

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/48

A61K 31/675

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 91105271.2

[45]授权公告日 1999 年 12 月 1 日

[11]授权公告号 CN 1046851C

[22]申请日 91.8.2 [24]颁证日 99.9.18

[21]申请号 91105271.2

[30]优先权

[32]90.8.3 [33]DE [31]P4024683.3

[73]专利权人 ASTA 医药股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 迪特·苏尔比 约根·恩格尔

阿科哈德·米尔思曼

克劳思·莫尔格 奥陶·伊萨科

[56]参考文献

US4618692 1986.10.21 CO7F9/24

药剂学 1980. 5. 1 奚念珠<<人民卫生出版社>>

审查员 周英姿

[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 唐伟杰

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 异环磷酰胺为活性成分的固体口服制剂的
制备方法

[57]摘要

本发明涉及异环磷酰胺固体口服制剂的制备方法，
特征为：在 15℃ 到 30℃ 将 1 份(重量)的活性物质异环
磷酰胺和 0.1—4 份(重量)的微晶纤维素和少量的常规
流动性调节剂和抗粘剂均匀混合，并充填于胶囊中，或
将 1 份(重量)的异环磷酰胺，和

0.1~1.0 份(重量)的磷酸三钙和

0.04~0.4 份(重量)的聚乙二醇，另外还有：

0.15~2 份(重量)的填充剂和流动性调节剂

0.03~0.5 份(重量)的崩解剂

0.003~0.5 份(重量)的抗粘剂和

0.003~3 份(重量)的粘合剂，均匀混合。

ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 异环磷酰胺固体口服制剂的制备方法，特征为：在 15℃ 到 30℃，将 1 份（重量）的活性物质异环磷酰胺和 0.1 ~ 4 份（重量）的微晶纤维素和少量的常规流动性调节剂和抗粘剂均匀混合，并充填于胶囊中，或将 1 份（重量）的异环磷酰胺，和
0.1 ~ 1.0 份（重量）的磷酸三钙和
0.04 ~ 0.4 份（重量）的聚乙二醇，另外还有：
0.15 ~ 2 份（重量）的填充剂和流动性调节剂
0.03 ~ 0.5 份（重量）的崩解剂
0.003 ~ 0.5 份（重量）的抗粘剂和
0.003 ~ 3 份（重量）的粘合剂，
均匀混合。

说 明 书

异环磷酰胺为活性成份的固体口服制剂的制备方法

异环磷酰胺为 3-(2-氯乙基)-2-(氯乙氨基)-四氢-2H-1,3,2-噁唑磷酰-2-氧化物的国际非专利药名。其为一种重要的噁唑磷酰类且具有细胞抑制活性的药物活性成份。

异环磷酰胺为白色结晶状粉末，熔点为 $48^{\circ}\text{C} \sim 51^{\circ}\text{C}$ 。具有强吸湿性。异环磷酰胺在低于熔点时即开始熔结，因此应在尽量低的温度中贮存，并且尽量避免接触潮湿环境。虽然异环磷酰胺溶于水可达 10% 的重量比，但其在水溶液中具有很有限的稳定性。

迄今，异环磷酰胺只能以非肠道给药剂型使用。异环磷酰胺以无菌结晶的形式装于注射瓶中，剂量为 $200\text{ mg} \sim 2000\text{ mg}$ 。使用前，无菌结晶溶于注射用水中，其浓度不超过 4%。该溶液适合静脉注射。当短时静脉点滴时，异环磷酰胺溶液溶于 500 ml Einger 溶液或类似的注射液，点滴的时间为 30 分钟，也可能 1~2 小时。如果 24 小时点滴时，异环磷酰胺溶液，例如，可以溶于总量为 3 升的 5% 葡萄糖氯化钠溶液中。

异环磷酰胺的制备和处理过程中有许多问题。无菌结晶的异环磷酰胺的制备会导致产品物理特性的改变。降低流动性的变化时分装过程中剂量的准确性具有很不好的影响。

异环磷酰胺的处理过程由于其吸湿性和低熔点而进一步不利。在较长期贮存中，无菌结晶会熔结，而降低溶解速度，当异环磷酰胺开始熔结时，溶液的透明度和 PH 值会降低，黄色加深，治疗作用会逐渐消失。

除了以上在制备无菌结晶方面的困难外，更重要的是在使用方面

还有许多缺点。非肠道给药必须在特定的医疗机构中进行，病人必须住院或每天到医院治疗，这对医生和病人来说都要花去很多时间。

在从固体物质制备无菌注射液过程中，由于潜在的危险物质，医生需要进一步的保护方法。接受治疗的病人也是不愉快的，因为打针时他必须忍受痛苦，点滴时必须带有点滴装置。

由于以上所有缺点，需要一种口服制剂克服以上缺点。口服给药可以不在临床进行。异环磷酰胺的口服给药对病人来说是愉快的，对医院来说也不再有风险。

迄今，由于异环磷酰胺的物理化学性质所有的制备固体口服制剂的努力都失败了，也不可能制备一种软明胶胶囊药物。活性物质可与胶束反应，生成复合物胶囊在胃液中不再溶解。同样，制备片剂的努力也失败了，活性物质吸附在压片机的冲模上，片剂太软，活性物质有时会在压制过程中，以液体状从模具中喷出。

现在，惊奇地发现异环磷酰胺可以与微晶纤维素一起以混合物装入硬明胶胶囊中，注意到异环磷酰胺与胶束无不利反应。虽然胶囊会有12~15%的水（重量/重量），而且异环磷酰胺具有吸湿和潮解特性，但装在硬明胶胶囊中证明可贮存几年。贮存多年后，胶囊仍可在几分钟内溶于胃液。

例如，本发明的异环磷酰胺胶束中含有100mg~800mg，优选200mg~500mg的异环磷酰胺。

胶束物质大体含有异环磷酰胺和微晶纤维素；胶囊中也可含有少量的流动调节剂和抗粘剂，这些流动调节剂或抗粘剂可单独或混合使用，这些所加的流动调节剂和抗粘剂的总量相对一份异环磷酰胺的重量比为，例如0.001~0.1，优选0.01~0.04。例如，流动调节剂

和抗粘剂使用的实例列于下列参考书中：

W.A. Ritschel, DIE TABLETTE, Editio Cantor Verlag, page 125, 1st edition 1966

Sucker, Fuchs, Speiser, PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE, G. Thieme Verlag, Stuttgart, page 334 to 336, 1st edition 1978

Münzel, Büchi, Schultz, GALENISCHES PRAKTIKUM, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, page 731, 1st edition 1959

R. Voigt, LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE, 4th edition, Verlag Chemie, Weinheim, page 195, 1st edition 1982

P.H. List, ARZNEIMITTELLEHRE, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart, page 86, 1st edition 1976。

特别适合的物质有硬酯酸镁，以及其它硬酯酸盐，高分散的二氧化硅，硬酯酸，滑石粉和聚乙二醇（例如 分子量为4000~6000）

可被优选使用的流动调节剂的量，相对于一份异环磷酰胺的重量比，为0.002~0.02，特别优选0.005~0.008。抗粘剂相对于异环磷酰胺的重量比为0.004~0.08，特别优选0.016~0.032。

此外，胶囊还可含有填充剂如淀粉、纤维素、乳糖、果糖、蔗糖、甘露糖、山梨醇、磷酸钙，粘合剂如：明胶、纤维素、果胶、海藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮，崩解剂如：藻酸盐、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、超支链淀粉。

特别优选使用的流动调节剂为高分散二氧化硅，如Aerosil^R V 200）以及硬酯酸镁。

本发明胶囊中微晶纤维素的量对于一份异环磷酰胺的重量通常为

0.2~4重量比, 优选0.25~1重量比, 特别优选0.3~0.35重量比。

所使用的微晶纤维素的结晶度具有的结晶指数为0.5~0.9, 例如, 0.7。

微晶纤维素的聚合度例如, 范围为200~300。此外, 本发明中所使用的微晶纤维素的平均粒度为 $50\mu\text{m}$ 或低于 $50\mu\text{m}$, 例如, 其可为低于 $40\mu\text{m}$, 通常为 $20\mu\text{m}$ 。AVICEL^R为优选的微晶纤维素。例如, 粒径范围小于 $38\mu\text{m}$ 的AVICEL^R(AVICEL^R PH105)(至少90%的微晶纤维素平均粒度小于 $38\mu\text{m}$, 通常为 $20\mu\text{m}$)。

此外, 令人惊奇地发现也可以制备含有异环磷酰胺活性成份的片剂, 其中加入磷酸三钙和聚乙烯二醇是非常重要的。利用此法, 可以首次进行常规片剂的压制。

由于其物理性质, 异环磷酰胺不能用压片机用常规方法压片。利用已知的辅料, 如微晶纤维素、乳糖、淀粉、滑石粉、高分散二氧化硅和磷酸氢钙, 压制活性物质的努力失败了。利用常规方法或液体空气床法制粒的所有努力都不能形成片剂, 而通常这些都为制备片剂的较好方法。在每种情况下, 颗粒在压制过程中, 会很大程度地吸附在冲模和模具上。

相对于一份重量的异环磷酰胺, 本发明的片剂含有0.1~1.0重量比的磷酸三钙, 0.04~0.4重量比的聚乙烯二醇(例如分子量(4000~6000)), 还有, 相对于片剂重量的, 5~60%的填充剂和流动调节剂, 1~10%的崩解剂, 0.1~10%的抗粘剂和0.1~80%的结合剂。

本发明的组成，例如，相对一份重量的异环磷酰胺，含有 0.1 ~ 1.0 重量比，优选 0.2 ~ 0.5，通常 0.25 ~ 0.30 的磷酸三钙，相对于片剂混合物的重量，磷酸三钙的量为 3.5 ~ 35 % (重量比)，优选 7 ~ 17.8 % (重量比)，通常 9 ~ 11 % (重量比)。

相对于一份重量的异环磷酰胺，聚乙二醇的量，例如，为 0.04 ~ 0.4 重量比，优选 0.1 ~ 0.2，通常 0.13 ~ 0.15。通常考虑使用聚乙二醇的分子量为 4000 ~ 6000，优选聚乙二醇 6000。相对于片剂混合物，聚乙二醇的量为，例如 1 ~ 14.0 % (重量比)，优选 3.5 ~ 7.5 %，通常 4.5 ~ 7 % 或 4.5 ~ 6 %。磷酸三钙对聚乙二醇的重量比，例如，为 1 : 0.5。

此外，下列物质也含在本发明的片剂中。

填充剂或流动调节剂，相对于片剂重量，含量为 5 ~ 60 % (重量比)。填充剂的实例有，淀粉、纤维素、乳糖、蔗糖、果糖、山梨醇、甘露糖、磷酸钙、碳酸钙、硫酸钙、碳酸镁或氧化镁，为片剂重量的 5 ~ 50 % (重量比)。

流动调节剂的实例有，微晶纤维素、乳糖、聚乙二醇、淀粉、纤维素、滑石粉、硅酸盐滑石粉、花生酸钙、硬脂酸钙、十烷醇、十八烷醇、十四烷醇、硬脂酸、月桂酸，如果流动调节剂同时不作为填充剂，其为片剂重量的 0.5 ~ 10 % (重量比)。

崩解剂：使用的实例有，藻酸盐、淀粉(玉米淀粉)、果胶、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、超支链淀粉、其含量为片剂重量的 1 ~ 10 % (重量比)。

抗粘剂：使用的实例有，乙二醇、滑石粉、硅酸盐、硬脂酸铋、硬脂酸钙、硬脂酸铝、硬脂酸、含量为片剂重量的 0.1 ~ 10 % (重

量比)。

粘合剂，例如：明胶、纤维素醚、直链淀粉、果胶、纤维素、葡萄糖聚乙二醇、黄蓍胶、含量为片剂含量的0.1~80% (重量比)。

通常，除了异环磷酰胺、磷酸钙、和聚乙二醇，本发明的片剂含有下列成份：微晶纤维素，相对于一份异环磷酰胺重量，0.2~1.2重量比，优选0.4~1.0，通常0.70~0.90重量比，或相对于片剂重量，7~43%，优选15~35% (重量比)。

乳糖，相对于一份异环磷酰胺重量，0.15~1.0重量比，优选0.24~0.68，通常0.30~0.40，或相对于片剂重量，为5.0~36%，优选8.5~25% (重量比)。

玉米淀粉，相对于一份异环磷酰胺重量，为0.02~0.24重量比，优选0.05~0.20，通常0.10~0.15，或相对于片剂重量，为0.7~85%，优选2.0~6.5% (重量比)。

滑石粉，相对于一份异环磷酰胺重量，为0.02~0.30重量比，优选0.06~0.20，通常0.07~0.09，或相对于片剂重量，为0.70~10%，优选2~6.5% (重量比)。

硬脂酸镁，相对于一份异环磷酰胺重量，为0.004~0.2重量比，优选0.02~0.12，通常0.035~0.05，或相对于片剂重量，为0.1~7.2%，优选0.7~4.5 (重量比)。

片剂或胶囊都可用已知方法包衣，可使用水溶性的、水溶胀性的、水不溶性的或胃液不溶性包衣，可通过水溶性的散液、或溶液、或有机溶剂（如：乙醇、异丙醇、丙酮、醚、二氯甲烷、甲醇）的溶液或分散液给片剂或胶囊剂包衣。

胶囊和片剂的制备，例如，在15~26℃，优选18~22℃。

制备室的相对湿度不得超过40%。

本发明的异环磷酰胺制剂的固体口服制剂的制备方法特点为：在15℃到30℃间，将1份（重量）的活性物质异环磷酰胺和0.1～4份，优选0.2～4份，特别是0.25～1份（重量）的微晶纤维素和少量的常规流动性调节剂和抗粘剂均匀混合，并填充于胶囊中，或将1份（重量）的异环磷酰胺和

0.1～1.0份（重量）的磷酸三钙和

0.04～0.4份（重量）的聚乙二醇，另外还有

0.15～2，优选0.5～1.5，特别优选1～1.3份（重量）的填充剂和流动性调节剂

0.03～0.5，优选0.05～0.4，特别优选0.08～0.2份（重量）的崩解剂

0.003～0.5，优选0.01～0.4，特别优选0.05～0.2份（重量）的抗粘剂和

0.003～3，优选0.01～2，特别优选0.1～1份（重量）的粘合剂

均匀混合，随后压制成片，随后得到分别包衣的胶束和片剂。

实例1

异环磷酰胺胶囊颗粒，

根据本发明，下列胶囊按下列方法制备。

每粒250mg的12,000个胶囊，3.0kg异环磷酰胺，1.002kg微晶纤维素和0.018kg高分散二氧化硅通过0.8mm筛，在适当的混合器中混合4分钟，然后加入0.06kg硬脂酸镁（过0.8mm筛），混合1分钟。所得的胶囊颗粒在胶囊填充机上用1号模

目填充到1号硬明胶胶囊中，每个胶囊中含340mg胶囊颗粒。

每粒500mg的20,000个胶束，10.0kg异环磷酰胺，3.34kg微晶纤维素和0.06kg高分散二氧化硅通过0.8mm筛，在适当混合器中混合4分钟，然后加入0.2kg硬脂酸镁（通过0.8mm筛）混合1分钟，所得胶囊颗粒在适当胶束装填机中用00号模具装填00号硬明胶胶囊，每个胶囊含有680mg胶囊填充物。实例中所用的微晶纤维素为Avicel PH 105，其具有特定的粒度范围，是具有很好粘度和流动性的装填物质。

为制备胃液不溶性胶囊，在有机溶媒中的包衣混悬（异环磷酰胺）可用于2500粒含有250mg异环磷酰胺的1号胶囊。

3000g混悬物包括：

1440g平均分子量为150,000的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯阴离子型聚合产物，其中，加入18g常用的柔软剂1,2-丙二醇，36g硬脂酸镁和1506g异丙醇。

甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物例如可以是Eudragit L^R，特别是在异环磷酰胺中为12.5%（Eudragit L^R/12.5%）溶液。这类共聚物（可与碱形成盐）溶于中性到弱碱性溶剂中，

实例2：

异环磷酰胺片剂

含有250mg活性物质的片剂组合物为例如：700g片剂包括：

异环磷酰胺	250mg
磷酸三钙，研细的	70mg
微晶纤维素	200mg

乳糖	85 mg
聚乙二醇6000	35 mg
玉米淀粉	30 mg
滑石粉	20 mg
硬脂酸镁	10 mg

为制备1500片的片剂团块，需将375 g 异环磷酰胺，105 g 磷酸三钙（研细的），300 g 微晶纤维素，127.5 g 乳糖，52.5 g 聚乙二醇6000，45 g 玉米淀粉和30 g 滑石粉通过0.8 mm的筛并在适当的混合器中混合15分钟，加15 g 硬脂酸（也过筛的）并混合2分钟。随后片剂团块在适宜的压片机上压制成片。

为制备具有胃液不溶性包衣的片剂，500 g 下述的水分散液用于1050 g 片剂中：

100 g 水分散液含有：

聚乙二醇6000	1,600 g
二氧化钛	1,100 g
氧化铁，黄色	0.156 g
滑石粉	4,000 g
聚二甲基硅氧烷	0.100 g
Eudragit L ^R 30 D*	55,000 g
水	38,044 g
	100,000 g

常规使用的设备，溶液或分散剂在其中不断干燥除去，可用于在膜溶液中喷雾。

* Eudragit L^R 30 D 为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸乙酯的阴离子共聚物的水溶性分散液。游离羧基与酯基的比为 1:1, 平均分子量为 250,000。

异环磷酰胺为活性物质的固体口服剂型