

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61J 3/06



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00104524.5

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161108C

[22] 申请日 2000. 1. 17 [21] 申请号 00104524. 5

[30] 优先权

[32] 1999. 1. 18 [33] DE [31] 19901692. 5

[71] 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 联邦德国阿兴

[72] 发明人 J·H·巴托洛迈乌斯 I·兹格勒

审查员 邓声菊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 制备小丸的方法

[57] 摘要

本发明涉及含有水溶解度 $\geq 0.5\text{g/ml}$ 的药物活性成分 ≥ 50 (重量)%的小丸制备方法,其特征在于将含有活性成分的混合物制作成含水颗粒、挤出、球化并干燥湿润的颗粒,使用含有活性成分并具有下列组成的混合物:A)至少50(重量)%的至少一种水溶解度 $\geq 0.5\text{g/ml}$ 的活性成分 B)最多50(重量)%的以下混合物:a)平均粒度 $15-20\mu\text{m}$ 的微晶纤维素,和 b)平均粒度在 $10-25\mu\text{m}$ 范围内的低取代羟丙基纤维素,a):b)的重量比在4:6至6:4的范围内。

ISSN 1008-4274

- 1、制备小丸的方法，所述小丸含有 ≥ 50 重量%的并且水溶解度 ≥ 0.5 g/ml 的药物活性成分，并且该方法通过将含有活性成分的混合物制作成含水颗粒、挤出、球化并干燥湿润的颗粒来进行，其特征在于，所述含有活性成分的混合物的组成为：
- 5
- A) 至少 50 重量%的至少一种水溶解度 > 0.5 g/ml 的活性成分
- B) 最多 50 重量%的以下混合物：
- a) 平均粒度 15-20 μm 的微晶纤维素，和
- 10 b) 平均粒度在 10-25 μm 范围内的低取代羟丙基纤维素，
- a): b) 的重量比在 4:6 至 6:4 的范围内，加入混合物的水量仅到使混合物具有对挤出和球化适当塑性的程度。
- 2、根据权利要求 1 的方法，其特征在于，a): b) 的重量比是 1:1。
- 3、根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，所使用的活性成分是水溶解度
- 15 > 3.0 g/ml 的盐酸曲马朵、水溶解度是 1 g/ml 的安乃近一钠或盐酸苯海拉明。
- 4、根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，制备活性成分的的含量高达 90 重量%的小丸。
- 5、根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，小丸包覆了具有控释作用的包衣和/或抗胃液的包衣。
- 20 6、根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，小丸被封装在胶囊中或模压制成片剂。
- 7、根据权利要求 1 的方法，其特征在于，混合物含有至少 65 重量%的组分 A) 和最多 35 重量%的混合物 B)。

制备小丸的方法

5 技术领域

本发明涉及用水润湿挤出并随后球化来制备含量高达 90（重量）%的水溶性极高的药物活性成分的小丸的方法。

背景技术

挤出并随后球化是长期已知的用于制备有一定形状和粒度的颗粒的方法，该方法在药物小丸的制备方面也具有重要意义(J.W. Conine 等人, *Drug & Cosmetic Ind.* 106, 38-41(1970))。同时，对于多种药物活性成分的处理也有描述，就多颗粒形式的给药而言，由于改进的生物利用率、药物安全性和作用可靠性的缘故，经常愿意选择整体形式的剂型。此外，还有内容广泛的文献论及制备条件的最佳化、论及配方组分的效果和各种类型挤出机之间的差异以及挤出/球化作用的原理(L. Hellen 等人, *Int. J. Pharm.*, 95, 197-204 和 205-216 (1993); L. Baert 等人, *Int. J. Pharm.*, 15 96, 225-229 (1993) 和 *Int. J. Pharm.*, 81, 225-223(1992)和 *Int. J. Pharm.*, 97, 79-92(1993); k. Thoma 等人, *Drug Dev. Int. Pharm*, 24 (5), 401-411 (1998))。

用于小丸制备的挤出/球化法胜过造粒制丸的优点是，除了其它因素之外，小丸的压缩更大。由于这个原故，具有高含量活性成分的均质小丸，即活性成分含量最高达 90(重量)%，能够通过上述的方法获得。此外，通过挤出/球化制备的小丸不仅更致密，而且小丸表面的孔隙率也更低，因而功能膜的涂敷量能够显著地减少而得到更均匀的释放分布(G. Zhang 等人, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (7), 1171-1184 (1990)。由于这个原因，小丸的优选制备方法，特别是有控释作用的包衣的高剂量小丸的制备方法，是采用挤出/球化法。

25 除了所谓熔融挤出，用水湿润颗粒挤出是最常用的挤出方法。这里，挤出物在制球机中制成圆球和干燥之前，活性成分与辅料随着水的加入制成颗粒然后挤出。这个方法比熔融挤出的优越之处在于避免了含有活性成分混合物承受不希望的热负荷。

然而活性成分含量最高达 90(重量)%的小丸，甚至对于水溶解性好乃至很好的活性成分，都能够用熔融挤出法制备(WO 96/14059)，采用用水湿润挤出法制备的小丸的活性成分含量限制相当关键地取决于活性成分的水溶解性的程度。因此，例如，对于具有低乃至差水溶性的活性成分，描述过活性成分含量大于 80(重

量)%的颗粒, 尽管辅料的含量低, 颗粒仍然足够圆并且具有窄的粒度分布(G. A. Hileman 等人, Drug Dev. Ind Pharm., 19 (4), 483-491 (1993)。不过, 公认的技术知识是, 活性成分的水溶解性越好, 能够加入到小丸中的活性成分的量越低(J. M. Newton 等人, Pharm. Research, 509-514 (1998); P. H. Harrison, J. Pharm. Pharmacol., 37, 686-691(1985)。因此, 就水溶解度为 0.3 g/ml 的易溶于水的活性成分而论, 通常只有活性成分含量最高 60(重量)%的颗粒能够较好地采用含水湿润挤出法制备。

发明内容

因此, 本发明的目的是提供含有水溶性度非常高的 (即水溶解度 ≥ 0.5 g/ml, 优选 ≥ 1 g/ml) 药物成分的小丸, 这种小丸是通过用水湿润挤出法制备的, 而有利的是, 这种小丸不但具有一定的粒度和非常良好的圆度, 而且具有比较窄的粒度范围。

这个目的通过本发明含有水溶解度 ≥ 0.5 g/ml 的药物活性成分 ≥ 50 (重量)%的小丸的制作方法达到了, 通过将含有活性成分的混合物与水一起造粒、挤出、制成圆形并干燥湿润的小丸, 其特征在于, 含有活性成分的混合物的组成为:

A) 至少 50(重量)%, 优选至少 65(重量)%的至少一种水溶解度 > 0.5 g/ml, 优选 > 1 g/ml 的活性成分, 和

B) 最多 50(重量)%, 优选最多 35(重量)%的以下混合物:

a) 平均粒度 15-25 μm 的微晶纤维素(用激光衍射法测定(Malvern Master Sizer)), 和

b) 平均粒度在 10-25 μm 范围内的低取代羟丙基纤维素(用激光衍射法测定),

a): b) 的重量比在 4:6 至 6:4 的范围内, 加入混合物的水量仅到使后者对挤出和球化具有适当塑性的程度。

具体实施方式

采用本发明得方法可以制备含有最高达 90(重量)%的水溶解度极高的活性成分的颗粒, 即水溶解度至少为 0.5 g/ml, 例如盐酸曲马朵(tramadol hydrochloride) (> 3.0 g/ml)、盐酸氯丙嗪(2.5 g/ml)、安乃近-Na(> 1 g/ml)、盐酸苯海拉明(860 mg/ml)。

对于本发明的方法最重要的是所使用的辅助材料, 即微晶纤维素和低取代的羟丙基纤维素有一定的平均粒度并且相互以一定的重量比使用。因此, 必须使

用平均粒度 15-20 μm 的微晶纤维素, 如 Avicel™ PH 105, 或 Emcocel SP 15™, 或者平均粒度在 10-25 μm 范围内的低取代的羟丙基纤维素, 如 1-HPC LH 31™、1-HPC LH 30™ 或 1-HPC LH 41™, 优选粒度 $\leq 20\mu\text{m}$ (例如 1-HPC LH 32™、1-HPC LH 30™ 或 1-HPC LH 41™), 并且羟丙基的含量为 10-13(重量)%(1-HPC 5 LH 31™)。

对比试验表明, 迄今为止, 当优选使用的粒度大约 50 μm 的微晶纤维素通过湿润挤出法制备含有非常容易溶于水的活性成分(例如盐酸曲马朵)的颗粒时, 只能以有效产率制备活性成分含量最高 40-45(重量)%的颗粒。当活性成分含量更高时, 得到的是结块或高粉尘含量(取决于水含量)的几乎不呈圆 10 棒形的挤出物(哑铃)。令人惊异的是, 这个缺点通过本发明使用的辅料而成功地克服了。

在含有活性成分的混合物中的这些辅料的比例应该是 10-50(重量)%, 优选 20-30(重量)%, 并且微晶纤维素与低取代羟丙基纤维素的比应该保持为 4:6 至 6:4, 优选 1:1, 特别优选 5.1:4.9。

本领域的技术人员对于这个工艺的其余的条件是熟悉的, 例如取决于挤出物水分含量的球化进程中其持续时间、速度和负荷的调整, 挤出机类型和球化条件的选择。 15

采用本发明的方法制备的小丸原先不具备对所加入的高水溶性活性物质的控释作用。但是, 尽管低取代羟丙基纤维素的高含量导致崩解, 但这些颗粒即便在 20 活性物质释放后和在生理学释放介质中停留几个小时, 也不出现分崩解。因此它们是用功能性包衣(例如具有控释作用的包衣和/或抗胃液的包衣)包覆的理想基质。也可以将包衣小丸模压制成快速崩解的片剂, 多半与未包衣小丸一起作为初始剂量。这种配方的优点在于尽管活性成分的水溶性高也可以加入高含量的活性物质。由于这个原因, 高剂量加入的活性成分可以以小胶囊或片剂的形式给药, 25 它们通常是病人更喜欢采用的形式。

因此本发明也提供具有控释作用的包衣和/或抗胃液包衣的小丸的制备方法, 通过给根据本发明制备的小丸在制成后提供合适的包衣, 可任选地模压制成片剂或封装在胶囊里。

本领域的技术人员知道的所有药物学安全的包衣材料都适合作为包衣材料 30 使用。优选使用天然的、任选改性的或合成的聚合物作为包衣材料。这些聚合

物是，例如，纤维素醚或丙烯酸树脂。最优选不溶于水或在水中溶胀的纤维素衍生物，例如烷基纤维素，优选乙基纤维素，或水不溶性丙烯酸树脂，如聚(甲基)丙烯酸和/或其衍生物，例如其盐、酰胺或酯。不溶于水的蜡也能够作为包衣材料使用。

- 5 这些材料从现有技术中已经知道，例如 Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, “Überzogene Arzneiformen”, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998, page 69 ff. , 这里引证作为参考。

除了水不溶性聚合物和蜡之外，为了调节活性成分的释放速度，伴随物也可以由优选最高达 30(重量)% 最好是没有控释作用的水溶性的聚合物与可选择的公知
10 的增塑剂一起构成，其中聚合物例如，聚乙烯吡咯烷酮或水溶性纤维素衍生物，例如羟乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。

含有活性成分的配方除了有控释作用的包衣外还可以包覆另外的包衣。

在这种结构中，例如，由不同于有控释作用的包衣材料组成的这样一种包衣能够作为没有控释作用的隔离层包覆到基质的表面上。

- 15 对于这种隔离层，适用的包衣材料优选纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯或甚至是天然聚合物材料。

也可以使这个另外的包衣—优选在有控释作用的包衣外—在基质的活性成分之外，或在与其它活性成分不同的一种活性成分外，这种活性成分通过这层包衣在口服给药后可以不受控地释放。借助于这种多层的包衣，在投给这种制
20 剂后，能够非常迅速地获得初始剂量以用于初始治疗，通过随后活性成分的控释给药可以保持活性成分的水平。与此相适的包衣材料是与初始活性成分结合时药理学安全的材料，如纤维素醚、聚乙烯吡咯烷酮或聚丙烯酸酯。但是除了提供基础活性成分或与之不同的药理学活性成分之外，还可以提供没有控释作用的包衣。

- 25 此外，除了有控释作用的包衣，小丸也可以有其溶解度由 pH 决定的其它包衣。这样，例如可以保证一种制剂的小丸的至少一部分在通过胃道时不释放并且保证活性成分首先在肠道释放。

实施例

实施例 1

- 30 活性成分含量 55(重量)%的盐酸曲马朵小丸的制备

平均粒度 20 μm 的微晶纤维素 (Avicel PH 105)	1150 g
平均粒度 20 μm 的低取代羟丙基纤维素((1-HPC LH 31)	1100 g
盐酸曲马朵	2750 g

活性成分和辅料首先在 Diosna P25 制粒机中混合 10 分钟然后与 2100 g 纯化水一起制粒 10 分钟。湿润的颗粒材料用挤出机(型号 NICA E140, 模具 $1 \times 2 \text{ mm}$) 挤出, 然后在制球机(型号 NICA S450)中以 900 min^{-1} 的速度滚转 10 分钟, 每次加料 3 kg。湿润的小丸在 45°C 在烘干炉中干燥一整夜然后包装。

- 5 用 100 g 小丸在振动筛塔(Fritsch 公司)进行 10 分钟的筛析, 筛析网的网眼尺寸是 630 至 2000 μm 。每个筛网上的剩余物通过称量确定, 各种筛筛过的重量以全部试样的重量%记录。每一次记录的份额是 $n=3$ 筛析的结果。

过筛的份额 (μm)	重量%
< 800	3
800 ~ 1250	94
1250 ~ 1400	3

粒度 800 至 1250 μm 的圆形小丸的产率是 94 %。

实施例 2

- 10 活性成分含量 70(重量)%盐酸曲马朵小丸的制备

平均粒度 20 μm 的微晶纤维素(Avicel PH 105)	77.5 g
平均粒度 20 μm 的低取代羟丙基纤维素((1-HPC LH 31)	72.5 g
盐酸曲马朵	350.0 g

小丸以与实施例 1 相同的方式制备, 只是粉料的混合与制粒是用 108 g 纯化水在 kenwood Chef 混合器中进行。试样用 $1.2 \times 2.4 \text{ mm}$ 模具挤出并球化, 球化机的装料是大约 600 g。小丸的筛析如实施例 1 一样进行。

过筛的份额 (μm)	重量%
< 1000	1
1000 ~ 1600	98
1600 ~ 2000	1

粒度 1000 至 1600 μm 的圆形小丸的产率是 98 %。

- 15 实施例 3

活性成分含量 90(重量)%盐酸曲马朵小丸的制备

平均粒度 15 μm 的微晶纤维素 (Emcocel sp 15)	27.5 g
平均粒度 20 μm 的低取代羟丙基纤维素((1-HPC LH 31)	22.5 g
盐酸曲马朵	450 g

制粒用 70 g 纯化水进行, 此外小丸如实施例 2 一样制备和试验。

过筛的份额 (μm)	重量%
< 1000	2
1000 ~ 1600	90
1600 ~ 2000	8

粒度 1000 至 1600 μm 的圆形小丸的产率是 90 %。

实施例 4

活性成分含量 80(重量)% 安乃近一钠小丸的制备

平均粒度 20 μm 的微晶纤维素(Avicel PH 105)	100.0 g
平均粒度 10 μm 的低取代羟丙基纤维素((1-HPC LH 41)	100.0g
安乃近一钠	800.0g

- 5 制粒用 200 g 纯化水进行; 挤出用 1×2 mm 模具, 球化机的装料是 1200 g。此外小丸如实施例 2 一样制备和试验。

过筛的份额 (μm)	重量%
< 800	2
800 ~ 1250	95
1200 ~ 2000	3

粒度 800 至 1250 μm 的圆形小丸的产率是 95 %。