

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55

A61K 9/22 A61K 9/52

A61P 25/08



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193915.7

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1101191C

[22] 申请日 1995.6.22 [21] 申请号 95193915.7

[30] 优先权

[32] 1994. 7. 1 [33] DE [31] P4423078.8

[86] 国际申请 PCT/DE95/00805 1995.6.22

[87] 国际公布 WO96/01112 德 1996.1.18

[85] 进入国家阶段日期 1996.12.31

[71] 专利权人 AWD. 药品股份有限两合公司

地址 德国德雷斯登

[72] 发明人 K. -F. 兰格拉夫 S. 赖斯

E. 舒伯特

[56] 参考文献

EP388954 1990.09.26 A61K9/14

GB2122490 1984.01.18 A61K9/36

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 魏金玺 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

[54] 发明名称 具有活性物质缓释特性的卡巴捷平
药物

[57] 摘要

公开一种具有活性物质缓释特性的口服卡巴捷平药物。在卡巴捷平晶体上施用一种水性塑料聚合物分散液，不会造成卡巴捷平二水合物的生成。带有水性涂层的卡巴捷平晶体可以与适宜助剂混合，成型为单个药片或填入胶囊中。

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

1.具有活性物质缓释特性的卡巴捷平药物的制造方法,其特征在于成膜剂与软化剂结合成水溶液和/或悬浮液在一种沸腾床制粒机中喷洒在卡巴捷平药物上。

5 2.权利要求1的制造方法,其特征在于使用的成膜剂为聚甲基丙烯酸酯混合物。

3.权利要求2的制造方法,其特征在于作为成膜剂使用的聚甲基丙烯酸酯混合物是由聚丙烯酸乙酯与聚甲基丙烯酸甲酯按2:1比例混合而成的,或由聚丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸甲酯与聚三甲基胺乙基异丁烯酸酯氯化物按1:2:0.1或1:2:0.2比例混合而成的。

10 4.权利要求1的制造方法,其特征在于卡巴捷平药物与成膜剂的用量比例为1:0.03到1:0.5。

5.权利要求1的制造方法,其特征在于成膜剂与软化剂的结合比例为1:0.05到1:0.25。

15 6.权利要求5的制造方法,其特征在于成膜剂对软化剂的混合比为1:0.15到1:0.22。

7.权利要求1的制造方法,其特征在于使用三醋酸甘油或三乙基柠檬酸酯作为软化剂。

20 8.权利要求1的制造方法,其特征在于按要求可在成膜剂悬浮液中加入滑石粉作为隔离介质,使用比例为1:0.4到1:1及/或在沸腾床中作为另外的悬浮液向药物作补充喷洒。

9.权利要求1至8任意一项的制造方法,其特征在于涂膜后的卡巴捷平药物可与另一些助剂混合压制成可以分割的药片或装入胶囊。

25 10.权利要求1至8任意一项的制造方法,其特征在于涂膜后的卡巴捷平药物也可不加入任何助剂单独装入胶囊。

具有活性物质缓释特性的卡巴捷平药物

5 本发明涉及一种口服卡巴捷平药物的制造方法，它具有活性物质缓释的特性。

卡巴捷平是一种 5H - 二苯基[b,f]吡啶因 - 5 - 甲酰胺化合物，特别用作抗癫痫药物。

市场上供应的成药形式为含 200mg 活性物质的药片，含 200 到 600mg 活性物质的缓慢作用药片以及糖浆。

10 人们已知该药物与水接触后短时间内就形成二水化物。在强力混合机中或沸腾床制粒机中与含水制粒助剂液在一起就会产生二水化物。这种二水化物为针状晶体，可生长成 500 μ m 粒度大小。会造成进一步加工，特别是在药物表面形成延缓释放的保护膜时的困难。

15 因此在现有的制造方法中人们不用含水的介质而优先选用有机溶剂。

使活性物质延缓释放有各种各样的方式和方法。对于卡巴捷平，专利 DE - PS 3277520 中描述了一种制造方法。其中将活性物质与通常的制片助剂混合后压成药片芯或装入胶囊，然后在片芯或胶囊表面包上一层由在异丙醇中溶解的甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲脂的混合物，其中还
20 含有作为软化剂的三丁基柠檬酸乙酯所形成的薄膜。通过采用一种有机溶剂以阻止卡巴捷平形成二水化物。

专利 DE - PS 3868077 及 DE - PS 3725824 中提出过卡巴捷平助剂配方的专利要求，其中也包括用保护胶体防止在水的作用下卡巴捷平的晶体生长。这里是将含卡巴捷平的药芯用一种醋酸纤维素的有机溶液形
25 成的膜包裹，并在膜上用适当的方法制成小孔作为药物通道。

这些制造方法的缺点是操作中必须使用有机溶剂，从而造成环境污染还意味着成本提高。

此外，用上述方法制成的药物(药片或胶囊)是不能分割的，因为分割后就将保护膜破坏，从而失去延缓作用。

30 因而限制了药物的剂量使用范围。

近来还看到一些别的制造方法(药片)，即在药片分割时，或在肠胃侧

壁外或内部分裂成小块后仍不失去延缓释放有效物质的作用。

在杂志 Pharm.Ind. 55, Nr.10 (1993)中 940 - 947 页登载有关于固态口服药物的制造方法。其中将药物颗粒用含甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物的水悬浮液包裹后压成药片。加入 25 - 50 % 助剂以加速药片分解。再加入一种软化剂以显著增保护层的耐撕裂延伸性而保证其机械稳定性。

其中还列举了一些使用这种保护膜的实例如：副乙酰胺制剂，氯化钾，阿司匹灵晶体，茶叶碱颗粒及药片，吲哚药物等。

本发明的主要目的是提供一种适当的成型方法，其中虽用水作为溶剂或分散剂但要防止由于二水化物的生成而伴随着的晶体生长使卡巴捷平有效成份的释放达到足够的延缓程度。

本发明目的的解决办法是，成膜剂与一种软化剂结合制成水溶液和/或悬浮液喷洒在卡巴捷平药物表面。被薄膜覆盖的卡巴捷平药物需要时可与其他助剂混合压成药片或装入胶囊。

作为使卡巴捷平延缓释放的成膜剂可用聚甲基丙烯酸酯的悬浮液。优先可选用：

- 聚丙烯酸乙酯与聚甲基丙烯酸甲酯按 2: 1 比例混合(欧得拉基 NE 30 D),

- 聚丙烯酸乙酯，聚甲基丙烯酸甲酯与聚三甲基胺乙基异丁烯酸酯氯化物按 1: 2: 0.1 比例混合(欧得拉基 RS 30 D)或

- 上述物质按 1: 2: 0.2 比例混合(欧得拉基 RL 30 D)。

作为水溶性软化剂可用例如三醋酸甘油或三乙基柠檬酸酯。成膜剂与软化剂的用量比例为 1: 0.05 到 1: 0.25，优先采用 1: 0.15 到 1: 0.22。

卡巴捷平药物与成膜剂的用量比例按要求的延缓程度决定，一般为 1: 0.03 到 1: 0.5，特定范围为 1: 0.05 到 1: 0.1，优先选用 1: 0.05 到 1: 0.08。

卡巴捷平药物与成膜剂的不同比例达到的释放曲线如图 1 所示。使用的测定方法为 USP XXII 中对卡巴捷平的溶解试验(介质：含 1 % 十二烷基硫酸钠的水)。

令人惊异的是按照本发明的配方制成的卡巴捷平药物成品，可以防止在与水接触时出现熟知的立即形成二水化物，而发展成针状结晶，在药

物加工时造成的困难。

比较有利的是将与软化剂结合的成膜剂作为水溶液和/或悬浮液在沸腾床制粒机中喷洒到药物上。

为了避免涂膜后的颗粒粘在一起可在悬浮液中添加一种隔离物质和/或在沸腾床中分别进行喷洒这种隔离物质的悬浮液。

例如用滑石粒作为隔离物质，可与油漆干燥剂混合，浓度为 1: 0.4 到 1: 1，优先采用 1: 0.45 到 1: 0.55。

5 涂膜后的卡巴捷平晶粒还可按照处方要求以通常方法与另一些辅助药物混合。这样制成的混合药物或涂膜晶粒单独装入硬质胶囊中或压制成药片。在进一步加工过程中或特别在分割药片时的机械力不会损坏晶粒表面的薄膜。

这样制成的药物显示出与涂膜的卡巴捷平晶粒同样的推迟溶解速度的效果，即用 USP XXII 对卡巴捷平的测试法，(结果示于图 2 中)。

下列实例将进一步说明本发明制造过程的细节：

实例 1

用 2.23kg 欧得拉基 RS 30 D， 135g 三醋酸甘油溶解在 2.35 升水及 325g 滑石粉悬浮在 1 升水中制成悬浮液。在沸腾床制粒机 WSG 15(Fa. Glatt)中将悬浮液喷洒在 10kg 卡巴捷平药物上。接着用 625g 滑石粉在 2 升水中的悬浮液喷洒。制成的药粒与 914g 微晶纤维素、 653g 不溶解的聚烯酮， 70g 高度分散的二氧化硅及 35g 硬脂酸镁混合。将混合物压制成药片或将相当药量装入 1 号胶囊中。

实例 2

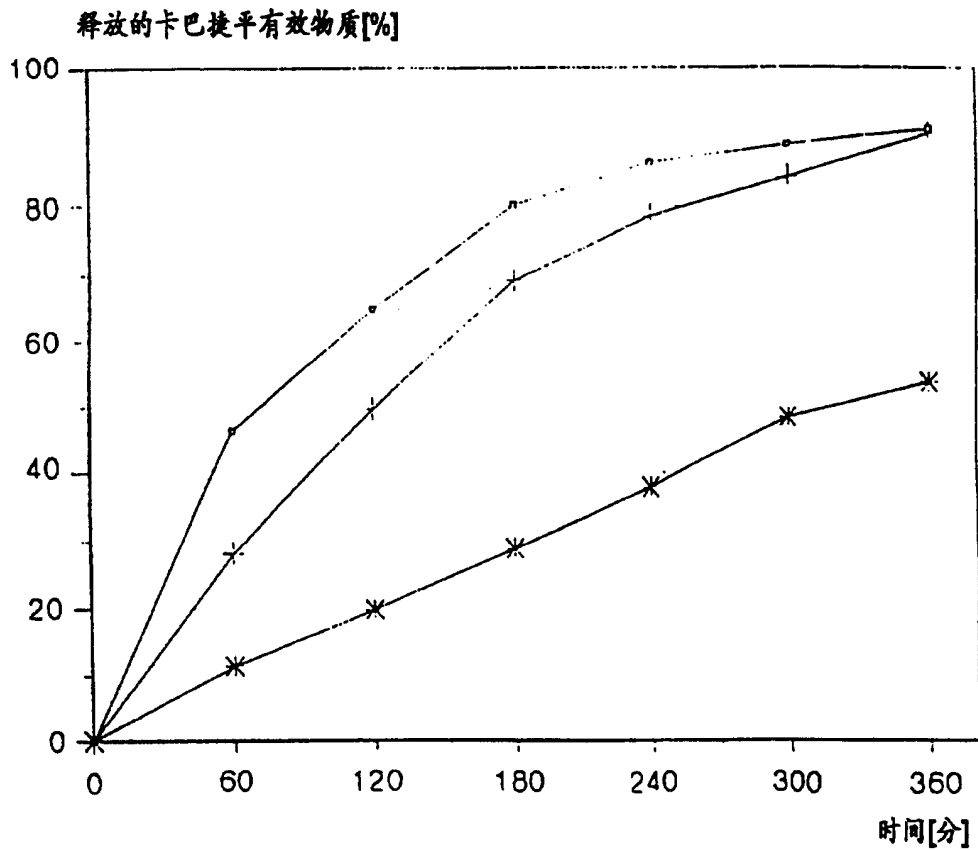
20 用 340g 欧得拉基 RS 30 D， 20.4g 三乙基柠檬酸酯溶解在 0.3 升水中及 40g 滑石粉悬浮在 0.1 升水中制成悬浮液。在沸腾床制粒机 GPCG1(Fa. Glatt)中 27 - 30 °C 温度下将悬浮液喷洒在 1kg 卡巴捷平药物上。制成的药粒与 65g 微晶纤维素， 65g 不溶解的聚烯酮， 7g 高度分散的二氧化硅及 3.5g 硬脂酸镁混合。将混合物压制成药片或将相当含量的药物装入 1 号胶囊中。

实例 3

30 用 29g 欧得拉基 NE 30 D， 1.3g 三醋酸甘油溶解在 0.03 升水中及 9g 滑石粉悬浮在 0.03 升水中制成悬浮液。在沸腾床制粒机 UN1 Glatt 中 27 - 30 °C 温度下将悬浮液喷射到 250g 卡巴捷平药物上。然后将制成的颗粒与 16g 微晶纤维素， 16g 不溶解的聚烯酮， 2g 高度分散的二氧化硅及 1g 硬脂酸镁混合。将混合物压制成药片或将相当含量的药物装入 1 号胶囊中。

600mg 的药片或将相当药量装入 1 号胶囊中。

图 1



* = 31,7% 欧得拉基 RS 30 D (油漆干燥剂)以卡巴捷平为基数

+ = 6,7% 欧得拉基 RS 30 D (油漆干燥剂)以卡巴捷平为基数

□ = 5,0% 欧得拉基 RS 30 D (油漆干燥剂)以卡巴捷平为基数

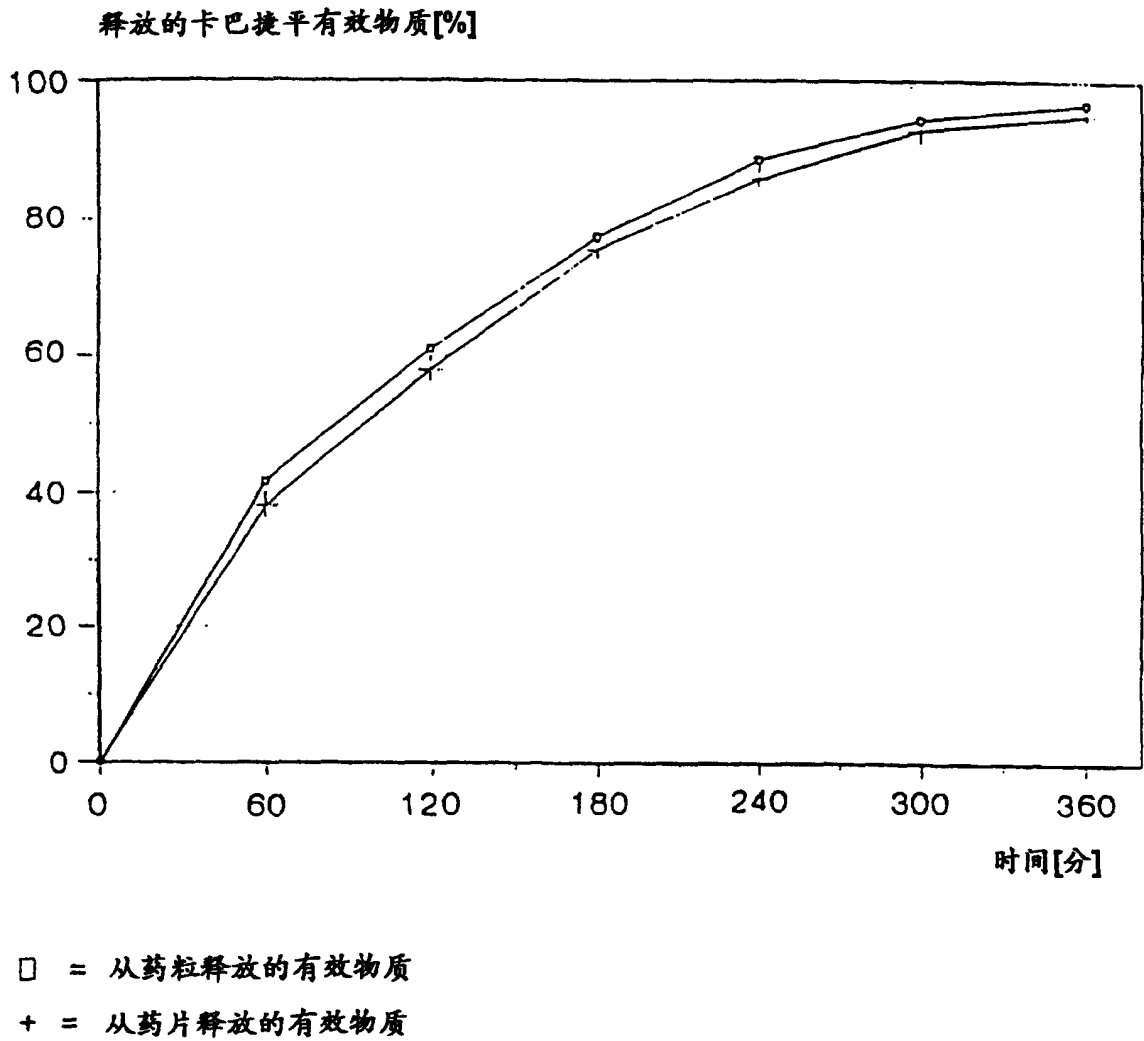


图 2