

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/52

A61K 9/16 A61K 9/50

A61P 31/14 A61P 31/18



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01807440.5

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1187052C

[22] 申请日 2001.3.29 [21] 申请号 01807440.5

[30] 优先权

[32] 2000. 3.30 [33] US [31] 60/193,588

[86] 国际申请 PCT/US2001/010078 2001.3.29

[87] 国际公布 WO2001/074329 英 2001.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.28

[71] 专利权人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·阿布拉默维茨

D·M·奥当诺胡伊

N·B·贾恩

审查员 卫 军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 杨丽琴

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 含有司他夫定 (stavudine) 的持续释放微球

[57] 摘要

提供了司他夫定 (stavudine) 的持续释放剂型, 包含通过挤出 - 成球而制成的并且包覆有密封涂层的微球, 这种微球还包覆有改性释放涂层。含有这种微球的硬明胶胶囊可以在大约 24 小时内提供司他夫定的血液水平。微球由司他夫定、成球剂、适当的稀释剂和稳定化用量的硬脂酸镁通过干混制备。与其它类似药物添加剂相比, 发现硬脂酸镁可以使司他夫定稳定, 防止司他夫定在挤出 - 成球过程中必需的有限量水的存在下水解而导致降解。本发明也包括硬明胶胶囊, 此胶囊中除了司他夫定的微球外, 还含有用于治疗逆转录病毒感染的其它治疗剂的微球。

ISSN 1008-4274

1. 挤出-成球的微球，它包含司他夫定、成球剂、和基于其中存在的司他夫定重量的 0.5 重量% ~ 3.0 重量% 的硬脂酸镁。
2. 权利要求 1 的微球，含有 1.4 重量% ~ 1.7 重量% 硬脂酸镁，
5 基于其中存在的司他夫定的重量。
3. 权利要求 1 的微球，其中成球剂选自微晶纤维素、羧甲基纤维素钠和玉米淀粉。
4. 权利要求 3 的微球，其中成球剂是微晶纤维素。
5. 权利要求 1 的微球，进一步含有一种稀释剂。
- 10 6. 权利要求 5 的微球，其中所述稀释剂选自乳糖、磷酸二钙、甘露醇和玉米淀粉。
7. 权利要求 1 的微球，进一步含有一种密封涂层和一种改性释放涂层。
8. 权利要求 7 的微球，其中所述密封涂层含有成膜剂和抗粘剂，
15 所述改性释放涂层含有聚合物阻透材料和增塑剂。
9. 权利要求 8 的微球，其中成膜剂选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。
10. 权利要求 8 的微球，其中抗粘剂选自滑石粉、微晶纤维素和硬脂酸镁。
- 20 11. 权利要求 8 的微球，其中聚合物阻透材料含有聚甲基丙烯酸酯。
12. 权利要求 8 的微球，其中聚合物阻透材料含有乙基纤维素。
13. 权利要求 8 的微球，其中增塑剂含有酰化单甘油酯。
14. 权利要求 1 的微球，包含：
25 a) 司他夫定；
b) 一种成球剂；
c) 一种稀释剂；
d) 基于其中存在的司他夫定重量的 0.5 重量% ~ 3.0 重量% 的硬脂酸镁；
30 e) 一种密封涂层；和
f) 一种改性释放涂层。
15. 权利要求 14 的微球，含有 33 重量% ~ 67 重量% 司他夫定，

基于所述微球的重量。

16. 权利要求 14 的微球，其中成球剂选自微晶纤维素、羧甲基纤维素钠和玉米淀粉。

5 17. 权利要求 14 的微球，其中稀释剂选自乳糖、磷酸二钙、甘露醇和玉米淀粉。

18. 权利要求 14 的微球，其中
成球剂是微晶纤维素；稀释剂是乳糖；
密封涂层含有成膜剂和抗粘剂；和
改性释放涂层含有聚合物阻透材料和增塑剂。

10 19. 权利要求 18 的微球，其中所述成膜剂是羟丙基甲基纤维素，所述抗粘剂是滑石粉，所述聚合物阻透材料是乙基纤维素，所述增塑剂含有蒸馏的乙酰化单甘油酯。

20. 包含硬明胶胶囊的药物剂型，含有权利要求 1、14 或 18 之一所述的微球，以在 24 小时内提供有效剂量的司他夫定。

15 21. 权利要求 20 的药物剂型，其中所述胶囊还含有另外的微球，这种微球含有至少一种用于治疗逆转录病毒感染的其它药物，以在 24 小时内，提供所述至少一种其它药物的血液水平。

22. 权利要求 21 的药物剂型，其中所述其它药物选自二脱氧肌苷、
[3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双(1, 1-二甲基乙基)-8-羟基-4, 11-
20 二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-2, 3, 6, 10, 13-五
氮杂双十四烷二酸二甲酯、indinavir 和 lodenosine。

23. 权利要求 22 的药物剂型，其中所述至少一种其它药物是二脱氧肌苷。

24. 权利要求 22 的药物剂型，其中所述其它药物包含：

25 (a) [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双(1, 1-二甲基乙基)-8-羟基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-
2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯；和

(b) 选自二脱氧肌苷和 [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双(1, 1-二
30 甲基乙基)-8-羟基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯的一种任选药物。

25. 权利要求 1、14 或 18 之一所述的微球在制备用于治疗逆转录病毒感染的包含硬明胶胶囊的药物剂型中的用途。

26. 权利要求 25 的用途, 其中所述胶囊含有额外的微球, 这种微球含有至少一种用于治疗逆转录病毒感染的其它药物, 以提供在 24 小时内, 用所述至少一种其它药物的治疗。

27. 权利要求 26 的用途, 其中所述至少一种其它药物选自二脱氧肌苷和 [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双(1, 1-二甲基乙基)-8-羟基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯、indinavir 和 lodenosine。

28. 权利要求 27 的用途, 其中所述其它药物至少是二脱氧肌苷和 [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双(1, 1-二甲基乙基)-8-羟基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯之一。

29. 权利要求 27 的用途, 其中所述其它药物是二脱氧肌苷。

30. 一种制备含司他夫定的微球的方法, 包括:

(a) 由司他夫定、成球剂、基于其中存在的司他夫定重量的 0.5 重量 % - 3.0 重量 % 硬脂酸镁、和水制备湿物料, 其中水的用量足以形成适合挤出的湿物料;

(b) 将所述物料挤出以形成挤出物;

(c) 将所述挤出物成球, 以形成微球; 和

(d) 干燥所述微球。

31. 权利要求 30 的方法, 进一步包括在所述微球上形成密封涂层和在所述密封涂层上形成改性释放涂层的步骤。

32. 权利要求 30 的方法, 其中所述湿物料进一步包括稀释剂。

33. 权利要求 31 的方法, 其中所述成球剂是微晶纤维素, 所述稀释剂是乳糖, 所述密封涂层含有成膜剂和抗粘剂, 所述改性释放涂层含有聚合物阻透材料和增塑剂。

34. 权利要求 30 的方法, 进一步包括在制备湿物料之前将司他夫定、成球剂、和硬脂酸镁混合的步骤。

35. 权利要求 30 的方法, 进一步包括在制备湿物料之前将司他夫定、成球剂、稀释剂和硬脂酸镁混合的步骤。

含有司他夫定 (stavudine) 的持续释放微球

发明背景

5 司他夫定 (stavudine) (3'-脱氧胸苷-2'-烯 (3'-脱氧-2', 3'-二脱氢胸苷) 被美国食品与药品管理局批准用于治疗逆转录病毒感染的患者。这种化合物是一种核酸逆转录酶抑制剂, 它的制备方法已被公开在, 例如 1990 年 12 月 18 日授权的美国专利 4,978,655 中。已经知道司他夫定对治疗逆转录病毒引起的感染是有效的, 例如鼠白血病病毒和人免疫缺陷病毒, 即 HIV; HTLVIII/LAV 病毒 (艾滋病病毒)。
10 司他夫定一问世就取得了可观的商业成功。

在治疗 HIV 感染中, 普通的治疗方法是患者要服用组合药物。因此患者通常每天要承受很大的药物负担, 在每天的药物负担中减少甚至一个药丸对这些患者群体来说可能就会受到极大欢迎。最终, 降低
15 药物负担可以导致增加患者对 HIV 治疗方案的依存性, 对于可以采用一日一剂的药物尤其如此。日服一次药剂是重要的, 由于它可以增加患者服药的自觉性、改善并保持药物的血液水平、安全性和患者的方便性, 因此患者愿意接受。

在 γ 闪烁显像研究中已经发现司他夫定在直肠中具有好的吸收, 在结肠中的吸收大约是在小肠中的二分之一。最佳的药剂应被设计成 4
20 小时内释放大约 40% 司他夫定, 其余在后面的 12-20 小时内释放。因此 100 毫克司他夫定持续剂型应被设计成与商品化 40 毫克的一日服两次的瞬时释放胶囊具有相同的生物利用度。因此如果开发出适当的持续释放剂型, 那么本领域的技术人员将很重视司他夫定可作为日服一
25 次药剂使用。在制备适当的司他夫定持续释放剂型时, 一个难题是司他夫定对潮气的敏感性, 这会引起司他夫定水解, 主要产生胸腺嘧啶。这种潮气的敏感性对于商业化司他夫定非持续释放剂型不是难题, 这是由于司他夫定是填充到硬明胶胶囊中的干燥颗粒。但是传统的持续释放剂型需要不同方法的组合步骤, 典型地包括涉及水介质的颗粒化
30 步骤。因此对潮气敏感的药物如司他夫定, 在尝试配制它们时会存在极大的挑战。根据本发明已经发现了一种方法, 其中使用传统的技术, 成功地将司他夫定复合成持续释放的药剂, 并且没有明显的由于水解

导致的药效损失。

发明概述

提供了通过传统的挤出/成球技术制备的含司他夫定的稳定微球。这种微球适合于制备能够一次服药即可提供24小时的司他夫定血液水平的持续释放剂型。根据本发明，这种微球制剂的新颖性在于在干燥的混合物中包括一定量的足以稳定司他夫定的硬脂酸镁，使司他夫定在后面形成微球的加工期间不水解。药剂中司他夫定的水解表现为药效损失和由其形成的微球变色，即根据本发明形成的微球保持白色，而用其它类似的传统方法制备的微球变成黄色到棕色。微球首先被密封包覆，然后用聚合物阻透材料的改性释放涂层如乙基纤维素和适当的增塑剂包覆，这是为了提供司他夫定随时间的释放，以致微球将在大约24小时内提供司他夫定的血液水平，将适当量的这种微球装入传统的硬明胶胶囊中，含有对逆转录病毒有活性的其它化合物的类似微球也可以装入这种胶囊中，从而在大约24小时内提供持续的组合治疗。

发明详述

对各种传统的持续释放剂型研究表明，微球制剂明显地最适合于司他夫定。正如前面所描述的，主要原因之一是为了获得最大的抗逆转录病毒效果，通常治疗AIDS的药物是以组合形式给出的。使用微球可以将两种或多种单独的药物组合成微球，然后将这种微球装入传统的硬明胶胶囊中。这种分离的组合可以避免任何潜在的化合问题，而当试图将这些药物组合成相同的制剂时，可能遇到这个问题。微球受到推崇的另一个原因是由于如前面所述已经发现司他夫定一般是通过GIT（胃肠组织）吸收的，因此，以一种理想的适用于持续释放的形式如微球，药物可以缓慢通过体系。另外，作为被认可的持续或延时释放形式，微球显示出比大剂量剂形如片剂拥有更可重复的GI（胃肠）运输时间。

司他夫定延时释放剂型的基本优势在于，由于服用更少的药剂量，每日一剂可以增加患者服药的主动性。这对于AIDS病药物是尤其重要的，因为治疗的主要目标就是使病毒保持在一个低的或不被检测到的水平。药物如司他夫定的延时释放剂型的进一步优势在于，可以降低由于单个剂量的服用太集中导致的血液药物水平过高而引起的副

作用，本发明中的微球相对于其它持续释放剂型的另外一个优势在于发生药剂崩释的可能性更低，例如，药剂崩释可以由于不注意咀嚼药片基质引起。最后，由于许多 AIDS 病患者经常经历肠胃不适或腹泻，微球是一种优选的剂型，由于它可以更慢地通过小肠和结肠，并因此产生更恒定的血液药物水平，例如，Int. J. Pharm. Vol. 140(8. 30), 229-235 页 (1996) 报道，小药丸与片剂相比在结肠中具有更长的存留时间。

本领域中一般技术人员将会认识到有几种技术可用于形成含有药物的微球，它可被包覆以产生延时释放。在药物上包覆或层合糖衣和通过旋转颗粒化直接制剂是两种传统的技术。但是这两种方法一般都必须和水接触。对于与潮气和热接触后水解相对快的药物例如司他夫定，这将导致其降解。可以采用其它使用非水溶剂的方法，但是这些方法的主要缺点是安全和环境问题。因此，挤出和成球技术明显是可以选择的方法，这是因为在相对较短的时间内可以制造含有高载量药物的微球，最重要的是对于司他夫定而言，与水接触的时间最短。

挤出-成球是一种众所周知的形成药物微球的技术，这种方法基本上包括由本领域公认的成球剂与其它适当的干赋形剂与药物形成混合物，将混合物用有限量的水湿造粒以形成湿润的粉末状物质，粉末状物质用安装有适当筛网的传统挤出机挤出形成分散的挤出物，随后将挤出物转移到成球机中，在成球机中挤出物被切割、成型为分散的球形微球，然后干燥这种微球。成球机是本领域一般技术人员熟知的商品化设备，得到的球状体可以改变尺寸大小和球形程度，这取决于许多因素，如湿粉末中水的含量、成球机中盘子的构造、成球机的速度和操作时间等等。典型地用这种方法制备的球状物最大尺寸是 0.5-1.5mm。根据它们的大小和形状，这些球状物理想地适用于包覆形成持续释放剂型。由于相同的原因，它们也容易装填入传统的空明胶胶囊中。对于潮气敏感性药物如司他夫定，快速连续地进行挤出和成球步骤以使与水接触的时间最少是非常适宜的。

尽管对本领域中一般技术人员而言，已知有许多成球剂可用于通过挤出-成球技术制造微球，但最普通的是微晶纤维素。用于挤出-成球技术的其它成球剂包括羧甲基纤维素钠和玉米淀粉，但是用羧甲基纤维素钠和玉米淀粉制备的微球的质量不如用微晶纤维素制备的微

球。成球剂的功能是给制剂提供可塑性以便加速球形微球的形成，也可以提供粘合性质，这种粘合性可以赋予微球以强度和完整性。在成球技术中，微晶纤维素一般单独用作赋形剂，或可以与适当的稀释剂组合使用，典型的稀释剂如乳糖，更优选的是水合乳糖 NF。微晶纤维素已经商品化，来源丰富，具有不同的级别和物理特性或规格。例如，FMC 公司销售不同级别和类型的微晶纤维素，商标为 Avicel。典型的，有或没有稀释剂如乳糖的微晶纤维素可以用来配制成球用的颗粒，而不需要任何其它传统添加剂如传统的成片润滑剂、流动剂等等。实际上，制造商关于 Avicel 的描述说明这种产品的优点就是可以在没有传统试剂的存在下使用。在挤出-成球中关于使用微晶纤维素和包含微晶纤维素和水凝胶的组合物的描述见于授予 FMC 公司的美国专利 5,725,886。

由于司他夫定在潮气的存在下有水解的趋势，即使使用挤出-成球技术并最少接触水来配制司他夫定持续释放剂型也未被证明是理想的。但是，根据本发明，发现通过在制剂中添加硬脂酸镁成分，司他夫定能够被组合成适合于挤出成球的颗粒而没有任何材料降解。这个出人意料的结果被认为有两个原因：首先，这是由于用来形成颗粒的赋形剂，尤其是微晶纤维素的性质，以及这种技术本身的特征，本领域的每个普通技术人员都不会考虑在制剂中使用传统的成片润滑剂。第二，硬脂酸镁有效地使颗粒中的司他夫定稳定，而其它类似的传统成片润滑剂/加工助剂如滑石和无定型硅凝胶则不会产生这种稳定作用。根据本发明，一般来讲，硬脂酸镁的量是司他夫定重量的大约 0.5 重量%-3.0 重量%，优选约 1.4 重量%-1.7 重量%即足以提供稳定作用。硬脂酸镁的另一个意外优点在于它可以保护微球防止其变成黄到棕色，即由含硬脂酸镁配方制备的微球明显比由不含硬脂酸镁或含有其它传统成片润滑剂的配方制备的微球白。

一般来讲，根据本发明，用挤出-成球法形成的微球中，司他夫定的重量是微球的大约 33 重量%-67 重量%。这一方法的优点在于它使微球含有高的载药量，根据预先计划的治疗目标，制备成的药剂可以含有不同剂量的司他夫定。一般，可以将分别含有司他夫定 37.5mg, 50mg, 75mg 和 100mg 剂量的微球装入一个硬明胶胶囊中。需要量的司他夫定与微晶纤维素、适当的稀释剂如乳糖、优选水合乳糖 NF、和能

起稳定作用量的硬脂酸镁组合，充分混合后，用最少量的水湿造粒来获得所需颗粒。需要稀释剂以得到合理重量的微球以便使用传统的装填设备将微球装填入传统的明胶胶囊中。药物组合领域的普通技术人员应该理解，在制剂中其它类似成分也可以代替优选的乳糖。这些其它稀释剂包括，例如磷酸二钙、甘露醇和玉米淀粉。在传统的共混机中形成颗粒，然后用 Nica、Luwa 或其它传统的挤出设备挤出这种颗粒以形成挤出物，然后挤出物在传统的成球设备（如 Caleva、Nica、Luwa 或其它型号）中加工以将挤出物转化成所需颗粒尺寸范围的微球。例如，本发明中的微球直径大约 0.7-大约 1 毫米。

如此制备的微球可以用适当烘箱中的托盘干燥或用流动床干燥，干燥好的微球用传统的成膜剂如羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）等包覆形成密封涂层，与抗粘剂组合使用以阻止微球在包覆操作期间的聚集。尽管优选滑石粉，但微晶纤维素和硬脂酸镁也可以用作抗粘剂。涂层组合物中成膜剂与抗粘剂的重量比通常是大约 4:1 ~ 2:1，这种密封涂层有助于包住微球并将微球中的司他夫定与改性释放涂层隔开。然后，再用阻透剂或改性释放涂层包覆这种微球，以实现在一定时间内持续溶解和吸收，以便在 24 小时内提供司他夫定的血液水平。典型的改性释放涂层占制备好的微球的约 4 重量% ~ 约 6 重量%。这种改性释放涂层含有聚合物阻透材料和适当的增塑剂。聚合物阻透材料可以是适当的聚甲基丙烯酸酯，但优选商品化的乙基纤维素水性胶乳分散体。合适的商品化乙基纤维素制剂包括，例如来自 Colorcon 公司的 Surelease，它和一种增塑剂组合，以及来自 FMC 公司的 Aquacoat[®]，它一般与一种适当的增塑剂混合。优选的增塑剂包括乙酰化单甘油酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯的混合物等。然后将适量的改性释放涂层包覆的微球装填入适当大小的硬明胶胶囊中。包覆微球中司他夫定的重量通常占约 50 重量% ~ 67 重量%，优选约 55 重量%。

本发明微球的另一个优点在于它们能够在硬明胶胶囊中与用于治疗逆转录病毒感染的其它药物组合，以致用单一剂量即可以在 24 小时内实现组合的血液药物水平。这种组合药物治疗被认为是 AIDS 病治疗的选择之一。这些治疗剂包括，例如，二脱氧肌苷（2'，3'-双脱氧肌苷）和 [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双（1, 1-二甲基乙基）-8-羟

基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6{[4-(2-吡啶基)苯基]甲基}-
 2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯、indinavir、lodenosine
 和其它已经或将要用于治疗逆转录病毒感染的药物。这些药剂可以两
 5 种或三种组合起来用于合适的治疗, 并且可以在适当尺寸的硬明胶胶
 囊中组合。如本发明前面所描述, 将这些抗逆转录病毒的药剂方式组
 合在一起, 以便一天服用一次双胶囊药剂, 即可获得有效的组合药物
 剂量。根据本发明, 配制稳定的司他夫定微球使这种组合疗法成为可
 能, 通过一次服药即可在 24 小时内获得有效的组合药物血液水平。

需要理解的是: 对于本领域中的普通技术人员而言, 在本发明的
 10 实施中, 很明显并且可以很容易地作出不同的其它实施方案和修改,
 而不背离上述本发明的范围和宗旨。因此, 不应理解为后面所附权利
 要求的范围被限制在上述确切说明, 而是权利要求被理解为涵盖了本
 发明的全部专利新颖性特征, 包括相关领域的熟练技术人员认为是其
 等同物的全部特征和实施方案。参考下列实验工作进一步描述本发
 15 明。

实施例 1

持续释放微球由下列制剂制备

成分	Mg\胶囊
球核	
20 司他夫定	37.5
水合乳糖, NF	8.8
微晶纤维素, NF	5.6
硬脂酸镁	0.6
密封涂层	
25 羟丙基甲基纤维素, USP	1.9
滑石粉, USP	0.9
改性释放涂层	
乙基纤维素水性分散体, NF (干重)	2.2
蒸馏的乙酰化单甘油酯	0.9
30 胶囊	
硬明胶胶囊—填充重量	68.4
商品名为 Aquacoat ECD 的乙基纤维素水性分散体 NF, 来自于 FMC	

公司，它含有乙基纤维素，十六醇，十二烷基硫酸钠和水。蒸馏的乙酰化单甘油酯由 Eastman 化学公司生产，它含有蒸馏的乙酰化单甘油酯，丙二醇，没食子酸丙酯和柠檬酸。

核组成成分被充分混合后，与足够的水一起在行星式混合器中捏合形成湿物料。湿物料经过 Nica E140 挤出机形成直径大约 0.8mm 的挤出物。挤出物随后经过 Caleva 成球机形成微球，微球在流动床干燥机中 65℃ 下干燥 2 小时。然后将滑石粉加入羟丙基甲基纤维素水溶液中形成一种悬浮液，通过喷涂这种悬浮液来处理干燥的微球以形成密封涂层。必须同时搅拌这种悬浮液以防滑石粉沉降。随后微球用含有乙基纤维素水性分散体和前述蒸馏的乙酰化单甘油酯增塑剂的阻透涂层包覆，然后在烘箱中固化两小时。将固化的微球填入明胶胶囊中。微球的分析显示，没有由于制备技术中的水解而使司他夫定药效明显损失。

15 实施例 2

按照实施例 1 的方法制备持续释放微球，配方如下：

成分	Mg\胶囊
球核	
司他夫定	100.0
20 水合乳糖，NF	23.3
微晶纤维素，NF	41.7
硬脂酸镁	1.7
密封涂层	
羟丙基甲基纤维素，USP	5.0
25 滑石粉，USP	2.5
改性释放涂层	
乙基纤维素水性分散体，NF（干重）	5.8
蒸馏的乙酰化单甘油酯	2.3
胶囊	
30 硬明胶胶囊—填充重量	182.3

微球的分析显示，这种制备方法，司他夫定的药效没有明显的损失。

实施例 3

将如实施例 1 和实施例 2 所述步骤制备的司他夫定微球与类似的含有抗逆转录病毒药物二脱氧肌苷 (2', 3' -二脱氧肌苷) 和 [3S-(3R*, 8R*, 9R*, 12R*)]-3, 12-双 (1, 1-二甲基乙基) -8-羟基-4, 11-二氧-9-(苯基甲基)-6 {[4-(2-吡啶基) 苯基] 甲基} -2, 3, 6, 10, 13-五氮杂双十四烷二酸二甲酯的微球混合装填入硬明胶胶囊中。后一种微球的配方和制备方法通常如实施例 1 和实施例 2 所述。微球和它们的含量见表 1。每栏中的数值表示相应微球的填充重量, 药量在括号中给出。因此, 对于司他夫定微球给出的第一个值表示填充重量是 61mg, 其中 33mg 是司他夫定, 其余是赋形剂。右面一栏表示药物和赋形剂的总填充重量。

表 1

胶囊尺寸	司他夫定微球 (药量)	二脱氧肌苷微球 (药量)	实施例 3 的微球 (药量)	总填充重量 (mg)
0	61 (33)	178 (133)	249 (133)	488
0	61 (33)	178 (133)	360 (133)	599
1	91 (50)	267 (200)	--	358
0	137 (75)	334 (250)	--	471
0	91 (50)	--	360 (200)	451

实施例 4

根据实施例 1 和实施例 2 的步骤制备微球, 每个例子中都含有 67 重量%的司他夫定和 10 重量%的微晶纤维素, 使用黄度 (ASTM D1925) 和白度 (Berger 59) 识别标准检验含有下列赋形剂的药剂。表 2 给出检验结果。

表 2

赋形剂—重量百分比	黄度	白度
乳糖 22% 滑石粉 1%	17.2	6.5
乳糖 21% 二氧化硅 2%	17.3	5.9
乳糖 20% 二氧化硅 1% 滑石粉 2%	23.5	3.8
乳糖 22% 二氧化硅 1%	12.7	8.2
乳糖 23%	15.6	6.5
乳糖 22% 硬脂酸镁 1%	8.5	11.5

表 2 中的数据清楚地表明用本发明配方制备的微球具有优异的颜色，这种颜色是由白度和黄度的缺乏来测量的。

5

实施例 5

根据实施例 1 和实施例 2 的步骤制备微球，配方中含有 60 重量%的司他夫定、25 重量%的微晶纤维素和 15 重量%的乳糖。根据本发明制备了类似的微球，其中 1 重量%的乳糖由硬脂酸镁代替。密封涂层是 Opadry (Colorcon)，它由羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇组成，改性释放涂层如实施例 1 和实施例 2 所述。在 40℃ 和 75% 相对湿度的对比条件下储存微球。以固定的时间间隔分析这种微球样品中胸腺嘧啶的存在，认为司他夫定的降解机理是 N-1 嘧啶碱基的氮和不饱和戊糖部分的碳之间 β -糖苷键的水解形成胸腺嘧啶和不饱和糖。因为被检测的胸腺嘧啶量与司他夫定降解的量成正比关系，因此胸腺嘧啶的 HPLC 检测是一种可靠的跟踪司他夫定随时间降解的方法。结果在表 3 中表示。

15

表 3

	无硬脂酸镁的配方	有硬脂酸镁的配方
在 40℃ 和 75%RH 的时间	检测到的胸腺嘧啶%	检测到的胸腺嘧啶%
初始	0.24	0.14
1 个月	0.37	0.20
2 个月	0.43	0.31
3 个月	0.52	0.27
6 个月	0.88	0.38

表 3 中的数据清楚地表明本发明配方中的硬脂酸镁对防止司他夫定降解具有非常有效的稳定作用。