

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00809336.9

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1243547C

[22] 申请日 2000.6.20 [21] 申请号 00809336.9

[30] 优先权

[32] 1999.6.22 [33] SE [31] 9902386-3

[86] 国际申请 PCT/SE2000/001310 2000.6.20

[87] 国际公布 WO2000/078293 英 2000.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.21

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 P·J·伦贝里 B·舍布洛姆

审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 姜建成

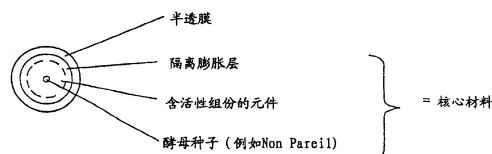
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 1 页

[54] 发明名称

新的制剂

[57] 摘要

一种口服制剂，包含一种用半透膜包衣的核心材料，其中核心材料包含一种选自奥美拉唑及其碱盐、S-奥美拉唑及其碱盐的活性组份以及与活性组份一起混合的一种或多种碱添加剂、一种或多种膨胀剂和选择性使用的药学上可接受的赋形剂。该口服制剂是非肠衣制剂。



1. 一种口服制剂, 包含一种用半透膜包衣的核心材料, 其中该核心材料包含一种选自奥美拉唑、其碱盐、S-奥美拉唑和其碱盐的活性组份、一种或多种碱添加剂、一种或多种膨胀剂和选择性使用的药
5 学上可接受的赋形剂以及选择性使用的酵母种子, 其中该膜包含水不溶的聚合物和改性剂且是能破裂的, 并且该口服制剂是非肠衣制剂, 而且其中该改性剂和不溶于水的聚合物的重量比为 90:10-50:50, 并且其中该改性剂是滑石或发烟二氧化硅。

2. 权利要求 1 的制剂, 其中该改性剂和不溶于水的聚合物的重量
10 比为 80:20-60:40。

3. 权利要求 1 的制剂, 其中活性组份是奥美拉唑。

4. 权利要求 1 的制剂, 其中活性组份是通过 X-射线粉末衍射测定
结晶度大于 70%的奥美拉唑的镁盐。

5. 权利要求 1 的制剂, 其中活性组份是 S-奥美拉唑的镁盐。

6. 权利要求 1 的制剂, 其中该核心材料包含一个糖球, 所述糖球
15 被包上一层含有活性组份的悬浮液或溶液、一种或多种碱添加剂、一种或多种膨胀剂和选择性使用的药上可接受的赋形剂的层。

7. 权利要求 1 的制剂, 其中该制剂含有用半透膜包衣的该核心材
料的单个药丸。

8. 权利要求 1 的制剂, 其中该核心材料还包含一种渗透剂。
20

9. 权利要求 1 的制剂, 其中碱添加剂使得在 2%w/w 水溶液/分散体
中用测定 pH 的电极测定时 pH 不小于 8.5。

10. 权利要求 1 的制剂, 其中碱添加剂选自磷酸氢二钠、磷酸三
钠、精氨酸和滑石。

11. 权利要求 1 的制剂, 其中碱添加剂的量为不包括选择性使用的
25 酵母种子重量的该核心材料重量的 5-35%。

12. 权利要求 1 的制剂, 其中碱添加剂的量为不包括选择性使用的
酵母种子重量的该核心材料重量的 15-35%。

13. 权利要求 1 的制剂, 其中膨胀剂选自交联的聚乙烯基吡咯烷
30 酮、交联的羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠和低取代的羟丙基纤维素。

14. 权利要求 1 的制剂, 其中在不包括选择性使用的酵母种子重量
的该核心材料的重量中, 膨胀剂占 20-60%重量。

15. 权利要求 1 的制剂,其中在不包括选择性使用的酵母种子重量的该核心材料的重量中,膨胀剂占 30-50%重量。

16. 权利要求 1 的制剂,其中该不溶于水的聚合物选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯、聚乙烯基乙酸酯和甲基丙烯酸铵共聚物 A 型和 B 型。

17. 权利要求 1 的制剂,其中该不溶于水的聚合物占该核心材料重量的 3-30%。

18. 一种制备权利要求 1 定义的口服制剂的方法,包括形成核心材料,其中该核心材料包含一种选自奥美拉唑、其碱盐、S-奥美拉唑和其碱盐的活性组份、一种或多种碱添加剂、一种或多种膨胀剂和选择性使用的药学上可接受的赋形剂,并用半透膜给核心材料包衣,其中该制剂不含有肠衣。

19. 权利要求 1-17 中任何一项所定义的口服制剂在生产具有改进的抑制胃酸分泌作用的药物中的用途。

20. 权利要求 1-17 中任何一项所定义的口服制剂在生产治疗与胃酸分泌过量有关的胃肠道疾病具有改进疗效的药物中的用途。

新的制剂

5

发明领域

本发明涉及包含奥美拉唑及其碱盐、S-奥美拉唑及其碱盐作为活性组份的新的口服药物制剂。该口服制剂包含一种由活性组份、一种或多种碱添加剂和一种或多种膨胀剂组成的核心材料,其中核心材料用一种半透膜包衣而没有肠衣。本发明还涉及这种口服制剂的生产方法及其在医药中的用途。

发明背景和现有技术

在 EP0005129 中以通用名称奥美拉唑公开了已知的酸不稳定的 H^+, K^+ -ATP 酶抑制剂。在 EP124495 中描述了奥美拉唑的某些盐。在 WO95/01977 中描述了一种奥美拉唑的镁盐。在 WO94/27988 中描述了奥美拉唑的单一对映体及其某些盐。

奥美拉唑可用于抑制包括人在内的哺乳动物的胃酸分泌,通过在胃酸分泌途径的最后一步中控制胃酸分泌来减少基本的受激胃酸分泌而不论刺激有多大。更一般地,奥美拉唑可用于预防和治疗哺乳动物和人中与胃酸有关的疾病,包括例如反流性食道炎、胃炎、十二指肠炎、胃溃疡、十二指肠溃疡和 Zollinger-Ellison 综合症。而且,奥美拉唑还可用于治疗其它需要抑制胃酸的胃肠道疾病,例如用于治疗 NSAID 治疗的病人、患有非溃疡性消化不良的病人以及患有综合性胃-食道反流症(GORD)的病人。奥美拉唑还用于处于深度护理情况下的病人、患有急性上消化道出血的病人、用于术前和术后预防胃酸吸入并且预防和治疗应激性溃疡。另外,奥美拉唑还可用于治疗牛皮癣和幽门螺旋杆菌感染以及与它们有关的疾病,在治疗中基本上是通过控制胃酸分泌来进行治疗的。

然而,奥美拉唑在酸性和中性介质中易于降解或转化,奥美拉唑的稳定性还受潮湿、热、有机溶剂的影响,在一定程度上受光的影响。就奥美拉唑的稳定性而言,已知口服的固体制剂必须避免与酸性的胃液接触,必须把奥美拉唑完整地输送到 pH 接近中性的胃肠道部位,在那里胃酸被迅速地吸收。

使用一种肠衣层可以最好地达到使奥美拉唑的口服药剂避免与酸性的胃液接触的目的。例如,US4,786,505 描述了这样的肠衣制剂,这些制剂

具有一个包含药物的碱盐的核心或一个包含药物和一种碱反应物的核心,该核心用一种水溶性的或能在水中迅速崩解的分隔层和一种肠衣层包衣。这些已经公开的属于不同公司的专利申请描述了包含奥美拉唑或其它质子泵抑制剂化合物的肠衣制剂。

- 5 WO96/01623 描述了奥美拉唑的口服片剂,其中把带有肠衣层的丸剂压缩成多个单剂量口服片剂。必要的是,在这些片剂中,肠衣层能承受压缩力。

现有技术中描述了能使服用的延迟释放的各种制剂技术和制药技术。这样的制剂例如基于渗透差、缓慢侵蚀/溶解层、通过膜扩散、时间控制的爆炸体系或其组合。下面举出一些这样的机理。例如,US4871549
10 描述了一种时间控制的爆炸体系。Conte 等人(Drug Development and Industrial Pharmacy, 1989, vol. 15, pp. 2583-96)描述了一种能提供双脉冲体系适用于布洛芬的三层片剂。US5567441 描述了硫氮卓酮的药剂,包含一种缓慢释放的药丸组份和另一种延迟脉冲释放的膜包衣的药丸组份的
15 混合物。WO97/02020 描述了一种由泛拉唑与抗菌物质组成的药剂,其中一部分泛拉唑药剂以连续持续缓慢释放的剂型存在。US5178867 描述了一种含有将药剂与外界连接的出口或孔的药剂。

发明概述

与用作质子泵抑制剂化合物的早期的口服制剂相反,本发明提供一种
20 没有肠衣层的药剂。

本发明的药剂包含一个用半透膜包衣的核心材料。核心材料包含一种选自奥美拉唑或其碱盐、S-奥美拉唑或其碱盐的活性组份以及一种或多种碱添加剂、一种或多种膨胀剂。半透膜能在预定的时间之后断裂或改变其通透性。将一种或多种膨胀剂置于核心材料中使半透膜在合适的
25 时间后发生断裂或增大半透膜的通透性。也可以在核心材料中添加药学上可接受的赋形剂例如渗透剂。

出人意料地,不使用肠衣来制备本发明的制剂,迄今为止使用肠衣制备含有奥美拉唑或其它质子泵抑制剂化合物的药剂几乎是一个公理。本发明还提供了避免使用在肠衣层条件下用以把奥美拉唑与肠衣聚合物分
30 开的必需的分离层。由于奥美拉唑会发生脱色和降解,优选奥美拉唑不应与肠衣接触。因此,本发明提供一种比现有技术更为简化的方法,现有技术

的生产方法要求在核心材料上双层包衣,例如参见 EP247983。

根据本发明的另一个方面,剂型可以优选是多个单剂量药丸体系的形式。可以把制成的用半透膜包衣的不含有肠衣的小药丸形式的核心材料填充到胶囊中或压缩成多个单剂量片剂。

- 5 核心材料包含有足够碱性的足量的碱化剂。核心材料还包含与水分接触时就开始膨胀的膨胀剂。当包衣的药丸通过胃时,将有少量的胃液通过半透膜而被吸收进来。核心材料中的碱化剂将会中和被吸收的酸性胃液并保护活性组份免受降解。同时,膨胀剂将会暴露于渗透液或水分,因而开始扩张。在预定的时间间隔之后,这种扩张会使外面的半透膜因压力的攀升而断裂或者使半透膜膨胀而增大膜的通透性。确定时间间隔使得药丸能很快通过胃而到达小肠。然后全部剂量的活性组份开始释放到小肠中,在小肠中发生吸收。
- 10

附图的详细描述

- 图 1-4 说明了本发明的药剂的结构机理。本发明的药剂包含一个含有半透膜的核心材料层,核心材料可以按照至少 4 种如图所示的不同机制制备。附图不用于说明药剂或其不同组件的大小或相对大小。
- 15

本发明的详细描述

- 本发明提供一种用半透膜包衣的药丸型或小片剂型的核心材料。核心材料的组合物保护活性组份免受胃液的影响,在药丸通过胃时胃液透过半透膜。这种药丸制剂一般在 2-4 小时内从胃中排空。当药丸离开胃时,包裹单个药丸的半透膜断裂并且/或者开始把活性组份释放到小肠中。
- 20

可以把用半透膜包衣的药丸填充到用凝胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)制成的胶囊中、填充到糖锭中或者与片状赋形剂混合并且压缩成快速崩解的片剂或起泡的片剂中。

核心材料

25

通过常规技术或者用离心造粒机/旋转造粒机给活性组份包上酵母种子层,可以用酵母种子例如糖球如 Non-pareilsTM 来生产核心材料。另外,核心材料基于均匀的活性剂和赋形剂分布,例如通过挤出和团成球状或者通过压缩来制备。本领域中已知的其它常规技术也适用于制备核心材料。

- 30 核心材料以药丸、球形或小片剂形式存在。配制的核心材料的尺寸大约为 0.1-4mm,优选核心材料的直径为 0.2-2.5mm。

核心材料包含活性组份、碱化剂、膨胀剂和选择性使用的黏合剂、渗透剂和药学上可接受的其它赋形剂。

活性组份选自奥美拉唑或其碱盐、S-奥美拉唑或其碱盐。合适的碱盐例如是 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 盐,优选高度结晶形的 Mg^{2+} 盐。在 WO95/01977 中描述了结晶度大于 70%(通过 X-射线粉末衍射测定)的优选的奥美拉唑的镁盐,在此以参考文献引入。

在包上种子层之前,可以把活性组份与其它组份混合以得到优选的处理和加工性能,以及使最终的混合物中活性组份达到合适的浓度。

其它组份可以是黏合剂、表面活性剂或药学上可接受的其它组份或其混合物。黏合剂例如是纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠以及其它物质例如聚乙烯基吡咯烷酮、凝胶、糖、淀粉或具有粘合性能的其它药学上可接受的物质。合适的表面活性剂可以在药学上可接受的非离子性表面活性剂例如多乙氧基醚-80 或者在离子性表面活性剂例如月桂基硫酸钠中找到。

在核心材料中把碱化剂与活性组份和/或膨胀剂掺混在一起,优选把碱化剂与活性组份掺混在一起。在核心材料中,碱化剂大约占 5-35%w/w,优选占 10-35%w/w,最优选占 15-35%w/w,基于不包含选择性使用的种子的核心材料的重量进行计算。

碱化剂化合物选自磷酸氢二钠、磷酸三钠、精氨酸或滑石等,条件是在 2%w/w 水溶液/悬浮液中用测定 pH 的电极测定时 pH 不小于 8.5。至少在核心材料中加入一种碱化剂,但是也可以使用碱化剂的混合物。

膨胀剂选自药学上可接受的崩解剂,优选交联的聚乙烯基吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠、淀粉乙二醇酸钠或低取代的羟丙基纤维素(L-HPLC)或其混合物。预先确定膨胀剂的数量使其能在合适的时间起动核心材料的溶解。优选核心材料包含大约占 20-60%重量的膨胀剂,基于不包含选择性使用的酵母种子的核心材料的重量进行计算。更优选地,包含 25-55%重量,特别优选 30-50%重量的膨胀剂,以同样的方式进行计算。

另外,可以选择性地把膨胀剂或一部分膨胀剂选择性地掺入到隔离层中。这样的隔离层将把核心材料包裹起来,还可以包含黏合剂并且选择性地包含一种碱化剂和/或药学上可接受的赋形剂。

选择性地,把渗透剂掺入核心材料中,这样的渗透剂是水溶性的,将在

片剂中产生渗透压。渗透剂的例子有硫酸镁、氯化钠、氯化锂、氯化钾、硫酸钾、碳酸钠、硫酸锂、碳酸氢钙、硫酸钠、乳酸钙、脲、丁二酸镁、蔗糖或其混合物。

- 5 另外,可以把选择性地与上述定义的任何组份混合的活性组份配制成核心材料。所说的核心材料可以通过挤出/团成球状、成球或使用不同的方法设备进行压缩来生产所说的核心材料。进行挤出/团成球状方法时,优选把微晶纤维素和低取代的羟丙基纤维素掺入核心材料中。

半透膜

- 10 膜包含一种不溶于水的聚合物和一种改性的添加剂以及一种选择性使用的药学上可接受的赋形剂例如填料、着色剂等。赋形剂应当是不溶或微溶于酸性溶液的,其存在量应当不影响膜的溶解性。

优选不溶于水的聚合物选自半透的不溶于水的聚合物例如乙基纤维素、纤维素乙酸酯、聚乙烯基乙酸酯和甲基丙烯酸铵共聚物 A 型和 B 型 (Eudragit RL, Eudragit RS) 等。

- 15 半透膜中的改性剂可以是滑石或发烟二氧化硅(例如 Aerosil 或 Cab-O-Sil),优选使用碱反应改性剂例如滑石。

优选的半透膜组合物包含 90:10-50:50w/w 的改性剂:不溶于水的聚合物。优选在膜中,改性剂:不溶于水的聚合物的重量比为 80:20-60:40。

- 20 用足量的半透膜组合物把核心材料包裹成层,优选所用的半透膜的数量大约为占核心材料重量的 3-30%重量。可以调节所要剂型中半透膜的数量以得到所要的延迟时间和充分溶解。

最终剂型

- 25 把通过用半透膜包衣而制得的核心材料填充到胶囊(凝胶或 HPMC 胶囊)中,或者选择性地与片剂赋形剂混合并且压缩成多个单位剂量的片剂。其中术语“片剂赋形剂”用于多个单位剂量的片剂时,也包括发泡的片剂赋形剂。选择性地用成膜剂包裹配制的片剂,使得片剂的表面光滑,并且/或者能增大片剂在包装和运输中的稳定性。这种片剂的包衣层还可以包含添加剂例如防粘剂、着色剂和色料或其它添加剂以得到具有良好外观的片剂。

- 30 要求保护的药剂适于口服。剂量将随要治疗的疾病的性质和严重程度而变化。剂量也会随单个病人的年龄、体重和药物反应而变化。儿童

和患有肝脏疾病的病人以及在长期治疗下的病人使用的剂量一般低于平均剂量的剂量。在治疗重病时,可以使用高于平均值的剂量。

优选每天每次服用一种例如含 1-100mg 的奥美拉唑或 S-奥美拉唑的药剂。合适的药剂优选包含 10-80mg。可以把药剂与其它合适的药物例如

5 抗菌化合物、NSAID、激动剂和/或抗酸剂一起服用。

实施例

下列实施例更详细地描述本发明而不会限制本发明的保护范围。

实施例 1

通过挤出和团成球状来制备药丸型的核心材料。

10 使用下列组合物来制备核心材料:

化合物	药丸 A		药丸 B		药丸 C	
	数量(g)	干燥药丸的%	数量(g)	干燥药丸的%	数量(g)	干燥药丸的%
奥美拉唑	40.0		40.0		40.0	
低取代的羧丙基纤维素	82.0	20.6	-	-	84.0	21.0
微粒化的交联聚乙稀基吡咯烷酮	-	-	84.0	21.0	-	-
微晶纤维素 PH 101	58.0		60.2		78.4	
甘露糖醇粉末	136.0		115.0		136.5	
氯化钠 (<0.20mm)	60.0		20.0		40.3	
磷酸三钠*	20.0	4.8	-	-	-	-
磷酸氢二钠*	-	-	-	-	20.0	5.0
精氨酸	-	-	80.0	20.0	-	-
月桂基硫酸钠	2.0		0.8		0.8	
纯化水	170	-	151	-	199	-

干燥底物的总重量

418

400

400

* 在该实施例中,标出的所有磷酸盐的数量不含结晶水。

把粉末混合,然后用造粒溶液增湿。以后需要时可加入额外的水直到所添加的水的总重量对应于上表中的数值。通过一个孔径为 1.0mm 的筛子把湿物质挤出。在一个制粒机中在 350rpm 转速下把得到的细丝成形为药丸。在入口空气温度设定为 50℃的流化床设备中干燥药丸。

用于组合物 A 的造粒液体是 2.72g 磷酸三钠和所有月桂基硫酸钠溶解于 50g 水中。

用于组合物 B 的造粒液体是 10.0g 精氨酸和所有月桂基硫酸钠溶解于 100g 水中。

用于组合物 C 的造粒液体是 8.06g 磷酸氢二钠和所有月桂基硫酸钠溶解于 100g 水中。

注意:虽然只有部分组合物 B 可以通过挤出机,然而得到了用于进一步试验的材料。

实施例 2

通过层化技术制备了药丸型的核心材料。

根据下列组合物制备了含有药物的悬浮液:

化合物	数量
奥美拉唑	219g
HPMC, 6cps	39.8g
磷酸氢二钠	42.9g
多乙氧基醚-80	4.8g
纯化水	919g

先把多乙氧基醚-80 溶于水中,然后在搅拌下把磷酸盐溶解。然后把 HPMC 溶解,之后,把药物悬浮于所得的溶液中。把悬浮液喷洒在 150g 放在流化床中的糖球(Non-pareil)上。所得产物的重量是 355g,奥美拉唑含量为 456mg/g。

根据下列组合物制备含有可膨胀物质的悬浮液:

		%
微粒化的交联聚乙烯	187.8g	41*
基吡咯烷酮(Kollidon		
CL-M)		
羟丙基纤维素	46.9g	
L(HPC-L,从 Nisso 得		
到)		
滑石	140.8g	
乙醇(99.5%)	1500g	

* 不包含酵母种子的核心材料的%w/w。

在搅拌下把 HPC-L 溶于乙醇中,然后加入滑石和膨胀剂 Kollidon CL-M,然后把悬浮液喷洒到 130g 按照上述方式制得并且放在装有 Wurster 的流化床中的层包药物球上,直到使得到的核心材料中奥美拉唑的含量为 130mg/g。所得产物的重量为 455g。

实施例 3

膜包衣的药丸。

在流化床设备中用悬浮有滑石的乙基纤维素溶液给实施例 2 的核心材料包衣。所用的悬浮液的组成是:

物质	数量	干燥的膜所占的%
乙基纤维素 N-10	13.5 份	30%
乙醇(99.5%)	1455 份	-
滑石	31.5 份	70%
总量	1500	100%

用该悬浮液给 80g 实施例 2 的核心材料包衣直到奥美拉唑的含量为 107mg/g。

实施例 4

制得的膜包衣药丸的试验。

用制得的膜包衣的核心材料按照下列方式进行耐胃酸和溶解的试验。

耐胃酸的试验

通过把药丸浸入 0.1M HCl 中 2 小时并且测定剩余药物所占的分数来试验药物的耐胃酸性。流体相(HCl)中加入 0.1g/L 月桂基硫酸钠作为增湿剂,剩余药物所占的分数为 96%。

5 试验溶解

相应地试验活性物质的溶解性,先把药丸浸入上述试验流体中 2 小时,然后加入缓冲液组份(磷酸盐),把 pH 改变为 6.8。

抽取溶解介质的样品,以给定的时间间隔用 HPLC 进行分析,结果为:

时间,小时数(在预先暴露于酸介质 2 小时之后)	溶解%
0.5	3
1	18
2	60
3	73

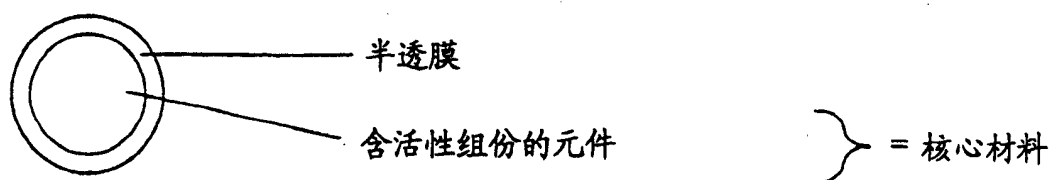


图 1

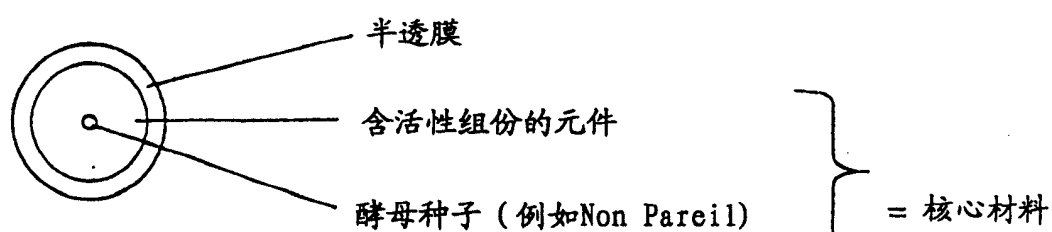


图 2

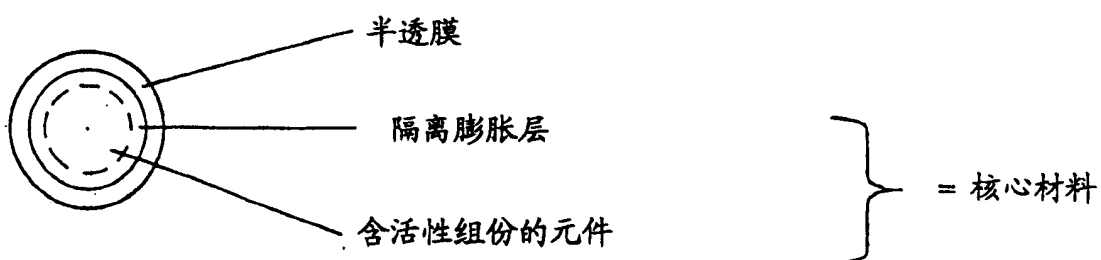


图 3

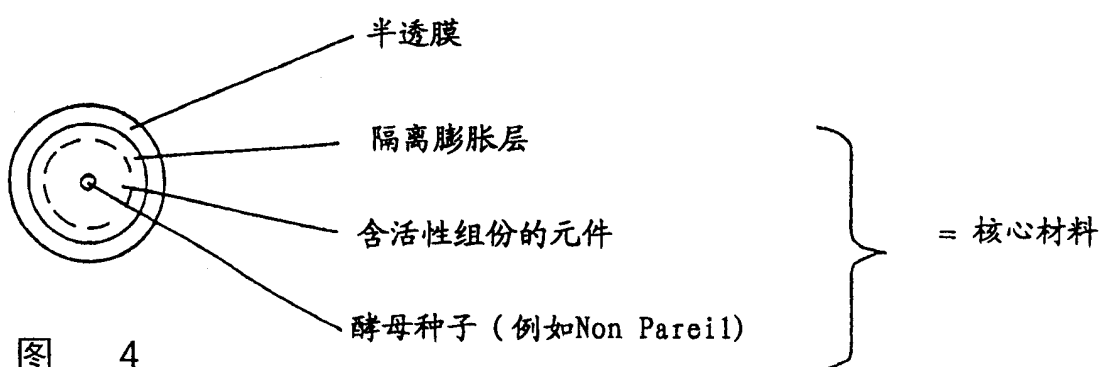


图 4