



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101347414 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200810213769. 6

(22) 申请日 2008. 09. 04

(30) 优先权数据

08/01561 2008. 03. 21 FR

(73) 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

(72) 发明人 G·冯克内彻滕 P·让蒂

J-M·佩昂 P·武特里希

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 安佩东

施例 1-6.

EP 1741435 A1, 2007. 01. 10, 说明书实施例 1-8.

US 4353887, 1982. 10. 12, 说明书第 7-8 栏 实施例 1 和附图 2.

审查员 吕霖

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 31/403 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1342068 A, 2002. 03. 27, 说明书第 9 页实 施例 3、4 和图 5、7.

CN 1572294 A, 2005. 02. 02, 权利要求 1-7.

WO 2006/061697 A1, 2006. 06. 15, 说明书实

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 2 页

(54) 发明名称

能够控释活性成分的可分割的盖仑制剂形式

(57) 摘要

能够控释活性成分的可分割的盖仑制剂形 式, 其中未分割的盖仑制剂形式和通过再分割由 所述制剂形式获得的一部分具有相同的溶出性。

1. 可分割的延长释放型片剂,其具有一条或多条与该片剂的高度和长度垂直的断裂凹槽,并且包含格列齐特、纤维素衍生物和粘合剂,其中所述的纤维素衍生物是羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和 / 或羟丙基甲基纤维素并且所述的粘合剂是麦芽糖糊精或聚乙烯吡咯烷酮,并且其中未分割的片剂和通过分割获得的所述片剂的部分具有相似的溶出性。

2. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于纤维素衍生物是低粘度羟丙基甲基纤维素。

3. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于该片剂包含亲水剂。

4. 如权利要求 3 所述的片剂,其特征在于该亲水剂是胶体二氧化硅。

5. 如权利要求 4 所述的片剂,其特征在于其包含格列齐特、纤维素衍生物、麦芽糖糊精和无水胶体二氧化硅。

6. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于格列齐特的百分比为该片剂总重量的 12% 至 40%。

7. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于纤维素衍生物的百分比为该片剂总重量的 10% 至 60%。

8. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于粘合剂的百分比为该片剂总重量的 2% 至 15%。

9. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于其包含总量为 60mg 的格列齐特。

10. 延长释放型片剂,其具有一条或多条与该片剂的高度和长度垂直的断裂凹槽,其特征在于其由 18.7% 的格列齐特、22.3% 的乳糖单水合物、6.9% 的麦芽糖糊精、50% 的低取代羟丙基甲基纤维素、0.5% 的硬脂酸镁和 1.6% 的无水胶体二氧化硅组成。

11. 如权利要求 1 至 10 之一所述的片剂,其特征在于在 2 小时内,格列齐特总量的 13 至 27% 被释放,在 4 小时内,格列齐特总量的 32 至 52% 被释放,在 12 小时内,格列齐特总量的 85% 以上被释放。

12. 用于制备治疗糖尿病的药物如权利要求 1 至 10 之一所述的片剂。

13. 制备如权利要求 1 至 12 之一所述的片剂的方法,其特征在于其是一种使用湿法制粒、压实制粒或直接压缩的方法。

能够控释活性成分的可分割的盖仑制剂形式

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂新盖仑制剂形式的研究和开发领域。

[0002] 本发明涉及能够控释活性成分的可分割的盖仑制剂形式。

背景技术

[0003] 具有活性成分的控制释放例如延长释放、延迟释放或顺序释放的药物组合物已经为人所知很长时间了。具体地讲,这些组合物能够避免活性成分在血液中出现峰值并能在人体内维持稳定的血液浓度。其包括减少由于“峰效应”而引起的不希望的作用,所述“峰效应”可能伴有与活性成分的血浆水平变化有关的水电解质和代谢型问题。与立即释放形式相比,控释形式是尤其有利的,这是因为对于某些患者而言,其避免了升高并且持续时间短的、其影响被证明在某些病变的治疗中是有害的活性成分血液浓度。

[0004] 可分割的盖仑制剂形式,如可分割的片剂具有诸如断裂线之类的特征,其使得所述盖仑制剂形式可以被分裂开并产生一些包含几乎等量活性成分的几乎等质量的部分。片剂的再分割是盖仑制剂学科中的一个常规但又反复出现的问题。通常使用带有断裂凹槽的片剂,该断裂凹槽使得可以容易地断开和获得包含精确和等量活性成分的分割剂量。

[0005] 本发明所要解决的问题是提供一种同时具有常规但相克的性质,即可分割性和控释性的盖仑制剂形式。

[0006] EMEA(欧洲药品管理局(European Medicines Agency))的CPMP/QWP/604/96指令明确不建议将可分割性和延长释放性结合到同一个盖仑制剂形式中:“将延长释放的剂型再分割的做法是不利的,但是在一些例外的情况中其可能是合理的。”

[0007] 虽然具有相对深的断裂凹槽的片剂使得可以容易地分割所述片剂并且在各分割剂量中具有精确数量的活性物质,但是,这些具有深的断裂凹槽并且以分割剂量形式应用的可分割片剂的表面积会明显增加,所增加的表面积与断裂表面相对应,其可达到总表面积的20%。在分割剂量的情况中,表面积的这种显著增加对活性物质的释放特性具有很高的破坏性影响。因此,在因为再分割而使总表面积明显增加的情况中,分割剂量中活性成分的控制释放被改变,从而使所述分割剂量不再具有或仅部分具有所需的性质,特别是线性控释。因此,使用具有相对深的断裂凹槽的可分割片剂使得不能确保不出现患者不可接受的性质和功效。

[0008] 为了改善与控释盖仑制剂形式的再分割有关的问题,一直设想使用溶液盖仑制剂。特别是研制了一种新型的控释可分割片,以使得在再分割时由于产生断裂表面而导致的总面积的增加尽可能地小(FR2462908)。该长椭圆形的片剂具有2.5至5/0.9至2/1的精确的长/宽/高相对比。此外,使其宽度不超过长度的2/3,并且将凹槽的总深度调节至其高度的1/3至1/2,从而使得断裂表面的面积和可能的碎片数的乘积不高于未分割片剂的外表面积的15%。然而,由于断裂面的面积小而使这些可分割片容易分割,所述片剂倾向于在分割条处破碎,这在工业加工过程中是不利的。

[0009] 因此,本发明所要解决的问题是提出一种改变的策略以便能够避开现有控释可分

割片的研制中的固有问题,其目标在于至少部分克服与片剂再分割成分割剂量有关的缺点。这种改变的策略是以盖仑制剂形式的药物组合物的独创性为基础的。

发明内容

[0010] 本发明涉及一种可分割的盖仑制剂形式,例如可分割的片剂,其具有控制的释放并且包含一种或多种活性成分和如下赋形剂:纤维素衍生物聚合物和粘合剂。这种新盖仑制剂形式的特征在于不管其是否被再分割,其都具有相同的溶出性质。例如,延长释放的可分割片剂的未分割形式和通过分割获得的所述形式的一部分具有相同的溶出性质。

[0011] 在本发明的上下文中,“相同的溶出性质”被理解是指具有无统计学显著差异的变异系数的溶出动力学。本发明相同的体外溶出动力学产生了相同的血浆动力学。

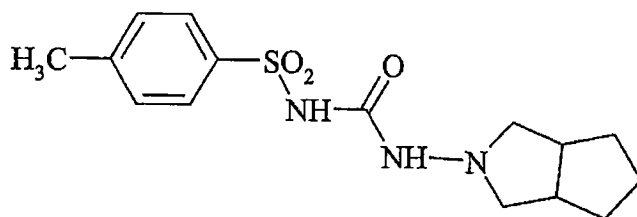
[0012] 本发明“活性成分”的措辞包括活性成分本身或其水合物、结晶形式中的一种,以及这些物质中任何一种与可药用的酸形成的加成盐。

[0013] 根据本发明,“活性物质”或“活性成分”的措辞非限制性地指如下治疗剂族:抗生素、心血管药、镇痛剂、抗凝血药、抗血栓药、血管收缩药、血管舒张药、抗肿瘤药、升血糖药和降血糖药、抗炎药、抗心律失常药、抗血胆固醇药、维生素、矿物质,这些活性成分可以彼此联合。

[0014] 本发明的活性成分优选地是降血糖药,尤其是治疗糖尿病的药物。该活性成分更优选地是磺酰脲类化合物。

[0015] 本发明所用活性成分优选地是式(I)的格列齐特:

[0016]



[0017] 格列齐特是一种具有抗糖尿病性质的磺酰脲类化合物。

[0018] 格列齐特的单位剂量可以根据患者的年龄和体重以及糖尿病的性质和严重程度而进行变化。在用于每日治疗的单次给药形式中,其范围通常为 30 至 120mg。格列齐特在盖仑制剂形式中的百分比为片剂总重量的 12 至 40%。

[0019] 迄今为止,现有的制剂为:

[0020] - 包含 80mg 的立即释放片剂;和

[0021] - 包含 30mg 格列齐特的骨架片。这种片剂可支持单次剂量方案,该方案的范围从 30 至 120mg,以每日一次的形式给药,其相当于服用 1 至 4 片 30mg 的片剂。这种以专利说明书 EP1148871 中所述的亲水骨架形式给药的格列齐特片剂使得活性成分可以延长和受控地释放,同时所述骨架的体外溶出动力学不受 pH 影响。格列齐特的这种延长释放的形式使得可确保稳定的血浆水平和低 C_{\max} - C_{\min} 变化。

[0022] 推荐的格列齐特剂量方案包括在第一阶段以 30mg 的剂量给予格列齐特,然后,在第二阶段,以 60mg 的剂量给予格列齐特,这是对大部分患者进行给药的治疗剂量。此外,病情更重的患者必需用 90mg 或者甚至 120mg 的格列齐特剂量进行治疗。

[0023] 与现有的制剂相比十分有利的是,由包含 60mg 格列齐特的可分割的延长释放型骨架片组成的本发明通过限制患者所服用片剂的数目确保了更好的治疗顺从性,并且还使得可以在一条生产线上优化药物的生产。

[0024] 在其配方中,纤维素衍生物聚合物具有形成骨架的功能,其特别是确保了活性成分的控制释放。活性成分的释放既通过扩散进行,又通过骨架的侵蚀进行,并且特别是使得活性成分的释放被延长。

[0025] 正如本发明所理解的那样,纤维素衍生物或纤维素聚合物有例如乙基纤维素、甲基纤维素、醋酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0026] 本发明优选的纤维素衍生物是:羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0027] 本发明的片剂优选包含低粘度的纤维素衍生物。进一步优选的本发明片剂包含羟丙基甲基纤维素或 HPMC。

[0028] HPMC 是本领域技术人员已知和在药物制剂领域中常用的可商业获得的聚合物。注意到这些聚合物尤其是以商标 Methocel™ 和 Metolose™ 进行销售。

[0029] 高粘度 HPMC 可选自 Methocel K15M™ 和 Methocel K100M™,其 2% 重量的水溶液分别具有 15000 和 100000cP 的粘度。

[0030] 中等粘度的 HPMC 可选自 Methocel E4M™、Methocel K4M™ 和 Methocel K4MCR™,其 2% 重量的水溶液具有 4000cP 的粘度。

[0031] 低粘度 HPMC 可选自 Methocel E5™、Methocel E5LV™、Methocel E15LV™、Methocel E50LV™、Methocel K100LV™ 和 Metolose90SH100™,其 2% 重量的水溶液分别具有 5、5、15、50、100 和 100cP 的粘度。

[0032] 在本发明的药物组合物中,粘合剂的作用是将仅通过压力作用不能被结合到一起的颗粒结合到一起。

[0033] 本发明优选地涉及包括在下面列表中的粘合剂:蔗糖溶液、葡萄糖溶液、山梨醇溶液、葡萄糖糖浆,优选麦芽糖糊精、阿拉伯胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、明胶、淀粉类、PEG4000 和 6000、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和极低粘度 HPMC。

[0034] 本发明的片剂优选地包含麦芽糖糊精、聚乙烯吡咯烷酮或极低分子量 HPMC 作为本发明盖仑制剂形式的粘合剂。

[0035] 因此,本发明优选地涉及一种可分割的延长释放型片剂,其包含:a) 格列齐特、纤维素衍生物和麦芽糖糊精或 b) 格列齐特、纤维素衍生物和聚乙烯吡咯烷酮或 c) 格列齐特、纤维素衍生物和低至极低分子量 HPMC。

[0036] 在一个优选的实施方案中,本发明的片剂还包含亲水剂。根据常规用法,亲水剂被理解为是指能促进水向骨架渗透从而迅速形成凝胶的任何物质。在本发明的上下文中,亲水剂是包括在下面列表中的这些物质:胶体二氧化硅、聚山梨醇酯、山梨醇酯。本发明的片剂有利地包含胶体二氧化硅作为本发明盖仑制剂形式的亲水剂。本发明片剂中作为亲水剂的胶体二氧化硅的百分比含量为该片剂总重量的 0.1% 至 5%。

[0037] 本发明尤其涉及一种包含格列齐特、纤维素衍生物、麦芽糖糊精和胶体二氧化硅的可分割的延长释放型片剂。

[0038] 本发明还涉及一种除已经描述的活性成分和赋形剂外还包含

[0039] - 至少一种稀释剂或填充剂如乳糖单水合物、甘露醇（一种多元醇）、未被取代的纤维素或者淀粉和矿物盐、磷酸氢钙；和 / 或

[0040] - 至少一种润滑剂，尤其是压缩润滑剂，如硬脂酸镁或者硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸铝、硬脂酰基富马酸钠；和 / 或

[0041] - 至少一种助流剂如无水胶体二氧化硅的片剂。

[0042] 本发明优选涉及包含占该片剂总重量 12% 至 40% 的活性成分的可分割的控释片剂。本发明可分割的片剂优选还包含占片剂总重量 10% 至 60% 的纤维素衍生物。本发明可分割的片剂尤其是包含占片剂总重量 2% 至 15% 的粘合剂。

[0043] 此外，本发明可分割的片剂具有一条或多条排列在与该片剂的高度和长度方向垂直的一面或两面上的断裂凹槽。在两面上被提供的断裂凹槽优选彼此相对或者相间，并且此外还具有相同的深度或不同的深度。因此，该可分割的片剂可以被分成两个或多个预定的部分。其使得可以将药物剂量与和病变或患者有关的特定剂量方案相匹配。

[0044] 本发明优选涉及其中在 2 小时内释放活性物质总量的 13 至 27%，在 4 小时内释放活性物质总量的 32 至 52% 并且在 12 小时内释放活性物质总量的 85% 以上的可分割的片剂。

[0045] 优选实施方案

[0046] 本发明的片剂优选具有下面的单位配方 (mg/ 片) 和下面的百分比配方：

[0047] L0014022：

[0048] - 格列齐特 60.00 18.7%

[0049] - 乳糖单水合物 71.36 22.3%

[0050] -HPMC100cP 160.00 50%

[0051] - 麦芽糖糊精 22.00 6.9%

[0052] - 无水胶体二氧化硅 5.04 1.6%

[0053] - 硬脂酸镁 1.60 0.5%

[0054] 总重量： 320.00

[0055] 根据各化合物的数量（以以 mg/ 总重量为单位）和所述化合物在内相或外相中的位置，给出如下本发明片剂的配方：

[0056] L0014022：

[0057] 内相：

[0058] 格列齐特 60

[0059] 乳糖 71.36

[0060] HPMC100cP 64

[0061] 麦芽糖糊精 22

[0062] 无水胶体二氧化硅 4.4

[0063] 外相：

[0064] HPMC100cP 96

[0065] 硬脂酸镁 1.6

[0066] 无水胶体二氧化硅 0.64

[0067] 总重量 320。

[0068] 本发明涉及一种通过湿法制粒制备上文所述可分割片剂的方法,其包括至少下面的步骤:

[0069] a) 将格列齐特、麦芽糖糊精、乳糖单水合物、一部分纤维素衍生物和一部分胶体二氧化硅混合到一起;

[0070] b) 在混合后,进行润湿;然后,将由此获得的湿物质制粒,干燥并对其进行分类;

[0071] c) 步骤 b) 中获得的颗粒组成了内相,将其与剩余部分的低粘度纤维素衍生物混合到一起;

[0072] d) 用胶体二氧化硅和硬脂酸镁对步骤 c) 中获得的颗粒进行润滑;

[0073] e) 用使得可以在片剂中产生断裂凹槽的冲对该进行了润滑的混合物进行压缩。

[0074] 本发明涉及一种通过直接压缩制备上文所述可分割片剂的方法,其包括至少下面的步骤:

[0075] a) 将格列齐特、麦芽糖糊精、乳糖单水合物、纤维素衍生物和一部分胶体二氧化硅混合到一起;

[0076] b) 用胶体二氧化硅和硬脂酸镁对步骤 a) 中获得的混合物进行润滑;

[0077] c) 用使得可以在片剂中产生断裂凹槽的冲对该进行了润滑的混合物进行压缩。

[0078] 最后,本发明涉及一种通过压实制粒或干法制粒制备上文所述可分割片剂的方法,其包括至少下面的步骤:

[0079] a) 将格列齐特、麦芽糖糊精、乳糖单水合物、一部分纤维素衍生物和一部分胶体二氧化硅混合到一起;

[0080] b) 在混合后,将其压实然后进行分类;

[0081] c) 步骤 b) 中获得的颗粒组成了内相,将其与剩余部分的低粘度纤维素衍生物混合到一起;

[0082] d) 用胶体二氧化硅和硬脂酸镁对步骤 c) 中获得的颗粒进行润滑;

[0083] e) 用使得可以在片剂中产生断裂凹槽的冲对该进行了润滑的混合物进行压缩。

[0084] 优选地,在该过程结束时,获得了硬度为约 60 至 120N(通过沿其径向方向压碎来进行测量)的片剂,并且通过断裂凹槽将其分开有助于治疗顺从性。

[0085] 本发明用于控释格列齐特的可分割的盖仑制剂形式优选被用来制备治疗糖尿病的药物。

[0086] 用下面的附图和实施例对本发明进行非限制性说明:

[0087] 图 1:组成为 L0014022 的完整片剂和一半片剂的比较溶出动力学;

[0088] 图 2:组成为 L0023844 的完整片剂和一半片剂的比较溶出动力学;

[0089] 图 3:组成为 L0023845 的完整片剂和一半片剂的比较溶出动力学;

[0090] 图 4:组成为 L0023849 的完整片剂和一半片剂的比较溶出动力学。

[0091] 实施例 1 至 4:溶出动力学比较

[0092] 实施例 1 至 4 比较了未分割片剂的体外释放动力学和分割剂量的体外释放动力学。用相似因子 (f_2) 来比较其溶出性。当 (f_2) 的值高于或等于 50 时,认为两者的溶出性相似。EMA 和 FDA 的指令建议计算相似因子 (f_2) 以比较两种溶出性质和确定所述溶出性是否相同。

[0093] 相似因子 (f_2) 的公式为：

[0094]

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

[0095] 其中 f_2 是相似因子, n 是标准化点的数目, $R(t)$ 是由未分割的片剂溶出的活性成分的平均百分比, $T(t)$ 是由所述片剂的分割剂量溶出的活性成分的平均百分比。在实施例 1 至 4 中, 标准化点位于 $t = 2$ 小时、 $t = 4$ 小时和 $t = 12$ 小时。

[0096] 所评估的片剂具有不同的配方; 这些配方尤其是在所用纤维素衍生物的性质和粘合剂的性质方面不同。根据上文所述的本发明的方法制备片剂。

[0097] 实施例 1：

[0098]

	数量
L0014022	
	mg
格列齐特	60
HPMC100cP	64
HPMC100cP (外相)	96
聚维酮	22
乳糖单水合物	71.36
无水胶体二氧化硅	0.64
无水胶体二氧化硅 (外相)	4.4
硬脂酸镁 (外相)	1.6

[0099]

时间 (小时)	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022
	1/2 片	1/2 片	完整片	完整片	完整片 / 1/2 片
	所释放的活 性成分%	标准偏差	所释放的活 性成分%	标准偏差	f_2
0	0	0	0	0	75%
0.5	4.34	0.33	3.61	0.95	
1	9.93	0.57	8.68	1.05	
2	22.38	1.07	20.25	2.09	
4	47.8	1.78	43.77	3.54	
8	90.17	2.87	84.64	3.26	
12	98.58	2.93	99.1	0.8	

[0100] 实施例 2：

[0101]

L0023844	mg
----------	----

格列齐特	60
HPMC100cP	64
HPMC100cP(外相)	96
聚维酮	22
乳糖单水合物	71.36
无水胶体二氧化硅	0.64
无水胶体二氧化硅(外相)	4.4
硬脂酸镁(外相)	1.6

[0102]

时间 (小时)	L0023844	L0023844	L0023844	L002384 4	L002384 4
	1/2 片	1/2 片	完整片	完整片	完整片 / 1/2 片
	所释放的活 性成分%	标准偏差	所释放的活 性成分%	标准偏差	f2
0	0.00	0.00	0.00	0.00	52.8%
0.5	3.17	0.24	2.79	0.48	
1	8.94	0.44	7.04	0.59	
2	22.11	1.04	17.65	1.19	
4	51.10	1.36	41.04	1.63	
8	102.52	2.42	84.31	1.52	
12	107.17	2.32	106.48	1.91	

[0103] 实施例 3 :

[0104]

L0023845	mg
格列齐特	60
HPMC100cP	64
HPMC100cP(外相)	96
乳糖单水合物	71.36
无水胶体二氧化硅	0.64
无水胶体二氧化硅(外相)	4.4
硬脂酸镁(外相)	1.6
低分子量 HPMC	22

[0105]

时间 (小时)	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845
	1/2 片	1/2 片	完整片	完整片	完整片 / 1/2 片
	所释放的活 性成分%	标准偏差	所释放的活 性成分%	标准偏差	f2

0	0.00	0.00	0.00	0.00	62.2%
0.5	3.53	0.68	2.79	0.05	
1	8.06	0.71	6.86	0.12	
2	19.15	0.88	15.87	0.61	
4	43.17	0.94	35.74	1.14	
8	84.60	1.58	73.65	1.49	
12	98.11	2.75	97.37	2.03	

[0106] 实施例 4：

[0107]

L0023849	mg
麦芽糖糊精	22
羟乙基纤维素	64
羟乙基纤维素（外相）	96
格列齐特	60
乳糖单水合物	71.36
无水胶体二氧化硅	0.64
无水胶体二氧化硅（外相）	4.4
硬脂酸镁（外相）	1.6

[0108]

时间 (小时)	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849
	1/2 片	1/2 片	完整片	完整片	完整片 / 1/2 片
	所释放的活 性成分%	标准偏差	所释放的活 性成分%	标准偏差	f2
0	0.00	0.00	0.00	0.00	53.4%
0.5	4.63	0.29	3.80	0.10	
1	8.91	0.31	7.27	0.25	
2	19.32	0.62	15.78	0.58	
4	41.34	1.04	37.47	2.02	
8	86.61	2.62	67.37	3.10	
12	95.71	2.76	95.00	1.92	

[0109] 在实施例 1 至 4 中进行评估的药物组合物的未分割形式和通过分割获得的部分具有相似的溶出性。

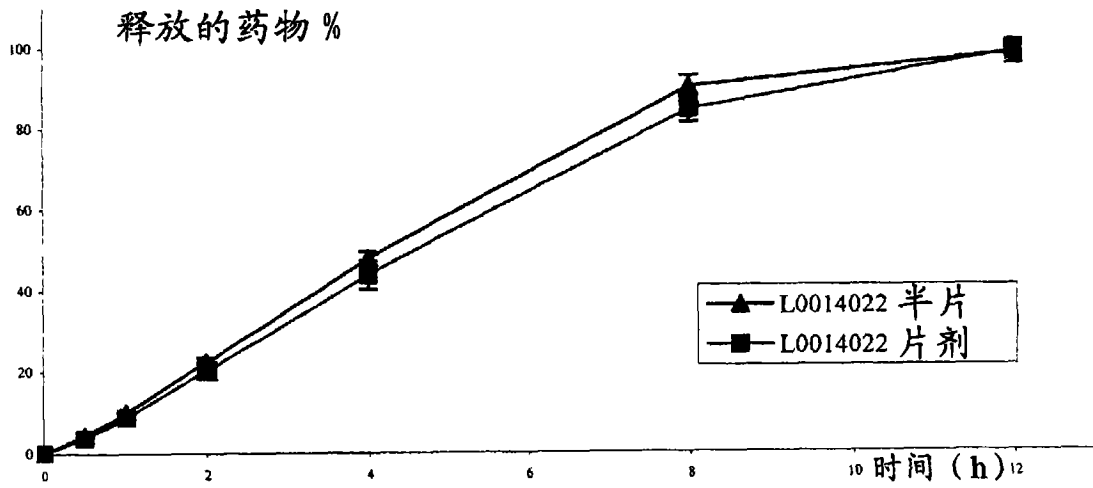


图 1

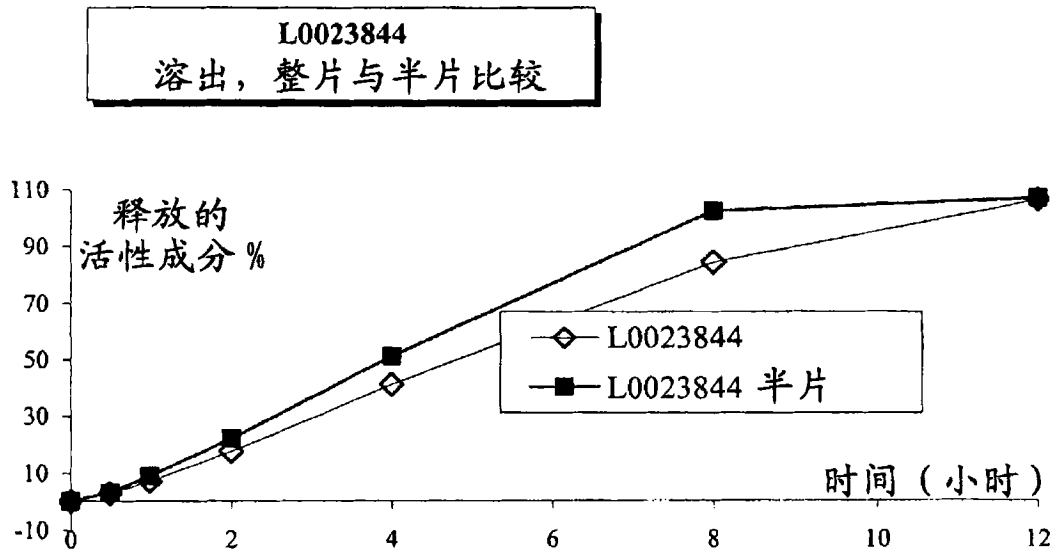


图 2

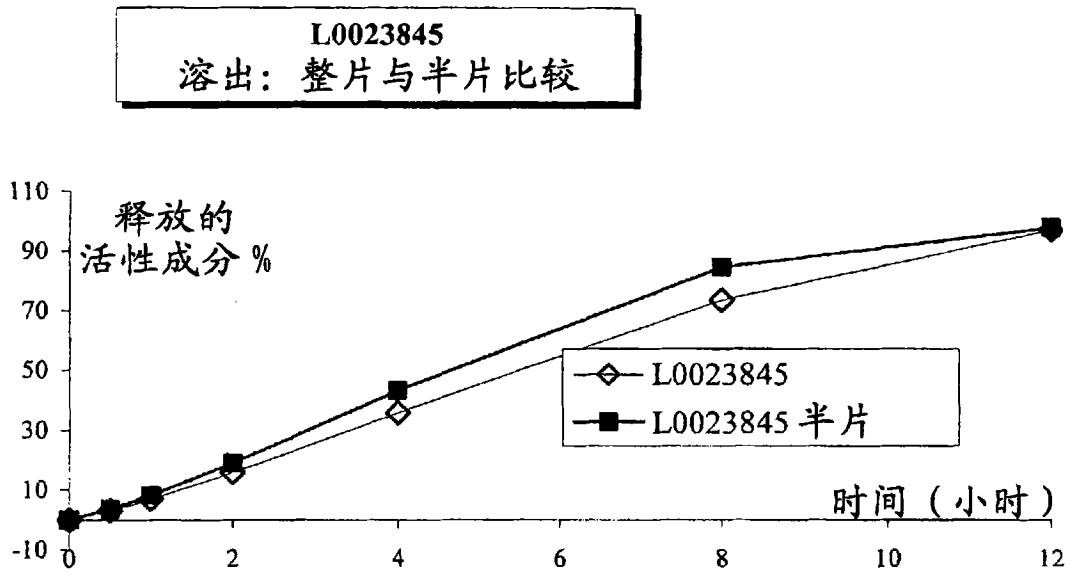


图 3

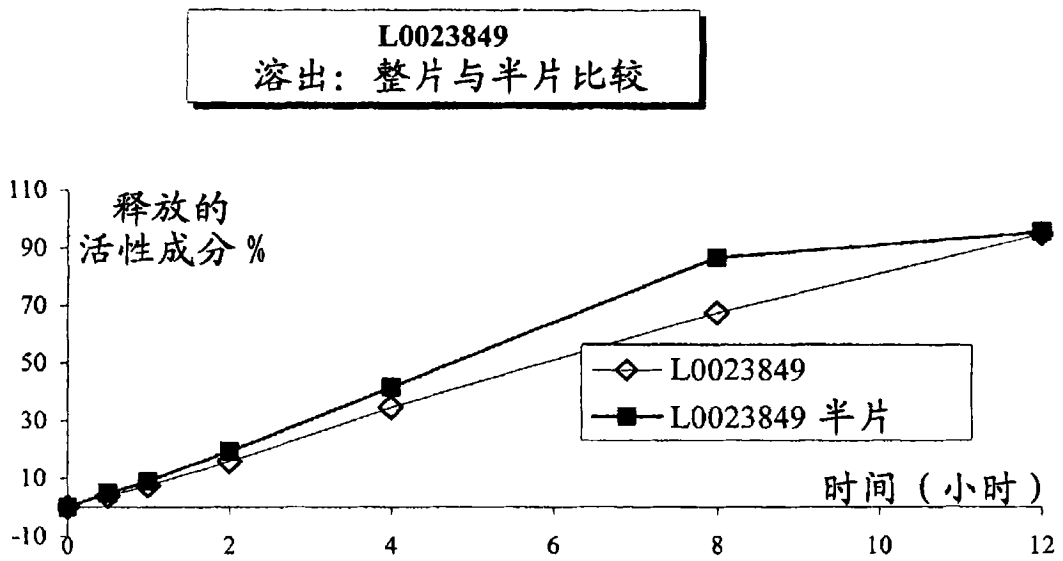


图 4