



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101939004 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

(21) 申请号 200980101718. 7

A61K 9/52 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 01. 09

A61P 25/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/02 (2006. 01)

2008900332 2008. 01. 25 AU

A61P 29/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2009/000028 2009. 01. 09

(87) PCT申请的公布数据

W02009/092129 EN 2009. 07. 30

(71) 申请人 阿尔法制药有限公司

地址 澳大利亚昆士兰州

(72) 发明人 布莱特·安东尼·穆尼

帕纳吉奥塔斯·克莱米达斯

菲利普·约翰·费尔库桑

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61K 31/381 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

度洛西汀的缓释药物组合物

(57) 摘要

药物组合物, 其包含度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂, 其特征在于度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\ \mu\text{m}$ 至 $40\ \mu\text{m}$ 。

1. 药物组合物,其包含度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂,其特征在于度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述度洛西汀存在于核芯中。

3. 如权利要求 2 所述的组合物,其中肠溶层包围所述核芯。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的组合物,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

5. 如权利要求 4 所述的组合物,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的组合物,其中所述度洛西汀以盐酸盐存在。

7. 如权利要求 3 至 6 中任一权利要求所述的组合物,其中所述肠溶层包括一种或多种聚合物包衣,其中的至少一种是肠溶衣。

8. 如权利要求 7 所述的组合物,其中所述肠溶衣或其中的至少一种选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物 A 型、甲基丙烯酸共聚物 B 型、甲基丙烯酸共聚物 C 型、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯及其混合物。

9. 如权利要求 8 所述的组合物,其中所述肠溶衣或其中的至少一种是羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯。

10. 如权利要求 9 所述的组合物,其中所述肠溶衣或其中的至少一种进一步包含十二烷基硫酸钠和精制滑石粉。

11. 如权利要求 3 至 10 中任一权利要求所述的组合物,其中所述肠溶衣或至少一种肠溶衣进一步包含增塑剂。

12. 如权利要求 11 所述的组合物,其中所述增塑剂选自聚乙二醇、枸橼酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯。

13. 如权利要求 3 至 12 中任一权利要求所述的组合物,其进一步包括一个或多个粉衣层,将所述核芯与所述肠溶层分开。

14. 如权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的组合物,其中所述组合物进一步包括终饰层。

15. 如权利要求 13 或 14 所述的组合物,其中所述粉衣层和 / 或终饰层包含羟丙甲纤维素。

16. 如权利要求 15 所述的组合物,其中所述粉衣层和 / 或所述终饰层还包含精制滑石粉和聚乙二醇中的一种或两者。

17. 如权利要求 1 至 16 中任一权利要求所述的组合物,其包括选自片、丸、颗粒或微片的单位剂型。

18. 缓释胶囊,其包括包含在所述胶囊的壳中的权利要求 17 所述的一个或多个单位剂型。

19. 药物组合物,其包括 :a) 含有度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂的核芯 ;和 b) 肠溶层,其特征在于所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

20. 如权利要求 19 所述的组合物,其进一步包括包围所述核芯的粉衣层。

21. 如权利要求 19 或 20 所述的组合物,其进一步包括包围所述肠溶层的终饰层。

22. 药物组合物,其包括片、丸、颗粒或微片形式的被肠溶层包围的核芯,所述核芯包含 :

- a) 10%至 50%的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐；
- b) 10%至 45%的填充剂 / 稀释剂；
- c) 0.5%至 20%的粘合剂；
- d) 0.5%至 10%的润滑剂；
- e) 0.5%至 15%的崩解剂；和
- f) 0.1%至 3%的助流剂。

23. 如权利要求 22 所述的组合物,其中所述核芯包含:

- | | |
|--------------|---------|
| a) 盐酸度洛西汀 | 67.38mg |
| b) 微晶纤维素 101 | 54mg |
| c) 聚乙烯聚吡咯烷酮 | 6mg |
| d) 胶体无水二氧化硅 | 1.62mg |
| e) 羟丙甲纤维素 E3 | 6mg |
| f) 水 | qs |
| g) 聚乙烯聚吡咯烷酮 | 12mg |
| h) 硬脂酸镁 | 3mg |

其中所述盐酸度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

24. 如权利要求 19 至 23 中任一权利要求所述的组合物,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

25. 如权利要求 24 所述的组合物,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

26. 如权利要求 19 至 25 中任一权利要求所述的组合物,其中所述度洛西汀以盐酸盐存在。

27. 制备药物组合物的方法,其包括:a) 提供由度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂组成的核芯,b) 涂敷肠溶层,其特征在于所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

30. 如权利要求 27 至 29 中任一权利要求所述的方法,其进一步包括在涂敷所述肠溶层之前,用粉衣层包裹所述核芯。

31. 如权利要求 27 至 30 中任一权利要求所述的方法,其进一步包括用终饰层包裹所述肠溶层。

32. 如权利要求 27 至 31 中任一权利要求所述的方法,其中所述肠溶层包含羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯和任选地一种或多种药物可接受的赋形剂。

33. D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐在治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病中的用途。

34. 如权利要求 33 所述的用途,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

35. 如权利要求 34 所述的用途,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

36. 度洛西汀或其药物可接受的盐,其 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

37. 如权利要求 36 所述的度洛西汀或其药物可接受的盐,其 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

38. 如权利要求 36 所述的度洛西汀或其药物可接受的盐,其 D_{90} 粒度为约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

39. D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐在制备用于治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病的药物中的用途。

40. 如权利要求 39 所述的用途,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

41. 如权利要求 39 所述的用途,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

42. 治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病的方法,其包括对需要这样的治疗的患者给予 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐。

43. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

44. 如权利要求 42 所述的方法,其中所述度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

度洛西汀的缓释药物组合物

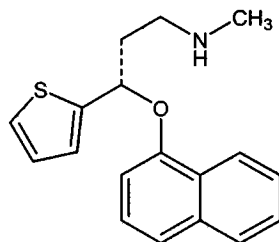
技术领域

[0001] 本发明涉及包含具有确定粒度的度洛西汀或其药物可接受的盐的药物组合物,所述组合物的制备方法和所述组合物的治疗用途。本发明进一步涉及具有确定粒度的度洛西汀或任何其药物可接受的盐。

[0002] 发明背景

[0003] 度洛西汀,化学名称 (+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺,具有如下所示的结构(I),为双重 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)。它以盐酸盐的形式由 Eli Lilly & Co 以商品名 **Cymbalta®** 销售,用于治疗严重抑郁发作、压迫性尿失禁和糖尿病周围神经性疼痛。

[0004]



(I)

[0005] 度洛西汀及其制备方法公开在诸如第 5,023,269 号美国专利、第 457559 号欧洲专利和第 6,541,668 号美国专利的文献中。

[0006] 度洛西汀向其盐酸盐的转化记载在第 5,491,243 号美国专利和 Wheeler W. J., et al, J. Label. Cmps. Radiopharm, 1995, 36, 312 中。这两个实例中反应均在乙酸乙酯中进行。

[0007] 度洛西汀是对酸不稳定的化合物的代表,并因此在胃的酸性环境下不稳定。通常度洛西汀被配制成包肠溶衣的组合物以延迟两至三小时的药物释放,从而保护药物免受酸的降解。对于口服药物剂型,肠溶衣用来阻止药物的释放已被使用多年。取决于组合物和/或厚度,该肠溶衣抵抗胃酸并保持所需的一段时间,然后开始溶出或崩解并允许药物在胃的较下部或小肠的较上部释放。

[0008] 根据 2007 年 7 月 16 日出版的欧洲药典第六版第 1 卷的定义,度洛西汀微溶于水。这样的化合物经常被微粉化来降低粒度,以试图增加化合物的水溶解速率并由此提高有效的生物利用度。微粉化确实是本领域技术人员可使用的提高化合物的溶解速率和生物利用度的最容易和最普遍的技术。众所周知,当配制成控释组合物时,可溶于水的或已被微粉化以提高溶解速率的活性成分容易产生被称为“剂量倾泻”的现象。也就是说,尽管活性成分的释放被延迟了一段时间,但一旦开始释放,释放速率就非常高。一旦对酸不稳定的化合物例如度洛西汀在胃中发生“剂量倾泻”,该产品的效能会大打折扣。当度洛西汀具有微粉化尺寸的粒度时,有可能剂量倾泻的现象会被加剧。微粉化还是一项用于改善化合物加工性能,例如改善活性成分在期望组合物中流动速率和分散性的公知技术。

[0009] 第 5, 508, 276 号美国专利涉及肠溶度洛西汀丸, 其包括:

[0010] a) 由度洛西汀和药物可接受的赋形剂组成的核芯;

[0011] b) 任选的隔离层;

[0012] c) 肠溶层, 包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 和药物可接受的赋形剂; 和

[0013] d) 任选的终饰层 (finishing layer)。

[0014] 其中它还公开了发现度洛西汀与许多肠溶衣反应形成缓慢溶解 / 侵蚀或甚至不溶的包衣。由于这种不希望的交叉反应, 发现丸剂形式的制剂具有不利的药物释放谱和低的生物利用度。

[0015] 该交叉反应问题能够被具有诸如小于 $60\ \mu\text{m}$ 的微粉化粒度因而有效表面积增加的度洛西汀加剧。进一步地, 发现制备不允许度洛西汀在酸环境下的某些释放的具有较高载药量的肠溶制剂尤其困难, 该在酸环境下的某些释放会为药物在胃中释放创造可能性或机率, 与期望的给药方法背道而驰。

[0016] 因此亟需控释组合物, 其克服现有技术中出现的问题, 尤其是诸如度洛西汀的对酸不稳定的化合物的剂量倾泻问题, 以及所述化合物与肠溶衣或其它药物可接受的赋形剂的交叉反应问题, 同时维持将活性成分微粉化的优点, 例如改善加工性能和提高生物利用度。

[0017] 发明概述

[0018] 因此, 本发明第一方面提供了药物组合物, 其包含度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂, 其特征在于度洛西汀的 D_{90} 粒度约 $2\ \mu\text{m}$ 至 $40\ \mu\text{m}$ 。

[0019] 在一实施方案中, 度洛西汀存在于核芯中。在一实施方案中, 肠溶层包围该核芯。在实施方案中, 该肠溶层包括一种或多种聚合物包衣, 其中至少一种是肠溶衣。通常该肠溶衣或其中的至少一种选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、甲基丙烯酸共聚物 A 型、甲基丙烯酸共聚物 B 型、甲基丙烯酸共聚物 C 型、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯及其混合物。在一实施方案中, 该肠溶衣包含羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯。在可选的实施方案中, 该肠溶衣或其中的至少一种进一步包含十二烷基硫酸钠和精制滑石粉。在另一实施方案中, 该肠溶衣或其中的至少一种进一步包括增塑剂。在一实施方案中, 该增塑剂选自聚乙二醇、枸橼酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯。

[0020] 根据另一实施方案, 提供的组合物进一步包括一个或多个粉衣层, 将核芯与肠溶层隔离。在另一实施方案中, 该组合物进一步包括终饰层。该粉衣层和 / 或终饰层能够包含羟丙甲纤维素。该粉衣层和 / 或终饰层能够另外地包含精制滑石粉和聚乙二醇中的一种或两者。

[0021] 出人意料地, 已经发现含有 D_{90} 粒度为约 $2\ \mu\text{m}$ 至 $40\ \mu\text{m}$ 的度洛西汀的组合物克服了现有技术组合物伴随并预期的问题。本发明的组合物不发生如含有具有要求保护的粒度的度洛西汀的组合物预期存在的剂量倾泻的现象。还已经发现本发明的组合物不显示出与肠溶衣或组合物中存在的任何赋形剂的增加的反应, 同时具有微粉化度洛西汀的加工处理优点。

[0022] 在一实施方案中, 该度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\ \mu\text{m}$ 至 $35\ \mu\text{m}$ 。

[0023] 在一实施方案中, 该度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $25\ \mu\text{m}$ 至 $35\ \mu\text{m}$ 。

[0024] 在进一步的实施方案中, 该度洛西汀以盐酸盐的形式存在。

[0025] 在另一实施方案中,提供了包含单位剂型的组合物,所述单位剂型选自片、丸、颗粒或微片。

[0026] 在第二方面中,提供了包括一个或多个单位剂型的缓释胶囊,所述单位剂型含有度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂,其特征在于度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

[0027] 在第三方面中,提供了药物组合物,其包括:

[0028] a) 由度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂组成的核芯,和;

[0029] b) 肠溶层,其特征在于,该度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

[0030] 在一实施方案中,该组合物进一步包括包围核芯的粉衣层。在另一实施方案中,该组合物进一步包括包围肠溶层的终饰层。

[0031] 在第四方面中,提供了药物组合物,其包括片、丸、颗粒或微片形式的被肠溶层包围的核芯,所述核芯包含:

[0032] a) 10%至50%的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐,;

[0033] b) 10%至45%的填充剂/稀释剂;

[0034] c) 0.5%至20%的粘合剂;

[0035] d) 0.5%至10%的润滑剂;

[0036] e) 0.5%至15%的崩解剂;和

[0037] f) 0.1%至3%的助流剂。

[0038] 在本发明第三和第四方面的实施方案中,提供了组合物,其中度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在另一优选的实施方案中,该度洛西汀以盐酸盐存在。在一实施方案中,提供了组合物,其中该核芯包含:

[0039] a) 盐酸度洛西汀 67.38mg

[0040] b) 微晶纤维素 101 54mg

[0041] c) 聚乙烯聚吡咯烷酮 6mg

[0042] d) 胶体无水二氧化硅 1.62mg

[0043] e) 羟丙甲纤维素 E3 6mg

[0044] f) 水 qs

[0045] g) 聚乙烯聚吡咯烷酮 12mg

[0046] h) 硬脂酸镁 3mg

[0047] 其中盐酸度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,该盐酸度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

[0048] 在第五方面中,提供了制备肠溶包衣组合物的方法,其包括:

[0049] a) 提供由度洛西汀或其药物可接受的盐和一种或多种药物可接受的赋形剂组成的核芯;

[0050] b) 涂敷肠溶层,其特征在于该度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 。

[0051] 在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在另一实施方案中,该方法进一步包括用粉衣层包裹

核芯。本发明方法的另一实施方案包括用终饰层包裹肠溶层。优选地,该肠溶层包括含有羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯和任选地一种或多种药物可接受的赋形剂的一种或多种包衣。

[0052] 在第六方面中,提供了 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐在治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病中的用途。

[0053] 在第七方面中,提供了 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐在制备用于治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病的药物中的用途。

[0054] 在第八方面中,提供了治疗选自严重抑郁发作和糖尿病周围神经性疼痛的疾病的方法,其包括对需要这样的治疗的患者给予 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐。

[0055] 在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

[0056] 在第九方面中,提供了 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

[0057] 发明详述

[0058] 通常需要将粒度减小以有助于活性药物化合物的配制。Pharmaceutics :The Science of Dosage Form Design(药剂学:剂型设计学)ed. ME Aulton ;ch10-11 公开了粒度减小的作用是通过便于粉末混合、提取或降低原料总体积以改善运输效率,可有助于固体颗粒的有效加工处理。因此降低的粒度有时是活性药物成分的期望特性。然而降低活性药物化合物的粒度以增加水溶性时会出现问题。

[0059] W02007058593A1 公开了当被配制在控释组合物中时,水溶性化合物容易剂量倾泻。因此,当面对将度洛西汀配制成具有上述优点的控释组合物的难题时,技术人员不会想到制备含有具有微粉化大小的 D_{90} 粒度的度洛西汀的控释组合物。事实上由于上述难以逾越的问题,技术人员会直接远离这样的组合物。

[0060] 然而本发明人已经开发了控释度洛西汀组合物,其具有由具有微粉化大小的 D_{90} 粒度的度洛西汀提供的有益特性,且出人意料地不出现剂量倾泻现象,或与可能存在的任何包衣材料或赋形剂的反应程度不高于现有技术组合物。由于技术人员原本以为微粉化的度洛西汀表面积的增加事实上会显示出与任何肠溶衣或其它敏感赋形剂反应性的增加,这尤其出人意料。根据本发明,其在第一方面中提供了药物组合物,其包含度洛西汀和一种或多种药物可接受的赋形剂,其特征在于该度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$,并任选地包括包围核芯的肠溶层。

[0061] 在进一步的实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 和约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

[0062] 下文将逐一讨论本发明组合物的各种组分和层。

[0063] 核芯

[0064] 该核芯组合物可通过本领域已知的任何方法制备。能够使用直接压制或者通过诸如湿法或干法制粒的常规制粒方法及任选的颗粒粉碎和随后的压制和包衣制备该核芯。在例如 Voigt, loc. cit., pages 156-169 中描述了制粒方法。本发明人已经发现,通过湿法制粒制备的具有要求保护的粒度的度洛西汀与一种或多种药物可接受的压片赋形剂的密切

混合物特别有利。在这方面,本发明人已经发现了组合物,其中核芯包含:

- [0065] a) 10%至 50%的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$ 的度洛西汀或其药物可接受的盐;
- [0066] b) 10%至 45%的填充剂/稀释剂;
- [0067] c) 0.5%至 20%的粘合剂;
- [0068] d) 0.5%至 10%的润滑剂;
- [0069] e) 0.5%至 15%的崩解剂;和
- [0070] f) 0.1%至 3%的助流剂。

[0071] 在一实施方案中,度洛西汀的 D_{90} 粒度为约 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 或约 $25\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。在另一实施方案中,该度洛西汀以盐酸盐存在。另一特别优选的实施方案提供了组合物,其中该核芯包含:

- | | | |
|--------|--------------|---------|
| [0072] | a) 盐酸度洛西汀 | 67.38mg |
| [0073] | b) 微晶纤维素 101 | 54mg |
| [0074] | c) 聚乙烯聚吡咯烷酮 | 6mg |
| [0075] | d) 胶体无水二氧化硅 | 1.62mg |
| [0076] | e) 羟丙甲纤维素 E3 | 6mg |
| [0077] | f) 水 | qs |
| [0078] | g) 聚乙烯聚吡咯烷酮 | 12mg |
| [0079] | h) 硬脂酸镁 | 3mg |

[0080] 其中盐酸度洛西汀的 D_{90} 粒度为 $2\mu\text{m}$ 至 $40\mu\text{m}$,或在实施方案中,为 $10\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 或 $20\mu\text{m}$ 至 $35\mu\text{m}$ 。

[0081] 本发明人已经发现,这样的核芯组合物尤其能够克服现有技术组合物中存在的问题,同时提供了包含微粉化度洛西汀的组组合物的优点。

[0082] 度洛西汀的粒度可通过本领域已知的任何方法制备,例如可以使用常规的粉碎和解聚技术,例如用气流粉碎机、冲击式粉碎机、球磨机、振动磨、研钵或销棒粉碎机粉碎。

[0083] 可以进行最终粒度的测量以确保度洛西汀在本发明的范围之内。已知的粒度分析方法适用于测定粒度,例如使用光的粒度测定:光散射法或比浊法;沉淀法:例如使用 Andreassen 移液管的移液管分析、沉淀天平、光测沉淀计或在离心力场中的沉淀法;脉冲法,例如使用库尔特计数器;或通过重力或离心力筛选。这些方法尤其在 Voigt, loc. cit., pages 64-79 中有所描述。

[0084] 如前所述,出于多种目的向组合物中加入赋形剂。稀释剂增加了固体药物组组合物的体积,且可使含有该组组合物的药物剂型对患者和照料者而言更加容易使用。用于固体组组合物的稀释剂包括例如微晶纤维素(例如 **Avicel**[®])、超细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡聚糖结合剂、糊精、葡萄糖、二水磷酸二氢钙、磷酸钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(如 **Eudragit**[®])、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨醇、滑石粉或其组合。

[0085] 被压制成诸如片、微片或丸的剂型的固体药物组合物可包括例如赋形剂,所述赋形剂的作用包括有助于在压制后将活性成分与其它赋形剂粘合在一起。用于固体药物组组合物的粘合剂包括阿拉伯树胶、藻酸、卡波姆(如 **Carbopol**[®])、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基

纤维素、明胶、瓜耳胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素（如**Klucel**[®]）、羟丙甲纤维素（如**Methocel**[®]）、甲基纤维素、液体葡萄糖、硅酸铝镁、麦芽糖糊精、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮（如**Kollidon**[®]、**Plasdone**[®]）、预胶化淀粉、藻酸钠、淀粉或其组合。

[0086] 压制的固体药物组合物在患者肠中的溶出度及随后的生物利用度可通过向组合物中加入崩解剂以使压制的固体药物剂型裂开而增加。崩解剂包括：藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠（如**Ac-Di-Sol**[®]、**Primellose**[®]）、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯聚吡咯烷酮（如**Kollidon**[®] CL、**Polyp lasdone**[®]）、瓜耳胶、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠（如**Explotab**[®]）、淀粉或其组合。

[0087] 能够加入助流剂以改善未压制的固体组合物的流动性，并增加剂量的准确性。可用作助流剂的赋形剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石粉、磷酸钙或其组合。

[0088] 当通过压制粉状的组合物来制备诸如片、微片或丸的剂型时，将该组合物用冲头施压并被染色。一些赋形剂和活性成分有粘着冲头表面和染色的趋势，这会导致产品具有凹陷和它的表面不规则。能够向组合物中加入润滑剂以减少粘着并减轻产品从染料的释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸磷酸二氢钠、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸锌或其组合。

[0089] 本发明人已经发现，通过标准的湿法制粒技术制备的包含度洛西汀、微晶纤维素 101、胶体无水二氧化硅、聚乙烯聚吡咯烷酮、羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E3）和硬脂酸镁的核芯组合物特别有利。

[0090] 粉衣层

[0091] 含度洛西汀的核芯与肠溶层之间的粉衣层并不是必须的，但却是制剂的优选特征。如果需要，该粉衣层的功能是为肠溶层的涂敷提供光滑的基底，以延长丸对酸环境的抵抗，通过抑制药物与肠溶层中肠溶聚合物之间的任何相互作用而改善稳定性，并通过保护药物免于光照而延长储存期。

[0092] 粉衣层的平滑作用是纯机械的，其目的是改善肠溶层的覆盖度并避免由于碰撞和核芯表面上的不规则导致的薄斑。因此，能够将核芯表面制备得越均匀，粉衣层中需要的材料就越少，并且当度洛西汀的粒度极细且核芯被尽可能地制成真正的球形时就可以完全不需要粉衣层的平滑特性。

[0093] 通常，粉衣层由粘性或聚合材料和构成填充剂的固体微粉赋形剂组成。聚合材料也可用于粉衣层中。例如，诸如羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素等的物质可小量使用以提高粉衣层的粘着性和附着性。

[0094] 还建议在粉衣层中使用填充剂赋形剂以增加该层的光滑性和坚固性。诸如滑石细粉、二氧化硅等的物质是普遍接受的药物赋形剂并可加入以便在这些情况下填充粉衣层并使其平滑。

[0095] 通常，聚合或粘性材料的用量可为约 0.1% 至约 10%。基于最终的产品重量，诸如滑石粉的填充剂的用量应为约 0.1% 至约 10%。该粉衣层可进一步包含增塑剂以改善粉衣

层的弹性。在这点上,显而易见的是,市场上任何药物可接受的增塑剂均可用在本发明的组合物中。然而本发明人已经发现,聚乙二醇、枸橼酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯中的一种是有利的。聚乙二醇特别有利。

[0096] 可通过喷涂聚合材料的水溶液和在填充剂中裹粉来涂敷该粉衣层。然而,如果将填充剂完全分散成在溶液中或聚合物材料中的悬浮液,并使用标准设备将该悬浮液喷于核芯之上并干燥,能够改善粉衣层的平滑性和均匀性。

[0097] 肠溶层

[0098] 肠溶层由一种或多种聚合材料的包衣组成并且通常占整个组合物的约 5-30%,更优选约 10-15%。包衣中的至少一种必须是肠溶聚合物,必须对其进行选择以与度洛西汀相容,如上文讨论的那样。优选的肠溶聚合物是羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP) 且通常含有肠溶衣的约 10-90%,更优选约 50-90%,最优选约 70-90%。

[0099] 可以作为涂层自水悬浮液或者自水或有机溶剂的溶液中涂敷肠溶聚合物。由于溶剂的成本以及在处理溶剂蒸气或回收蒸发的溶剂中的困难,目前在制药工业中自有机溶剂的涂敷一点也不被看好。因此本文不会详细讨论自有机溶剂的肠溶层的涂敷,但是药剂工作者应当承认,如果情形对其有利,这样的涂敷是完全有可能的。

[0100] 当作为水悬浮液涂敷肠溶聚合物时,经常出现得到均质、粘性膜的问题。因此,购买微细的颗粒级配或在涂敷之前将聚合物颗粒研磨至极小的尺寸是非常明智的。能够例如在气压粉碎机中研磨干燥聚合物或制备悬浮液并以浆液的形式研磨聚合物。通常优选浆液研磨,特别是因为它还能被用于在同一步骤中研磨肠溶层的填充剂部分。建议将肠溶聚合物的平均粒度降低至约 $1\mu\text{m}$ 至约 $5\mu\text{m}$,优选不大于 $3\mu\text{m}$ 。

[0101] 当以悬浮液的形式涂敷肠溶聚合物时,重要的是确保悬浮液维持均质,并且不出现有利于聚合物聚集的情形。这样的防范措施包括在缓慢搅拌的条件下维持悬浮,但不能太剧烈地搅动以至于产生泡沫,并确保该悬浮液在例如喷嘴体或在超大输送管的涡流中不保持静止。

[0102] 本发明中优选作为水溶液涂敷肠溶聚合物。

[0103] 大多数肠溶聚合物需要加入增塑剂以获得最好的结果。本发明中优选的聚合物是 HPMCP 且优选的增塑剂选自枸橼酸三乙酯、聚乙二醇和邻苯二甲酸二乙酯。最优选的增塑剂是枸橼酸三乙酯,在水悬浮液涂敷中其使用量为肠溶聚合物总量的约 0-30%。当采用中和的 HPMCAS 时,需要更少的水平或不需要增塑剂。

[0104] 次要成分,例如消泡剂、当聚合物为悬浮形式时的助悬剂以及有助于使薄膜光滑的表面活性剂,也经常使用。例如通常可使用硅酮消泡剂,诸如聚山梨酯 80、十二烷基硫酸钠等的表面活性剂和诸如羧甲基纤维素、植物胶等的助悬剂,其量通常高至产品的约 5%。

[0105] 在某些实施方案中,用诸如滑石粉或水合二氧化硅的粉状赋形剂填充肠溶层来增加该层的厚度,并使之强化,以减少静电,并减少颗粒间的粘着。将最终产品的约 5%至约 30%的这样的固体加入肠溶聚合物的混合物中,同时肠溶聚合物自身的量通常为约 10%至约 30%,更优选约 15%至约 25%。

[0106] 按照前述相同的一般步骤,使用同时进行肠溶聚合物溶液或悬浮液喷射和热风干燥的流化床设备,将肠溶层涂敷至核芯。干燥空气的温度和丸的循环部分的温度应保持在肠溶聚合物厂家建议的范围内。

[0107] 在本发明中,肠溶层中还包含遮光剂,保护度洛西汀免受光照。在药剂学中最有效并通常使用的遮光剂是钛和铁的氧化物细粉。遮光剂的用量多至组合物重量的 5%。

[0108] 终饰层

[0109] 肠溶层上的终饰层并不是每个实例中必须的,但是通常改善处理、贮存和加工,并还可以带来更多好处。通常终饰层占整个组合物的约 0.5-3%。最简单的终饰层是小量的、约少于 1% 的抗静电成分,例如滑石粉或二氧化硅,简单地沾于丸、微片或片的表面。另一简单的终饰层是小量的、约 1% 的诸如蜂蜡的蜡,熔涂于片、微片或丸的循环部分上,以进一步使组合物平滑,减少静电,防止片、微片或丸粘结在一起的任何趋势,并增加表面的疏水性。

[0110] 较复杂的终饰层可构成成分的最终喷涂层。例如,诸如羟丙甲纤维素的聚合材料薄层,本发明人已经发现,羟丙甲纤维素 E3 在这方面特别适合,聚乙烯吡咯烷酮等,可涂敷诸如约 0.1% 至约 3% 的量。该聚合材料还可包括遮光剂、诸如滑石粉的填充剂或着色材料,特别是诸如红色或黄色铁氧化物的遮光的微细着色剂。这样的层很快在胃中溶解开来,留下肠溶层保护度洛西汀,但是为产品提供了另外的免受机械损伤的措施。该终饰层还可包含增塑剂,以改善终饰层的弹性。在这点上,显而易见的是市场上任何药物可接受的增塑剂均可用于本发明的组合物中。但本发明人已经发现聚乙二醇、枸橼酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯之一是有利的。已经发现聚乙二醇特别有利。

[0111] 涂敷至本产品的终饰层与药剂学上通常使用的使肠溶产品平滑、密封和上色的终饰层基本上是同样类型的,且可用常规方法配制并涂敷。

[0112] 本发明的剂型可以是在硬壳或软壳中含有组合物的胶囊。该组合物优选本发明的粉末状或颗粒状固体组合物,但还可以是诸如片、微片或丸的固体单位。该壳可由明胶制成,并任选地含有诸如丙三醇和山梨醇的增塑剂,以及遮光剂或着色剂。可根据本领域已知的方法将该活性成分和赋形剂配制成组合物和剂型。

[0113] 下述实施例描述了本发明构思之内多种不同肠溶制剂的制备。该实施例旨在进一步告知读者本发明的肠溶组合物和它们的制备方法;本发明构思之内的其它变形方式对药剂工作者将是显而易见的,并且它们的制备也在技术人员的能力之内。

实施例

[0114] 下述实施例涉及硬明胶胶囊,含有通过标准湿法制粒技术制备的片核芯组合物。该胶囊例示了单个的 60mg 剂量的度洛西汀,并含有 3 个片剂形式的单位剂型,所述片剂以每片 50mg 进行压缩,且每片含有 20mg 盐酸盐形式的度洛西汀。下述实施例中的数据涉及胶囊中三片的综合值。当然,应当理解,单位剂型的数量以及每一单位剂型中的实际有效量可根据剂量需要而改变。例如 20mg 剂量的度洛西汀可以胶囊形成,其含有 20mg 度洛西汀或等效量的药物可接受盐的单个单位剂型,或者每个含有 10mg 度洛西汀的两个单位剂型。

[0115]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
成分	mg/剂				
核芯	~84.5	~84.5	~84.5	~86.5	~84.5
盐酸度洛西汀	67.38	67.38	67.38	67.38	67.38
MCC 101	61	61	61	61	61
胶体无水二氧化硅	1.62	1.62	1.62	1.62	1.62
羟丙甲纤维素 E3	5	5	5	5	5
聚乙烯聚吡咯烷酮	12	12	12	12	12
硬脂酸镁	3	3	3	3	3
总片核芯	150	150	150	150	150
粉衣层	~3%	~3%	~3%	~3%	~3%
羟丙甲纤维素 E3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
精制滑石粉	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
PEG 8000	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
肠溶衣	~12%	~12%	~12%	~10%	~12%
氢氧化钠	0.167	0.149	0.206	-	-
羟丙甲纤维素 E3	-	1.267	-	-	-
羟丙甲纤维素-ASLF	-	-	-	10.098	-
羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	-	-	-	-	14.832
Eudragit® L100-55	12.656	11.399	12.626	-	-
枸橼酸三乙酯	-	-	-	2.021	0.742
SLS	-	-	-	0.303	-
PEG 8000	1.265	1.266	1.262	-	-
精制滑石粉	3.795	3.8	3.788	3.028	2.966
二氧化钛	0.632	0.632	0.632	-	-
二甲基硅油乳剂 30%	0.026	0.026	0.026	-	-

[0116]

表面涂层	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5%
羟丙甲纤维素 E3	0.634	0.634	0.634	0.68	0.634
精制滑石粉	0.144	0.144	0.144	0.155	0.144
PEG 8000	0.087	0.087	0.087	0.093	0.087

[0117]

	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
成分	mg/剂			
核芯	~86.5	~71.5	~71.5	~75.5-70.5
盐酸度洛西汀	67.38	67.38	67.38	67.38
MCC 101	61	61	61	60
胶体无水二氧化硅	1.62	1.62	1.62	1.62
羟丙甲纤维素 E3	5	5	5	6
聚乙烯聚吡咯烷酮	12	12	12	12
硬脂酸镁	3	3	3	3
总片核芯	150	150	150	150
粉衣层	~3%	~3%	~3%	~4
羟丙甲纤维素 E3	3.3	3.3	3.3	4.4
精制滑石粉	0.75	0.75	0.75	1.0
PEG 8000	0.45	0.45	0.45	0.6
肠溶衣	~10%	~25%	~25%	~20-25%
氢氧化钠	0.114	-	-	-
羟丙甲纤维素 E3	2.108	-	-	-
羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	-	29.712	-	24
Eudragit® L100-55	8.438	-	-	-
Eudragit® L30D	-	-	24.817	-
PEG 8000	1.054	2.971	2.448	2.4
精制滑石粉	3.162	5.942	7.793	4.8
聚山梨酯 80	-	-	1.115	-
二氧化钛	0.527	-	2.448	-

[0118]

二甲基硅油乳剂 30%	0.022	-	-	-
表面涂层	~0.5%	~0.5%	~0.5%	~0.5
羟丙甲纤维素 E3	0.634	0.708	0.708	0.69
精制滑石粉	0.144	0.161	0.161	0.16
PEG 8000	0.087	0.097	0.097	0.09

[0119] 下述实施例涉及盐酸度洛西汀包衣片,通过标准的湿法制粒技术制备。

[0120]

	实施例 10	实施例 11	实施例 12
成分	mg/剂		
核芯	~75.5%	~75.5%	~75.5%
盐酸度洛西汀	67.38	33.69	22.46
MCC 101	54	27	18
聚乙烯聚吡咯烷酮	6	3	2
胶体无水二氧化硅	1.62	0.81	0.54
羟丙甲纤维素 E3	6	3	1
净化水	qs	-	-
聚乙烯聚吡咯烷酮	12	6	4
硬脂酸镁	3	1.5	1
总片核芯	150	75	50
粉衣层	~4%	~4%	~4%
羟丙甲纤维素 E3	0.0898	0.0898	0.0898
精制滑石粉	0.0204	0.0204	0.0204
PEG 8000	0.0122	0.0122	0.0122
净化水	1.2240	1.2240	1.2240
肠溶衣	~20%	~20%	~20%
精制滑石粉	0.1098	0.1098	0.1098
PEG 8000	0.0549	0.0549	0.0549

[0121]

羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	0.5492	0.5492	0.5492
乙醇	5.7120	5.7120	5.7120
净化水	1.4280	1.4280	1.4280
表面涂层	~0.5%	~0.5%	~0.5%
羟丙甲纤维素 E3	0.0150	0.0150	0.0150
精制滑石粉	0.0034	0.0034	0.0034
PEG 8000	0.0020	0.0020	0.0020
净化水	0.2040	0.2040	0.2040

[0122] 当然,应当理解,上述实施例并不旨在限制发明的范围。本领域技术人员在不脱离下述权利要求中限定的本发明的范围和精神下可实施多种改变和变形。

[0123] 在下述权利要求和前述发明描述中,除非上下文由于语言表述或必要暗示而另有要求,措辞“包括 (comprise)”或其变形例如“包括 (comprises)”或“包括 (comprising)”以包括在内的意思使用,即描述了所述特征的存在,但是不包括在本发明多种实施方案中其它特征的存在或加入。

[0124] 能够清楚理解的是,尽管本文引用了许多现有技术出版物,但这种引用并非承认任何这些文献在澳大利亚或在任何其它国家构成本领域公知常识的一部分。