

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 9/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96190364.3

[45] 授权公告日 2002 年 3 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1081458C

[22] 申请日 1996.3.12 [24] 颁证日 2002.3.27

[21] 申请号 96190364.3

[30] 优先权

[32] 1995.3.21 [33] DE [31] 19509807.2

[86] 国际申请 PCT/EP96/01047 1996.3.12

[87] 国际公布 WO96/29061 德 1996.9.26

[85] 进入国家阶段日期 1996.12.19

[73] 专利权人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 J·罗森伯格 J·布里坦尼奇

[56] 参考文献

CN1091004A 1994.8.24 A61K35/78

审查员 王晓浒

[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 李 勇

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 生产活性物质组合物的方法以及活性物
质组合物

[57] 摘要

一种生产活性物质于聚合物基质中的固体溶液的活
性物质组合物的方法,其中包括将非离子形式的活性物
质与聚合物和盐一起进行熔融挤出。

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

权 利 要 求 书

1. 一种生产活性物质于聚合物基质中的固体溶液形式的活性物质组合物的方法，其中该活性物质呈盐形式，该方法包括将非离子形式的活性物质与聚合物和盐一起进行熔融挤出。

2. 权利要求 1 的方法，其中，以水溶性聚合物用作所述聚合物。

3. 权利要求 1 的方法，其中，聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物或羟烷基纤维素用作所述水溶性聚合物。

4. 一种按权利要求 1 的方法生产的含有以其盐于聚合物基质中的固体溶液形式存在的活性物质的活性物质组合物。

说 明 书

生产活性物质组合物的方法 以及活性物质组合物

本发明描述了制备活性物质组合物的方法，其中，活性物质以分子分散体的形式分散于聚合物基质中，以及由该方法制成的活性物质组合物。

用熔融挤出法生产药物剂型（片剂、丸剂、颗粒剂），文献中已有报道。将挤出过程和随后的成型过程合二为一，由于一步操作，使此方法非常简单（而且这样节省费用），此方法用于生产药剂如片剂（DE - A - 1766546 和 US - A - 4, 880, 585）。这些和其它参考资料（EP - A - 580860）提到，由于熔化，在热挤出法中加热过程使得活性物质以分子分散体的形式融合到也同样熔化了了的聚合物熔体中。这被制成的含这种活性物质的熔体是清彻、透明的这一事实所证明，而且此组合物冷却到室温后并不重结晶，而是保持着分子分散体状态。

此方式一般被称作固体溶液，而且已在文献中多次报道（如，A.S.Kearny 等人，Int.J.Pharm.104(1994),169-174）。然而，目前仅有很少几种已用熔融挤出法投入生产。固体溶液也常用另一种方法制备，其中，将各种成份溶于有机溶剂中，然后再将有机溶剂除去。这种方法的缺点是不可避免地用到了有机溶剂。此外，此种（多步）方法不能连续生产，而且所达到的均匀性也不能令人满意。

将活性物质以分子分散体的形式分散于水溶性聚合物中是一个增加（微溶性）活性物质在水基介质中的溶解度的方法，此方法已被多次报道。在许多情况下，这种方法出现的问题是，尤其对微溶性活性物质，后者由于溶解速度太慢，口服后不可能在胃肠道内被吸收，或可能以非常少的量被吸收，仅有能溶于（水基介质）的活性物质可以被吸收。然而，借助于分子分散体，吸收变为可能。由于随着水溶性剂型的溶解，

活性物质的单个分子从配方中直接释放出来，使以分子形式分散于水溶性聚合物中的活性物质的吸收非常显著地提高了速度。相比之下，先前一种制剂含有活性物质的结晶，其溶解速度非常缓慢。因此，在许多情况下，这种固体溶液导致可被吸收的活性物质的比例显著提高，这使得在许多情况下(微溶性)活性物质的生物可利用度提高 (N.Kondo 等人, J.Pharm.Sci,83(1994),566-570) 。

然而，不是所有活性物质都能制成固体溶液。

用如挤出法这样的加热法制备固体溶液(与通常使用的通过有机溶剂的方法相比)受各种先决条件的限制，其中必须至少部分满足下述条件：

a)活性物质的熔点必须足够低，以使在常用的挤出温度下，这两种物质(活性物质和聚合物)能在熔化状态下被均匀地混合，和/或：

b)(高熔点的)活性物质在聚合物熔体中的溶解速率应足够高，以致尽管在挤出机中的停留时间很短，仍能形成固体溶液。

尤其是后一点，高熔点活性化合物多数情况下难以符合，因为组合物在挤出机中的停留时间太短(通常低于1分钟)，增加停留时间导致对活性物质和/或聚合物的(热)破坏，所以行不通。

然而，相当大比例的已知活性物质为以其盐的形式使用的离子型活性物质。事实上在所有这些情况下，形成盐导致了熔点的显著提高，也一直希望此种盐形式的活性物质能用常规技术加工。从活性物质的非离子型开始，将它转化成分子分散体是可能的，因为非离子型活性物质的熔点低，与盐的形式相比较，它能在挤出过程中熔化，并且较容易地和同样熔化了了的聚合物均匀混合，得到分子分散体。

然而，包含非离子型活性物质的配方在许多情况下都具有缺点，因为通常只有活性物质的盐在水基介质中才有足够的溶解度。这意味着，虽然在药剂(如片剂)中的活性物质(以分子形式)可从固体溶液中迅速释放，但在这种情况下，释放出来的不是易溶于水的盐，于是会迅速发生结晶。然而，在水中有足够的溶解度对产生令人满意的吸收是必不可少的。

本发明的一个目标是提供一个单步方法，它可以连续操作，生产包

含非常易吸收的活性物质的活性物质组合物，活性物质一方面以盐的形式、另一方面以分子分散体方式存在，在制备中不需使用溶剂。

我们发现，这一目标可通过一种制备活性物质于聚合物基质中的固体溶液形式的活性物质组合物的方法所实现，此方法包括将非离子形式活性物质和聚合物、盐一起熔融挤出。

本发明另外还涉及本发明方法生产出的活性物质组合物，它特别地以其组成成分的高度均匀而受瞩目。

水溶性聚合物优选地应用于本发明方法中。

根据本发明的方法，可非常简单地将活性物质所对应的相反离子以合适的盐（通常为无机盐）的形式加到熔融挤出的（粉状）混合物中。这样，从活性物质的非离子形式（如，去质子胺或质子化羧酸）开始，使用热处理法（熔融挤出）实现两种熔体（活性物质和聚合物）的均一混合，同时或随后通过向其中另外加入酸性盐或碱性盐，在熔融挤出时就地形成所需要的离子型活性物质。

原理上，这种新方法第一次使经过非离子型、低熔点的形式将活性物质的盐溶于水溶性聚合物中制成分子分散体并且得到非常均匀的分散体可能。由于盐的熔点太高，至今还没有以这种形式通过热挤出法制备成功，所以必须求助于传统的溶剂法。

可用的活性物质例如为：

乙酰半胱氨酸，乙酰水杨酸，溴环己胺醇，氨酰心安，双环哌丙醇，棒酸，色甘酸，硫氮萘酮，多巴胺，麻黄碱，氟联苯丙酸，布洛芬，利多卡因盐酸盐，甲氧乙心安，甲基麻黄碱，萘啉胺酯，烟酸，泛酸，心得安，假麻黄碱，水杨酸，心得怡，丙戊酸和戊胺安。

在几种情况下，使用本发明方法可以使至今一直以非离子形式使用的活性物质通过形成特定的盐而有更高的生物利用度。这些活性物质的一个例子是布洛芬，它带有一个（质子化的）羧基基团。布洛芬用来治疗疼痛，它一般需要快速起效（例如，头疼片），然而，快速起效的先决条件是此活性物质能够在口服（如，服药）后迅速溶解以使接下来的吸收迅速进行。这样，提高活性物质的溶解度非常重要。基于非离子形式活性物质的固体溶液，正是为提高溶解速度的，在文献中有报道（EP

- A - 580860)。然而，这样的制剂的缺点是，因为活性物质是以非离子形式存在的，它在水中的溶解度低（事实上这样才使制备固体溶液变为可能）。另一方面，盐在水中有更好的溶解度，可用来进行快速治疗。

以前发明的基于固体溶液的配方可以通过使用本发明的方法，通过形成特殊的盐而得以改进，这是因为布洛芬的盐比它的非离子形式在水中有更好的溶解度。这样就增加了活性物质从剂型（如片剂）中的释放速率，这一点可以用相应的传统的体外释放法很容易地证实。

含有活性物质的盐形式的布洛芬的制剂，文献已有报道（如，赖氨酸盐或钠盐），此种制剂比含有非离子形式活性物质的配方起效更快，这已经在特定的赖氨酸盐的实例中通过临床得到验证（G.Geisslinger et al, Drug Investigation 5(1993), 239 ff）。本发明方法使得在制药的过程中从非离子形式活性物质直接制备这种剂型（如，赖氨酸盐）成为可能，而无需用另外的步骤合成这种活性物质的盐。例如在布洛芬的情况下，例如加入乙酸钠，使布洛芬溶于彻底熔化的乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物基质中成为一个固体溶液，使它的溶解变为可能。

能否用本发明方法制备制剂，主要决定于活性物质在水溶性聚合物中的溶解性。特别优选的水溶性聚合物当然是已知为多数活性物质的溶剂的聚合物。它们包括，特别优选地，聚乙烯基吡咯烷酮（均聚物或共聚物），它们在 DE 1 766 546 和 US 4, 880, 585 中被提到。还可优选使用聚乙二醇和聚环氧乙烷；和羟烷基纤维素如羟丙基纤维素。也优选使用带有羧基取代基的纤维素衍生物，如醋酸纤维素（CAP），它在酸性介质（胃液 pH 为 1）中不溶，仅在小肠中在高 pH 值（pH 为 6 - 7）中溶解。由于活性物质在胃中没有被释放，用这种聚合物可制得耐胃液的制剂，它可使酸不稳定活性物质完整地到达小肠成为可能，在小肠中活性物质无变化地被吸收（参见 R.Voigt Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie 1984, page 209 ff）。也优选使用另外还含有至多约 15% 丙烯酸三甲基铵甲酯氯化物的异丁烯酸聚合物、特别是异丁烯酸甲酯和丙烯酸乙酯的共聚物。所有这些聚合物都可以单独使用或以混合物的形式使用，使用混合物时可以一定方式影响制剂的性能。选择使用的聚合物时至关重要的条件是指定的活性物质

在聚合物基质中要有足够的溶解度，一般情况下，它可以仅仅通过观察含有活性物质并离开挤出机的熔体外表来评定。固体溶液是清澈、完全透明的熔体，即使冷却到室温也保持着透光性。活性物质的结晶残渣的存在可以用物理方法如差热分析确定。

本发明的方法更优选用于易于成盐、但是它们的盐（优选的应用形式）有很高的熔点以致于通过到目前为止已经公开的热挤出法不能生产活性物质的分子分散体的活性物质。传统的热挤出法的温度在 60 至 160 °C 范围内，优选在 80 - 140 °C 之内。所以非离子形式的活性物质熔点最好不超过 140 °C，也可使用更低熔点的活性物质，甚至也可以使用在室温时为液态或油状的活性物质。在这种情况下，它们既可以预先被固体载体吸附（如乳糖、硅胶或类似物），也可以用塑料工艺中的已知方法（如高压泵）将液态活性物质直接计量加到挤出机中（侧口进料）。

适宜的盐成分是范围很宽的有机盐和无机盐。优选用于阴离子型活性物质（如带有羧基基团的活性物质）的盐是羧酸的钠盐如乙酸钠、琥珀酸钠、天冬氨酸钠、马来酸钠、甘氨酸钠、赖氨酸钠、柠檬酸钠、乳酸钠、葡糖酸钠和酒石酸钠，以及无机化合物的钠盐如磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和磷酸三钠。用于阳离子型活性物质（如带有氨基基团的活性物质）的盐优选酸性盐，如氨基酸的盐酸盐，羧酸如乙酸、琥珀酸，天冬氨酸、苹果酸、甘氨酸、赖氨酸、柠檬酸、乳酸、葡糖酸和酒石酸。

盐成分的量由非离子型活性物质的量来确定。

可向本发明配方中加入其它可药用的常规辅料，如以特定方式影响其可加工性或其他性质。这些辅料例如包括，填料（如，乳糖、甘露糖醇），润滑剂（如，单-、双-和三甘油酯和脂肪酸盐），脱模剂（如卵磷脂），增塑剂（如脂肪酸、脂肪醇或柠檬酸三乙酯），稳定剂（如抗氧化剂如抗坏血酸或 2, 6 - 二叔丁基对甲酚），染色剂或颜料（如氧化铁染料），崩解剂（如交联聚乙烯基吡咯烷酮，微晶纤维素），防腐剂（如山梨酸）或调味剂（如香料、增甜剂）。选择辅料一个很重要的先决条件就是在选定的方法（热挤出法）中有足够的（热）稳定性。另一个需要确定的是其它辅料的存在不能把聚合物的量减少到溶解活性物质所需的最小量以下，因为否则的话会使活性物质

在基质中重结晶（这可由浊化现象确定）。

本发明的剂型用常规方法制备，优选单或双螺杆挤出机，特别适合用共旋双螺杆挤出机，因为它可提供更好的混合。含有活性物质的熔体的成形可以通过许多种方法完成。例如，可用 EP - A 240 906 中所述的直接将熔体压延成（例如）片剂。同样也可以用旋刀切割薄挤出料来制成丸剂（如 DE - A 3830355 中所述）。两种方法有一共同的优点是它们都可以在挤出步骤后连续、直接地进行（类似于联机）。然而，也可以让挤压后的挤出料冷却后再进行下一步成形，例如，可以研磨成颗粒用于速溶剂或装入明胶囊或压成片剂。本发明的组合物一般用作药剂。然而，它也可以用于加工如杀灭昆虫、治疗植物疾病的活性物质。本发明也可加工维生素和矿物质（如，微量元素）等活性物质。

以下实施例进一步说明本发明。

实施例 1（比较例）

将含有 20.0 %（重量）布洛芬（非离子型）和 80 %（重量）乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酸共聚物（Kollidon VA-64(BASF)）的粉状混合物在双螺杆挤出机（ZSK - 30, Werner and pfleiderer）挤出，得到一清澈透明的熔体。熔体挤出挤压机后立即按 US 4, 880, 585 的方法用成形压延机压成重量大约为 1000mg 的长方形片剂。挤出条件设置如下：

区段 1 的温度	50 °C
区段 2 的温度	65 °C
区段 3 的温度	125 °C
区段 4 的温度	100 °C
区段 5 的温度	100 °C
机头温度	90 °C
模头温度	80 °C

活性物质从片剂中的释放通过 USP 的桨搅拌法测定。

在 37 °C、桨搅拌速度 100rpm 下，在 900ml 磷酸盐缓冲液（pH 为 7.5）中进行试验，活性物质在测定溶液中的浓度用紫外分光光度法测定。

得到以下的活性物质的释放度：

- 10 分钟后: 35.9%
- 20 分钟后, 65.7 %
- 30 分钟后, 84.3 %
- 60 分钟后, 100 %

实施例 2

将含有 20.0 % 重量布洛芬 (非离子型)、75.0% 的 Kollidon VA-64 和 5.0 % 乙酸钠三水合物的粉末混合物用以下条件在双螺杆挤出机中挤出 (ZSK-30 Werner and pfleiderer), 得到清澈透明的熔体:

区段 1 的温度	50 °C
区段 2 的温度	80 °C
区段 3 的温度	110 °C
区段 4 的温度	90 °C
区段 5 的温度	80 °C
机头温度	80 °C
模头温度	80 °C

以实施例 1 中方法同样的方法得到重约 1000mg 的长方形片剂, 活性物质的释放用同样的方法测定:

- 10 分钟后: 48.1%
- 20 分钟后, 77.8 %
- 30 分钟后, 95.2 %
- 60 分钟后, 100 %