

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02808468.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100341491C

[22] 申请日 2002.12.18 [21] 申请号 02808468.3

[30] 优先权

[32] 2001.12.19 [33] SE [31] 0104327-2

[32] 2001.12.19 [33] SE [31] 0104328-0

[86] 国际申请 PCT/GB2002/005739 2002.12.18

[87] 国际公布 WO2003/051340 英 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.17

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 L·J·P·德亚特斯塔姆

J·-E·洛夫罗斯 S·尚茨

A·维林

[56] 参考文献

US4800087A 1989.1.24

审查员 梁敬臣

[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 马崇德

权利要求书 2 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

新的膜衣

[57] 摘要

一种适用于包衣药物制剂以产生改进的释放的膜衣组合物,该组合物包括分散体,该分散体包含 a) 丙烯酸聚合物, b) 乙酸乙烯酯聚合物, 和 c) 含水液体。该膜衣用于获得药物制剂,如片剂、小丸等的改进释放。

1. 一种改进释放的美托洛尔或其可药用盐的药物制剂，该制剂包含

a) 包含美托洛尔或其可药用盐和任选地含一种或多种可药用赋形剂的药物核心，和

b) 包含下列物质的膜衣：

i) 丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物，其中其重量比为2/1，和

ii) 乙酸乙烯酯聚合物，

其中膜衣中丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物与乙酸乙烯酯聚合物的重量比为20/80到80/20，以及其中膜衣已从含水液体中沉积而且药物活性成分在10-24小时内从制剂中释放出来。

2. 权利要求1的改进释放的药物制剂，其中药物核心包含在多个小珠中，该小珠任选地包含一种或多种可药用赋形剂，其中每个小珠包覆有所述膜衣。

3. 权利要求1或权利要求2的制剂，其中所述膜衣还含有iii) 稳定剂。

4. 权利要求3的制剂，其中稳定剂是Nonoxynol 100或十二烷基硫酸钠和/或聚乙烯吡咯烷酮，Nonoxynol 100为聚氧乙基化的壬基苯酚。

5. 权利要求4的制剂，其中稳定剂的分子量低于15kD，且其总量小于丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物的4% w/w和/或总量小于乙酸乙烯酯聚合物的0.5% w/w。

6. 权利要求1或权利要求2的制剂，其中美托洛尔盐是酒石酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐或苯甲酸盐。

7. 权利要求6的制剂，其中美托洛尔盐是琥珀酸盐。

8. 权利要求1或权利要求2的制剂，其中丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物由Eudragit® NE30D和/或Kollicoat® EMM30D提供。

9. 权利要求1或权利要求2的制剂，其中丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物由一种含水分散体提供，所述含水分散体含有28.5%w/w的丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物颗粒。

10. 权利要求8的制剂，其中的乙酸乙烯酯聚合物以Kollicoat[®] SR30D提供。

11. 权利要求8的制剂，其中乙酸乙烯酯聚合物由一种含水分散体提供，所述含水分散体含有27%w/w的聚乙酸乙烯酯。

12. 权利要求1的制剂，其中含水液体是水。

13. 权利要求1的改进释放的药物制剂，其中药物活性成分在18-22小时内从制剂中释放出来。

14. 权利要求13的改进释放的药物制剂，其为片剂形式。

新的膜衣

发明领域

本发明涉及新的膜衣。更具体地说，本发明涉及用于获得药物制剂，如片剂、丸剂等的改进释放的新的膜衣，其中膜衣可应用于基本水性的环境。此外，本发明提供这类膜衣的制备方法。

发明背景

口服药物对于患者最为方便。适宜的制剂还必需符合安全和简单的要求。根据药物的性质和治疗要求，配制期间须采用不同的方法，以获得所需的药物释放特性。因此每天给药一次的微溶性药物要求不同于每天服用数次的易溶性药物类型的制剂。文献和综述中已经对此论题进行了广泛地讨论，例如 Langer 和 Wise (编辑) “Medical application of controlled release”，卷 I 和 II, CRC Press Inc, Boca Raton, 1984; Robinson 和 Lee (编辑) “Controlled drug delivery-fundamentals and applications”，Marcel Dekker, NY 1987; Bogentoft 和 Sjögren, “Towards better safety of drugs and pharmaceutical products” (编辑: Braimer), Elsevier, 1980; Sandberg “Extended-release metoprolol”，Thesis, Uppsala University, 1994。

不同的制剂具有不同的控释活性物质的机制。在 Sandberg 1994 的论文中，综述了不同类型的药物的长效释放(ER)制剂。其得出的结论是，原则上存在两种类型的 ER 剂型：其中药物与骨架材料（通常是聚合物或蜡）混合的骨架体系；和其中将药物配制到被聚合物膜包围的核（片或小丸）中的药物储库体系。膜则是一个由例如其渗透性、物质的溶解度等决定控释速率的屏障。

基于柔韧性的观点，将药物配制为具有膜衣的独立小单元赢得了许多人的注意。这类制剂显示出数种令人感兴趣的特点，如制剂的柔韧性和释放特性的调节作用，可开发不同的剂型，可使剂量大小适合固定的联合给药，将片剂制成可分割的等。许多研究显示，对于药物美托洛尔及其盐，利用该原理可实现安全、简单和方便的治疗

(Ragnarsson 等人, Drug Develop Ind Pharmacy 13, 1495 (1987); Sanderg 等人, Eur. J Clin Pharmacol 33, S3 (1988) 和 S9 (1988); Ragnarsson 等人, Int J Pharmaceutics 79, 223 (1992); Sanderg 等人, 出处同上 68, 167 (1991); Sandberg 等人, Pharmaceutic Res 10, 28 (1993); Sandberg 等人, Drug Invest 6, 320 (1993); Sandberg, Thesis Uppsala University, 1994)。但小丸必需具有良好的机械强度。这些小丸与形成片剂的赋形剂混合 (Ragnarsson 等人, Drug Dev Ind Pharmacy 13, 1495 (1987)) 并压制成片。因此, 在片剂制造过程中, 小丸的膜衣将与外力接触。如果膜衣的机械强度太低, 在压制过程中可导致核物质破裂。破裂可导致药物释放快速的和不希望的增加。

根据上述文献, 使用乙基纤维素和羟丙甲基纤维素在有机溶剂中的溶液进行喷雾的膜衣将美托洛尔制成小丸。但由于环境的原因, 在不久的将来需要使用水基成膜体系将该药物和其它药物配制成小丸体系。另外, 出于同样的原因, 通常使用有机溶剂的片剂包衣也须更换为水基成膜材料。因此, 必需努力寻找用于药物释放体系膜衣的合适的水基体系。

人们知道作为分散介质的水中的胶乳颗粒已经几乎有半个世纪了。这些颗粒是 10-1000 nm 聚合胶体颗粒并在例如颜料、地板涂料、印刷油墨、粘合剂等中被用作成膜剂。当水蒸发时, 如果颗粒聚合物具有足够低的玻璃转化温度 (T_g), 则颗粒可凝聚形成膜。

自八十年代初当商业分散体较为普遍地出现在市场上时, 就知道了用于药物工业的水基成膜聚合物胶乳 (如 Aquacoat®, FMC Corp.; Eudragit® NE30D, Röhm Pharma; Kollicoat® EMM30D, BASF AG.)。进一步的开发制备出数种其它产品, 已对这些产品进行了试验并报道于多种出版物 (Petereit 和 Weisbrod, Eur J Pharmaceutics and Biopharm 47, 15 (1999); Petereit 等人, 出处同上, 41, 219 (1995); Amighi 和 Moes, STP Pharma Sci 7, 141 (1997); Bodmeier 和 Paeratakul, Pharm Res 11, 882 (1994); Ozturk 等人, J Controlled Release 14, 203 (1990), Goodhart 等人, Pharmaceutical Tech April, 64 (1984); Bodmeier 和 Paeratakul, Int J Pharmaceutics 152, 17 (1997); Bodmeier 和 Paeratakul, Drug Develop Ind Pharmacy 20,

1517(1994))。

从这些和其它研究可以得出这样的结论,即由于胶乳聚合物的低 T_g , 令人较为感兴趣的分散体之一是 Eudragit® NE30D, 其包含 28.5% w/w 的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物颗粒和作为稳定剂的约 1.5% w/w 的非离子表面活性剂 Nonoxynol 100 (聚氧乙基化的壬基苯酚)。与 Eudragit® NE30D 类似的一种分散体是 Kollicoat® EMM30D (BASF AG, Ludwigshafen, 德国)。但按照 Petereit 和 Weisbrod 1995 年的报道, 为获得最佳喷雾条件和包有膜衣的小丸的技术外观, 须将抗粘剂加到这类分散体中。这类抗粘剂之一是单硬脂酸甘油酯 (GMS)。利用了这些原理的数篇专利或专利申请是: Wolff 等人, WO 00/13687; Wolff 等人, WO 00/13686; Nagy 等人, WO 99/42087; Lee 等人, WO 99/30685; Eichel 等人, US 5529790; Eichel, US 5478573; Chen, US 5260068; Petereit 等人, EP 403959; 它们公开了 Eudragits 用于不同类型的药物的 (控制) 释放的用途。当必须使用抗粘剂时, 最常见的是表面活性分子与滑石或硬脂酸酯的组合。但对于我们的目的, 这些方法不具有吸引力, 因为可能会产生一些问题, 问题的原因在于例如不相容物质的组合、大量的额外分散体添加剂、在制造过程期间不具有再现性等。

本领域已知的另一分散体是 BASF 的新的胶乳聚合物分散体 - Kollicoat® SR30D。Kollicoat® SR30D 是一种包含约 27% w/w 聚乙酸乙烯酯以及作为稳定剂的约 2.7% w/w 聚乙烯吡咯烷酮和 0.3% w/w SDS (月桂基硫酸钠) 的分散体。但要用于包衣和成膜, 该聚合物分散体需要增塑剂, 如柠檬酸三乙酯 (TEC) (Kolter, K 等人, Proc. Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 27, 425 (2000))。在膜衣中应用增塑剂可影响膜的稳定性, 这可能是由于小分子的迁移造成的, 这种作用导致膜衣随时间表现出性能方面的变化。

因此, 当用作包衣材料时, 可得到的胶乳聚合物存在两个主要问题: (a) 由于低 T_g 可使得小丸发粘, 这就需要额外的抗粘剂, 和 (b) 由于高 T_g , 膜可能不具有足以承受片剂生产期间较强压缩力的强度, 这就需要加入额外的增塑剂。

US 4871546 公开了片剂包衣, 该包衣包含聚甲基丙烯酸甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇和聚乙酸乙烯酯, 它们从有机液体, 如甲

醇或二氯甲烷的溶液中沉积出来。聚乙二醇作为增塑剂。该文献没有公开使用水性条件的包衣。

EP 431877 公开了用于西咪替丁的包含聚合物混合物的肠溶衣。肠溶衣是在低（胃液）pH 下不溶，但在高（肠液）pH 下溶解的包衣。该申请没有公开在胃液和肠液 pH 下均是水不溶性的聚合物的应用。

US 4975283 公开了肠溶衣包衣的阿司匹林。该文献没有公开在低 pH 下是水不溶的，但在高 pH 下溶解的聚合物的应用。

US 4800087 公开了组合的 Eudragit® L30D 和 Eudragit® NE30D 作为包衣以提供立即释放的片剂，该片剂具有掩蔽味道的特性并是可咀嚼的。该文献没有公开本发明的改进释放的制剂。

发明目的

本发明的目的是提供一种新的膜衣体系，该体系不具有上述问题。该新的膜衣体系的改进性能包括，例如加工期间的无粘性、高机械强度和再现性，以及成膜过程之前向分散体中最少量地添加额外的添加剂。本发明的另一方面是提供利用该新的膜衣体系制造包衣制剂，例如小丸或片剂的方法。

发明概述

我们现在出人意料地发现了一种新的膜衣组合物，该组合物提供适合于包衣药物制剂的胶乳分散体，其中产生的膜用作使制剂产生接近于恒定释放（零级）的屏障。

本发明提供适用于包衣药物制剂以产生改进释放的膜衣组合物，该组合物包括分散体，该分散体包含：

- a) 丙烯酸聚合物，
- b) 乙酸乙烯酯聚合物，
- c) 含水液体，和
- d) 稳定剂。

发明详述

一方面，本发明提供一种覆盖药物核心的膜衣，其中核心包括药理活性成分和任选地包括一种或多种可药用赋形剂。膜衣包括分散

体, 该分散体包含:

- a) 丙烯酸聚合物,
- b) 乙酸乙烯酯聚合物,
- c) 含水液体, 和
- d) 稳定剂,

其中膜衣从含水液体中沉积出来并提供药理活性成分的改进释放。

该膜衣可包含一种或多种稳定剂。稳定剂可包括一种或多种小分子稳定剂 (分子量小于 15 KD) 和/或一种或多种大分子稳定剂 (分子量大于 15 KD)。在另一个实施方案中, 包衣包含分子量小于 15 KD 的稳定剂并且其总量为丙烯酸聚合物的至少 4% w/w 和/或其总量为乙酸乙烯酯聚合物的至少 0.5% w/w。

膜衣的物理性能不产生加工问题, 如颗粒聚集, 因此该膜衣表现出高机械性能。并且该膜衣可重复制造。

此外, 还出人意料地发现, 如果减少膜衣中稳定剂的量或去除其中的稳定剂, 则膜衣随时间的流逝改善其物理性能。例如, 如果稳定剂的分子量小于 15 KD 并且其总量小于丙烯酸聚合物的 4% w/w 和/或其总量小于乙酸乙烯酯聚合物的 0.5% w/w。

在另一个实施方案中, 本发明提供适用于包衣药物制剂以提供改进的释放的膜衣组合物, 该组合物包括分散体, 该分散体包含:

- a) 丙烯酸聚合物,
- b) 乙酸乙烯酯聚合物, 和
- c) 含水液体。

对于分散体中的胶乳颗粒, 稳定剂的存在产生与加入的增塑剂或其它作为稳定剂的添加剂类似的问题, 因为稳定剂可在膜中迁移, 导致膜衣随时间的流逝表现出性能的变化。上面的实施方案具有减少或消除这种迁移的优点。

另一方面, 本发明提供覆盖药物核心的膜衣, 其中的核心包括药理活性成分和任选地包括一种或多种可药用赋形剂, 其中的膜衣提供改进的药理活性成分的释放。膜衣包括分散体, 该分散体包括:

- a) 丙烯酸聚合物,
- b) 乙酸乙烯酯聚合物, 和

c) 含水液体,

其中的膜衣从含水液体中沉积出来。适合的膜衣的厚度为 1 - 100 微米, 优选 5 - 50 微米, 更优选 10 - 30 微米。在一个实施方案中, 膜衣包含一种或多种稳定剂。稳定剂可包括一种或多种小分子稳定剂 (分子量小于 15 KD) 和/或一种或多种大分子稳定剂 (分子量大于 15 KD)。在另一个实施方案中, 包衣包含分子量低于 15 KD 的稳定剂并且其总量小于丙烯酸聚合物的 4% w/w (例如 0.5 - 4%, 特别是 1 - 3%) 和/或其总量小于乙酸乙烯酯聚合物的 0.5% w/w (例如 0.05 - 0.5%, 特别是 0.1 - 0.3%)。

药理活性成分可以呈多个小珠的形式, 该小珠任选地包含一种或多种可药用赋形剂, 其中的每个小珠用如上定义的膜衣包覆。这类膜包衣小珠可以呈袋装制剂形式或者配制成胶囊, 例如硬明胶胶囊, 或者采用已知方法用任选添加的其它可药用添加剂压制成片剂。包衣的小珠通过本领域专业技术人员已知的常规技术压制成片。在该加工过程中, 也可加入适合的其它物质。例如, 制片步骤期间, 可使用适合的填充剂, 如微晶纤维素、滑石、硬脂酰基富马酸钠等, 以使制剂具有可接受的压缩特性, 如片剂的硬度。

小珠可任选地包含不溶性核, 核上具有例如通过喷雾沉积的活性成分。适用于惰性核的材料是二氧化硅、玻璃或塑性树脂颗粒。适合类型的塑性材料是可药用塑料, 如聚丙烯或聚乙烯, 优选聚丙烯。这类不溶性核的粒径为 0.01 - 2 mm, 优选 0.05 - 0.5 mm, 更优选 0.1 - 0.3 mm。

在一个实施方案中, 膜的延展性可以为 500 - 20000 kJ/m³。在另一个实施方案中, 延展性为 2500 - 20000 kJ/m³。在另一个实施方案中, 延展性为 10000 - 20000 kJ/m³。

另一方面, 本发明提供改进释放的药物制剂, 该制剂包含

a) 包含药理活性成分和任选的一种或多种可药用赋形剂的药物核心, 和

b) 膜衣, 该膜衣包含:

i) 丙烯酸聚合物,

ii) 乙酸乙烯酯聚合物, 和

iii) 稳定剂,

其中的膜衣从含水液体中沉积出来。在一个实施方案中，膜衣包含一种或多种稳定剂。稳定剂可包括一种或多种小分子稳定剂（分子量小于 15 KD）和/或一种或多种大分子稳定剂（分子量大于 15 KD）。在另一个实施方案中，包衣包含分子量低于 15 KD 的稳定剂并且其总量为丙烯酸聚合物的至少 4% w/w 和/或其总量为乙酸乙烯酯聚合物的至少 0.5% w/w。

在一个优选的方面，本发明提供改进释放的药物制剂，该制剂包含

a) 包含药理活性成分和任选的一种或多种可药用赋形剂的药物核心，和

b) 膜衣，该膜衣包含

i) 丙烯酸聚合物，和

ii) 乙酸乙烯酯聚合物，

其中膜衣从含水液体中沉积出来。

药理活性成分可以呈多个小珠的形式，该小珠任选地包含一种或多种可药用赋形剂，其中的每个小珠用如上定义的膜衣包覆。这类膜包衣小珠可以呈袋装制剂形式或者配制成胶囊，例如硬明胶胶囊，或者采用已知方法用任选添加的其它可药用添加剂压制成片剂。包衣的小珠通过本领域专业技术人员已知的常规技术压制成片。在该加工过程中，也可加入适合的其它物质。例如，制片步骤期间，可使用适合的填充剂，如微晶纤维素、滑石、硬脂酰基富马酸钠等，以使制剂具有可接受的压缩特性，如片剂的硬度。适宜的小珠的直径为 0.01 - 2 mm，优选 0.05 - 1.0 mm，更优选 0.1 - 0.7 mm。

小珠可任选地包含不溶性核，核上具有例如通过喷雾沉积的活性成分。适用于惰性核的材料是二氧化硅、玻璃或塑性树脂颗粒。适合类型的塑性材料是可药用塑料，如聚丙烯或聚乙烯，优选聚丙烯。这类不溶性核的粒径为 0.01 - 2 mm，优选 0.05 - 0.5 mm，更优选 0.1 - 0.3 mm。

在一个实施方案中，膜的延展性可以为 500 - 20000 kJ/m³。在另一个实施方案中，延展性为 2500 - 20000 kJ/m³。在另一个实施方案中，延展性为 10000 - 20000 kJ/m³。

在一个更优选的方面中，本发明提供改进释放的制剂，其中与立

即释放的片剂相比，药理活性成分释放较长的时间，例如长于3小时。制剂中的药理活性成分优选释放10-24小时，例如18-22小时。

药理活性成分优选具有治疗心血管疾病的活性。具体而言，药理活性成分是 β -肾上腺素能阻断剂。本申请中所称的 β -肾上腺素能阻断剂包括、但不限于选自下列的化合物：醋丁洛尔、阿普洛尔、氨磺洛尔、阿罗洛尔、阿替洛尔、苯呋洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吲洛尔、布库洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布拉洛尔、丁非洛尔、卡拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、塞他洛尔、氯拉洛尔、地来洛尔、依泮洛尔、茚诺洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、甲吲洛尔、美替洛尔、美托洛尔、莫普洛尔、纳多洛尔、萘呋洛尔、奈比洛尔、尼普地洛、氧烯洛尔、perbutolol、吲哚洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、硫氧洛尔、他林洛尔、特他洛尔、替利洛尔、噻吗洛尔、托利洛尔和希苯洛尔，以及其立体异构体和其可药用盐或溶剂化物，或者这类盐的溶剂化物。优选的 β -肾上腺素能阻断剂是美托洛尔或其可药用盐。

在另一方面，本发明提供改进释放的美托洛尔制剂，该制剂包括：

a) 包含美托洛尔或其可药用盐和任选的一种或多种可药用赋形剂的美托洛尔核心，和

b) 如上定义的电影。

在一个优选方面，包含美托洛尔或其可药用盐的核心包括多个小珠，该小珠包含美托洛尔或其可药用盐和任选的一种或多种可药用赋形剂，其中每个小珠包覆有如上定义的电影。小珠优选具有如前所述的惰性核。

美托洛尔的适宜可药用盐包括酒石酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐或苯甲酸盐，尤其是琥珀酸盐。也可使用S-对映体的美托洛尔或其盐，特别是苯甲酸盐或山梨酸盐。

本发明的膜衣包括丙烯酸聚合物、乙酸乙烯酯聚合物和任选的一种或多种稳定剂的混合物。本发明的优选膜衣包括丙烯酸聚合物，如Tg小于室温的丙烯酸共聚物和Tg大于室温的乙酸乙烯酯聚合物的混合物。

在一个实施方案中，膜衣中丙烯酸聚合物(AP)与乙酸乙烯酯聚合物(VP)的重量比为0.1/99.9-99.9/0.1。膜衣中AP与VP的重量比优

选为 5/95 - 95/5。膜衣中 AP 与 VP 的重量比更优选为 20/80 - 80/20。膜衣中 AP 与 VP 的重量比最优选为 30/70 - 70/30。

本文使用的术语丙烯酸聚合物是指水不溶性共聚物（是既不溶于胃液也不溶于肠液 pH 的共聚物）或者包含两种或多种下列单体的共混物：其丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，尤其是甲酯、乙酯、丙酯和丁酯，以及丙烯酸或甲基丙烯酸的水不溶性衍生物。还包括水不溶性的羟基化丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

用于该应用的一组优选的丙烯酸聚合物包括丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物，例如分散体 Eudragit® NE30D 和/或 Kollicoat® EMM30D。在该优选的组中，丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯的重量比为约 2/1。

术语乙酸乙烯酯聚合物可包括与聚乙烯、聚硝酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或聚偏二氟乙烯的共聚物或其掺合物。乙酸乙烯酯聚合物还可包括与马来酸二烷基酯、硬脂酸乙烯酯和富马酸烷基酯的共聚物。优选的乙酸乙烯酯聚合物是分散体 Kollicoat® SR30D (BASF AG, Ludwigshafen, 德国)。

在本发明的一个优选实施方案中，丙烯酸聚合物和乙酸乙烯酯聚合物是由如上定义的膜衣或制剂组合物中的 Eudragit® NE30D 和/或 Kollicoat® EMM30D，以及 Kollicoat® SR30D。稳定剂是 Nonoxynol 100 和/或月桂基硫酸钠 (SDS) 和聚乙烯吡咯烷酮。

术语稳定剂包括可确保和维持胶乳分散体特性的任何分子。分子量低于 15 KD 的小分子稳定剂的总浓度小于丙烯酸聚合物的 4% w/w 和/或小于乙酸乙烯酯聚合物的 0.5% w/w，而分子量高于 15 KD 的稳定剂的浓度可任意适当地选自 0% w/w 至以上。

适合的稳定剂的实例包括，但不限于：

非离子表面活性剂，如脱水山梨醇酯类 (Span 系列)；聚山梨酸酯类 (Tween 系列)；聚氧乙基化乙二醇单醚类 (如 Brij 系列)；聚氧乙基化烷基酚类 (如 Triton 系列或 Igepal 系列，如 Nonoxynol)；烷基葡萄糖苷类 (如月桂基麦芽糖苷)；蔗糖脂肪酸酯 (如月桂酸蔗糖酯)；皂草苷类；或其混合物；

两性表面活性剂，如甜菜碱类；

阴离子表面活性剂，如硫酸化脂肪醇，如月桂基硫酸钠 SDS；硫酸

化的聚氧乙基化醇；其它类，如磺基琥珀酸二辛酯；胆汁盐（例如二羟基胆汁盐如脱氧胆酸钠，三羟基胆汁盐如甘胆酸钠等）；褐霉酸盐（如二氢褐霉酸钠）等；

阳离子表面活性剂，如铵化合物类；

皂类、脂肪酸类、和类脂及其盐，如链烷酸（如辛酸、油酸）、单酸甘油酯（如单油酸甘油酯）、中性的、带正电荷或负电荷的磷脂（如二烷基磷脂酰胆碱、二烷基磷脂酰丝氨酸等）；单酸甘油酯；磷脂；纤维素衍生物；多糖；其它天然聚合物；合成聚合物（如聚乙烯吡咯烷酮）；其它物质，如虫胶；蜡；尼龙；硬脂酸酯；类脂；石蜡等。

也可将这些材料组合。

采用本领域已知的技术降低分散体中存在的稳定剂的浓度或去除其中的稳定剂。这些实例包括（M C Wilkinson 等人，Advances in Colloid and Interface Science 81, 77(1999)），但不限于透析、微量过滤、浆液交换、超滤、透滤、交叉流微量过滤、离心-倾析、离子交换、树脂交换、活性炭布、汽提、凝胶过滤和特殊聚合技术。降低稳定剂浓度可如下进行：对混合前的每种分散体单独应用清洁程序，或者在喷膜之前对混合的分散体应用清洁程序。

本发明使用的术语增塑剂是指一种或多种下列物质、苯甲酸苄基酯、氯代丁醇、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、甘油、矿物油和羊毛脂醇、凡士林和羊毛脂醇、聚乙二醇、丙二醇、山梨醇、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯（摘自 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 2 版, A. Wade 和 P. J. Weller 编辑, The Pharmaceutical Press, London 1994）。使增塑剂的用量保持最低或者完全将其去除对于本发明是特别有利的，因为膜衣中使用增塑剂可能会影响膜衣的稳定性，这可能是由小分子的迁移导致的，这种作用使膜衣随时间的流逝表现出性能上的变化。在另一方面，本发明包括如前面的任何一个实施方案中描述的膜衣组合物、膜衣或制剂，特征在于其中不含如上定义的增塑剂，或者存在非常低量，如 0.005 - 0.5%，尤其是 0.01 - 0.1%重量的增塑剂。

适宜的含水液体包括水和与水混溶的有机液体，例如低级链烷醇，如乙醇、丙醇和异丙醇。基于安全的观点，优选的是有机液体的比例应保持在最低，但少量如 0 - 20%体积的量是可耐受的。优选的液

体是水。

膜衣组合物特别适于作为含水的膜衣组合物使用，其中使用水作为液体施用膜衣。当液体是水时，胶乳优选是丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物和乙酸乙烯酯聚合物，例如分别为 Eudragit® NE30D (Röhm Pharma) 和/或 Kollicoat® EMM30D (BASF)，以及 Kollicoat® RS30D (BASF)。本方法特别有益，因此它不需使用环境不可接受的有机溶剂，某些这样的有机溶剂还由于它们的可燃性存在加工问题，而且该方法还消除了上述水性包衣遇到的许多问题。

另一方面，本发明提供制备膜衣组合物的方法。因此，提供一种制备膜衣组合物的方法包括在 0-100℃，例如 20-100℃ 的温度范围内简单地混合丙烯酸聚合物分散体和乙酸乙烯酯聚合物分散体，在混合之前或之后降低可能存在于分散体中的稳定剂的浓度。

在该方法的另一个实施方案中，在室温下将丙烯酸聚合物和乙酸乙烯酯聚合物分散体混合，在混合之前或之后降低可能存在于分散体中稳定剂的浓度。

在该方法的另一个实施方案中，在如上定义的温度下，将丙烯酸聚合物、乙酸乙烯酯聚合物、所述液体和一种或多种稳定剂一起混合，在混合之前或之后降低可能存在于分散体中的稳定剂的浓度。

适当的混合可通过如搅拌或振摇的方法实现，但也可使用本领域技术人员已知的其它匀化方法。

另一方面，本发明提供包衣药物核心的方法，其中将如上定义的膜衣组合物应用于核心。膜衣组合物优选通过例如使用顶部喷雾或底部喷雾技术在流化床中喷雾施用。使用的其它包衣方法是如 “Theory and Practice in Industrial Pharmacy” (Lachman 编辑, Lea and Feabiger 1986 年出版, 第 3 版) 中所述, 使用带孔的锅、Accela-cota、浸没式沟缝(swords)、Glatt 或浸没式管在标准包衣锅中进行的包衣。

另一方面，本发明提供制备如上定义的膜衣的方法，该方法包括从如上定义的膜衣组合物中除去液体。合适的是将液体通过蒸发，如通过例如在流化床中喷雾干燥而除去。

另一方面，本发明提供制备如上定义的制剂的方法，该方法包括用如上定义的膜衣组合物涂敷如上定义的药物核心。

另一方面, 本发明提供制备制剂的方法, 其中药理活性成分呈多个如上定义的小珠形式, 该方法包括用如上定义的膜衣组合物涂敷所述的多个小珠。

实施例

下列实施例是非限制性的并且仅以举例说明的方式给出。本领域专业技术人员应该清楚, 实施例应视为是指南, 且本发明不限于所列举的组合物。广范围的组合物可以使膜衣具有各种具体应用所需的特性。

实施例 1: 由 Eudragit® NE30D 和 Kollicoat® SR30D 制膜

通过在室温混合两种分散体并轻轻搅拌 2 小时制备 Eudragit® NE30D 和 Kollicoat® SR30D 的膜衣。不同溶液中 Eudragit® NE30D 的重量比为: 溶液 A: 20%, 溶液 B: 30%, 溶液 C: 50% 和溶液 D: 70%。通过将大约 10 ml 的每种分散体倾倒在 Teflon 模具中获得分散体的游离膜(10 x 10 cm²)。然后将该模具置于 25℃/60%相对湿度的控制人工气候室中干燥并成膜 19 小时。

对比例 1: 由 GMS/PS80/Eudragit® NE 30D 制膜

制备 GMS、PS80 和 Eudragit® NE30D 的三种混合物。使用不同的混合条件混合 GMS 和 PS80 以检测搅拌速率的影响。按照下面的 E、F 或 G, 首先混合 GMS 和 PS80。然后将适量的该分散体加到 Eudragit® NE30D 中得到预期的组合物。使用相同量的 GMS、PS80 和 Eudragit® NE30D 制备溶液 E、F 和 G, 即 0.225g GMS、0.090g PS80 和 15.0g NE30D, 它们给出含 1.5% w/w GMS 的分散体(GMS/颗粒比 = 5%)。该组成取自 Petereit 和 Weisbrod 1995 年的科学论文。

E: 1 小时; 以 6000 rpm 匀化; 65℃

F: 20 分钟; 以 3000 rpm 匀化; 65℃

G: 4 小时; 磁力搅拌; 65℃

通过将大约 10 ml 的每种分散体倾倒在 Teflon 模具中获得三种分散体的游离膜(10 x 10 cm²), 使该模具在 25℃、60%相对湿度下干燥并成膜 18 小时。

实施例 2: 机械性能

为评价机械性能, 在安装有 250 N 负荷室的材料测试机

Hounsfield H5K-S 上进行延展性试验。按照实施例 1 (B 和 C) 和对比例 1 (G) 制备数片膜 B、C 和 G 并将它们安置在两个夹具之间。样品长度为 40 mm, 宽度为 10 mm, 当用测微计测量时, 典型厚度为 250 μm 。拉伸实验是 4 mm/分, 所有的实验均在 23-23 $^{\circ}\text{C}$ 和 28-30% 的相对湿度下进行。对每种膜进行三次或三次以上的平行测定并记录延展性。

结果:

表 1 显示了延展性研究结果。

膜	B	C	G
延展性 (kJ/m^3)	10693	20335	6550
SD (%)	27.6	10.2	28.6

表 1. 游离膜的延展性

结果表明, 通过混合两种分散体获得了较高延展性的薄膜。

实施例 3: 游离膜的渗透性

将数片按照实施例 1 (膜 A、B、C 和 D) 和对比例 1 (膜 E、F 和 G) 制备的膜 A-G 安放在扩散室中, 该扩散室由两个室组成并且被测试的膜片分隔 (Hjärtstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg 1998)。将少量氚代水加到供室中并以特定的时间间隔从接受室取出少量的水并在闪烁计数器中进行分析。由转运的标记水的量对时间的数据的斜率计算膜的水渗透性。

结果:

表 2 显示了水渗透性研究结果。

膜	A	B	C	D	E	F	G
渗透性 ($10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$)	22.3	19.6	5.4	2.3	30.1	40.5	51.0

表 2. 游施膜的渗透性

该结果显示, NE30D 的量增加 (A→D), 渗透性降低, 而更深入的混合降低对比例的渗透性 (G→E)。

实施例 4: 包衣琥珀酸美托洛尔小丸的制备

将琥珀酸美托洛尔小珠 (粒径分布为 0.40 - 0.63 mm) 用膜分散体 A、B、C 和 D 进行包衣。将分散体在实验室规模的流化床 Wurster 装置中喷雾到小珠上。包衣条件如下:

床重	200g
包衣溶液	~ 170g
喷雾速率	4.6g/分
雾化空气压力	2.5 巴
流化空气流速	35 m ³ /h
进口空气温度	30℃
出口空气温度	20℃

然后使包衣小丸在流化床中, 于 40℃ 干燥 (约 20 分钟)。在该步骤期间, 流化床空气流速保持在约 20 m³/小时并且雾化空气压力为 1 巴。

结果: 加工期间没有遇到问题, 如小丸发粘。

实施例 5: 包衣小丸的美托洛尔释放

在 USP 溶出装置 No. 2 (旋转桨式) 中, 以 100 rpm 的速度评价 100 mg 实施例 4 的小丸的美托洛尔释放。试验介质是 500 ml pH 为 6.8 且离子强度等于 0.1 M 的磷酸盐缓冲液。浴液温度定在 37℃。取样进行分析 (在 1 cm 池中在 274 nm 测定美托洛尔的吸光率)。通过测定基于与释放实验中使用的相同介质的标准美托洛尔溶液的吸光率确定释放的美托洛尔的量。

结果:

时间/小时	1	2	4	6	8	10	12	16	20
(A) 释放%	2.2	4.4	12.2	29.4	55.8	75.1	85.9	---	99.9
SD (%)	0	0	0	0	0	0	0	---	0
(B) 释放%	20.0	24.0	33.7	52.0	72.3	86.0	93.0	96.3	99.3
SD (%)	2.4	2.4	1.8	2.0	2.1	1.0	1.0	0.58	0.73
(C) 释放%	2.0	4.0	16.0	41.0	66.0	83.0	91.0	97.0	99.0
SD (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(D) 释放%	13.0	19.3	31.3	48.0	63.3	76.3	85.0	90.3	95.3
SD (%)	1.0	0.58	0.58	0	0.58	0.58	1.0	0.58	0.58

表 3. 小丸释放的比例

表 3 的结果显示可获得接近恒定的释放情况, 改进的释放可长达 20 小时。

实施例 6: 由包衣美托洛尔小丸制备片剂

将实施例 4 的用膜分散体 C 包衣的小丸与等量的微晶纤维素 Avicel PH102 在 Turbula 混合器 T2C (Willy A. Bachofen, 瑞士) 中混合约 4 分钟。加入 0.15% 硬脂酰富马酸钠后, 将该粉末物质再混合 2 分钟。混合结束后, 使用约 8 kN 的压力, 在偏心压机 (Kilian SP300, Germany) 上将该物质压制成片。片重为约 200 mg。

结果: 加工期间没遇到问题。

实施例 7: 包衣小丸的片的美托洛尔的释放

使用 USP 溶出装置 No. 2 (旋转桨式), 以 100 rpm 的搅拌速率, 在 37°C 下研究按实施例 6 制备的片的美托洛尔释放。释放介质由离子强度为 0.1 M 且 pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液组成。取样进行分析 (在 1 cm 池中在 274 nm 测定美托洛尔的吸光率)。通过测定基于与释放实验中使用的相同介质的标准美托洛尔溶液的吸光率确定释放的美托洛尔的量。

结果:

结果示于表 4。当将该结果与表 3 的小丸释放 (溶液 C) 得到的结果进行比较时, 可以看出这两组释放特性之间具有很好的一致性, 因此可以得出这样的结论, 即可将小丸压制成片, 而不会丧失改进的释

放特性。

时间/小时	1	2	4	6	8	10	12	16	20
释放%	0	18	31	47	66	79	88	95	98

表 4. 片剂释放比例

实施例 8: 采用透析清洁混合的分散体

使用 Spectra/Por® 透析膜在水 (ELGA 质量) 中透析分散体 Eudragit® NE30D (Röhm Pharma) 和 Kollicoat® SR30D (BASF) (其中含 30% w/w Eudragit® NE30D 和 70% w/w Kollicoat® SR30D) 的混合物。当利用不同分子量截留时, 由于在不同实验中, 膜的尺寸不同, 因此透析时间、透析的混合分散体的量和水的体积也稍有不同。下面的结果中给出了主要条件。通过干燥已知量的透析分散体混合物并称重而确定混合物的固体总含量。通过 276 nm 的 UV 光谱测定 NE30D 分散体中 NF100 的浓度。通过元素分析 (其中 SDS 的硫 = 11.1% w/w, PVP 的氮 = 12.6% w/w) 和/或 LC-MS (液相色谱-质谱) 测定 Kollicoat 分散体中 SDS 和 PVP 的浓度。

结果:

表 I: 透析的分散体的分析

透析次数	D1 - 4, 7 ^{a)}	D2 - 4, 4 ^{a)}
分子截留	14 000D	100 000D
总含量	21.2% w/w ^{b)} (29.8% w/w) ^{c)}	17.3% w/w ^{b)} (29.8% w/w) ^{c)}
NF 100 浓度	0.24% w/w ^{d)} (0.45% w/w) ^{c)}	0.28% w/w ^{d)} (0.45% w/w) ^{c)}
SDS 浓度	0.04% w/w ^{d)} (0.14% w/w) ^{c)}	0.007% w/w ^{d)} (0.14% w/w) ^{c)}
PVP 浓度	2.0% w/w ^{d)} (2.2% w/w) ^{c)}	1.3% w/w ^{d)} (2.2% w/w) ^{c)}

a) 次数表示更换水的次数, 和透析的天数

b) 透析后的固体总浓度

c) 使用的两组分散体的非透析混合物的预期值

d) 元素分析或 UV 或 LC-MS 的结果; 对于稀释作用分别由 29.8% 校正至 21.2% 和 17.3%。

可以看出, 通过透析的最终分散体降低了市售分散体 Eudragit® NE30D 和 Kollicoat® SR30D 中存在的稳定剂的量。

实施例 9: 由透析的分散体制备游离膜

通过将大约 10 ml 的每种分散体倾倒在 Teflon 模具中获得实施例 8 的分散体 D1 和 D2 的游离膜 (10 x 10 cm²)。然后将该模具放置在 25℃/60%相对湿度的控制人工气候室中使其干燥并成膜 19 小时。用未透析的分散体 (D0) 制备游离膜以用于比较。由上表 I 所示的分散体的稳定剂的已知浓度和固体总含量分别计算由分散体 D0、D1 和 D2 制得的膜 F0、F1 和 F2 的组成。结果示于表 II。表 II 中还包括了游离膜有关 SDS 和 PVP 的元素分析结果。

结果:

表 II: 渗透性实验的膜的含量

膜	F0	F1	F2
NF100	1.5% w/w ^{a)}	0.80% w/w ^{a)}	0.94% w/w ^{a)}
SDS	0.47% w/w ^{a)}	0.13% w/w ^{a)}	0.02% w/w ^{a)}
	1.7% w/w ^{b)}	< 0.45% w/w ^{b)}	< 0.45% w/w ^{b)}
PVP	8.1% w/w ^{b)}	6.7% w/w ^{a)}	4.4% w/w ^{a)}
	6.2% w/w ^{b)}	5.8% w/w ^{b)}	3.4% w/w ^{b)}

a) 使用的分散体的分析预期值 (见表 I)

b) 元素分析结果

可以看出, 与由用未透析的混合分散体得到的 F0 膜制成的膜相比, 小分子量稳定剂 NF100 ($M_v \sim 4000D$) 和 SDS ($M_v \sim 300D$) 的量明显减少了。(极有可能以聚合过程的引发剂形式存在的硫的存在干扰 SDS 元素分析)

实施例 10: 游离膜的渗透性

将数片实施例 9 制得的膜 F0、F1 和 F2 安放在扩散室中, 该扩散室由两个室组成并且被测试的膜片分隔 (Hjärtstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg 1998)。将少量氘代水加到供室中并以特定的时间间隔从接受室取出少量的水并在闪烁计数器中进行分析。由转运的标记水的量对时间的数据的斜率计算膜

的水渗透性。为评价膜的稳定性,在进行测定前,使膜片在 RT/60% RH 下的干燥器中保持 2 周。

结果:

表 III: 制成即时和 2 周后膜的水渗透性

膜	F0	F1	F2
P ($\text{m}^{-12}\text{m}^2/\text{s}$): 新膜	19.6	9.8	2.6
P ($\text{m}^{-12}\text{m}^2/\text{s}$): 2 周后	10.4 (-47%)	7.0 (-29%)	2.4 (-7%)

可以看出,更有效的透析(透析膜截留较大的分子)得到较低渗透性的膜。此外,对于由透析的分散体制成的膜,膜随时间的渗透性降低不明显。

实施例 11: 包衣琥珀酸美托洛尔小丸的制备

将琥珀酸美托洛尔小珠(粒径分布为 0.40 – 0.63 mm)用膜分散体 D2 进行包衣。在包衣处理前,用水将该分散体稀释至总固体含量约为 14% w/w。将分散体在实验室规模的流化床 Wurster 装置中喷雾到小珠上。包衣条件如下:

床重	200g
包衣溶液	~ 340g
喷雾速率	4.6g/分
雾化空气压力	2.5 巴
流化空气流速	35 m^3/h
进口空气温度	50℃
出口空气温度	28℃

结果: 加工期间没有遇到问题,如小丸发粘。

实施例 12: 包衣小丸的美托洛尔释放

在 USP 溶出装置 No. 2 (旋转桨式)中,以 100 rpm 的速度评价实施例 11 获得的约 100 mg 小丸的美托洛尔释放。试验介质是 500 ml pH 为 6.8 且离子强度等于 0.1 M 的磷酸盐缓冲液。浴液温度定在 37℃。取样进行分析(在 1 cm 池中在 274 nm 测定美托洛尔的吸光率)。通过测定基于与释放实验中使用的相同介质的标准美托洛尔溶液的吸光率确定释放的美托洛尔的量。对新鲜小丸(0 周)和释放研究前在 RT/60

%RH 的干燥器中贮存 2 周的小丸进行实验。

结果:

表 IV: 包衣小丸的美托洛尔释放

时间 (小时)	1	2	4	6	8	10	12	16	20
释放% - 0 周	12	18	26	34	41	48	54	70	84
释放% - 2 周	9	14	22	31	37	44	51	66	80

可以看出, 在研究期间 (0-20 小时), 美托洛尔的释放接近恒定。对于即时研究的小丸与制备后 2 周的小丸仅能检测到释放量的少量减少, 与实施例 10 中报告渗透性的少量降低一致。此外, 在“0 周”和“2 周”时的释放速率相同。