



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110290784 A

(43)申请公布日 2019.09.27

(21)申请号 201880010868.6

(22)申请日 2018.02.20

(30)优先权数据

P201730225 2017.02.22 ES

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/ES2018/070123 2018.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/154161 ES 2018.08.30

(71)申请人 博拉克投资有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

(72)发明人 阿尔弗雷多·乔斯·伊纳蒂马丁尼

兹

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限  
责任公司 11219

代理人 刘慧 金海霞

(51)Int.Cl.

A61K 31/185(2006.01)

A61K 9/24(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

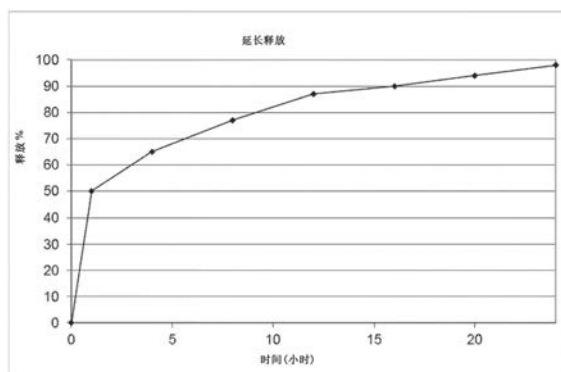
权利要求书4页 说明书20页 附图15页

(54)发明名称

呈个性化供应单元形式的包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物和相应的制造方法

(57)摘要

本发明涉及呈个性化供应单元形式的包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物和相应的制造方法。包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物呈个性化供应单元形式,其中2,5-二羟基苯磺酸的一部分为另外包含8%至28%的微晶纤维素的立即释放组合物形式,并且2,5-二羟基苯磺酸的另一部分为另外包含10%至45%的羟丙基甲基纤维素和6.1%至20%的羟丙基纤维素的延长释放组合物形式。两部分之间的比例介于24:76与40:60之间。这允许每24小时一次向患者施用所述组合物。所述组合物可用于治疗原发性静脉曲张状态、慢性静脉功能不全、静脉炎、血栓性静脉炎、血栓后综合征、腿部溃疡、妊娠相关静脉曲张,作为静脉曲张切除术、硬化疗法的辅助治疗,或作为糖尿病性视网膜病变治疗的辅助治疗。



1. 一种药物组合物,其包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,其呈个性化供应单元形式,其中所述2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的一部分呈立即释放组合物形式并且所述2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的另一部分呈延长释放组合物形式,

所述药物组合物特征在于

所述立即释放组合物部分另外包含相对于所述立即释放组合物部分的总重量为8%w/w至28%w/w的微晶纤维素,

所述延长释放组合物部分另外包含相对于所述延长释放组合物部分的总重量为10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素,和相对于所述延长释放组合物部分的总重量为6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素,

并且特征在于所述立即释放组合物部分与所述延长释放组合物部分之间的比例介于24:76与40:60之间。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于所述组合物用于治疗原发性静脉曲张状态、慢性静脉功能不全、静脉炎、血栓性静脉炎、血栓后综合征、腿部溃疡、妊娠相关静脉曲张,作为静脉曲张切除术、硬化疗法的辅助治疗,或作为糖尿病性视网膜病变治疗的辅助治疗。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的组合物,其特征在于所述原发性静脉曲张状态是疼痛、腿部沉重、夜间痉挛或感觉异常。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其特征在于每24小时一次施用个性化供应单元。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其特征在于每24小时一次同时施用两个个性化供应单元。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其特征在于每个个性化供应单元具有含量为50mg至2500mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为50mg至2500mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,优选地,每个个性化供应单元具有含量为100mg至2000mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为100mg至2000mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,并且非常优选地,每个个性化供应单元具有含量为150mg至1000mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为150mg至1000mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其特征在于每个个性化单元包含400mg至2200mg的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其特征在于所述药学上可接受的盐是羟苯磺酸钙。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其特征在于所述个性化供应单元是片剂、胶囊或小袋,优选片剂或小袋。

10. 根据权利要求9所述的组合物,其特征在于所述个性化单元是片剂,并且所述片剂是双层片剂,其中一个层包含所述立即释放组合物并且另一个层包含所述延长释放组合物。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,其特征在于所述立即释放组合物部分另外包含至少一种赋形剂,所述赋形剂选自以下的赋形剂:增溶剂、崩解剂、增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂和粘合剂。

12. 根据权利要求11所述的组合物,其特征在于所述崩解剂是选自以下的崩解剂:淀粉、纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、微晶纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、琼脂胶、羧甲基纤维素和月桂基硫酸钠。

13. 根据权利要求12所述的组合物,其特征在于所述崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。

14. 根据权利要求13所述的组合物,其特征在于所述羟基乙酸淀粉钠相对于所述立即释放组合物部分的总重量的比例为1%w/w至6%w/w。

15. 根据权利要求11所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是选自以下的润滑剂:滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、以及月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠。

16. 根据权利要求15所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是硬脂酸镁、滑石、或两者的混合物。

17. 根据权利要求16所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是硬脂酸镁并且所述硬脂酸镁相对于所述立即释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。

18. 根据权利要求16或17中任一项所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是滑石并且所述滑石相对于所述立即释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5.5%w/w。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的组合物,其特征在于所述延长释放组合物部分另外包含至少一种赋形剂,所述赋形剂选自以下的赋形剂:增溶剂、崩解剂、增塑剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂和稀释剂。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其特征在于所述染料是选自以下的染料:FD&C红40、D&C红33、D&C红36、D&C红22、D&C红28、D&C红3、氧化铁-红、FD&C黄6、FD&C黄5、D&C黄10、氧化铁-黄、FD&C蓝1、FD&C蓝2、FD&C绿3、氧化铁-黑、红漆和二氧化钛。

21. 根据权利要求20所述的组合物,其特征在于所述染料是红漆。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其特征在于所述红漆相对于所述延长释放组合物部分的总重量的比例为0.05%w/w至3%w/w。

23. 根据权利要求19所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是选自以下的润滑剂:滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、氢氧化钙、硬脂酸钠、硼酸、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,和玉米淀粉。

24. 根据权利要求23所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是滑石、硬脂酸镁、或两者的混合物。

25. 根据权利要求24所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是滑石并且其相对于所述延长释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。

26. 根据权利要求24或25中任一项所述的组合物,其特征在于所述润滑剂是硬脂酸镁并且其相对于所述延长释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的组合物,其特征在于所述立即释放组合物部分包含55.5%w/w至85%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,8%w/w至28%w/w的微晶纤维素,1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠,0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于所述立即释放组合物部分的总重量。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的组合物,其特征在于所述延长释放组合物部分包含25%w/w至75%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素,6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素,0.05%w/w至3%w/w的染料,0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量。

29. 一种制造权利要求1至28中任一项所述的药物组合物的制造方法,其特征在于它包括以下步骤:

[a]使用55.5%w/w至85%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和8%w/w至28%w/w的微晶纤维素干法制造所述立即释放组合物部分,所述%基于所述立即释放组合物部分的总重量,

[b]使用25%w/w至75%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐、10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素和6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素湿法制造所述延长释放组合物部分,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,其中所述步骤[b]包括步骤[b.1]:将所述2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐微粉化,和

[c]制造包含所述立即释放组合物和所述延长释放组合物的个性化供应单元,其中所述立即释放组合物与所述延长释放组合物之间的比例介于24:76与40:60之间。

30. 根据权利要求29所述的方法,其特征在于在所述步骤[c]中制造片剂。

31. 根据权利要求29至30中任一项所述的方法,其特征在于在所述步骤[a]中另外使用1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠、0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于所述立即释放组合物部分的总重量。

32. 根据权利要求29至31中任一项所述的方法,其特征在于在所述步骤[b]中另外使用0.05%w/w至3%w/w的染料、0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量。

33. 根据权利要求29至32中任一项所述的方法,其特征在于所述个性化供应单元是双层片剂,其中一个层包含所述立即释放组合物并且另一个层包含所述延长释放组合物。

34. 根据权利要求29至33中任一项所述的方法,其特征在于所述步骤[a]包括:

[a.1]通过#20筛网筛分所述2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐、所述微晶纤维素和1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠,所述%基于所述立即释放组合物部分的总重量,

[a.2]在1分钟至30分钟的时间间隔内将[a.1]中获得的物质混合,

[a.3]通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于所述立即释放组合物部分的总重量,

[a.4]在1分钟至15分钟的时间间隔内混合[a.2]和[a.3]中获得的物质,

并且所述步骤[b]在所述步骤[b.1]之后包括:

[b.2]以足量的净化水溶解0.1%w/w至5%w/w的羟丙基纤维素,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,

[b.3]在1分钟至15分钟的时间间隔内将[b.1]中获得的物质与所述羟丙基甲基纤维素、6%w/w至15%w/w的羟丙基纤维素和0.05%w/w至3%w/w的红漆混合,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,

[b.4]用[b.2]中获得的溶液对[b.3]中获得的物质制粒,

[b.5]在45℃至70℃的温度范围和10分钟至60分钟的时间间隔内将[b.4]中获得的物质干燥，

[b.6]通过062R筛网筛分[b.5]中获得的物质，

[b.7]通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁，所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量，

[b.8]在1分钟至15分钟的时间间隔内混合[b.6]和[b.7]中获得的物质。

## 呈个性化供应单元形式的包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物和相应的制造方法

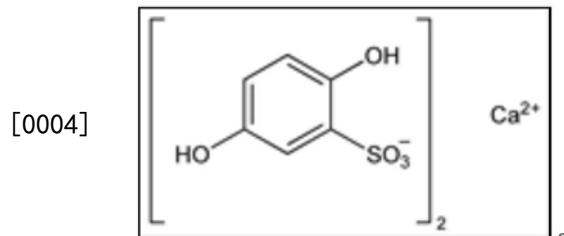
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于口服施用的药物组合物,其具有程序化双重释放作用,即立即释放和延长释放,其包含2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,其用于减少人类血液中的纤维蛋白原,以及用于预防和治疗由高水平纤维蛋白原引起的疾病。2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的一部分是立即释放组合物形式,而2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的另一部分是延长释放组合物形式。

[0002] 本发明还涉及一种制造根据本发明的组合物的制造方法。

### 背景技术

[0003] 2,5-二羟基苯磺酸和/或其盐(羟苯磺酸盐,例如羟苯磺酸钙)是专利ES 335945中描述的毛细血管功能调节剂。羟苯磺酸钙具有下式:



[0005] 该活性成分在毛细血管壁上表现出选择性作用,通过制备方式调整毛细血管壁的抗性和通透性的生理特性。换句话说,羟苯磺酸钙通过增加静脉张力、小静脉张力和降低毛细血管壁通透性起作用。这种作用适用于毛细血管脆性的所有情况。

[0006] 2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐通常以片剂和胶囊的形式口服施用。它极易溶于水和乙醇,极微溶于2-丙醇,几乎不溶于二氯甲烷。

[0007] 本发明包括2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙(羟苯磺酸钙)。其被掺入丸粒、颗粒剂、或包括在硬明胶胶囊中以给药的片剂、羟丙甲基纤维素、片剂、双层片剂、改性释放片剂、延长释放片剂等中,以使它们易于摄取。

[0008] 作为参考并入本文的专利申请EP 2 208 498 A1描述了胶囊或片剂形式的且活性成分浓度为250mg的羟苯磺酸钙的药物制剂。

[0009] 专利申请ES 2 229 902 A1公开了一种具有聚合物包衣的呈片剂形式的羟苯磺酸钙的药物制剂,该聚合物包衣赋予药物制剂以肠溶性质,并且活性成分浓度小于500mg。

[0010] 包衣丸粒、球形单元或微粒的胃排空速度不过多依赖于胃中食物的存在或不存在,这在一些情况下允许降低活性成分吸收曲线的个体内和个体间变异性。此外,包衣丸粒、球形单元或微粒在胃肠道中作为个性化单元分散,这显著降低了羟苯磺酸钙的高局部浓度。由此促进了其吸收,降低了血浆浓度的波动,并使某些副作用最小化。

[0011] 转运是指药物在体内从一个地方转移到另一个地方。药物可以非组合形式在适合于其加热介质的动能下自由扩散,或者它可以与细胞外或细胞成分一起移动,有时与能使分子或复合物能够克服简单扩散屏障的能量产生过程有关。

[0012] 目前市场上存在羟苯磺酸钙的药物制剂。然而,它们都没有包含类似于常规剂量(即500mg)的负荷剂量,由此可以确保某些病理所需的即时效果。

[0013] 因此需要一种药物组合物,其每天施用一次并提供治疗水平的2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐(优选地,二羟基苯磺酸钙)持续24小时。

[0014] 存在几种制造丸粒、球形单元或微粒的方法。其中之一包括通过挤出或滚圆法精制球形丸粒或微粒;该方法允许使用称为球形造粒机(Marumerizer)(Luwa)或CF制粒机(Vector)的设备从湿糊获得包含活性成分的球形颗粒。

[0015] 制造丸粒、球形单元或微粒的第二种方法包括使用可含有糖和/或淀粉、糖和/或微晶纤维素的中性颗粒(核心)。通过雾化或喷雾将核心涂覆以活性成分。

[0016] 在本发明中,通过以单一相同剂量合并具有即时作用的组合物和具有长期作用的另一种组合物,可以观察到瞬时效果,从而构成具有长期的程序化作用的新型制剂。

[0017] 本发明的剂型可任选地为丸粒、颗粒剂、片剂、硬明胶胶囊、羟丙基甲基纤维素、片剂、双层片剂、改良释放片剂或延长释放片剂。

[0018] 在不同的专利文献中提到了延长释放制剂的使用,然而,存在不能确保这种药理学试剂所需的即时效果的风险,这对于减少人类血液中的纤维蛋白原以及对于预防和治疗由高水平纤维蛋白原引起的疾病是特别重要的。

[0019] 这是需要双重作用药物组合物的原因,所述药物组合物一方面由具有即时作用的制剂中的活性成分组成,另一方面由具有长期作用的制剂中的活性成分组成。由此确保了快速的治疗效果,将活性成分的作用延长数小时,从而在药物持续作用时间内避免了每日多次给药。因此需要一种药物组合物,其每天施用一次并提供治疗水平的2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐(优选地,二羟基苯磺酸钙)持续24小时。

## 发明内容

[0020] 令人惊讶的是,本发明的作者发现,可获得个性化单元形式的药物制剂(即,每天施用一次),其组合了药理学有用量的2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐(优选地,二羟基苯磺酸钙),其通过双重(即时和长期)作用提供其瞬时降低血纤维蛋白原的性质,所述对血浆水平的影响延长超过24小时。为此,呈个性化供应单元形式的包含2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的一部分是立即释放组合物的形式,并且2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐的另一部分是延长释放组合物的形式,其特征在于,所述立即释放组合物部分另外包含相对于立即释放组合物部分的总重量为8%w/w至28%w/w的微晶纤维素,所述延长释放组合物部分另外包含相对于延长释放组合物部分的总重量为10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素和相对于延长释放组合物部分的总重量为6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素,并且其特征在于,所述立即释放组合物部分与所述延长释放组合物部分之间的比例介于24:76与40:60之间。

[0021] 新型程序化释放盖伦制剂,其以立即释放丸粒、球形单元或微粒、或延长释放微粒、双重释放片剂或延长释放片剂的形式提供治疗学上可接受量的2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐(优选地,二羟基苯磺酸钙),其有效地用于治疗涉及减少人类血液中的纤维蛋白原的适应症,以及预防和治疗由高水平的纤维蛋白原引起的疾病和相关疾

病。羟丙基甲基纤维素作为延迟剂的用途是基于用不同材料进行的体外试验,其中已经证明羟丙基甲基纤维素具有更好的延迟活性成分释放的能力,从而确保对于新制剂理想的零级反应。在使用其它延迟剂进行的试验中,未获得能够确保24小时作用的理想溶出曲线。另外,立即释放组合物部分和延长释放组合物部分之间的比例介于24:76与40:60之间,这允许获得最合适的溶出曲线,以确保所需的吸收并获得所需的血浆浓度持续24小时。用这些比例可以最好地实现2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐的立即释放与延长释放之间的平衡。其它比例不允许获得24小时溶出曲线。

[0022] 本发明的另一个目的是本发明的药物组合物用于制造医药产品的用途。优选地,该医药产品用于涉及降低人类血液中的纤维蛋白原的治疗,预防和治疗由高水平纤维蛋白原引起的疾病,用于增加静脉张力,降低毛细血管壁通透性,用于治疗所有原发性静脉曲张状态(疼痛、腿部沉重、夜间痉挛、感觉异常)、慢性静脉功能不全、静脉炎、血栓性静脉炎、血栓后综合征、腿部溃疡、妊娠相关静脉曲张,作为静脉曲张切除术、硬化疗法的辅助治疗,作为糖尿病性视网膜病变(特别是微小动脉瘤、渗出液、视网膜内和视网膜外出血、增生性血管和结膜病变)治疗的辅助治疗,抑制负责内皮细胞紧缩或收缩的血管活性物质(缓激肽、组胺、血清素),抑制粘多糖降解酶,预防血小板膜破坏及其血栓形成作用,改善血液粘度(例如,通过增加红细胞弹性和可变形性),降低高密度血浆蛋白质水平(降低血浆的部分粘度)和/或慢性静脉功能不全。

[0023] 优选地,本发明的组合物用于治疗原发性静脉曲张状态、慢性静脉功能不全、静脉炎、血栓性静脉炎、血栓后综合征、腿部溃疡、妊娠相关静脉曲张,作为静脉曲张切除术、硬化疗法的辅助治疗,或作为糖尿病性视网膜病变治疗的辅助治疗。优选地,原发性静脉曲张状态是疼痛、腿部沉重、夜间痉挛或感觉异常。

[0024] 有利地,每24小时一次施用个性化供应单元,或者,每24小时一次同时施用两个个性化供应单元。通常,本发明的组合物优选每24小时施用一次。

[0025] 优选地,所述个性化供应单元是片剂、胶囊或小袋,并且非常优选地是片剂或小袋。有利地,所述片剂是双层片剂,其中一层包含所述立即释放组合物并且另一层包含所述延长释放组合物。

[0026] 本发明的另一个目的是通过合适的方法从先前精制的(中性的)核心或微粒制备2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐、或优选二羟基苯磺酸钙的药物组合物的方法。制造本发明的药物组合物的制造方法的特征在于,其包括以下步骤:

[0027] [a]使用55.5%w/w至85%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和8%w/w至28%w/w的微晶纤维素干法制造立即释放组合物部分,%基于所述立即释放组合物部分的总重量,

[0028] [b]使用25%w/w至75%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐、10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素和6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素湿法制造延长释放组合物部分,%基于所述延长释放组合物部分的总重量,其中步骤[b]包括步骤[b.1]:将2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐微粉化,和

[0029] [c]制造包含立即释放组合物和延长释放组合物的个性化供应单元,其中所述立即释放组合物与所述延长释放组合物之间的比例介于24:76与40:60之间。

[0030] 在步骤[b.1]中,所用的原料微粉化过程确保了合适的释放和所需的批次间重现

性。对于较大的粒度,在所获得的溶出曲线中出现重现性问题。

[0031] 优选地,在步骤[c]中制造片剂(因此将是双重释放片剂),并且非常优选双层片剂。

[0032] 优选地,在步骤[a]中另外使用1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠、0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于立即释放组合物部分的总重量。

[0033] 有利地,在步骤[b]中另外使用0.05%w/w至3%w/w的染料、0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,所述%基于延长释放组合物部分的总重量。

[0034] 优选地,所述个性化供应单元是双层片剂,其中一层包含所述立即释放组合物并且另一层包含所述延长释放组合物。

[0035] 根据本发明的方法的特别有利的形式在于,其中:

[0036] 步骤[a]包括:

[0037] [a.1]通过#20筛网筛分2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐、微晶纤维素和1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠,所述%基于立即释放组合物部分的总重量,

[0038] [a.2]在1分钟至30分钟的时间间隔内混合[a.1]中获得的物质,

[0039] [a.3]通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于立即释放组合物部分的总重量,

[0040] [a.4]在1分钟至15分钟的时间间隔内混合[a.2]和[a.3]中获得的物质,

[0041] 并且步骤[b]在步骤[b.1]之后包括:

[0042] [b.2]在足量的净化水中溶解0.1%w/w至5%w/w的羟丙基纤维素,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,

[0043] [b.3]在1分钟至15分钟的时间间隔内将[b.1]中获得的物质与羟丙基甲基纤维素、6%w/w至15%w/w的羟丙基纤维素和0.05%w/w至3%w/w的红漆混合,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,

[0044] [b.4]用[b.2]中获得的溶液对[b.3]中获得的物质制粒,

[0045] [b.5]在45°C至70°C的温度范围和10分钟至60分钟的时间间隔内干燥[b.4]中获得的物质,

[0046] [b.6]通过062R筛网筛分[b.5]中获得的物质,

[0047] [b.7]通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量,

[0048] [b.8]在1分钟至15分钟的时间间隔内混合在[b.6]和[b.7]中获得的物质。

## 附图说明

[0049] 根据以下描述可以看出本发明的其它优点和特征,其中参考附图以非限制性方式描述了本发明的若干优选实施方案。在附图中:

[0050] 图1示意性地示出了双重作用片剂。

[0051] 图2A和图2B示出了立即释放步骤。

[0052] 图3A和图3B示出了延长释放步骤。

[0053] 图4示出了实施例1的释放曲线。

- [0054] 图5示出了实施例3的释放曲线。  
[0055] 图6示出了实施例5的释放曲线。  
[0056] 图7示出了实施例6的释放曲线。  
[0057] 图8示出了实施例7的释放曲线。  
[0058] 图9示出了实施例8的释放曲线。  
[0059] 图10示出了实施例9的释放曲线。  
[0060] 图11示出了实施例10的释放曲线。  
[0061] 图12示出了实施例11的释放曲线。  
[0062] 图13示出了实施例12的释放曲线。  
[0063] 图14示出了实施例13的释放曲线。  
[0064] 图15示出了实施例14的释放曲线。  
[0065] 图16示出了实施例15的释放曲线。  
[0066] 图17示出了实施例16的释放曲线。

### 具体实施方式

[0067] 本发明涉及一种药物组合物,其包含具有降低血纤维蛋白原特性的药剂,特别是2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙。

[0068] 本发明的目的是提供一种药物组合物,其以由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙与药学上可接受的物质或赋形剂的组合制备的剂量形式口服供应。

[0069] 在本发明中,所述药物组合物可以双重作用片剂口服剂型提供。

[0070] 优选地,所述组合物的每个个性化供应单元具有含量为50mg至2500mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为50mg至2500mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,更优选地,每个个性化供应单元具有含量为100mg至2000mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为100mg至2000mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,并且非常优选地,每个个性化供应单元具有含量为150mg至1000mg的立即释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐和含量为150mg至1000mg的延长释放形式的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐。

[0071] 有利地,每个个性化单元包含400mg至2200mg的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐。

[0072] 本发明的药物组合物可以通过下述方法制备,其任选地使用诸如以下赋形剂:增塑剂,稀释剂,粘附剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,粘合剂,助流剂,润滑剂,崩解剂,转运剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂。

[0073] 优选地,本发明的药物组合物以包含2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙的口服剂型提供,其呈程序化双重释放药物制剂形式。口服剂型可优选采用片剂(或丸剂)、颗粒剂、胶囊等形式,更优选片剂形式。

[0074] 在本发明中,立即释放组合物可优选含有诸如以下赋形剂:增溶剂,崩解剂,增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂和粘合剂。

[0075] 如本文所用,术语“崩解剂”(在立即释放组合物中)是指“用于促进给药后剂型分解或崩解的试剂”。这些化合物作为实例并且以非限制性方式包括淀粉,纤维素,玉米淀粉,马铃薯淀粉,交联羧甲基纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交联聚维酮,羟基乙酸淀粉钠,胶体二氧化硅,硅酸镁,硅酸铝,微晶纤维素,预胶化淀粉,海藻酸钠,甲基纤维素,琼脂,膨润土,海藻酸,琼脂胶,羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠,月桂基硫酸钠,碳酸氢钠,氯化钠等。优选地,崩解剂是选自以下的崩解剂:淀粉,纤维素,玉米淀粉,交联羧甲基纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交联聚维酮,羟基乙酸淀粉钠,微晶纤维素,预胶化淀粉,海藻酸钠,琼脂胶,羧甲基纤维素和月桂基硫酸钠,并且非常优选羟基乙酸淀粉钠。有利地,相对于立即释放组合物部分的总重量,羟基乙酸淀粉钠的比例为1%w/w至6%w/w。

[0076] 如本文所用,术语“润滑剂”(在立即释放组合物中)是指“用于减少颗粒之间的摩擦和用于粘附到药物表面的试剂”。这样的化合物作为实例并且以非限制性方式包括滑石,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,氢化植物油如氢化大豆油,聚乙二醇,苯甲酸钠,硬脂酰富马酸钠,氢氧化钙,甘油,硼酸,乙酸钠,氯化钠,山嵛酸甘油酯,月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,胶体硅酮,玉米淀粉等。优选地,润滑剂是选自以下的润滑剂:滑石,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,硬脂酰富马酸钠,和月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,并且非常优选硬脂酸镁、滑石或两者的混合物。有利地,润滑剂是硬脂酸镁,并且硬脂酸镁相对于立即释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。或者或另外,润滑剂有利地是滑石,并且滑石相对于立即释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5.5%w/w。

[0077] 特别有利的是,立即释放组合物部分包含55.5%w/w至85%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,8%w/w至28%w/w的微晶纤维素,1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠,0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石,所述%基于立即释放组合物部分的总重量。

[0078] 在本发明中,延长释放组合物可优选含有诸如以下赋形剂:增溶剂,崩解剂,增塑剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂和稀释剂。

[0079] 如本文所用,术语“染料”(在延长释放组合物中)是指“用于改善剂型的美学外观的试剂”。这样的化合物作为实例并且以非限制性方式包括FD&C红40,D&C红33,D&C红36,D&C红22,D&C红28,D&C红3,氧化铁-红,FD&C黄6,FD&C黄5,D&C黄10,氧化铁-黄,FD&C蓝1,FD&C蓝2,FD&C绿3,氧化铁-黑,红漆,二氧化钛等。优选地,所述染料是选自以下的染料:FD&C红40,D&C红33,D&C红36,D&C红22,D&C红28,D&C红3,氧化铁-红,FD&C黄6,FD&C黄5,D&C黄10,氧化铁-黄,FD&C蓝1,FD&C蓝2,FD&C绿3,氧化铁-黑,红漆和二氧化钛,并且非常优选是红漆。有利地,红漆相对于延长释放组合物部分的总重量的比例为0.05%w/w至3%w/w。

[0080] 如本文所用,术语“润滑剂”(在延长释放组合物中)是指“用于减少颗粒之间的摩擦和用于粘附到药物表面的试剂”。这样的化合物作为实例并且以非限制性方式包括滑石,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,聚乙二醇,苯甲酸钠,硬脂酰富马酸钠,氢氧化钙,矿物油,脂肪酸,硬脂酸钠,甘油,硼酸,乙酸钠,山嵛酸甘油酯,月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,玉米淀粉等。优选地,所述润滑剂是选自以下的润滑剂:滑石,硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,硬脂酰富马酸钠,氢氧化钙,硬脂酸钠,硼酸,月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠,和玉米淀粉,并且非常优选滑石、硬脂酸镁或两者的混合物。有利地,所述润滑剂是滑石并且其相对于延长释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。或者或另外,所述润滑剂有利地是硬脂

酸镁并且其相对于延长释放组合物部分的总重量的比例为0.6%w/w至5%w/w。

[0081] 特别有利的是,延长释放组合物部分包含25%w/w至75%w/w的2,5-二羟基苯磺酸或其药学上可接受的盐,10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素,6.1%w/w至20%w/w的羟丙基纤维素,0.05%w/w至3%w/w的染料,0.6%w/w至5%w/w的滑石,和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁,所述%基于所述延长释放组合物部分的总重量。

[0082] 本发明的药物制剂以程序化、持续或控释形式呈现,并且每天一次以单剂量施用。

[0083] 优选的剂型是含有10mg至3500mg的2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙,优选40mg至2500mg,优选60mg至1800mg,并且更优选400mg至2200mg的那些。特别有利的是,所述剂型具有400至1200mg。

[0084] 制造方法

[0085] 存在若干用于制造2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐,或优选二羟基苯磺酸钙的双重作用片剂的方法。

[0086] A) 湿法制粒方法

[0087] 使用溶剂的该方法允许使用制药工业中已知的几种设备(如混合器、流化床干燥器和筛子)获得包含活性成分的颗粒。

[0088] 该过程的应用包括以下步骤:

[0089] 步骤A1:制造立即释放层

[0090] A1a) 制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和<sup>在</sup>制药工业中已知使用的其它添加剂,并且其中使用可以是蒸馏水或95°乙醇的溶剂。

[0091] A1b) 对混合物制粒。

[0092] A1c) 干燥颗粒。

[0093] A1d) 筛分颗粒。

[0094] A1e) 将颗粒任选地与或不与增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂和<sup>在</sup>制药工业中已知使用的其它添加剂混合。

[0095] A1f) 筛分颗粒。

[0096] A1g) 将颗粒任选地与或不与增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂和<sup>在</sup>制药工业中已知使用的其它添加剂混合。

[0097] 步骤A2:制造延长释放层

[0098] A2a) 制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和<sup>在</sup>制药工业中已知使用的其它添加剂,并且其中使用可以是蒸馏水或95°乙醇的溶剂。

[0099] A2b) 对混合物制粒。

[0100] A2c) 干燥颗粒。

[0101] A2d) 筛分颗粒。

[0102] A2e) 将颗粒任选地与或不与增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂和<sup>在</sup>制药工业中已知使用的其它添加剂混合。

[0103] A2f) 筛分颗粒。

[0104] A2g) 将颗粒任选地与或不与增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂混合。

[0105] 步骤A3:压制片剂

[0106] 压制具有A1g)中获得的产物层和A2g)中获得的产物层的双层片剂。

[0107] B) 干混法

[0108] 用于制造2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的双重作用片剂的第二种方法包括制备干混合物,这允许使用在制药工业中众所周知的几种设备(如混合器和筛子)获得包含活性成分的颗粒。

[0109] 该过程的应用包括以下步骤:

[0110] 步骤B1:制造立即释放层

[0111] B1a) 制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的干物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂。

[0112] B1b) 筛分颗粒。

[0113] 步骤B2:制造延长释放层

[0114] B2a) 制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的干物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂。

[0115] B2b) 筛分颗粒。

[0116] 步骤B3:压制片剂

[0117] 压制具有B1b)中获得的产物层和B2b)中获得的产物层的双层片剂。

[0118] C) 组合方法

[0119] 用于制造2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的双重作用片剂的第三种方法包括制备用于立即释放层的干混合物和使用用于延长释放层的湿法制粒方法,这允许使用制药工业中已知的几种设备(如混合器和筛子)获得包含活性成分的颗粒。

[0120] 该过程的应用包括以下步骤:

[0121] 步骤C1:制造立即释放层

[0122] C1a) 筛分和制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的干物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂。

[0123] 步骤C2:制造延长释放层

[0124] C2a) 将2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙微粉化。

[0125] C2b) 制备由2,5-二羟基苯磺酸和/或其药学上可接受的盐或优选二羟基苯磺酸钙的混合物组成的干物质,其中存在或不存在增塑剂,延迟剂,耐胃液材料,染料,表面活性剂,助流剂,润滑剂,粘合剂,稀释剂,崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂,并且其中使用可以是蒸馏水或95°乙醇的溶剂。

- [0126] C2c) 对混合物制粒。
- [0127] C2d) 干燥颗粒。
- [0128] C2e) 筛分颗粒。
- [0129] C2f) 将颗粒任选地与或不与增塑剂、延迟剂、耐胃液材料、染料、表面活性剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂和在制药工业中已知使用的其它添加剂混合。
- [0130] 步骤C3:压片
- [0131] 压制具有在C1a) 中获得的产物层和在C2f) 中获得的产物层的双层片剂。
- [0132] 用于制备这种新型药物产品的最佳方法基于用于立即释放的干法制粒方法和用于延长释放的湿法制粒方法的使用。
- [0133] 实施例
- [0134] 为了更好地说明所述发明,提供了以下制造本发明药物组合物的制造方法的实施例,并且它们不应被视为限制本发明,本发明的范围在权利要求中确立。
- [0135] 步骤1:制造立即释放层
- [0136] a) 通过#20筛网筛分55.5%w/w至85%w/w的羟苯磺酸钙,8%w/w至28%w/w的微晶纤维素和1%w/w至6%w/w的羟基乙酸淀粉钠。所有百分比均基于立即释放步骤的总重量。
- [0137] b) 在1分钟至30分钟的时间间隔内混合a) 中获得的物质。
- [0138] c) 通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁和0.6%w/w至5.5%w/w的滑石。所有百分比均基于立即释放步骤的总重量。
- [0139] d) 在1分钟至15分钟的时间间隔内混合b) 和c) 中获得的物质。
- [0140] 步骤2:制造延长释放层
- [0141] a) 将25%w/w至75%w/w的羟苯磺酸钙微粉化。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。
- [0142] b) 在足量的净化水中溶解0.1%w/w至5%w/w的羟丙基纤维素。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。
- [0143] c) 在1分钟至15分钟的时间间隔内将a) 中获得的物质与10%w/w至45%w/w的羟丙基甲基纤维素、6%w/w至15%w/w的羟丙基纤维素和0.05%w/w至3%w/w的红漆混合。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。
- [0144] d) 用b) 中获得的溶液将c) 中获得的物质制粒。
- [0145] e) 在45°C至70°C的温度范围和10分钟至60分钟的时间间隔内干燥在d) 中获得的物质。
- [0146] f) 通过062R筛网筛分在e) 中获得的物质。
- [0147] g) 通过#30筛网筛分0.6%w/w至5%w/w的滑石和0.6%w/w至5%w/w的硬脂酸镁。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。
- [0148] h) 在1分钟至15分钟的时间间隔内混合f) 和g) 中获得的物质。
- [0149] 实施例1
- [0150] 程序化释放药物制备过程将分为以下两个步骤。
- [0151] 步骤1:制造立即释放层
- [0152] a) 通过#20筛网筛分74.07%w/w的羟苯磺酸钙、20.74%w/w的微晶纤维素和2.07%w/w的羟基乙酸淀粉钠。所有百分比均基于立即释放步骤的总重量。

[0153] b) 在1分钟至30分钟的时间间隔内混合a) 中获得的物质。

[0154] c) 通过#30筛网筛分1.33%w/w的硬脂酸镁和1.78%w/w的滑石。所有百分比均基于立即释放步骤的总重量。

[0155] d) 在1分钟至15分钟的时间间隔内混合b) 和c) 中获得的物质。

	材料	重量[%]
[0156]	羟苯磺酸钙	74.07
	微晶纤维素	20.74
	羟基乙酸淀粉钠	2.07
	硬脂酸镁	1.33
	滑石	1.79

[0157] 步骤2:制造延长释放层

[0158] a) 将53.76%w/w的羟苯磺酸钙微粉化。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。

[0159] b) 用足量的净化水溶解0.81%w/w的羟丙基纤维素。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。

[0160] c) 在1分钟至15分钟的时间间隔内将a) 中获得的物质与32.15%w/w的羟丙基甲基纤维素、9.68%w/w的羟丙基纤维素和0.12%w/w的红漆混合。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。

[0161] d) 用b) 中获得的溶液对c) 中获得的物质制粒。

[0162] e) 在45°C至70°C的温度范围和10分钟至60分钟的时间间隔内干燥在d) 中获得的物质。

[0163] f) 通过062R筛网筛分在e) 中获得的物质。

[0164] g) 通过#30筛网筛分1.97%w/w的滑石和1.51%w/w的硬脂酸镁。所有百分比均基于延长释放步骤的总重量。

[0165] h) 在1分钟至15分钟的时间间隔内混合f) 和g) 中获得的物质。

	材料	重量[%]
[0166]	羟苯磺酸钙	53.76
	羟丙基甲基纤维素	32.15
	羟丙基纤维素	10.49
	红漆	0.12
	滑石	1.97
	硬脂酸镁	1.51
	净化水*	适量

[0167] \*在过程期间蒸发

[0168] 两个阶段均在细长冲头中压缩。

[0169] 图1示出了双层片剂的实例,其中立即释放层1以灰色显示,而延长释放层2以白色显示。图2A、图2B和图3A、图3B示意性地示出了本发明的片剂的双重作用,其中立即释放层1首先溶出(图2A和图2B),接着是延长释放层2(图3A和图3B)。

[0170] 图4示出了实施例1的双层片剂的释放曲线。立即释放层与延长释放层之间的比例为33:67。

[0171] 对于实施例2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12,使用实施例1中已经提到的上述技术。

[0172] 实施例2

[0173] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0174]	羟苯磺酸钙	76.45
	微晶纤维素	18.84
	羟基乙酸淀粉钠	1.88
	硬脂酸镁	1.21
	滑石	1.62

[0175] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0176]	羟苯磺酸钙	55.22
	羟丙基甲基纤维素	31.14
	羟丙基纤维素	10.15
	红漆	0.12
	滑石	1.91
	硬脂酸镁	1.46
	净化水*	适量

[0177] \*在过程期间蒸发

[0178] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为31:69。

[0179] 实施例3

[0180] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0181]	羟苯磺酸钙	78.13
	微晶纤维素	17.5
	羟基乙酸淀粉钠	1.75
	硬脂酸镁	1.12
	滑石	1.5

[0182] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0183]	羟苯磺酸钙	56.37
	羟丙基甲基纤维素	30.34
	羟丙基纤维素	9.89
	红漆	0.12
	滑石	1.86
	硬脂酸镁	1.42
	净化水*	适量

[0184] \*在过程期间蒸发

[0185] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为34:66。

[0186] 图5示出了双层片剂的释放曲线。

[0187] 实施例4

[0188] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0189]	羟苯磺酸钙	72.82
	微晶纤维素	21.75
	羟基乙酸淀粉钠	2.17
	硬脂酸镁	1.4
	滑石	1.86

[0190] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0191]	羟苯磺酸钙	54.78
	羟丙基甲基纤维素	31.45
	羟丙基纤维素	10.25
	红漆	0.12
	滑石	1.93
	硬脂酸镁	1.47
	净化水*	适量

[0192] \*在过程期间蒸发

[0193] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为37:63。

[0194] 实施例5

[0195] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0196]	羟苯磺酸钙	79.5
	微晶纤维素	12.75
	羟基乙酸淀粉钠	4
	硬脂酸镁	1.75
	滑石	2

[0197] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
	羟苯磺酸钙	58.4
	羟丙基甲基纤维素	28.35
[0198]	羟丙基纤维素	8.75
	红漆	0.1
	滑石	2.1
	硬脂酸镁	2.3
	净化水*	适量

[0199] \*在过程期间蒸发

[0200] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为39:61。

[0201] 图6示出了双层片剂的释放曲线。

[0202] 实施例6

[0203] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
	羟苯磺酸钙	72.3
[0204]	微晶纤维素	20.45
	羟基乙酸淀粉钠	3.75
	硬脂酸镁	1.6
	滑石	1.9

[0205] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
	羟苯磺酸钙	51.18
	羟丙基甲基纤维素	33.46
[0206]	羟丙基纤维素	11.08
	红漆	0.08
	滑石	2.2
	硬脂酸镁	2
	净化水*	适量

[0207] \*在过程期间蒸发

[0208] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为28:72。

[0209] 图7示出了双层片剂的释放曲线。

[0210] 实施例1至6是本发明的特别有利的实施方案。

[0211] 实施例7

[0212] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0213]	羟苯磺酸钙	78.13
	微晶纤维素	17.50
	羟基乙酸淀粉钠	1.75
	硬脂酸镁	1.12
	滑石	1.50

[0214] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0215]	羟苯磺酸钙	56.37
	乙基纤维素	30.34
	羟丙基纤维素	9.89
	红漆	0.12
	滑石	1.86
	硬脂酸镁	1.42
	净化水*	适量

[0216] \*在过程期间蒸发

[0217] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为30:70。

[0218] 图8示出了双层片剂的释放曲线。

[0219] 实施例8

[0220] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0221]	羟苯磺酸钙	78.13
	微晶纤维素	17.50
	羟基乙酸淀粉钠	1.75
	硬脂酸镁	1.12
	滑石	1.50

[0222] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0223]	羟苯磺酸钙	50.71
	乙基纤维素	36.00
	羟丙基纤维素	9.89
	红漆	0.12
	滑石	1.86
	硬脂酸镁	1.42
	净化水*	适量

[0224] \*在过程期间蒸发

[0225] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为29:71。

[0226] 图9示出了双层片剂的释放曲线。

[0227] 实施例9

[0228] 步骤1:制造立即释放层

材料	重量[%]
羟苯磺酸钙	78.13
微晶纤维素	17.50
羟基乙酸淀粉钠	1.75
硬脂酸镁	1.12
滑石	1.50

[0229]

[0230] 步骤2:制造延长释放层

材料	重量[%]
羟苯磺酸钙	61.98
甲基丙烯酸铵共聚物	24.80
羟丙基纤维素	9.82
红漆	0.12
滑石	1.86
硬脂酸镁	1.42
净化水*	适量

[0231]

[0232] \*在过程期间蒸发

[0233] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为30:70。

[0234] 图10示出了双层片剂的释放曲线。

[0235] 实施例10

[0236] 步骤1:制造立即释放层

材料	重量[%]
羟苯磺酸钙	78.13
微晶纤维素	17.50
羟基乙酸淀粉钠	1.75
硬脂酸镁	1.12
滑石	1.50

[0237]

[0238] 步骤2:制造延长释放层

材料	重量[%]
羟苯磺酸钙	50.94
甲基丙烯酸铵共聚物	35.84
羟丙基纤维素	9.82
红漆	0.12
滑石	1.86
硬脂酸镁	1.42
净化水*	适量

[0239]

[0240] \*在过程期间蒸发

[0241] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为27:73。

[0242] 图11示出了双层片剂的释放曲线。

[0243] 实施例11

[0244] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0245]	羟苯磺酸钙	72.82
	微晶纤维素	21.75
	羟基乙酸淀粉钠	2.17
	硬脂酸镁	1.40
	滑石	1.86

[0246] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0247]	羟苯磺酸钙	52.83
	海藻酸钠	33.40
	羟丙基纤维素	10.25
	红漆	0.12
	滑石	1.93
	硬脂酸镁	1.47
	净化水*	适量

[0248] \*在过程期间蒸发

[0249] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为25:75。

[0250] 图12示出了双层片剂的释放曲线。

[0251] 实施例12

[0252] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0253]	羟苯磺酸钙	72.82
	微晶纤维素	21.75
	羟基乙酸淀粉钠	2.17
	硬脂酸镁	1.40
	滑石	1.86

[0254] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0255]	羟苯磺酸钙	56.59
	海藻酸钠	29.64
	羟丙基纤维素	10.25
	红漆	0.12
	滑石	1.93
	硬脂酸镁	1.47
	净化水*	适量

[0256] \*在过程期间蒸发

[0257] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为29:71。

[0258] 图13示出了双层片剂的释放曲线。

[0259] 实施例13

[0260] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0261]	羟苯磺酸钙	79.5
	微晶纤维素	12.75
	羟基乙酸淀粉钠	4
	硬脂酸镁	1.75
	滑石	2

[0262] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0263]	羟苯磺酸钙	78.25
	羟丙基甲基纤维素	8.5
	羟丙基纤维素	8.75
	红漆	0.1
	滑石	2.1
	硬脂酸镁	2.3
	净化水*	适量

[0264] \*在过程期间蒸发

[0265] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为36:64。

[0266] 图14示出了双层片剂的释放曲线。

[0267] 溶出显示加速的立即释放曲线,其不允许保持作用历时24小时。

[0268] 实施例14

[0269] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0270]	羟苯磺酸钙	79.5
	微晶纤维素	12.75
	羟基乙酸淀粉钠	4
	硬脂酸镁	1.75
	滑石	2

[0271] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0272]	羟苯磺酸钙	40.75
	羟丙基甲基纤维素	46.0
	羟丙基纤维素	8.75
	红漆	0.1
	滑石	2.1
	硬脂酸镁	2.3
	净化水*	适量

[0273] \*在过程期间蒸发

[0274] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为28:72。

[0275] 图15示出了双层片剂的释放曲线。

[0276] 溶出显示缓慢的释放曲线,其不允许保持理想水平历时24小时。

[0277] 实施例15

[0278] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0279]	羟苯磺酸钙	72.3
	微晶纤维素	20.45
	羟基乙酸淀粉钠	3.75
	硬脂酸镁	1.6
	滑石	1.9

[0280] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0281]	羟苯磺酸钙	51.18
	羟丙基甲基纤维素	33.46
	羟丙基纤维素	11.08
	红漆	0.08
	滑石	2.2
	硬脂酸镁	2
	净化水*	适量

[0282] \*在过程期间蒸发

[0283] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为22:78。

[0284] 图16示出了双层片剂的释放曲线。

[0285] 溶出显示缓慢的释放曲线,其不允许保持理想水平历时24小时。

[0286] 实施例16

[0287] 步骤1:制造立即释放层

	材料	重量[%]
[0288]	羟苯磺酸钙	72.3
	微晶纤维素	20.45
	羟基乙酸淀粉钠	3.75
	硬脂酸镁	1.6
	滑石	1.9

[0289] 步骤2:制造延长释放层

	材料	重量[%]
[0290]	羟苯磺酸钙	51.18
	羟丙基甲基纤维素	33.46
	羟丙基纤维素	11.08
	红漆	0.08
	滑石	2.2
	硬脂酸镁	2
	净化水*	适量

[0291] \*在过程期间蒸发

[0292] 两个阶段均在细长冲头中压缩。立即释放层与延长释放层之间的比例为41:59。

[0293] 图17示出了双层片剂的释放曲线。

[0294] 溶出显示加速的立即释放曲线,其不允许保持作用历时24小时。

[0295] 为了评估本发明片剂形式的药物组合物的溶出曲线,使用II型溶出装置(刀片),其使用pH 5.5缓冲溶液作为溶出介质。

[0296] 该实验一式六份在温度37°C、60rpm和pH 5.5缓冲溶液体积为1000ml下进行。在不同的时间间隔用培养基更换提取样品,并通过UV-Vis分光光度计在308nm的波长下测定溶出的羟苯磺酸钙的量。

[0297] 可以得出结论,本发明的药物制剂在pH 5.5缓冲溶液中显示双重作用特征。

[0298] 第一阶段是立即释放阶段并且具有大约1小时的持续时间,在此期间释放出对应于该步骤的总羟苯磺酸钙的20%至70%。

[0299] 对于作为延长释放阶段的第二阶段,对应于该步骤的总羟苯磺酸钙的35%至100%释放的相应总释放时间为24小时。

[0300] 两个步骤一起导致活性成分的体内总释放延长超过24小时。

[0301] 药代动力学数据

[0302] 双重释放羟苯磺酸钙药物制剂的血浆水平是通过14名男女健康志愿者进行的临床研究获得的,志愿者年龄范围在21至54岁之间,其平均数据显示在表1中,描绘了药代动力学变量,例如:最大浓度(C<sub>max</sub>)、曲线下面积(AUC)和最大时间(T<sub>max</sub>)。

[0303] 表1:药代动力学变量

药代动力学变量	每 24 小时羟苯磺酸钙的双重释放	每 12 小时羟苯磺酸钙的立即释放	转化的 P LN
<b>C<sub>max</sub></b>	10.15+/-1.94 μ/mL	8.96+/-1.88 μ/mL	0.09
<b>ABC<sup>0-24</sup></b>	92.84+/-15.96 μ/mL/h	88.74+/-12.86 μ/mL/h	0.26
<b>ABC<sup>0-∞</sup></b>	96.57+/-16.28 μ/mL/h	93.35+/-15.28 μ/mL/h	0.33
<b>T<sub>max</sub></b>	4.79+/-0.2 h	4.68+/- +/- 0.36	0.8

[0305] 在表1中可以观察到,在24小时(治疗间隔)内评估的任何参数中显示的两种制剂之间没有统计学上显著的差异。

[0306] 表2:算术平均值与其95%置信区间的比率

	平均值	最小 95% CI	最大 95% CI
<b>C<sub>max</sub></b>	105.81%	103.67%	107.93%
<b>ABC<sup>0-24</sup></b>	100.47%	104.61%	108.75%
<b>ABC<sup>0-∞</sup></b>	105.81%	103.67%	107.93%

[0308] 在表2中可以观察到,两种产品的平均值与其95%置信区间之间的比率保持在类似产品的可接受限度内(80%-125%)。没有报告与药物有关的重要不良反应。

[0309] 在表1和表2中反映的数据中,可以确认,以1000mg的日剂量供应的PL羟苯磺酸盐以通过C<sub>max</sub>测量的同一速度并以通过AUC测量的量吸收,其为相似的,因此将预计会有类似的治疗效果。

[0310] 令人惊讶的是,本发明的作者发现了一种新的双重释放的羟苯磺酸钙药物制剂,在摄取制剂后的最初几分钟内和24小时内确保了最佳的羟苯磺酸钙治疗效果。因此,新制剂允许以单剂量供应一整天所需的量,该剂量将在摄取后的下一个24小时内逐渐释放。就所需的治疗依从性而言,这为患者提供了显著的优势。

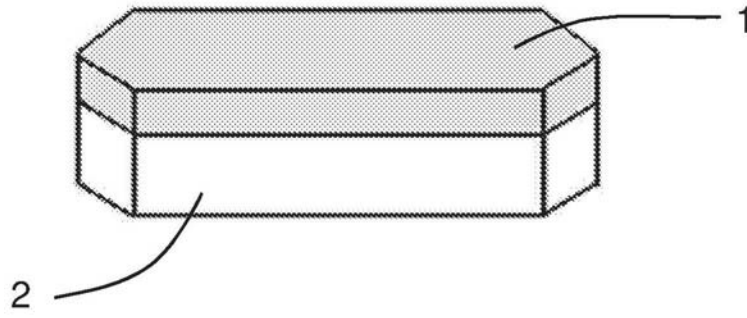


图1

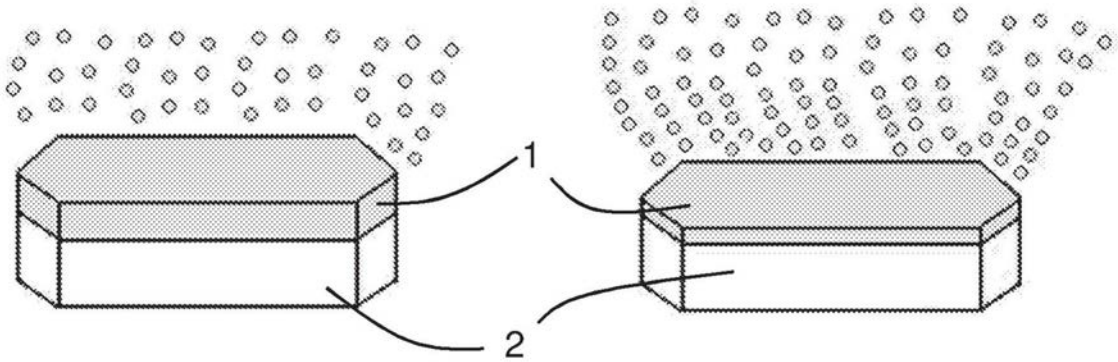


图2A

图2B

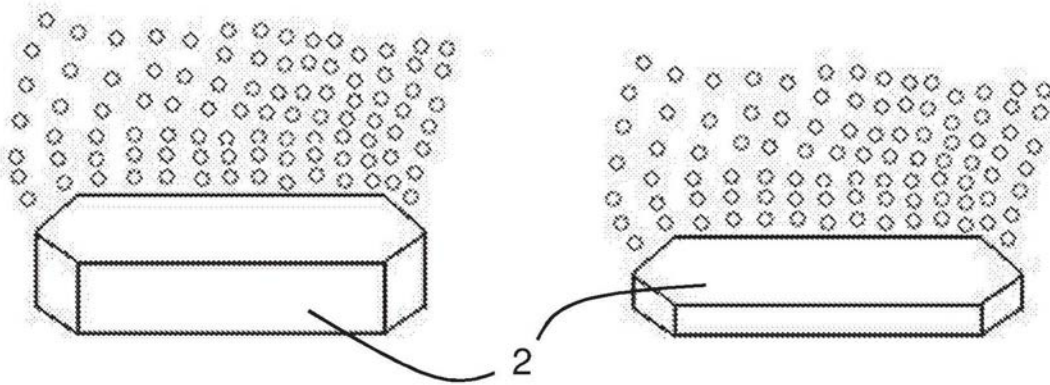


图3A

图3B

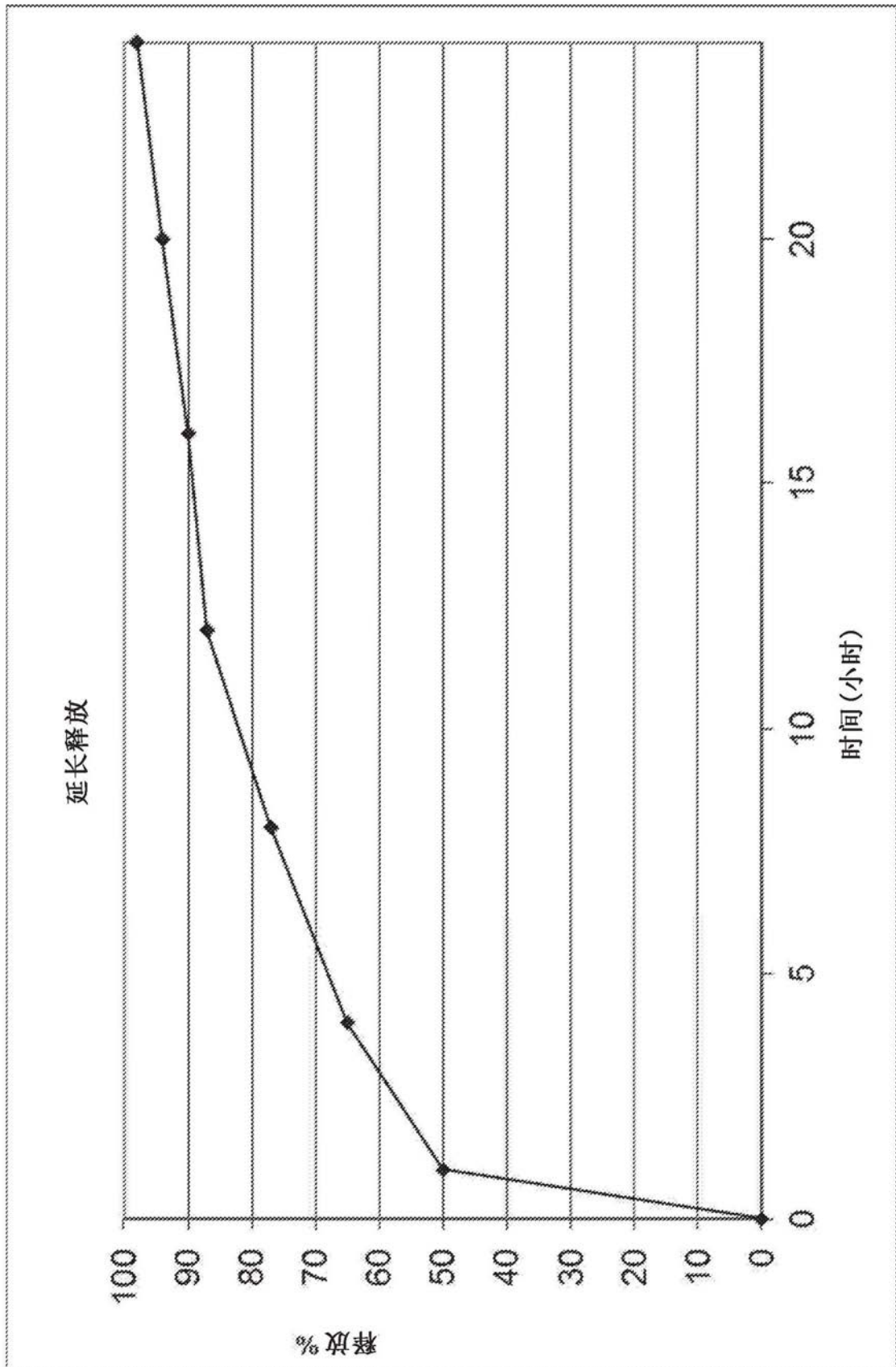


图4

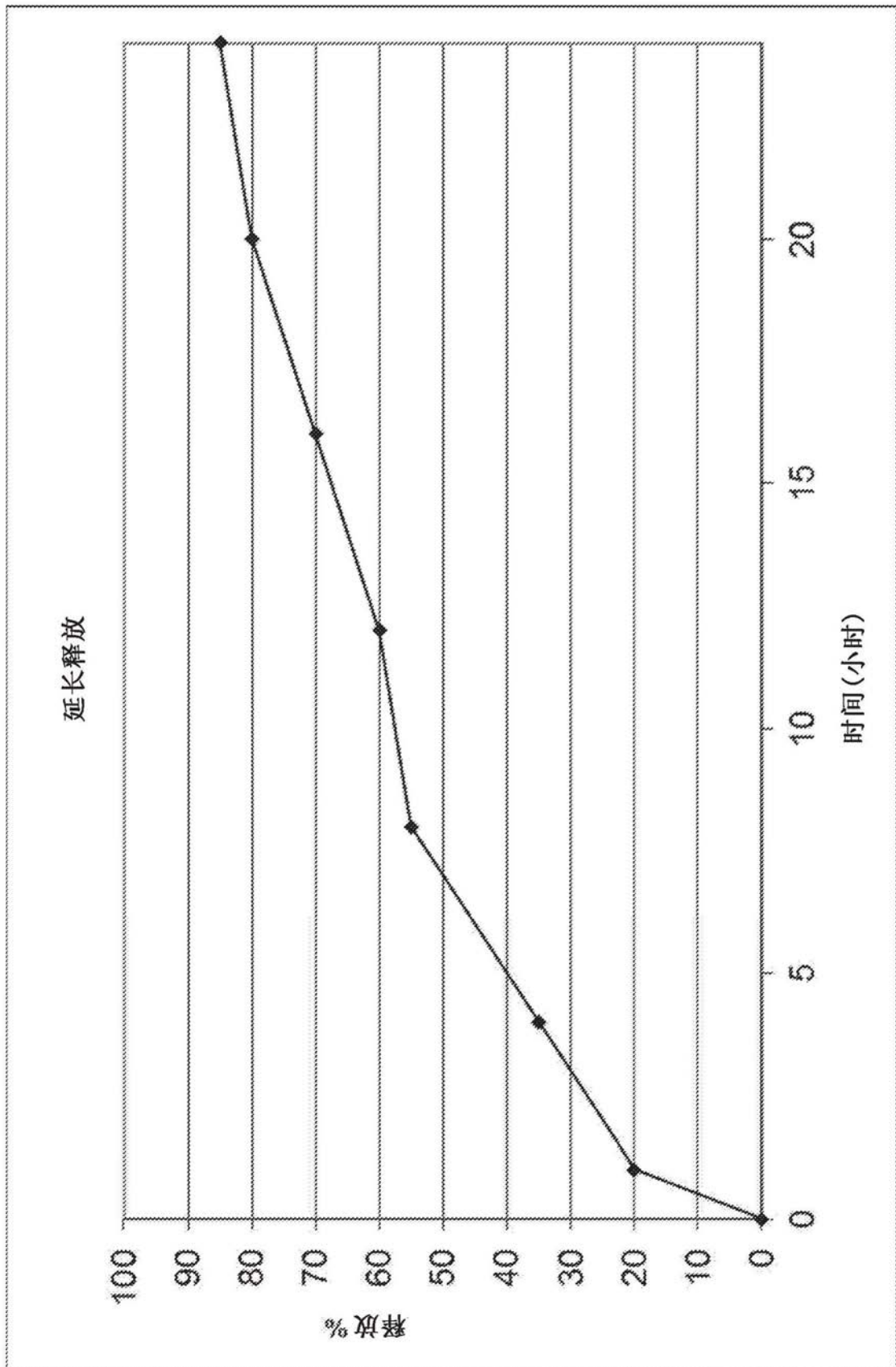


图5

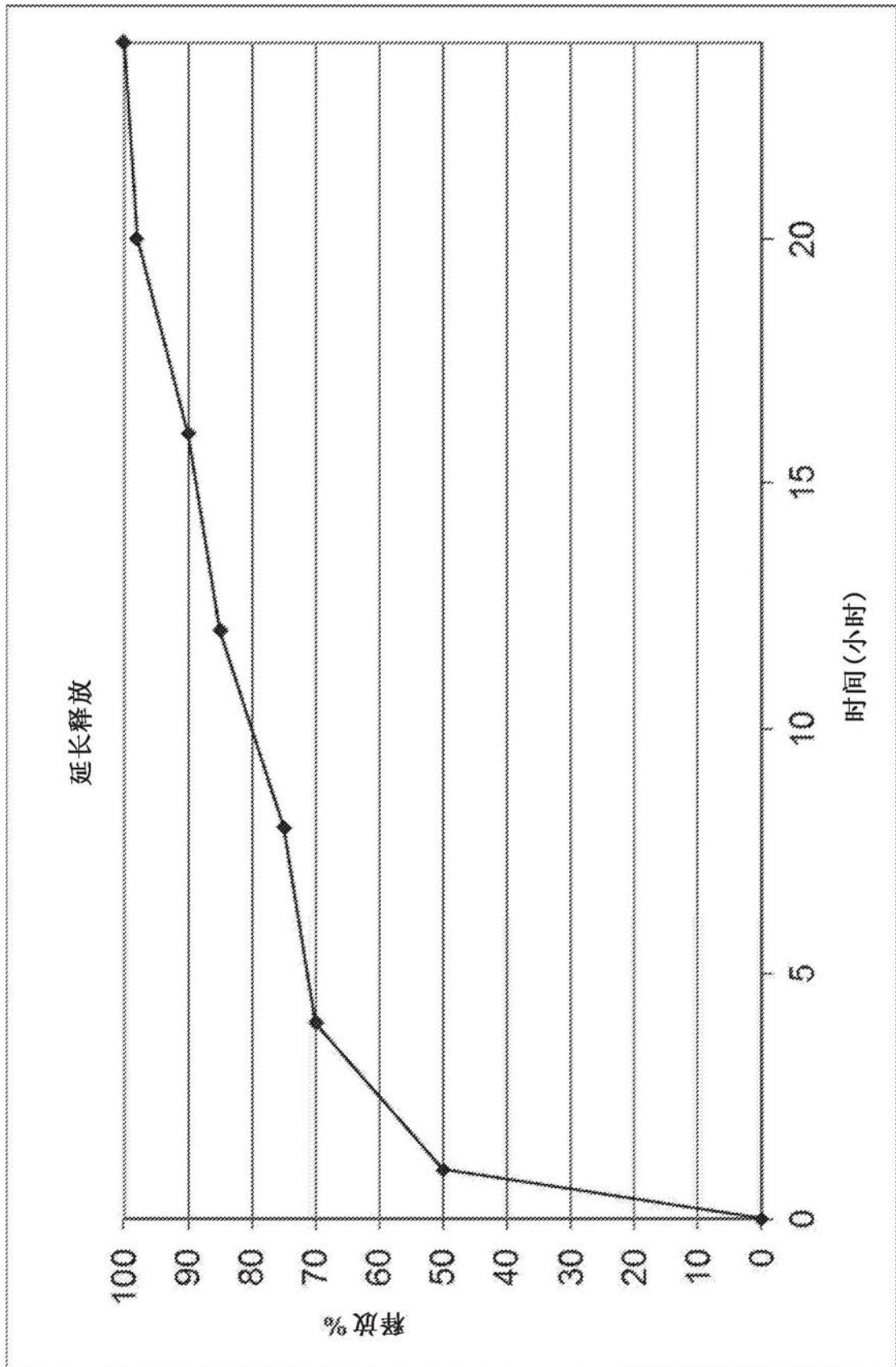


图6

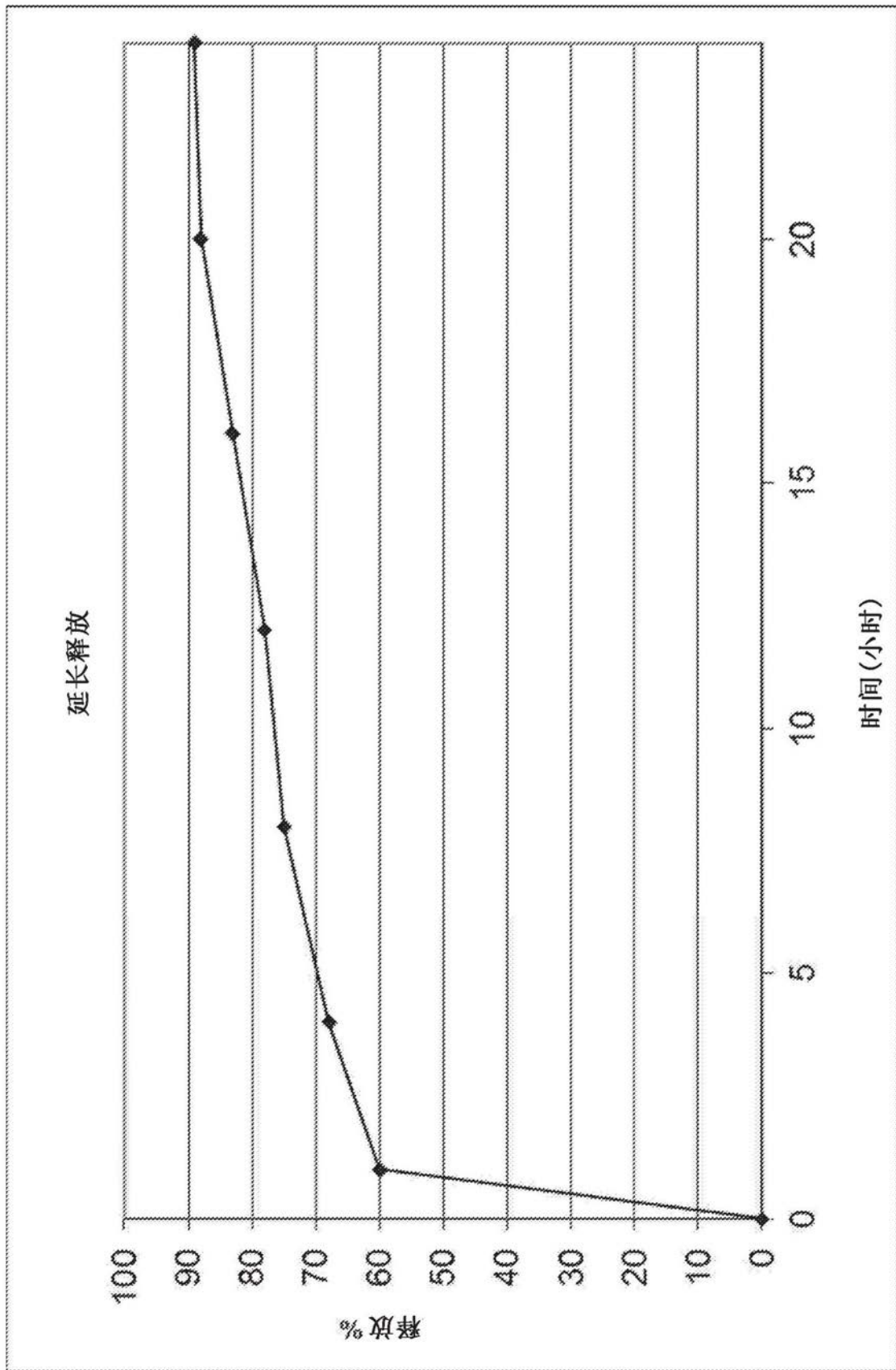


图7

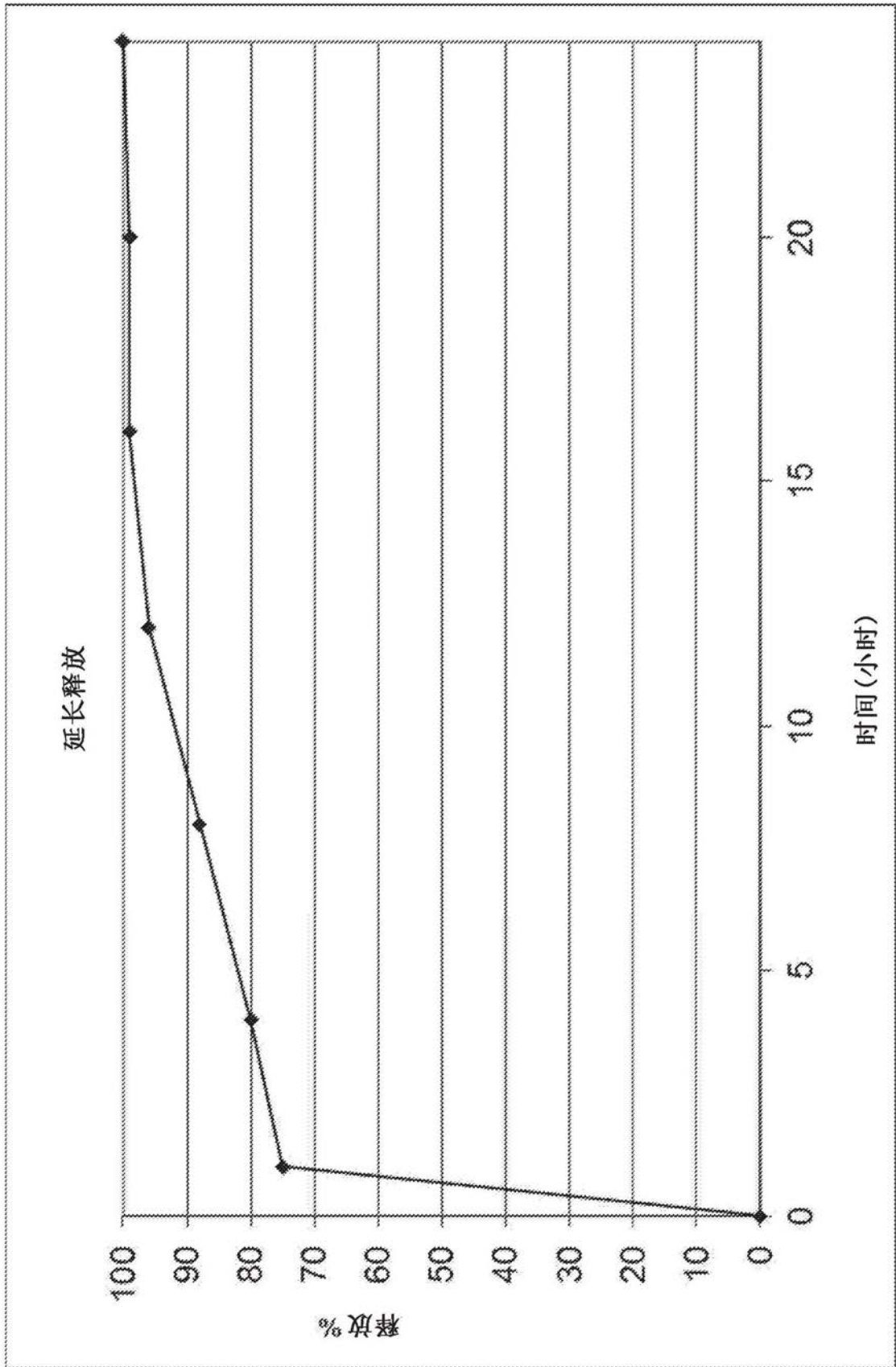


图8

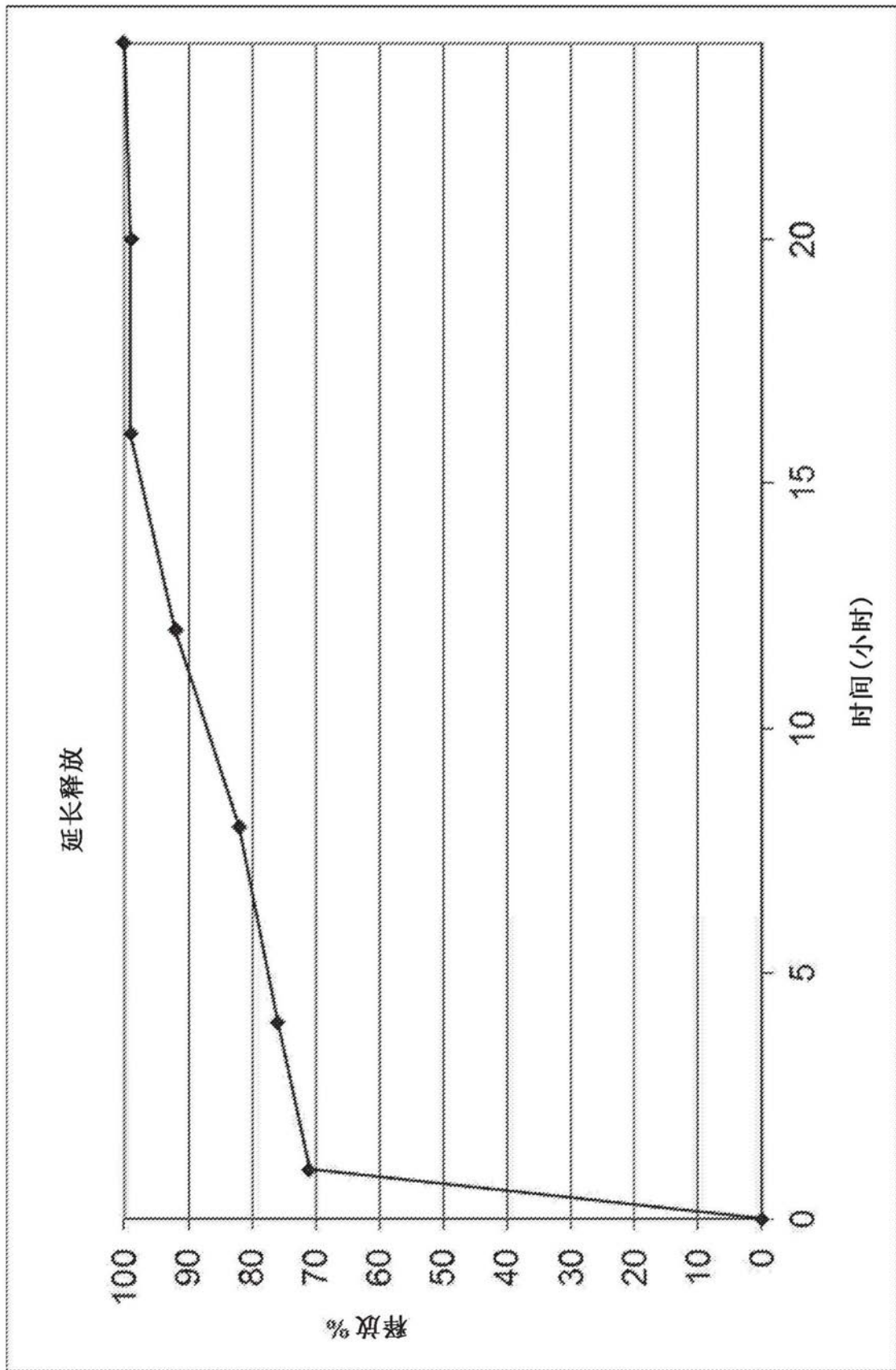


图9

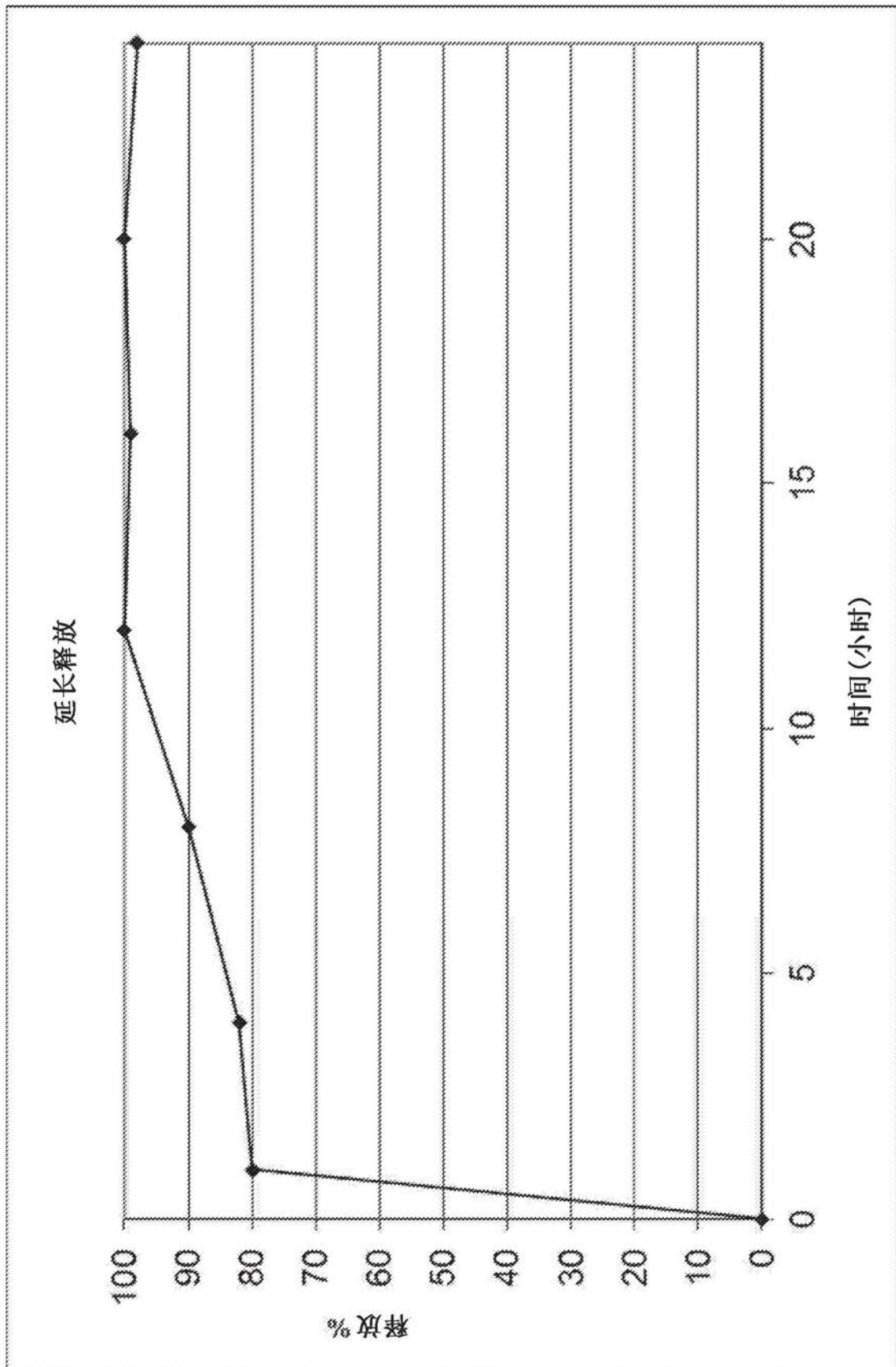


图10

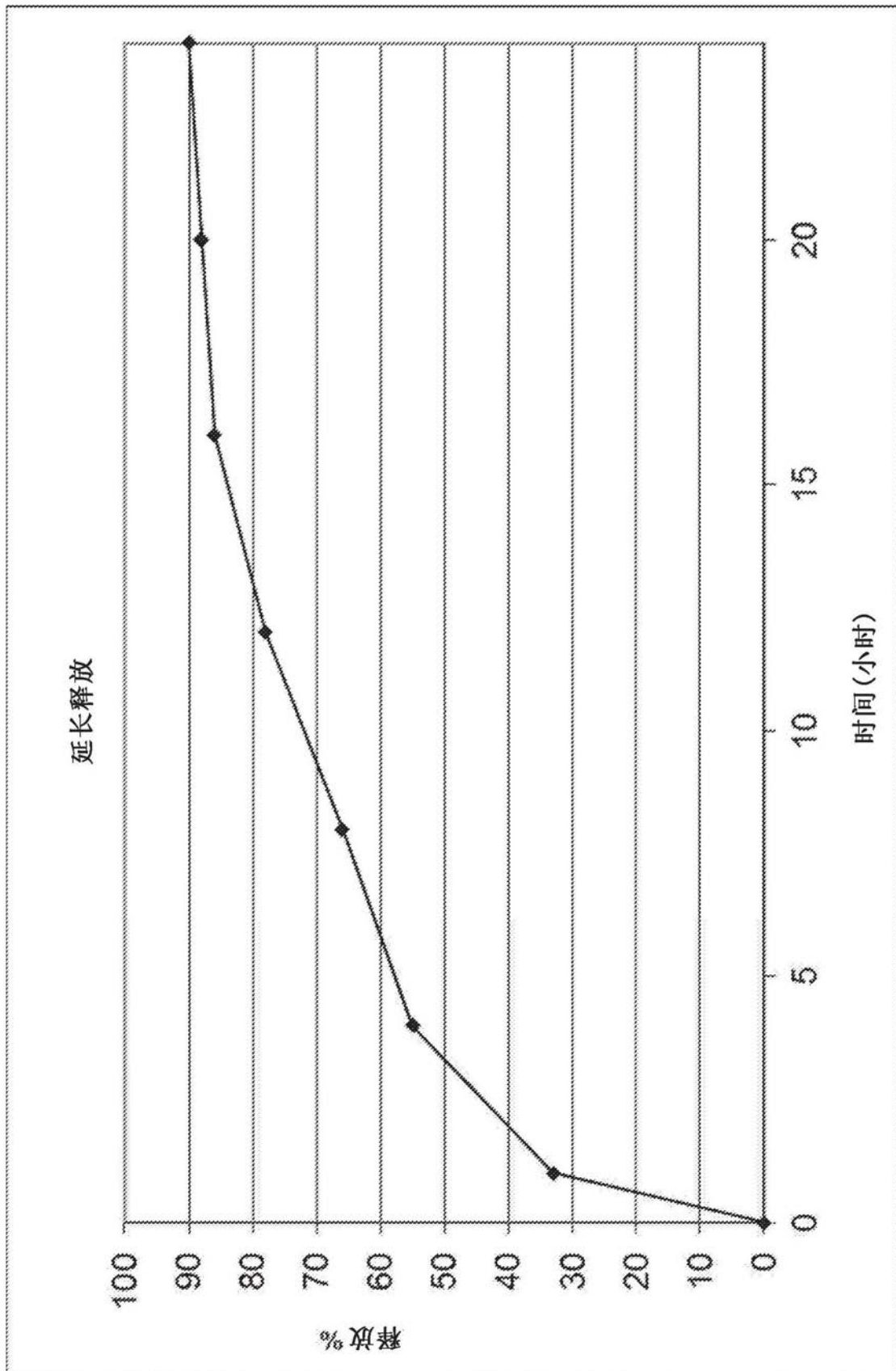


图11

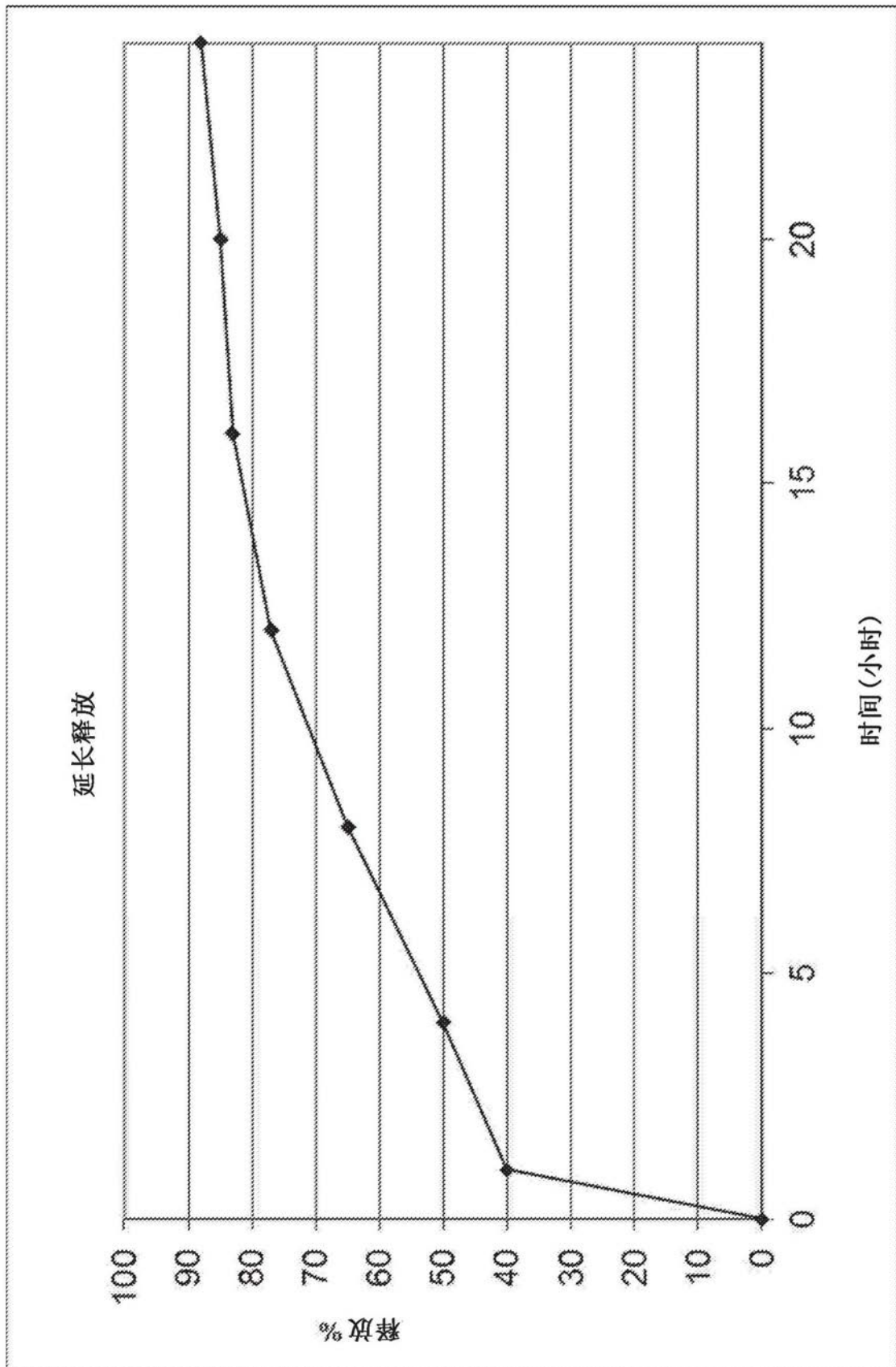


图12

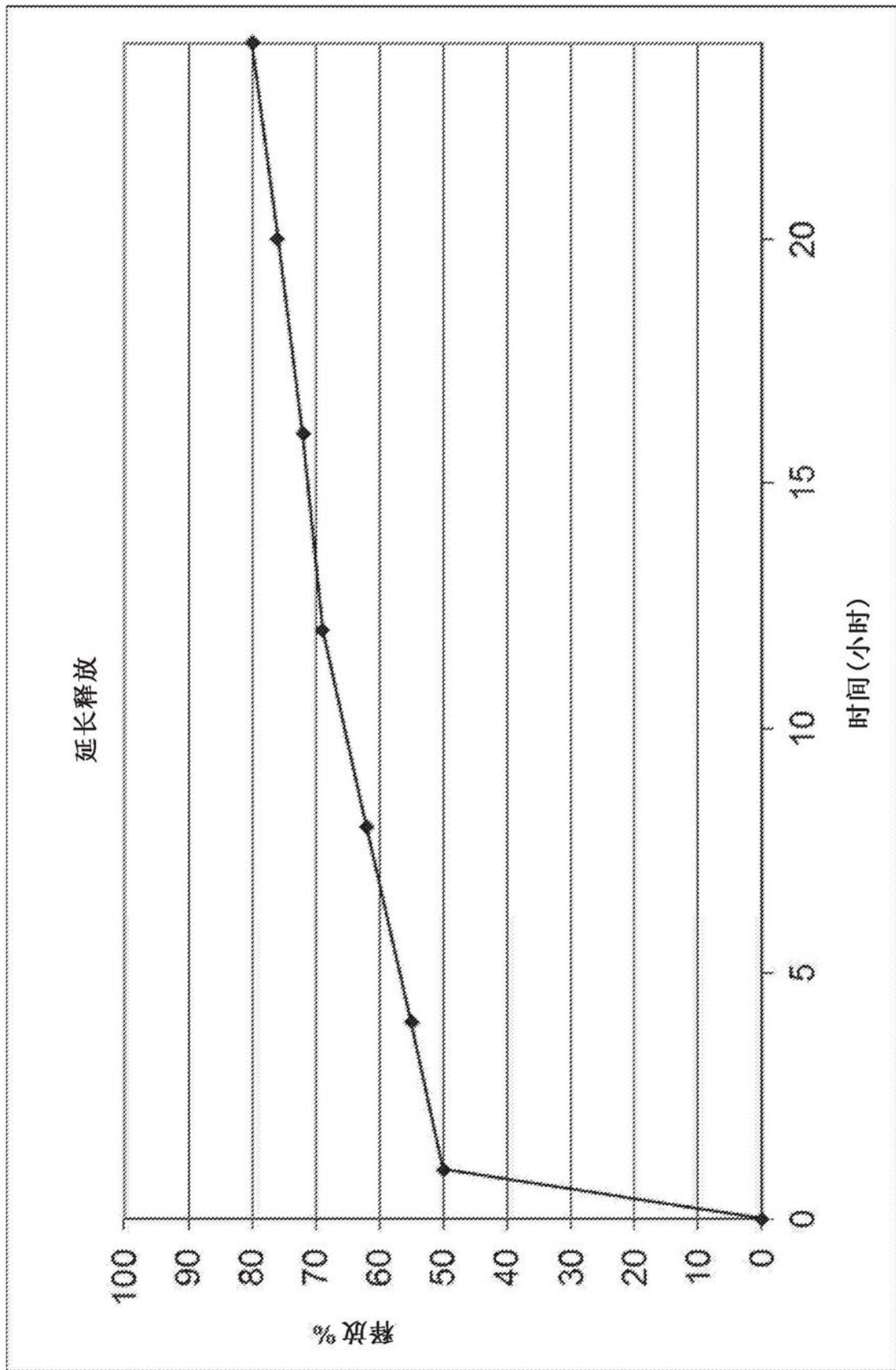


图13

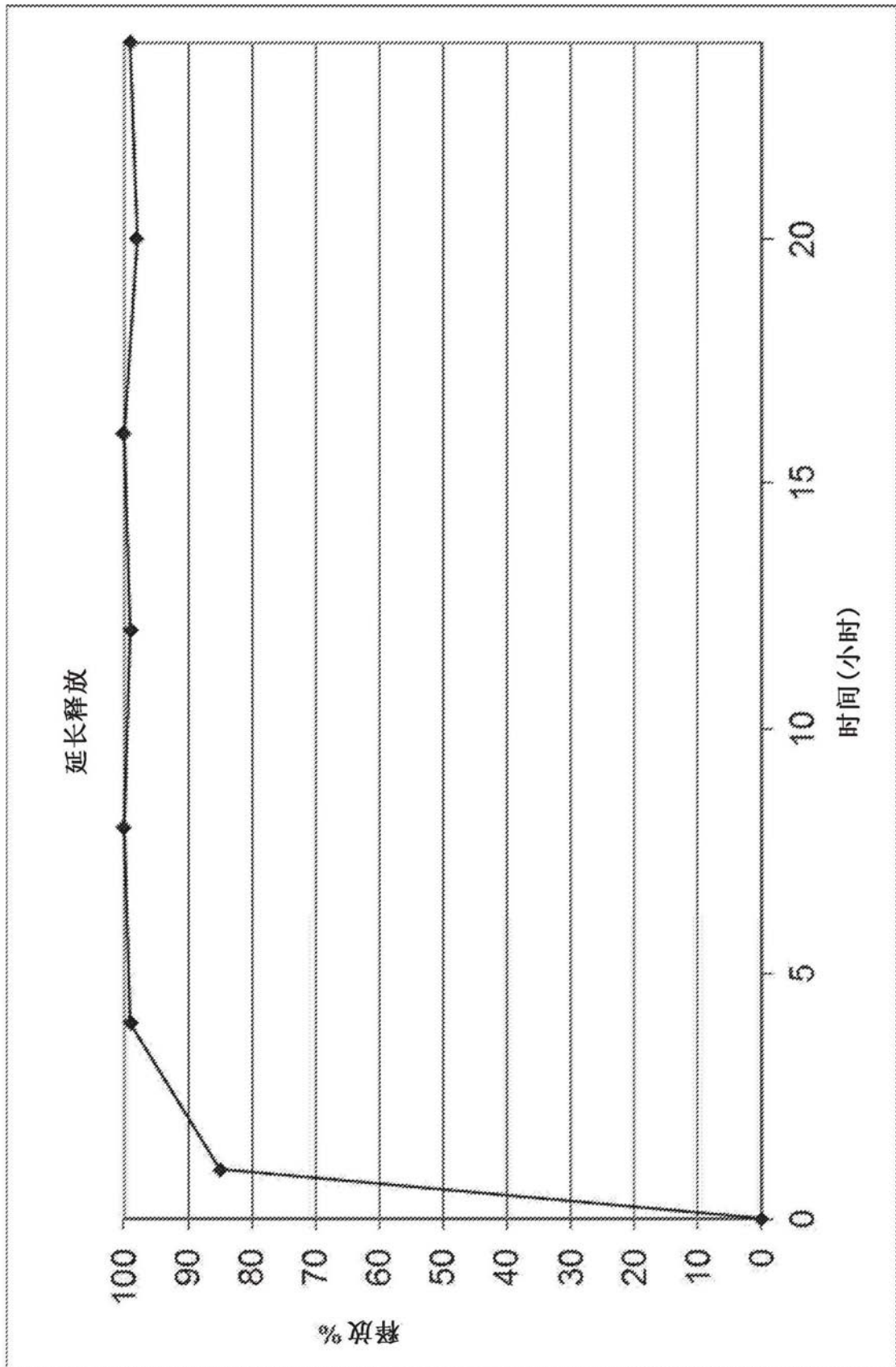


图14

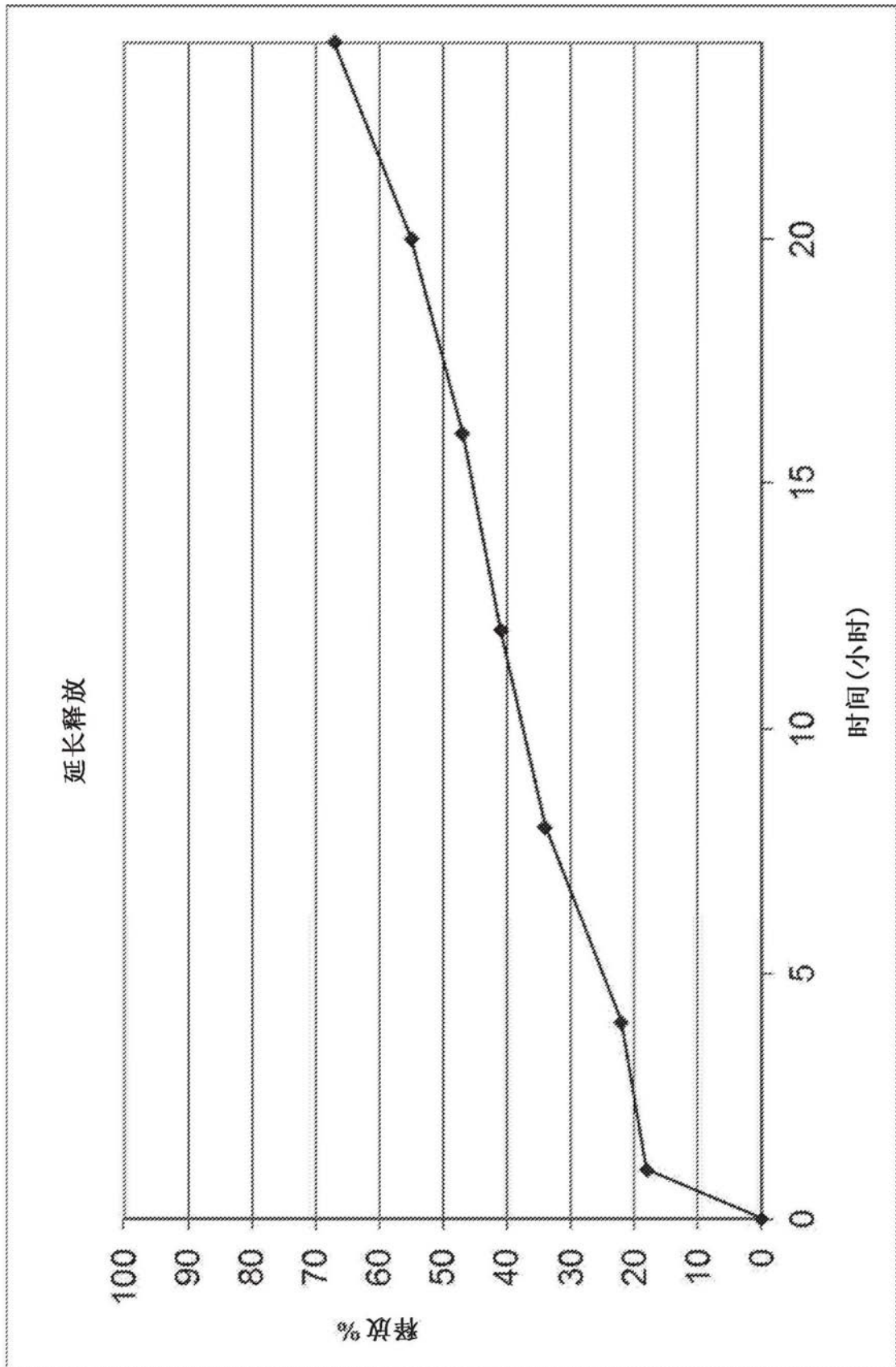


图15

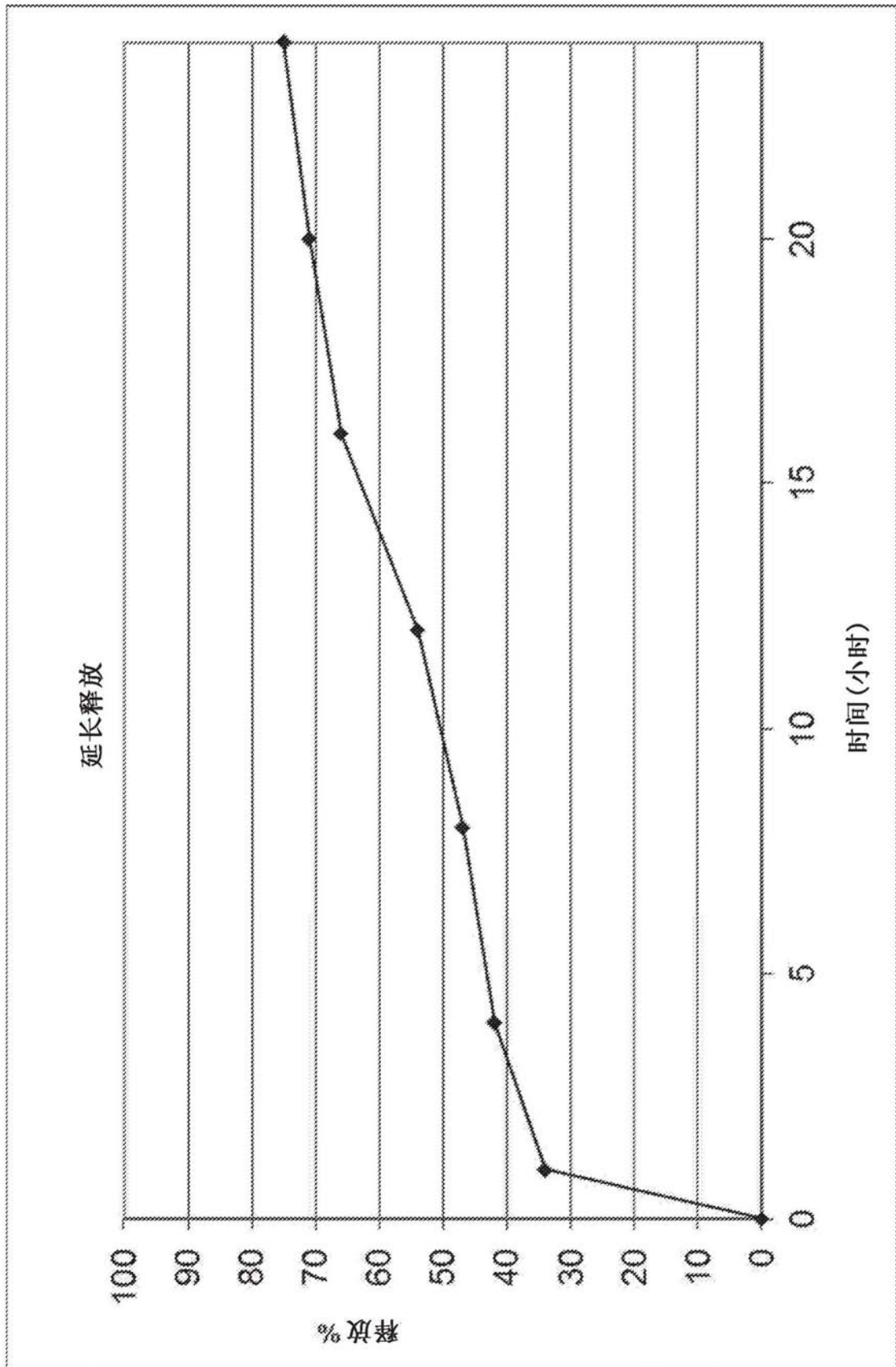


图16

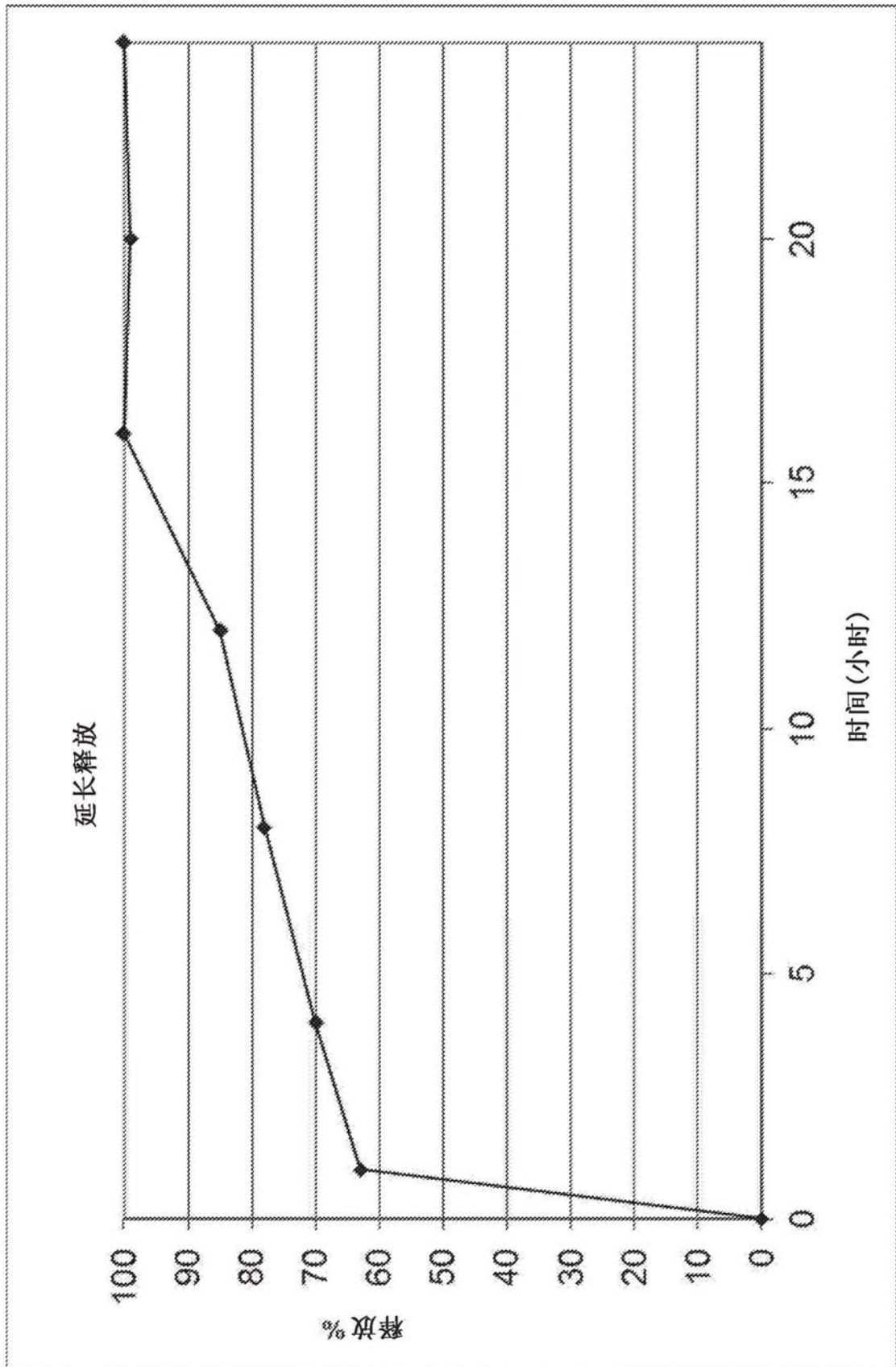


图17