



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91101121.8

[51] Int.Cl⁵
A61K 9/16

[43] 公开日 1991年9月4日

[22]申请日 91.1.18

[30]优先权

[32]90.1.19 [33]FR [31]9000623

[71]申请人 罗纳·布朗克医药公司

地址 法国安东尼

[72]发明人 德莱尤·米歇尔

拉伯特-伊瓦勒·皮埃尔

罗纳·罗伯特 罗泰蒂斯·埃克丽斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 吴大建

A61K 31/215

说明书页数: 9 附图页数: 2

[54]发明名称 制备圆胶囊状药物的方法

[57]摘要

制备以药物活性成分为主要组分、具有非确定结晶点的圆胶囊的方法。

将所述的活性成分与有利于活性成分固化的药物赋形剂以熔化形式混合,将熔化物通过受到振动的喷嘴,然后让生成的圆胶囊在塔中与气体逆流落下,于塔底收集其圆胶囊。

4

权 利 要 求 书

1、制备具有非确定结晶点的药物活性成分为主要组分的圆胶囊的方法，其特征在于将所述的活性成分与有利于活性成分固化的药物赋形剂以熔化状混合，让熔融物通过受到振动的喷嘴，接着让生成的圆胶囊在塔中与气体逆流落下，在塔的底部收集形成的圆胶囊。

2、根据权利要求1所述的方法，其特征在于所选择的活性成分为3-苯甲酰-2-苯基丙酸。

3、根据权利要求1所述的方法，其特征在于有利于活性成分结晶的药物赋形剂选自于脂肪醇、脂肪酸及盐、甘油酯、氢化油、多元醇、蜡、聚乙二醇及其酯。

4、根据权利要求2与3所述的方法，其特征在于药物赋形剂是选自于硬脂酸甘油酯和山萘酸甘油酯中的甘油酯。

5、根据上述权利要求中任何一个权利要求所述的方法，其特征在于，添加一种结晶添加剂，它选自于硅的无机氧化物、钛的无机氧化物、磷酸盐、碳酸盐、滑石和粘土。

6、根据上述权利要求中的任何一个权利要求所述的方法，其特征在于，在熔融物中加一种可溶的或可分散的聚合物，它选自于纤维素衍生物、丙烯酸树脂、聚乙烯醋酸酯、聚亚烷基树脂、聚乳酸树脂、硅酮树脂。

7、根据上述权利要求中任何一个权利要求所述的方法，其特征在于添加表面活性剂。

8、根据上述权利要求中任何一个权利要求所述的方法所得到的、具有延迟释放作用的圆胶囊，其特征在于赋形剂选自于脂肪酸、甘油酯、氢化油、蜡和聚环氧乙烷二醇酯。

9、根据权利要求8所制得的圆胶囊，其特征在于它是用胃不作用的成膜剂和/或颜料包裹。

10、药物形状，其特征在于它们包含由上述权利要求中任何一个权利要求所得到的圆胶囊。

11、根据权利要求10所述的小袋、胶囊，其特征在于它们包含圆胶囊、流动剂、润滑剂、无机填料和/或甜味剂。

制备圆胶囊状药物的方法

本发明涉及新提出的使药物活性成分呈圆胶囊状，以及其制备方法。更具体地说，本发明涉及具有过熔现象的药物活性成分的圆胶囊成型。

在现有技术中，圆胶囊状的化学化合物以术语“颗粒”(prills)为人们所熟知。它们涉及大部分无机产品，这种产品在热的情况下无任何降解现象，在潮湿的情况下也无任何降解现象。简单地制成圆胶囊状以便使用方便，因为其圆胶囊在直径及颗粒形状方面具有固定分布。

在EP277508、US4525198、US4389356中特别描述了这些圆胶囊的生产。这些圆胶囊的制备方法在于，第一步使所提出的化合物熔融，然后通过挤压膜或锐孔板，其挤压模或锐孔板置于能生成圆胶囊或小球的流的下部，圆胶囊或小球在塔内与气体或空气逆流落下，这样可使小球固化而不粘附到塔壁上。

这种方法广泛用于肥料(尿素、含氮的、含磷的…)成形，因为这些产物可在急剧加热时而熔融，在快速冷却时而保证使其固化。另外，在肥料工业中，颗粒大小(约几个毫米)的均匀性不如制药工业中那样是一个很苛刻的条件，制药工业中希望圆胶囊大小为几十至几百微米。

某些活性成分在其熔融时具有所述的“过熔”现象，这种现象严重地延迟这些活性成分的固化，甚至在冷却之后也是如此。本发明

正是研究解决这些药物活性成分制成小球状的问题，这些药物活性成分具有不确定的结晶点(或者更一般地为过熔化现象)，那么它们对"制粒"技术是不太有利的，因为即使温度降低到低于它们的熔化温度，这些药物活性组分仍保持油状或膏状。当这类化合物在造粒塔中通过时，预料在塔底或塔壁有膏块。将很冷的空气流(-10° C到-20° C)送到喷嘴出口处喷出的熔融物上这种技术不能解决这个问题。事实上，过熔产物遇到急冷，液体的粘度急剧增加，使后面的结晶减缓。那么无论如何要避免将很冷的空气流通到喷嘴出口处。

本发明已能解决这个问题，不依靠强冷，不需要很多高塔。

本发明在于使具有不确定结晶点的药物活性成分制成圆胶囊状，其特征在于将所述的活性成分与一种或多种呈熔化状的药物赋形剂混合，将熔融物通过受到振动的喷嘴，再让生成的圆胶囊在塔中与气流逆流降落，在塔底收集其固体圆胶囊。

在这种造粒塔中可能增加流化床，这种流化床能使尚未完全固化的圆胶囊保持连续流化。

具有非确定的固化点的活性成分，它们有过熔化现象，这些活性成分尤其选自于：

—2—(3—苯甲酰—苯基)丙酸或 ketoprofene

—2—甲基—2—丙基—1,3—丙二醇二碳酸酯或安宁

—2—(4—异丁基苯基)丙酸

可诱发过熔产物结晶的添加剂选自于诸如下述药用的产品：

—如下述的脂肪醇：

• 十六烷醇

• 硬脂醇

—如脂肪酸:

硬脂酸

软脂酸

—如甘油酯:

• 十六烷基硬脂酸甘油酯

• 以PRECIROL商标销售的硬脂酸甘油酯

• 以COMPRITOL商标销售的山萘酸甘油酯

—如氢化油:

• 以CUTINA HR商标销售的氢化蓖麻油

—如脂肪酸盐:

• 镁或钙的硬脂酸盐,

—如多元醇

• 甘露糖醇

• 山梨糖醇

• 木糖醇

—如蜡

• 白蜡

• 巴西棕榈蜡

• 石蜡

—高分子量环氧乙烷二醇

—如酯化的聚环氧乙烷

• PEG—32二硬脂酸酯,

• PEG—150二硬脂酸酯。

在具有过熔现象问题的活性成分中, 在2—(3—苯甲酰苯基)丙

酸情况下，这个问题是特别重要的。有利于这种化合物固化而使用的赋形剂，对于这种化合物来说很显然应该是惰性的。因此，只能使用下述几类赋形剂：

- 脂肪酸及其盐，
- 甘油酯，
- 氢化油，
- 蜡，
- 酯化环氧乙烷。

对于2—(3—苯甲酰苯基)丙酸，最好使用与硬脂酸混合的甘油酯。最好还使用至少20%的赋形剂，至多80%的活性成分，赋形剂为30—40%更好。尤其最好使用含至少20%硬脂酸的赋形剂。

在这些结晶添加剂中，有时希望在熔融物中加入可溶的或可分散的聚合物，当使用诸如下述聚合物，其熔化物许可圆胶囊可控与可调溶解：

- 纤维素衍生物(羟基丙基纤维素、羟基丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素)，
- 丙烯酸树脂(以EUDRAGIT商品名销售)，
- 聚乙烯醋酸酯(以RHODOPAS商品名销售)，
- 聚亚烷基树脂(乙烯、丙烯)、聚乳酸树脂、马来酸酐树脂、硅酮树脂。

某些无机添加剂允许与结晶添加剂一起加速具有这种过熔现象的活性成分固化。可引用下述实例：

- 二氧化硅，
- 诸如钛、铁氧化物之类的无机氧化物，

- 磷酸盐,
- 碳酸盐,
- 粘土
- 滑石粉。

为了改善活性成分分散在结晶添加剂中,有时添加表面活性剂是有益的,这些表面活性剂例如选自于山梨糖醇酯、以商标TWEEN销售的聚环氧乙烷的多山梨酸酯,诸如甘油或丙二醇之类的二元醇。

圆胶囊制备方法在于制备一种或多种活性成分与一种或多种赋形剂的熔融物。这种熔融物可将各种组分分别熔融,接着将它们混合,或将各组分混合物熔融而制得。为得到均匀的熔融物,在熔融结束时添加可能不溶的化合物。

本技术领域的技术人员根据组分的相容性、组分混合物的粘度、喷嘴的直径、活性成分的亲水能力、活性成分的表面张力、不溶添加剂颗粒大小、喷嘴的流量、塔的温度、塔的高度,尤其所需圆胶囊的大小、圆胶囊中活性组分的比率、活性组分所需释放的时间来考虑选择熔融物的组分类型。

其活性成分从这些圆胶囊"离体"释放与"在活体内"可用性由于结晶添加剂而改变(延长、推迟或不同),根据结晶添加剂的类型,它能使活性成分的释放时间,比以传统方式(例如直接释放的片刻)调节同样的活性成分要长2—20倍。因此,这种圆胶囊允许每日服用一次由此胶囊制得的药物,而用直接释放的传统药物每天服用2或3次。

在有延迟作用的结晶添加剂中,可以非限制性地列举脂肪酸、甘油酯、氢化油、蜡与聚环氧乙烷二醇酯。

通过附图1将更完全地描述该设备。将具有过熔现象的活性成分通入容器1，赋形剂通入容器2，或将熔化混合物（活性成分赋形剂）通入这两个容器中的每一个容器中。这两个容器保持在惰性气体气氛中。通过两根管子，在喷嘴的上面供给熔化的液体，其喷嘴保持在非冷却的气氛中，甚至可能要加热(3)。该喷嘴有1—24孔，而且直径最好是50—600微米。孔的长度最好是其直径的0.5—10倍。

该喷嘴置于高频(500—10000赫)电子振动系统(4)上。能使活性成分与赋形剂固化的冷空气从塔底(5)引入，并从喷嘴下方(6)排出，其距离最好与塔顶相距为约 $L/10$ ， L 是塔高。

喷嘴的每个孔最好是倒圆锥形，圆锥的顶指向塔底，这样可以得到良好的层液流。

塔的高度是1米至十来米，该塔在其高度的下部四分之一处有一个侧壁有孔的截锥筒，它将圆胶囊落入流化床的中心。

可能与塔底相连的流化床(7)，在本发明的范围内最好是一种漏斗状的流化床，在它的底部配置分配栅格，它能减少在壁上的粘附，并且有利于壁、圆胶囊的碰撞，目的在于增加固化速度。该类设备的附加物允许小球中各种组分混合物更强烈固化，其外部在进入流化床时已经是固体。

用本发明方法制得的小球或圆胶囊具有规则的形状，其直径是0.1mm—1.5mm。加入的活性成分的量的5—95%(重量)，最好是40—60%(重量)。

这些圆胶囊可制成各种药物形状，如小袋、胶囊、片剂。

有时，当它们成形时添加流动剂、润滑剂、无机填料(滑石、二氧化硅、氧化铝)以避免静电现象，以及如袋那样成形时添加的

甜味剂(saccharinate, Aspartam)都是有益的。

圆胶囊在其成形前也可用成膜剂膜包裹。其成膜剂如特别以纤维素树脂或丙烯酸树脂为主要成分的胃不作用(gastroresistant)保护层与彩色膜。

本发明将通过下述实施例作更完整描述，这些实施例不应看作是对发明的限制。

实施例

表1列出圆胶囊组成中的产物。

该表有：

—混合物的组成，

—操作条件，

也就是孔的直径，

振动频率，

喷嘴温度。

冷空气与流化氮气的表观速度分别是1.5—1.8米/秒，与0.3—1米/秒。

步骤：

将双组分原料在搅拌器中熔化，然后转移到一个或二个罐中。

冷空气按所需流量供给。

流化床处于工作状态。

当空气的出口温度处于工作状态时，调节供给一定压力的氮气的阀门 V_1 或 V_2 ，并将其液体转移到喷嘴。

用发生器调节频率，同时用频闪观察器肉眼观察圆胶囊（如果需要，吸入冷空气通过干冰床，以便在进入塔之前它的温度达到 $4-12^{\circ}\text{C}$ ）。

在塔底收集其圆胶囊，它们具有制成药品形状的足够硬度。

照片所附照片是实施例9得到的圆胶囊，两条平行线之间的标度是1 mm。

溶解试验

使用Pharmacopée Européenne，第二版V5. 4. (1986)与USPXXI (711)中描述的仪器。

造粒溶解法

+取试样100mg或200mg ketoprofene

+浆叶每分钟120转，

+介质：
• HCl 0.01N 1小时

(36% (重量/重量) HCl 8.6ml，水适量至10升)

• PH 4.5 2小时

68克磷酸二氢钾

适量至10升

• PH 6.6 16小时

在该介质中加1N苏打X ml以得到所要求的PH:

*X=500毫升 PH 4.5为8毫升

*X=1000毫升 PH 4.5为16毫升

+对于100毫克定剂量颗粒为37° C 500毫升，

对于200毫克定剂量颗粒为37° C 1000毫升

+用1毫米槽于260nm连续读数。

$E_{1cm}^{1\%} = 657$ HCl 0.01N

$E_{1cm}^{1\%} = 661$ PH 4.5

$E_{1cm}^{1\%} = 659$ PH 6.6

表1

试验	圆胶囊组成			操作记录				圆胶囊 平均直径
	KETOPROFENE	PRECIROL	硬脂酸	喷嘴直径 (mm)	频率 (Hz)	喷嘴 温度(°C)		
1	50	25	-	0,3	2880	95	600 μm	
2	60	40	-	0,3	3220	95	600 μm	
3	50	50	-	0,4	1400	95	800 μm	
4	50	50	-	0,3	4090	95	600 μm	
5	50	50	-	0,2	3580	100	450 μm	
		COMPRITOL						
6	50	10	40	0,4	800	91	800 μm	
7	70	10	20	0,4	700	91	900 μm	
8	60	25	15	0,4	1350	92	800 μm	
9	67	13	20	0,4	1225	92	750 μm	
		十六 烷醇	乙基纤 维素					
10	50	46,5	3,5	0,3	900	90	600 μm	
		镁的硬 脂酸盐	硬脂酸					
11	60	20	20	0,4	800	101	800 μm	
	安宁		硬脂酸					
12	50		50	0,4	2400	95	750 μm	

说明书附图

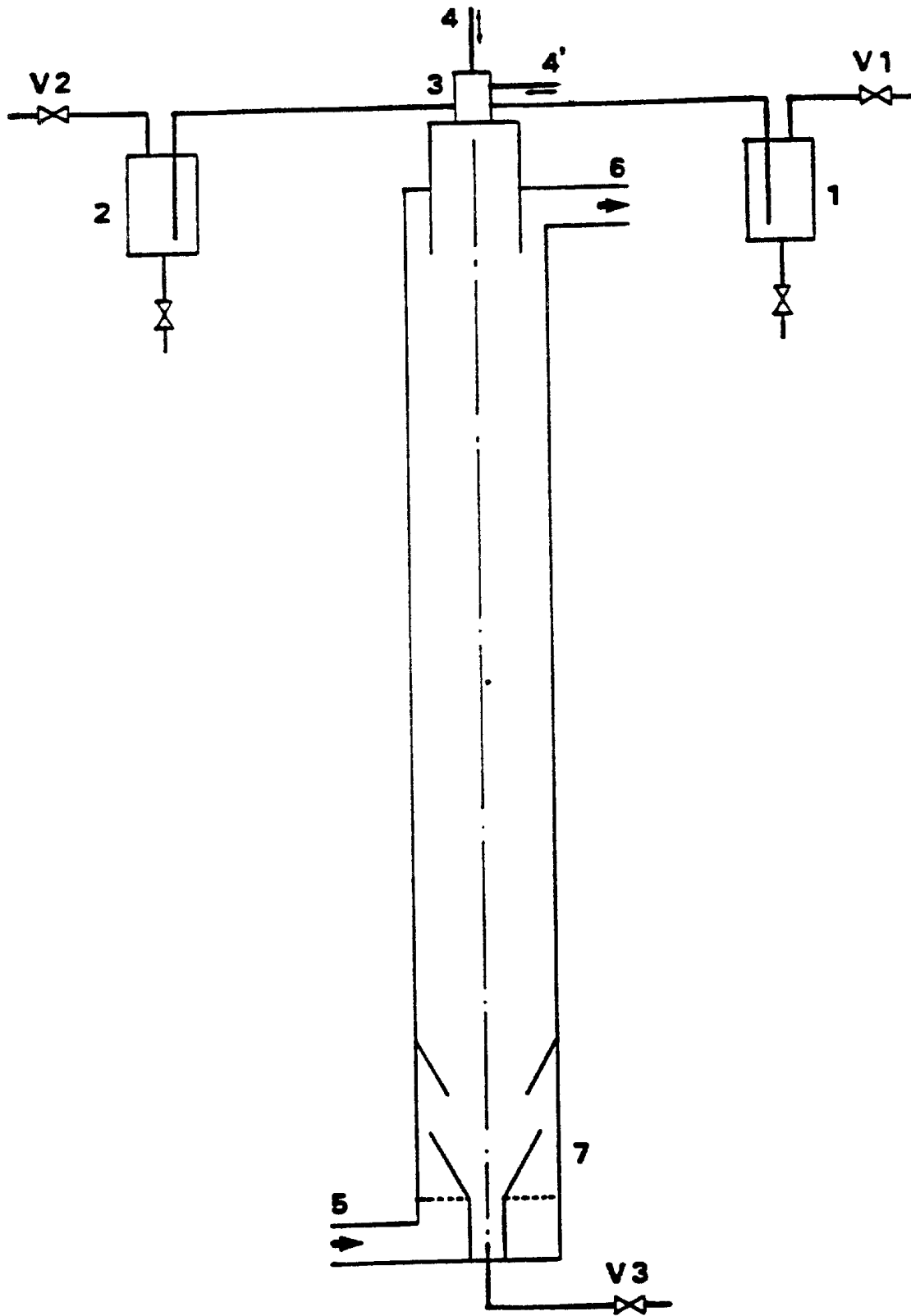


图 1/2

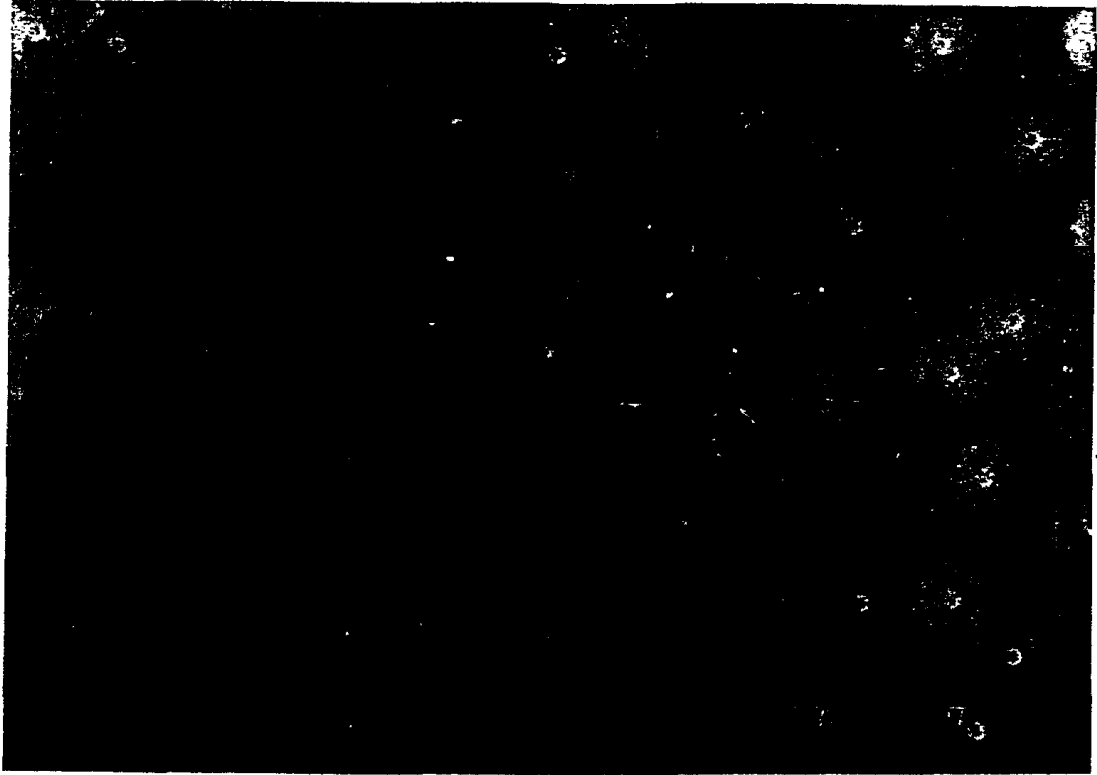


图 11/2