



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112807283 A

(43)申请公布日 2021.05.18

(21)申请号 201911040985.X

A61K 31/522(2006.01)

(22)申请日 2019.10.30

A61P 11/06(2006.01)

(71)申请人 江苏集萃新型药物制剂技术研究所  
有限公司

地址 210000 江苏省南京市江北新区新锦  
湖路3-1号中丹生态生命科学产业园  
一期A栋921-3室

(72)发明人 全丹毅

(74)专利代理机构 南京乐羽知行专利代理事务  
所(普通合伙) 32326

代理人 朱磊

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

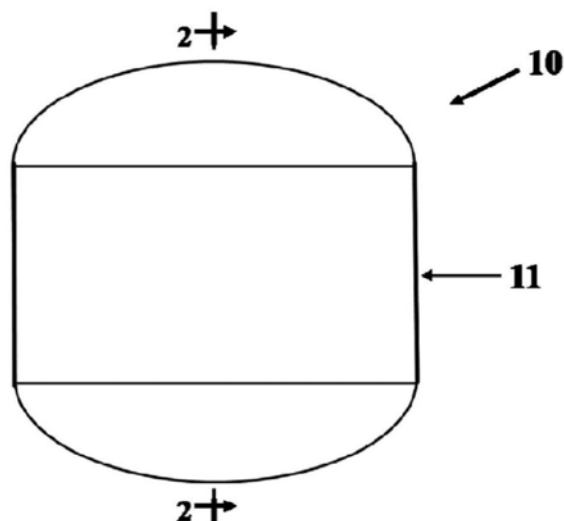
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种胃肠道新型口服微丸给药系统

(57)摘要

本发明涉及一种以药物输送给药系统为制造形式的药物输送系统。更具体地,本发明涉及一种用于在胃中长时间滞留的药物输送给药系统,其包括内含有微小药丸的,可膨胀材料形成的储库。公开了一种用于将有效药物输送至生物体内的微丸给药系统。该给药系统包括一种含有微小药丸(简称微丸)的水凝胶储库。该微丸包含一种围绕含药丸芯的壁。其优点是:滞留在胃中,并控制释放药物以达到治疗血液浓度的输送系统,则这种输送系统在临床医学应用中是有用的。



1. 一种用于在长时间内将有效药物控制释放到胃肠道的口服给药系统,所述口服给药系统包括:

(a) 合适的形状和大小以便进入胃肠道,且包含药学上可接受的、无毒的、未水合的纤维素胶,该胶吸收来自胃肠道内的液体,膨胀并增加2至50倍的体积,用于延长停留在胃肠道中的时间,所述纤维素胶选自非交联的、共价交联的和离子交联的纤维素胶,所述纤维素胶选自天然的和合成的纤维素胶原料;

(b) 分散在整个纤维素基质中的微小药丸,这些微小药丸包含:

(1) 口服有效剂量的药物;

(2) 一种壁,其包含药学上可接受释放速率的生物降解材料,可在胃肠道内释放药物;该材料选自聚酯,聚酰亚胺和聚原酸酯,所述材料基本上围绕着有效给药剂量的药物;

(c) 当所述给药系统在胃肠道中时,该给药系统通过输送有效的药物来实施治疗。

2. 一种用于在长时间内将有效药物控制释放到胃肠道的口服给药系统,所述口服给药系统包括

(1) 主体合适的形状和大小以便进入胃肠道,且能在胃中长时间滞留;

作为体内储库用于将口服有效剂量的药物输送至胃肠道中,并在胃肠道中实施治疗,所述主体包括:

(2) 药学上可接受的无毒的纤维素胶,具有将液体保持在其纤维素胶结构内,从胃肠道吸收液体膨胀并增加至少2倍体积的能力,以便将给药系统长时间滞留在胃中;

(3) 分布在所述主体内的微小药丸,这些微小药丸包括:

(a) 口服有效剂量的药物;

(b) 一种壁,该壁由药物控释组合物组成,所述组合物包含围绕给药剂量药物的聚乳酸;

(4) 当该给药系统处于胃肠道液体环境,且在实施治疗时通过以下方式产生有效作用:

(a) 微小药丸在胃中释放药物,药物经胃吸收和到达肠时经肠道吸收;

(b) 微小药丸进入肠道后,在长时间内释放药物。

3. 一种用于在长时间内将有效药物控制释放到胃肠道的口服给药系统,所述口服给药系统包括:

(1) 主体合适的形状和大小以便进入胃肠道,且能在胃中长时间滞留;作为体内储库用于将口服有效剂量的药物输送至胃肠道中,并在胃肠道中实施治疗,所述主体包括

(2) 药学上可接受的无毒的纤维素胶,具有将液体保持在其纤维素胶结构内,从胃肠道吸收液体膨胀并增加至少2倍体积的能力,以便将给药系统长时间滞留在胃中;

(3) 分布在所述主体内的微小药丸,这些微小药丸包括:

(a) 口服有效剂量的药物;

(b) 一种壁,该壁由药物控释组合物组成,所述组合物包含围绕给药剂量药物的聚乙醇酸;

(4) 当该给药系统处于胃肠道液体环境,且在实施治疗时通过以下方式产生有效作用:

(c) 微小药丸在胃中释放药物,药物经胃吸收和到达肠时经肠道吸收;

(d) 微小药丸进入肠道后,在长时间内释放药物。

4. 一种用于在长时间内将有效药物控制释放到胃肠道的口服装置,所述口服给药系统包

括：

(1) 主体合适的形状和大小以便进入胃肠道，且能在胃中长时间滞留；

作为体内储库用于将口服有效剂量的药物输送至胃肠道中，并在胃肠道中实施治疗，所述主体包括：

(2) 药学上可接受的无毒的纤维素胶，具有将液体保持在其纤维素胶结构内，从胃肠道吸收液体膨胀并增加至少2倍体积的能力，以便将装置长时间滞留在胃中；

(3) 分布在所述主体内的微小药丸，这些微小药丸包括：

(a) 口服有效剂量的药物；

(b) 一种壁，该壁由药物控释组合物组成，所述组合物包含围绕给药剂量药物的聚酰胺；

(4) 当该装置处于胃肠道液体环境，且在实施治疗时通过以下方式产生有效作用：

(c) 微小药丸在胃中释放药物，药物经胃吸收和到达肠时经肠道吸收；

(d) 微小药丸进入肠道后，在长时间内释放药物。

## 一种胃肠道新型口服微丸给药系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种以药物输送给药系统为制造形式的药物输送系统。更具体地,本发明涉及一种用于在胃中长时间滞留的药物输送给药系统,其包括内含有微小药丸的,可膨胀材料形成的储库。

### 背景技术

[0002] 迫切需要一种可以在胃中长时间滞留的药物输送系统。该系统需要滞留在胃中并作为在体内的储库,该储库控制释放药物并持续地(a)在胃中吸收,或(b)进入肠道并在其中吸收。药物输送系统在临床上用于有效药物的给药,通常药物是通过(1)正常随胃肠道排空在不同部位释放药物的输送系统或通过(2)滞留在胃中并在胃中释放药物的输送系统来给药的。之所以使用输送系统,是因为其消除了单剂量速释制剂多次重复给药的麻烦。长期以来,在药物应用中已认识到使用药物输送系统的便利性,该药物输送系统与单剂量速释制剂多次给药相反,能在较长的时间内释放药物。这种受患者和临床医生欢迎的治疗方案是可控的,能使药物从输送系统释放时间内的血药浓度达到最佳。该方案是得益于输送系统,该系统持续不断地释放药物以供其吸收到血液中,来替代患者已使用的,清除的或代谢失活的药物。

[0003] 上述介绍告知了在健康疾病管理领域,输送系统可供用于持续输送药物以获得更好的治疗。例如,专利权人Blythe在美国专利No. 2,738,303中公开了一种用于长时间持续释放药物的系统。该专利中公开的输送系统主要由含有未包衣药丸和不同包衣厚度药丸的胶囊组成。从胶囊中释放时,未包衣的药丸提供初始用量的药物,而包衣的小丸提供在后续一段时间用量的药物。美国专利No. 4,140,775和4,167,558中公开了另一种输送系统,在这些专利中公开的系统主要由片剂组成,该片剂由含有分散药物的聚合物压制而成。该系统是可以维持流体动力学平衡而滞留在胃中,以便在胃中持续释放药物。

[0004] 尽管上述输送系统被设计用于提供持续的药物供应,但是存在着与这些输送系统本身的固有缺点。例如,药丸通常会迅速通过胃肠道,这往往会制约为维持所需血液浓度的药物供应。另外,由于药丸能像液体一样以第一梯队随胃排空,因此不能将药丸长时间保留在胃中。而上述片剂,在暴露于胃液时会以不受控制且递减的速率来释放药物,故制约了其在胃中滞留期间作为控释输送系统的使用。

[0005] 鉴于以上介绍,本领域的技术人员将认识到,如果提供的输送系统能滞留在胃中并作为在体内的药物储库,同时在胃中释放药物(a)被胃吸收,或(b)进入肠道并在肠道吸收,但基本上不破坏摄入食物和液体的正常排空。这样的输送系统将具有积极的意义,并代表了对本领域的重要贡献。同样,本领域技术人员将认识到,如果能提供滞留在胃中,并控制释放药物以达到治疗血液浓度的输送系统,则这种输送系统在临床医学应用中是有用的。

## 发明内容

[0006] 鉴于上述说明,本发明的直接目的是提供一种新颖而有用的药物输送系统,该系统满足人们长期以来的需求并克服了现有技术中已知的缺点。

[0007] 本发明的另一个目的是提供一种药物输送给药系统,该给药系统结构简单,并实际显示出了在动物和人上长时间控释且持续给药的有益效果。

[0008] 本发明的另一个目的是提供一种药物输送系统,该系统以药物输送给药系统的形式制造,能在胃中长时间滞留且在其中实施治疗作用。

[0009] 本发明的又一个目的是提供一种药物输送给药系统,其包括由含有微小药丸的、可膨胀材料形成的储库,该给药系统可用于将胃保持在进食状态,和/或同时在胃中腾出了该给药系统的滞留空间。

[0010] 本发明的又一个目的是提供一种药物输送给药系统,其包括一个可溶胀的储库,该储器中装有微小的药丸,在胃中长时间滞留以便药物在胃中起效,或随后进入肠道中。

[0011] 本发明的又一个目的是提供一种药物输送给药系统,该给药系统因其尺寸将在进食期间滞留在胃中,在胃中经长时间的侵蚀后进入小肠。

[0012] 本发明的又一个目的是提供一种药物输送给药系统,该给药系统的尺寸设计成可滞留在胃中,将药物释放到胃中并随后进入到肠中。

[0013] 根据以下对本发明的详细描述、附图和所附权利要求,本发明的上述目的以及其他目的、特征和优点将变得显而易见。

## 附图说明

[0014] 图1为本发明口服药物输送装置的轮廓图。

[0015] 图2为图1中2-2截面后的图。

[0016] 图3为装置溶胀/膨胀后图2的对应图。

[0017] 图4为图1~3所示装置释药时个别微丸的截面图。

## 具体实施方式

### 实施例

[0018] 本实施例的给药系统可以由储库组成,该储库由不会对药物、动物或其他对象产生不利影响的材料形成。目前用于形成储层的优选材料包括水凝胶,该水凝胶具有在水中溶胀并在其结构内保留大量水分的能力。水凝胶可以是非交联的,或者可以通过不稳定的共价键或离子键交联。水凝胶可以是植物或动物来源的,可通过修饰天然存在的结构来制备水凝胶,以及合成聚合物水凝胶。聚合物水凝胶能溶胀或膨胀,通常体积增加2至50倍。可用于此目的的亲水性聚合物材料包括聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(电解质络合物)、可水解的交联聚(乙酸乙烯酯)、水溶胀性的N-乙烯基内酰胺多糖、天然胶、琼脂、琼脂糖、海藻酸钠、角叉菜胶、岩藻多糖、帚叉藻聚糖、昆布糖、沙菜属、麒麟菜属、阿拉伯胶、茄替胶、刺梧桐胶、黄芪胶、槐树豆胶、阿拉伯半乳聚糖、果胶、支链淀粉、明胶、亲水性胶体(如羧甲基纤维素胶或藻酸盐胶与丙二醇等多元醇交联)等等。

[0019] 其他水凝胶包括如下亲水性水凝胶:Carbopol® 酸性羧基聚合物、Cyanamer® 聚

丙烯酰胺、Good-rite® 聚丙烯酸、聚环氧乙烷、淀粉接枝共聚物、Aqua-Keeps® 丙烯酸酯聚合物、酯交联聚葡聚糖等等。

[0020] 微小药丸中,围绕药物的壁可以是形成壁的组合物,其基本上是由与蜡混合的脂肪酸酯组成,例如三甘油酯,可选自二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二棕榈酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯、单山嵛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、二癸酸甘油酯、三癸酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、二肉豆蔻酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、单癸烯酸甘油酯、二癸烯酸甘油酯和三癸烯酸甘油酯。

[0021] 包含在壁中形成组合物的蜡基本上选自蜂蜡、棕榈酸十六烷基酯、精蜡、巴西棕榈蜡、肉豆蔻酸十六烷基酯、棕榈酸十六烷基酯、蜡酸十六烷基酯、棕榈酸硬脂基酯、肉豆蔻酸硬脂酸酯和月桂基月桂酸酯。

[0022] 可以采用有机溶剂来将上述酯和蜡的组合物包裹在药物周围,溶剂例如选自四氯化碳、氯仿、三氯乙烯、醚、苯、乙酸乙酯、甲乙酮、异丙醇等等。美国专利2,793,979公开了所用的脂肪酸酯、蜡、溶剂和制备微丸的工艺,制备的微丸在10至12小时内缓慢崩解并持续释放药物。

[0023] 在另一个实施例中,微丸的壁由渗透性材料形成,该材料通过随时间渗透来控制释放药物。在该实施方案中,药物以溶质形式存在,如治疗上可接受的盐,并且在壁双侧对外部液体形成渗透压差。用于形成壁的膜材料是可渗透外部液体的,而基本上不渗透药物的。常用材料包括选自以下之一:酰化纤维素、二酰纤维素、三酰纤维素、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、取代度约为1和21%乙酰基含量的乙酸纤维素、取代度为1~2和21~35%乙酰基含量的二乙酸纤维素、取代度为2~3和35~44.8%乙酰基含量的三乙酸纤维素、乙酰基丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素等。渗透壁可以通过锅包衣、喷雾包衣、流化床包衣等在药物周围包至不同的厚度。使用包括上述溶剂在内的有机溶剂,和溶剂体系例如二氯甲烷-甲醇、二氯甲烷-丙酮、甲醇-丙酮、二氯乙烷-丙酮等进行包衣形成壁。

[0024] 在另一个实施例中,壁1可以由药物控释材料制成。即药物溶解在壁内并随着时间控制释放并穿过壁。可用于形成控释壁的示例材料有乙烯-乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚乙烯、交联聚乙烯吡咯烷酮、偏二氯乙烯-丙烯腈共聚物、聚丙烯、硅酮等。

[0025] 在又一实施例中,壁由可生物侵蚀的材料制成,该材料以受控的速率被生物侵蚀并将药物释放到使用的生物环境中。用于形成壁可生物侵蚀降解的材料包括多元酸或碱可动交联的聚电解质、聚羧酸、聚酯、聚酰胺、聚酰亚胺、聚乳酸、聚乙醇酸、聚原酸酯和聚原碳酸酯。

[0026] 在说明书和所附的权利要求书中,术语药物包括在动物中产生局部或全身作用的药理活性物质。动物包括温血哺乳动物,例如人。可以输送的活性药物包括作用于中枢神经系统的药物、抑制剂、催眠药、镇静剂、兴奋剂、镇定剂、抗惊厥药、肌肉松弛剂、抗帕金森药、止痛药、抗炎药、激素药、避孕药、拟交感神经药、利尿药、抗寄生虫、赘生物、降糖药、眼药、电解质、心血管药物等。

[0027] 可溶于水且可以通过本发明的给药系统输送的药物,例如乙二磺酸丙氯拉嗪、硫酸亚铁、氨基己酸、氯化钾、盐酸美卡拉明、盐酸普鲁卡因胺、硫酸苯丙胺、盐酸苻非他明、硫酸异丙肾上腺素、盐酸脱氧麻黄碱、盐酸苯甲吗啉、氯贝胆碱、氯化乙酰甲胆碱、硫酸阿托品、溴化甲基东莨菪碱、异丙碘胺、曲地氯铵、盐酸氧烯洛尔、盐酸美托洛尔、盐酸西咪替丁

等。

[0028] 在水中溶解度有限且可以通过本发明的给药系统输送的药物,例如盐酸美克洛嗪、酚苄明、马来酸乙硫拉嗪、茛菪二酮、丁四硝酯、地佐辛、利血平、乙酰唑胺、甲氮酰胺、利钠素、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋酸氯地孕酮、阿司匹林铝、氨甲蝶呤、乙酰磺胺异噁唑、红霉素、孕激素、雌激素、促孕激素、皮质类固醇等。

[0029] 可以通过本发明的给药系统输送的其他药物,例如阿司匹林、吲哚美辛、萘普生、非诺洛芬、舒林酸、双氯芬酸、吲哚洛芬、普萘洛尔、美托洛尔、氧烯洛尔、噻吗洛尔、可乐定、茶碱、乳酸亚铁、酚苄明、巴氯芬、呋喃米等等。

[0030] 药物可以各种形式存在于微丸中,例如未改变的分子、分子复合物、治疗上可接受的盐,例如盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,油酸盐等。对于酸类药物,如金属盐,胺盐或有机阳离子,可以使用季铵盐。也可以使用药物的衍生物,例如酯、醚和酰胺。同样,水不溶性药物可用其水溶性衍生物的溶质形式使用,它们从给药系统中释放时,会被酶转化、被人体pH环境水解或其他代谢途径转化为原生物活性的形式。通常微丸中的药物含量约为10 ng至20 mg,口服给药系统中的微丸数量约为10至1000,优选100至150。微丸直径至少为100微米,在目前优选的实施例中,直径至少为2000微米。输送给药系统中含有储库和均匀或异质分布在其中的微丸,用于口服给药可以制成如圆形、椭圆形等常规形状。该给药系统的直径可以为3/16英寸至1/2英寸等。

[0031] 下列实施例将进一步说明本发明。如下制备含有拟交感神经药微丸的口服片剂:将粉末状药物与蔗糖混合,并将混合物通过15到30目筛网以制粒成药物丸芯。然后,将85%的单硬脂酸甘油酯和15%的蜂蜡的组合物,作为成壁材料溶在热的四氯化碳中,通过包衣锅喷涂到丸芯上,直到在各丸芯上形成了包裹的壁。接下来,微丸包衣结束后,将约50个微丸与约200 mg粉碎的、用于形成储库的羧基乙烯基聚合物(Carbopol® 聚合物)混合,在压片机上以4kg压力压制成一系系列口服片剂。

[0032] 另外有药物输送给药系统是通过药丸进行包衣,例如盐酸普鲁卡因酰胺,采用溶于乙醇中的乙基纤维素组合物,在流化床中对药物丸芯进行包衣来制备微丸,该药物丸芯是用普鲁卡因酰胺盐酸盐上药包裹来制备的。微丸真空除去溶剂后,将其与粉碎的轻度交联的聚丙烯酰胺混合,并压制成药片剂。

[0033] 采用乙酰基含量32%的乙酸纤维素和二氯甲烷甲醇溶剂来分别代替乙基纤维素和乙醇,或者在药物丸芯周围涂上可生物侵蚀的聚(2,2-二氧化-反式-1,4-环己烷二亚甲基四氢呋喃)壁,可以重现上述产品制备。后者可通过将聚合物加热至80°-90°C,然后将药物丸芯分散在聚合物中来进行涂层。

[0034] 在另一个例子中,制备输送给药系统前首先制备缓释药物丸芯,将400ml的乙基纤维素-水(70:30%,7.5%w:v)与375g的茶碱、150g的甘露醇和475g的硬脂酸镁混合,将混合物捏合并通过挤出造粒机。在115°-120°F下干燥后,将药物丸芯通过20目筛网,并在流化床中用乙基纤维素进行包衣形成包裹,以制备控释微丸。接下来,将大量的微丸与作为储库基质的水凝胶聚合物混合,该聚合物主要由带有可吸收和固定水分的粘性网状结构,与丙二醇交联的藻酸盐胶粉组成,然后将混合物在压片机中使用11/32英寸深凹的冲模压制,以制备药物输送给药系统。该给药系统可作为支气管扩张剂用于口服给药治疗哮喘,也可作为肺血管扩张剂和平滑肌松弛剂。茶碱的其他形式也可以用于制备输送给药系统中,例如茶

碱乙酸钠、茶碱甘氨酸钠、[7(2,3-二羟丙基)]茶碱、茶碱葡甲胺和茶碱单乙醇胺。

[0035] 其他的药物输送系统是通过将可食用的粘合剂喷洒在空白丸芯上,同时撒上药物来制备的。上药后的丸芯用适量的可食用肠溶衣进行包衣,可得到肠溶微丸。肠溶衣的包衣层数是可变的,为达到此目的通常至少进行1~10次的包衣。最后,将微小药丸装入水凝胶储库中。

[0036] 同样,这些微小药丸可以由碳水化合物(例如蔗糖)的空白丸芯来制备,将滑石粉、淀粉和半乳糖的混合物一起喷涂在丸芯上,用蒸馏水或去离子水润湿,同时将所需的药物(例如抗生素:阿莫西林)进行上药。将药丸干燥后,再包上一层无毒、酸性的肠溶壁。肠溶材料通常是选自如角蛋白、藻酸钙、虫胶、部分水解的苯乙烯-马来酸共聚物、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸聚氢乙烯酯等。最后,将微丸分散在水凝胶储库基质中,该储库的大小和形状适合口服进入胃肠道。

[0037] 本实施例提供的各种药物输送给药系统的示意图,并且该示意图不应被解释为对专利限制。图1至图3中合在一起给出了药物输送给药系统整体的示意图,用数字10表示。在图1至图3中,可以看到给药系统10包括主体11,该主体11有合适的形状和大小,便于从口腔进入胃肠道并延长在胃中的停留时间。在图2和图3中,从截面看到,主体11包括由无毒材料形成的储库12,该材料在使用环境中的液体例如水或胃液存在下溶胀和膨胀。在当前优选的实施例中,形成储库12的材料是亲水聚合物,例如水凝胶。在图2中,由亲水材料制成的储库12处于非水合状态,而在图3中,展示出了储库12胀大后状态。该材料从使用环境中吸入液体,溶胀或膨胀达到平衡。尺寸增大后将给药系统10长时间滞留在胃中。在药物输送期间和结束时,储库12通过不断地水解或生物侵蚀变小从而离开使用环境。在说明书的后面部分对可用于形成储库12的材料进行了描述。

[0038] 在图1至图3描述的药物输送给药系统10中,从图2和图3截面图可看到,其内含大量的微丸13,用于控制释放药物。在图4中展示的微丸13结构,其内部是药物14丸芯,被由控释材料形成的壁15围绕。微丸13的壁15可以由在胃中释放药物14的材料制成,或者也可以由肠溶材料制成。肠溶材料可以防止药物14在胃中释放,但会在肠中释放药物14。另外,形成壁15的材料也可以选自通过不同的物理-化学机制释放药物14的材料。这些机制包括侵蚀、扩散、渗透、代谢等。壁15可以具有不同的厚度,来辅助药物的控制释放。形成壁的材料描述将在本说明书的后面出现。

[0039] 在使用时,通过同时(1)在胃中扩大和(2)将胃保持在进食状态,给药系统10能在胃中滞留较长的时间。(a)给药系统10将药物14通过非肠溶性微丸13长时间控释到胃中,或/和(b)给药系统10先释放出的肠溶性药物微丸13,该微丸13流经肠道时再释放药物14,以达到延时释放药物14的效果。

[0040] 本领域的技术人员将认识到,本发明提供了新颖且有用的输送给药系统,用于长时间输送有效的药物。同样,本领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的思路和范围的情况下,可以做出本发明的许多实施例,且本发明不应理解为是限制性的,它里面涵盖了所有等同物。



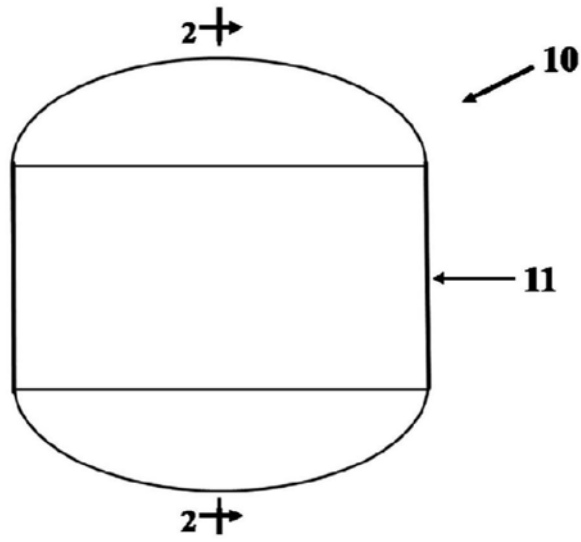


图1

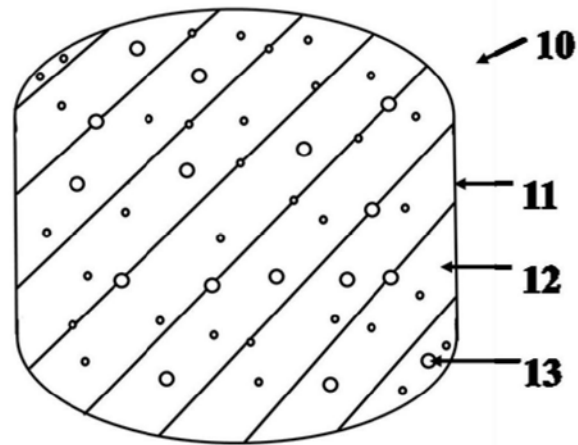


图2

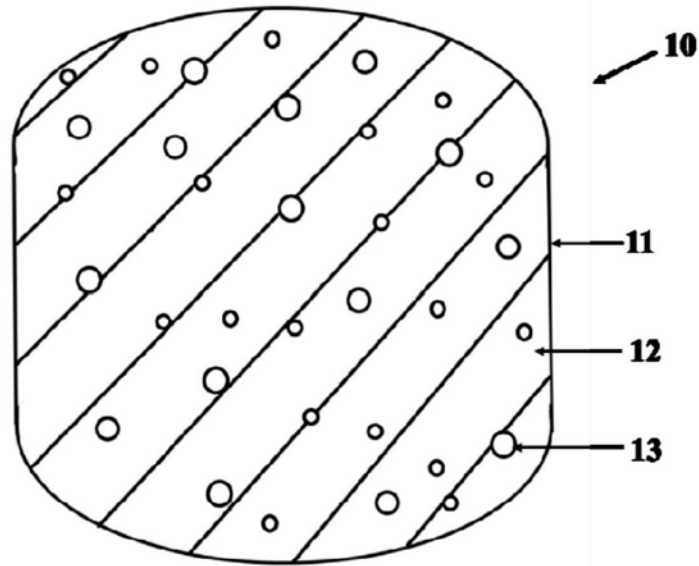


图3

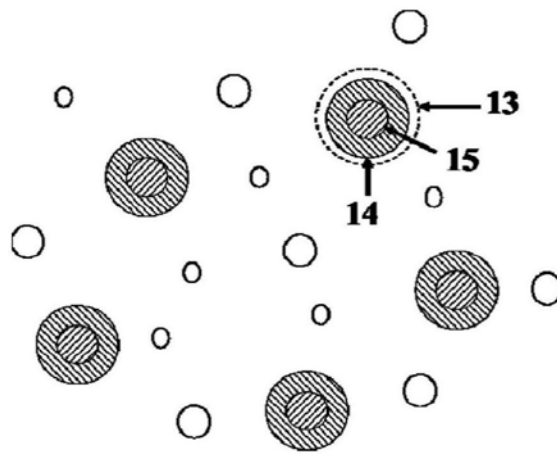


图4