

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/16 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002708.5

[45] 授权公告日 2009年6月17日

[11] 授权公告号 CN 100500130C

[22] 申请日 2004.1.19

[21] 申请号 200480002708.5

[30] 优先权

[32] 2003.1.23 [33] KR [31] 10-2003-0004521

[86] 国际申请 PCT/KR2004/000092 2004.1.19

[87] 国际公布 WO2004/064807 英 2004.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.22

[73] 专利权人 株式会社太平洋

地址 韩国首尔

[72] 发明人 朴晋佑 裴竣浩 金正铸

[56] 参考文献

WO9947128A1 1999.9.23

US5807583A 1998.9.15

US2002/0102302A1 2002.8.1

EP1125586A1 2001.8.22

US5451409A 1995.9.19

审查员 周英

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

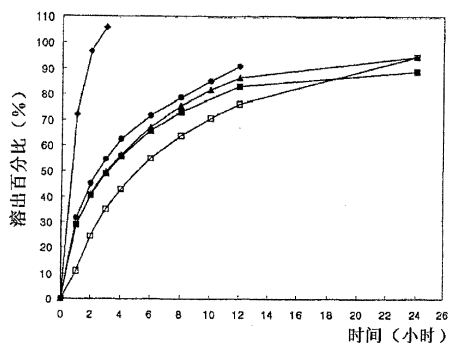
权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 1 页

[54] 发明名称

缓释制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及通过二次制粒制备的缓释制剂及其制备方法。本发明的缓释制剂通过在 12 小时或更长时间内持续释放药物从而能够维持药物的有效血药浓度许多小时，并且该制剂由于制备方法简便而易于生产。



1、一种缓释制剂，其特征为是由二次粒子制备而成的，该二次粒子是如下获得的：按照熔融制粒法使用疏水性阻释添加剂对水中溶解度为 1 mg/ml 或更高的药物进行初次制粒，然后按照湿法制粒法使用熔点为 50 至 100℃的疏水性湿法制粒材料对所得粒子进行二次制粒，其中所述缓释制剂包含 0.5 至 80 重量%的药物、10 至 65 重量%的疏水性阻释添加剂、以及 1 至 35 重量%的疏水性湿法制粒材料；所述疏水性阻释添加剂为一种或多种选自以下组中的成分：天然或合成蜡、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯、烃类、氢化脂以及氢化植物油；所述疏水性湿法粒化材料为一种或多种选自脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、烃类、蜡、氢化脂、氢化植物油、烷基纤维素以及丙烯酸聚合物的成分。

2、权利要求 1 所述的缓释制剂，其特征为所述脂肪酸酯为脂肪酸甘油酯。

3、权利要求 2 所述的缓释制剂，其特征为所述疏水性阻释添加剂脂肪酸甘油酯包括甘油单、双或三酯。

4、权利要求 1 所述的缓释制剂，其特征为所述氢化植物油为氢化蓖麻油。

5、如权利要求 1 所述的缓释制剂，其特征为所述药物为曲马多、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、diamorphine、阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苜吗啡、benzitramide、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、左啡诺、美沙酮、哌替啶、海洛因或其药物可接受的盐。

6、如权利要求1所述的缓释制剂，其特征为所述疏水性阻释添加剂脂肪醇为一种或多种选自十六醇十八醇混合物、硬脂醇、肉豆蔻醇以及月桂醇的成分；所述疏水性阻释添加剂脂肪酸酯为一种或多种选自甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、乙酰化单酸甘油酯、三硬脂精、三棕榈精、十六烷基酯蜡、硬脂酸棕榈酸甘油酯以及山萘酸甘油酯的成分；且所述疏水性阻释添加剂蜡为一种或多种选自蜂蜡、巴西棕榈蜡、glyco wax以及蓖麻蜡的成分。

7、如权利要求1所述的缓释制剂，其特征为还包含药用添加剂。

8、如权利要求7所述的缓冲制剂，其特征为所述药用添加剂为稀释剂、粘合剂或润滑剂。

9、如权利要求1所述的缓释制剂，其特征为还包含含有包衣材料的包衣层。

10、如权利要求9所述的缓释制剂，其特征为该包衣层还包含释放控制材料，所述材料为至少一种选自以下组中的物质：糖、无机盐、有机盐、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟丙基烷基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、以及聚乙烯醇。

11、如权利要求9所述的缓释制剂，其特征为该包衣层还包含药物。

12、如权利要求11所述的缓释制剂，其特征为所述包衣层包含制剂药物总含量的1至50%的药物。

13、如权利要求9所述的缓释制剂，其特征为所述包衣材料为一种或多种选自以下组中的成分：乙基纤维素、虫胶、甲基丙烯酸铵共聚物、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟甲基纤维素、羟乙基纤

纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟戊基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素以及羟丙基戊基纤维素。

14、一种制备如权利要求 1 所述的缓释制剂的方法，其包括（1）将药物与疏水性阻释添加剂混合，并经熔融制粒从而制得初次粒子，以及（2）将如此获得的粒子与疏水性湿法制粒材料混合并经湿法制粒从而制得二次粒子。

15、如权利要求 14 的方法，其特征为还包括用包含包衣材料的包衣溶液将所述二次粒子或由其压制成的片剂包衣的步骤。

缓释制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及缓释制剂及其制备方法。

技术背景

与服用后立即显示药理作用的速释制剂不同，缓释制剂是能在长时间内显示药理作用的药品。具体而言，缓释镇痛剂解决了患有中等程度或更严重程度的疼痛的术后患者或癌症患者或患有严重偏头痛而难以入睡的患者睡眠期间服药不便的问题。近来，基于对疼痛更深入的临床了解，镇痛剂已用于各种慢性疾病，并且缓释镇痛剂已广泛用于预防疼痛或为手术后的门诊病人提供方便。

通常，如果药物在胃肠道的溶出与吸收不受限制，则可通过控制药物自药品中的释放来延缓药物的吸收从而控制血药水平。即，就具有高度水溶性的药物而言，将含药小球用阻释层（release-delaying layer）包衣，或者通过与疏水性材料混合制备骨架片能够控制剂型内溶解的药物的扩散，从而赋予其缓释性能。典型的缓释制剂包括包衣小球、包衣片剂及胶囊，且药物通过这些制剂的释放依赖于其独特性能，如包衣层的选择性破坏或内部基质的膨胀。

就简单的骨架片而言，使用具有高度水溶性的药物将产生问题，即需要相对大量的疏水性阻释物质，并且片剂的大小同样与此成比例地增加。因此，最近已经开展研究通过应用固体分散体而在分子水平修饰药物的表面性质。固体分散系统的颗粒是通过加热熔融添加剂与药物的混合物或使用能同时溶解这两种物质的溶剂而制备的。即，就微溶性药物

而言，可通过使用亲水性添加剂如聚乙二醇或聚乙烯醇而改善药物的润湿性来提高其溶解度从而增加其生物利用度；而就亲水性药物而言，是通过使用疏水性添加剂降低药物的润湿性从而赋予其缓释性能。由于固体分散法允许在分子水平修饰药物的表面性质，因此是有利的，也就是说可使用最小量的添加剂而获得最大效果，并且由于制备方法简便而易于实际生产。

作为基于固体分散体的制备方法，可列举熔融挤出法（Melt extrusion）和熔融制粒（melt-granulation）法，且已知熔融制粒法为缓释制剂的制备技术。熔融制粒法是一种通过对药物、至少一种粘合剂及添加剂的混合物施加物理作用使熔融的粘合剂粘附于药物颗粒的表面从而形成粒子的方法。其详细的解释如下。对药物、至少一种粘合剂或添加剂进行物理混合，施加能量直至粘合剂或添加剂熔融。然后，将其冷却以制备固体块状物，粉碎成所需大小的小球，并将小球填入胶囊或与添加剂混合并压制成缓释片剂。基于所述技术的包含曲马多的缓释制剂的制备方法已在 USP No. 5,591,452 中公开。另一方面，熔融挤出法与熔融制粒法相似，不同之处在于其相继进行熔融、挤出、冷却和粉碎工艺。根据所述技术制备含药缓释小球的方法公开于 WO 93 / 15753 中。

迄今为止已开发的缓释镇痛剂的每日一次或两次的制剂大致可分为使用疏水性物质的骨架片和使用阻释层包衣的小球。USP 5,849,240、USP 5,891,471、USP 6,162,467 以及 USP 5,965,163 中公开一种通过熔融制粒法制备缓释颗粒，然后制备成片剂或胶囊形式的方法。此外，在 USP 6,261,599、USP 6,290,990 以及 USP 6,335,033 中记载通过熔融挤出法制备缓释小球，然后制备成片剂形式的方法。另外，在 USP 6,254,887 和 USP 6,306,438 中公开不同于熔融制粒法和熔融挤出法的制备缓释小球的方法。其为一种其中惰性小珠用药物层然后用缓释包衣层包衣或使用如蜡的粘合剂制备基质小球然后用缓释层包衣的方法、一种将药物分散于

熔融的疏水性聚合物中并经喷雾以制备小球的方法、以及一种用熔融的蜡对包含疏水性聚合物及药物的基质颗粒包衣的方法。

根据所述的制备方法，由于药物表面可以在分子水平被疏水性物质所包覆，因此可通过仅使用少量的疏水性添加剂而有效地诱导缓释，且该方法简单。然而，大多数用于熔融制粒法和熔融挤出法的疏水性添加剂具有蜡的性质，因而通过熔融后冷却而制备的颗粒的表面与其它表面显示粘性。因此，在实际生产中会出现问题，即进料斗中颗粒流速减慢、在压片时发生严重粘冲头或冲模以及在片剂被移出压片机时阻力增大。这些粘性问题上在一定程度上可通过加入润滑剂而遮盖，但是其遮盖力是有限的，因而需控制疏水性添加剂的量。润滑剂通常的用量为颗粒重量的 0.1 至最大为 5%。如果使用过量的润滑剂，释放速率将减小，在压片过程中出现顶裂和腰裂现象，然而用量不足则会出现如毛边（chipping）和粘冲（picking）现象。

USP 5,955,104、USP 5,968,551、USP 6,159,501、USP 6,143,322 和 PCT/EP1997/03934 中公开制备多单元剂型缓释小球的方法，其中用药物层然后用含有烷基纤维素和丙烯酸聚合物的包衣层对惰性小珠进行包衣。将制备好的小球装入胶囊，观测到阿片类镇痛剂的有效血液水平能维持 24 小时。具体而言，USP 6,159,501 公开可通过将速释未包衣小球与缓释小球混合并装入胶囊来控制释放速率。另一方面，USP 6,103,261 和 USP 6,249,195 公开一种制备能在 24 小时内获得镇痛效果的缓释小球的方法，其中用丙烯酸聚合物和乙基纤维素包衣包含树胶、烷基纤维素、丙烯酸树脂以及药物的骨架小球（matrix pellet）。然而，该方法也具有不便之处，即为之后控制药物释放及含量颗粒必须进行两次包衣和混合程序，且如果制剂需要高含量则该方法出现总颗粒体积将会增加、同时由于药物释放面积增加其他缓释性能与压制片剂相比将降低的问题。

本发明意图解决常规技术的问题，并且其目的在于最小化赋予缓释

性能的疏水性添加剂的用量，并消除在片剂制备过程中存在的颗粒粘连现象，从而使片剂易于生产。

发明内容

本发明涉及缓释制剂及其制备方法。

更具体而言，本发明涉及以由二次粒子制备为特征的缓释制剂，该二次粒子是如下获得的：依照熔融制粒法使用疏水性阻释添加剂对药物进行初次制粒，然后依据湿法制粒法使用疏水性湿法制粒材料对所得粒子进行二次制粒。

所述缓释制剂优选包含 0.5 至 80 重量%的药物、10 至 65 重量%的疏水性阻释添加剂、1 至 35 重量%的疏水性湿法制粒材料。

所述药物无特定限制，例如可以使用镇痛剂。作为镇痛剂，可使用曲马多、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、diamorphine、阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苜吗啡、benzitrarnide、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦（Clonitazine）、可待因、环佐辛、地素吗啡（desmorphine）、右吗拉胺、地佐辛、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁（Dimethylthiabutene）、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、左啡诺、美沙酮、哌替啶、海洛因或其药物可接受的盐。从制剂学角度考虑，每日剂量为 10mg 或更多且水中溶解度为 1 mg/ml 或更高的药物可更有效地实现本发明制剂的优点。

作为所述疏水性阻释添加剂，可使用一种或多种选自天然或合成蜡、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸酯，包括甘油单、双或三脂的脂肪酸甘油酯，烃类、氢化脂、氢化蓖麻油以及氢化植物油的成分。尽管无特殊限制，所述脂肪醇包括十六醇十八醇混合物、硬脂醇、肉豆蔻醇以及月桂醇，且尽管无特殊限制所述脂肪酸酯包括甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、乙酰化单酸甘油酯、三硬脂精、三棕榈精、十六烷基酯蜡、硬脂酸棕榈

酸甘油酯以及山萘酸甘油酯，且尽管无特殊限制所述蜡包括蜂蜡、巴西棕榈蜡、glyco wax 以及蓖麻蜡。所述疏水性阻释添加剂起均匀地包裹药物的作用，因此仅少量应用即可实现缓释性能。作为本发明的阻释添加剂，其熔点优选为 30 至 150℃，更优选为 50 至 100℃。

作为所述的疏水性湿法制粒材料，可使用至少一种选自脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯的成分，优选为 50—100℃。

作为所述疏水性湿法制粒材料，可使用至少一种选自脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯、烃类、蜡、氢化脂、氢化蓖麻油、氢化植物油、烷基纤维素以及丙烯酸聚合物的成分。所述疏水性湿法制粒材料粘附于熔融粒子表面从而掩盖熔融颗粒的蜡状表面性质，以及起导致缓释的第二功能。

此外，本发明的缓释制剂还可包含药用添加剂如稀释剂、粘合剂、润滑剂等。尽管无特殊限制，所述稀释剂包括乳糖、糊精、淀粉、微晶纤维素、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、碳酸钙、糖等。尽管无特殊限制，所述粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮、明胶、淀粉、蔗糖、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基烷基纤维素等。尽管无特殊限制，所述润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石等。

此外，本发明的缓释制剂还可含有包含包衣材料的包衣层。包衣层的引入使得药物释放模式更加容易控制。药物释放模式能由包衣层的厚度控制。此外，为控制药物释放模式，包衣层还可包含释放控制材料。作为所述材料，可使用选自糖、无机盐、有机盐、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟丙基烷基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇以及药物中的至少一种。就引入包衣层的缓释制剂而言，药物可包含于包衣层内以在摄入后迅速达到有效血液水平。包含在包衣层内的药物含量为该制剂药物总含量的 1 至 50%，优选为 1 至 20%。

作为所述包衣材料，可以使用至少一种选自乙基纤维素、虫胶、甲

基丙烯酸铵共聚物 (ammonio methacrylate copolymer)、聚乙酸乙酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟戊基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素、羟丙基戊基纤维素以及欧巴代 (Colorcon Co.) 的成分。作为所述甲基丙烯酸铵共聚物, 可使用例如 Eudragit RS™ 或 Eudragit RL™。以包衣材料包衣可实现着色、稳定化、溶出控制以及掩味。

所述包衣层还可包含增塑剂, 并可额外包含颜料、抗氧化剂、滑石、二氧化钛、矫味剂等。作为所述增塑剂, 可使用一种或多种选自蓖麻油、脂肪酸、取代的甘油三酯与甘油酯、分子量为 300 至 50,000 的聚乙二醇及其衍生物的成分。

本发明涉及本发明缓释制剂的制备方法, 其包括以下两个步骤:

(1) 将药物与疏水性阻释添加剂混合, 之后该混合物经熔融制粒从而制得初次粒子, 并且

(2) 将步骤 (1) 所获得的粒子与疏水性湿法制粒材料混合, 之后该混合物经湿法制粒从而制得二次粒子。

该方法可详述如下:

首先, 通过施加能量 (热量) 熔化或软化疏水性阻释添加剂, 接着加入药物并混合均匀。将该混合物冷却至疏水性阻释添加剂的熔点或软化点之下以形成固体粒子。所获得的粒子经研磨成大小一致并过筛。向其中加入疏水性添加剂, 并实施二次湿法制粒过程从而形成二次粒子。在二次湿法制粒过程中, 还可加入药用添加剂如稀释剂、粘合剂以及润滑剂。所述二次粒子可装入胶囊或压成片剂以制备本发明的缓释制剂。

此外, 所述制备方法还可包括将该二次粒子或其压制成的片剂用包含包衣材料的包衣溶液包衣的步骤。作为形成包衣层的包衣溶液的溶剂, 可使用水或有机溶剂, 且作为有机溶剂优选使用甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷或其混合物。

附图说明

图 1 显示在实施例 3 (■)、实施例 6 (●)、实施例 13 (▲)、实施例 15 (□) 以及比较例 2 (◆) 中制备的缓释制剂的溶出度试验结果。

具体实施方案

以下通过实施例或实验例进一步详细阐述本发明。然而，本发明的范围并不局限于这些特定的实施例。

实施例

实施例 1 至 3：含有盐酸曲马多的骨架片的制备

搅拌下将山嵛酸甘油酯和盐酸曲马多的混合物加热至 70℃ 直至山嵛酸甘油酯熔化或软化。将该混合物冷却至常温形成固体块状物。将该块状物粉碎、过 20 目筛。将过筛后的颗粒与下列表 1 中所列的其它添加剂混合并进行二次湿法制粒。干燥所制得的颗粒，与滑石及硬脂酸镁混合，并经压制成适宜形式以制备片剂。所得骨架片的组成如下述表 1 中所示。

比较例 1

将山嵛酸甘油酯和盐酸曲马多混合，并且只通过熔融制粒制得粒子。然后，按照和实施例 1 中相同的方法制备片剂。所得骨架片的组成如下述表 1 所示。

比较例 2

向山嵛酸甘油酯和盐酸曲马多的混合物中加入如表 1 所示的其它添加剂并经湿法制粒，然后，按照和实施例 1 中相同的方法制备片剂。所得骨架片的组成如下述表 1 所示。

表 1

成分(mg)	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 1	比较例 2
盐酸曲马多	150	150	150	150	150
山嵛酸甘油酯	85	95	120	120	30
Eudragit RS P0	45	35	10	-	80
Eudragit RL P0	-	-	-	-	20
氢化蓖麻油	-	-	60	-	-
聚维酮	17	17	3	-	17
滑石	-	-	3.5	14	-
硬脂酸镁	3	3	3.5	6	3
水*	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
总计	300	300	350	290	300

*:在工艺中被除去

实验例 1: 对表面粘性的影响试验

实施例 3 及比较例 1 按照相同的方法使用相同量的熔融制粒物质制备了熔融法粒子。就实施例 3 而言, 通过二次湿法制粒可遮盖初次熔融法粒子表面的粘性, 因而在压片过程中未观察到粘冲头或冲膜的现象。然而尽管加入了过量的润滑剂, 比较例 1 中所制备的粒子仍显示出严重的粘性, 导致不能制备片剂。

实验例 2: 溶出度试验

使用 USP 溶出试验装置测定实施例 1 至 3 及比较例 2 中所制备的骨架片的释放趋势。在人工肠液(溶液 II, pH6.8)、桨法 II、50 rpm/900ml 的试验条件下测定药物的时间依赖性溶出。结果如下表 2 中所示。

表 2

时间(小时)	实施例 1	实施例 2	实施例 3	比较例 2
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	40.34	38.47	29.01	72.12
2	58.16	54.57	40.53	96.63
3	70.32	65.43	48.76	105.96
4	78.91	74.09	55.75	-
6	89.90	84.14	65.77	-
8	95.63	88.02	73.27	-
12	97.98	90.58	83.01	-
24	99.88	92.99	88.69	-

基于以上溶出度试验结果可以确定,通过熔融制粒,仅使用相对少量的疏水性阻释添加剂就可达到有效的药物释放阻滞效果。另一方面,由于熔融粒子的表面粘性被二次湿法制粒所遮盖,因此易于制备片剂。释放速率可通过疏水性阻释添加剂的含量控制。

实施例 4 至 6: 含有盐酸曲马多的骨架片的制备

搅拌下,将氢化蓖麻油和盐酸曲马多的混合物加热至 75℃直至氢化蓖麻油熔化或软化。将其冷却至常温形成固体块状物。将该块状物粉碎、过 20 目筛。将过筛后的颗粒与表 3 中所列的其它添加剂混合并进行二次湿法制粒。干燥所制备的粒子,与硬脂酸镁混合,并压制成适当形式以制备片剂。所得骨架片的组成如下表 3 中所示。

表 3

成分(mg)	实施例 4	实施例 5	实施例 6
盐酸曲马多	150	150	150
氢化蓖麻油	70	80	100
Eudragit RS PO	47	37	37
聚维酮	30	30	10
硬脂酸镁	3	3	3
水*	q. s.	q. s.	q. s.
总计	300	300	300

*:在工艺中被除去

实验例 3：溶出度试验

按照与实验例 2 中相同的方法测定药物从实施例 4 至 6 中所制备包衣骨架片中的时间依赖性溶出。结果如下表 4 所示。

表 4

时间(小时)	实施例 4	实施例 5	实施例 6
0	0.00	0.00	0.00
1	45.08	43.06	31.66
2	61.56	56.41	45.05
3	74.32	65.93	54.65
4	82.20	72.31	62.52
6	91.00	82.45	71.70
8	94.00	87.15	78.50
10	97.85	93.38	82.14
12	99.01	98.05	90.74

从上述溶出度试验结果可以确定，释放速率可通过疏水性阻释添加剂的含量加以控制。

实施例 7 和 8：含有盐酸曲马多的骨架片的包衣

用丙烯酸聚合物混合物对所述实施例 3 中制备的骨架片包衣。将该片剂在包衣锅中用组成如表 5 所示的包衣液进行喷雾包衣，并在烘箱中于 40 至 50℃ 下干燥 12 至 24 小时。

表 5

包衣液组成(%)	实施例 7	实施例 8
Eudragit RS 100	2.48	3.34
Eudragit RL 100	3.30	1.66
聚乙二醇 4000	0.50	0.50
滑石	2.48	2.50
水	0.99	1.00
丙酮	41.65	42.00
异丙醇	48.60	49.00
包衣%*	3	3

*:以重量%表示的包衣占未包衣骨架片芯的比例。

实验例 4: 溶出度试验

按照与实验例 2 中相同的方法测定药物从实施例 7 与 8 中所制备包衣骨架片的时间依赖性溶出。结果如下表 6 中所示。

表 6

时间(小时)	实施例 7	实施例 8
0	0.00	0.00
1	22.22	14.62
2	35.28	26.90
3	42.68	35.21
4	50.07	42.00
6	60.66	52.08
8	68.54	59.80
10	75.21	65.93
12	79.75	71.01
24	95.90	88.32

从上述溶出度试验结果可以确定, 通过调节组成包衣层且对水渗透性不同的两种物质 (Eudragit RS 100 和 RL 100) 的相对比例可控制最终的药物释放模式。

实施例 9 至 11: 含有盐酸曲马多的骨架片的包衣

将实施例 3 中制备的骨架片用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物进行包衣。将该片剂在包衣锅中用组成如表 7 所示的包衣液进行喷雾包衣, 然后在烘箱中于 40 至 50°C 下干燥 12 至 24 小时。

表 7

包衣液组成(%)	实施例 9	实施例 10	实施例 11
乙基纤维素	3.6	4.2	5.4
羟丙基甲基纤维素	2.4	1.8	0.6
蓖麻油	0.6	0.6	0.6
乙醇	46.7	46.7	46.7
二氯甲烷	46.7	46.7	46.7
包衣%*	8	8	8

*:以重量%表示的包衣占未包衣骨架片芯的比例。

实验例 5: 溶出度试验

按照与实验例 2 中相同的方法测定药物从实施例 9 至 11 中所制备包衣骨架片的时间依赖性溶出。结果如下表 8 中所示。

表 8

时间(小时)	实施例 9	实施例 10	实施例 11
0	0.00	0.00	0.00
1	22.63	13.92	4.16
2	34.44	26.74	7.85
3	42.48	35.52	11.64
4	49.56	42.21	15.27
6	59.02	52.52	21.57
8	66.61	60.10	27.38
10	73.37	63.32	32.60
12	78.64	67.65	37.29
18	89.56	78.20	49.32
24	95.13	84.38	60.02

从上述溶出度试验结果可以确定, 通过调节组成包衣层且水中溶解度不同的两种物质的相对比例可控制最终的药物释放模式。

实施例 12 与 13: 含有盐酸曲马多的骨架片的制备

搅拌下, 将氢化蓖麻油和盐酸曲马多的混合物加热至 75℃ 直至氢化蓖麻油软化。然后将其冷却至常温形成固体块状物。将该块状物粉碎、过 20 目筛。将过筛后的颗粒与下表 9 中所列的添加剂混合并进行二次湿法制粒。将所制备的粒子干燥, 与硬脂酸镁混合, 然后压制成适当形式以制备片剂。所得骨架片的组成如下表 9 中所示。

表 9

成分(mg)	实施例 12	实施例 13
盐酸曲马多	150	150
氢化蓖麻油	150	150
乙基纤维素	62	62.2
聚维酮	0.2	-
滑石	10.2	10.2
硬脂酸镁	7.6	7.6
乙醇*	q. s.	q. s.
总计	380	380

*:在工艺中被除去

实验例 6: 溶出度测试

按照与实验例 2 中相同的方法测定药物从实施例 12 与 13 中制备的包衣骨架片的时间依赖性溶出。结果如下表 10 中所示。

表 10

时间(小时)	实施例 12	实施例 13
0	0.00	0.00
1	28.26	28.99
2	39.49	40.90
3	47.83	49.43
4	54.57	56.33
6	65.59	67.29
8	74.26	75.40
10	80.71	81.68
12	85.92	86.39
24	97.46	94.59

实施例 14 与 15: 含有盐酸曲马多的骨架片的包衣

用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物分别对实施例 12 和 13 中制备的骨架片进行包衣。将该片剂在包衣锅中用组成如表 11 所示的包衣液进行喷雾包衣, 然后在烘箱中于 40 至 50℃ 下干燥 12 至 24 小时。

表 11

包衣液组成(%)	实施例 14	实施例 15
乙基纤维素	4.0	4.0
羟丙基甲基纤维素	1.7	1.7
蓖麻油	0.5	0.5
乙醇	35.4	35.4
二氯甲烷	58.4	58.4
包衣%*	6	6

*:以重量%表示的包衣占未包衣骨架片芯的比例。

实验例 7: 溶出度试验

按照与实验例 2 中相同的方法测定药物从实施例 14 与 15 中制备的骨架片的时间依赖性溶出。结果如下表 12 中所示。

表 12

时间(小时)	实施例 14	实施例 15
0	0.00	0.00
1	13.95	10.78
2	27.19	24.45
3	36.19	35.14
4	43.27	42.97
6	54.54	54.99
8	63.27	63.79
10	70.10	70.84
12	75.66	76.16
24	91.62	94.68

从上述溶出度试验结果可以确定,根据本发明可获得能够在 24 小时内缓释药物的缓释制剂。

实施例 16~21: 含有盐酸曲马多的骨架片的包衣

用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物分别对实施例 13 中制备的骨架片进行包衣。将该片剂在 H-coater 中用组成如表 13 所示的包衣液进行喷雾包衣。

表 13

包衣液组成(%)	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21
乙基纤维素	5.03	5.06	5.08	5.10	5.10	5.10
羟丙基甲基纤维素	2.71	2.17	1.69	1.28	1.28	1.28
蓖麻油	0.77	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
乙醇	73.19	73.60	73.96	74.27	74.27	74.27
纯化水	18.30	18.40	18.49	18.57	18.57	18.57
包衣%*	6	5.6	5.27	1	2	3

*:以重量%表示的包衣占未包衣骨架片芯的比例。

实验例 8: 溶出度试验

使用 USP 溶出试验装置测定实施例 16 至 21 及实施例 13 中所制备的骨架片的释放趋势。在水、桨法 II、100rpm/900ml 的试验条件下测定药物的时间依赖性溶出。结果如下表 14 中所示。

表 14

时间(hr)	实施例 13	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	34.10	15.89	6.42	0.52	19.22	3.18	0.44
3	55.02	37.55	35.44	1.02	42.05	24.25	9.27
7	76.46	60.04	65.71	3.60	68.16	50.84	34.64
19	96.83	88.35	94.90	14.64	103.43	101.97	80.24
24	97.78	103.11	96.97	20.19			100.09

从以上溶出度试验结果可以确定, 根据本发明, 通过将包衣层引入如实施例 13 所制备的未包衣的骨架片可控制药物从缓释制剂中的释放模式。

根据其中羟丙基甲基纤维素被用作释放控制材料的实施例 16 至 18 的结果可以确定, 可根据释放控制材料的含量来控制药物的溶出。具体而言, 通过控制亲水性释放控制材料羟丙基甲基纤维素与疏水性包衣材料乙基纤维素的比例可控制药物的释放模式。这是因为外部液体进入骨架片内部的流量受包衣层内因释放控制材料溶解而形成的孔隙的大小和数目的控制。

根据其中亲水性释放控制材料与疏水性包衣材料的比例固定的实施例 19 至 21 的结果可以确定,通过包衣层的厚度可控制药物的释放模式。

工业应用性

本发明的缓释制剂通过在 12 小时或更长时间内持续释放药物从而能在多个小时内维持药物的有效血液浓度,并且该制剂由于制备方法简便而易于生产。

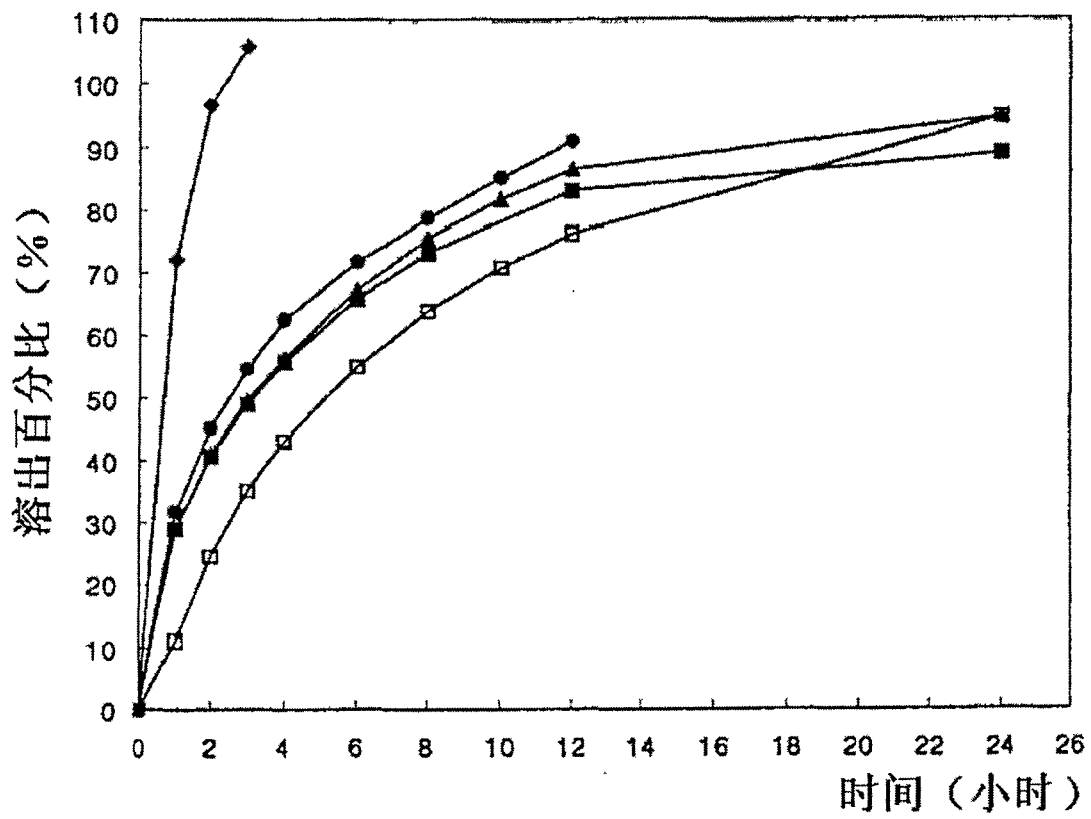


图 1