

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/22
A61K 9/52 A61P 9/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97199652.0

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 21 日 [11] 授权公告号 CN 1146409C

[22] 申请日 1997.9.9 [21] 申请号 97199652.0 [30] 优先权 [32] 1996. 9. 12 [33] DE [31] 19637082.5 [86] 国际申请 PCT/EP1997/004897 1997.9.9 [87] 国际公布 WO98/10754 德 1998.3.19 [85] 进入国家阶段日期 1999.5.12 [71] 专利权人 罗赫诊断器材股份有限公司 地址 联邦德国曼海姆 [72] 发明人 M·奥皮茨 H·冯布伦 R·-D·加贝尔 G·李 审查员 刘 锋	[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 温宏艳
权利要求书 3 页 说明书 28 页	

[54] 发明名称 可迅速崩解的小药丸

[57] 摘要

本发明涉及小药丸形式的给药剂型，其中含有阻滞剂，其活性物质的释放没有被延缓，或与相应的不含有任何阻滞剂的小药丸基本上一样。活性物质从这些快速崩解小药丸中的释放速度是在 30 分钟内至少释放了约 90%。此外，本发明也涉及制备这些小药丸的方法。

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

1. 给药剂型，其是具有 0.5-2 mm 直径的小药丸形式并含有 (a) 活性物质卡维地洛、苯扎贝特、格列本脲或托拉塞米，(b) 5-70% 重量的生产挤出小药丸所需的、起阻滞剂或崩解阻滞剂作用的成丸剂，
5 (c) 5-50% 重量的片剂崩解剂和 (d) (1) 0.1-20% 重量表面活性剂和 (2) 1-10% 重量粘结剂中的至少一种，其中活性物质的释放速度是 30 分钟后至少 90%。

2. 根据权利要求 1 的给药剂型，其中所含有的成丸剂是微晶纤维素。

10 3. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中小药丸含有表面活性剂。

4. 根据权利要求 2 的给药剂型，其中含有填充剂和任选的成膜剂。

15 5. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中活性物质的含量高达 80% 重量。

6. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中小药丸的崩解时间不超过 30 分钟。

7. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中小药丸包衣有能延缓活性物质释放的膜。

20 8. 根据权利要求 7 的给药剂型，其中活性物质在 10 分钟 - 5 小时后开始释放。

9. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中崩解剂是羧甲基纤维素钠、改性的玉米淀粉或羧甲基淀粉钠。

25 10. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中表面活性剂是氯化苯甲烃铵、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚乙二醇甘油基酯、十二烷基硫酸钠或 PEG-400-硬脂酸盐。

11. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型，其中粘结剂是聚乙烯吡咯烷酮衍生物。

12. 根据权利要求 11 的给药剂型，其中不含有表面活性剂。

30 13. 根据权利要求 4 的给药剂型，其中填充剂是碳水化合物，糖醇、淀粉、淀粉衍生物和磷酸氢钙。

14. 根据权利要求 13 的给药剂型，其中的碳水化合物是糖。

15. 根据权利要求 14 的给药剂型, 其中的糖是葡萄糖、乳糖和蔗糖。

16. 根据权利要求 13 的给药剂型, 其中的糖醇是甘露糖醇和山梨糖醇。

5 17. 根据权利要求 2 的给药剂型, 其中微晶纤维素的含量是 15 - 25 % 重量。

18. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型, 其中崩解剂的含量是 15 - 25 % 重量。

10 19. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型, 其中表面活性剂的含量是 2 - 10 % 重量。

20. 根据权利要求 1 或 2 的给药剂型, 其中粘结剂的含量是 3 - 7 % 重量。

15 21. 制备权利要求 1 的给药剂型的方法, 包括将活性物质与至少一种选自表面活性剂和粘结剂的辅料或两种辅料结合的辅料混合, 然后制粒、挤出和成丸以得到小药丸, 并且随后任选地制成片剂、胶囊或药囊和/或任选地将所述小药丸或片剂用合适的包衣材料包衣。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中小药丸含有乙基纤维素和甲基丙烯酸酯共聚物作为包衣小药丸的包衣材料。

20 23. 根据权利要求 21 或 22 的方法, 其中小药丸含有纤维素衍生物或氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物作为制备能迅速溶解的包衣膜的包衣材料。

24. 根据权利要求 21 或 22 的方法, 其中小药丸含有二羧酸衍生物或纤维素化合物和甲基丙烯酸共聚物作为制备溶解性依赖于 pH 的包衣膜的包衣材料。

25 25. 根据权利要求 21 或 22 的方法, 其中包衣材料含有 0.1 - 50 % 的软化剂、0.1 - 70 % 的防粘剂和 0.1 - 50 % 的作为膜添加剂的添加剂以控制水分向小药丸核扩散。

30 26. 根据权利要求 25 的方法, 其中小药丸含有乙酰化的脂肪酸甘油酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、甘油三乙酸酯、丙二醇、聚乙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、蓖麻油、柠檬酸三乙酯和柠檬酸三丁酯作为软化剂。

27. 根据权利要求 25 的方法, 其中小药丸含有柠檬酸三乙酯作为软化剂。

28. 根据权利要求 25 的方法, 其中小药丸含有滑石粉、二氧化硅气凝胶、微粒化的硅酸或高岭土作为防粘剂。

5 29. 根据权利要求 25 的方法, 其中小药丸含有二十九烷二醇蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸和硬脂酸衍生物和聚乙二醇甘油基酯、二十二烷酸甘油酯、甘油硬脂酸棕榈酸酯或棕榈酸十六烷酯作为能控制水分向小药丸核扩散的添加剂。

10 30. 一种或几种片剂崩解剂与一种或几种表面活性剂和/或粘剂结合来制备权利要求 1 的给药剂型的应用。

可迅速崩解的小药丸

技术领域

- 5 本发明涉及小药丸 (pellets) 形式的给药剂型, 其中含有至少一种生产挤出小药丸所需的成丸剂 (rounding agent), 所说的成丸剂作为阻滞剂或崩解阻滞剂起作用, 它适于延迟活性物质释放时间, 其中活性物质从这种小药丸 (小药丸 A) 中释放的速度不比从相应的参照带核小药丸 (小药丸 B) 中慢, 参照带核小药丸中不含有这种成丸剂作为
- 10 药用辅料。这种快速崩解小药丸的释放速度是, 在 30 分钟内至少释放出约 90%。另外, 本发明也涉及制备这种小药丸的方法。

背景技术

- 小药丸通常用于改进释放的药物。与具有改进的活性物质释放的常规制剂相比, 其具有显著的优点, 例如避免药量堆集和局部不耐受、
- 15 最大限度地减小个体内和个体间差异、不依赖于胃的排空时间、各种缓释小药丸可混合使用、含有不同 (可任选配伍的) 活性物质的小药丸的可混合使用以及改善生物利用度。

下面的原则常用来生产具有改进释放的活性物质的小药丸: a) 借助于包衣或 b) 基质系统来改进活性物质的释放。

- 20 耐胃液的包衣在胃的酸性环境中是稳定的, 并且能在弱酸或弱碱条件下通过形成盐而缓慢溶解。然而, 因为小药丸基本上不依赖于胃的排空节律, 所以耐胃液的包衣只能使活性物质的释放延缓很短的一段时间。

- 在胃-肠道内不溶解并且通过透过包衣的扩散作用而释放溶解的活性物质的包衣也可以使用。在这种情况下, 能通过例如调节扩散系
- 25 数、包衣膜的厚度、梯度浓度、渗透压以及使用小孔形成剂来控制活性物质的释放速度。然而, 对于溶解性不好的活性物质, 由于透过包衣扩散到核心中的液体不足以使活性物质完全溶解, 因此总的剂量中仅有一部分释放出来。

- 为了克服这些缺点, 近几年开发出了一些活性物质释放时间被控
- 30 制的系统, 其中包衣在延迟一定时间后才破裂。可以通过将具有不同包衣的小药丸聚集体混合使用来调节释放分布。这些系统的特点是与个体内和个体间的差异无关, 它们能将活性物质完全释放出来, 其既适用于能迅速溶解的药物, 也适用于溶解性不好的药物。

Milosovich (美国专利 3, 247, 066) 开发了一种活性物质的释放被控制的药物剂型, 其被制成很小的小药丸, 该很小的小药丸中含有一种在水中能膨胀的胶体并且含有一种不能被消化的包衣膜。消化液通过扩散进入含有崩解剂的核心, 然后崩解剂膨胀使药核崩解。

5 在另一种多层的、被称为控制时间的崩解系统(简称: TCES)(欧洲专利 0 210 540 B1) 中, 紧挨着包衣的下面一层含有能使包衣破裂的崩解剂。

Bayer AG (专利 DD 297 767) 开发了一种控释的小药丸制剂, 是用旋筒制粒法生产的。借助于控释双层, 水分进入含有崩解剂的小药丸核中, 然后崩解剂使包衣破裂, 其中控释双层由外面的不能被消
10 化的涂层和控制水分向药丸核中扩散的内层构成。

然而, 在美国专利 US 3, 247, 066、欧洲专利 0 210 540 B1 和 DD297 767 中公开的制剂不是通过挤出和成丸生产的, 因此它们不可能获得具有窄的粒径分布的小药丸。

15 欧洲专利 0 421 921 B1 中公开了具有双层包衣的颗粒, 这是通过将湿颗粒团挤出而得到的, 并且其在模子中被制成直径为 0.3 - 1.5 mm 的球状小药丸。然而, 这些小药丸的控释是通过一层耐胃液但是溶于肠液的衣膜实现的, 不是通过崩解机制。

同旋转制粒相比, 虽然挤出制粒方法的优点是可以获得窄的粒径
20 分布, 但是挤出小药丸的一个基本缺点是在制备中一定要用一些药物添加剂例如微晶纤维素, 因为它们使挤出物具有制丸所需的可塑-刚性特征。在这种情况下, 这些添加剂在多数情况下也起阻滞剂的作用, 即它们使活性物质的释放延迟(延缓)。作为经常是不可避免的结果, 这种释放的延缓并不是在所有的情况中都希望出现的。阻滞剂
25 (尤其是微晶纤维素) 能形成基质体系统, 这种系统会阻止小药丸的崩解, 因此全部小药丸就都具有了延缓活性物质释放的特性。此外, 用作成丸剂的添加剂也起崩解阻滞剂的作用, 即阻止小药丸迅速地崩解成小颗粒。尤其对于溶解性不好的药物成份, 添加剂的这些作用会使活性物质和药物的释放延迟很多。因此对于溶解性具有很强的 pH
30 依赖性和溶解性不好、尤其在碱性肠液中不好的活性物质, 其特征是能和微晶纤维素形成密集的基质系统。在这些情况下, 就不能通过调节包衣的组成和厚度以使活性物质的释放按照所需要的来改变, 因为

药物从基质中的滤出速度和小药丸的崩解速度在药物的释放性能中起很重要的作用。

发明内容

因此，本发明的目的是提供能迅速崩解并且能在尽可能短的时间内从带核小药丸中释放出活性物质的小药丸，尽管这种小药丸中含有起阻滞剂和/或崩解阻滞剂作用的成丸辅料。

我们惊奇地发现，含有 a) 起阻滞剂或崩解阻滞剂作用的成丸剂、b) 片剂崩解剂（在下文也称作强崩解剂）和 c) 选自表面活性剂和粘结剂的至少一种辅料和 d) 任选地填充剂或这些辅料的结合的小药丸核能很好地崩解。此外，相应的活性物质能从该带核小药丸中迅速地释放出来，并且与不含有这种成丸剂或阻滞剂的小药丸相比，活性物质的释放基本上没有被延迟。这种小药丸尤其适用于溶解性不好的活性物质。特别是该带核小药丸除含成丸剂之外还含有强崩解剂、表面活性剂和粘结剂。也可以使用粘结剂例如聚乙烯吡咯烷酮（PVP）来代替表面活性剂。在一种优选的小药丸实例中，除表面活性剂之外还在小药丸核中加入了 PVP。

更具体地，本发明涉及给药剂型，其是具有 0.5-2 mm 直径的小药丸形式并含有 (a) 活性物质卡维地洛、苯扎贝特、格列本脲或托拉塞米，(b) 5-70% 重量的生产挤出小药丸所需的、起阻滞剂或崩解阻滞剂作用的成丸剂，(c) 5-50% 重量的片剂崩解剂和 (d) (1) 0.1-20% 重量表面活性剂和 (2) 1-10% 重量粘结剂中的至少一种，其中活性物质的释放速度是 30 分钟后至少 90%。

本发明的小药丸的另一个优点是其具有窄的粒径分布：至少有 90% 的颗粒直径为约 0.6 - 1.2 mm。此外，当这种小药丸中含有溶解性具有很强的 pH 依赖性的活性物质时，它们也能以较快的速度崩解。这种小药丸的直径通常是 0.5 - 2 mm，其粒径与挤出时所使用的带孔的板有关。

本发明的快速崩解小药丸（下文中也称作带核小药丸 A），尽管其中存在起阻滞剂和/或崩解阻滞剂作用的成丸剂，其活性物质的释放速度并没有被减小。活性物质的释放基本上没有被延缓。活性物质的释放较快，特别是能与可用其它方法而不是挤出方法生产的并且不含有该阻滞剂或崩解阻滞剂的小药丸（在下文中也称作带核小药丸 B 或参照小药丸）相比。本发明得到的带核小药丸，其活性物质的释放没有

被延迟。这种带核小药丸的释放速度是，优选 30 分钟后至少有 90% 的活性物质已经释放出来。

5 本发明的小药丸（带核小药丸 A）含有常规药用崩解剂，其含量优选 5 - 50%，和表面活性剂，其含量为 0.1 - 20%。加入 1 - 10% 的粘结剂是有利的。微晶纤维素（例如 Avicel[®]）可作为成丸辅助剂加入，特别是加入 5 - 70% 的微晶纤维素。除非另有说明，百分

比是指相对于小药丸核的重量百分比。

适于生产挤出小药丸的成丸剂是指文献中已知的能通过挤出而使药物主要以棒条状形式成形的所有常规辅料。微晶纤维素和其衍生物例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®]PH105 或 Avicel[®] PH200 例如是合适的。同其它不含有这种辅料的小药丸相比只要这些成丸辅助剂延迟活性物质的释放，或只要这些成丸剂辅助剂延迟小药丸崩解成较小颗粒（崩解阻滞剂），从本发明的意义上来说，它们就适于用作所谓的阻滞剂来生产本发明的带核小药丸。

所有常规药用粘结剂例如明胶、微晶纤维素、L-HPC、淀粉、标准羟丙基甲基纤维素衍生物和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）衍生物都可以被考虑用作本发明小药丸中的粘结剂。然而，聚乙烯吡咯烷酮（PVP）衍生物是特别优选的，因为尽管它们具有优良的粘结特性，但是它们不但不破坏而且还有助于小药丸的崩解，因此根据本发明如果 PVP 与强崩解剂联合使用，甚至可以不使用表面活性剂。

所有在水介质中具有强的膨胀特性并且具有通过摄入水而使体积增大特性的一般药用辅料都能用作片剂崩解剂（崩解辅助剂）或强崩解剂以供药用目的。术语“片剂崩解剂”指在水中或胃液中能使片剂迅速崩解并且使药物能以可吸收的形式释放的药用辅料。根据其作用机理，崩解剂是指能增加固体给药剂型孔隙率并且具有很强的吸水能力的物质（淀粉、纤维素衍生物、藻酸盐、葡聚糖、交联聚乙烯吡咯烷酮等），也包括能使固体给药剂型变湿的润湿剂（例如聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯）。羧甲基纤维素钠、改性的玉米淀粉（Starch[®] 1500）和羧甲基淀粉钠（Explotab[®] 或 Primojel[®]）是优选使用的。Primojel[®]是特别优选的。

本发明中使用的表面活性剂是一般的药用表面活性剂，例如离子和非离子表面活性剂，例如氯化苯甲烃铵、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物（例如 Pluronic[®] F68）、聚乙二醇甘油酯、烷基硫酸盐，优选十二烷基硫酸钠（Texapon[®]）和硬脂酸或其碱或碱土盐（Mg 或 Na 盐）或硬脂酸盐例如 PEG 400 硬脂酸盐（Mirj[®]）。

任选地，也可以加入一种或几种一般的药用填充剂。填充剂的量可高达 80%。本发明使用的填充剂是碳水化合物例如糖，优选葡萄糖、乳糖和蔗糖、糖醇例如甘露糖醇和山梨糖醇、淀粉、淀粉衍生物

和磷酸氢钙。然而，所有已知的填充剂原则上都是适合的。

本发明中特别优选的制剂含有 15 - 25% 微晶纤维素、15 - 25% 崩解剂、2 - 10% 表面活性剂和/或 3 - 7% 聚乙烯吡咯烷酮（所有的数据都是以重量百分比表示的）以及可选择地进一步含有粘结剂和填充剂。

本发明意义上的活性物质基本上是所有用来治疗人类的药物。优选溶解性不好的活性物质。本发明意义上的溶解性不好的活性物质是指，在一般的药典（例如 USP XXII）中记载的不易溶解的活性物质。这种活性物质具有例如在水介质中低于 0.1 mg/ml、尤其低于 0.05 mg/ml 或低于 0.01 mg/ml 的溶解度或其溶解度具有很强的 pH 依赖性。活性物质的实例有 (+/-)-1-(9H-吡唑基-4-氧基)-3-[(2-(2-甲氧基)-乙基)-氨基]-2-丙醇（INN: 卡维地洛）、2-[4-[2-[(4-氯-苯甲酰基)-氨基]乙基]-苯氧基]-2-甲基丙酸（INN: 苯扎贝特）、INN: 格列本脲或 1-异丙基-3-[(4-间甲苯氨基-3-吡啶基)磺酰基]-脲（INN: 托拉塞米）。这些活性物质的溶解性都不好。特别是卡维地洛，其溶解度具有很强的 pH 依赖性，并且在肠液中溶解性特别差。然而，这些活性物质特别是卡维地洛能从本发明的小药丸中很好地释放出。

为了检测小药丸的崩解性，可使用在药典中描述的一般已知的方法和仪器。因此，可使用一种标准的桨式搅拌器（37°C，90 rpm）来测定崩解时间。当 90% 的小药丸已经崩解成较小的块状物时，记录下的时间就是崩解时间。活性物质的释放速度（以一定单位时间内释放的百分比表示）也用常规的标准方法测定（参照欧洲药典或美国药典）。

令人惊奇的是，本发明小药丸的崩解速度是 30 分钟后至少有 90% 已经崩解，并且在一些特别优选的实施方案中，已经达到了 20、10 或 5 或 2 分钟后至少有 90% 已经崩解。30 分钟后至少有 90% 的活性物质已经释放出来。10 分钟后至少有 50%、优选 70%、尤其优选 90% 的活性物质已经从带核小药丸中释放出来。令人惊奇的是，溶解性不好的活性物质也能达到这些释放速度。活性物质的释放是在水介质中测定的，其中溶液的 pH 值被调节到能使所测定的活性物质具有最佳溶解度。

因此含有崩解剂的 Texapon®和卡维地洛小药丸甚至在 2 分钟后就已经崩解了, 并且 5 分钟后有大约 70% 的活性物质已经释放出来。通过使用 Pluronic® F 68 有利于崩解速度进一步加快, 使得 5 分钟后已经有超过 90 % 的卡维地洛释放出来。因此, 本发明中这些没有
5 进行包衣的小药丸核适于作为非延缓的整体药物形式来使用。

本发明的小药丸特别有利地含有片剂崩解剂与表面活性剂和/或
10 粘结剂的结合。崩解剂和表面活性剂结合起来使用或崩解剂与粘结剂结合起来使用是特别优选的。当崩解剂与一种上面所提及的辅料(表面活性剂和/粘结剂)结合起来使用时, 活性物质的释放速度比单独使用崩解剂时要好(参见表 1 和表 2)。

本发明的小药丸是通过将活性物质与药用辅料 1 混合, 然后进行
15 制粒、挤出和成丸制成的。与旋转制粒相比, 本发明的挤出/成丸步骤能使将要制得的小药丸具有非常窄的粒径分布。如果使用的带孔的板孔直径是 1 mm, 那么约有 90% 的小药丸直径为约 0.6 - 1.2 mm。

对于生产本发明的小药丸, 不需要一个能掺入很大剂量的活性物
20 质的中性的初始核。在本发明的小药丸中, 活性物质的含量最多可达 80% (重量)。活性物质的含量优选为例如至少 30%、50% 或 70%。从本发明意义上来说, 可以很容易地制成活性物质含量为 70% 的卡维地洛小药丸, 它们在少于 10 分钟、特别是少于 5 分钟或少于 2 分钟的时间内崩解。

在一个特别的实施方案中, 本发明的带核小药丸也可以用包衣进
25 行包衣以例如调节活性物质的释放或掩饰不适的味道。从本发明意义上来说, 迅速崩解的带核小药丸也可被包衣, 这是为了开发控释系统, 通过将本发明中的快速崩解小药丸进行包衣, 包衣在一定时间后破裂来实现对药物释放的控制。本发明的含核制剂特别适于作为开发控制活性物质释放的药物剂型的基础, 其中活性物质的控制释放通过膜的破裂完成, 因为小药丸核吸收水分后产生的膨胀压力足以撕开可消化的包衣。特别对于水溶性不好的药物, 这种崩解系统与扩散小药丸相比提供了一个优点, 即可使小药丸中的活性物质释放得较快并且
30 能完全从小药丸中释放出来。通过调节包衣膜的组成和厚度以及快速崩解药核的组成, 活性物质释放延迟的时间可以为 10 分钟到 5 小时不等。

众所周知,单独一层厚包衣膜能使活性物质开始释放的时间延迟很长,然而,这也导致活性物质在包衣破裂后释放的也较慢。此外,大量的包衣材料需要更多的时间来完成包衣,这很不经济。令人惊奇的是,在本发明的小药丸中,通过选择合适的包衣膜添加剂,其包衣膜厚度可以保持较薄。

此外,快速崩解的小药丸也可以包衣上能迅速溶解的膜(例如羟丙基甲基纤维素)或在胃肠道中其溶解依赖于 pH 的膜(耐胃液包衣膜)。小药丸也可以包上多层不同的成膜剂或不同组成的同样的成膜剂。为了获得不同的释放方式(例如脉冲释放、按照零级或 n 级动力学释放、S 型释放),其活性物质在不同时间释放的包衣小药丸以及能迅速崩解的非包衣小药丸可以混合使用。快速崩解小药丸可以用常规药物包衣方法例如在流化床或包衣锅中包衣。

从释放开始时计时,180 分钟后本发明的包衣了的迅速崩解小药丸释放了至少 50% 活性物质。成膜剂的量可以变化以使成膜剂的重量比例相对于小药丸核的重量为 1 - 70%。

生产其包衣膜是通过小药丸核的膨胀而破裂的包衣小药丸时,优选的包衣材料是乙基纤维素例如 Aquacoat[®] 和甲基丙烯酸酯共聚物例如 Eudragit[®] RL/RS。用来形成能迅速溶解的包衣膜的材料有例如纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素)或氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物(例如 Eudragit[®] E)。纤维素化合物的二羧酸衍生物(例如羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯)和甲基丙烯酸共聚物(Eudragit[®] L、Eudragit[®] S)适于作为制备其溶解依赖于 pH 的包衣的成膜剂。

下面是可使用的包衣膜添加剂:含量为 0.1 - 50% 的软化剂、防粘剂(0.1 - 70%)和,尤其在通过小药丸核的膨胀而破裂的包衣膜的情况下,能加快或延迟释放液体向核心扩散并且因此能调节释放延迟时间直到活性物质开始释放为止的物质(0.1 - 50%)。此外,还可以加入成孔剂、芳香物质、染料、颜料以及填充剂。

所有常用的药用软化剂都能用作本发明中的软化剂。优选乙酰化的脂肪酸甘油酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、甘油三乙酸酯、丙二醇、聚乙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、蓖麻油和柠檬酸三丁酯。特别优选柠檬酸三乙酯。

所有常用的药用防粘剂都能用作本发明中的防粘剂。优选滑石粉、二氧化硅气凝胶 (Aerosil®)、高岭土和微粒化的硅酸。特别优选高级脂肪酸的甘油酯和醚例如单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-32-甘油基月桂酸酯。

- 5 本发明考虑使用的能控制水分向小药丸核扩散的添加剂有疏水添加剂 (例如蜡、滑石粉、脂肪酸和脂肪酸酯) 和能加快扩散的物质 (例如表面活性剂、脂肪酸酯和脂肪酸醚)。特别优选二十九烷二醇蜡 (Montanglycol wax)、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸和硬脂酸衍生物和聚乙二醇-甘油基酯、二十二烷酸甘油酯、甘油硬脂酸棕榈酸酯、棕榈酸十六烷酯。

- 10 本发明的包衣的和/或非包衣的小药丸也能根据已知的方法与标准的药用辅料压制成片剂或填入胶囊或药囊中或包埋入基质中。这些制剂对于在水中能迅速溶解和水溶性不好的活性物质同样适合。胶囊中含有活性物质的量能高达 350 mg, 特别是 1-200 mg, 优选 10-100 mg。小药丸片剂中含有活性物质的量能高达 1000 mg, 优选 1-500 mg, 特别优选 10-250 mg。

最后通过应用实施例来更详细地描述本发明。

具体实施方式

应用实施例:

20

实施例 1:

- 25 将 1250 g 卡维地洛、1682.5 g 乳糖、1150 g 微晶纤维素、172.5 g 十二烷基硫酸钠、345 g Povidon K 25 和 1150 g Primojel 在强力搅拌器中混合均匀。把粉末混合物用大约 3500 ml 蒸馏水制粒。然后在室温下用挤压机 (双螺杆) 将湿团挤出。把挤出物在成丸器中制成小药丸。在流化床上干燥后, 将小药丸过筛 (筛孔尺寸为 0.6-1.25 mm)。

实施例 2:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量份
卡维地洛	21.75
羟丙基甲基纤维素 2910	3.00
乳糖	29.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	3.00
Primojel	20.00
蒸馏水	66.70

5

实施例 3:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量份
卡维地洛	21.75
羟丙基甲基纤维素 2910	3.00
乳糖	37.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Primojel	15.00
蒸馏水	53.85

10

实施例 4:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量份
卡维地洛	21.75
乳糖	39.25
微晶纤维素	10.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	45.00

实施例 5:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量份
卡维地洛	21.75
乳糖	9.25
微晶纤维素	40.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	81.80

10

实施例 6:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	49.25
微晶纤维素	10.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	10.00
蒸馏水	43.00

实施例 7:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	19.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	30.00
蒸馏水	66.70

10

实施例 8:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	29.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Starch 1500	20.00
蒸馏水	33.30

实施例 9:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
卡维地洛	43.50
乳糖	7.5
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	58.70

10

实施例 10:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量百分比
卡维地洛	21.75
羟丙基甲基纤维素 2910	3.00
乳糖	30.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	5.00
Primojel	20.00
蒸馏水	69.50

实施例 11:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	31.75
微晶纤维素	20.00
Pluronic F 68	0.50
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	43.00

10 将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25 混合。Pluronic F 68 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

实施例 12:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	31.25
微晶纤维素	20.00
Pluronic F 68	1.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	43.00

5

将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25 混合。Pluronic F 68 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

10 实施例 13:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	30.25
微晶纤维素	20.00
Pluronic F 68	2.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	43.00

15 将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25 混合。Pluronic F 68 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

实施例 14:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	29.25
微晶纤维素	20.00
Pluronic F 68	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	64.00

将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25
5 混合。Pluronic F 68 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

实施例 15:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	27.25
微晶纤维素	20.00
Pluronic F 68	5.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	33.00

10

将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25
混合。Pluronic[®] F 68 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液
制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

实施例 16:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	29.25
微晶纤维素	20.00
Mirj	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	61.00

5

将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、Primojel 和 Povidon K 25 混合。Mirj 溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

10 实施例 17:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	26.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
聚乙二醇-32-甘油基月桂酸酯	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	43.00

将卡维地洛、乳糖、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、Povidon K

25 和 Primojel 混合。聚乙二醇-32-甘油基月桂酸酯溶解在蒸馏水中。把粉末混合物用这种溶液制粒。然后用与实施例 1 类似的方法挤出、成丸、干燥并且过筛。

5 实施例 18:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
葡萄糖	29.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	42.85

10 实施例 19:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
卡维地洛	21.75
羟丙甲基纤维素 2910	3.00
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Primojel	15.00
蔗糖	37.25
蒸馏水	42.85

实施例 20:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量百分比
乳糖	71.00
微晶纤维素	10.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	10.00
蒸馏水	20.50

实施例 21:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

	重量百分比
格列本脲	21.75
乳糖	29.25
微晶纤维素	20.00
十二烷基硫酸钠	3.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	25.00

10

15

实施例 22:

用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

5

	重量百分比
卡维地洛	21.75
乳糖	32.25
微晶纤维素	20.00
Povidon K 25	6.00
Primojel	20.00
蒸馏水	72.40

实施例 23:

将只有一种崩解剂（不加表面活性剂）的小药丸作为对照，其中这种崩解剂不能单独地使小药丸崩解。用与实施例 1 类似的方法制备含有如下配方组分的小药丸:

10

	重量百分比
卡维地洛	21.75
羟丙基甲基纤维素 2910	3.00
乳糖	40.25
微晶纤维素	20.00
Primojel	15.00
蒸馏水	53.85

表1

实施例	外观	崩解时间[分钟]	释放 > 90 % [分钟]	
5	1	++	<5	10-15
	2	++	<5	15-20
	3	++	<5	20
	4	++	<5	12
	5	++	<5	20
10	6	+	<3	n.d.
	7	-	10	30-40
	8	++	<5	n.d.
	9	++	<3	25
	10	++	3	25
15	11	++	2	n.d.
	12	++	<2	n.d.
	13	++	<2	n.d.
	14	++	<2	5
	15	++	<2	n.d.
20	16	++	<3	10
	17	++	<3	5-10
	18	0	<5	n.d.
	19	++	<10	30
	20	+	<5	n.d.
25	21	+	<5	n.d.
	22	++	4	20
	23	++	未崩解	120

表1的说明: 1: ++ 圆形

+ 圆形 - 椭圆形

0 椭圆形 - 类似于椭圆 - 条形

-- 条形

n.d.未测定

实施例 24:

具有下面制剂组成的小药丸在不到 3 分钟内崩解:

制剂中的组分	重量百分比	崩解时间
卡维地洛	70 %	<3 分钟
乳糖 D200	1 %	
微晶纤维素	10 %	
PVP K 25	6 %	
羧甲基淀粉钠	10 %	
十二烷基硫酸钠	3 %	
水	39 %	

实施例 25:

- 5 卡维地洛的含量低于 25 %、具有下面制剂组成的小药丸没有观察到其崩解。

卡维地洛	21.75%	没有崩解
乳糖 D200	49.25%	
微晶纤维素	20%	
PVP K 25	6%	
十二烷基硫酸钠	3%	
水	22%	

实施例 26:

- 10 下面的制剂与实施例 24 中的制剂相类似制备, 其中不加入十二烷基硫酸钠并且乳糖的含量相应地增加。没有观察到这种小药丸的崩解。

卡维地洛	21.75%	没有崩解
乳糖	52.25%	
微晶纤维素	20%	
PVP K 25	6%	
水	22%	

实施例 27:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	15 %
柠檬酸三乙酯	3 %
单硬脂酸甘油酯	0.75 %
蒸馏水	适量

5

实施例 28:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
单硬脂酸甘油酯	1 %
蒸馏水	适量

10

实施例 29:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	25 %
柠檬酸三乙酯	5 %
单硬脂酸甘油酯	1.25 %
蒸馏水	适量

实施例 30:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

5

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
硬脂酸	2 %
蒸馏水	适量

实施例 31:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

10

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
PEG - 32 - 甘油基月桂酸酯	2 %
蒸馏水	适量

实施例 32:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
二十九烷二醇蜡	3 %
蒸馏水	适量

实施例 33:

将实施例 1 中的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组分构成如下:

5

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
滑石粉	10 %
蒸馏水	适量

实施例 34:

将实施例 1 中的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组分构成如下:

10

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
二十九烷二醇蜡	3 %
蒸馏水	适量

实施例 35:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

15

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
PEG - 32 - 甘油基月桂酸酯	2.5 %
蒸馏水	适量

然后再包衣上具有如下组成的膜:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
二十九烷二醇蜡	3 %
蒸馏水	适量

实施例 36:

- 5 将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比 [%]
乙基纤维素 (Aquacoat®)	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
二十九烷二醇蜡	3 %
PEG - 32 - 甘油基月桂酸酯	2 %
蒸馏水	适量

实施例 37:

- 10 将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比 [%]
Eudragit RS	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
单硬脂酸甘油酯	0.75 %
蒸馏水	适量

实施例 38:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比
羟丙基甲基纤维素 2910	5 %
单硬脂酸甘油酯	0.5 %
Macrogol 6000	1%
蒸馏水	适量

5

实施例 39:

将实施例 1 的快速崩解小药丸在流化床 (Hüttlin 球形包衣器) 中包衣, 包衣膜的组成如下:

配方中的组分	相对于小药丸核重量的重量百分比 [%]
Eudragit L 30 D	20 %
柠檬酸三乙酯	4 %
单硬脂酸甘油酯	1 %
Polysorbat 80	0.02 %
蒸馏水	适量

10

15

表2:

5	实施例	延迟的时间 (分钟)	释放>50% [分钟] (从活性物质开始释放时计时)
	27	40	50
	28	120	120
10	29	180	150
	30	180	120
	31	60	40
	32	180	100
	33	100	80
15	34	50	30
	35	15	5
	36	90	45
	37	40	120
20	38	5	10
	39	>120分钟, 在人工胃液中	10分钟, 在人工肠液中