

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/20

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199572.9

[43]公开日 1999 年 12 月 1 日

[11]公开号 CN 1237103A

[22]申请日 97.8.21 [21]申请号 97199572.9
[30]优先权
[32]96.9.3 [33]DE [31]19635676.8
[86]国际申请 PCT/EP97/04550 97.8.21
[87]国际公布 WO98/09616 德 98.3.12
[85]进入国家阶段日期 99.5.4
[71]申请人 BASF 公司
地址 联邦德国路德维希港
[72]发明人 J·布赖滕巴赫 H·鲍姆加特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邵 红 吴大建

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 固体的发泡的含活性成分的制剂
[57]摘要

基于热塑性可加工聚合物的固体的发泡的含活性成分的制剂,通过挤出含活性成分的一种或多种聚合物的熔融物,随后充入挥发性的、生理可接受的发泡剂,然后发泡获得。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种固体的部分或完全泡沫化的活性成分制剂,它含有至少一种热塑性聚合物。

2. 权利要求 1 的活性成分制剂,它含有 N-乙烯基吡咯烷酮均聚物或共聚物作为热塑性聚合物。

3. 权利要求 1 或 2 的活性成分制剂,它含有的活性成分选自布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、乙酰水杨酸、戊脉安、对乙酰氨基酚、硝苯吡啶、咖啡因、卡托普利和维生素或两种或多种这些活性成分的混合物。

4. 一种生产权利要求 1-3 任一项的活性成分制剂的方法,其特征在于,挤出含一种或多种活性成分和至少一种热塑性聚合物以及挥发性生理可接受的发泡剂的熔融物,使发泡的挤出物成型为所需的活性成分制剂。

5. 一种生产权利要求 1-3 任一项的活性成分制剂的方法,其特征在于,共挤出至少两种熔融物,所述至少两种熔融物中均含有热塑性聚合物,并且至少一种熔融物中含有一种或多种活性成分,以及至少一种熔融物中含有生理可接受的发泡剂,随后使发泡的挤出物成型为所需的活性成分制剂。

6. 一种生产权利要求 1-3 任一项的活性成分制剂的方法,其特征在于,挤出含一种或多种活性成分和至少一种热塑性粘合剂的熔融物,随后使仍具塑性的熔融物成型,在加压下往固体活性成分制剂中充入挥发性的、生理可接受的发泡剂,然后发泡。

7. 采用权利要求 4 的方法获得的活性成分制剂。

8. 采用权利要求 5 的方法获得的活性成分制剂。

9. 采用权利要求 6 的方法获得的活性成分制剂。

说明书

固体的发泡的含活性成分的制剂

5 本发明涉及基于热塑性可加工聚合物的固体的部分或完全泡沫化的活性成分制剂。

本发明还涉及生产该类活性成分制剂的方法。

通常已知泡沫塑料可通过挤出含挥发性发泡剂的熔融物来制备。

10 还已知，例如 EP-A 240904 通过挤出含活性成分的聚合物熔融物并随后成型来制备固体药物形式。

原则上，快速释放的药物形式可通过采用不溶的、但可溶胀的并导致药物形式快速崩解的崩解剂获得。

15 快速释放还可利用通过用相对低分子量的水溶性热塑性聚合物作为基质聚合物的熔融物挤出生成的药物形式获得。然而，该种形式的缺点是这类聚合物的使用常会给最终药物形式的贮存稳定性带来问题。

本发明的一个目的是寻找可采用有经济吸引力的熔融挤出方法获得的含活性成分的制剂，该制剂允许活性成分的控制释放。

20 我们发现该目的通过开头所定义的活性成分形式得以实现。我们还发现了生产这类活性成分形式的方法。

本发明的固体的发泡的含活性成分的制剂可包含所有的在加工条件下均可掺入聚合物熔融物中而不会被分解的物质做为活性成分。

适宜的活性成分实例是：

25 醋丁洛尔、乙酰半胱氨酸、乙酰水杨酸、阿昔洛韦、阿普唑仑、白蛋白、阿法骨化醇、尿囊素、别嘌醇、氨溴索、阿米卡星、阿米洛利、氨基乙酸、胺碘酮、阿米替林、氯氯地平、阿莫西林、氯苄青霉素、抗坏血酸、阿司帕坦、阿司咪唑、阿替洛尔、azematacin、氯地米松 (beclometasone)、苄丝肼 (benscrazide)、苯扎氢氧化铵、苯
30 佐卡因、苯甲酸、倍他米松、苯扎贝特、生物素、比哌立登、比索洛尔、溴西洋、溴己新、溴隐亭、布地奈德、丁苯羟酸、丁洛地尔、丁螺环酮、咖啡因、樟脑、卡托普利、卡马西平、卡比多巴、卡铂、头

- 孢克洛(cefachlor)、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢克肟、
 头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、洗比太、氯苯
 那敏、氯噻酮、胆碱、环孢素、西司他丁、西咪替丁、环丙氟哌酸、
 5 西沙比利、顺铂、克红霉素、克拉维酸、clomibramine、氯硝西泮、
 可乐定、克霉唑、氯氮平、可待因、考来烯胺、色甘酸、氟钴胺、环
 丙孕酮、去氧孕烯、地塞米松、右泛醇、右美沙芬、右丙氧芬、安定、
 双氯芬酸、地高辛、二氢可待因、二氢麦角胺、硫氮卓酮、苯海拉明、
 双嘧达莫、安乃近、丙吡胺、多潘立酮、多巴胺、doxocycline、依
 10 那普利、恩氟沙星、麻黄碱、肾上腺素、骨化醇、麦角胺、红霉素、
 雌二醇、炔雌醇、依托泊甙、桉叶 Globulus、法莫替丁、非洛地平、
 非诺贝特、非诺特罗、芬太尼、黄素单核苷酸、氟康唑、氟桂利嗪、
 氟尿嘧啶、氟西汀、氟比洛芬、氟他胺、呋塞米、吉非贝齐、庆大霉
 素、银杏 Biloba、愈创甘油醚、氟哌啶醇、肝素、透明质酸、氢氯噻
 15 嗪、氢可酮、氢化可的松、氢吗啡酮、羟基四环素、异丙托溴氧化铵、
 布洛芬、亚胺培南、吲哚美辛、碘海醇、碘帕醇、二硝酸异山梨醇酯、
 一硝酸异山梨醇酯、异维 A 酸、kethoifen、酮康唑、酮洛芬、酮洛
 酸、labetalon、乳果糖、卵磷脂、左卡尼汀、左旋多巴、左谷酰胺、
 左炔诺孕酮、左甲状腺素、利多卡因、脂肪酶、赖诺普利、洛哌丁胺、
 劳拉西泮、洛伐他汀、甲羟孕酮、薄荷醇、甲氧蝶呤、甲基多巴、甲
 20 泼尼龙、甲氧氯普胺、美托洛尔、咪康唑、咪达唑仑、米诺环素、米
 诺地尔、米索前列醇、吗啡、多种维生素和矿物质、nystatin、N-甲
 基麻黄碱、萘呋胺、萘普生、新霉素、尼卡地平、尼麦角林、烟酰胺、
 烟碱、烟酸、硝苯吡啶、尼莫地平、尼群地平、尼唑替丁、炔诺酮、
 诺氟沙星、炔诺孕酮、去甲替林、氧氟沙星、奥美拉唑、昂丹司琼、
 25 胰酶、泛醇、泮托帕唑、泛酸(pantothenic acid)、对乙酰氨基酚、
 青霉素 G、青霉素 V、苯巴比妥、phenoxifylline、苯福林、苯丙醇
 胺、苯妥英、吡罗昔康、多粘菌素 B、聚维酮-碘、普伐他汀、普拉西
 泮、哌唑嗪、泼尼松、丙谷美辛、普罗帕酮、普萘洛尔、假麻黄碱、
 吡多辛、奎尼丁、雷米普利、雷尼替丁、利血平、维生素 A、核黄素、
 30 利福平、卢丁、糖精、沙丁胺醇、salcatonin、水杨酸、西伐他汀、
 生长激素、索他洛尔、罗内酯、硫酸铝、舒巴坦、磺胺恶唑、舒比利、
 他莫昔芬、替加氟、替诺昔康、替普瑞酮、特拉唑嗪、特布他林、特

非那定、茶碱、硫胺、thiaprophenic acid、维 A 酸、曲安萘德、氨苯蝶啶、甲氧苄啶、曲克卢丁、尿嘧啶、丙戊酸、万古霉素、戊脉安、维生素 E、volinic acid、齐多夫定、佐替平。

5 维生素也可按照本发明进行配制。对此包括 A 族维生素、B 族维生素，其中除 B1、B2、B6、B12 以及、烟酸和烟酰胺外，还包括具有维生素 B 特性的化合物，例如腺嘌呤、胆碱、泛酸、生物素、一磷酸腺苷、叶酸、乳清酸、洋加酸、卡尼汀、对氨基苯甲酸、肌醇和 α -硫辛酸。另外还包括 C 族、D 族、E 族、F 族、H 族、I 和 J 族以及 K 族和 P 族的维生素。

10 依据本发明，特别优选的活性成分是布洛芬、乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚、氨替比林、氟比洛芬、卡托普利、硝苯吡啶、乙酰半胱氨酸、萘呋胺、戊脉安和咪塞米。

其他适宜的活性成分是谷物保护试剂、其他杀生剂或兽药。

15 依据本发明，用作聚合物基质的适宜的热塑性可加工聚合物是非晶态的热塑性聚合物。

特别适宜的聚合物是水溶性的、热塑性可加工的 N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物或者这类聚合物的混合物。通常这类聚合物的玻璃态化温度在 80-190，优选在 90-170℃ 范围内。适宜的均聚物的实例是 Fikentscher K 值在 10-30 范围内的聚合物。适宜的共聚物
20 可包含作为共聚单体的不饱和羧酸，如甲基丙烯酸、巴豆酸、马来酸、衣康酸和它们与具有 1-12，优选 1-8 个碳原子的醇的酯，还有羟乙基或羟丙基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰胺、马来酸和衣康酸的酸酐和半酯(优选仅在聚合后形成的半酯)或乙烯基单体，如
25 N-乙烯基己内酰胺、乙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯和丙酸乙烯酯或所述共聚单体的混合物。适宜的实例是 N-乙烯基吡咯烷酮、乙酸乙烯酯和丙酸乙烯酯的三元共聚物。

30 优选的共聚单体是丙烯酸，尤其优选乙烯基乙酸酯。共聚单体的含量可为 20-70% (重量)。依据本发明，特别优选的是那些由 60% (重量) 的 N-乙烯基吡咯烷酮和 40% (重量) 的乙酸乙烯酯获得的共聚物。

适宜的聚合物实例还有氯乙烯、聚乙烯醇、聚苯乙烯、聚酯 (poly...rates)、聚羟基丁酸酯的均聚物或共聚物以及乙烯和乙烯基



乙酸酯的共聚物。

活性成分制剂还可包含淀粉、降解的淀粉、酪蛋白、果胶、壳多糖、脱乙酰壳多糖、明胶或虫胶作为基质成分，它们可在熔融物中添加常用增塑剂的条件下进行加工。

- 5 依据本发明，制剂中还可含有重量可高达约 50% 的常规药物辅助物质，如填充剂、润滑剂、脱模剂、流动调节剂、增塑剂、颜料和稳定剂。这些和下文所述的含量均是基于制剂的总重量(= 100%)。

填充剂的实例可列举镁、铝、硅和钛的氧化物、乳糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇、季戊四醇及其衍生物，填充剂的量是约 0.02 - 50，
10 优选 0.2 - 20% (重量)。

流动调节剂的实例可列举长链脂肪酸，如 C_{12} 、 C_{14} 、 C_{16} 和 C_{18} 脂肪酸的单、二或三甘油酯；蜡，如巴西棕榈蜡和卵磷脂，其量是约 0.1 - 30，优选 0.1 - 5% (重量)。

- 除低分子量的聚氧化亚烷基，如聚乙二醇、聚丙二醇和聚乙/丙
15 二醇以外，增塑剂的实例还可列举多元醇，如丙二醇、甘油、季戊四醇和山梨醇，以及二乙基硫代琥珀酸钠、甘油的单、二和三乙酸酯以及聚乙二醇的硬脂酸酯。增塑剂的量在约 0.5 - 15%，优选在 0.5 - 5% (重量)。

- 20 润滑剂的实例可列举硬脂酸铝或硬脂酸钙、以及滑石和聚硅氧烷，其量为约 0.1 - 5，优选为 0.1 - 3% (重量)。

稳定剂的实例可列举光稳定剂、抗氧剂、自由基清除剂和抗微生物的稳定剂，其量优选为约 0.01 - 0.05% (重量)。

- 25 为生产本发明的制剂，可将活性成分预先与聚合物混合，随后挤出或者在挤出过程中将活性成分计量加入到含发泡剂的聚合物熔融物中。

制剂中各种成分的比例可在较宽范围内变化。根据活性成分的有效剂量和释放速率，活性成分的量可为活性成分制剂重量的 0.1 - 90%。聚合物的量可为 10 - 99.9% (重量)。此外，还可含有 0 - 50% (重量) 的一种或多种辅助物质。

- 30 本发明的完全泡沫化的活性成分制剂优选通过挤出熔融物生产，除一种或多种活性成分外，熔融物中还含有一种或多种热塑性可加工聚合物，并且如果需要还含有常规的辅助物质，熔融物还充有挥



固体的完全泡沫化的活性成分制剂通常的密度在 200 - 1000 g/l, 优选在 200 - 800 g/l.

5 本发明方法的另一种实施方案涉及通过共挤出生产含活性成分的部分或完全泡沫化的多层剂型的方法。该剂型包含至少两种组合物, 所述至少两种组合物中都至少含有一种所述的热塑性粘合剂, 其中至少一种组合物含有活性成分并且至少一种组合物以上述方式填充有气态的生理可接受的发泡剂, 将这两种组合物共同挤出并随后成型为所需剂型。

10 在共挤出之前, 分别制备活性成分剂型的各层组合物。为此, 在先前描述的各种方法的条件下, 在独立的挤出机中加工各自的原料, 得到含活性成分的熔融物。在这种情况下, 也可在对于各层特定原料而言最佳的条件下进行操作。可以例如对各层选择不同的操作温度。各组合物例如也可填充入不同量的发泡剂, 这样可生产发泡程度不同的各层。

15 将各挤出机中的熔融或塑性组合物加入公用的共挤出塑模中, 成形并挤出。共挤出塑模的形状取决于所需的活性成分形式。例如称为宽缝塑模的, 带有平直出口缝的塑模, 和具有环形缝隙状出口截面塑模是适宜的。喷嘴的设计取决于使用的聚合物粘合剂和所需的形状。

20 从共挤出塑模中挤出后, 将其成型为所需的活性成分剂型或药物剂型。在该阶段, 可根据共挤出塑模和成型方式生产各种形状的产品。例如, 可由从宽缝塑模中挤出的并且特别地具有两或三层的挤出物通过如冲压或切割例如用炽热的线切割来生产开放的多层片剂。或者, 开放的多层片剂可通过具有环形缝状出口截面的塑模采用热切方法分开, 即通过立即切割或切削刚从喷嘴中出来的挤出物, 或者优选
25 采用冷切割方法分开, 即至少在部分冷却后切割或切削挤出物。

30 封闭的活性成分形式, 即其中含活性成分的层完全被不含活性成分的层所包封的形式尤其可通过具有环形缝状出口截面的塑模处理在适宜的压辊装置(例如在附图 1 和附图 2 中所示的)中的挤出物获得, 这将在下面的实施例中加以解释。在这种情况下, 如果在外层冷却后, 在进入辊压装置中时多层片的内层仍能塑性变形是有益的。用这种方法可生产尤其是片剂, 优选椭圆形片剂, 包衣片剂、锭剂和丸剂。



在另一种变换的方法中，含活性成分的泡沫化剂型可以这样的方式制备：挤出除含有一种或多种活性成分外还含有至少一种热塑性粘合剂的熔融物，随后将仍具有塑性的熔融物成型，然后在压力下往含活性成分的固体中充入上述的气态发泡剂，例如在常规的加压釜中在
5 10-300 巴，优选在 50-200 巴的压力下填充，随后发泡。一旦气压解除，填充的剂型就发泡为部分或完全泡沫化的形式。

泡沫化的程度取决于填充的时间，并是可任意调节的。该实施方案优选适于生产部分泡沫化的剂型，它具有泡沫化外壳和未泡沫化的内核，这样显示了阶段化的释放特性。

10 泡沫化形式可以具有常规的允许活性成分渗透的包衣，这样可以简单的方式获得漂浮剂型。这类漂浮剂型可用于药学、兽药或农业产品，例如缓慢沉降的鱼食方面。

根据本发明获得的固体的泡沫化的活性成分制剂，它含有均匀分散在聚合物基质中的活性成分，溶解非常快速，因此可使活性成分快
15 速释放。该泡沫化的活性成分制剂可采用本发明的方法以简单和经济的方式获得。通过发泡剂的粘度降低作用，挤出可在明显低于不加发泡剂时的温度下进行是有利的这样活性成分可承受较低的热负荷。

实施例 1

20 将 20% (重量) 的布洛芬和 80% (重量) K 值为 30 的聚合物 (由 60% (重量) N-乙烯基吡咯烷酮和 40% (重量) 乙酸乙烯酯制备的) 在双螺旋挤出机中于 150℃ 熔融并在 100 巴的挤出机内部压力下往挤出机中充入二氧化碳，这样有 4% (重量) 的二氧化碳溶于熔融物中。在单螺旋挤出机中使带有发泡剂的熔融物冷却到 80℃，并挤出。挤出物在进
25 入大气压环境的同时冷却到室温，得到固体的发泡的含活性成分的制剂。经显微镜肉眼观察，含活性成分的泡沫在水中的溶解速率比在无发泡剂存在下通过挤压获得的相应压制的活性成分快 30 倍。

实施例 2

30 将 26% (重量) 的布洛芬和 74% (重量) K 值为 30 的共聚物 (由 60% (重量) N-乙烯基吡咯烷酮和 40% (重量) 乙酸乙烯酯制成) 在双螺旋挤出机中于 150℃ 熔融并挤出。采用 EPA 240906 描述的方法使仍具

热塑性的挤出物形成为重 650mg 的椭圆形片剂,随后在高压釜中于 40℃和 100 巴的二氧化碳压力下填充 4 小时,然后解除压力使其冷却到室温。用 USP XII 浆式装置测定释放速率。30 分钟后,有 85% 的活性成分释放。与此相比,以类似的但无填充和泡沫化步骤的方法制备的椭圆形片剂在 30 分钟后仅释放了 40% 的活性成分。