87	40
	3	92	86	78	63	51	22
	13	100	90	83	73	43	15

从表 4a 和 4b 给出的数据可得出这样的结论: 编号 G、3 和 13 的试验组合物 (参见表 1) 在正常和略微加剧的贮存条件下 5 个贮藏期内具有令人满意的贮存稳定性。编号 13 的组合物的脂酶含量, 尽管与两个比较组合物相似, 但在略微加剧和加剧的贮存条件下在观察的 5 个月期间内保存得最好。

在略微加剧的贮存条件下 (其在实践中最为相关), 就所观察的

5个月期间内在 pH 1 和 pH 5 下的抗胃酸性而言，编号 13 的组合物表现最好。

本文中引用的所有参考文献，包括出版物、专利申请和专利，都在此引入作为参考，如同其中分别和明确注明将引入作为参考的每份参考文献在本文中全文阐述一样。

在本公开文本的数值以范围给出的情况下，除非另有明确说明，否则各个范围限值通常包含在其中且属于所给范围的部分。

本公开文本中(尤其是下面的权利要求书中)术语“一个”和“一种”和“该”以及相似的提法要理解为既包括又包括复数，除非本文中另有指明或与上下文明显相抵触。本文中描述的所有方法以任何适当的顺序进行，除非本文中另有指明或另外与上下文明显相抵触。本文中提供的任何和所有实例、或示例性的语言(例如，如，优选，优选地)，仅仅旨在进一步举例说明公开的内容，而不构成对权利要求范围的限制。说明书中没有语言应解释为表明任何未提出的要素对本发明的实施是必要的。

因此，本发明包括适用法律允许的本发明所附权利要求中列举的主题的所有改变和同等物。此外，上述要素以其各种可能的变化形式的任何组合都包括在本发明中，除非本文中另有指明或另外与上下文明显抵触。