

[19]中华人民共和国专利局



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 86108644

[11]授权公告号
CN 1023191C

[51]Int.Cl^s
A61K 9/36

[45]授权公告日 1993 年 12 月 22 日

[24]颁证日 93.10.10

[21]申请号 86108644.9

[22]申请日 86.12.19

[30]优先权

[32]86.6.25 [33]CH [31]2553 / 86

[73]专利权人 药物制造公司

地 址 瑞士艾希

[72]发明人 派亚尔·拉尔·塞思

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

A61K 31 / 19

说明书页数: 附图页数:

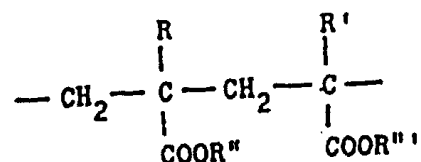
[54]发明名称 生产持续释放异丁丙苯酸制剂的方法

[57]摘要

将异丁丙苯酸和以纤维素和纤维素衍生物为基质的结合剂混合在一起, 该混合物用水湿润并被挤压成型, 干燥生成的微球体, 外包丙烯酸树脂并与分解剂混合, 并将该混合物压缩成片剂, 片剂可选择外包一层抛光层, 该片剂至少含有 600 毫克异丁丙苯酸, 由于活性化合物高含量的结果及其在人体内的延迟释放, 用异丁丙苯酸治疗, 每天所摄取的次数和每天所摄取的剂量单位数能降低至最小。

权 利 要 求 书

1.一种生产持续释放异丁丙苯酸制剂的方法，其中包括把相当于每片剂至少600 毫克含量的异丁丙苯酸和一种仅仅以纤维素和纤维素衍生物为基质的结合剂或结合剂混合物混合在一起得到一种均一的混合物并用水湿润，通过挤压使混合物成形为微球体，干燥该微球体，仅仅用中性的丙烯酸树脂的水分散液进行包衣，所述丙烯酸树脂其平均分子量约为800,000，由下列部分结构式的丙烯酸和异丁烯酸酯的共聚体组成，



其中：R 和R' 各自表示氢或甲基，

R''和R''' 各自表示甲基或乙基，或一种类似性质的丙烯酸树脂，并干燥，将外包衣壳的微球体与15% 或更少的一种崩解剂，或一种各种崩解剂的混合物混合，得到一种均一的混合物并压缩该混合物形成片剂，该片剂在微球体内含有活性化合物且上述微球体在水溶液介质中迅速崩解。

2.根据权利要求1 所述的方法，其中所生成的片剂还外包了一层抛光层。

3.根据权利要求1 或2 所述的方法，其中每片剂所用的异丁丙苯酸量为600-1200 毫克。

4.根据权利要求1 或2 所述的方法，其中结合剂含有微晶纤维素和水溶性的纤维素衍生物。

5.根据权利要求1 或2 所述的方法，其中Eudragit[®] E 30 D 被用作

丙烯酸树脂。

6.根据权利要求1 或2 所述的方法，其中纤维素、淀粉、淀粉醚、果胶或起类似作用的溶胀剂被用作崩解剂。

生产持续释放异丁丙苯酸制剂的方法

已知2 - (4 - 异丁基苯基) 丙酸又称异丁丙苯酸, 由于它具有良好的止痛和抗炎性能, 因此被广泛地用于轻度状态的治疗以缓和其疼痛, 用于非关节的风湿病及用于发炎的和变性的关节病症, 异丁丙苯酸和其他非甾族的抗炎制品相比, 尤其对胃的耐受性显示出极好的特色。

特别对风湿病样的关节炎和骨关节炎治疗的建议剂量为900-1600毫克/天, (L.S.Goodman and A.Gilman, The pharmacological Basis of Therapeutics, 5th Edition, MacMillan Publ. Co., New York, 1975, page 343)。根据Arzneimittel-Profil/Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe (药品外形/药物活性化合物的基本资料) (Govi-Verlag GmbH und Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt a/Main (FRG), 2nd supplement, November 1983, 异丁丙苯酸) 每日剂量是1200-1600毫克, 在隔离的情况下, 可增至2,400 毫克/天, 但不应当增大到这个剂量以上。

没有疑虑地使用该高剂量是因为该药物活性化合物能迅速地、完全地从人体被排泄出去: 该高剂量之可信赖是由于异丁丙苯酸及其代谢物在最后给药之后24小时已完全被排除。

这迅速排除的另一方面是可靠的, 为了确保人体中有药物活性化合物的有效浓度, 在血浆中有明确的浓度, 可通过一天间隔几小时重复服用异丁丙苯酸, 例如, 成人剂量一天三次, 为1 - 2 × 200 毫克片剂, 一天3 - 4 次, 剂量为1 × 400 毫克片剂, 或每隔4 - 6 小时400 毫克。

以这样的摄取次数, 总有一天, 可能会使病人的病情恶化, 使病人

对药物引起厌恶感，导致治疗失败，此外，活性化合物量的经常反复地摄取，肯定地会超过有效血液标准，从而增加了副作用的风险，尤其在胃肠道中。

由于这个原因，人们期望得到含有高于大约300-400 毫克活性化合物的成药形式并能在长时期内释放其含量的成药形式，这样就有可能减少每天摄取的次数和剂量单位数。同时还几乎能抑制了血液标准的波动，到目前为止，在异丁丙苯酸的很高和很低浓度之间的波动是不可避免的（波动标准）。

事实上，就上述提到的意义而言，已提出过许多建议，例如，在DE 2,908,794和日本专利81-30,402A中就叙述了异丁丙苯酸和其他生理活性化合物持续释放的固体制剂，在上述制剂中，活性化合物是被嵌入溶解在胃液或只溶解在肠液中的聚合物基质中，它们是用 γ 射线适当照射法、活性化合物水溶液分散体系及一种或多种象二异丁烯酸-1,2-亚乙基二酯或二异丁烯酸三甘酯在0℃以下的温度，较好在-20和-80℃之间，通过聚合作用而获得的，获得的制剂被加工成形为微球体或硬膜。

根据BE 903,540，由任何种类和任何活度的活性化合物，尤其是由异丁丙苯酸及由糖精、天冬酰胺等类似物制取持续释放的药粉、为达此目的。在无毒聚合物中要从该活性化合物的溶液或分散相除去溶剂或分散剂。例如纤维衍生物、聚丙烯酸和聚甲基丙烯酸衍生物、聚乙烯化合物、聚硅氧烷、聚氨基甲酸乙酯等等，这样就可以获得微球体。

然而，上述方法，直到现在显然还缺乏工艺的应用，这种失败首先归于相当大的设备费用和其他困难，这些困难包括诱发反应和要将聚合的温度控制在-20至-80℃，或从溶液中除去溶剂时要达到极小量，的确，按照这个方法在实施中要生产具有高含量的异丁丙苯酸固体制剂，所有这些困难都是无法解决的。

尽管如此，受控制的持续释放的药物制品也已问世，诸如，尤其好

的Dolgit[®] retard or Novogent[®] N (Rote Liste, Editio Cantor, Aulendorf /FRG 1984), 在这些制剂中, 异丁丙苯酸是以胶囊的形式, 分别含有400 和300 毫克, 通常, 每天服用两次, 每次2 个胶囊, 每天总剂量可达到6 个胶囊。此外, 欧洲专利申请号61,217叙述了具有延迟释放该活性化合物的药品, 它是由含有300 毫克异丁丙苯酸的硬质明胶胶囊组成的, 根据剂量学, 建议一天服用两次, 每12小时服一次, 每次两个胶囊, 在包衣盘中进行生产, 由糖和淀粉组成的球形中心内, 用低粘性聚乙烯吡咯烷酮粘合粉状的异丁丙苯酸, 紧接着, 球形体外包高粘性的聚乙烯吡咯烷酮衣壳, 再把最后的球形体装包裹起来。

正如人们普遍所知的, 市场上能买到的最大胶囊一标准尺寸为0 或00, 至于球形体或小丸的容量, 大多数相当于350 毫克活性化合物, 由于这个原因, 上述治疗方案是必要的, 虽然它决不能满足开始时所提出的要求, 并且, 这个方法要费时间的外包粘性物质衣壳和蒸除溶剂以及重复操作将会导致相当大的实施费用。

虽然这些药品具有所要求的受控制的持续释放作用, 但是它们并不能达到剂量单位(300或400 毫克) 标准的范围的目的, 它跟常见片剂中的剂量相同, 并不能使摄取量得到所期望的降低。

另一方面, 例如试图制取含有600-800 毫克活性化合物的受控制的释放药品已经失败, 事实上, 异丁丙苯酸具有低的熔点(75-77℃) 它与常用的赋形剂混合时会进一步降低其熔点, 因此, 制片剂时的压力就足以使部分活性化合物熔化, 这就使固体组合物粘合, 大大地阻止了片剂的制成, 这种情况对制取受控制的释放药品特别具有有害的作用, 根据日本专利84-122,425 A, 这些药品常常含有脂肪组合物或类似于液体状的低熔点助促进剂, 诸如氢化油或石蜡。

因此, 尽管迄今所有尝试都未能提供一种异丁丙苯酸的药用形式, 由于活性化合物的高含量和它在人体内的延迟释放, 使到一天两次服用

药只能一个单位。

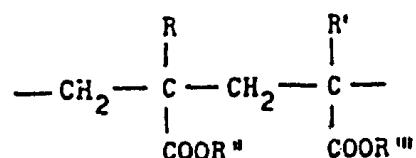
迄今令人惊奇的是异丁丙苯酸高含量高剂量的药品，现在已经发现，但在人体内能在更长的时间内有规律地释放活性化合物，结果，最终满足了很久以前所提出过的要求。

该药品是以片剂的形式，它在微球体中含有药物活性化合物，在水溶液介质中能迅速地崩解，它含有下列各组合物：

a) 异丁丙苯酸的含量至少600 毫克和

b) 以纤维素和纤维素衍生物为基质的结合剂或各种结合剂的混合物，两种都是以均一的混合物形式和微球体形式，依次被包上一层衣壳。

c) 中性的丙烯酸树脂，其平均分子量为800,000, 由下列部分结构式的丙烯酸和异丁烯酸酯的共聚体组成的，



其中R 和R'各自表示氢或甲基，

R''和R''' 各自表示甲基或乙基，或一种类似性质的丙烯酸树脂，以及外包衣壳的微球体均一地与下列d)物质混合，

d) 一种崩解剂，或几种崩解剂，且被压缩形成片剂。

按照本发明的片剂是通过把异丁丙苯酸和以纤维素衍生物为基质的结合剂或结合剂的混合物混合在一起而得到均一的混合物并用水湿润，通过挤压使混合物成微球体，干燥该微球体，用如上定义的丙烯酸树脂的水溶液分散相来外包微球体衣壳，并干燥，把已外包衣壳的微球体与一种崩解剂，或一种各种崩解剂的混合物混合，得到均一的混合物，并把混合物压缩成片剂而制得的。

在较好的实施中，片剂外包一层抛光层。

特别适宜的结合剂是纤维素和水溶性的纤维素衍生物，诸如甲基纤维素，乙基纤维素、羧甲基纤维素（也称为纤维素甘醇酸酯）、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、纤维素乙烷磺酸，在这方面，还可参阅Ullmanns Encyklopadie der technischen Chemie (Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry), 4th edition, volume 9 pages 192-212, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (FRG) 1975.

适于本发明目的，具有上述性质的许多丙烯酸树脂，根据其商品名 Eudragit E 30 D (Rohm Pharma GmbH, Darmstadt, FRG) 在市场上可以买到，其性质已说明的极为详细。

可以采用的崩解剂尤其好的有聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、淀粉醚、羧甲基淀粉（又名淀粉甘醇酸酯）、果胶、和其他常见的溶胀剂，例如纤维素等。

根据本发明的片剂可以含有高达600-1200毫克的异丁丙苯酸含量，或甚至更高的含量，的确，这含量并不取决于希望病人至多能吞下的体积和如商业一个胶囊一样小的体积，而只取决于压片机穿孔器的形式和因次。

实例

制备下列组合物的片剂

	实例1	实例2	实例3
异丁丙苯酸	800.0 毫克	800.0 毫克	600.0 毫克
微晶纤维素			
微晶纤维素 [®] PH 102	(1)130.0 "	133.3 "	100.0 "
含有8%羧甲基纤维素的			
微晶纤维素			
A 微晶纤维素 [®] RC 581	(1)130.0 "	133.3 "	100.0 "
羟丙基纤维素			
Pharmcoat [®] 603	(2)40.0 "	40.0 "	30.0 "
丙烯酸树脂			
二甲胺乙基甲丙烯酸酯—			
甲基甲丙烯酸酯共聚物			
E 30 D	(3)53.0 "	53.3 "	40.0 "

实例 (续)

	实例1	实例2	实例3
高度分散硅			
Aerosil [®] 200	(4)15.0毫克	13.0毫克	10.0毫克
硬脂酸镁	12.0"	12.0"	9.0 "
滑石	30.0"	60.0"	45.0"
N-乙烯基-2-吡咯烷酮的			
B 交联的、不溶的均聚物			
Crospovidone NF			
Polyplasdone [®] XL 10	(5)50.0"	—	—
少量代替的羧甲基淀粉钠盐			
US Pharmacopoeia XXI			
Explotab [®] , Primojel [®]	(6)10.0"	60.0"	45.0"
	1270毫克	1305毫克	979 毫克

(1)厂商: FMC Corporation, Chicago (IL, 美国)

(2)厂商: Shin-Etsu Chemical Co., Cellulose Div., Tokyo (日本)

(3)厂商: Rohm Pharma GmbH, Darmstadt (FRG)

(4)厂商: Degussa AC, Frankfurt a/Main (FRG)

(5)厂商: GAF Corporation, Wayne (NJ, 美国)

(6)厂商: AVEBE International Marketing and Sales, Foxhol (荷兰)

将称为 A 的各种物质混合在一起, 用水或结合剂的水溶液湿润, 通过挤压机和团成球机(使成圆形的机器), 使湿润的混合物做成微球体形状, 接着让其在约45℃的空气蒸汽中干燥, 干燥的微球体用流化床方法在约30℃下外包指定的丙烯酸树脂的水悬浮液衣壳, 之后, 用混合装置, 将已外包衣壳的微球体与按照 B 所列出的物质相混合, 把得到的混

合物压缩成片剂，接着最好将片剂用包衣盘外包一层抛壳层。

由下列方法测定所制取的片剂在水中的溶解速率如测定实例1,2和3：

方法：美国药典 XXI,第1243页(1985)

装置：装置1，用每分钟150 转的旋转吊篮

介质：含水磷酸盐缓冲液，PH6.5

体积：900 毫升

样品的体积：1 毫升

抽样时间：30、60、120、180、240、300、360 和420'分钟后

测定：利用光谱方法，在221 毫微米紫外线处

在时间程序中，测定结果显示由片剂释放的下列成比例的异丁丙苯酸的量（方法），

	实例1	实例2 和3
1 小时后	21.6%	27.6%
2 小时后	37.8%	42.8%
4 小时后	61.9%	64.4%
7 小时后	80.5%	76.8%
10小时后	99.7%	94.0%

换句话说，按照本发明，在含水介质中，在大约10小时内，片剂中的活性化合物实际上是定量地释放的。此外，从释放的时间顺序过程看，显然片剂迅速分解且释放是有规律地进行的，由于这个原因，在人体中有效的持续释放的血液中活性化合物水平可以提高，这在摄取后不久已经在临床试验中得到证实。

为了检验该药品的药效，可在体内进行两次单独的试验来测定其生物利用度并与异丁丙苯酸的其他药用成分的生物利用度进行比较，by IPHAR, Institut für Klinische Pharmakologie GmbH, Höhenkirchen (FRG) 在1984年8 月、9 月、10月、11月和12月分别在5 和8 个健康男

性自愿者身上进行了上述体内试验。

下列受控制的持续释放的药品被用于第一次体内试验的比较：

(A)Novogent[®] N, 300毫克胶囊

厂商：Temmler-Werke,Vereinigte Chemische

Fabriken,Marburg (FRG)

(B)Dolgit[®] 延迟, 400 毫克胶囊

厂商：Dolorgiet Arzneimittelfabrik Peter Doll KG,Bonn(FRG)

(C)MP 031, 600毫克实例3 中的硝基纤维素片剂

(按照本发明)

和无延迟作用的药品, 即(D)Brufen ,400 毫克外包衣壳的片剂

厂商：Adolf Klinge u.Co.,Munich(FRG).

在每种情况下, 所接受的每个试验志愿者, 一周期时间间隔, 一次口服400 毫克Dolgit延迟(B) 的剂量或Brufen(D) 和600 毫克Novogent N(2×300 毫克胶囊, A) 或一次600 毫克MP031 硝基纤维素的片剂(C)。

下列受控制的持续释放的药品被用于第二次体内试验的比较：

MP 031, 实例3 中的600 毫克硝基纤维片剂

(按照本发明)

MP 031',实例1 中的800 毫克硝基纤维素片剂。

(按照本发明)

Fenbid[®] 延迟, 300 毫克胶囊

厂商：Smith,Kline and French Laboratories Ltd.,Welwyn
Garden City (Hertfordshire,England)

和没有延迟作用的上述药品Brufen ,400 毫克外包衣壳的片剂。

厂商：Adolf Klinge u.Co.,Munich (FRG).

在每种情况下, 所接受的八个试验志愿者的每一个, 在一周时间间

隔，一次口服剂量为600 毫克MP 031，800 毫克MP 031'，600 毫克Fenbid延迟(2×300 毫克胶囊)或800 毫克Brufen(2 ×400 毫克外包衣壳的片剂)。

按照一套工艺过程，从每个试验志愿者身上取出血液样品，并从中获得血浆被用于分析异丁丙苯酸的浓度，该测定是根据S.F.Lockwood andJ.C.Wagner〔色谱法杂志232(1982),335-343〕的方法，通过高压液相色谱分析法来进行的。

下列各表所列出的各参数是由在不同的时间，在血浆中测定的异丁丙苯酸浓度而计算的：

最大浓度： C_{max}

达到最大浓度的时间： t_{max}

在浓度曲线下方的面积： Auc

平均维持时间： MRT ,和

排出半衰期， $t_{1/2}$

表1

参数	试验志愿者					$\bar{x}$	SD	
	1	2	3	4	5			
A	Cmax	5.30	15.17	13.36	9.73	13.95	11.95	4.49
	tmax	2.5	6.0	2.5	3.0	2.5	3.4	1.8
	AUC	56.38	134.23	140.36	93.15	127.70	114.67	39.20
	MRT	8.82	8.16	10.60	9.65	9.83	9.35	1.08
	t _{1/2}	8.36	5.77	6.27	5.11	5.35	6.44	1.34
B	Cmax	10.86	16.14	17.07	10.42	7.06	12.78	4.69
	tmax	4.0	4.0	2.5	2.5	12.0	5.6	4.3
	AUC	66.00	108.35	133.49	65.81	115.04	105.72	28.53
	MRT	6.07	5.61	6.94	5.37	14.14	8.19	4.00
	t _{1/2}	2.21	2.30	3.65	2.96		2.72	0.81
C	Cmax	3.71	23.11	25.92	-	12.25	16.25	10.23
	tmax	4.0	4.0	3.0	-	4.0	3.8	0.5
	AUC	27.05	142.24	198.84	-	157.46	131.40	73.56
	MRT	6.79	6.31	7.53	-	10.89	7.88	2.07
	t _{1/2}	3.52	2.45	4.48	-	3.56	3.50	0.83
D	Cmax	4.34	37.05	37.89	27.33	12.07	22.84	17.19
	tmax	1.5	0.8	1.5	1.5	8.0	2.9	3.4
	AUC	13.54	92.47	140.07	76.47	131.22	94.32	57.69
	MRT	2.69	2.43	4.04	3.21	9.11	4.57	3.11
	t _{1/2}	1.65	1.57	2.11	1.64	3.99	2.33	1.13

〔表1 说明〕

五个健康试验自愿者口服Novogent N(A,600毫克) ,Dolgit 延迟 (B,400 毫克) , MP 031(C,600 毫克) and Brufen (D,400 毫克后所测定的异丁丙苯酸药物代谢动力学参数。

C_{max} = 最大血浆浓度 (微克 / 毫升)

t_{max} = 达到最大血浆浓度的时间 (小时)

AUC = 血浆标准曲线下的面积 (微克 / 毫升 · 小时)

MRT = 平均维持时间 (小时)

$t_{1/2}$ = 排出半衰期 (小时)

$\bar{X}$ = 平均值

SD = 标准误差

表2

参数	试验志愿者								X	SD	
	1	2	3	4	5	6	7	8			
MP 031	Cmax	14.41	16.08	27.21	27.25	17.40	7.33	19.14	15.63	18.06	6.63
	tmax	2.5	4.0	5.0	2.5	6.0	6.0	3.0	6.0	4.4	1.6
	AUC	160.62	207.48	239.78	175.46	170.49	121.29	127.56	162.66	170.67	30.94
	MRT	10.69	9.71	8.59	7.03	8.42	10.01	6.42	9.30	8.77	1.47
MP 031*	Cmax	11.60	14.51	27.60	25.20	17.02	15.18	21.36	19.54	19.00	5.50
	tmax	2.5	7.0	5.0	6.0	4.0	6.0	6.0	3.0	4.9	1.6
	AUC	196.71	225.73	271.31	245.60	201.03	179.65	189.37	195.70	213.14	31.63
	MRT	12.06	10.93	8.85	8.04	9.28	10.69	8.44	9.11	9.77	1.29
FENBID	Cmax	14.78	13.36	22.11	21.72	13.39	25.69	14.05	17.52	17.93	4.68
	tmax	5.0	4.0	3.0	5.0	3.0	2.5	2.5	3.0	3.5	1.0
	AUC	169.79	175.44	212.87	159.97	137.36	154.15	124.21	152.35	160.77	26.76
	MRT	10.92	9.55	8.68	6.01	7.34	6.28	7.14	7.22	7.09	1.69
BRUFEN	Cmax	49.01	59.29	90.39	54.57	56.37	49.11	27.12	55.36	55.15	17.41
	tmax	1.0	1.5	2.0	2.5	0.5	2.5	1.0	1.5	1.6	0.7
	AUC	318.04	205.44	777.91	214.23	249.14	178.93	179.21	262.60	258.19	60.88
	MRT	6.00	6.02	5.92	7.97	3.77	7.61	6.16	4.86	6.04	1.35
t _{1/2}	4.1	2.5	2.8	2.9	1.6	2.5	4.1	1.8	2.8	0.9	

〔表2 说明〕

八个健康试验志愿者口服MP 031(600mg), MP 031'(800mg), Fenbid 延迟(600mg) and Brufen(800mg)后所测定的异丁丙苯酸药物代谢动力学参数。

C_{max} = 最大血浆浓度(微克 / 毫升)

t_{max} = 达到最大血浆浓度的时间(小时)

AUC = 血浆标准曲线下的面积(微克 / 毫升 · 小时)

MRT = 平均维持时间(小时)

$t_{1/2}$ = 排出半衰期(小时)

$\bar{X}$ = 平均值

SD = 标准误差

服用的各种药物形式的血浆浓度的时间曲线之间有明显的差异, Brufen(D) 含有最高最大的血浆浓度(C_{max}) 和最短的时间达到最大浓度(t_{max}), 平均维持时间(MRT) 和半衰期($t_{1/2}$) 最低, 正是非受控制释放成分所期望的。

在浓度曲线(AUC) 下的计算面积表示各种成分的生物利用度, 显然从表1 按照本发明的药品(C) 生物利用度最大, 其AUC 为131.40, 毫无疑问这是由药物活性化合物的较高含量和其延迟释放结合作用而获得的, 根据表1, 在受控制释放成分中, 本发明药品MP 031和MP 031' 同样具有最高的AUC, 分别170.67和213.14, 也就是说有最大的生物利用度。

然而, 有决定性的优点是, 本发明提供了一种能维持释放的、具有长期药效的单位剂量、至少高于迄今2 - 3 倍的活性化合物含量的药物是可能的, 然而, 人们完全没料到只把10-15%的外相(即在实施例1-3中作为整体标记为B 的物质) 加入微球体能使片剂的制取成为可能, 虽然, 这些片剂含有600 毫克的异丁丙苯酸或甚至更多, 但不会太大, 也就是可接受(即可吞服), 它们在水溶液介质中的分解如任何常见的

片剂一样快(即通过压制颗粒或粉末而生产的各种片剂)。

通过分解在胃中释放的微球体,在某种意义上,能连续不断地“流”进胃中,它在很大程度上与胃的周期性排泄无关,微球体流经整个通道期间显示其延迟释放作用,由于从生物利用度能明显地看其突出的药效,因此给医药科学提供了一种成功地使上述治疗成为可能的药品,该药品显示给病人以最小要求量(每天摄取次数和每次摄取或每天摄取的剂量单位数)。