

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/19
A61K 9/16
A61P 29/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94112789.3

[45]授权公告日 2002 年 9 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1090477C

[22]申请日 1994. 12. 17
[21]申请号 94112789.3
[30]优先权
[32]1993. 12. 17 [33]JP [31]318530/93
[73]专利权人 爱诗爱诗制药株式会社
地址 日本东京
[72]发明人 神户英芳 中嶋洋 岩佐曜
[56]参考文献
EP0297866A 1988. 6. 3 A61K9/20
药剂学 1980. 1. 1 沈阳药学院,人民卫生出版社
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 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含布洛芬的固体组合物
[57]摘要

一种包含含有布洛芬的芯、包覆在所述含布洛芬的芯的表面上的水不溶聚合化合物和包覆在所述的水不溶聚合化合物包覆表面上的糖醇或糖类的含布洛芬的固体组合物。该组合物有效地抑制了布洛芬的刺激性苦味及升华,而且显示出持续的遮蔽效果,而且在一时间段内是稳定的,无任何诸如润湿、固化及变色之类的变化。

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

权 利 要 求 书

5 1. 一种包含含有布洛芬颗粒、选自乙基纤维素和丙烯酸类聚合物的水不溶的聚合化合物及糖醇或糖类的含布洛芬的固体组合物，其中所述的水不溶聚合化合物包覆在所述的含布洛芬的颗粒的表面上，而所述的糖醇或糖类包覆在所述水不溶的聚合化合物的包覆表面上。

2. 权利要求 1 的含布洛芬的固体组合物，其中所述包覆颗粒的水不溶聚合化合物的量为 2 - 10% (重量)。

10 3. 权利要求 1 的含布洛芬的固体组合物，其中所述的包覆的糖醇或糖类的量是该含布洛芬的颗粒芯的 2 - 20% (重量)。

4. 权利要求 1 的含布洛芬的固体组合物，它是细粒子、粒子、胶囊或片剂。

5. 制备含布洛芬的固体组合物的方法，它包括：

15 用选自乙基纤维素和丙烯酸类聚合物的水不溶的聚合化合物包覆含布洛芬的颗粒，及

用糖醇或糖类包覆所述水不溶聚合化合物的包覆表面。

20 6. 包含权利要求 1 定义的含布洛芬的固体组合物和含选自由抗坏血酸、氯苯胺马来酸盐及甲基麻黄碱盐酸盐所组成的物组中的药物的固体组合物的药物组合物。

说 明 书

含布洛芬的固体组合物

本发明涉及一种含布洛芬的,并能抑制布洛芬的刺激性苦味的和在时间上稳定的固体组合物,并涉及其制备方法。

布洛芬,2-(4-异丁苯基)丙酸具有消炎、退热及止痛作用,并被广泛用作药物。然而,存在很多有关制备口服含布洛芬药物的难题。

这些难题之一是抑制布洛芬的刺激性苦味的方法。由于这种刺激性苦味,很多含布洛芬药物被作成胶囊或片剂(薄膜包覆的片剂、糖包覆的片剂)。几乎没有布洛芬颗粒,如粒子、细粒子及粉末的制剂。

在抑制颗粒制剂中的布洛芬的刺激性苦味的努力过程中推荐过一些方法:加氢氧化铝的方法(Japanese Patent Laid open (Kokai) No. 101321 /1988),将布洛芬与胃可溶的聚合化合物一起揉制来制备粒子和细粒子等的方法。在这些方法上的努力仍是不够的。

与含布洛芬药物有关的另一问题是布洛芬的熔点低(75-77°C)。布洛芬可在一段时间内升华,这可导致掩蔽效果的下降及引起诸如润湿、固化及变色性能的改变。特别是在布洛芬制剂含有可影响布洛芬或被布洛芬所影响的化合物的情况下,为防止这类改变的粒子分隔未显出充分的效果。添加常用的固化防护剂,如轻质无水硅

酸(Adosolider 101, Aerosil 200等)或滑石防润湿或一般时间固化几乎显不出任何的对含布洛芬固体制剂的效果。

因此,一直没有能有效地克服上述的含布洛芬固体制剂方面难题的解决办法。粒状制品,如粒子,微粒及粉末被广泛地用于常见药物及医用药物,因为其优点,如卓越的与其它粉状制品的相混性及便于配成药。这种制品形式对布洛芬不适用是不方便的。

除这些优点之外,颗粒可被作成其它的制剂,如胶囊和片剂。这是期望含布洛芬的固体制剂的另一原因。

因此,本发明的目的是提供一种含布洛芬的固体制剂,它能抑制布洛芬的刺激性苦味、易于配制药物,而且在一般时间内是稳定的。

本发明人已作了彻底的研究,以便完成上述目的,而且发现用水不溶聚合化合物包覆盖含作为活性成份的布洛芬的芯制含布洛芬的固体制剂,然后在其表面上形成一种糖醇或糖类的层可有效地抑制布洛芬的刺激性苦味及升华,并具有持续的遮蔽效果。此外,发现这种制剂在一段时间内是稳定的,而无任何诸如润湿、固化及变色之类的变化。

本发明人又发现,这种含布洛芬的固体制剂由于其优点还可用作胶囊和片剂的原料。

因此,本发明的第一目的是提供一种含布洛芬的固体组合物,它包含含有布洛芬的颗粒,一种水不溶的聚合化合物、及一种糖醇或糖类,其中所述的水不溶的聚合化合物包覆盖在所述的含布洛芬的颗粒的表面上,而所述的糖醇或糖类则包覆盖在所述的水不溶的聚合化合物的包覆盖表面上。

本发明的第二目的是提供制备含布洛芬的固体组合物的方法，它包括：

用水不溶的聚合化合物包覆盖含布洛芬的颗粒，及

用糖醇或糖类包覆盖所述的水不溶的聚合化合物的包覆盖表面。

本发明其它的和进一步的目的、性能及优点将从以下的陈述中变得更清楚。

为制备本发明的含布洛芬的固体组合物，首先用水不溶的聚合化合物包覆盖含布洛芬的颗粒的表面。

对制备由本发明的组合物的芯构成的含布洛芬的颗粒的方法没有特别的限制。任何制备粒子的常用造粒方法，如搅拌造粒、流态层造粒，使用辊式造粒机的干造粒及挤压造粒都可采用。其中特别优选的是能提供清晰的颗粒尺寸分布的挤压造粒法。该颗粒尺寸可以是任何范围的尺寸，因为它落在粒子、细粒子和粉末的正常范围内，而优选的范围是30-42目。

对于包覆盖在该颗粒上的此水不溶聚合化合物无任何特殊限制，只要它是通常用于药物制备的同样化合物。乙基纤维素及丙烯酸类聚合物是优选的。特别优选的市售产品包括乙基纤维素的水分散体，如"Aquacoat"（商标，Asahi Chemical Industries制造）及"Surelease"（商标，Nippon Calacone制造）；氨烷基异丁烯酸酯共聚物RS的水分散体，如"Eudragit RS30D"（商标，Röhm Pharma制造）；及甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物的分散体，如"Eudragit NE 30D"（商标，Röhm Pharma制造）。

包覆盖此颗粒的水不溶聚合化合物的用量为含布洛芬颗粒的芯的2-10%（重量），最好是3-5%（重量）（后文简化为%）。包覆盖可用通常

的流层造粒机、辊式流层造粒机或离心辊式造粒机进行。

表面用水不溶聚合化合物包覆的含布洛芬的颗粒随后用糖醇或糖类进一步包覆以形成一个层。

作为例子给出的糖醇或糖类是D-甘露糖醇、木糖醇、山梨醇、精制糖、乳糖、葡萄糖、还原麦芽糖等。

这些包覆的糖醇或糖类的用量为含布洛芬颗粒芯的2-20%，更佳是5-10%。包覆可以常规的方法，使用流层粒化机、辊式流层粒化机或离心辊式粒化机进行。

因此，所述的水不溶聚合化合物可含有疏水材料，如滑石，或含增塑剂，如甘油脂肪酸酯，而所述的糖醇或糖类覆层可含香料、着色剂、增甜剂等通常用于药物的成份。

这样制成的含布洛芬的固体制剂可以其作为粒状制剂的形式，如细粒或粒子被使用。可将其制成其它类型的固体制剂，如将其填入胶囊中的胶囊制剂或将其模压而成的片剂。

布洛芬的刺激性苦味在本发明的含布洛芬的固体制剂中被遮蔽。此外，它易于给药，因为这种固体制剂未将其固有的粗糙感觉赋予被包覆的制剂。进而，由于其无静电的特性，所以它易于控制。此外，它在一长时间内抑制布洛芬升华的能力防止该颗粒被润湿，固化或脱色，而且保持其在一段时间的稳定性。当影响布洛芬性能的药物，如抗坏血酸、氯苯胺马来酸盐或甲基麻黄碱盐酸盐(methylephedoline hydrochloride)被掺在一起时是特别有效的。

本发明的其它特点将在下面陈述例证性的实施方案的过程中变得很明显，这些实施方案用于说明本发明，但无意对其有所限制。

实施例1

(1) 在一个垂直造粒机, FM-VG-25 (商标, Paulec Co. 制造) 中混合1800g布洛芬、2240g精制糖、288g结晶纤维素("AVICEL PH101" 商标, Asahi Chemical Industries 制造), 320g玉米淀粉和112g 羟丙基纤维素(HPC-L 商标, Nippon Soda 制造)。在添加500g含40g 硬脂酸-40-聚羟基酯(MYS-40)的纯水后, 揉制此混合物并用双拱 glan TDG-110型造粒机(商标, Fuji Powder Co. 制造, 筛孔径: 0.4 mm ϕ , 厚度: 0.4mm) 造粒。粒子在流态型 Glat WSG- 5 (商标: ohkawara Manufacturing Co. 制造) 中干燥, 再用30目和42目筛子过筛结果得到颗粒尺寸为32-42目的挤压的含布洛芬的颗粒。

(2) 将所得的颗粒用流态型Glat WSG-5以下列配方的包覆材料包覆, 其用量为使Aquacoat的量是该颗粒的5%。

<配方>

Aquacoat (Asahi Chemical Industries)	26.3%
滑石	4.5%
甘油脂肪酸酯(Mybaset 9-45)	2.6%
纯水	66.6%
总量	100.0%

然后, 将20%的D-甘露糖醇的水溶液喷遍上述所得的颗粒, 其量要使D-甘露糖醇的量为该颗粒的5%, 然后将此颗粒干燥, 结果得到含布洛芬的粒子。

实施例2

按与实施例1<1>相同的方式制备含布洛芬的颗粒, 然后以以下配方的包覆材料, 用流态型Glat WSG- 5 将其包覆, 其量要使得"Eudragit NE30D"的量是该颗粒的3%。

<配方>

Eudragit NE30D (Röhm Pharma)	26.3%
滑石	4.5%
甘油脂肪酸酯 (Mybaset 9-45)	2.6%
纯水	66.6%
总量	100.0%

然后将20%的D-甘露糖醇水溶液遍喷上述所得的颗粒,其用量要使D-甘露糖醇的量为该颗粒的5%,然后干燥此颗粒,结果得到含布洛芬的粒子。

实施例3

按与实施例1(1)中相同的方式制备含布洛芬的颗粒,然后以以下配方的包覆材料,用流态型Glat WSG-5将其包覆,材料用量要使"Eudragit RS30D"的量为该颗粒的5%。

<配方>

Eudragit RS30D (Röhm Pharma)	26.3%
滑石	4.5%
柠檬酸三乙酯	2.6%
纯水	66.6%
总量	100.0%

然后,用20%的乳糖水溶液喷遍上述所得的颗粒,其量要使乳糖的量为该颗粒的5%,然后将此颗粒干燥,结果得到含布洛芬的粒子。

实施例4

按与实施例1<1>中相同的方式制备含布洛芬的颗粒,再用以下配方的包覆材料,用流态型Glat WSG-5将其包覆,材料的用量要使

Surelease(Nippon Calacone) 的量为该颗粒的5%。

<配方>

Surelease(Nippon Calacone)	26.3%
滑石	4.5%
甘油脂肪酸酯(Mybaset 9-45)	2.6%
纯水	66.6%
总量	100.0%

然后用20%的D-甘露糖醇喷遍上述所得的颗粒,其量要使D-甘露糖醇的量为此颗粒的5%,将此颗粒干燥,结果得到含布洛芬的粒子。

实施例5

按与实施例1(1)相同的方式制备含布洛芬的颗粒,再用以下配方的包覆材料,用流态型Glat WSG-5将其包覆,材料用量要使乙基纤维素的量为此颗粒的8%。

<配方>

乙基纤维素(N-10-F,Shin-etsu Chemical Industies)	6.85%
月桂硫酸钠	0.71%
十六烷醇	0.32%
甘油脂肪酸酯(Mybaset 9-45)	2.62%
滑石	4.5%
纯水	85.0%
总量	100.0%

然后,将20%的精制糖水溶液喷洒上述所得的颗粒,其量要使精

制糖的量为此颗粒的10%，然后干燥此颗粒，结果得到含布洛芬的粒子。

对比例1

按与实施例1(1)中相同的方式制备含布洛芬的颗粒，然后以以下配方的包覆材料，用流态型Glat WSG-5将其包覆，材料的量要使聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯和羟丙基纤维素的量分别为该颗粒的5%。

<配方>

聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯 (AEA, Sankyo Co. 制造)	2.5%
羟丙基纤维素 (HPC-SL, Nippon Soda 制造)	2.5%
乙醇	95.0%
总量	100.0%

对比例2

按与实施例1(1)中相同的方式制备含布洛芬的颗粒，然后用以下配方的包覆材料，用流态型Glat WSG-5将其包覆，材料用量要使"Aquacoat"的量为该颗粒的5%。

<配方>

Aquacoat (Asahi Chemical Industries)	26.5%
滑石	4.5%
甘油脂肪酸酯 (Mybaset 9-45)	2.6%
纯水	65.4%
总量	100.0%

对比例3

再向对比例2的颗粒中添加Adosolider 101(0.2%)和滑石(0.5%)。

对比例4

按与实施例1(1)中相同的方式制备含布洛芬的颗粒,然后用以下配方的包覆材料,用流态型Glat WSG-5将其包覆,材料用量要使"Aquacoat"的量为该颗粒的5%。

Aquacoat (Asahi Chemical Industries)	26.5%
滑石	4.5%
甘油脂肪酸酯(Mybaset 9-45)	2.6%
纯水	65.4%
总量	100.0%

然后,将5%的羟丙基纤维素(HPC-SL)乙醇溶液喷洒于上述所得的颗粒上,要使HPC-SL的量为该颗粒的10%,然后干燥此颗粒,结果得到含布洛芬的颗粒。

试验例1

用铝热封隔离实施例1-5和对比例1-4中所得的颗粒,然后将其于50℃的恒温器中贮存一个月。用此样品测试遮蔽、润湿性/固化及变色性能。结果示于表1。

表 1

	在制备时		贮存后(50°C,一个月)		
	遮蔽性	润湿性/固化	遮蔽性	润湿性/固化	变色
实施例					
1	好	未证实	好	未证实	未证实
2	好	未证实	好	未证实	未证实
3	好	未证实	好	未证实	未证实
4	好	未证实	好	未证实	未证实
5	好	未证实	好	未证实	未证实
对比例					
1	不好	未证实	不好	证实	变黄
2	好	证实	不好	证实	变黄
3	好	未证实	不好	证实	变黄
4	好	未证实	不好	证实	变黄

实施例1-5中制得的粒子在制备时和贮存后均显示优越的遮蔽效果,而无任何润湿及固化,并在贮存后未呈现变色。反之,对比例1-4的产物,即用胃可溶的聚合物及水可溶的聚合物的混合物包覆的粒子(对比例1),仅用水不溶聚合物包覆的粒子(对比例2),添加固化防护剂,如Adosolider 101及滑石的粒子(对比例3)及用水不溶聚合物包覆并在其表面上覆有水可溶聚合物层的粒子(对比例4)均显出在一段时间中遮蔽效果下降并被润湿,固化和变色。

实施例6

在一垂直粒化机"FM-VG-25"(商标,Pawlec Co.制造)中混合30g的氯苯胺马来酸酯、300g无水咖啡因、3762g乳糖、288g低取代的羟丙基纤维素、320g玉米淀粉及60g羟苯基纤维素。在添加900g含40g硬脂酸-40-聚羟氧基酯(MYS-40)的纯水后,将此混合物揉制,然后用双拱glan TDG-110型粒化机(筛孔直径:0.4mm ϕ 、厚度:0.4mm)成粒。将粒子于流态型Glat WSG-5中干燥,再用30目和42目筛过筛,结果获得颗粒尺寸为30-42目的挤压的含布洛芬的颗粒(A)。将此颗粒(A)和实施例1中得到的含布洛芬的颗粒混合而得到混合颗粒。

实施例7

在一个垂直粒化机FM-VG-25中混合1200g的抗坏血酸、2732g精制糖、288g低取代羟丙基纤维素、480g玉米淀粉及60g羟丙基纤维素。在添加300g含40g硬脂酸-40-聚羟氧基酯(MYS-40)的纯水后,将此混合物揉制,再用双拱glan TDG-110造粒机(筛孔直径:0.4mm ϕ 、厚度:0.4mm)成粒。在流态型Glat WSG-5中使粒子干燥,再用30目和42目筛筛分,结果得到颗粒尺寸为30-42目的挤压的含布洛芬的颗粒(B)。将颗粒(B)与按实施例1所制的颗粒混合而得到混合颗粒。

实施例8

将实施例6和7中制得的含布洛芬的颗粒(A)和(B)分别与实施例1中所制得的含布洛芬的颗粒混合而得到混合颗粒。

对比例5

将实施例6中制得的含布洛芬的颗粒(A)与在对比例3中所制得的含布洛芬的颗粒混合而得到混合颗粒。

对比例6

将实施例7中制得的含布洛芬的颗粒(B)与对比例3中制得的含布洛芬的颗粒混合而得到混合颗粒。

对比例7

将实施例6和7中制得的含布洛芬的颗粒(A)和(B)分别与对比例1中所制得的含布洛芬的颗粒混合而得到混合颗粒。

试验例2

将得自实施例6-8和对比例5-7的混合颗粒用铝热封隔离,在50°C恒温器中存放一个月。对这些样品作遮蔽、润湿性/固化和变色测试。结果示于表2。

表 2

	在制备时	存放后(50°C,一个月)	
	润湿性/固化	润湿性/固化	脱色
实施例			
6	未证实	未证实	未证实
7	未证实	未证实	未证实
8	未证实	未证实	未证实
对比例			
5	未证实	被润湿	变黄
6	未证实	被润湿	变褐
7	未证实	证实润湿性/固化	变褐

在实施例6-8的颗粒中证实无润湿性、固化和变色, 但对比

例5-7的全部颗粒都显出某些润湿性、固化和变色。

实施例9

在V型混合机(V-10: 商标, Tokuju Kosakusho Co. 制造) 中掺合1320g实施例1中所制的含布洛芬的颗粒、780g乳糖晶体(80M: 商标, Die Melkindustrie Veghel)、100g Croscarmellose 钠(Ac-Di-Sol: 商标, Asahi Chemical Industries 制造), 25%滑石及25%硬脂酸镁, 然后用单冲程制片机(N-30E: 商标, Okada Seisakusho Co. 制造) 制成片剂, 结果得到的片剂, 每片重250mg、厚3.4mm、直径9mm。

实施例10

在V-型混合机(V-10: 商标, Tokuju, Kosakusho Co. 制造) 中掺合2640g实施例1中所制的含布洛芬的颗粒及60g 轻无水硅酸, 再用胶囊填充机制成1#胶囊。每个胶囊含450mg此种混合物。

很明显按上述指导, 本发明的大量修改和变化都是可能的。因此要理解的是, 在所附的权利要求的范围中, 除本文中特别陈述过的之外, 本发明是可实施的。