[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
A61K 9/50
A61K 9/58 A61K 9/62

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97198423.9

[43]公开日 1999年11月3日

[11]公开号 CN 1233954A

[22]申请日 97.10.1 [21]申请号 97198423.9
[30]优先权
[32]96.10.1 [33]US [31]60/027,170
[86]国际申请 PCT/US97/17752 97.10.1
[87]国际公布 WO98/14179 英 98.4.9
[85]进入国家阶段日期 99.3.31
[71]申请人 西马实验室股份有限公司
地址 美国明尼苏达州
共同申请人 思研(SRI)国际顾问与咨询公司
[72]发明人 D·R·弗兰德 S·恩
R·E·萨拉比亚 T·P·韦伯
J·M·若弗鲁瓦

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书4页 说明书15页 附图页数4页

[54]发明名称 掩盖味道的微胶囊组合物及其制备方法

[57]摘要

本发明提供了掩盖味道的微胶囊组合物。该组合物包括药物的微胶囊和基本上 水不溶性的聚合物材料,典型的是纤维素聚合物。该微胶囊组合物可被掺入任 何数目的药物制剂,包括可咀嚼片、泡腾片、粉末剂、液体分散剂等。本发明 也提供了药物味道的掩盖方法,涉及相分离聚集技术,其中药物被相对高水平 的聚合物材料包衣。这些高包衣水平能引起有效的味道掩盖,同时让药物定向 释放,结果药物经口腔后短时间里释放。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.一种水溶性药物的味道掩盖的微胶囊组合物，该组合物包含在聚合物材料里的水溶性的药物的微胶囊，所述的聚合物材料基本上由一种或多种选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；聚乳酸和它们的混合物的聚合物所构成，所述的聚合物材料占组合物的30-65wt%，所述的微胶囊能有效地使所述药物靶向释放.

2.一种选自 H_2 拮抗剂及其药学上可接受的盐的药物的味道掩盖的微胶囊组合物，该组合物包含在聚合物材料里的药物的微胶囊，所述的聚合物材料基本上由一种或多种选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；聚乳酸和它们的混合物的聚合物所构成，所述的聚合物材料占组合物的30-65wt%，所述的微胶囊能有效地使所述药物靶向释放。

3.一种水溶性药物的味道掩盖的微胶囊组合物，包括在聚集的聚合物材料里的所述药物的微胶囊，所述的聚合物材料占组合物的30-65wt%，所述的微胶囊能有效地使所述药物靶向释放.

4.一种选自 H_2 拮抗剂及其药学上可接受盐的药物的味道掩盖的微胶囊组合物，包括在聚集的聚合物材料里的所述药物的微胶囊，所述的聚合物材料占组合物的30-65wt%，所述的微胶囊能有效地使所述药物靶向释放.

5.根据权利要求3或4所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中聚合物材料主要由实质上水不溶的聚合物构成.

6.根据权利要求5所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的聚合物材料中有孔隙，所述的微胶囊适合通过经所述的孔隙扩散来释放药物.

7.根据权利要求6所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述聚合物材料主要由一种或多种聚合物构成，所述的聚合物对于药物经过聚合物本体的扩散基本上是不能透过的.

8.根据权利要求3或4所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的聚合物材料主要由一种或多种选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；聚乳酸和它们的混合物的混合物所构成.

9.根据权利要求1，2，3或4所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述

的聚合物材料选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、和聚甲基丙烯酸酯类.

10.根据权利要求 9 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的聚合物材料是乙基纤维素.

11.根据权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中每个微胶囊包括被聚合物材料包衣围绕的药物的核芯.

12.根据权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中水不溶性聚合物材料占制剂的 40-60wt%.

13.根据权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中水不溶性聚合物材料占制剂的 45-55wt%.

14.根据权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的药物选自水溶性的 H_2-拮抗剂和 H_2-拮抗剂的水溶性药学上可接受的盐.

15.根据权利要求 14 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的药物选自雷尼替丁和其药学上可接受的盐.

16.根据权利要求 15 所述的味道掩盖的微胶囊组合物，其中所述的药物是盐酸雷尼替丁.

17 一种供给药物的药剂，包括权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的掩盖味道的微胶囊组合物的压制片剂形式.

18.根据权利要求 17 所述的药剂，其中片剂是可咀嚼的.

19.根据权利要求 17 所述的药剂，其中片剂是泡腾剂.

20.根据权利要求 17 所述的药剂，其中片剂包括，除了掩盖味道的微胶囊组合物外，还有干燥的固体碳酸盐组份和有机酸，二者之和占片剂的 1-90wt%.

21.根据权利要求 17 所述的药剂，其中干燥的固体碳酸盐组份和有机酸的二者之和占片剂的 2-50wt%.

22.根据权利要求 17 所述的药剂，其中干燥的固体碳酸盐组份和有机酸的二者之和占片剂的 2-25wt%.

23.一种供给药物的药剂，包括权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的掩盖味道的微胶囊组合物呈自由流动颗粒材料形式.

24.一种供给药物的药剂，包括权利要求 1， 2， 3 或 4 所述的掩盖味道的微胶囊组合物呈液体分散剂形式.

25.一种掩盖药物味道的方法，包括:

(a)形成混合物，所述的混合物包括(i)药物；(ii)有效地使药物微胶囊化的第

一聚合材料，(iii)促进第一聚合物材料从溶剂里进行相分离的第二聚合物材料，和(iv)第一温度下使第一和第二聚合物材料溶于溶剂里的非极性有机溶剂；

(b)以一定的冷却速率在一段时间里将混合物冷却到低于所述第一温度的第二温度，以形成在第一聚合物材料里的药物的微胶囊，从而形成微胶囊化药物的分散体；

(c)从分散体里除去溶剂和第二聚合物材料，以提供分离的掩盖味道的微胶囊；和

(d)干燥微胶囊；

其中药物和第一聚合物材料在步骤(a)里的相对用量是这样的，结果微胶囊含30-65wt%第一聚合物材料，所述的微胶囊有效地靶向释放药物.

26.根据权利要求 25 所述的方法，其中第一聚合物材料是基本上水不溶的聚合物.

27.根据权利要求 25 所述的方法，其中第一聚合物材料选自选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；聚乳酸和它们的混合物的聚合物.

28.根据权利要求 25 所述的方法，其中第一聚合物材料选自选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯和聚甲基丙烯酸酯类.

29.根据权利要求 28 所述的方法，其中第一聚合物材料是乙基纤维素.

30.根据权利要求 25 所述的方法，其中第一聚合物材料占制剂的 40-60wt%.

31.根据权利要求 30 所述的方法，其中第一聚合物材料占制剂的 45-55wt%.

32.根据权利要求 25 所述的方法，其中所述的药物选自水溶性 H_2-拮抗剂及其药学上可接受的盐.

33.根据权利要求 25 所述的方法，其中所述的药物选自雷尼替丁及其药学上可接受的盐.

34.根据权利要求 25 所述的方法，其中所述的药物是盐酸雷尼替丁.

35.根据权利要求 25 所述的方法，其中所述形成所述混合物的步骤包括使所述第一和第二聚合物与所述溶剂混合形成混合物，加热所述混合物到所述的第一温度，在所述的第一温度下保温到所述的聚合物溶于所述溶剂为止，然后加入所述药物.

36.根据权利要求 25 所述的方法，其中形成所述混合物的所述步骤包括使所述药物和所述聚合物与所述溶剂混合，形成混合物的步骤，然后将所述混合物加

热到所述的第一温度.

37.一种掩盖药物味道的方法，包括:

(a)形成混合物，所述的混合物包括(i)药物；(ii)有效地使药物微胶囊化的第一聚合材料，和(iii)在第一温度下的非极性有机第一溶剂，结果第一和第二聚合物溶于所述的溶剂里;

(b)以一定的冷却速率在一段时间里将混合物冷却到低于所述第一温度的第二温度，以形成在第一聚合物材料里的药物的微胶囊，从而形成微胶囊化药物的分散体;

(c)从分散体里除去溶剂，以提供分离的掩盖味道的微胶囊；和

(d)干燥微胶囊;

其中药物和第一聚合物材料在步骤(a)里的相对用量是这样的，结果微胶囊含30-65wt%第一聚合物材料，所述的微胶囊有效地靶向释放药物.

38.根据权利要求 37 所述的方法，它进一步包括在所述冷却步骤期间或冷却步骤前向所述混合物中加入第二溶剂以促进第一聚合物材料与所述混合物的相分离的步骤.

39.根据权利要求 37 所述的方法，其中第一聚合物材料是基本上水不溶性的聚合物.

40.根据权利要求 37 所述的方法，其中第一聚合物材料选自选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；聚乳酸和它们的混合物的聚合物.

41.根据权利要求 37 所述的方法，其中第一聚合物材料选自选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯和聚甲基丙烯酸酯类.

42.根据权利要求 41 所述的方法，其中第一聚合物材料是乙基纤维素.

43.根据权利要求 37 所述的方法，其中第一聚合物材料占制剂的 40-60wt%.

44.根据权利要求 43 所述的方法，其中第一聚合物材料占制剂的 45-55wt%.

45.根据权利要求 37 所述的方法，其中所述的药物选自水溶性 H_2-拮抗剂及其药学上可接受的盐.

46.根据权利要求 37 所述的方法，其中所述的药物选自雷尼替丁及其药学上可接受的盐.

47.根据权利要求 37 所述的方法，其中所述的药物是盐酸雷尼替丁.

说　明　书

掩盖味道的微胶囊组合物及其制备方法

技术领域

本发明总的涉及微胶囊形式的药物组合物，更特定地涉及这样的微胶囊，其中的药物味道被掩盖．本发明另外涉及含微胶囊，包括泡腾剂的药物制剂，并涉及用相分离-凝聚技术来掩盖药物味道的方法．

背景技术

已知许多方法用来掩盖药物的味道；这在使病人服从推荐的药物疗法领域成为日趋重要的问题．如 M. Ueda 在“掩盖颗粒苦味的最近药物技术和展望”一文 Gifu Yakuke Daigaku Klyo 44:18-31(1995)所解释的那样，味道掩盖技术可大致地划分为物理、化学、生化和器官感觉的方法．适合的技术视一些因素而定，但主要是掺入口服药剂里的药物的苦味程度．

掩盖味道的器官感觉方法涉及加入调味剂和/或甜味剂，这相对简单．但是，单纯加入诸如调味剂或调味剂的掩盖味道剂常常本身是无用的，除非被掩盖味道的药物不是特别苦．最近的生化方法涉及使用脂蛋白与苦味受体位点反应，从而抑制了对药物苦味的反应．但是，最常见的掩盖方法以物理手段为基础，包括凝聚、包衣和微胶囊化．微胶囊化基本上是一种使包衣施加到固体、液滴或分散液滴的小颗粒上，以形成微胶囊的方法；该技术与其它包衣方法的不同处在于颗粒的粒径一般范围为一微米的数十分之一到 5000 微米．

本发明涉及使用微胶囊化技术来掩盖口服药剂中的味道．微胶囊化技术是凝聚-相分离方法，它涉及使用三个相：要被胶囊化的药物的“核芯材料”相；最后形成包衣的物质的“包衣材料”相；和核芯与包衣材料分散或溶解其中的液相．包衣然后沉积在核芯材料上，使用去溶剂方法来除去液相并分离微胶囊．与现有的微胶囊化技术相反，本发明使用了能制备均匀、不渗透的包衣的材料和方法参数，并涉及制备有高包衣水平的制剂．在该方法中，本发明提供了极为有效的掩盖味道的方法，同时也使药物经过口腔后快速地释放药物．一般来说，如本技术领域人员所知的那样，很难使有效掩盖味道的高包衣水平药剂达到快速释放．本发明达到了这些目的，因此是现有技术的重要进步，能有效地掩盖各种药物的味道．

Roy，“掩盖口服药剂的味道(Taste Masking in Oral Pharmaceuticals)” 药剂技术(Pharmaceutical Technology),1994,4,pp.84-99，是综述文章，它发表了许多方法和制剂供掩盖或改进正常苦味药物的味道．它提到了用乙基纤维素对盐酸雷尼替丁进行包衣作为掩盖该药物味道的可能方法．

美国专利 5,075,114(授予 Roche)揭示了一种为了掩盖味道对药剂进行包衣的流化床方法．该专利揭示了包衣是纤维素材料的混合物，即羟丙基纤维素和乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素或两者的混合物．提到了许多药物，包括布洛芬、洛哌丁胺、法莫替丁(famotidine)、西咪替丁和雷尼替丁．

美国专利 5,082,669(授予 Shirai 等)揭示了苦味药物的乙基纤维素包衣．它提到了许多可能实施的药物(在第 3 栏，13-31 行)，包括西咪替丁．用膜形成溶液或分散液或喷雾技术制备包衣(第 5 栏，36-50 行)．

A. Chukwu 等，“ Some Properties of Chloroquine Phosphate and Quinine Hydrochloride Microcapsules” S. T. P. Pharma. Sciences 1(2): 117-120(1991)揭示了用热诱导聚集技术，以环己烷作为溶剂，用乙基纤维素对磷酸氯喹和盐酸奎宁颗粒进行包衣．

美国专利 4,389,330(授予 Tice 等)揭示了用“成壁材料”制备微胶囊化药物的方法，所述的“成壁材料”可以是纤维素材料与诸如二氯甲烷的溶剂使用(第 3 栏 22 行)．该方法据称在各种药物，包括胃肠道治疗剂中是有用的．

美国专利 4,389,331 和 4,542,042(授予 Samejima 等)揭示了用相分离技术，以乙基纤维素进行胶囊化的方法．在’331 专利中，磷脂用来诱导相分离；在’042 专利中使用了另一类化合物，即诸如蜡、丁基橡胶或聚乙烯的烃类．

PCT 公开的国际申请 WO93/24109 提出了一种方法，它意在提供某些苦味药物，如 H_2 拮抗剂的掩盖味道的微胶囊，它也意在使药物从微胶囊中快速释放．但是，该方法通过空气悬浮包衣技术，而不是通过聚集施加多包衣层．包衣由有季铵盐基团的纤维素聚合物构成，以增加药物经聚合物的通透性．将大量包衣物通过喷洒包衣技术或空气悬浮技术进行施加是费时的方法．

虽然如上所述，使用聚合物材料，特别是纤维素聚合物来掩盖药物的苦味是公知的，本发明提供了比以前的技术远为有效的味道遮盖方法，它用高包衣水平，然而也能得到事实上药物的即刻释放．

本发明的揭示

因此，本发明的基本(或主要)目的是提出通过对口服药物，优选的是水溶性

药物提供掩盖味道的微胶囊的上述需求，其中，微胶囊具有高的包衣水平，但还是能有效地快速释放药物。

本发明的另一个目的是提供诸如雷尼替丁或其药学上可接受的酸加成盐的H2拮抗剂的掩盖味道形式。

本发明的另一个目的是提供制备包括微胶囊的口服药剂，其中所含的药物味道被掩盖的方法。

本发明的另一个目的是通过用相分离-凝聚技术制备这类口服药剂的方法，其中包衣材料占最终干燥的微胶囊制剂的30wt%-65wt%。

本发明另外的目的、优点和新颖的特征如下所述，本技术领域人员在考查了下列内容后会很明显，或通过实施本发明而加以了解。

附图简述

图1A、1B、1C和1D显示了实施例6对雷尼替丁微胶囊组合物的掩盖味道、苦味、回味(余味)和总体接受性进行评估的平均得分。

图2A、2B、2C和2D显示了实施例6对雷尼替丁微胶囊组合物的掩盖味道、苦味、回味(余味)和总体接受性进行评估的中值得分。

图3A、3B、3C和3D显示了实施例6对雷尼替丁片剂组合物的掩盖味道、苦味、回味(余味)和总体接受性进行评估的平均得分。

图4A、4B、4C和4D显示了实施例6对雷尼替丁片剂组合物的掩盖味道、苦味、回味(余味)和总体接受性进行评估的中值得分。

实施本发明的模式

在详述本发明前，应当明白，本发明不仅限于特定的药剂、方法参数或包衣材料，因为这当然会改变。也应当明白，本文使用的术语仅供阐述特定的技术方案，并非用作限制。

必须注意的是，本说明书和权利要求书中，单数形式“一个”、“一种”和“该”除非作清楚的表述，它包括复数事物。因此，例如关于“一种聚合物材料”包括两种或多种聚合材料的混合物，对于“一种溶剂”包括两种或多种溶剂，对于“一种赋形剂”或“一种载体”包括两种或多种赋形剂或载体的混合物，对于“一种药物”包括两种或多种药物等。

除非另行定义，否则本文使用的所有科技术语的含义与本发明所述技术领域的人员了解的含义相同。虽然在实验本发明的实践中可使用类似于或相当于这里

所述的任何方法和材料，但在此所述的是优选的材料和方法。

在本发明的说明书和权利要求书中，使用了下列术语，其定义如下。

本文使用的术语“药物”表示包括任何治疗或别的活性剂，优选的是能口服给药的药物化合物或化学品。可用于本发明的药物包括抗生素、抗病毒剂、止痛剂、麻醉剂、减食欲剂、抗关节炎剂、抗哮喘剂、抗惊厥药、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、抗腹泻剂、抗组胺药、抗炎剂、抗恶心剂、抗肿瘤药、抗帕金森氏症药物、抗瘙痒剂、抗精神病药、退热药、镇痉药、H_2 拮抗剂、心血管药、抗心律失常药、抗高血压药、ACE 抑制剂、利尿剂、血管扩张剂、激素、安眠药、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、抗副交感神经药、拟副交感神经药、心理刺激剂、镇静剂、抗迁移剂、抗结核病药和安定药。一般来说，使用本发明方法的药物有苦味的或有不愉快味道，这样它们需要掩盖味道。特定的这类药物包括雷尼替丁、西咪替丁、法莫替丁、愈创木酚甘油醚、盐酸洛哌丁胺、尼唑替丁、茶苯海明、咖啡因、茶碱、扑热息痛和布洛芬。术语“药物”也包括营养补充剂，特别是维生素 B 族和维生素 C。

药物“有效”量表示无毒的，但足以提供所需治疗或预防作用量的化合物。

本文使用的术语“聚合物”指包括低聚物和聚合物材料，即包括两个或多个单体单元的化合物。该术语也包括“共聚”材料，即，含两个或多个不同单体单元的材料。

本文使用的术语“载体”或“赋形剂”指合适口服给药的载体材料，包括本技术领域公知的这类材料，如稀释剂、粘合剂、成粒剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂等。

本文使用的术语“微胶囊化”指形成被包衣的药物颗粒的方法。这样形成的“微胶囊”可有聚合物包衣在药物核芯上；另外，胶囊可包括含填有药物的聚合物基质。

本文使用的术语“药物制剂”指含本发明微胶囊和适合作为选定药物释放平台的载体或赋形剂的制剂，如泡腾剂、咀嚼片、速熔制剂等。

“由相分离进行微胶囊化”和“凝聚”指胶囊化方法，其中药物分散在含包衣材料的溶液中，然后进行使包衣沉积在核芯材料上的过程。

更特定的是，这样制备本发明的微胶囊：首先使选定的药物、作为包衣物的第一聚合物材料和促进相分离的第二聚合物材料在非急性有机溶剂里混合。优选地用任何常规的手段进行搅拌或剧烈搅拌下进行混合。溶剂应当是聚合物材料在较高温度下，即一般在 70 ℃或更高温度下能溶解的，但在室温下不溶于其中的

溶剂；药物应当在制备方法里使用的所有温度下都不溶于溶剂。本发明特别优选的溶剂是环己烷；但是，本技术领域人员会明白，其它非极性溶剂也是有效的，也可被使用。

重要的是小心地选择药物和第一聚合物材料的相对用量；一般来说，相对用量是使微胶囊含约 30wt%-65wt % 第一聚合物材料，优选的是 40wt%-60wt%第一聚合物材料，最好是 45wt%-55wt%第一聚合物材料。在这些高包衣水平下能有效地掩盖药物味道。

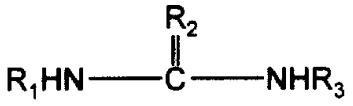
使这些最初组分混合后，使这样形成的悬浮液加热到足够使第一和第二聚合物材料溶于溶剂的温度达一段时间。另外，优选地以预定的搅拌速率继续进行搅拌；可由本技术领域人员容易地测定合适的搅拌速率。该温度处于或低于溶剂的沸点；一般来说各组分在 70 ℃或更高温度下加热，优选地是在至少约 75 ℃下加热。但是，必须小心不要加热到使药物变坏的温度(对于盐酸雷尼替丁，应避免温度高于约 85 ℃)。然后以一定的速度冷却到足以使第一聚合物材料和其中药物的微胶囊化实现相分离的温度，形成微胶囊化药物的分散体。本技术领域人员明白可改变冷却速度以使微胶囊性质，如关于聚集、流动性和释放性质，最佳化。然后通过轻轻倒出、过滤等除去溶剂和第二聚合物材料，然后通过用溶剂洗涤来除去任何痕量的第二聚合物材料，然后再在不高于对药物或包衣材料不利的温度下干燥。虽然不是必须，通常干燥至少约 6 小时，对于大批量规模时间更长，干燥温度范围为室温到 60 ℃。可减压或不减压进行干燥。

前述方法的变体提供了有价值的替换方法，可优选用于热敏感药物较为。该替换的方法涉及将第一和第二聚合物材料溶于选定的非极性有机溶剂，不加入药物，然后加热到使聚合物有效溶解的温度。然后加入药物，让混合物冷却，剩下的过程同上所述。

上述的选定药物典型地是有苦味或不愉快味道的治疗药物，如雷尼替丁、甲氰咪胍等。所述药物也可为药学上可接受的盐，典型的是酸加成盐，它们可通过用化学计量过量的选定酸处理药物的碱形式来形成。可这样制备这类酸加成盐，如用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸或诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、对甲苯磺酸、萘-2-磺酸、水杨酸等。对于酸性药物，通过类似的方法，可用诸如氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化镁、氢氧化钠、氢氧化钙等碱，用诸如三甲胺、二乙胺、乙醇胺等天然形成的胺，用碱性离子交换树脂等制备药学上可接受的盐。

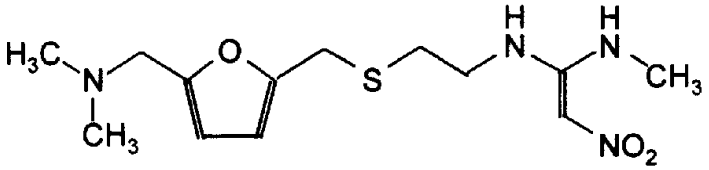
虽然可用许多药物与本方法和制剂搭配，但特定优选的药物是水溶性的，即，根据美国药典 XXIII 版中术语“溶解的”或“易溶的”的定义，在水中溶解或易溶的药物．根据这类定义，一克水溶性药物在 20-25 ℃下可溶于 30 毫升水，优选地溶于 10 毫升水，而一克易溶药物在 20-25 ℃下可溶于 1 毫升水。这样，用于本发明的优选的水溶性药物的溶解度是在 20-25 ℃下一克药物溶于 30 毫升，更优选的是 10 毫升，最好是 1 毫升水中．有利的是，药物具有相对低的分子量，低于 5000，优选地低于 1000，更好低于 500．

本发明对于具有令人不愉快味道的药物尤为有用．这样，虽然本发明可用来掩盖有好味道的药物的味道，也可用来给予没有可感知味道的药物，但最大的好处是在有令人不愉快味道，如苦味的药物中得到。正如， Sensory Physiology,卷 IV，章所揭示的那样，苦味化合物典型地有特征结构，这些包括含 N 环结构，如嘌呤、吡啶(pyridiene)和吡咯环，通常在生物碱中可以见到；多 NO_2 基团； C = S 和-S-S 部分；和脲状结构，即，



其中 R1 、 R2 和 R3 可相同或不同．其它苦味化合物包括特定的盐和糖苷．下面讨论的 H_2-拮抗剂是苦味化合物．

另一类优选的药物是水溶性的 H_2-拮抗剂，更好的 H_2 拮抗剂选自雷尼替丁；法莫替丁；西咪替丁；尼唑替丁．也可使用这类 H_2-拮抗剂的药学上可接受的水溶性盐和这类 H_2-拮抗剂和/或盐的混合物．用 H_2-拮抗剂雷尼替丁，特别是盐酸雷尼替丁制备的药物组合物在此特别优选．美国专利 4,128,658(授予 Price 等，转让给 Glaxo)揭示了雷尼替丁，或 N-[2-[[[5-[二甲基氨基)甲基]-2-呋喃基]-甲基]硫代]乙基]-N'-甲基-2-硝基-1,1-乙烯二胺．可参考该文献中具有的本文没有揭示的有关合成或使用雷尼替丁的方法的信息．



雷尼替丁

如'658 专利所解释的，雷尼替丁和其它氨基烷基呋喃衍生物是在通过组胺 H_2-受体刺激时是胃酸分泌的抑制剂．'658 专利也指出，雷尼替丁及其类似物能

用来治疗胃酸分泌过多的疾病，如胃溃疡和消化器官溃疡，治疗组胺作为已知介质的过敏性疾病，和治疗过敏性和炎症疾病，如风疹。

现来看剩余的制剂组分，第一聚合物材料能(1)在本方法完成时有效地使药物完成微胶囊化，(2)它“基本上水不溶”，在选定的非极性有机溶剂里有合适的溶解度，即，在选定的非极性有机溶剂里的溶解度是这样的，结果在该溶剂里能进行相分离-凝聚方法，(3)给药物提供有效的味道掩盖；和(4)防止微胶囊化的药物在口中即刻释放。乙基纤维素是第一聚合物材料的最佳选择，但也可使用其它聚合物，如纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯丁酸酯、聚甲基丙烯酸酯类、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羧甲基乙基纤维素；和聚乳酸等。用作第一聚合物材料的最好的聚合物是前面述及的特定命名的聚合物和这类聚合物的混合物。优选的聚合物基本上没有诸如季铵基团的易于离子化的取代基，优选的是必须没有或完全没有这类取代基。虽然可使用有诸如非极性取代基的取代基的优选聚合物的衍生物，但这类聚合物最好的形式是基本上没有所有的取代基。除非另作说明，关于用作第一聚合物材料的特定命名的聚合物是指命名的、基本上没有取代基的聚合物。某些优选的聚合物对于混入微胶囊的药物的溶解度极低，因此药物经过聚合物块扩散速度极低。正如下面进一步讨论的那样，据信从微胶囊释放药物主要涉及包衣的孔隙，而不是药物经第一聚合物材料本身的扩散。

这样选择第二聚合物材料，使它在帮助第一聚合物材料在前述方法中进行相分离是有效的。虽然聚乙烯是优选的，但也可用其它聚合物，如聚异丁烯、乙烯乙酸乙烯基酯等。也可使用可用来促进相分离的其它聚合物，这类聚合物是已知的，或可由本技术领域人员很容易地推导出来。这样选择第二聚合物材料的用量，使其为能至少足以促进相分离的最小量。

在该基本方法的一种变体里，可不用第二聚合物，只要有促进第一聚合物材料进行相分离和形成微胶囊的替换手段即可。典型的是，该方法涉及加入能有效地帮助和/或诱导第一聚合物进行相分离和使药物微胶囊化的第二溶剂。

可掺入微胶囊的任选的添加剂包括去聚集剂,即，有效地减少微胶囊聚集的试剂(如诸如市售的 Syloid®的胶体二氧化硅)，着色剂(如二氧化钛，诸如名为 F.D. & C. 染料的适合用于食品的染料等),调味剂和/或甜味剂等。但是，微胶囊的第一聚合物层里优选地不存在实质上影响药物释放的添加剂。即，微胶囊的聚合物部分有利地基本上由带有残留量的第二聚合物或没有第二聚合物的第一聚合物构成。也可留有痕量的用于该方法的非极性溶剂，条件是该溶剂在微胶囊里的残留水平具有可接受的低毒性。优选的是，微胶囊不用任何另外层包围在胶囊的聚合

物部分．若使用了这类另外层，它应当用高水溶性或材料形成或应当包括至少约10 %，有利的是至少约 15 % 的高水溶性材料形成，结果在使用时在微胶囊与唾液和/或胃液接触时全部包衣或部分包衣被迅速除去．

一般来说，虽然不一定，但微胶囊的粒径范围在数微米到约千微米或更多的范围里，优选的粒径为约 30 微米到 800 微米，最好的粒径约为 40 微米到 250 微米．

本技术领域人员会认识到，可容易地改变微胶囊的组分、药物和聚合物包衣材料的相对用量、微胶囊的粒径和其它参数以提供不同程度的味道掩盖和各种释放性质．上述方法参数、微胶囊组分和组分的相对用量可提供“标的”释放性质，即，口里一般不发生药物释放，但此后极短的时间里药物释放，在大约数分钟里完成．在定量方面，标的-释放微胶囊根据美国药典(“ USP ”)，溶出试验，用装置 2，通常在本技术领域称为“桨方法”的溶出试验时，在 45 分钟里至少约 75 % 药物溶出．本文的溶出试验应当用美国药典专刊对于活性组分的片剂或胶囊剂规定的溶出介质、搅拌速度和溶出介质的用量来进行，所述的活性组分是包含在微胶囊里的活性组分．若没有这类美国药典专刊存在，或没有对前述条件进行规定，可用 900 毫升水作为微胶囊的溶出介质，所述的微胶囊含有少于形成活性组分在 900 毫升水里饱和溶液所需量的 5 %．搅拌速度为 50 转/分钟，温度为 37 ℃。在 45 分钟时较高的溶出值，如在 45 分钟时至少约 90 % 溶出更为有利．优选的是在约 30 分钟，或更优选的是约 15 分钟的溶出时间时至少约 75 % 溶出．对于活性组分的速释片剂或胶囊剂的美国药典专刊陈述了在溶出试验里溶解的活性组分的百分数 Q 的量，根据本发明优选的技术方案的微胶囊的溶出量在所述专刊里的相同试验里至少要达到这个量，优选的为 Q + 5 百分数．换言之，本发明的目标释放微胶囊的溶出速率至少与美国药典专刊规定的活性组分的速释片剂或胶囊剂所需的释放性质需要的溶出速率一样快．

但是，在唾液里不可即刻发生目标释放，因为在病人口中即刻释放药物会损伤味道掩盖．这样，一般不希望在溶出时间约 1 分钟或更短期间有本质上的药物溶出．当微胶囊以药剂剂量形式使用时，它们一般地在约 1 分钟或更短时间里被吞并经过口腔．在一分钟溶出水平较低以使味道掩盖更有效．理想的味道掩盖微胶囊是在一分钟里根本不溶出药物．因此，优选的微胶囊应当是根据前述 USP 试验方法在一分钟里药物的溶出率明显低于 75 %；更低的溶出值是一分钟为低于约 50 %，低于 25 %，低于 5 % 和低于 1 % 则更为优选．

虽然本发明不为任何运行理论所限制，但据信，微胶囊的聚合物壁，特别是

由聚集形成的聚合物壁，典型地有孔隙．进一步相信，通过这些孔隙使来自微胶囊的药物溶出．这样，据信，水进入孔隙并形成高浓度的药物和微胶囊里水的溶液，所形成的从高浓度溶液到周围的水液体的浓度梯度使药物从孔隙里扩散到周围的水液体．另一种释放机制据信是核芯材料由于吸收水而溶胀导致或加速了微胶囊包衣的破裂而发生的．无论运行理论如何，在微胶囊里的较高比例的包衣材料会提供出较慢的溶出，而用较少量的聚集促进剂或上述的“第二聚合物”的聚集方法会给出更迅速的溶出．后者的效果据信是由于第二聚合物对孔隙形成的影响而出现的；较大量的第二聚合物会促进形成带有较少或较小孔隙的聚合物包衣．不管这些作用的理由是什么，这些作用可用来调节特定药物的释放速率．

用目前揭示的微胶囊可制备各种类型的药剂，包括粉末剂、可咀嚼片剂、快速溶出片剂、泡腾剂和液体分散液．对于诸如粉末剂、可咀嚼片剂和泡腾制剂来说，可用常规的载体、赋形剂和添加剂，包括稀释剂、粘合剂、或颗粒剂、崩解剂、调味添加剂等．正常使用的赋形剂的例子包括药品级的甘露醇、乳糖、淀粉等．可这样制备含有本发明微胶囊里的液体药物组合物：将微胶囊分散或悬浮在不会导致药物释放的非水性载体里，或在给予病人前即刻将微胶囊分散在水性载体里．例如，微胶囊可作为自由流动的颗粒材料，如在香袋或其它合适的包装里提供，这类颗粒的材料可分散在水性载体里．这些固体或液体制剂可含任何量的微胶囊，以提供包含于微胶囊里的活性组分的需要量．例如，可使用剂量型的10-95wt %级别的微胶囊量．当给予病人时，该剂量型应当成形以提供微胶囊的快速释放．换言之，当剂型给予病人时，非微胶囊的剂量型元素不会极大地阻碍在微胶囊里的活性组分的释放．因此，该剂量型能有利地提供诸如上述关于微胶囊讨论的优选溶出值的溶出值．制备这类剂量型的真正方法是已知的，或对本技术领域人员是显然的；例如，参见 Reminton's 药物科学，第 18 版(Easton, 美国宾夕法尼亚； Mack 出版公司， 1990).

关于泡腾剂，使用的方法和组分，虽然不一定，但可为美国专利 5,178,878 、5,219,574 、 5,223,264 和 5,401,513(全部授予 Wehling 等)所揭示的，在此并入全文供参考．向制剂混入组分以促进泡腾，即与水接触时释放气体；这些组分包括干的固体碳酸盐，优选的是碳酸氢钠，和有机酸，如柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸和琥珀酸．这些添加剂的用量占泡腾片剂的 1-90wt%,优选的是2-50wt%,最好是 2-25wt%，在与水接触时释放二氧化碳．泡腾剂可另外包括药物级的润滑剂，如氢化和部分氢化的植物油、动物脂肪、聚乙二醇、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石粉、轻质矿物油、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、氧化镁、硬脂酸镁、

硬脂酸、山萮酸甘油酯、商品名为 MYVATEX TL(Estman Chemicals 出售)的润滑剂等．如前述美国专利 5,118,878 里所述，适合直接口服给药的泡腾片剂尤为有用．合适的片剂可当放置在口腔里暴露于唾液时快速崩解，从而减少或消除了需要病人咀嚼进行崩解的需要．如'878 专利所解释的那样，它趋于使掺入这类泡腾剂量型的微胶囊的损伤最小．

应当明白，虽然本发明结合了优选的特定的技术方案进行阐述，但上述内容和下面所实施例并非用来限定本发明的范围．本发明范围里的其它方面、优点和修改对于本技术领域人员来说是显而易见的．

在下列实施例中，我们力争保证所用数字(如用量、温度等)的精确性，但有些实验偏差．除非另作说明，温度为℃，压力为大气压或接近大气压．

实施例 1

制备胶囊化的雷尼替丁

用下列方法制备雷尼替丁微胶囊．

在 12 升烧瓶里将乙基纤维素(120 克； NF Premium 标准级别，100； Dow Chemical)和 249.2 克乙烯乙酸乙烯基酯共聚物(Elvax® 40; DuPont)加到 8 升环己烷里．让混合物加热到 80 ℃，直至所有的聚合物溶解为止．向聚合物溶液加入盐酸雷尼替丁(80 克； Glaxo)，让混合物在 450rpm 下搅拌 1 小时．让所得的溶液在 450rpm 搅拌下以约 0.5 ℃/分钟冷却 1 小时，最终温度为约 50 ℃．然后在一小时里以 0.166 ℃/分钟将溶液冷却到 40 ℃．最后，通过将烧瓶浸在冰水里而将溶液冷却到 20 ℃．让所得的固体沉淀物沉积，轻轻倒出冰冷溶液．通过过滤收集固体，用 1 升冰冷环己烷洗涤两次，用一升环己烷洗涤一次．所得的微胶囊块进行空气干燥过夜，然后减压干燥至少 6 小时．需要时，用研钵和杵轻轻地分散经干燥的微胶囊(约 195 克)，然后经 840 微米的筛．约 5 % 的产品被筛留住．该方法总共得到 185 克产品．

实施例 2

制备胶囊化的雷尼替丁

重现性

通过实施例所述的方法制备 5 批含颗粒化的盐酸雷尼替丁的微胶囊．用聚乙烯代替乙烯乙酸乙烯基酯共聚物．这些微胶囊的制剂如下表 1 所示，在该表中可配方见，每个含 5wt%胶体二氧化硅(Syloid®)作为解聚集剂．批 1 、 4 和 5(实验

2A 、 2D 和 2E)是同一制剂。

表 1

实验 #	2A	2B	2C	2D	2E
批量	5 加仑	5 加仑	5 加仑	5 加仑	5 加仑
乙基纤维素浓度[15] STD 100cps(在最终产品里)	5 % (45%)	5 % (55%)	5 % (35%)	5 % (45%)	5 % (45%)
雷尼替丁 HCl 浓度[16] (平均粒径) [供应商]	55%颗粒 [Glaxo]	45%颗粒 [Glaxo]	65%颗粒 [Glaxo]	55%颗粒 [Glaxo]	55%颗粒 [Glaxo]
聚乙烯浓度[17]	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
搅拌速度(rpm)	300rpm	300rpm	300rpm	300rpm	300rpm
Syloid®浓度[18]	5%	5%	5%	5%	5%
干燥方法	@50 ℃	@50 ℃	@50 ℃	@50 ℃	@50 ℃
干燥时间	14-15hr.	14-15hr.	14-15hr.	14-15hr.	14-15hr.
在最后的微胶囊帽上的环己烷含量	NMT 300ppm	NMT 300ppm	NMT 300ppm	NMT 300ppm	NMT 300ppm
在最后的微胶囊帽上的聚乙烯含量	NMT 0.1%	NMT 0.1%	NMT 0.1%	NMT 0.1%	NMT 0.1%

[15] 乙基纤维素的浓度基于总环己烷重量/体积的 5 % 。

[16]雷尼替丁 HCl 的浓度基于与最终微胶囊里乙基纤维素的比率。

[17]聚乙烯浓度基于总的环己烷总量的 0.5%。

[18]Syloid®浓度基于总固体(乙基纤维素和雷尼替丁 HCl)的 5 % 。

实施例 3

微胶囊评估

实施例 3 的目的是评估实施例 2 制备的微胶囊的释放性质。在表 2 中，对每批微胶囊的药物释放按照时间的荒疏来评估。从中可见，在 5 分钟里，所有的微胶囊释放了大多数胶囊化的药物，在 30-45 分钟后所有被评估的微胶囊释放了超过 90 % 的药物。

实验 #	3A	3B	3C	3D	3E
得到的材料	600 克	500 克	900 克	600 克	600 克
理论上的乙基纤维素包衣水平	45 %	55 %	35 %	45 %	45 %
雷尼替丁基础效力[19] (平均粒径)[供给者]	46.33% 颗粒 [Glaxo]	35.04% 颗粒 [Glaxo]	56.18% 颗粒 [Glaxo]	46.24% 颗粒 [Glaxo]	47.31% 颗粒 [Glaxo]
在最后的微胶囊帽上的环己烷含量	71ppm	160ppm	13ppm	87ppm	71ppm
在最后的微胶囊帽上的聚乙烯含量	0.25%	0.38%	0.25%	0.31%	033%
药物释放					
5 分钟	66.5%	63.2%	76.8%	70.6%	71.1%
15 分钟	85.5%	80.5%	89.2%	87.6%	88.9%
20 分钟	89.3%	84.2%	91.2%	90.8%	92.0%
30 分钟	93.3%	88.8%	92.7%	94.0%	95.1%
45 分钟	96.1%	92.3%	93.6%	96.0%	96.9%
60 分钟	97.4%	94.2%	94.2%	97.0%	97.8%

实施例 4

含雷尼替丁 HCl 微胶囊的泡腾片制剂

如实施例 2 所述制备含盐酸雷尼替丁的微胶囊．称取表 3 所列的组分在复合袋(poly bag)里制备含这类微胶囊的泡腾片剂．这样制备的混合物经 16US-目筛，加到双外壳混合器里，混合 15 分钟．使润滑剂、硬脂酸镁过筛，称重，并加到在双外壳混合器里的混合物中．再继续混合 5 分钟．放出最终的混合物并记录得率．

使混合物在 Cad Mach 16 平台压片器上制片，所述的压片器装有两个 0.625" 平台，等容积包衣，平面相对，标准的成斜角工具相互相对安装，用重力进料系统。

这样形成的泡腾片的组分和物理特性列于表 3 .

表 3-1

片剂配方

(毫克/片)

实验#	4A	4B	4C	4D	4E
材料					
雷尼替丁 HCl 微胶囊	153.72	207.76	134.0	155.83	159.44
右旋糖，无水经研磨的	347.78	293.74	367.50	345.67	342.06
碳酸氢钠， USP1	116.0	116.0	116.0	116.0	116.0
柠檬酸，无水 USP FG	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0
碳酸钾，经研磨的	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
阿司帕坦(Aspartame),NF	38.0	38.0	38.0	38.0	38.0
调味剂 17.42.7356	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
糖精钠， USP	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
二氧化硅， NF	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硬脂酸镁， NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总量	750.0	750.0	750.0	750.0	750.0

表 3-2

物理数据	片剂重量(毫克)	753	748	753	750	752
	RSD %	1.01	0.853	0.868	10.1	1.16
	厚度(英寸)	0.126	0.132	0.126	0.126	0.127
	RSD %	0.712	0.536	0.712	1.03	0.964
	硬度(n)	13	10	13	13	11
	RSD%	13.3	12.8	22.9	10.2	18.2
	批量(克)	562.5	562.5	562.5	562.5	562.5

5

实施例 5

对实施例 4 制备的泡腾片的与无水接触时间里的药物释放进行评估. 溶出试验条件如下:

介质: 水

介质体积: 900 毫升

介质温度: 37 ℃

装置: USP # 2(浆)

浆速度: 50rpm

表 4 给出了这些片剂的溶出速率. 通过比较实验 4A-4E 任何试验时间点上片剂的溶出百分数, 可见在 7.5-60 分钟范围里片剂溶出有重现性.

表 4

片剂分析

实验 # 片剂分析	4A 72.86mg/片	4B 79.46mg/片	4C 74.23mg/片	4D 72.95mg/片	4E 75.87mg/片
片剂溶出					
7.5 分钟	93.8%	90.5%	96.0%	93.0 %	93.7%
15 分钟	97.1%	95.3%	97..7%	96.0 %	96.9%
22.5 分钟	97.6%	96.4%	97.8%	96.7 %	97.5%
30 分钟	98.0%	97.0%	98.0%	97.0 %	97.9%
45 分钟	98.6%	97.7%	98.2%	97.2 %	98.3%
60 分钟	98.9%	98.0%	98.5%	97.7 %	98.5%

实施例 5

掩盖味道

如实施例 2 所述制备含盐酸雷尼替丁微胶囊. 如实施例 4 所述制备含微胶囊的泡腾片。

通过 8 个人的内部味道评议组来评价微胶囊和泡腾片的味道掩盖, 每个人评价所有的微胶囊. 相同的 8 个人评价 5 个片剂里的 4 个. 用标准方案进行味道评价: 吃一片苏打饼干; 啜饮一下水; 品尝微胶囊或片剂样品. 每个对象重复该次序, 直到对所有的样品评价完成为止.

对微胶囊评价下列特征: 流动性, 颜色, 气味, 口感/有砂砾, 味道掩盖, 苦

味，余味和总体接受性．图 1A-1D 和图 2A-2D 依次显示了微胶囊味道掩盖，苦味，余味和总体接受性的平均得分和中值得分．数据以 0-5 级表示，5 是最好的结果，即没有苦味或余味，0 是最差的得分，即，没有掩盖味道．这样，如微胶囊组合物 2B 具有最佳的味道掩盖得分和最佳的总体得分。

评价片剂配方的：崩解时间，泡腾水平，味道接受性，口感，味道掩盖，苦味，余味和总体接受性。图 3A-3D 和图 4A-4D 依次显示了微胶囊味道掩盖，苦味，余味和总体接受性的平均得分和中值得分．从微胶囊 2B 制备的片剂配方 4B 具有最佳的味道掩盖得分和最佳的总体得分．

美国临时申请 60/027,170,1996,10,1 提交的内容在此并入供参考．

实用性

本发明可用于制备药物．

说 明 书 附 图

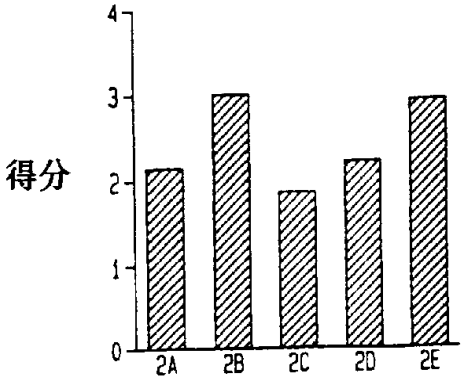


图 1A

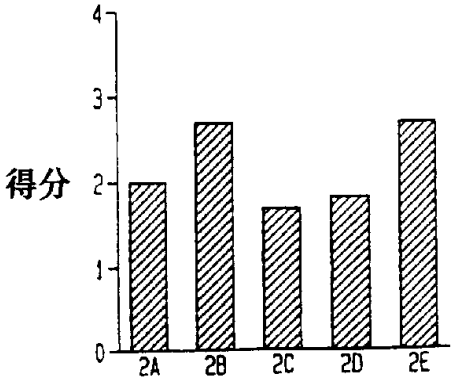


图 1B

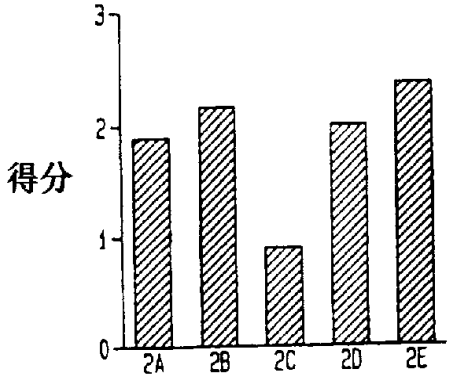


图 1C

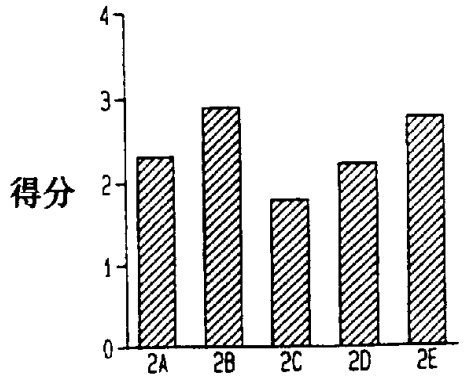


图 1D

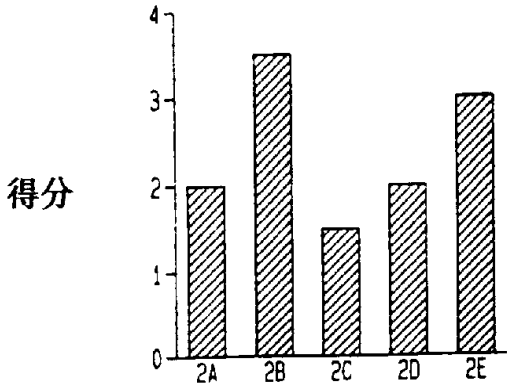


图 2A

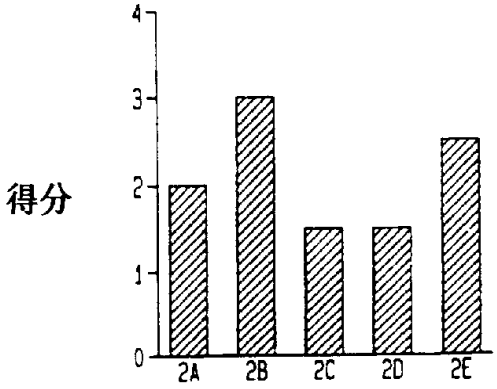


图 2B

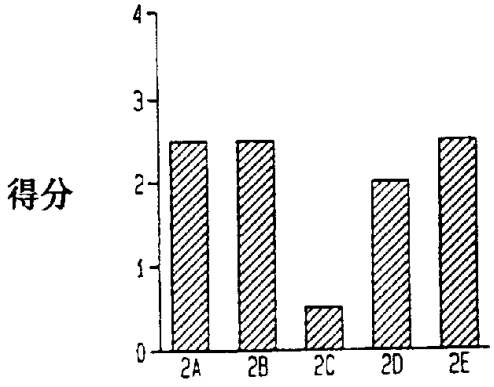


图 2C

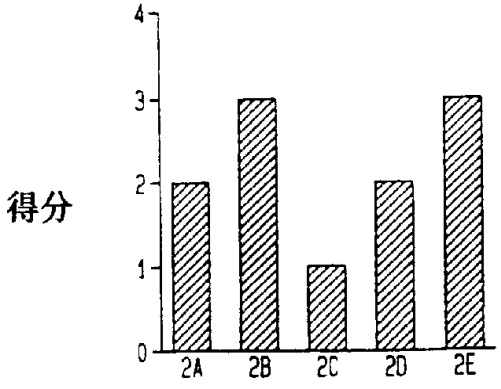


图 2D

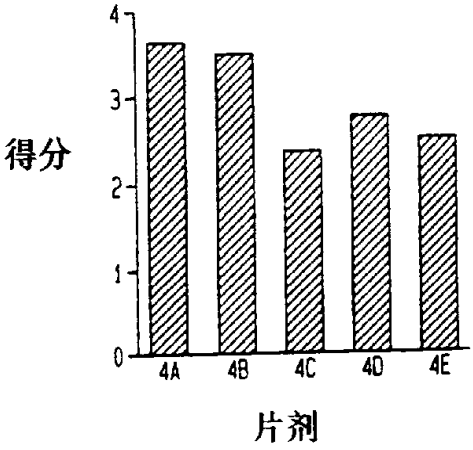


图 3A

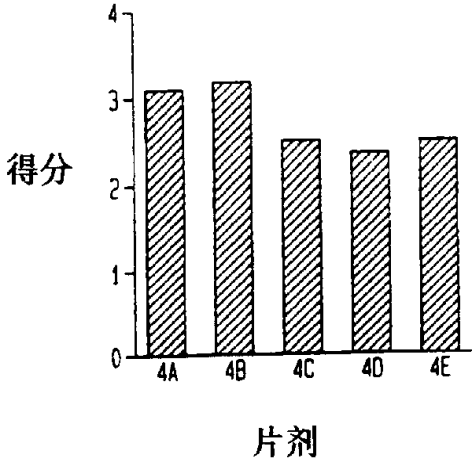


图 3B

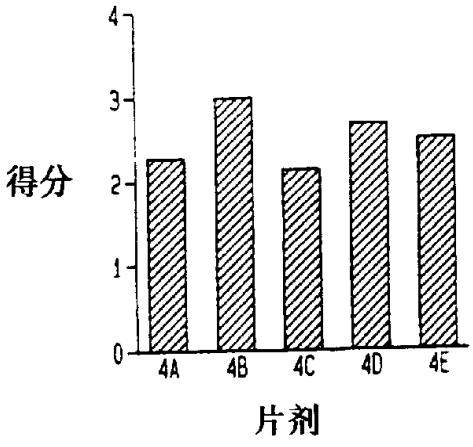


图 3C

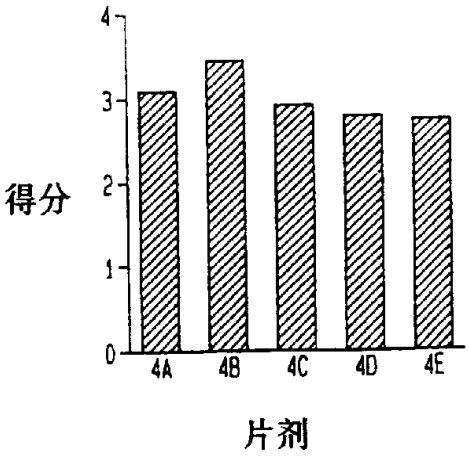


图 3D

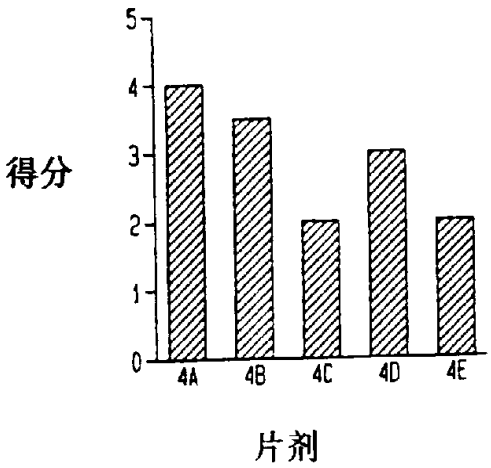


图 4A

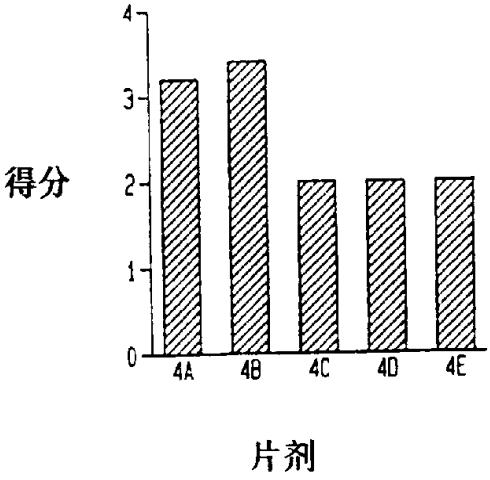


图 4B

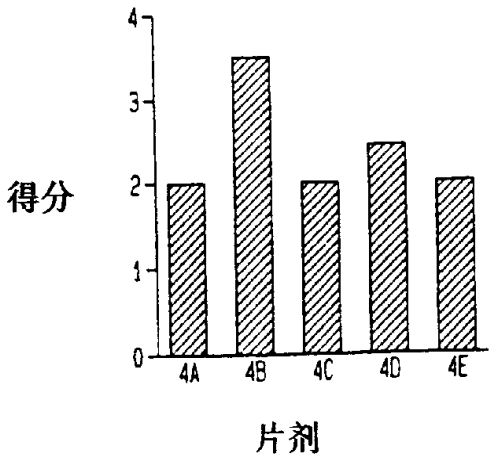


图 4C

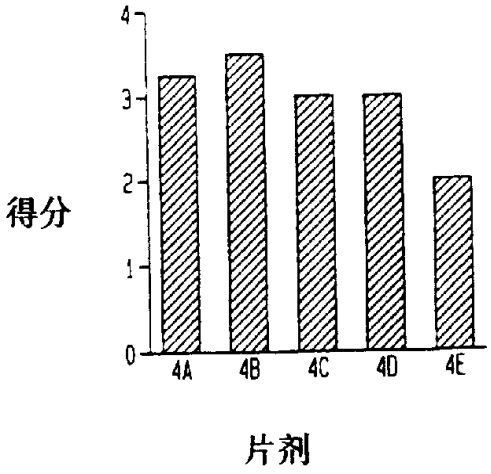


图 4D