



- 1、一种肠衣药物组合物，其含有小珠、小球、小粒或颗粒状的药心和所述药心的包肠衣，所述药心含有一种按所述药心组合物的重量计含量为 50 至 100% 的酸不稳药物，该药物是地丹诺辛，一种按所述组合物的重量计含量为 0 至 10% 的粘合剂，一种按所述组合物的重量计含量为 0 至 10% 的崩解剂，和含有甲基丙烯酸共聚物的所述的肠衣，以及增塑剂，所述肠衣含有碱性剂，该肠衣给予所述的药心保护，以致在 3 或小于 3 的低 pH 环境保护所述药心，而在 pH 4.5 或更高时能释放药物，所述组合物不含有在药心和肠衣之间的保护性包衣。
- 2、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的药心是小珠或小球剂型。
- 3、按照权利要求 2 的药物组合物，其中所述的药心是小珠剂型。
- 4、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的肠衣与药心的重量比是 0.05:1 至 0.6:1。
- 5、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的肠衣包括含量为 5 至 30 重量% 的甲基丙烯酸共聚物，和含量为 0.5 至 6 重量% 的所述的增塑剂，上面所有%均以所述肠衣的固体成分为基准。
- 6、按照权利要求 5 的药物组合物，其中所述的甲基丙烯酸共聚物是 Eudragit L-30-D 55。
- 7、按照权利要求 5 的药物组合物，其中所述的增塑剂是邻苯二甲酸二乙酯，柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、三丁基 sebecate，或者聚乙二醇。
- 8、按照权利要求 7 的药物组合物，其中所述的增塑剂是邻苯二甲酸二乙酯。
- 9、按照权利要求 8 的药物组合物，其中所述的肠衣含有甲基丙烯酸共聚物和邻苯二甲酸二乙酯。
- 10、按照权利要求 1 的药物组合物，其中还可存在的抗粘着剂的含量是 0.1 至 4.0 重量%，上面所有%均以所述肠衣的固体成分为基准。
- 11、按照权利要求 10 的药物组合物，其中所述的抗粘着剂是疏水性材料。
- 12、按照权利要求 11 的药物组合物，其中所述的抗粘着剂是滑石、硬脂酸镁或煅制氧化硅。

13、按照权利要求 12 的药物组合物，其中所述的抗粘着剂是滑石。

14、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的酸性肠衣的 pH 以碱性剂调节，以增强所述的酸不稳定药物在所述的药心和所述的酸性肠衣中的稳定性。

15、按照权利要求 14 的药物组合物，其中通过所述调节达到的所述保护底衣的消除允许所述药心中所述的酸不稳定药物的迅速释放。

16、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的崩解剂是羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉，或者交联的聚乙烯吡咯烷酮。

17、按照权利要求 16 的药物组合物，其中所述的崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

18、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的粘合剂是羧甲基纤维素钠、Avicel™ PH101、Avicel™ RC591、Avicel™ CL-661、Methocel™ E-5，淀粉 1500，羟基丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钾或藻酸钠。

19、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的粘合剂是羧甲基纤维素钠。

20、按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述的含有酸不稳定药物的所述的药心通过包埋所述的碱性成分变得更稳定。

21、按照权利要求 20 的药物组合物，其中所述碱性成分是氧化镁。

22、按照权利要求 1 的药物组合物，含有下列组合物：

| 材料        | 范围 %     |
|-----------|----------|
| <u>药心</u> |          |
| 地丹诺辛      | 50-100.0 |
| NaCMC     | 0-10.0   |
| 羟基乙酸淀粉钠   | 0-10.0   |

包衣

|                   |          |
|-------------------|----------|
| Eudragit L-30-D55 | 5.0-30.0 |
| 邻苯二甲酸二乙酯          | 0.5-6.0  |

抗粘着剂

滑石 0.1-4.0

23、一种含有小珠或小球药心的包肠衣的地丹诺辛，其地丹诺辛含量占所述药心的50至100重量%，并且肠衣中含有甲基丙烯酸共聚物，以及碱性剂；

其中不含有在药心和肠衣之间的保护性包衣。

5 24、如权利要求23描述的地丹诺辛，剂型为小珠。

25、如权利要求24描述的地丹诺辛，其中的肠衣含有甲基丙烯酸共聚物和增塑剂。

26、如权利要求25描述的地丹诺辛，进一步含有抗粘着剂。

27、一种包肠衣药物组合物的制备方法，包括下列步骤：

10 (a) 制备含有为地丹诺辛的药物、粘合剂和崩解剂的干燥混合物，并留出部分所述的干燥混合物；

(b) 由步骤(a)剩余的未留出的干燥混合物制备湿材；

(c) 挤出所述的湿材形成挤出物，并以步骤(a)所述留出部分的干燥混合物喷粉该湿材，以将所述挤出物作成高效能小珠；

15 (d) 在水介质中，用肠衣聚合物和增塑剂将所述小珠包衣，其中所述肠衣含有碱性剂；以及

(e) 以抗粘着剂混合所述包衣小珠。

28、按照权利要求27的方法，进一步包括下列步骤，以#10和#18目筛分离步骤(c)形成的所述成球的高效能小珠，在所述的包衣步骤(d)之前制成小珠粒度为10/18目的产品。

20 29、按照权利要求27的方法，其中所述的粘合剂是羧甲基纤维素钠。

30、按照权利要求27的方法，其中所述的崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

25 31、按照权利要求27的方法，其中所述的湿材通过外加的造粒溶剂制成。

32、按照权利要求31的方法，其中所述的造粒溶剂是水。

- 33、按照权利要求 27 的方法，其中所述的增塑剂是邻苯二甲酸二乙酯。
- 34、按照权利要求 33 的方法，其中所述的肠衣含有甲基丙烯酸共聚物和邻苯二甲酸二乙酯。
- 5 35、按照权利要求 34 的方法，其中所述的甲基丙烯酸聚合物是 Eudragit L-30-D 55。
- 36、按照权利要求 27 的方法，其中所述的抗粘着剂是滑石。
- 37、按照权利要求 27 的方法，进一步包括将步骤(e)制备的包衣小珠填充入胶囊的步骤。
- 10 38、按照权利要求 3 的药物组合物，其中一定数量的所述小珠包胶入口服胶囊。
- 39、按照权利要求 38 的药物组合物，其中所述的胶囊填入的药珠量等于达到地丹诺辛一天二次给药所需的剂量。
- 40、按照权利要求 38 的药物组合物，其中所述的胶囊填入的药珠量等于达到地丹诺辛一天一次给药所需的剂量。
- 15 41、如权利要求 24 定义的地丹诺辛，其中所述的小珠被装入胶囊。
- 42、如权利要求 41 定义的地丹诺辛，其中所述的胶囊包胶入所述的药珠量等于达到地丹诺辛一天二次给药所需的剂量。
- 20 43、如权利要求 41 描述的地丹诺辛，其中所述的胶囊包胶入所述的药珠量等于达到地丹诺辛一天一次给药所需的剂量。

## 肠衣药物组合物及其制备方法

## 发明简介

5 本发明涉及到一种肠衣药物组合物，它含有一种酸不稳定的高药物负荷的药物，该药物对小于3的低pH环境敏感，例如ddl，该组合物是包括肠衣例如Eudragit L-30-D 55和增塑剂，但不需底衣的小珠或片剂；小珠也具有抗粘着层。在pH少于3时具有极佳的抗崩解性，但在pH大于4.5时具有极佳的药物释放性。本发明也公开了一种制备  
10 所述的药物组合物的新方法。

## 发明背景

肠衣已经使用了许多年，以阻止口服剂型的药物释放。取决于该组合物和/或厚度，在其位于胃的底部或小肠的上部，开始崩解和允许药物缓释之前，肠衣在需要的一段时间内抵抗胃酸。一些肠衣的实例  
15 在美国专利 No. 5,225,202 公开了，在此作为参考。如美国专利 No. 5,225,202 阐明的，先前采用的一些包衣的例子是蜂蜡和甘油基单硬脂酸酯；蜂蜡、虫胶和纤维素。和鲸蜡醇、乳香和虫胶，以及虫胶和硬脂酸（美国专利 No. 2,809,918）；聚乙酸乙烯酯和乙基纤维素（美国专利 No. 3,835,221）；和聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物（Eudragit  
20 L30D）（F.W. Goodhart 等人，Pharm. Tech., 64-71 页，1984.4 月）；甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物（Eudragit），或者含有硬脂酸金属盐的聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物（Mehta 等人，美国专利 Nos. 4,728,512 和 4,794,001）。

25 大多数肠衣聚合物在 pH5.5 和以上开始易溶，在 pHs 大于 6.5 时溶解速率最大。

本领域公开了许多肠衣和/或长释药物组合物和制备这些组合物的方法。尽管这些先前公开的一些组合物制成了小珠或小球，除了药物之外它们通常包括许多另外的组分，例如填充剂、缓冲剂、粘合剂和润湿剂，所有这些组分添加到组合物中，并减少了组合物中可以含有的  
30 的活性药物的含量。制备上述药物组合物的方法需要多个耗时的步骤，包括包底衣和外层包衣步骤。此外，这些药物组合物中的许多预定输入较低的消化道，即在结肠中，与肠的上部，即小肠部十二指肠相反。

美国专利 No. 5, 225, 202 公开了采用中性的羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯聚合物 (HPMCP) 衣料包肠衣的药物组合物。该药物组合物公开了包含一种酸不稳定的药心、崩解剂、除肠衣之外的一种或多种增强胃保护的缓冲剂, 以及肠衣料和增塑剂。该药物组合物也可包含一种或多种乳糖、糖或淀粉填充剂。按照本发明参考文献公开的, 当含药的药心与肠衣层不相容时, 可采用额外的作为药心和外肠衣层之间物理屏障的底衣, 以阻止酸不稳定药物和酸性肠衣的相互作用。pH5.0 时 HPMCP 肠衣开始其溶解过程。制备该药物组合物的方法需要很多包衣步骤, 以便包底衣然后包肠衣。

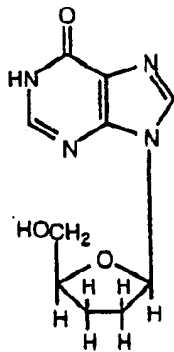
10 美国专利 No. 5, 026, 560 公开了一种药物组合物和制备所述药物组合物的方法, 其中该药物组合物包含一种独特的药心, 它是由蔗糖包上玉米淀粉衣, 用粘着剂水溶液或乙醇喷此药心并喷含有药物的粉和低取代的羟丙基纤维素, 接着包肠衣。

15 美国专利 No. 4, 524, 060 叙述了一种缓释药物组合物, 它提供了一种治疗高血压的持续释放的组合物, 它包含微粉化的吲哚拉明或其药学上可接受的盐、排水剂 (water-channeling agent)、润湿剂、崩解剂, 该混合物剂型为非压缩的小球, 并且包有肠衣或者对胃与肠液可渗透的持续释放衣。

20 美国专利 No. 5, 536, 507 涉及到一种具有延释衣或肠衣的药物组合物, 在大肠的放口附近或内部和在 pH 大约 6.4-7.0 时, 其中组合物中的活性剂易于释放主要剂量的药物。

含有在酸性环境例如胃中不稳定的和未充分缓冲的药物的药物组合物, 需要肠保护衣以阻止该药物在到达肠道之前释放。

25 ddl, (也称之为地丹诺辛或 2', 3'-双去氧肌苷, 由 Bristol-Myers Squibb Co. 销售, 商标为 Videx®), 是一种酸不稳定的药物, 其化学式为:



它显示对携有导致 AIDS 的 HIV 病毒的患者治疗有效。该组合物和以 2', 3'-双去氧肌苷抑制 HIV 复制的方法已经被报道。参见美国专利 No. 4, 861, 759, 5, 254, 539 和 5, 616, 566, 在此作为参考。新近, Videx® 已经广泛用作用于治疗 AIDS 的新鸡尾酒治疗的成分。它也是一种对低 pH 环境敏感并在胃中会降解的酸不稳定药物。

Videx®通常用于各种口服剂型, 咀嚼/分散的缓冲片含有 25, 50, 100 或 150mg 地丹诺辛。每片以碳酸钙和氢氧化镁缓冲。Videx®片也含阿司帕坦、山梨醇、微晶纤维素、Polyplasdone®、橙黄-橙调味剂和硬脂酸镁。口服液用的 Videx®缓冲粉, 以含有 100, 167 或 250mg 地丹诺辛的单次量包装口服给药。每个药品浓度的包装也含有柠檬酸和磷酸缓冲剂(由磷酸氢二钠、柠檬酸钠和柠檬酸组成)以及蔗糖。口服液用 Videx®儿科粉也是可买到的, 它以分别含有 2 或 4 克地丹诺辛的 4-或 8-盎司玻璃瓶口服给药, 在口服之前与商用抗酸剂混合。

片剂特别要强调, 无论单独摄取或作为联合(“鸡尾酒”)治疗的一部分, 从患者容易使用的观点, 目前的可咀嚼/可分散的缓冲片并不容易使用。尽管作为 AIDS 鸡尾酒治疗药品的其它产品是胶囊或片剂并容易吞咽。Videx®(这里指“ddl”)可咀嚼/可分散的缓冲片必须完全咀嚼、用手碾碎、或给药前均匀地分散在水里。由于 ddl 在酸性 pH 下迅速降解, ddl, 在其可咀嚼/可分散的剂型和其用于口服液的缓冲粉中, 含有缓冲剂, 并且与儿科粉剂中的抗酸剂一起给药。然而, 制剂中大量抗酸剂组分的存在可导致显著的消化失调, 如严重的腹泻。许多患者也抱怨咀嚼大的 ddl 片(剂量=2 片, 每片 2.1g)、ddl 的味道或需要分散片剂的时间, 以及剂量需要的液体容积(4 盎司)。这



些因素，结合其它的以一种更方便的剂型（即胶囊或小片）销售的核苷类药物，使容易吞咽并不会引起不适的副作用的 dd1 创新剂型的发展成为必需。

目前 200mg 一天二次或每天 400mg 的成人剂量，需要非常高的药物负荷珠或颗粒，以便 400mg 剂量可装入单个胶囊中。低药物负荷制剂需要多胶囊/剂量，从患者定量给药的观点上这将是 5 不便的。

于是，这里提供一种包衣，它可阻止药物在胃中的释放并允许药物在小肠释放，因此无需长期使用会引起消化失调的抗酸剂。如此，包含在例如胃的酸性环境不稳定的药物的药物组合物需要这样一种保护包衣，以阻止该药物到达肠道之前释放。 10

#### 附图说明

图 1 是介绍制备本发明的肠衣药物组合物方法的流程图。

#### 发明的描述

按照本发明，提供一种包肠衣、高药物负荷的药物组合物，和一种制备所述药物组合物的方法，该药物组合物包括一种在低 pH 环境下可降解的、但由肠衣保护的 15 药物。本发明的药物组合物，剂型为小珠、小球或片剂，它包括药心，该药心含有一种对低 pH 环境敏感的药物，例如 dd1，和一种任意的粘合剂，崩解剂或膨胀剂，以及填充剂。该药心进一步含有围绕药心的肠衣，肠衣含有甲基丙烯酸共聚物和增塑剂。该药物组合物进一步包括抗粘着剂。 20

本发明的新的肠衣药物可对该药物或治疗活性剂，例如 dd1，在 pH's 小于 3 时（例如胃中）提供保护，但会允许在 pH4.5 或高于 4.5 时（例如肠的上部）释放药物。

于是，本发明的药物组合物通常包括酸性环境中化学性能不稳定的 25 药物。本发明的药物组合物在强酸环境（pH<3）具有极佳的保护，同时在 pH 大于 4 的区域，无论是在肠的上部还是在十二指肠，都不延缓药物的迅速释放。

本领域公知的许多肠衣材料是酸性的，因而当与酸不稳定的组分接触时可引起化学性能不稳定性。在含水包衣过程中，经历高的温度和湿度条件，这尤其明显。为了减小酸引起的不稳定性，一般在颗粒、 30 小珠、小球等和肠衣之间包上保护的包衣或底衣。该保护包衣物理上将酸不稳药物与酸性肠衣分隔开，因而增强了该制剂的稳定性。

因此描述了一种方法，通过该方法含酸不稳定药物的片剂、小珠、小丸和颗粒剂可成功地包上含水肠衣，并且不具有保护衣或底衣。该方法包括通过采用碱性剂提高肠衣混悬液的 pH。肠衣混悬液的 pH 提高至失去聚合物肠衣完整性之下。在此肠衣制剂中，该方法也包括粘  
5 合剂，例如羧基甲基纤维素钠，填充剂，例如微晶纤维素，崩解剂，例如羟基乙酸淀粉钠，和其它的赋形剂，例如氧化镁，它是天然的相对碱性的。这些步骤提供一种对药心中酸不稳定药物更稳定的组合物。作为结果，在酸不稳定药物和酸性肠衣之间不会不相容，也无需保护性底衣。该方法不仅消除昂贵的额外的包底衣步骤，而且由于添  
10 加的底衣层延缓了药物的释放而允许迅速释放药物。

一般地，通过挤压成线或面条状的湿材制成药粒。这些湿材以高速旋转板自旋，该旋转板粉碎这些至小段，并通过公知的方法例如成粒机使最终产物成圆颗粒。该成粒机产生离心力。在这些离心力下，  
15 如果颗粒不具有足够的吸湿剂，水分将由颗粒中逸出（至表面），这会  
引起结块。微晶纤维素是一种良好的吸湿剂，因而是一种优良的成粒助剂。通常需要大于 15%，更通常大于 30%，以得到良好的粒化特性。

业已观察到，在团成粒状期间，当水分跑到表面时，可喷射干燥粉至颗粒上吸收水分和防止结块。发明人相信，该方法可用于彻底消除制剂中吸湿剂的应用，以制备高药物负荷药粒。发明人更进一步地  
20 确信，具有干燥粘合剂的药物（如果需要）和可混合任意的崩解剂。该干燥混合物的主要部分可被湿化，挤出，残留的干燥混合物用于球磨期间吸收表面水分。该技术允许极高药理学负荷并且不会改变药粒的组成，不用考虑用于喷粉的干燥混合物的量。

本发明的方法允许小珠剂型具有极高药物负荷直至 100%，通常  
25 包括具有或不具有微量适合的粘合剂的粉末药物和任意的崩解剂的干燥混合物的制剂。该药本身，药物/干燥粘合剂混合物，或药物/干燥粘合剂/崩解剂混合物能够因润湿而变粘。该混合物的主要部分（70-95%）被湿聚集、挤出并球化，如小球制剂领域常规实施的。少量部分（5-30%）的混合物留出以喷粉用。如球化方法进行的，挤出段中止并且圆化颗粒结束。在此方法中，水分由这些颗粒中挤出。早期留出的  
30 部分干燥混合物喷在湿粒上以吸引表面的水分。这使得颗粒相对干燥并易于以常规剂型流动。相应地，小球的球化进程不伴随结块。

通常，制备适用于胶囊剂型口服释放药物的肠衣或缓释小珠或颗粒剂。口服摄取胶囊壳溶解，胶囊内含物释放至胃部。由于胃中液体的存在，暴露的颗粒变得湿润。如果润湿的颗粒不能粘着一起，基于大小分布和其它影响胃通过时间的因素，它们将分散到胃部，开始进入十二指肠。然而，如果由于润湿颗粒变得发粘，它们会粘着一起作为一个或多个结块。这种情况下，这些结块表现为大颗粒，并且取决于形成结块的大小和强度它们的胃排空时间会改变。这种情况下，这样一种剂型不会表现为多颗粒系统。为了解决这个问题，按照本发明的方法，肠衣小珠、小球、颗粒剂或片剂装入胶囊之前包上疏水性材料。疏水性包衣的量保持于胶囊壳溶解后足以抑制颗粒粘着的水平，但不能多至阻碍溶解。通过这种简单的方法，颗粒表现为单独的颗粒，胃通过时间接近于设计剂型大小颗粒的预期时间，因而导致可更准确预计并较少变动的剂型。

本发明的方法介绍了一种高（接近于 100%）效能（未包衣）的小珠，它采用含水方法，适用于酸不稳定药物，例如 ddl。不需要特定的装置，常规挤出和球化设备对小珠制剂是胜任地。采用一种碱性粘合剂，例如羧甲基纤维素钠，并在球化期间喷上一种干燥的混合物，该混合物含有药物、任意地粘合剂和崩解剂，增强了该药剂的化学稳定性并增大了药物负荷。本发明的方法导致高收率（>90%）的小粒度的小珠。

本发明特别适用于含有 ddl 作为药物的药物组合物，例如小珠、小球或片剂，优选小珠。包衣的小珠组合物 ddl 含量大约接近 100%。

包衣的小珠首先通过胃。胃的通过时间大约 2 小时，此区的 pH 大约为 1 至 3。肠衣成分允许该药心保持充分地惰性，从而阻止药理学上活性物质在该区域释放，或者阻止酸渗入小珠药心。小珠然后通过小肠，在这里大多数的肠衣成分溶解并释放药物活性物质。按正常的流向，小肠由十二指肠、空肠和回肠组成。小肠的通过时间大约 2-4 小时，这些区域的 pH 大约 5 至 7.2。

这里使用的“肠衣”，是一种包药心的聚合物材料或者其混合物。本发明的聚合物肠衣材料并不含有任何本发明的活性化合物，即任何治疗上的活性剂。优选地，大量的或全部肠衣聚合物包衣材料，在药物或治疗活性剂从剂型释放之前溶解，以致于延缓药心的溶解。一种

适合的 pH-敏感聚合物在高 pH 水平 (pH 大于 4.5) 溶于肠液, 例如在小肠内, 因此允许药学活性物在小肠区域释放, 而不是在消化道上部, 例如胃。

5 聚合物包衣材料选自那些当剂型到达小肠或 pH 大于 pH 4.5 的区域时可释放治疗活性剂的物质。优选的包衣 pH-敏感材料在患者胃的低 pH 环绕下保持惰性, 但是在小肠的普通 pH 下崩解或溶解。在大约 pH 4.5 至大约 5.5 之间, 聚合物肠衣材料在水溶液里开始溶解。本发明的聚合物肠衣的 pH-溶解行为是这样的, 即聚合物肠衣有效的溶解不会发生, 直到剂型从胃中排空。小肠的 pH 逐渐地增高, 在十二指肠球部由大约 4.5 至大约 6.5, 在小肠 (回肠) 的末端增至大约 7.2。  
10 相对于小肠 3 小时的通过时间, 为了提供可预见的溶解并允许在那里重复释放, 包衣应该在十二指肠的 pH 范围内开始溶解, 并继续在小肠的 pH 范围内容解。因此, 聚合物肠衣的量应该使其在小肠内大约 3 小时的通过时间内能充分溶解。

15 药心里的药物是一种酸不稳定药物, 例如 dd1、普伐他汀、红霉素、地高辛、胰酶、ddA、ddC 和类似物。本发明并不局限于这些药物和其他的可使用的药物。

药心里的一种或多种粘合剂的含量范围按组合物重量计是 0 至大约 10%, 优选地是大约 1%。羧甲基纤维素钠是优选的最适于这里使用的  
20 的粘合剂。其它的可使用的粘合剂的例子包括 Avicel™ PH101、Avicel™ RC591、Avicel™ CL-661、(FMC 公司), Methocel™ E-5 (Dow 公司), 淀粉 1500 (Colorcon 有限公司), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (Shin-Etsu 化学有限公司), 聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钾和藻酸钠。

25 本发明组合物的药心也可包括一种或多种崩解剂或膨胀剂, 用量为组合物重量的大约 1% 至大约 4%, 例如, 市场上的商标为 EXPLOTAB 的羟基乙酸淀粉钠 (Edward Mendell 公司)、Ac-Di-Sol (交联的羧基甲基纤维素钠) (FMC 公司)、交联羧甲纤维素钠、玉米淀粉, 或者交联的聚乙烯吡咯烷酮。

30 本发明的药物组合物采用的药心可制成直径为大约 0.5 至大约 5mm, 优选大约 1 至大约 2mm 的小珠或小球。药心优选小珠或小球。

制备本发明的肠衣药物组合物, 可采用一种 Eudragit L-30-D 55 肠衣溶液。Eudragit L-30-D 55 是一种丙烯酸树脂水分散剂, 一种由

甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯以游离羧基与酯基大约 1: 1 的比例衍生的阴离子共聚物, 其平均分子量大约 250,000, 它作为一种含有 30% w/w 的干燥涂料的水分散体提供, 并由德国 Rohm-Pharma 有限公司销售。作为一种水基的包衣, 它可以采用无害或者不损害环境的有机溶剂。

5 尽管 Eudragit 优选聚合物包衣, 本发明并不限于这方面, 本领域公知的其它的肠衣聚合物, 例如由 Shin Etsu 化学得到的羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 HP 50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824)、HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF 型 200731) 和 HP55S, Coateric™ (邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯) (Colorcon 有限公司)、Sureteric™ (邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯) (Colorcon 有限公司), 或者 Aquateric™ (邻苯二甲酸醋酸纤维素) (FMC 公司) 和类似物可采用。

15 含有增塑剂的肠衣也是优选的, 该增塑剂优选邻苯二甲酸二乙基酯, 尽管本发明并不限于这方面, 并且也可采用其它的增塑剂, 例如柠檬酸三乙基酯 (Citroflex-2)、甘油三乙酸酯、三丁基癸二酸酯, 或者聚乙二醇。在小珠或小球包衣后, 可采用任意的抗粘着剂 (抗附凝聚剂), 其是有益的疏水材料, 例如滑石、硬脂酸镁或煅制氧化硅, 滑石是优选的。

20 采用的肠衣比先前报道的包衣系统易于加工, 并且尤其有利于具有最小加工问题 (结块) 的小直径、细颗粒的 (小珠) 包衣, 且不需要有机溶剂。

以肠衣溶液固体内含物的重量为基准, 上面的肠衣包括大约 5%-30% 的甲基丙烯酸共聚物, 优选 10%-20%, 增塑剂的用量按重量计大约为 1%-6%, 优选 2%-3%。

上述所有重量以肠液溶液/悬浮液的固体的总浓度为基准。

25 因而, 肠衣按重量计含有大约 5%至大约 35%的固体, 以及按重量计大约 65%至大约 95%的水。

30 一般地, 药心含有与肠衣层不相容的药物, 可包括一种或多种成膜剂或增塑剂的底衣层, 该底衣层作为药心与外部肠衣之间的物理屏障而被采用。然而, 不像先前报道的包衣, 例如 U. S. 专利 No. 5, 225, 202 公开的, 由于通过以一种碱性剂和 pH 5 的含水包衣稳定的小珠消除了对这样一种隔离层的需要, 本发明的新药物组合物, 作为在本发明的组合物和包衣的 pH 调节剂制备中采用的新方法的结果, 不需要包底

衣。由于设计包衣在 pH 5.5 时崩解，pH 5 时所用肠衣在小肠中相对迅速地崩解，故仅仅需要少量的额外的碱性以提高 pH 至 5.5。

为了在小肠释放药物，肠衣对药心的重量比在大约 5%至大约 30% 的范围之内，但是，为了在结肠释放，可增加至大约 60%。

5 下面是一种优选的肠衣小珠制剂

| 材料                | 可能的范围    | 优选的组合物总% |
|-------------------|----------|----------|
| <u>药心</u>         |          |          |
| 药物 (地丹诺辛)         | 50-100.0 | 95.00    |
| NaCMC             | 0-10.0   | 1.00     |
| 羟基乙酸淀粉钠           | 0-10.0   | 4.00     |
| <u>包衣</u>         |          |          |
| Eudragit L-30-D55 | 5.0-30.0 | 10-20    |
| 邻苯二甲酸二乙酯          | 0.5-6.0  | 1.5-3.0  |
| <u>抗粘着剂</u>       |          |          |
| 滑石                | 0.1-4.0  | 0.2-0.5  |

10 通过一种方法可制备小珠或小球型的肠衣药物组合物，该方法包括，首先通过制备干燥混合物制备未包衣的小珠，该混合物含有一种酸不稳定药物、粘合剂，例如 NaCMC，和一种崩解剂，例如羟基乙酸淀粉钠，采用滚筒型混合机、行星式的混合器，或者高剪切混合机。为以后的成球喷粉留出数量大约为 5%-30% 的干燥混合物，优选 10%-20%。然后加水至剩余的 70%-95% 干燥混合物中，采用行星式或高速剪切混合机造粒制成适合的湿材。挤出湿材，例如，采用 Nica 或其它型号的挤出机以制成挤出物，然后将其置入成球机例如 Caleva、Nica 15 或其他型号中，以制成湿小珠，在成球期间喷粉预先留出的 5%-30% 的干燥混合物。小珠过网筛以得到设计大小的小珠。然后通过喷雾干燥或流化床干燥小珠。图 1 图解地介绍了采用 ddl 作为酸不稳定药物的本发明的方法。

20 然后干燥的小珠或小球以一种含有 Eudragit L-30-D 和增塑剂 (邻苯二甲酸二乙酯) 的肠膜衣悬浮液包衣，采用流化床包衣机，例如

- Wurster 喷雾包衣系统或其它的合适的包衣系统，接着干燥。在制备薄膜衣悬浮液期间，NaOH 溶液加至该悬浮液中直到得到 pH 5.0±0.1。以粘合剂和肠薄膜衣悬浮液调节至 pH 5 的小珠的稳定作用消除了包底衣或者隔离层的需要。优点是由于仅需要少量的碱性提高 pH 至 5.5，故小肠内的肠衣在 pH 5 时可相对迅速的崩解。

为阻止薄膜衣小珠的凝集，于是加入一种疏水性抗粘着剂（滑石）至包衣的小珠中并混合。

所制成的小珠或小球然后可填充至硬壳胶囊中，例如取决于期望药物剂量的不同型号的明胶胶囊。

- 10 实施例代表本发明优选的实施方案。下例实施例进一步描述了为实现本发明采用的材料和方法，并且仅起说明性的目的，并不以任何方式限制本发明或权利要求的范围或精神。除非另有指示所有的温度以摄氏度表示，并且所有粒度是美国标准 ASTM。

#### 实施例 1

- 15 一种具有下列组合物的包肠衣的小珠剂型的 ddl 制剂，按如下所述制备。

| 组合物                          | 成分重量% | 最后制剂的重量% |
|------------------------------|-------|----------|
| <u>A: 小球核</u>                |       |          |
| ddl                          | 95    | 77.744   |
| NaCMC                        | 1     | 0.818    |
| 羟基乙酸淀粉钠                      | 4     | 3.273    |
| <u>B: 包衣</u>                 |       |          |
| Eudragit L-30-D55 (干基)       | 87    | 15.621   |
| 邻苯二甲酸二乙酯<br>(调节至 pH 5.0±0.1) | 13    | 2.343    |
| <u>C: 抗粘着剂</u>               |       |          |
| 滑石                           | 100   | 0.200    |
| <u>D: 胶囊</u>                 |       |          |
| 0 号空白壳体和帽                    |       |          |

ddl 小珠的制备从 ddl、羟基乙酸淀粉钠和羧基甲基纤维素钠的混合物过筛和混合开始。所得的混合物然后再过筛并再混合。接着取出大约 10%-20%的第二次混合物，以备成球期间喷粉。采用行星式或高速剪切混合机造粒，将剩下的混合物最终制成适合的湿材。混合时每 5 1kg 的干燥混合物加入大约 200-360g 的水，直至得到适合挤出的湿材。采用一种挤出机 (Nica Model E140, 给料速 1, 搅拌速 1) 通过适合的筛网挤出湿材，团成球状前该挤出机得到大约 10/18 筛分的小珠。挤出物转送至适合的成球机 (500rpm Caleva 15 型, 或者 700rpm Q-400 Marumerize™), 采用交叉的挤压板或辐射状设计的挤压板中速 10 成球大约 1-5 分钟。然后留出的 10%-20%的先前制备的干燥混合物喷粉至小珠上以防止结块。在适当的成球时间后, 产品分装入适合的容器。

成球过的湿小珠接着通过#10 和#18 目大小的筛以收集 10/18 目产物。超过 10 目和 18 目以下的颗粒反还至挤出机以再挤出和再成球。15 持续该方法直至得到至少 90%的产物。然后采用热空气盘式干燥器或流化床型干燥器干燥 10/18 目产物, 至预先指定的湿含量。干燥的小珠以#10 和#20 目筛过筛, 以清除任何结块或不要的小珠。干燥过的 10/20 目产物转至适合的衬有聚乙烯袋的容器中。测定净重, 计算%收率和小珠制备方法的可行性。

20 为制备足够量的薄膜衣悬浮液以给小珠成批包衣, Eudragit L-30-D 55 通过#60 目筛过筛以清除其中的小块。过筛后的 Eudragit 称重, 然后边搅拌边加入含有所需量一半水的涂焦油的容器。该混合物持续搅拌 5 分钟或者直至视觉上明显是均匀的混合物。连续搅拌时, 邻苯二甲酸二乙酯加入该容器内并连续搅拌 20 分钟, 或者直至视觉上 25 明显是均匀的混合物。采用 pH 4 和 pH 7 标准化一个 pH 计。连续搅拌, 向该容器加入 NaOH 溶液直至 pH 为  $5.0 \pm 0.1$ 。采用水调整包衣悬浮液的配制量并连续搅拌 10 分钟。

在小珠包衣过程中, 设立 Wurster 喷雾包衣系统或者其它适合的包衣系统的流化床处理器。喷雾包衣系统的理想参数包括 Aeromatic 30 STREA-1, 300g 装料, 0.8mm 喷嘴, 8g/分喷速, 喷压 1.0 巴, 入口温度 64℃, 出口温度 42℃; 具有 Wurster 柱的 Glatt GPCG-5, 1500g, 1.2mm 喷嘴, 20g/分喷速, 喷压 1.0 巴, 入口温度 65℃, 产品温度 48



℃，出口温度 42℃。

在薄膜衣悬浮液开始使用之前，小珠可任意地预热至大约 50℃ 近 5 分钟。采用前面描述的包衣参数包 16%-22% w/w 薄膜衣。在薄膜包衣结束后，入口的温度降至保持大约 50℃ 的产品温度，然后干燥小珠 5 25±10 分钟。测定薄膜包衣小珠的净重。计算薄膜衣对小珠的百分比。确定基于小珠净重加入的滑石的重量。薄膜衣的实际%得率取决于包衣操作的效率。可调整包衣量以达到包衣的目标重量。接着称重滑石的确切重量。包上薄膜衣的小珠与滑石放入适合的滚筒型搅拌机，混合 10 15±5 分钟。然后小珠转移至衬有两层聚乙烯袋的适合的容器中并确定净重。

然后这样制备的小珠装入胶囊或包壳，例如易于吞咽的明胶胶囊。

所制备的肠衣 ddl 产品可很好地防胃酸 (pH 为 3)，但在 pH's 超过 5 时有极好的 ddl 释放性。

#### 实施例 2

15 优选的肠衣小珠型 ddl 制剂如下制备。将 ddl (0.7774kg)，羧基乙酸淀粉钠 (0.0327kg) 和 NaCMC (0.0082kg) 置入合适搅拌机/混合器。如果采用滚筒型搅拌机，混合物搅拌 10±2 分钟。如果采用行星式混合器，混合物混合 10±2 分钟。如果采用高剪切搅拌机，混合物混合 5±2 分钟。如果采用滚筒型搅拌机或行星型混合器，混合物通过配有前向铁锤#1 板的 Fitzmill 中速碾磨。然后将磨碎的原料放入 20 滚筒型搅拌机或行星式混合器，并搅拌 10±2 分钟。搅拌之前，如果任何组分不需要混在一起，它们须过#20 目不锈钢筛。

接着取出大约 10%-20%的第二混合物，以备成球期间喷粉。采用行星式或高速剪切搅拌机造粒，将剩下的混合物最终制成适合的湿材。25 混合时每 1kg 干燥混合物加入大约 200-360g 水，直至得到适合挤出的湿材。采用一种挤出机 (Nica Model E140，进料速 1，搅拌速 1) 通过适合的筛网挤出湿材，在球磨上得到大约 10/18 目的小珠。挤出物转送至适合的成球机 (500rpm Caleva 15 型，或者 700rpm Q-400 Marumerizer™)，采用交叉的挤压板 (0.3mm-0.4mm) 或辐射状设计的挤压板中速团成球状大约 1-5 分钟。留出的 10%-20%的先前制备的 30 干燥混合物然后喷射至小珠上以防止结块。在适当的成球时间后，产品分装入适合的容器。

团成球状的湿小珠接着过#10和#18目大小的筛以收集10/18目产物。超过10目和18目以下的碎粒反还至挤出机以再挤出和再成球。持续该方法直至得到至少90%的产物。然后采用55℃至60℃热空气盘式干燥器或流化床型干燥器干燥10/18目产物（例如，Glatt GPC-5，  
5 入口温度60℃，产品温度50℃，出口温度42℃），至预期的指定湿含量。干燥的小珠过#10和#20目筛，以清除任何块或不要的小珠。干燥过的10/20目产物转至适合的被有两层聚乙烯袋的容器中。测定净重，计算小珠制备方法的%收率和可行性。

为制备足够量的薄膜衣，给1kg的小珠成批包衣，1kg小珠用  
10 Eudragit L-30-D 55的固体量是0.1562kg。1kg小珠用邻苯二甲酸二乙酯的量是0.0234kg。Eudragit L-30-D 55过#60目筛以清除其中的小块。过筛后的Eudragit（0.1562kg，干重）然后边搅拌边加入含有一半量所需水的涂焦油的容器。该混合物持续搅拌5分钟或者直至视觉上明显是均匀的混合物。连续搅拌时，邻苯二甲酸二乙酯  
15 （0.0234kg）加入该容器内并连续搅拌20分钟或者直至视觉上明显是均匀的混合物。采用pH 4和pH7缓冲剂标准化pH计。连续搅拌，向该容器加入NaOH溶液直至pH为 $5.0 \pm 0.1$ 。用水调整包衣悬浮液的配制量并连续搅拌10分钟。

然后采用Wurster喷雾包衣系统对小珠包衣。喷雾包衣系统的理  
20 想的参数包括Aeromatic STREA-1，300g装料，0.8mm喷嘴，8g/分喷速，喷压1.4巴，入口温度64℃，出口温度42℃；具有Wurster柱的Glatt GPCG-5，1500g，1.2mm喷嘴，20g/分喷速，喷压1.0巴，入口温度65℃，产品温度48℃，出口温度42℃。

在薄膜衣悬浮液开始使用之前，小珠可任意地预热至大约50℃近  
25 5分钟，并干燥 $25 \pm 10$ 分钟。采用前面确立的包衣参数包16%-20% w/w薄膜衣。在薄膜包衣结束后，入口的温度降至保持大约50℃的产品温度，然后干燥小珠 $25 \pm 10$ 分钟。确定薄膜包衣小珠的净重。计算薄膜衣相对小珠的百分比。

确定基于小珠净重加入的滑石的重量（于0.2%）。接着称重确  
30 定重量的滑石。包上薄膜衣的小珠与滑石放入适合的滚筒型搅拌机，混合 $15 \pm 5$ 分钟。然后小珠转移至适合的衬有两层聚乙烯袋的容器并确定净重。

然后这样制备的小珠装入胶囊或包壳，例如易于吞咽的明胶胶囊。

所制备的肠衣 ddl 产品发现可很好地防胃酸 (pH 为 3)，但在 pH's 超过 4.5 时有极好的 ddl 释放性。

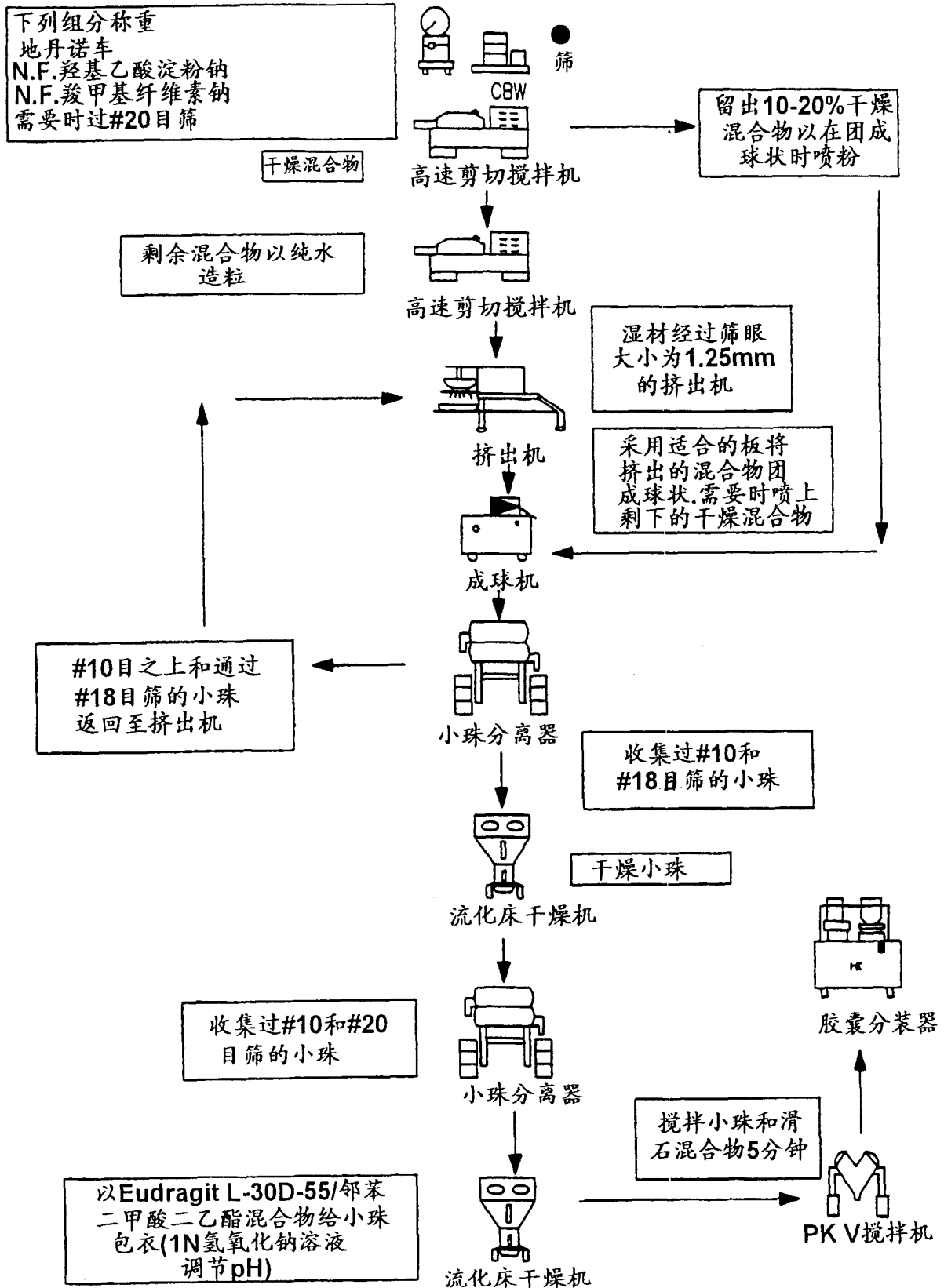


图 1