

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/16

A61K 47/38

A61K 31/40 A61K 31/535

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96196993.8

[45]授权公告日 2002年8月21日

[11]授权公告号 CN 1089235C

[22]申请日 1996.7.19

[21]申请号 96196993.8

[30]优先权

[32]1995.7.21 [33]JP [31]206726/95

[86]国际申请 PCT/JP96/02028 1996.7.19

[87]国际公布 WO97/03656 日 1997.2.6

[85]进入国家阶段日期 1998.3.16

[73]专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京中央区日本桥3丁目14番10号

[72]发明人 中上博秋 山尾忠直 鲇田有生

[56]参考文献

JP6-91150A 1994.4.5 B01J2/02

审查员 闻雷

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

权利要求书1页 说明书11页 附图页数0页

[54]发明名称 颗粒制剂和其制备方法

[57]摘要

含有通过粉末状低熔点油性物质和粉末状药物的熔融粒化制备的颗粒,并用疏水性和吸油性高聚物细粉(如需要,与稀释剂细粉一起)经熔融涂层将所述颗粒包衣的颗粒剂及其生产方法。所述制剂甚至在高温和潮湿条件下不结块,并且能够有效地掩盖药物的苦味。

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

权 利 要 求 书

1. 含有通过粉末状、熔点为 30 - 100℃ 的油性物质和粉末状药物的熔融粒化制备的颗粒，并用疏水性和吸油性纤维素衍生物细粉经熔融涂层将所述颗粒包衣的颗粒剂，所述颗粒制剂进一步用助流剂和/或涂层剂通过熔融粒化包衣，其中所述油性物质为酯、蜡、烃或油脂。

5
2. 根据权利要求 1 的颗粒剂，其中所述油性物质为油脂。
3. 根据权利要求 2 的颗粒剂，其中所述油脂为甘油单硬脂酸酯。
4. 根据权利要求 1 的颗粒剂，其中所述疏水性和吸油性纤维素衍生物为乙基纤维素。

10
5. 根据权利要求 2、3 和 4 中任一项的颗粒剂，其中所述药物为奈非西坦。
6. 根据权利要求 2、3 和 4 中任一项的颗粒剂，其中所述药物为左旋氧氟沙星。
7. 根据权利要求 1 - 4 中任一项的颗粒剂，其中所述油性物质具有的平均粒度为 100-850 μm 。

15
8. 根据权利要求 7 的颗粒剂，其中所述药物具有的平均粒度不大于 50 μm 。
9. 制备颗粒剂的方法，包括熔融粒化粉末状、熔点为 30 - 100℃ 的油性物质和粉末状药物，并用疏水性和吸油性纤维素衍生物细粉经熔融涂层将所形成的颗粒包衣，其中所述油性物质为酯、蜡、烃或油脂。

20
10. 根据权利要求 1 - 4 中任一项的颗粒剂，其中所述助流剂为硅酸酐，和所述涂层剂为二氧化钛。

说明书

颗粒制剂和其制备方法

5 技术范围:

本发明涉及在高温和潮湿条件下不结块, 并可以掩盖药物的不合
意味道的颗粒制剂。

背景技术:

10 在各种已知的剂型例如片剂和胶囊中, 颗粒制剂例如颗粒和粉末
具有重要的作用。即颗粒剂的最大的优点在于其剂量可以随意改变,
它便于儿童和老人服用, 可以改善适应性。从近年来迅速增加的老年
患者的角度出发, 对颗粒制剂的需求正在增加。

15 另一方面, 当含有不合意味道的药物时, 甚至颗粒剂也不总是
容易服用。已经提出不同的药用技术以便解决这一难题。最常用的技
术是用涂层剂给颗粒表面涂层, 所述涂层剂在口内不溶解, 例如蜡或
水不溶性聚合物。通过以有机溶剂中的溶液形式喷涂来使用这类涂层
剂。然而, 有机溶剂的使用涉及许多问题, 例如对操作工人健康的不
利影响、环境污染和在制剂中的残留溶剂。因此, 已经发现和广泛使
20 用通过将涂层剂与增塑剂一起分散在水中制备的含水的涂料组成的方
法。然而, 该方法仍然不适用于对水不稳定的那些物质。此外, 将所
述方法用于易溶于水药物的场合, 所述药物也易溶于涂料组成中。因
此, 在涂层过程中, 所述颗粒趋向于彼此粘合形成附聚物或涂层不能
充分地形成。此外, 当通过喷涂方式使用涂料组成时, 有许多可以变
化的制备条件例如涂层速度、温度等。因此, 为了得到具有一致质量
25 的制剂需要有高精确的操作控制方法。

除了上述涂层技术以外, 为了掩盖苦味已经推荐熔融涂层方法,
其中将药物细粉与甘油单硬脂酸酯(为油性物质)熔融粒化, 加或不加

稀释剂细粉，并且使用仅由滑石粉组成的涂层剂通过熔融涂层制备所形成的颗粒。然而，已经证明由该方法制备的颗粒随着暴露于高温和潮湿的条件下趋向于结块。

已知一般含有油性物质的颗粒在所述油性物质的熔点或低于其熔点下储存时结块[见 Wakiyama Naoki, Pharm. Tech. Japan, Vol. 10, p. 819 (1994)]。据报道，像粒度和所述油溶性物质的含量等因素对于颗粒的结块有影响。作为防止颗粒制剂附聚和结块的一种方法，提议加入少量的添加剂细粉[见 P. York, J. Pharm. Sci., Vol. 64, pp. 1216-1221 (1975); S. Dawoodbhai and C. T. Rhodes, Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 16, pp. 2409-2429 (1990)和 G. Gold, et al., J. Pharm. Sci., Vol. 57, pp. 667-671 (1968)]。然而，已经报道加入少量添加剂细粉到含有油溶性物质的颗粒体系中导致所述颗粒流动性降低和进一步增加结块的独特现象 (Wakiyama Naoki, ibid)。

本发明的目的是提供在高温和潮湿条件下不结块，并可以掩盖药物的不合意味道的颗粒制剂。

本发明的公开：

本发明涉及包含通过粉末状熔点低的油性物质和粉末状药物的熔融粒化制备的颗粒的颗粒剂，涉及使用疏水性和吸油性聚合物(如需要，与稀释剂细粉一起)经熔融涂层包衣的颗粒及其制备方法。

可用于本发明中的低熔点的油性物质没有特别限制，只要该油性物质的熔点为 30-100℃，优选 50-80℃即可。合适的低熔点的油性物质的实例包括酯例如：甘油单硬脂酸酯、乙酰化甘油单硬脂酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、十六烷基棕榈酸酯和十八烷基硬脂酸酯；蜡例如：巴西棕榈蜡和蜂蜡；烃类例如：石蜡和微晶蜡；及油脂例如：氢化油、日本蜡和可可脂；其中优选甘油单硬脂酸酯。

通常优选使用粒度为 100-850 μm 的低熔点的油性物质，然而，优选的粒度根据剂型而变化。例如粒度为 360-850 μm，优选 350-700 μm 的粒子用于制备颗粒剂；粒度为 100-250 μm，优选 110-200 μm 的粒

子用于制备细颗粒剂。

除了参考实施例和实施例外，在此术语“粒度”指的是平均粒度。

每份(重量)最终获得的颗粒剂，所述低熔点的油性物质的一般用量为 0.01-0.5 份(重量)，优选 0.05-0.3 份(重量)。

5 尽管用于本发明中的药物没有特别的限制，那些具有苦味的药物例如：奈非西坦(Nefilacetam)、左旋氧氟沙星(Levofloxacin)、依卡派特(Ecabapide)等优选作为本发明的对象和用于本发明的实施中。

10 使用粒度不大于 50 μm ，优选几个-10 μm 的粉末形式的药物。所述药物的用量一般为每份(重量)最终获得的颗粒剂，0.01-0.5 份(重量)。当使用熔融粒化的方法，使药物和低熔点的油性物质粒化时，如需要，可以一起使用粉末状的稀释剂例如玉米淀粉、乳糖和滑石粉。一般而言，以用量为每份(重量)最终获得的颗粒剂约 0.02-0.3 份(重量)使用粒度不大于 50 μm 的稀释剂。

15 在此术语“熔融粒化”指的是在流化床体系中，通过利用加热熔融所述油性物质所产生的粘性将粉末状药物[和稀释剂(如使用时)]均匀地粘合到作为核的油性物质上以制备单核颗粒的方法[见 Ryushi Sekkei to Seizai Gijutsu, pp. 130-132, Yakugyo Jihosha (Oct. 30, 1994)]。更准确地说，通过混合低熔点的油性物质细粉、药物粉末和(如需要)稀释剂粉末，搅拌该混合的粉末形成流化粉末床，同时加热到所述低熔点油性物质的熔点或熔点以上的温度，然后经冷却均匀地将所述药物和稀释剂包在作为核的低熔点的油性物质外面，并冷却到低熔点油性物质的熔点以下获得单核颗粒的过程来完成熔融粒化。

20 用于熔融粒化的加热温度通常为高于所述低熔点油性物质的熔点约 5-45 $^{\circ}\text{C}$ 。粒化时间，尽管根据所用原料和生产规模而变化，以生产规模约为 1-10 kg，一般为 10-30 分钟。

25 然后，将所形成的颗粒用含有疏水性和吸油性的聚合物细粉和(如需要)稀释剂例如滑石粉的细粉通过熔融涂层包衣，得到本发明的颗粒剂。



用于所述聚合物的术语“疏水性”指的是“与油比与水更相容”。具有这类性质的物质几乎不溶于水，然而易溶于油或非极性溶剂。在此所用术语“吸油性”指的是选择吸油性和遇油溶胀性。

5 纤维素衍生物例如乙基纤维素包括在疏水性和吸油性聚合物中。通常使用粒度不大于 $10\ \mu\text{m}$ 的纤维素衍生物。所述疏水性和吸油性聚合物的用量为每份(重量)所形成的颗粒剂，约 0.0001-0.5 份(重量)，优选 0.001-0.1 份(重量)。

10 在熔融涂层中可以使用的稀释剂一般具有的粒度为不大于 $50\ \mu\text{m}$ ，并以充足的用量使用，一般为每份(重量)所形成的颗粒剂，约 0.1-0.5 份(重量)。

15 在本发明中所用术语“熔融涂层”指的是包括混合经熔融粒化制备的颗粒与涂层剂细粉，并在流化床体系中在所述低熔点油性物质的熔点或熔点以上加热所混合的粉末，从而使得所述低熔点油性物质熔融并渗出所述颗粒的表面，以及利用熔融油性物质的粘性将涂层剂粘
15 合在颗粒的表面的技术[见 Ryushi Sekkei to Seizai Gijutsu, pp. 132-134, Yakugyo Jihosha (Oct. 30, 1994)]。

20 在本发明中的熔融涂层可以通过混合经上述熔融粒化制备的颗粒与疏水性和吸油性聚合物细粉及(如需要)稀释剂细粉，在所述低熔点油性物质的熔点或熔点以上加热所混合的粉末，同时流化、鼓转或搅拌以便使所述聚合物粘合在颗粒表面形成包含低熔点油性物质、聚
20 合物和稀释剂(如果使用的话)的涂层的过程来完成。

通过使用类似于用在所述熔融粒化过程中的加热条件和粒化时间可以预测熔融涂层的充分的效果。

熔融涂层后冷却产生作为目的物的颗粒剂。

25 通过利用常用的粉碎机例如球磨机或喷射磨粉碎所述原料并且必要时将其粉末过筛以得到所需粒度的颗粒来制备用于本发明中的粉末状原料即所述低熔点油性物质粉末、药物粉末、稀释剂粉末和聚合物粉末。

使颗粒通过所需目数的筛网，可以使制得颗粒剂的粒度更均匀一致。

将所形成的颗粒剂与合适的助流剂(glidant)和/或涂层剂混合可以提供具有更大的防止结块作用的颗粒剂。合适的助流剂包括滑石、硅酸酐、硅铝酸镁和其混合物等。合适的涂层剂包括二氧化钛、氧化镁和其混合物等。通常所述助流剂和/或涂层剂的用量为基于由此制备颗粒剂总重量的 1-5% (重量)。所述助流剂或涂层剂的粒度与市场上可买到的助流剂或涂层剂的标准一致，其粒度一般在 0.001-75 μm 的范围内。用于完成本发明的最佳形式：

参照参考实施例和实施例将详细介绍本发明。

参考实施例 1：

将 1.2 kg 的奈非西坦 (平均粒度： 50 μm 或以下)、 1.08 kg 的滑石粉(粒度： 100 μm 或以下)、 0.534 kg 的乳糖(粒度： 250 μm 或以下)、 0.27 kg 玉米淀粉(粒度： 125 μm 或以下)和 0.846 kg 甘油单硬脂酸酯(平均粒度： 100-200 μm)加入流化床颗粒机(Gllat WSG-5)中，在入口空气温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热，使所混合的粉末流化成颗粒。冷却后，使该颗粒通过孔径为 500 μm 的筛网得到颗粒(细颗粒)。

将重量为 3.275 kg 所形成的颗粒与 1.650 kg 滑石粉(粒度： 100 μm 或以下)一起加入流化床颗粒机中并流化，同时以入口空气温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 加热约 20 分钟，直到所有滑石粉粘合到所述颗粒上。使用气流调节器用室内空气代替热空气以便冷却包衣后的颗粒到 40 $^{\circ}\text{C}$ ，得到颗粒剂(细颗粒)。

实施例 1：

除了用基于总的涂层剂的 2-50% (重量)的乙基纤维素(平均粒度： 10 μm 或以下)代替滑石粉部分以外，使在参考实施例 1 中熔融涂层以前经熔融粒化得到的颗粒以参考实施例 1 相同方式熔融涂层得到颗粒剂(细颗粒)。

根据结块、在口中的掩盖性和按照下列试验方法的溶解性(T 75%)



评价在参考实施例 1 和实施例 1 中制备的每一种颗粒剂。用裸视观察结块性(表 1)。

在表 1 中, “+” 为结块, “±” 为部分结块, “-” 为不结块。

表 1

乙基纤维素防止奈非西坦细颗粒结块的作用(一个月)

	参考实施 例 1	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C	实施例 1D	实施例 1E
乙基纤维 素含量 (重量%)	0	2	5	10	20	50
25 °C, 75%*	-	-	-	-	-	-
30 °C, 92%*	±	-	-	-	-	-
40 °C, 75%*	+	-	-	-	-	-
50 °C	+	-	-	-	-	-

“*” : 湿度。

从表 1 中可见乙基纤维素显示出的防止结块作用与其在涂层剂中的含量无关。

将重量为 0.75 g 的制剂样品放入口中, 测定直到感觉到苦味的时间, 得到平均值(n=6) (在所述表格中, 括号中的数字为每组中最小值和最大值)。根据日本药典中通用试验方法的溶解性试验方法(2)进行溶解性试验。使用水作为试验液体。在所述试验开始后第 2、5、10、15、20、30、40 和 60 分钟取等份试液, 测定其吸光度, 得到奈非西坦的溶解速率。计算达到 75% 的溶解速率所需要的时间(T 75%)(表 2)。

5

表 2

奈非西坦细颗粒的掩盖时间和溶解时间(T 75%)

	参考实施 例 1	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C	实施例 1D	实施例 1E
乙基纤维 素含量 (重量%)	0	2	5	10	20	50
掩盖时间 (秒钟)	20 (15-24)	25.1 (19-31)	27.5 (20-36)	29.6 (20-38)	28.0 (18-35)	27.5 (15-35)
洗脱时间 (分钟) (T 75%)	7.2	7.5	7.7	8.9	13.0	13.2

如表 2 中所示, 随着乙基纤维素含量的增加, 掩盖时间逐渐增加。就溶解时间(T 75%)而言, 随着乙基纤维素含量增加到 10%, 其变化非常小, 尽管随着乙基纤维素含量增加超过 10%仍显示增加的趋势。

10

实施例 2:

将在实施例 1A 中得到的重量为 988 g 的颗粒剂与 12 g 滑石粉与硅酸酐的 9:1 (重量)的混合物充分混合, 制备含有流化剂的制剂。

参考实施例 2:

15

将 0.6 kg 的左旋氧氟沙星 (平均粒度: 20 μm 或以下)、1.5 kg 的滑石粉、1.176 kg 的乳糖和 0.924 kg 甘油单硬脂酸酯(平均粒度: 100-200 μm)加入流化床颗粒机(FLO-5 型)中, 在入口空气温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 下加热, 使所混合的粉末流化成颗粒。冷却后, 使该颗粒通过孔径为

500 μm 的筛网得到颗粒(细颗粒)。

将重量为 3.5 kg 所形成的颗粒与 1.5 kg 滑石粉一起加入流化床颗粒机中并流化, 同时以入口空气温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 加热约 15 分钟, 直到所有滑石粉粘合到所述颗粒上。使用气流调节器用室内空气代替热空气以便冷却包衣后的颗粒到 40 $^{\circ}\text{C}$, 得到颗粒剂(细颗粒)。

以上所用滑石粉和乳糖各自的粒度与参考实施例 1 中所用的相同。

实施例 3:

除了用基于总的涂层剂的 11.7% (重量) 的乙基纤维素(平均粒度: 10 μm 或以下)代替滑石粉部分以外, 使在参考实施例 2 中熔融涂层以前经熔融粒化得到的颗粒以参考实施例 2 相同方式熔融涂层得到颗粒剂(细颗粒)。

根据在口中的掩盖性和按照上述同样方式的溶解性(T 75%)评价在参考实施例 2 和实施例 3 中制备的每一种颗粒剂。表 3 显示直到感觉到苦味的最小和最大掩盖时间, 也显示达到 75% 的溶解速率所需的时间(表 3)。

表 3

左旋氧氟沙星细颗粒的掩盖时间和洗脱时间(elution time)(T 75%)

	参考实施例 2	实施例 3
乙基纤维素含量(重量%)	0	11.7
掩盖时间(秒钟)	20-40	30-50
溶解时间(分钟) (T 75%)	4.3	7.4

实施例 4:

将重量为 967 g 的实施例 3 中获得的颗粒剂与 33 g 硅酸酐与滑石粉的 10:1 (重量) 的混合物(混合物的平均粒度: 50 μm 或以下)混合, 制备含有助流剂的制剂。将所形成的制剂密封在瓶子内。

根据下列试验方法的结块性评价密封在瓶内的所形成的制剂。

结块性试验:

将 20 克所形成的样品密封在标准化的 5 号瓶内, 在下表 4 中所示的条件下保存, 并冷却到室温(在室温下 1 小时)。所得结果示于下表 4 中, 其中:

+ : 结块... 甚至将该瓶口朝下, 试样的全部或部分仍留在瓶内。

± : 部分结块... 将瓶口朝下后, 在瓶子内没有残留的试样, 然而, 一些附聚物被吸附到掉下的试样中。

- : 未结块... 将瓶口朝下后, 在瓶子内没有残留的试样, 没有附聚物吸附在掉下的试样中。

表 4

左旋氧氟沙星细颗粒的结块性

	参考实施例 2	实施例 4
乙基纤维素含量(重量%)	0	11.7
40 °C x 1 月	+	-
50 °C x 2 周	+	-
60 °C x 1 周	+	-

实施例 5:

将重量为 959.5 g 的实施例 3 中获得的颗粒剂与 40.5 g 二氧化钛与硅酸酐的 20.5:20 (重量)的混合物(混合物的平均粒度: 50 μm 或以下)混合, 制备含有助流剂和涂层剂的制剂。将所得到的制剂密封在瓶子内并保存在如下表 5 中所示的条件下。评价所述制剂的结块性。其结果示于下表 5 中。

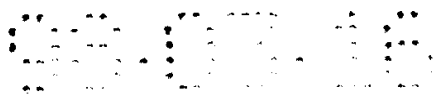


表 5

条件	实施例 5
40 °C x 2 月	-
50 °C x 2 月	-
60 °C x 1 周	-

实施例 6:

5 将 1.2 kg 的奈非西坦(平均粒度: 50 μm 或以下)、 0.87 kg 的滑石粉、 0.534 kg 的乳糖、 0.27 kg 玉米淀粉(粒度: 125 μm 或以下)、 0.846 kg 甘油单硬脂酸酯(平均粒度: 100-200 μm)和 0.12 kg 的 croscarmellose 钠(粒度: 250 μm 或以下)加入流化床颗粒机(FLO-5 型)中, 在入口空气温度为 90 °C 下, 使所混合的粉末流化成颗粒。冷却后, 使该颗粒通过孔径为 500 μm 的筛网得到颗粒(细颗粒)。

10 将重量为 3.2 kg 所形成的颗粒与 1.65 kg 滑石粉和 0.035 kg 乙基纤维素(平均粒度: 10 μm 或以下)一起加入流化床颗粒机中并流化, 同时以入口空气温度为 90 °C 加热约 20 分钟, 直到所有滑石粉和乙基纤维素粘合到所述颗粒上。

使用气流调节器用室内空气代替热空气以便冷却包衣后的颗粒到 40 °C, 得到颗粒剂(细颗粒)。

15 将重量为 980 g 由此得到的颗粒剂与 20 g 二氧化钛与硅酸酐的 15:5 (重量)的混合物(混合物的平均粒度: 50 μm 或以下)混合, 制备含有助流剂和涂层剂的制剂。将 20 g 所得到的制剂密封在标准化 5 号瓶子内, 并保存在如下表 4 中所示的条件下。以上所用滑石粉和乳糖各自的粒度与参考实施例 1 中所用的相同。

20 以实施例 4 中的相同方式评价所述制剂的结块性。其结果示于下表 6 中。

表 6

奈非西坦细颗粒的结块性

条件	实施例 6
40 °C x 75%*x 1 月	-
30 °C x 92%*x 1 月	-
50 °C x 2 月	-
60 °C x 1 周	-

工业应用:

如上所述, 本发明的颗粒剂显示防止结块、掩盖药物在口中的不合意味道、释放药物、外观、硬度、稳定性等方面优越的性质。此外, 本发明的优点为:

1. 与普通的掩盖颗粒剂不同, 不需要单独制备粘合液或涂料组成。从而, 可以大大缩短生产时间, 使用简单的设备可以以高收率生产具有一致的质量的颗粒剂, 不需要严格和复杂的制备条件。

2. 不使用溶剂。从而, 由于使用有机溶剂而造成的安全、卫生、环境污染和产品中的残留溶剂等问题均不涉及。药物的稳定性不受损害。

3. 通过改变低熔点油性物质的粒度可以容易地控制所述产品的粒度。例如, 在熔融粒化中使用具有平均粒度为 150-250 μm 的甘油单硬脂酸酯, 得到粒度为 250-500 μm 的细颗粒; 使用具有平均粒度为 300-850 μm 的甘油单硬脂酸酯, 得到粒度为 500-1400 μm 的颗粒。

4. 通过调节低熔点油性物质或疏水性及吸油性高聚物的用量或稀释剂的种类或用量可以控制所述药物的掩盖性质和释放。