

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02818516.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 8 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1268320C

[22] 申请日 2002.5.10 [21] 申请号 02818516.1

[30] 优先权

[32] 2001.7.25 [33] US [31] 09/915,057

[86] 国际申请 PCT/US2002/014586 2002.5.10

[87] 国际公布 WO2003/011253 英 2003.2.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.22

[71] 专利权人 ISP 投资有限公司

地址 美国德拉华州

[72] 发明人 A·莫罗尼 N·G·纳勒尔拉

G·杜布朗尼

审查员 王 荧

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 韦欣华 徐雁漪

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 4 页

[54] 发明名称

协同填料组合物

[57] 摘要

在低压缩力下制造药物片剂的协同填料组合物, 所述片剂具有足够的片剂硬度和低脆性以防止进一步加工所述片剂的损害, 并且不需要明显增加片剂的大小, 该组合物包含 (a) PVP - VA 共聚物和 (b) 微晶态纤维素。

-
1. 药物片剂, 所述片剂在 2000-60001bs 的压缩力下硬度为至少 3KP 且其脆性 < 0.7%, 该片剂含有药物和用于制造该药物片剂而不需要明显增加片剂的大小的协同填料组合物, 该组合物包含 (a) 5-30wt% 的 PVP-
5 VA 共聚物, 其包含 80-60wt% 的 PVP 和 20-40wt% 的 VA, 和 (b) 硅化的微晶态纤维素。
2. 权利要求 1 的药物片剂, 其中 (a) 存在的量为 10-20wt%。

协同填料组合物

发明背景

5 1、技术领域

本发明涉及药物制片,更具体而言,涉及一种协同填料(synergistic filler)组合物,其在低压缩力下提供了增强的片剂硬度和低脆性而无须增加所述片剂的大小。

2、现有技术的描述

10 在药物片剂的生产中使用了很多商用填料材料,包括微晶态纤维素和硅化微晶态纤维素。这些材料描述在 Tobyn 的论文, M. J. in Int. J. of Pharmaceutics, 169,183-194(1998)中。然而,难于压缩的药物需要能够在高压缩力下工作的制片机以提供适当的硬度和低脆性的性能。同时,为获得这些结果所必需的大量填料增加了所述片剂的大小,这是不利

15 的。因此,本发明的一个目的是提供双组分药物制片填料组合物,该组合物在给定的压缩力下,在提高药物片剂硬度和降低脆性方面起协同作用,且不会增加所述片剂的大小。

20 由以下对本发明的描述,本发明的这个目的以及其它的目的和特征将变得显而易见。

附图简述

图 1 是在给定压缩力下,片剂硬度(KP)对应于含有硅化微晶态纤维素(硅化 MCC/ProSolv®)的组合物中的 PVP-VA 共聚物浓度(wt%)的曲线。

25 图 2 是共聚物和微晶态纤维素(MCC 102)混合物的类似曲线。

图 3 是含有 67wt% 的醋氨酚(APAP)与硅化微晶态纤维素,含有和不含 PVP/VA 共聚物的药物片剂的类似曲线。

图 4 是与图 3 类似的含微晶态纤维素的组合物的曲线。

30 图 5 是含有 60%的阿司匹林和硅化微纤维素,含有和不含 PVP/VA 共聚物的类似曲线。

图 6 是含有 60wt%的阿司匹林以及微晶态纤维素(MCC 102)与 PVP/VA 共聚物的混合物的药物片剂和不含 PVP/VA 共聚物的药物片剂的类似曲

线。

图 7 是与图 6 类似的含有 67wt% 的硫氰酮 HCl 作为示范药物的药物片剂的曲线。

发明概述

5 本文描述的是用来制造具有提高的片剂硬度和低脆性的药物片剂的协同填料组合物，且其基本不增加所述片剂的大小，该组合物包含 (a) PVP-VA 共聚物和 (b) 微晶态纤维素。

优选的那些组合物中：(b) 为硅化的微晶态纤维素；和 (a) 存在的量为约 5-30%；最优选 10-20%。

10 其它优选的那些组合物中：(a) 包含 80-60wt% 的 PVP 和 20-40wt% 的 VA。

具体地说，本发明涉及以下方面：

1. 药物片剂，所述片剂在 2000-6000lbs 的压缩力下硬度为至少 3KP 且其脆性 < 0.7%，该片剂含有药物和用于制造该药物片剂而不需要明显增加片剂的大小的协同填料组合物，该组合物包含 (a) 5-30wt% 的 PVP-VA 共聚物，其包含 80-60wt% 的 PVP 和 20-40wt% 的 VA，和 (b) 硅化的微晶态纤维素。

2. 第 1 项的药物片剂，其中 (a) 存在的量为 10-20wt%。

发明详述

20 在本发明中，提供了由以下组分形成的协同填料组合物：(a) 乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯的共聚物，和 (b) 微晶态纤维素，优选硅化的微晶态纤维素，该组合物为含有所述填料的药物片剂提供了协同增加的硬度和协同降低的脆性。仅使用极小量的所述填料组合物就能获得这些结果，并且不会增加所述片剂的大小。

25 参照附图中所演示的实验结果，本发明将得到进一步的描述。

因此，图 1 和 2 展示了在给定的压缩力 2000、4000 和 6000lbs 下，片剂硬度 (KP) 对应于含有微晶态纤维素的组合物中的 PVP-VA 共聚物浓度 (wt%) 的曲线。如图 1 和 2 中所示，随着 PVP-VA 共聚物在组合物中的浓度增高至约 30wt% 的 PVP/VA 共聚物，本发明的组合物提供了协同增加的片剂压缩性 (硬度)，这一点被曲线的凸形所证实。在约 20wt% 的 PVP-VA 共聚物处获得了最大的协同效果。进一步增加共聚物使片剂硬度得到改进的空间不大。

这些结果与各组分单独使用或 PVP-VA 共聚物与其它已知填料如乳糖或磷酸二钙一起使用的结果相反，后者中观测到硬度仅随共聚物浓度的增加呈线形增长。

5 组合物中的微晶态纤维素组分可以以 ProSolv®（硅化的微晶态纤维素）和 MCC102（微晶态纤维素）商购获得。

在不使用过量填料/粘结剂就难于压缩成小型片剂的药物中也近似地获得了本文所展示的本发明组合物的有利结果。如此大量的填料/粘结剂会妨碍将药物制成高剂量的片剂。

10 现在参照图 3 和 4，其显示了含有药物和本发明的组合物的片剂的制造，采用醋氨酚作为示范性药物。

药物片剂的组成 (WT. %)

图 3-4

67 APAP

30 共聚物 (25 纤维素+5PVP/VA)

15 2 PVPP (XL)

0.5 SiO₂ (胶体)

0.5 硬脂酸镁

100

图 5-6

20 60 阿司匹林

37 共聚物 (27+10)

2 PVPP (XL)

0.5 SiO₂

0.5 硬脂酸镁

25 100

图 7

65 硫氮酮 HC1

32 共聚物 (22+10)

2 PVPP (XL)

30 0.5 SiO₂

0.5 硬脂酸镁

100

含阿司匹林的片剂(图5和6)和硫氮酮 HCl 作为示范性药物(图7)的片剂获得了近似的协同效果。

5 总之,本发明的组合物在即使是难于压缩的药物的药片制剂中也提供了协同作用。观测到的硬度足以防止对片剂进一步加工,包括包衣和包装对所述片剂造成的损害。本发明获得的片剂硬度优选至少为 3KP,且其脆性<0.7%,通常为<0.5%。这两个性能是药物制片领域中新型和改良组合物的指标。

10 虽然参照着具体的实施方案描述了本发明,但应当认为本领域的技术人员能够进行变化和改良。因此,本发明意图只受以下的权利要求所限制。

压实的PVP/VA与硅化MCC混合物的硬度

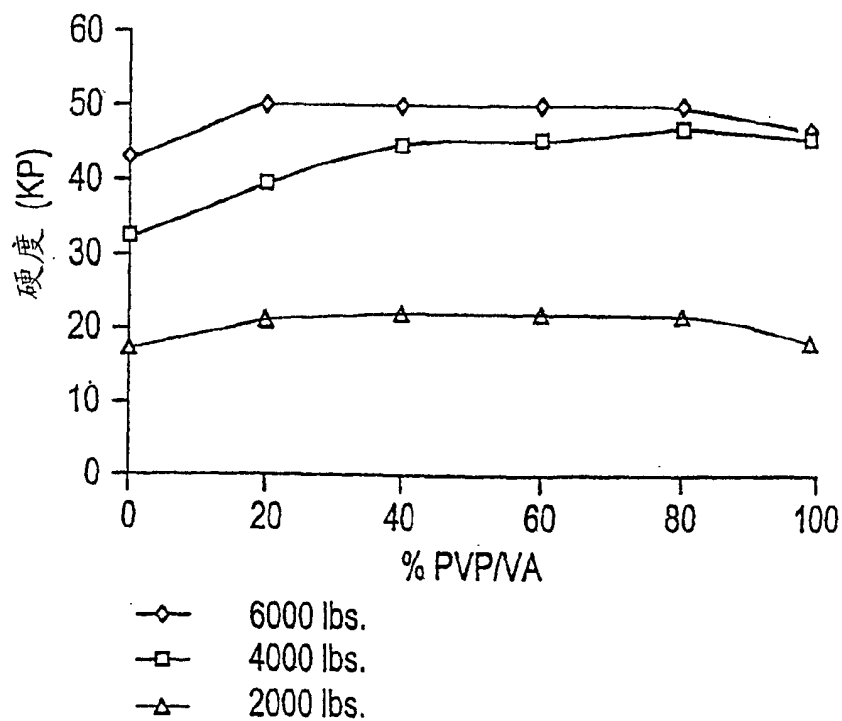


图 1

压实的PVP/VA与MCC102混合物的硬度

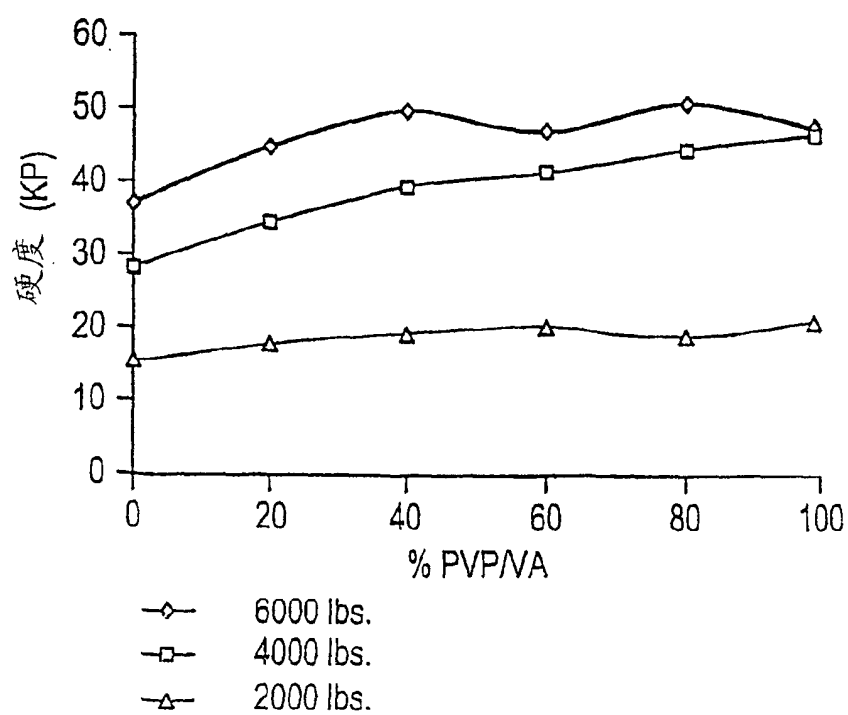


图 2

用硅化的MCC和用/不用PVP/VA共聚物
制成的67%APAP片剂的压缩特征曲线

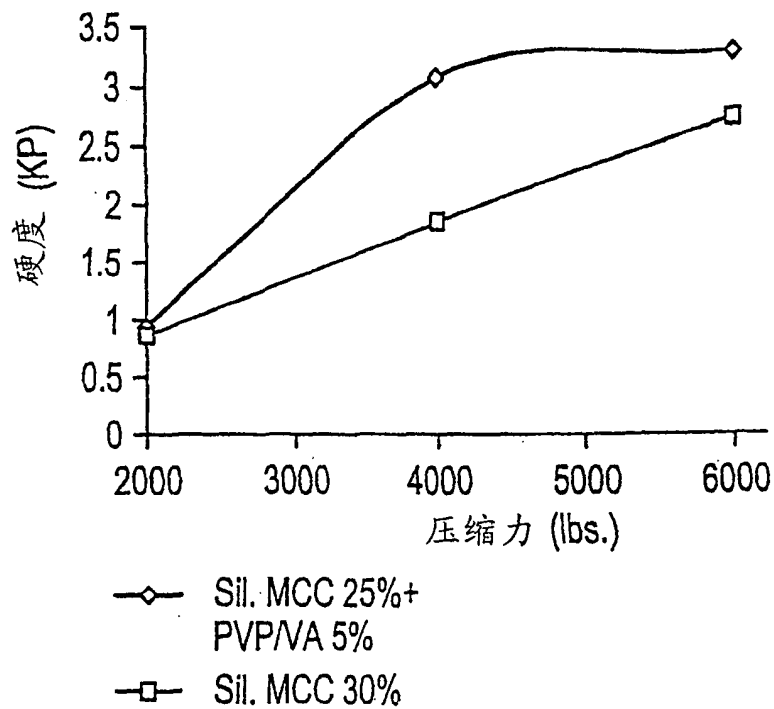


图 3

用MCC102和用/不用PVP/VA共聚物制成的
67%APAP片剂的压缩特征曲线

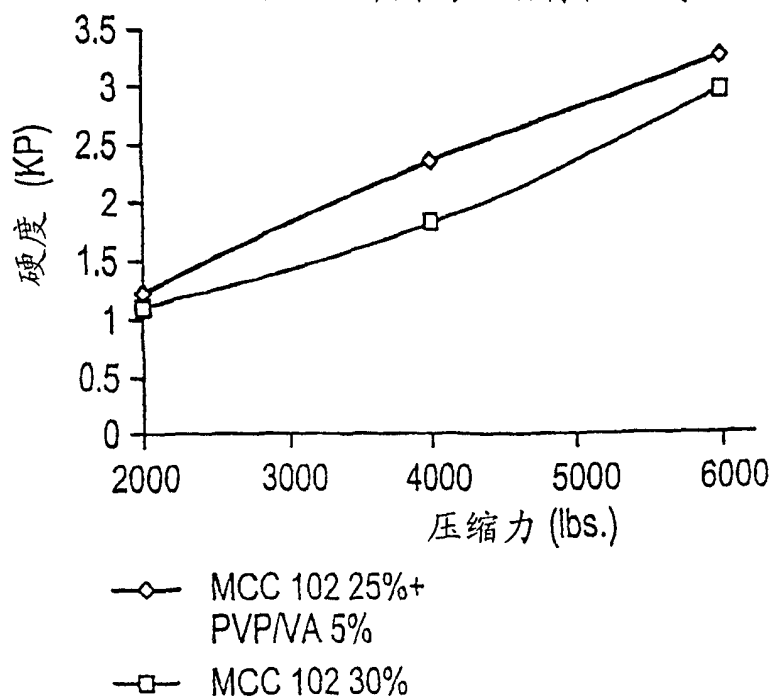


图 4

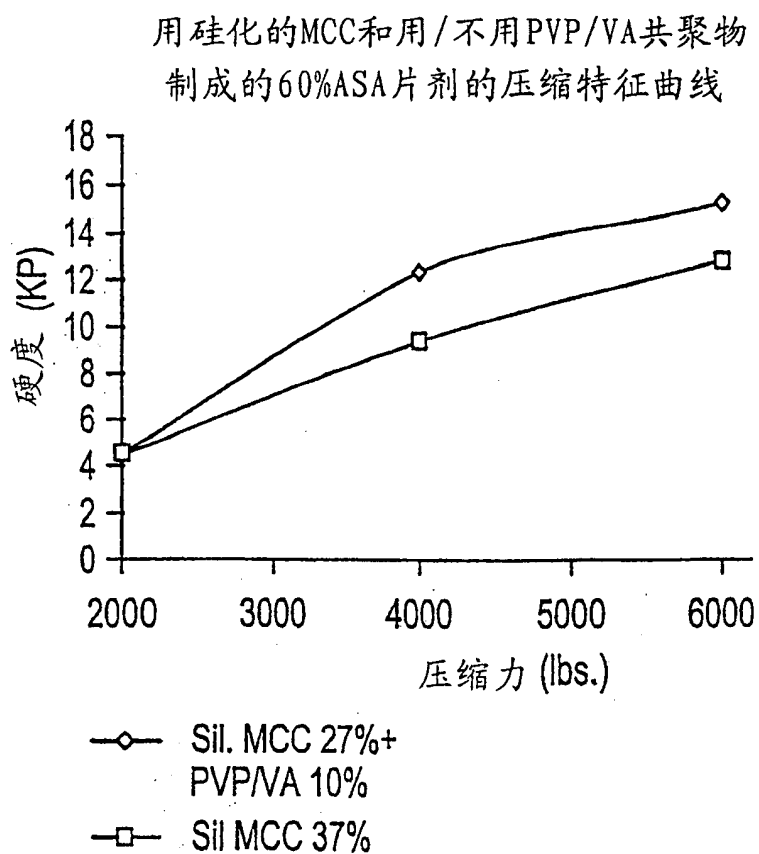


图 5

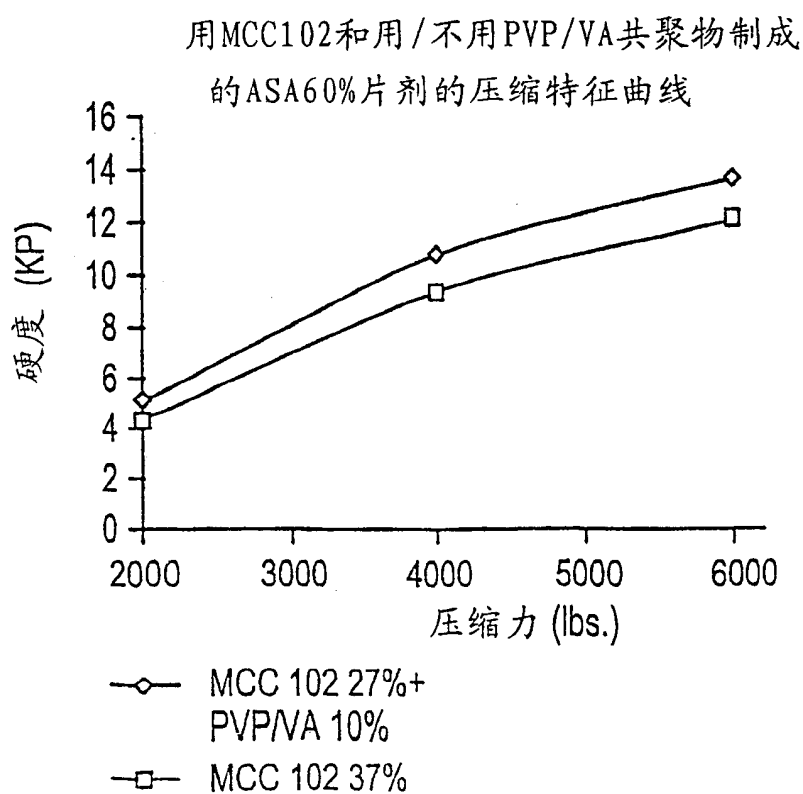


图 6

用MCC102和用/不用PVP/VA共聚物制成的67%
硫氮酮HCl片剂的压缩特征曲线

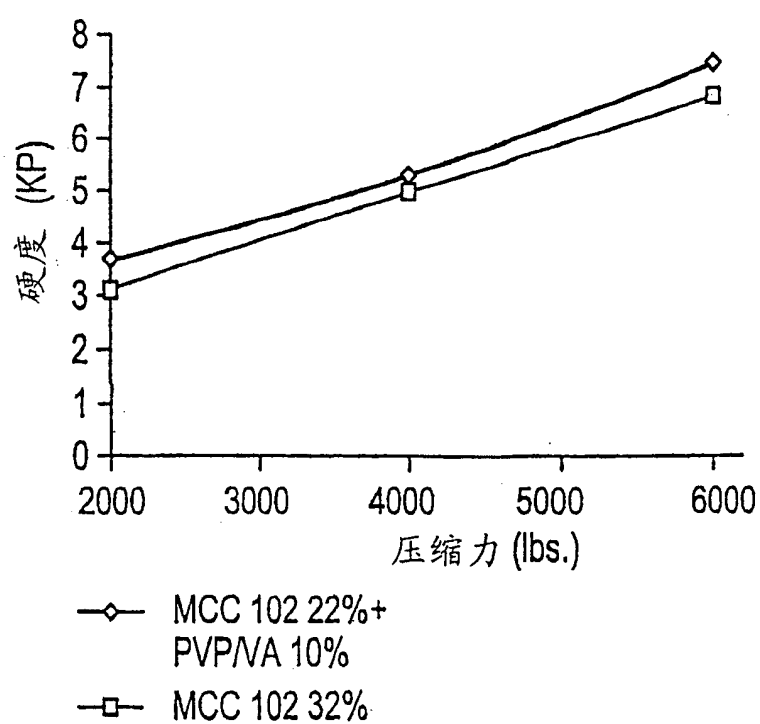


图 7