



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93116211.4

[51]Int.Cl⁵

A61K 9/22

[43]公开日 1994 年 5 月 18 日

[22]申请日 93.8.4

[30]优先权

[32]92.8.4 [33]DE[31]P4225730.1

[71]申请人 莫茨股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 E·奴罗伯格 E·塞尔勒
S·里瑟特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐伟杰

A61K 47/42 A61K 31/13

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 具有两阶段释放特征的固体药物及其生
产方法

[57]摘要

本发明提供剂量形式的固体药物组合物, 它含有一种活性成分或主要组分, 优选的是金刚二甲胺, 它具有延长的两阶段的释放特点。其特征在于, 它包括酪蛋白的水溶性盐和非水溶性盐, 优选的是酪蛋白酸钠和酪蛋白酸钙, 它在基质中所占的比例范围很宽, 总含量为组合物的 5wt%—98wt%。本发明还提供制备该组合物的方法。

权 利 要 求 书

1. 一种剂量形式的固体药物组合物,它具有基质控制的且延长为两阶段释放特征,它包括有效量的至少一种药物活性成份,其中基质主要包括酪蛋白的水溶性盐和酪蛋白的非水溶性盐的混合物,水溶性和非水溶性的酪蛋白盐的总含量占药物组合物总重量的 5wt%—98wt% ,所有的盐和阳离子都是可药用的。

2. 按照权利要求 1 的药物组合物,其中水溶性和非水溶性的酪蛋白盐占药物组合物总重量的 10wt%—90wt% 。

3. 按照权利要求 2 的药物组合物,其中水溶性和非水溶性的酪蛋白盐占药物组合物总重量的 30wt%—80wt% 。

4. 按照权利要求 1 的药物组合物,其中该药物组合物包括以酪蛋白盐的总含量为基准的大约 5wt%—95wt% 的非水溶性酪蛋白盐。

5. 按照权利要求 4 的药物组合物,其中非水溶性酪蛋白盐占酪蛋白盐总含量的重量百分比为大约 20wt%—70wt% 。

6. 按照权利要求 4 的药物组合物,其中非水溶性的酪蛋白盐是酪蛋白酸钙。

7. 按照权利要求 4 的药物组合物,其中水溶性的酪蛋白盐是酪蛋白酸钠。

8. 按照权利要求 1 的药物组合物,所说的药物组合物中包括一种酶。

9. 按照权利要求 8 的药物组合物,所说的酶是胰酶或胃蛋白酶或两者兼有。

10. 按照权利要求 1—9 中任何一项权利要求的药物组合物,所说的活性成份是金刚二甲胺。

11. 制备剂量形式的固体药物组合物的方法,该组合物具有由基质控制的且延长为两阶段释放的特征,它包括有效量的至少一种药物活性成份,其中基质主要包括酪蛋白的水溶性盐 and 酪蛋白的非水溶性盐的混合物,该方法包括以干法或湿法,将混合物压制,成粒,挤压,成丸或压片步骤,该混合物包括将至少一种活性成份,与酪蛋白的水溶性和非水溶性盐相混合,或者,将酪蛋白的水溶性盐和适合于就地形成酪蛋白的水溶性盐的多价阳离子的盐或溶液混入组合物中,在最终组合物中混合物的水溶性和非水溶性酪蛋白盐的总含量占药物组合物总重量的 5wt%—98wt%,所有的盐和阳离子都是药物学上可接受的;以酪蛋白盐总含量为基准,优选的是,在混合物中所包括的水溶性和非水溶性酪蛋白盐占药物组合物重量的 10wt%—90wt%,优选的是,在混合物中所包括的水溶性和非水溶性酪蛋白盐占药物组合物重量的 30wt%—80wt%,优选的是以酪蛋白盐的总含量为基准,向组合物中混入大约 5wt%—95wt%的非水溶性酪蛋白盐,优选的是非水溶性酪

蛋白盐占混合物中所包括的酪蛋白盐的总含量的百分比为大约 20wt%—70wt% ,优选的是向组合物中混入的非水溶性酪蛋白盐是酪蛋白酸钙,以及其中的水溶性酪蛋白盐是酪蛋白酸钠,或者在本方法中使用多价阳离子和水溶性酪蛋白盐,水溶性酪蛋白盐含量占最终所得到的酪蛋白盐含量的百分比是大约 5wt%—90wt% ,优选的是,其中的阳离子是钙离子,优选的是,其中所用的水溶性的酪蛋白盐是酪蛋白酸钠,优选的是,所说的百分比为 20wt%—70wt% ,优选的是,也向药物组合物中混入酶,优选的是所说的酶是胰酶或胃蛋白酶或两者兼有,以及优选的是,向组合物中混入的活性成份是二甲金刚胺。

12. 使用权利要求 11 中所定义的混合物生产两阶段延长释放的药物有效剂量形式。

说 明 书

具有两阶段释放特征的固体药物及其生产方法

本发明涉及剂量形式的固体药物组合物,它展示出由基质控制的且延长为两阶段释放的特点,其是以在基质中存在酪蛋白的水溶性盐或非水溶性盐为特征的,优选的分别是酪蛋白的钠盐和钙盐,总的量占组合物的重量的 5wt% — 98wt% ,本发明还涉及该组合物的制备方法。一部份或者全部不溶性酪蛋白盐可以用适合于就地形成非水溶性的酪蛋白盐多价阳离子包括二价阳离子的盐或溶液来取代,例如钙阳离子。本发明特别适用于提供固体药物剂量形式,其中的活性物质即主要成份是二甲金刚烷。

具有延迟释放的固体口服药物组合物或制剂即所称的延迟剂或者延长释放的制剂,是指活性成份可在较长时间内释放,并由此显出长效从而使血药浓度达到治疗要求的产品。也可采用一种多阶段释放特点来达到所要求的治疗目标。但是,这不一定意味着要始终如一地获得长久持续的血药浓度。更具体讲,可避免分别由于过量的局部浓度和由此产生的不稳定的血药浓度造成的全身副作用和胃肠道内不需要的局部作用。

在制备具有延迟释放特点的固体药物剂量形式的常规步骤中,在大多数情况下,活性物质是通过各种涂层或者将活性物质埋在可从中缓慢释放的大分子物质中而具有延迟释放性质的。

对从固体剂量形式释放活性药物成份来说,最重要的控制步骤是薄膜涂层和基质步骤。在薄膜涂层步骤中,采用扩散控制方式使形成薄膜的聚合物提供活性物质的延迟释放。但是,这样的方法存在着缺点,在口服剂量形式的吸收过程中,如果薄膜因咀嚼或磨蚀而过早地破裂,则会释放出过量的活性成份,由于这样的过量的单次摄入(*Single-shot*)' 药物释放会导致不希望有的作用。

在基质控制的释放方法中,采用了疏水物质,例如,高级醇,蜡,或者不溶性的热塑性塑料,它有一个缺点,即合成聚合物不仅通常含有各种数量的不希望有的单体,而且药物从基质中的完全释放在实践中不会有效地完成。

USA 4,665,081 专利描述了一种用于口服的硝苯吡啶(*nifedipine*)配方,它含有酪蛋白和选自硅酸镁,氧化镁或者偏硅酸铝,合成的含水滑石(*hydrotalc*)以及镁铝氧化物的无机添加剂,并在包括抗胃液辅助剂的条件下,确保活性物质不在胃中释放,而是相当迅速地在肠道中释放。一方面,这样配方会导致与服药时间有关的延迟释放,但是另一方面,由于在肠道中的迅速溶解,高血药浓度有可能会产生不希望有的副作用。

Pharm. Acta Helv. 66, No. 4, 120—124(1991)描述了一种布洛

芬配方,它含有酪蛋白或明胶,它们可分别提高活性物质的溶解速率和释放速率。

Pharmaceutical Technology 9,360—374(1990)检验了酪蛋白酸钠的存在对活性物质释放速率的影响。这里,也特别地报导了氯噻嗪和氢氯噻嗪的溶解的增加。

EP—A0447100 专利公开了一些配方,在对其中所含的酶应答中,它们可在胃肠道有控制地释放。为此目的,采用了凝胶基质,例如藻朊酸盐或羟甲基纤维素基质,角叉菜胶(*Carragheenin*),或其类似物,它含有埋在里面的一种蛋白质,例如酪蛋白酸钙,并且它包括与蛋白质相结合的另外的药物或食物物质。尽管采用这种配方能够实现有控制的释放,但是为了达到这样的效果,要在周围的形成基质的凝胶中掺入蛋白质。

GB—A2207353 也描述了一些可有控制地释放的配方,它们含有藻朊酸盐和酪蛋白酸盐的不含钙的混合物。但是,延长的释放基于上述类型的周围凝胶基质原则。

对本领域内的熟练技术人员显而易见的是,现有的用于有效可靠地持续释放,特别是多阶段地释放药物剂量形式的技术,仍有许多地方有待改进。

本发明的目的是提供一种剂量形式药物,其特征在于,通过延迟的有控制的释放特点,使得活性物质在至少两个阶段中的延迟时间内,能够方便可靠地释放,本发明还提供它的生产方法。本发明的

其它目的将在下文中变得明显,且对与本发明有关领域内的熟练技术人员将是显而易见的。

本发明包括下述分开的或者组合的内容。

一种剂量形式的固体药物组合物,它具有基质控制的且延长为两阶段释放特点,它包括有效量的至少一种药物活性成份,其中基质主要包括酪蛋白的水溶性盐和酪蛋白的非水溶性盐的混合物,水溶性和非水溶性的酪蛋白盐的总含量占药物组合物总重量的 $5\text{wt}\% - 98\text{wt}\%$;所有的盐和阳离子都是药物学上可接受的;这样的组合物,其中水溶性和非水溶性酪蛋白盐占药物组合物总重量的 $10\text{wt}\% - 90\text{wt}\%$,优选的是 $30\text{wt}\% - 80\text{wt}\%$;这样的组合物,其中药物组合物包括大约 $5\text{wt}\% - 95\text{wt}\%$ 的非水溶性酪蛋白盐(以酪蛋白盐的总含量为基准),优选的是大约 $20\text{wt}\% - 70\text{wt}\%$;这样的一种组合物,其中的水溶性酪蛋白盐是酪蛋白酸钙;这样的一种组合物,其中的水溶性酪蛋白盐是酪蛋白酸钠;这样的一种组合物,其中的药物组合物包括一种酶;这样的一种组合物,其中的酶是胰酶或胃蛋白酶或者两者,以及这样的一种组合物,其中的活性成份是金刚二甲胺。

进一步讲,本发明提供了一种用于制备剂量形式的固体药物组合物的方法,该组合物具有基质控制的两阶段释放特点,它包括有效量的至少一种药物活性成份或主要成份,其中基质主要包括酪蛋白的水溶性盐和酪蛋白的非水溶性盐的混合物,该方法包括将混合

物压制,粒化,挤压,成丸,或制片步骤,该混合物包括至少一种活性成份,与酪蛋白的水溶性和非水溶性盐相混合,或者,与酪蛋白的水溶性盐和适合于就地形成酪蛋白的非水溶性盐的多价阳离子的盐或溶液相混合,在最终组合物中混合物的水溶性和非水溶性酪蛋白盐的总含量占药物组合物总重量的 5wt%—98wt%,所有的盐和阳离子都是药物学上可接受的;该方法具有为组合物所提出的全部特征。

按照本发明的实践,问题是这样解决的,提供一种剂量形式的固体药物组合物,它含有有效量的一种或多种药物活性物质以及常用的辅助剂和添加剂,以组合物的总重量为基准,酪蛋白的水溶性和非水溶性盐的总和占 5wt%—98wt%,优选的是 10wt%—90wt%,特别优选的是 30wt%—80wt%。可以用常规方法处理这种类型的药物配方,以提供各种各样的固体剂量形式,它们具有两阶段的基质控制的延迟释放特点。该方法包括使用了医药工业上公知的步骤,例如以干法或湿法压制,粒化,挤压,制丸,和制片。当然也可综合各种各样的步骤,来提供所要求的各种形式的产品配方,例如片剂,糖衣剂,丸剂,粒剂等。活性物质的量的变化范围,取决于要治疗的症状以及所要求的剂型,例如,以药物组合物的总重量为基准,它在 0.01wt% 至 90wt% 的范围内。

相当出人意料的是,已发现本发明的固体剂量形式的药物动力学性质不受所用的加工方法或实施中的变化的影响,例如,不受所

用的压力的影响。

所用的酪蛋白可以是市售产品,它们的分子量和含水量可以有相当大的变化,例如在不损害其使用下,根据其来源,其分子量在 $MW18000$ 和 $MW30000$ 道尔顿的范围内。酪蛋白当然是在整个文明社会的食品法规下准许使用的物质。

可使用作为水溶性酪蛋白盐的有单价阳离子的酪蛋白盐,例如锂,钾,铵,以及优选的钠盐。

水溶性的酪蛋白酸盐可是具有两价或多价阳离子的酪蛋白的盐,两价和多价在这里均称为多价阳离子。它们包括,例如,钙,镁,锌,锰,铝,铁,或者它们的混合物。特别优选的是钙。非水溶性的酪蛋白酸盐可以用这样的盐。

另外,在组合物中可包括可溶性的酪蛋白盐,生理学上可相容的且以其盐的形式多价阳离子,它在水或胃液中是可溶的,任选的是在水中的溶液,其量使得一部份的可溶性的酪蛋白酸盐被转化为不溶性的酪蛋白酸盐,借此将一部份的可溶性的酪蛋白盐就地转化为不溶性的酪蛋白盐,例如通过吸收时的胃液。可以以这种方式提供一部份或全部的不溶性盐。优选的阳离子是氯化物,葡糖酸盐,碳酸盐,乳酸盐,以及葡萄糖二酸盐阳离子,特别优选的盐是,氯化钙,葡糖酸钙,磷酸氢钙,乳酸钙,*D*-葡萄糖二酸钙,乙酰丙酸钙,以及它们的水合物,或者它们的混合物,它们可用来提供水溶性的多价阳离子,包括二价阳离子,如果要求的话,它们可通过盐的简单的

溶解而成为溶剂化物来使用,例如在水中溶解,并且它们可在通常的制粒步骤中任意使用。

可溶性与不溶性酪蛋白酸盐的重量之比在 5%—95% 的范围内,优选的是 5%—90%,更优选的是 20%—70%,均以组合物的酪蛋白酸盐的总含量为基准。最优选的重量之比是在 30%—60% 的范围内。就地生产所要求量和比例的不溶性酪蛋白酸盐所需的上述的离子化合物及其溶液的量,取决于阳离子的类型,其相反离子,以及所用的酪蛋白的分子量,由于这涉及基本的化学,本领域内的熟练技术人员将会容易地理解并确定。

按照本发明,相当出人意料地并且相当有利的是,只通过形成基质的物质的特定的混合,且并不需要任何埋入的或周围的外部蛋白质,便使得活性药物成份可有控制地分两阶段被基质控制延迟释放。

用来作为药物组合物基质的所常用的辅助剂和添加剂或赋形剂是医药工业上的公知成份。它们包括,例如,片剂助剂,例如高度分散的硅酸,硬脂酸镁,微晶纤维素,乳糖,滑石,着色剂例如氧化铁或喹啉黄,颜料例如二氧化钛和碳酸钙,单月桂酸甘油酯,山俞酸甘油酯,硬脂酰富马酸钠,硬脂酸,鲸蜡醇十六酸酯,长链的部份甘油酯,纤维素粉末,甘露糖醇,磷酸钙,二氧化硅,胶体二氧化硅,二氧化硅水合物,以及聚乙二醇,优选的分子量是 1,500—6,000 道尔顿等。

在本发明的组合物中可用作提供有效量的活性药物成份的活性成份或者它们的混合物,包括许许多多的药物活性化合物,它们适用于最终应用的各种变化的领域。它们包括镇静剂例如氯丙嗪和苯并二氮卓类例如安定药,肌肉松弛剂例如麦酚生;抗高血压剂例如 α -甲基二羟丙氨酸;中枢作用的兴奋剂例如吗啡;外周作用的兴奋剂例如扑热息痛;非类固醇消炎剂例如布洛芬;局部麻醉剂例如苯佐卡因;镇痉剂例如罂粟碱;前列腺素例如 PEG2, 抗菌素例如青霉素和四环素;影响痴呆综合症的药剂例如金刚二甲胺;抗帕金森氏症治疗剂例如金刚烷胺, L-多巴, 丙炔苯丙胺, 溴隐亭, 以及美噻吨;抗疟疾药例如氯代奎宁;皮质炎甾醇例如氟美松;雄激素类例如甲基睾丸酮;雌激素例如乙炔雌二醇;妊娠药(gestagens)例如乙基羟基二降孕甾烯炔酮;拟交感神经药例如肾上腺素;具有心血管作用的物质例如硝酸甘油;利尿药例如氢氯噻嗪;驱虫剂例如吡喹酮; β -阻断剂例如噻吗心安; H_2 -阻断剂例如甲氰咪胍;维生素例如抗坏血酸等。这些药物活性成份的有效量是本领域内公知的。

最优选的是金刚二甲胺。

按照本发明的易于生产的配方,在吸收时,有利地导致了活性成份的有控制的两阶段释放,适合于治疗目的的有效物质的量在第一阶段,即在胃中被释放,以及在第二阶段中,即在肠道中,经过短暂的停留后,活性成份重新开始释放,剩余的活性成份经过一段预定的时间被释放,因此达到了对整个活性物质利用要求的有效适

应,且在各个阶段的部份释放导致相应要求的血药浓度。由此避免了活性物质的局部过量浓度。

这种两阶段的药物活性成份,例如药或维生素的释放特点,基本上与胃肠的生理环境中所含的酶无关,如下述的实施例中所表明的那样,用传统的剂量配方迄今为止没有获得这样的结果。

但是,从所用的活性物质的类型,病人的生理,或者要治疗的病的严重程度考虑,如果有必要或者要求在两个释放阶段的一个或另一个中改变释放速率的话,当然可以以适当的量在配方中加包括象胃蛋白酶和/或胰酶这样酶,以及许多其它的酶或者聚合物酶产品,例如中性,酸性或者碱性的蛋白酶,或者任何的前述酶,通过与乙烯—马来酸或酸酐(*EMA*)聚合物结合,它们是不能溶解的(参见 *US3,751,561*)。这不会改变两阶段特点,只是各阶段中的释放速率会稍稍有点变化。

延迟的两阶段释放的机理可以解释如下:

使用不溶于水的酪蛋白酸盐,例如,酪蛋白酸钙,可形成基质形式的片剂。这种药以扩散控制方式释放,与溶解介质的 *PH* 值的无关。换言之,由于存在不溶性的酪蛋白酸盐,在两个阶段存在延迟的释放,缓释的程度与配方中的酪蛋白酸盐的量有关,如研究 5 和相应的图 5 所示。

在碱性介质中,不溶性的酪蛋白酸盐逐渐分解,相当于基质效应的降低。结果,缓释减小,药的释放速率增加,可在第二阶段中看

到这一点,尽管也是在第二阶段中,药的释放仍是延迟的。

参考下面的附图,可以更好地理解本发明。其中:

图 1 是两阶段药物释放的特征图,它表明按照本发明的研究 1,在没有酶的情况下,咖啡因在一段时间内的释放,以及两小时后介质的变化。

图 2 是同样的图,它表明按照本发明的研究 2,在有酶的情况下,咖啡因在一段时间内的释放,以及两小时后的介质的变化。

图 3 表示,按照本发明的研究 3,在没有酶的情况下,金刚二甲胺,在一段时间内的二阶段释放,以及两小时后介质的变化。

图 4 与图 1 和图 2 相同,但是按照本发明的研究 4,在没有酶的情况下,以及两小时后介质变化。

图 5 表明,本发明的药物释放与剂量形式的不溶性酪蛋白酸盐之间的依赖关系,表明了在规定时间内释放的咖啡因的百分比与配方中的酪蛋白酸盐含量(从 0 至 100%)的关系。在 *PH* 为 1.2,没有外加酶的模拟的胃环境中确定了该释放分布图。

参考下面的实施例,可以更好地理解本发明,但并不限制本发明。

I、药物配方的生产

实施例 1

活性物质和添加剂	重量百分比
金刚二甲胺盐酸盐	20.0

酪蛋白酸钠	46.8
酪蛋白酸钙	31.2
<i>Aerosil</i> 200 [™] (细分散的 SiO_2)	1.0
硬脂酸镁	1.0

在象 *Diosna*[™] 混合器这样合适的混合器中,均匀地分散除了硬脂酸镁之外的所有组份;随后加入硬脂酸镁,然后使混合物通过平均筛眼尺寸为 $300\mu\text{m}$ 的筛网(美国标准筛系列)。在进一步混合欲压制的材料之后,在合适的压片机上生产质量为 100mg ,直径为 6mm 的药片,使用的压力为 8KN 。

实施例 2

活性物质和添加剂	重量百分比
咖啡因	20.0
酪蛋白酸钠	75.0
氯化钙 $\times 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	3.0
<i>Aerosil</i> 200 [™]	1.0
硬脂酸镁	1.0

在象 *Aeromatic STREA1*[™] 这样的合适的流化床制粒机中混合咖啡因和酪蛋白酸钠组份。以泵速为 $10\text{ml}/\text{min}$,以溶解的形式,用含有 3g 二水氯化钙的 400ml 的含水液体对 500g 的批料进行制粒,进口温度为 60°C ,出口温度为 32°C ,在双喷嘴上的喷雾压力为大约 2 巴。在 60°C 下重新干燥 10 分钟并加入少量的淡水之后,从

粗部份(71.0mm)和细部份($<0.15\text{mm}$)中分离出颗粒,并且在与 *Aerosil* 和硬脂酸镁混合之后,用 8KN 的压力压制出重量为 100mg ,直径为 6mm 的药片。

实施例 3

活性物质和添加剂	重量百分比
炎痛喜康	20.0
酪蛋白酸钠	65.0
磷酸氢钙+ $2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{CaHPO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	3.8
<i>Avicel PH102</i> [™] —微晶纤维素	9.2
<i>Aerosil</i> 200	1.0
硬脂酸镁	1.0

在例如 *Diosna*[™] 混合器这样合适的混合器中,均匀地分散除了硬脂酸镁之外的所有组份,加入硬脂酸镁,然后使混合物通过平均筛眼尺寸为 $300\mu\text{m}$ 的筛网(美国标准筛系列)。在进一步混合所压制的材料之后,在合适的压片机上生产质量为 100mg ,直径为 6mm 的薄片,使用的压力为 8KN 。

实施例 4

活性物质和加剂	重量百分比
布洛芬(<i>ibuprofen</i>)	77.0
酪蛋白酸钠	20.0
氯化钙+ $2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)	1.0

Aerosil 200[™] 1.0

硬脂酸镁 1.0

通过喷雾一种合适的成粒液体,例如乙醇/水混合物(V/V, 3/2),或者一种含胶体的成粒液体,例如明胶/水(1/30),首先从布洛芬中生产出粗颗粒或者粘性颗粒。

在一个合适的混合器中将颗粒与剩余的组份相混合,然后用15KN的压力压成质量为520mg,直径为12mm的药片。

实施例 5

活性物质和添加剂	重量百分比
金刚二甲胺盐酸盐	20.0
酪蛋白酸钠	48.0
酪蛋白酸钙	32.0

使用一个合适的混合器,将所有的组份均匀地分散,然后在一个混合捏合机中,用合适的塑化液体,例如纯化的水或者一种乙醇/水混合物(v/v 3/2)进行内部润湿,以固体部份为基准,浓度为大约60%v/v。在有孔圆盘直径为1.5mm的螺旋压出机或者排列的辊型挤压机上将所得到的块体进行分散挤压(*Lyo-extruded*)。然后切割所得到的线股,在固球机上修圆,形成直径为1.8mm的药丸,随后,将药丸装在胶囊中,或者在与1%的*Aerosil*和1%的硬脂酸镁混合之后压成药丸片。

II 释放试验

在所有的溶解试验中,所用的介质或者是 pH 为 1.2 的模拟的胃液,或者是 pH 为 7.5 的模拟的肠液。为了更加接近在体内的条件,加入胃蛋白酶(胃液)和胰酶(肠液)。在 *U. S. Pharmacopoeia XXII* 的“试验溶液”一章中,*U. S. Pharmacopoeia XXII* 的两种介质的组合物,两种介质的组合物精确地表述如下:

“模拟的胃液,TS—将 2.0g 的氯化钠和 3.2g 的胃蛋白酶溶解在 7.0ml 的氢氯酸中,并加入足够的水使之为 1000ml。这种试验溶液的 pH 值为大约 1.2”。

“模拟的肠液,TS—将 6.8g 的磷酸钾溶解在 250ml 的水中,混合,然后加入 190ml 0.2N 的氢氧化钠以及 400ml 的水。加入 10.0g 的胰酶,混合,用 0.2N 的氢氧化钠调节所得到的溶液的 pH 值为 7.5 ± 0.1 。用水稀释至 1000ml。”

1. 活性物质的缓释对不溶性酪蛋白酸盐含量的响应

压制下述碱性配方:

咖啡因	20.0
酪蛋白酸钙	0—780%
	(以酪蛋白总量为基准)
<i>Aerosil</i> 200	1.0
硬脂酸镁	1.0
酪蛋白酸钠	加至 100%

通过使用片剂辅助剂 *Aerosil* 和硬脂酸镁,配制 8 种不同的压

制块体,其中酪蛋白酸钠和酪蛋白酸钙的比例不同(照此),没有加入其它的辅助剂,可以获得释放性质的真实图象。

酪蛋白酸盐的总量至 78%,在一个仪器装备的 *Exacta 1^m* 上压制粉末混合物,校正速度为 30 次/分钟,压制器具为 6mm,扁平的没有平圆面(*facetle*),恒定的压力为 8KN,形成单个重量为 100mg 的药片。

获得了酪蛋白酸钙含量各为 0,10,20,30,40,50,70 和 100% 的剂型产品,确定了它们在 $PH=1.2$ 下(模拟的胃环境)的释放分布。

图 5 表示药物释放与剂量形式中不溶性酪蛋白酸盐,即酪蛋白酸钙含量的依赖关系,以及延缓的程度。在本研究中所用的药片配方正如上面所提供的碱性配方 II.1。

80% 的咖啡因总量的溶解发生在 20% 酪蛋白酸钙(相对于酪蛋白酸盐总量的百分比)160 分钟的情形下(无酪蛋白酸盐时为 127 分钟— $F=1.25$),50% 的酪蛋白酸钙时为 285 分钟($F=2.2$),酪蛋白酸钙时为 400 分钟($F=2.75$)。这些数据是在 $PH=1.2$ 的胃液中,没有外加酶的溶解试验的结果。

已经确信,通过使不溶性酪蛋白酸盐与可溶性酪蛋白酸盐相混合,在胃环境中可以阻止释放,取决于它们的相对比例,可以获得明显不同的延缓程度。这使得可以选择要求很高的单个释放曲线,取决于活性物质以及要治疗的症状的类型。

2. 在不同的压力下压制的酪蛋白酸盐药片的释放分布。

酪蛋白酸钙占酪蛋白酸盐总量为 40% 的下述配方, 按照上述的条件, 用 4 至 12KN 的压力压成单个重量为 100mg 的药片。

咖啡因	20.0
酪蛋白酸钠	46.8
酪蛋白酸钙	31.2
<i>Aerosil</i> 200	1.0
硬脂酸镁	1.0

已发现在该范围内压力的变化对释放分布没有影响。

3. 向可溶性酪蛋白酸盐中加入多价盐, 以就地形式不溶性的酪蛋白酸盐

以上述的方式, 按照上述的条件(参见实施例 1—5), 通过混合和/或制粒生产下述的碱性基质配方。

咖啡因	20.0
酪蛋白酸钠	65.0
酪蛋白酸钙, 任选地在水溶液中	X
<i>Aerosil</i>	1.0
硬脂酸镁	1.0
<i>Avicel pH102</i>	加至 100%

当不溶性的酪蛋白酸盐, 例如酪蛋白酸钠完全转化成为不溶性的酪蛋白酸盐, 例如钙盐, 为了确定不溶性阳离子的含量, 例如, 钙

含量通常是 1.5wt%—1.7wt%，但是任选地可以更高，结果为了确定按照本发明的假定的低量，并且能够计算和提供所要求的不溶性酪蛋白酸盐的量。

例如，下述的药物合适的钙盐可以用在前述的配方中，以在本发明的配方中就地提供不溶性的酪蛋白盐：

在配方中所用的量 X

氯化钙 $\times 2H_2O$	2.0
葡糖酸钙 $\times H_2O$	10.9
碳酸钙	2.4
磷酸氢钙 $\times 2H_2O$	4.2
乳酸钙 $\times 5H_2O$	7.5
硝酸钙 $\times 4H_2O$	5.8
钙—D—蔗糖盐	6.1
乙酰丙酸钙	7.5

在前述的条件下，压制上述配方的组合物，在恒定的 8KN 的压力下，压成单个重量为 100mg 的药片，作为含有相同性质的固体形式的不溶性和可溶性酪蛋白盐，但是有在于初始混合物中的单位剂型基质，已发现它具有相同的两阶段的延长分布。

已发现在这种方式中所用的所有钙盐，可生产出具有几乎完全相同的释放分布的含不溶性酪蛋白盐基质。 t_{50} 值在 100 分钟至 113 分钟的很窄的范围内变化，而 t_{90} 值在 262 分钟至 295 分钟的范围

内变化。

采用除钙以外的其它多价离子溶液,例如镁,锌,和铝盐,也获得了完全相同的结果。

4. 培养介质的影响

按照 II.1 生产的具有不同比例的不溶性酪蛋白酸盐的各种压制的剂量形式产品,改变介质,在有酶和没有酶的情况下检验了它们的药物释放分布。

结果见研究 1 和 2 以及与之相应的图 1 和图 2。从这些研究得到的图 1 和图 2,表明了按照本发明生产的,酪蛋白酸钙含量为 30, 40 和 50wt%的组合物的两阶段分布。结果列在表 1 中(2 小时后的介质变化):

pH	酪蛋白酸钙(%)	t_{50} (分钟)			t_{90} (分钟)		
		30	40	50	30	40	50
1.2/7.5	没有酶						
(研究 1)	(图 1)	111	138	143	232	300	376
1.2/7.5	有酶						
(研究 2)	(图 2)	112	123	132	195	220	239

于是,图 1 是三种药片配方(按照 II.1 生产的)的溶解曲线,酪蛋白酸钙的量分别是 30,40 和 50%。

所用的溶解介质是模拟的胃液(阶段 1)和肠液(阶段 2),均没有酶。

在图 2 中,再次用曲线表明了上述药片组合物的溶解行为,但是在这种情形下,溶解介质分别含有胃蛋白酶(阶段 1)和胰酶(阶段 2)。

可以清楚地从图 1 和图 2 中推知,主要在碱性(肠液)介质中,药物的释放速率可以由不溶水的酪蛋白酸钙的含量来控制。在药片配方中酪蛋白酸钙的浓度越高,药物释放得越慢。换言之,酪蛋白酸钙具有一种延缓效应。

图 1 和图 2 之间的比较表明,通过改常酪蛋白酸钙的含量来控制药物释放速率,不受溶解媒质中存在的酶的影响,于是模拟了体内的条件。只有达到完全的药物释放的时间降低了一个因子 $F=1.3$ 。

于是,非常惊奇的是,已发现所要求的释放分布与酶的存在相当无关。在大约 5 小时之后,在第二阶段中,低的酶诱发的加速实质上确保了 100% 的释放。

5. 按照本发明从药片中释放金刚二甲胺(研究 3)

按照上面实施例 I.1 生产的配方,在 $PH=1.2/PH=7.5$ (没有酶,2 小时之后介质变化)下进行测试。两阶段的释放分布如图 3 所示。

6. 按照本发明从药片中释放咖啡因(研究 4)

按照上面实施例 I.2 生产的配方,在 $PH=1.2/PH=7.4$ (没有酶,2 小时之后介质变化 1 下进行测试。两阶段的释放分布如图 4 所示。

图 3 是按照 I.1 生产的金刚二甲胺配方的释放分布曲线,图 4 是按照 I.2 制备的咖啡因配方的溶解曲线。在两种情形下,溶解介质不含酶。

在模拟的体内条件下,在每个研究中溶解介质的变化代表了固体剂量从胃进入肠道。

特别是图 2 和图 4,以及其它图的曲线,清楚地表明了 PH 值的变化使得溶解曲线的斜率更陡,这意味着药物释放加快。将此转换成为人体使用,延长的两阶段释放值可被认为是药物浓度进入血液的较缓慢的增加,于是减少了不希望有的副作用。这对胃的副作用来说特别真实,因为按照图 1 至图 4,只有大约 40—50% 的药量在胃中释放。

除此之外,可靠的缓释,通常延长了用药或服药之间的时间间隔,于是相当地提高了病人的依从性。

7. 研究 5,它产生了图 5,表明不溶性的酪蛋白对药物释放分布的直接影响,这在 II 1 的标题下已被充分地讨论过了。

相应地,显而易见的是,按照本发明,通过在两阶段延长释放的组合物和剂型中掺入生理上相容的组份,从简单的方式可以生产具有最佳适应的释放分布的配方。

图 1

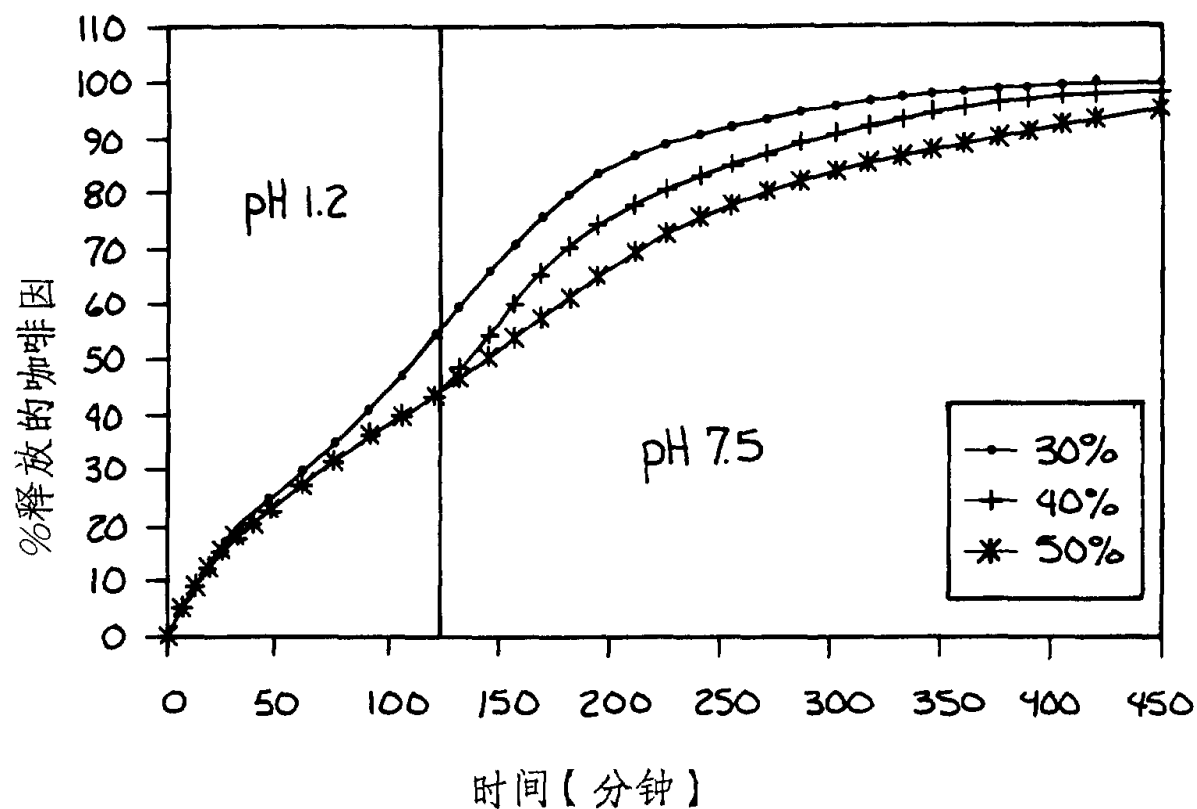


图 2

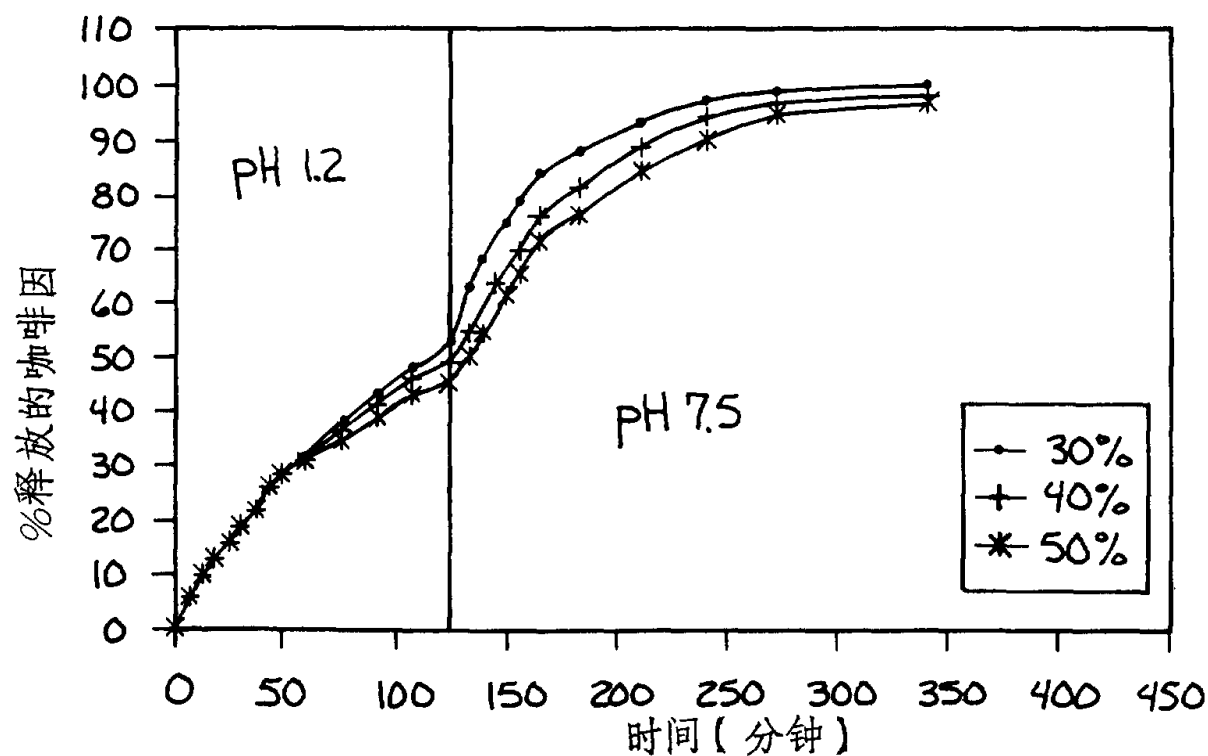


图 3

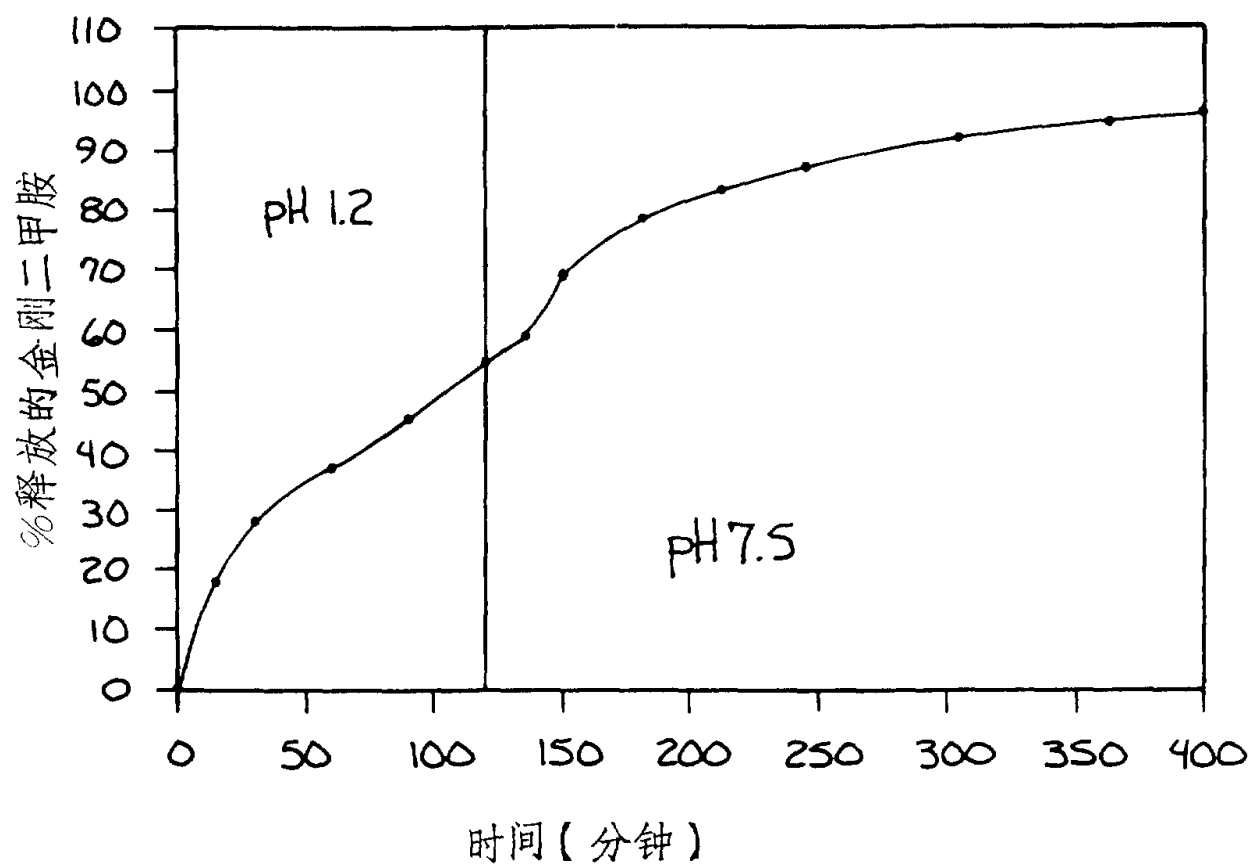


图 4

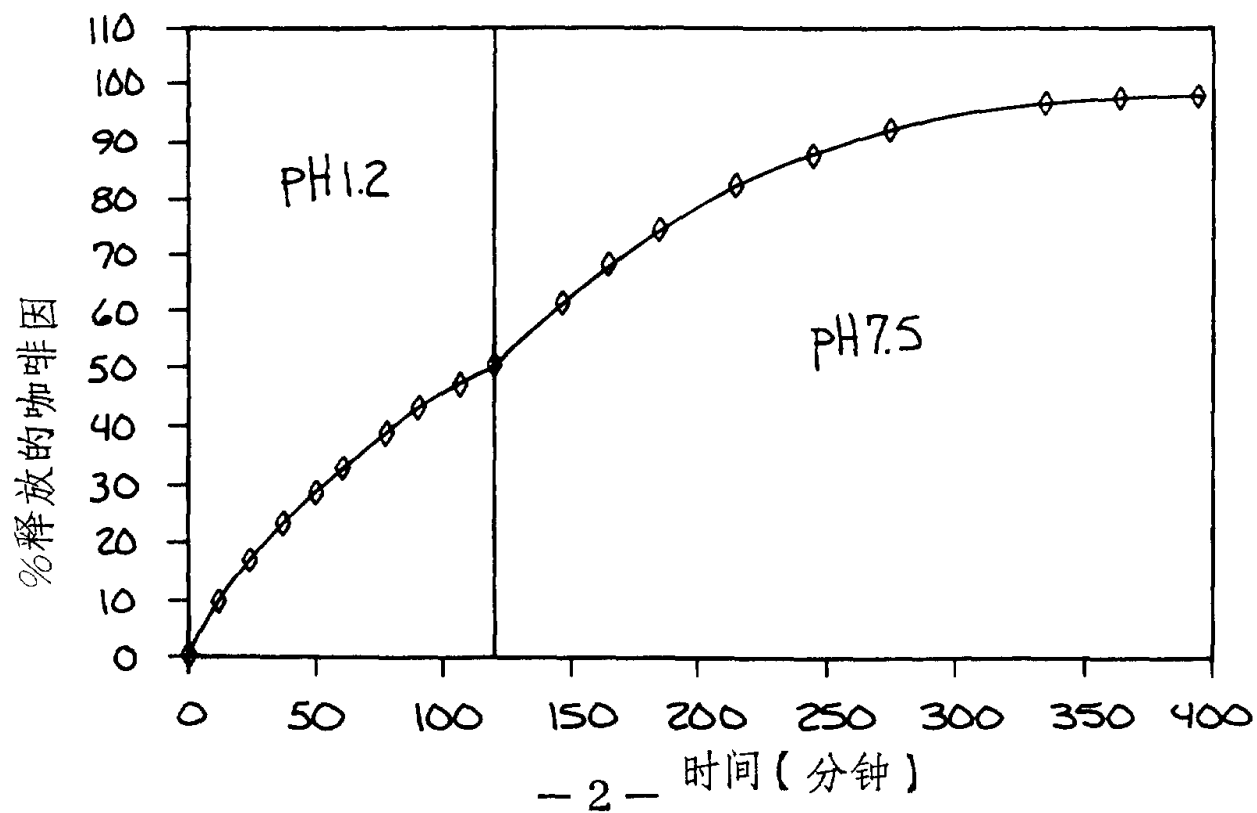


图 5

