

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/28

A61K 47/36

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97195998.6

[43]公开日 1999年7月21日

[11]公开号 CN 1223573A

[22]申请日 97.6.6 [21]申请号 97195998.6

[30]优先权

[32]96.6.6 [33]DK [31]0636/96

[86]国际申请 PCT/DK97/00252 97.6.6

[87]国际公布 WO97/46224 英 97.12.11

[85]进入国家阶段日期 98.12.29

[71]申请人 拜福丹公司

地址 丹麦亨德斯泰德

[72]发明人 J·马库森

E·布兰德斯伯格

[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 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用于口服制剂的含有藻酸的肠溶包衣

[57]摘要

在口服产品上形成肠溶包衣的含有藻酸颗粒和粘合剂液体混合物的组合物,和 在此基础上具有肠溶包衣的口服制剂。

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

权 利 要 求 书

1、在口服制剂上形成肠溶包衣的组合物，其特征在于所述组合物包含允许用于食料和/或食物添加剂使用的藻酸颗粒和粘合剂的液体混合物。

2、权利要求1的组合物，其特征在于藻酸颗粒的平均颗粒大小最大为 $2\mu\text{m}$ 。

3、权利要求1或2的组合物，其特征在于藻酸颗粒的大小是可变的。

4、权利要求1、2或3的组合物，其特征在于粘合剂溶解在液体介质中。

5、上述权利要求的任一组合，其特征在于粘合剂选自豆角胶、明胶、植物亲水胶和动物蛋白。

6、上述权利要求的任一组合，其特征在于液体介质是含水的。

7、上述权利要求的任一组合，其特征在于藻酸颗粒和粘合剂以4:1到0.5:1的重量比存在。

8、一种具有肠溶包衣的口服制剂，其特征在于使用上述权利要求的任一组合来制备肠溶包衣。

9、权利要求8的口服制剂，其特征在于含有活的细菌，优选冻干的细菌。

10、权利要求8或9的口服组合物，其特征在于为片剂、胶囊或丸剂形式，优选明胶胶囊。

11、一种在含有活的细菌的口服制剂上制备肠溶胶囊制剂的方法，其特征在于不使用有毒的有机溶剂并在约 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或以下制备肠溶包衣。

12、权利要求11的方法，其特征在于口服制剂为胶囊形式，优选明胶胶囊。

说明书

用于口服制剂的含有藻酸的肠溶包衣

本发明涉及在口服制剂上形成肠溶包衣的组合物，如片剂、胶囊或丸剂形式的制剂。

肠溶包衣意指防止在胃中对所含活性物质产生不利影响的包衣。

例如，肠溶包衣用于

- (1) 防止胃液与活性物质产生反应或破坏活性物质，
- (2) 防止活性物质在到达肠之前被稀释，
- (3) 确保活性物质在制剂通过胃之后才释放，和
- (4) 防止制剂中所含有的活细菌因胃中的低 pH 值而被杀死。

肠溶包衣也用于避免口服制剂中所含有的物质对胃粘膜产生刺激或损伤，抵制或防止在胃中形成或释放具有令人不快气味或味道的物质。最后，此包衣可用于防止摄入口服制剂时的恶心或呕吐。

由一层或多层脂肪酸，如硬脂酸和棕榈酸、蜡、虫胶和/或乙酸邻苯二甲酸纤维素制成肠溶包衣是已知的。

已知的肠溶包衣组合物形成时需要使用丙酮或含氯化合物形式的有机溶剂的肠溶包衣组合物有实质性缺陷。

关于乙酸邻苯二甲酸纤维素，还要求它们一定不能用于包衣食料和食品添加剂，因为在 EU 未被批准在食料中使用，参见“*Fortegnelse over tilsætnings-stoffer til levedsmidler*”，*Positivlisten, Levedsmiddl-styrelsen*, 1995 年 12 月，公开号 231，ISSN0903 - 9783，ISSN0108 - 1667。

另一已知的包衣组分是丙烯酸树脂，其可以商标为 Eudragit® 的商品买到，但是，该包衣组分通常也未被批准用于形成食料包衣。

现已惊奇地发现一种已知的物质（已被批准用作食料添加剂）与粘合剂混合时可用于在口服制剂上形成有效的包衣材料。

因此，通过在片剂、胶囊丸剂等形式的制剂上形成藻酸颗粒和粘合

剂的液体混合物层来进行，获得耐受胃液影响的但在中性或碱性条件下溶解的包衣。这是由于藻酸在酸中是不溶的而在碱性或中性介质中是溶解的，这是因为以本身已知的方式形成藻酸盐。

藻酸和粘合剂混合物中的藻酸颗粒的平均颗粒大小最大为 $2\mu\text{m}$ 时，获得最好的保护作用，但根据被进行肠溶包衣的制剂的种类，可使用更大或更小的颗粒。

使用大小变化的藻酸颗粒混合物可获得特别好的保护作用。

作为藻酸颗粒的粘合剂，可使用各种各样的治疗和/或滋养可接受的粘合剂。该粘合剂优选溶解在液体介质中，并且可用于药物和食料的粘合剂的例子包括豆角胶、明胶、植物性亲水胶和动物蛋白。

藻酸颗粒和粘合剂的液体混合物优选是含水的，并且水优选超过混合物重量的 95 %。根据粘合剂、藻酸颗粒的大小和包衣组合物的应用领域，藻酸与粘合剂的比可在宽的有限范围内变化。

一般来说，使用 4:1 到 0.5:1 的藻酸和粘合剂比例。

使用藻酸和粘合剂（如豆角胶）的含水混合物时，后者优选溶解在一部分水中，藻酸则在剩余的水中浆化，然后浆状物可任意选择地进行处理如在均化器处理以便获得所需的颗粒大小。最后，混合两部分，并且可任意选择地进行进一步均化以便使藻酸分布在所述的第一部分中。

藻酸和粘合剂的液体混合物也可含有各种添加剂。例如，可使用油（如橄榄油）形式的软化剂和防粘剂如硬脂酸镁和脂肪。

使用本发明的包衣组合物在口服制剂上形成肠溶包衣可通过本身是已知的方法来进行，如在流化床或包衣锅中将藻酸和粘合剂的液体混合物直接喷雾在制剂上。

本发明也涉及具有肠溶包衣的制剂，所述肠溶包衣是使用本发明的包衣组合物制备的。

用本发明肠溶包衣包裹的口服制剂特别适于含有活的有机体，如冻干的细菌。

另外，本发明涉及在含有活的有机体的口服制剂上制备肠溶包衣的

方法，该方法不使用毒性有机溶剂，并且温度不超过约 30 ℃。

包衣含有活的有机体（如冻干的细菌）的口服制剂时，细菌不暴露在使其损害或易死亡的外界影响之下是重要的。

因此，在口服制剂上制备肠溶包衣时可避免使用毒性有机溶剂和高温。本发明在口服制剂上制备肠溶包衣时，温度优选不超过约 30 ℃。而且，不使用毒性的有机溶剂。

在本发明方法进一步的实施方案中，用肠溶包衣材料包裹的口服制剂由胶囊组成，优选是明胶胶囊。如果使用胶囊形式的制剂，还可在用肠溶包衣材料包裹之前得到活性物质的柔软制剂，因为制备胶囊时的物理条件不影响活性物质。将活性物质（如冻干形式的细菌）填充在空的胶囊中，相反地活性物质制成片剂或丸剂时，则压片和制丸。

对明胶胶囊进行肠溶包衣是特别有效的。

根据制剂的种类，构成几层肠溶包衣是理想的，其中每一层都通过粘合剂粘合细微粒化的藻酸颗粒来制备。

例如，需制备四层的包衣时，其中的一个中心层是用本发明的包衣组合物制备的。

提供由几个亚层组成的内层也是理想的。类似地，外层也可由几层构成。

参照下列实施例，更详细地描述本发明。

实施例

为了在含有冻干的乳酸菌的明胶胶囊上制备肠溶包衣，采用下列三种包衣组合物：

包衣组合物 1

玉米醇溶蛋白 F - 4000	10 %
乙醇 96 %	79 %
纯水	9 %
硬脂酸镁	2 %

通过下列方法制备包衣组合物 1：在乙醇中将玉米醇溶蛋白 F - 4000 制成淤浆，然后混合硬脂酸镁，最后与水搅拌混合。

包衣组合物 2

藻酸钠	2.7 %
纯水	97 %
橄榄油	0.15 %
硬脂酸镁	0.15 %

通过下列方法制备包衣组合物 2：在水中溶解藻酸钠，然后加入橄榄油和硬脂酸镁并通过均化器混合均匀。

包衣组合物 3

藻酸	1.5 %
豆角胶	0.8%
橄榄油	0.8 %
纯水	96.9 %

通过下列方法制备包衣组合物 3：在 38.4 份的水中溶解 0.8 份的豆角胶，然后加入 0.8 份的橄榄油并用均化器乳化混合物。在 58 份的水中制备 1.5 份的藻酸淤浆并用均化器混合均匀，然后加入上述橄榄油乳液，用均化器将混合物混合均匀。

在明胶胶囊上按下表所描述的顺序和条件使用所述的包衣组合物。

表

制备方法	包衣组合物	液体的量,g	喷嘴直径	喷嘴压力	喷雾速度	起始温度	干燥温度	干燥时间, 分钟	胶囊中水的活性
预加热	0	0				30 ℃, 15 分钟			0.198, 制备前
预处理	乙醇 96 %	1500g	0.8mm	0.8 巴	60g/分钟	30 ℃	30 ℃	0	0.162, 制备后
第一层	1	5000	0.8mm	0.8 巴	60g/分钟	30 ℃	30 ℃	15 分钟	0.218, 制备后
	2	5000	1.2mm						
第二层	3	5000	1.2mm	0.8 巴	60g/分钟	30 ℃	30 ℃	10 分钟	0.218, 制备后
第三层	1	1000	0.8mm	0.8 巴	60g/分钟	30 ℃	30 ℃	0	
	2	1000	1.2mm						
第四层	1	700	0.8mm	0.8 巴	60g/分钟	30 ℃	30 ℃	15 分钟	
冷却	0					不超过 22 ℃	加热	不超过 22 ℃	0.209, 制备后

如上表所示，尽管使用含水的包衣组合物，胶囊中的水活性（通过“Novasina”湿润仪测得的）没有显著增加。这对于许多物质的稳定性和冻干细菌的存活来说是非常重要的。

根据欧洲药典试验制得的胶囊：在欧洲药典的衰变装置中，于 37℃ 下，将 6 粒胶囊暴露于 0.1N 盐酸的影响之下 2 小时，必须显示无溶出或允许成分渗出的破坏的迹象。然后，用 pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液代替盐酸。60 分钟后，胶囊必须溶解。

膜包衣的胶囊经得起该试验并且在磷酸盐中浸泡 18 分钟后全部溶解。

出于证明的目的，将本发明肠溶包衣的含有乳酸菌的制剂进行稳定性，即衰变试验，其中是根据欧洲药典第二版，478，1990 所述的方法于 36 - 38℃ 温度下，记录在用 0.1N HCL 处理两小时前后肠溶包衣胶囊中所包含的微生物的数目。

这些衰变试验的结果显示在下表中。

处理前

样品号	每克 MRS 琼脂在 37℃ 温度， CO ₂ 环境中 3 天时的活的乳酸杆菌的数目
1a	7.0×10^7
1b	5.8×10^7
	平均值: 6.8×10^7
2a	7.3×10^7
2b	6.9×10^7

样品号	每克 RCM 琼脂在 37 ℃ 温度, 无氧环境中 5 天时的活的乳酸杆菌的数目
1a	4.0×10^8
1b	3.9×10^8
	平均值: 4.0×10^8
2a	3.8×10^8
2b	4.4×10^8

处理后

样品号	每克 MRS 琼脂在 37 ℃ 温度, CO ₂ 环境中 3 天时的活的乳酸杆菌的数目
1a	2.0×10^7
1b	1.4×10^7
	平均值: 2.7×10^7
2a	3.0×10^7
2b	4.5×10^7

样品号	每克 RCM 琼脂在 37 ℃ 温度, 无氧环境中 5 天时的活的乳酸杆菌的数目
1a	1.7×10^7
1b	1.5×10^7
	平均值: 2.0×10^7
2a	2.2×10^7
2b	2.5×10^7

如上述结果所示, 酸处理后仅仅使活的微生物略有下降。