



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101677962 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200880015631. 3

(22) 申请日 2008. 05. 16

(30) 优先权数据

0709541. 7 2007. 05. 17 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 11. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/002128 2008. 05. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02008/142572 EN 2008. 11. 27

(73) 专利权人 佳高泰克有限公司

地址 瑞士穆腾茨

(72) 发明人 P·格勒尼耶 A·尼亚米尔斯

G·维格诺尔特

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 周建秋 王凤桐

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006/082523 A, 2006. 08. 10, 说明书第 6 页第 10 行—第 7 页第 29 行, 实施例 1、3、5, 表 1, 权利要求 1—3、7、9—11.

EP 1285655 A1, 2003. 02. 26, 说明书第 2—3 段, 实施例 1—4.

US 2003/0203029 A1, 2003. 10. 30, 说明书第 11 段、第 154—160 段、附图 13.

W0 2006/000229 A2, 2006. 01. 05, 实施例 2—6, 权利要求 1、15—18、33、38、43、52、53、60.

W0 2005/053689 A2, 2005. 06. 16, 第 1 页第 3—11 行, 实施例 4—11.

W0 92/13527 A1, 1992. 08. 20, 说明书实施例 19—25.

Puttipipatkachorn S., et al. Molecular interaction in alginate beads reinforced with sodium starch glucolate or magnesium aluminum silicate, and their physical characteristics. 《International Journal of Pharmaceutics》. 2005, 第 293 卷 (第 1-2 期), 51-62.

McGinity J.W., et al. Optimization of slow release tablet formulations containing montmorillonite I. properties of tablets. 《Drug Development and Industrial Pharmacy》. 1980, 第 6 卷 (第 4 期), 339-410.

审查员 崔传明

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 13 页

(54) 发明名称

含有硅酸铝镁的控释片剂制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种用于口服给药的可控药物剂型, 尤其是用于制备这种药物的辅料。例如, 提供了一种口服给药的剂型, 其中, 该剂型含有最低 15 重量%的硅酸铝镁、一种或多种药物活性剂和任选的一种或多种药物可接受的稀释剂。

1. 一种用于口服给药的控释剂型,其中,该剂型含有最低 50 重量%的硅酸铝镁、一种或多种药物活性剂和任选的一种或多种药物可接受的稀释剂。
2. 如权利要求 1 所述的控释剂型,其中,所述药物活性剂是原料药。
3. 如权利要求 1 所述的控释剂型,其中,所述药物活性剂是附加剂。
4. 如权利要求 1 或 2 所述的控释剂型,其中,以该剂型的重量为基准,所述药物活性剂的含量为 0.05-50 重量 %。
5. 如权利要求 1-3 中的任意一项所述的控释剂型,其中,该剂型是包括一个或多个含药物活性剂的层的多层片剂。
6. 如权利要求 1-3 中的任意一项所述的控释剂型,其中,该剂型是压制包衣片剂。
7. 如权利要求 1 所述的控释剂型,其中,该剂型还含有药物可接受的脂质辅料。
8. 如权利要求 7 所述的控释剂型,其中,所述脂质辅料是类脂或蜡质化合物。
9. 如权利要求 7 所述的控释剂型,其中,所述脂质辅料是山嵛酸甘油酯。
10. 如权利要求 1 所述的控释剂型,其中,该剂型还含有微晶纤维素。
11. 硅酸铝镁在将药物活性物质制剂化为剂型的过程中作为控释辅料的应用,其中,所述硅酸铝镁在剂型中的存在量为最低 50 重量 %。
12. 一种用于制备控释剂型的方法,其中,该方法包括将药物活性剂制剂化为含有最低 50 重量 % 的硅酸铝镁的粒状组合物的步骤。

含有硅酸铝镁的控释片剂制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于口服给药的控释药物剂型,特别是用于制备这种药物的辅料。

背景技术

[0002] 具有控释特性(也称为缓释或持续释放)的口服给药的药物剂型,在药物活性剂的释放动力学方面已被证明具有能够克服与许多药物病理学相关的难题的优势,即,药物在适宜治疗疾病状态的同时,如果大剂量给药则具有毒副作用,或在一天中需要向病人给药大量的片剂。控释药物剂型能提供在规定时间内从单片中持续释放活性剂,从而避免快速破裂释放和/或患者依从的问题。

[0003] 能开发这种控释片剂的药物制剂技术依靠使用聚合物物质,例如水溶胀和/或水凝胶的聚合物物质,其最初在水性环境中是惰性的,然后在水性环境中(如患者的肠道内)持续溶胀和/或凝胶化。这种聚合物的实例是羟丙基甲基纤维素(HPMC)和羧甲基纤维素(CMC)。基于它们的物理/化学特性,出于类似原因可使用许多其他聚合物物质。

[0004] 但是,已知聚合物(如 HPMC)的溶胀和侵蚀行为依赖于片剂所处的水性环境的特性。因此活性剂的释放可取决于这些变量,如 pH、离子强度和搅拌或其他溶解条件。据信这些聚合物成分的“凝胶强度”驱动了活性剂从片剂中的释放。由这些聚合物制备的片剂或口服剂型在片剂给药之后还易受体内环境的影响,例如公知的“食物效应”。

发明内容

[0005] 令人惊奇的发现,之前用于片剂制备中作为崩解剂的辅料硅酸铝镁(magnesium aluminometasilicate)可按不同方式利用以制备控释药物剂型,该剂型克服了或至少改善了这些问题且避免了采用水溶胀和/或水凝胶聚合物物质作为控释辅料。

[0006] 根据本发明的第一方面,提供了一种用于口服给药的剂型,其中,该剂型含有最低 15 重量(w/w)%的硅酸铝镁、一种或多种药物活性剂和任选的一种或多种药物可接受的稀释剂。

[0007] 所述剂型可以是用于患者口服给药的任何适宜结构的片剂。它可以是多层片剂组合或单一的口服剂型或片剂。

[0008] 硅酸铝镁可以用化学式 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 来描述且优选氧化铝的范围为 25% -40%,氧化镁的范围为 10% -15%,且二氧化硅的范围为 25% -40%。作为吸湿的物质,这些百分比都是基于 110℃干燥 7 小时的物质。在本发明的一个优选实施方式中,硅酸铝镁可以由富士化学工业株式会社(Fuji Chemical Industry Co., Ltd.)生产的 NeusilinTM(www.fujichemusa.com)。

[0009] 当辅料的比在口服剂型中以最低 15 重量%存在时,硅酸铝镁的控释特性会表现出来。根据从口服剂型释放的活性剂,硅酸铝镁的范围可以为 15% -95%,适宜的是 40% -90%或 45% -95%,优选的适宜比例是 35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%或95%（所给的百分比是重量%）。硅酸铝镁的控释效果也取决于活性物质的水溶性。因此，对于溶解性差或低的水溶性活性物质，可能需要更低量的硅酸铝镁。

[0010] 所述药物可接受的稀释剂包括但不限于：甘露糖、淀粉、甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、滑石粉、硬脂酸、苯甲酸钠、硬脂酸镁、胶体硅、糊精、以及其他本领域技术人员已知的辅料。

[0011] 所述口服剂型中存在的药物活性剂可以是任何适宜的控释制剂所要求的试剂。如本说明书中所用的，术语药物活性剂包括药物制剂以及其他具有生物效应的物质，如食品附加剂 (food supplements)（例如，维生素、矿物质、氨基葡聚糖等）。所述口服剂型中存在的硅酸铝镁不作为药物活性剂的吸收剂。因此，所述活性剂在压制形成口服剂型之前优选以粉末状，无水物的形式提供。

[0012] 任何适宜于口服给药的片剂形式的药物活性物质可制剂成本发明的口服剂型（或片剂）。因此，所述活性物质是具有治疗用途的药物 (pharmaceutical)（药 (drug)），这种物质也包括为非治疗用途（如为膳食目的的诊断）而给药的物质。

[0013] 优选地，所述活性物质可以是针对慢性病治疗的，例如作用于心血管系统的药、抗心律失常药、心脏兴奋药、血管扩张药、钙拮抗剂、抗高血压药、例如中枢和末梢作用的抗肾上腺素物质或作用于微动脉肌肉系统的物质、止痛药、作用于肾素 - 血管紧张素系统的物质、抗高血压药和利尿药的联合、抗帕金森症剂、利尿药和治疗阿尔茨海默病的药、抗组胺药和 / 或止喘药。

[0014] 可用于这种药物形式的所述活性物质的实例是：普萘洛尔 (propranolol)、阿替洛尔 (atenolol)、吲哚洛尔 (pindolol)、罗匹尼罗 (ropinirole)、哌唑嗪 (prazosin)、雷米普利 (ramipril)、螺普利 (spirapril)；螺内酯 (spironolactone)、美替洛尔 (metipranolol)、吗多明 (molsidomine)、莫索尼定 (moxonidina)、纳多洛尔 (nadolol)、萘呋洛尔 (nadoxolol)、左旋多巴 (levodopa)、美托洛尔 (metoprolol)、噻吗洛尔 (timolol)。

[0015] 所述止痛药包括但不限于甾体抗炎药、阿片类止痛药、以及非甾体抗炎药 (NSAIDs)。所述止痛药可以是非甾体抗炎药 (NSAID)，如乙酰水杨酸、水杨酸、吲哚美辛 (indomethacin)、布洛芬 (ibuprofen)、萘普生 (naproxen)、萘普生钠、氟苯布洛芬 (flubiprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、吡罗昔康 (piroxicam)、双氯芬酸 (diclofenac)、双氯芬酸钠、依托度酸 (etodolac)、酮咯酸 (ketorolac)、或它们的药物可接受的盐和 / 或衍生物或混合物。

[0016] 其他适宜的止痛药包括但不限于：麻醉性镇痛剂 (opioid analgesics) 如阿芬太尼 (alfentanil)、烯丙罗定 (allylprodine)、阿法罗定 (alphaprodine)、阿尼利定 (anileridine)、苄吗啡 (benzylmorphine)、贝齐米特 (bezitramide)、丁丙诺啡 (buprenorphine)、布托啡诺 (butorphanol)、氯尼他秦 (clonitazene)、可待因 (codeine)、环佐辛 (cyclazocine)、地索吗啡 (desomorphine)、右吗拉胺 (dextromoramide)、地佐辛 (dezocine)、地恩丙胺 (diampromide)、双氢可待因 (dihydrocodeine)、双氢吗啡 (dihydromorphine)、地美沙朵 (dimenoxadol)、地美庚醇 (dimepheptanol)、二甲噻丁 (dimethylthiambutene)、吗苯丁酯 (dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮 (dipipanone)、依他佐辛 (eptazocine)、依索庚嗪 (ethoheptazine)、乙甲噻丁

(ethylmethythiambutene)、乙基吗啡 (ethylmorphine)、依托尼秦 (etonitazene)、芬太尼 (fentanyl)、海洛因 (heroin)、氢可酮 (hydrocodone)、氢吗啡酮 (hydromorphone)、羟哌替啶 (hydroxypethidine)、异美沙酮 (isomethadone)、凯托米酮 (ketobemidone)、左咯啡烷 (levallorphan)、左啡诺 (levorphanol)、左芬啡烷 (levophenacylmorphan)、洛芬太尼 (lofentanil)、哌替啶 (meperidine)、美普他芬 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、美沙酮 (methadone)、美托酮 (metopon)、吗啡 (morphine)、麦罗啡 (myrophine)、纳布啡 (nalbuphine)、那碎因 (narceine)、尼可吗啡 (nicomorphine)、去甲左啡诺 (norlevorphanol)、去甲美沙酮 (normethadone)、烯丙吗啡 (nalorphine)、去甲吗啡 (normorphine)、诺匹派酮 (norpipanone)、阿片 (opium)、羟可酮 (oxycodone)、羟吗啡酮 (oxymorphone)、阿片全碱 (papaveretum)、喷他佐辛 (pentazocine)、苯吗庚酮 (phenadoxone)、非诺啡烷 (phenomorphan)、非那佐辛 (phenazocine)、苯哌利定 (phenoperidine)、匹米诺定 (piminodine)、哌腓米特 (piritramide)、普罗庚嗪 (proheptazine)、三甲利定 (promedol)、丙哌利定 (properidine)、丙吡兰 (propiram)、丙氧芬 (propoxyphene)、舒芬太尼 (sufentanil)、曲马朵 (tramadol)、替利定 (tilidine) 和它们的药物可接受的盐和 / 或衍生物或混合物。

[0017] 所述抗高血压药可以包括地尔硫卓 (diltiazem)、曲匹地尔 (trapidil)、乌拉地尔 (urapidil)、苯碘达隆 (benziodarone)、双嘧达莫 (dipiridamole) (dipyridamole)、利多氟嗪 (lidoflazine)、草酸萘呋胺 (naphthydrofuryloxalate)、马来酸哌克昔林 (perhexeline maleate)、盐酸奥昔非 (oxyfedrinehydrochloride)。所述抗组胺药和 / 或止喘药可包括麻黄碱、特非那定 (terfenadine)、茶碱或氯苯那敏 (chlorpheniramine)。

[0018] 在本专利申请的片剂中, 所含的活性物质在水中具有非常宽的溶解范围, 例如, 0.01mg/L-3000g/L 之间, 优选 10mg/L-1000g/L, 或 0.01mg/L-100g/L。

[0019] 所述活性物质的含量百分比优选是剂型重量 (或如果剂型是多层片剂则为活性层) 的 0.05% -70%; 更优选的活性物质范围是 0.05% -40%、0.05% -30%、0.05% -10%、0.05% 至 20%、至 25%、至 30%、至 35%、至 40%、至 45%、至 50%、至 55%、至 60%、至 65%、或至 70%。

[0020] 本发明制备的口服剂型可含有由上述的单个药物制剂组成的单个的均匀片剂, 或可选地, 所述口服剂型可含有多层以形成多层片剂。在这种多层片剂中, 一层或多层中可含有活性剂 (或可含有不同的活性剂), 一层或多层可作为阻挡层或支撑层以协助片剂的完整性, 并进一步控制所述活性剂从本发明制备的含有活性剂的层中释放的速率。

[0021] 可选的片剂结构是压制包衣片剂, 其中, 所述活性物质被包含在外阻挡层所包裹的核心 (core) 内。在一些实施方式中, 所述包衣可以是完整的, 在其他实施方式中, 所述包衣可以是部分的, 因此, 例如当所述核心是约圆柱形时, 将部分的包衣设置在所述核心的下基面 (lower basal sides) 和侧面 (lateral sides), 留下上表面暴露。这种片剂形式也可由多层组成。

[0022] 在本发明的一些实施方式中, 所述片剂优选被压制成硬度至少为 80N, 适宜在 85N-230N 的范围内, 优选 90N-210N。这种口服剂型的控释特性可通过增加压制压力来调控, 其中, 增加的压力导致硬度值的增加, 从而提供在更长时间内更缓慢地释放活性剂。

[0023] 根据本发明的第二方面, 提供了用于口服给药的剂型, 其中, 该剂型含有最低 15

重量%的硅酸铝镁、药物活性剂、药物可接受的脂质辅料和任选的一种或多种药物可接受的稀释剂。

[0024] 特别有益的用于改进硅酸铝镁的控释特性的脂质辅料（或蜡质或类脂辅料）包括微晶纤维素，微晶纤维素是一种源于纯化木质纸浆的部分解聚合形式的 α 纤维素，以常见产品名 Avicel™ PH 供应，适宜的级别是 PH101 或 PH102。另一种可用的辅料是山萘酸甘油酯（或三山萘精），适宜以由甘油和山萘酸酯化反应后喷雾冷却形成的雾化山萘酸甘油酯形式并以产品名 Compritol™ 888AT0 供应。

[0025] 根据本发明的第三方面，提供了一种控制药物活性剂从剂型中释放的方法，其中，该方法包括将活性剂制剂化为含有最低 15 重量%硅酸铝镁的粒状组合物的步骤。

[0026] 根据本发明的第四方面，提供了硅酸铝镁在将药物活性物质制剂化为制剂的过程中作为控释辅料的应用。使用硅酸铝，而不是在控释剂型中常用的聚合物物质。

[0027] 本发明第二和之后方面的优选特征是对第一方面所作的必要修正。

[0028] 通常，优选的本发明实施方式是含有硅酸铝镁和活性物质但不含有现有的其他成分的剂型。其中需要降低硅酸铝镁量以考虑活性物质的溶解性，片剂的其他部分可由药物可接受的稀释剂制备，如乳糖或甘露糖。本发明的其他优选实施方式是含有硅酸铝镁、活性物质和药物可接受的脂质辅料（如微晶纤维素和 / 或山萘酸甘油酯）的口服剂型。

附图说明

[0029] 将通过参照以下实施例和附图的方式，进一步地描述本发明，其仅为示例性目的而提供，不应理解为限制本发明。参照以下附图，其中：

[0030] 图 1 显示了片剂 86E、88E、100E、99E、89E、90E 和 87E 的溶解特征，其中 Neusilin™ 的含量从 92 重量%降至 0 重量%。

[0031] 图 2 显示了片剂 89E（无 Compritol™ 888AT0）、98E（19.2 重量% Compritol™ 888AT0）和 97E（14.9 重量%硬脂酸镁）的溶解特征。

[0032] 图 3 显示了片剂 104E（37.5 重量%的活性剂和 60 重量%的 Neusilin™）、107E（25 重量%的活性剂和 72.5 重量%的 Neusilin™）和 106E（18.75 重量%的活性剂和 78.75 重量%的 Neusilin™）的溶解特征。

[0033] 图 4 显示了片剂 104E、108E（104E+D1）、109E（104E+56B）和 112E（104E+63B）的溶解特征。

[0034] 图 5 显示了制剂化为多层片剂的四种不同的活性剂。图 5(a) 显示了含有 8403 活性剂的 119E（单层片剂）、123E（双层片剂）和 127E（三层片剂）的溶解特征的对比。图 5(b) 显示了含有 8110 活性剂的 118E（单层片剂）、122E 双层片剂）和 126E（三层片剂）溶解特征的对比。图 5(c) 显示了含有 9410 活性剂的 121E（单层片剂）、125E（双层片剂）和 129E（三层片剂）的溶解特征的对比。图 5(d) 显示了含有 1022 活性剂的 120E（单层片剂）、124E（双层片剂）和 128E（三层片剂）溶解特征的对比。

[0035] 图 6 显示了三层片剂溶解特征的对比。图 6(a) 显示了以 89N（126E）、147N（126E2）和 230N（126E3）压制的含 8110 活性剂三层片剂的溶解特征。图 6(b) 显示了以 84N（115E）、130N（115E1）和 210N（115E2）压制的含 8403 活性剂三层片剂的溶解特征的对比。图 6(c) 显示了以 95N（131E）、137N（131E1）和 199N（131E2）压制的含 8403 活性剂三层片剂的溶解

特征的对比。

[0036] 图 7 显示了与无水磷酸二钙的对比试验结果。图 7(a) 显示了片剂 85E (硅酸铝镁 /Neusilin™) 和 111E (磷酸钙 /Fujicalin™) 的溶解特征。图 7(b) 显示了片剂 104E (硅酸铝镁 /Neusilin™) 和 110E (磷酸钙 /Fujicalin™) 的溶解特征。

具体实施方式

[0037] 实施例 1 :制备以硅酸铝镁制剂的含活性剂的片剂

[0038] 硅酸铝镁 (由 Fuji Chemical Co. 提供的 Neusilin™) 之前的用途是用于流动的增强 (flow enhancement), 作为片剂崩解剂, 作为稳定剂用于溶解性药物和用于吸收水或油。表 1 显示了由 Fuji Chemical Co. USA 供应的 US2 和 UFL2 级的 Neusilin™ 的特性 (<http://fujichemusa.com/Neusilin.htm>)。

[0039] 表 1

[0040]

Neusilin™ 级	US2	UFL2
形式	球形细颗粒	粉末
疏松容积密度 (Loose bulk density), g/ml	0.15	0.08
振实容积密度 (Tapped bulk density), g/ml	0.19	0.13
实际比重, g/ml	2.2	2.2
比表面积, m ² /g	300	300
平均粒径 (聚集物), μm	60-120	2-8
最终单个平均粒径 (由 SEM), nm	20	20
安息角 (Angle of repose), °	30	45
成分	Al ₂ O ₃ 29.1-35.5% MgO 11.4-14% SiO ₂ 29.2-35.6%	
溶解性	几乎不溶于水和乙醇	
油吸收能力 (ml/g)	3.2	

[0041] 所述药物活性剂可按如下方式配制到硅酸铝镁中。在低剪切混合器中 (立方体混合器) 以 22rpm 的转速处理 15 分钟, 将全部的辅料和活性药混合在一起, 直至获得均质混合物 (视觉上的)。然后将该混合物在单冲压片机 (Korsch EK0) 上压制成单层片剂和多层回转压片机 (Manesty LP 39) 上压制成多层片剂。

[0042] 实施例 2 :含有硅酸铝镁的片剂制剂的控释特性

[0043] 按参照采用原型制剂 86E (3.85 重量%活性剂、92.3 重量%的 Neusilin™US2、1.44 重量%的 Aerosil™ 200 和 2.4 重量%的硅酸铝镁)。制备新原型 (88E、100E、99E、89E、90E 和 87E), 其中通过以 Avicel™PH102 进行置换, 从而将 Neusilin™ 含量规则地从 92 重量%降至 0 重量%。溶解特征如图 1 所示。

[0044] 图 1 中报导的特征是根据片剂的 Neusilin™ 含量排列的。最高的 Neusilin™ 含量产生最慢的释放速率。含至少 54 重量%的 Neusilin™ 和填充剂 (如 Avicel™ PH102) 的片剂, 可获得对应 22 小时内释放 80% 的活性成分的高控释。

[0045] 对于所有片剂,当 Avicel™ PH102 的含量增加时,都可注意到气泡散射 (bubbles emission) 且片剂在水中更容易崩解。这证明片剂通过制片工艺的压制步骤保持了多孔结构。

[0046] 从这些结果可以看出由具有高含量 Neusilin™ 的片剂获得的控释,表现出依靠于片剂中存在的 Neusilin™ 含量。在高 Neusilin™ 含量下,形成了气孔网络且足够粗糙以在浸渍片剂时能够抵御水的入侵。溶解的活性剂被迫沿着气孔网络到达溶解介质中。释放从而缓慢。在更低的 Neusilin™ 含量下,网络的完整性丧失,当水浸入气孔时活性剂更快被释放。

[0047] 实施例 3:附加性辅料 / 佐剂对以硅酸铝镁制剂的片剂的控释溶解特性的影响

[0048] 基于相同的原型制剂 89E (46.15 重量 % 的 Neusilin™ US2、46.15 重量 % 的 Avicel™ PH102、2.4 重量 % 的硬脂酸镁) 压制了片剂 98E,其中等量的 Neusilin™ 和 Avicel™ 被 Compritol™ 888AT0 所置换 (36.5 重量 % 的 Neusilin™ US2、36.5 重量 % 的 Avicel™ PH102 和 19.2 重量 % Compritol™ 888AT0)。在图 2 中对比了 89E 和 98E 的溶解特征。

[0049] 在片剂制剂 89E 中添加 Compritol™ 888AT0,对活性成分释放速率有很大影响。对于 98E 原型,30% 的活性剂在 9 小时内被释放,替代了释放 89E 的 1 小时。因此,活性剂从片剂 98E (含 Compritol™) 的释放比从 97E (含硬脂酸镁) 更快。使用蜡质或脂质物质 (如 Compritol™ (山嵛酸甘油酯)) 降低了对混合物多孔性破坏,因此可降低片剂的可湿性从而降低了活性药的释放速率。疏水物质 (如硬脂酸镁) 也可降低片剂的可湿性并降低活性药的释放速率。

[0050] 实施例 4:活性剂 / 硅酸铝镁的比例的影响

[0051] 为了减缓药物的释放,通过在参照制剂 104E 中加入更多的 Neusilin™ 以提高活性成分 / Neusilin™ 的比例 (这形成更重的药片)。

[0052] 参照片剂 104E 重 160mg,含有 37.5 重量 % 的活性剂和 60 重量 % 的 Neusilin™。通过由混合物 30SR 和 29SR 直接压制制备片剂 107E (重 240mg,25 重量 % 的活性剂和 72.5 重量 % 的 Neusilin™) 和 106E (重 320mg,18.75 重量 % 的活性剂和 78.75 重量 % 的 Neusilin™)。片剂 104E、107E 和 106E 的溶解特征如图 3 所示。从图 3 可以看出,降低活性成分 / Neusilin™ 比例,可减缓活性成分的释放。

[0053] 实施例 5:阻挡层的添加

[0054] 研究了利用“阻挡 (barrier)”层或“支撑台 (support platform)”以改进片剂的几何形状,从而增加或降低活性药从含有活性剂层中的释放速率。

[0055] 制备了含有 39.875 重量 % 的 Methocel™ K100M、39.875 重量 % 的乳糖、13.5 重量 % 的 Compritol™ 888AT0、5 重量 % 的 Plasdane™ K29-32、Aerosil™ 和硬脂酸镁的阻挡层混合物 D1。

[0056] 基于制剂 D1,制备了阻挡层混合物 1002/56B,其中所有乳糖被 Neusilin™ US2 置换。

[0057] 基于制剂 D1,制备了阻挡层混合物 1002/63B,其中所有乳糖被 Neusilin™ US2 置换且一半的 Methocel™ K100M 被 Compritol™ 888AT0 置换,而另一半被 Avicel™ PH102 置换。

[0058] 通过将 27SR 活性剂混合物（用于片剂 104E），分别与支撑层 D1、56B 和 63B 压制获得双层片剂 108E、109E 和 112E。

[0059] 片剂 104E、108E、109E 和 112E 的溶解特征如图 4 所示。双层片剂的释放特征比单层片剂 104E 之一更慢。阻挡层的添加减少了水与活性剂核心之间的接触面积，从而减缓了入侵和活性成分释放。而且，当添加阻挡层时，单层原型 104E 的一级释放特征更接近于零级释放特征。

[0060] 实施例 6：多层片剂

[0061] 选择具有不同溶解性的四种不同活性剂用于制备多层片剂，如下：

[0062] 8403（地尔硫卓 HCl）- 在水中的溶解性等于 1200mg/ml。

[0063] 8110（布新洛尔）- 在水中的溶解性等于 257mg/ml。

[0064] 9410（泼尼松）- 在水中的溶解性等于 0.1mg/ml。

[0065] 1022- 在水中的溶解性等于 0.03mg/ml 和在 pH 1.0 时为 0.14mg/ml。

[0066] 这四种活性剂被配制成具有相同剂量强度（每片 10mg，10 重量%）和 Neusilin™ US2（86 重量%）的单层片剂。

[0067] 分别将极易溶的活性剂 8403、易溶的活性剂 8110、可溶的活性剂 9410 和微溶的活性剂 1022 与 Neusilin™ US2 混合，以获得活性剂混合物 1002/39SR、38SR、41SR 和 40SR。

[0068] 然后将这些混合物用作多层片剂的核心。支撑层混合物 1002/63B（如上）用于制备支撑层。

[0069] 活性剂 8403 获得双层片剂 1002/123E 和三层片剂 1002/127E。

[0070] 活性剂 8110 获得双层片剂 1002/122E 和三层片剂 1002/126E。

[0071] 活性剂 9410 获得双层片剂 1002/125E 和三层片剂 1002/129E。

[0072] 活性剂 1022 获得双层片剂 1002/124E 和三层片剂 1002/128E。

[0073] 在与单层片剂相同溶解条件下检测了这些片剂，结果如图 5(a)、5(b)、5(c) 和 5(d) 所报。

[0074] 无论活性剂和其溶解性，添加一层支撑层能够导致释放的减缓。添加两层支撑层能够更强地减缓活性成分的释放。

[0075] 众所周知，当通过添加一或两层阻挡层降低活性成分释放面积时，从羟丙基甲基纤维素聚合物的单层片剂也可观察到这种效益。如果是 Neusilin™ 结构，可用于活性成分释放的面积减少可解释当添加阻挡层时释放的减缓。添加阻挡层也可改善片剂（或核心）的完整性。

[0076] 实施例 7：压制对于以硅酸铝镁制剂的片剂的控释的影响。

[0077] 研究了在施于片剂的压制力和所得的硬度不同情况下的活性成分释放的粗糙度。

[0078] 布新洛尔（Bucindolol）

[0079] 三层片剂 1002/126E 被压制直至硬度 89N，并且相对于三层片剂 1002/126E2 和 1002/126E3 分别被压制到硬度 147N 和 230N。

[0080] 片剂 126E、126E2 和 126E3 的溶解特征如图 6(a) 所示。从图 6(a) 可以看出，三层片剂的最终硬度对活性成分释放速率有很大影响。更强压制的片剂具有更慢的释放。这种影响不如在 HPMC 多层片剂中明显。如果是 Neusilin™ 片剂，压制力的影响可能是由于当被更强压制时片剂完整性被改善，而当片剂被更强压制时多孔性降低（因为片剂尺寸的减

小) 的事实。

[0081] 这些发现显示了 Neusilin™ 体系对使它们不太粗糙的片剂硬度和压制力很敏感。同时该参数应允许微调活性成分释放速率。

[0082] 地尔硫卓 HCl

[0083] 如下改进了由三层片剂组成的在两层支撑层之间含有 33SR 活性层的参照原型制剂地尔硫卓 HCl。

[0084] 33SR 活性剂混合物主要含有 46.875 重量 % 的活性剂、36.5 重量 % 的 Methocel™K100M 和 10.4 重量 % 的 Mannitol 60™。L1 支撑层主要含有 80.39 重量 % 的 Methocel™ K100M。

[0085] 基于 L1 制剂, 制备支撑层 1002/64B, 其中一半的 Methocel™K100M 已被 Neusilin™ US2 置换。基于 33SR 制剂, 制备了活性剂混合物 35SR, 其中三分之一的 Methocel™ K100M 和所有的 Mannitol 60™ 已被 Neusilin™ US2 置换 (Neusilin™ 的含量等于 30 重量%)。

[0086] 活性剂混合物 35SR 与支撑层 64B 压制以获得三层片剂 115E (35SR+2x64B)。从而制备具有 130N (1002/115E1) 和 210N (1002/115E2) 硬度的原型 1002/115E (含地尔硫卓 HCl 的 Neusilin™)。

[0087] 片剂 115E、115E1 和 115E2 的溶剂特征如图 6(b) 所示。

[0088] 在三层原型 115E 中, 片剂硬度的主要改变不会明显地导致活性成分释放速率的显著不同。在这种情况下, 这可以由核心制剂和阻挡层制剂含有 Methocel™ 和 Neusilin™ 而不是纯的 Neusilin™ 的事实来解释。由于 HPMC 网络 (其溶胀和凝胶) 和 Neusilin™ 网络而释放活性成分。

[0089] 制备了新的地尔硫卓 HCl 网络, 其中所有质量的 Methocel™ 都已被 Neusilin™ 置换。制得的活性剂混合物 42SR 与两层 64B 支撑层压制以获得原型 131E (95N)、131E1 (137N) 和 31E2 (199N)。

[0090] 对比实施例 1: 活性剂与无水磷酸二钙 (Fujicalin™) 的制剂

[0091] (Fujicalin™) 是由 Fuji Chemical Co. 供应的无水磷酸二钙 (<http://fujichemusa.com/fujicalin.htm>)。在化学上其与常规产品 (Emcompress™) 相同, 但 Fujicalin™ 的高多孔性和大比表面积造成了完全不同的特征。Fujicalin™ 的特点是它的大比表面积, 它的高吸收能力和它的高可压缩性。Fujicalin™ 过去被用于流动的增强, 作为片剂崩解剂和用于吸收水或油。图 2 显示了 Fujicalin™ 的特性。

[0092] 表 2

[0093]

级	Fujicalin™
疏松容积密度, g/ml	2.5
振实容积密度, g/ml	2.2
比表面积, m ² /g	40
平均粒径 (聚集体), μm	115

安息角, °	32
水吸收能力 (ml/g)	0.98

[0094] 制造商所描述的 Fujicalin™ 特性与 Neusilin™ 所主张的特性非常相似。决定研究类似于 Neusilin™ 具有所述特性和用途的这种材料是否在片剂制剂中表现出任何控释特性。

[0095] 活性剂 1022

[0096] 基于含有 92.3 重量%的 Neusilin™ 和 3.85 重量%的活性剂 1022 的混合物和片剂制剂 16SR 和 86E, 制备了混合物 32SR 和相应的片剂 111E, 其中 Neusilin™ 被 Fujicalin™ 所置换。在图 7(a) 中对比了片剂 86E 和 111E 的溶解特征。

[0097] 以 Fujicalin™ 获得的活性成分释放比以 Neusilin™ 获得的快得多。含 Fujicalin™ 片剂的崩解也快得多。

[0098] 活性剂 8403

[0099] 基于含有 60 重量%的 Neusilin™ 和 37.5 重量%的活性剂 8403 的混合物和片剂制剂 27SR 和 104E, 制备了混合物 31SR 和相应的片剂 110E, 其中 Neusilin™ 被 Fujicalin™ 所置换。在图 7(b) 中对比了片剂 104E 和 110E 的溶解特征。

[0100] 对于这种活性剂, Fujicalin™ 结构导致了比 Neusilin™ 结构更快的活性成分释放。

[0101] 在两种情况中(活性剂 1022 和 8403), 以 Fujicalin™ 获得的结构不如 Neusilin™ 结构粗糙。

[0102] 结论

[0103] 由这些结果可以得出以下结论: 已知作为吸收剂的物质不是固有地就能作为口服给药片剂中活性剂制剂的控释辅料。

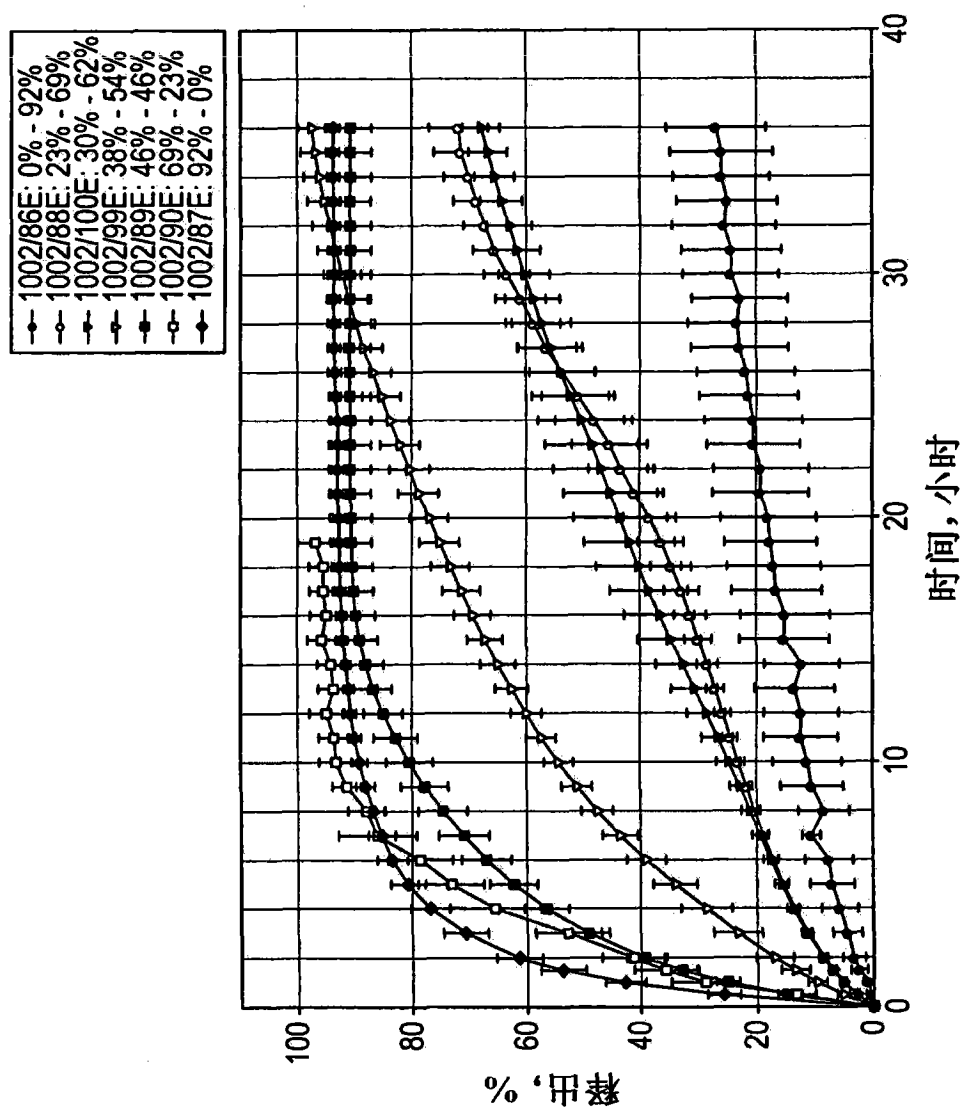


图 1

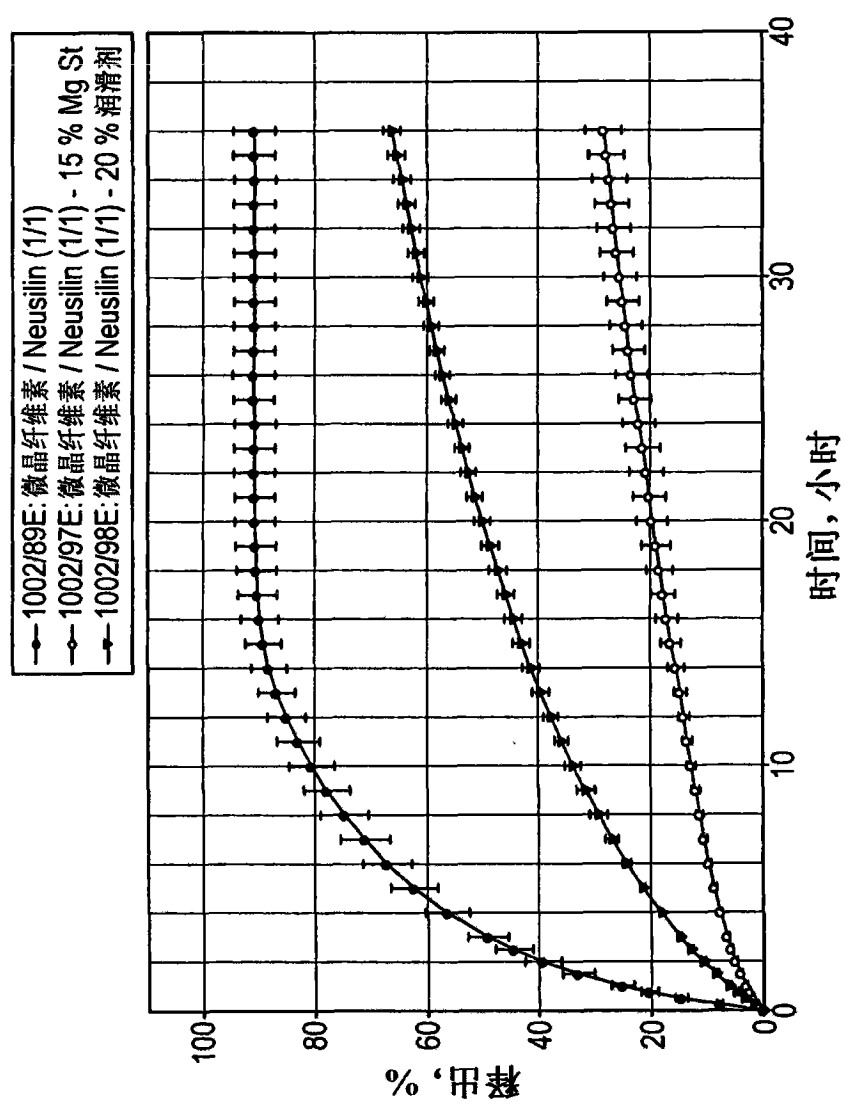


图 2

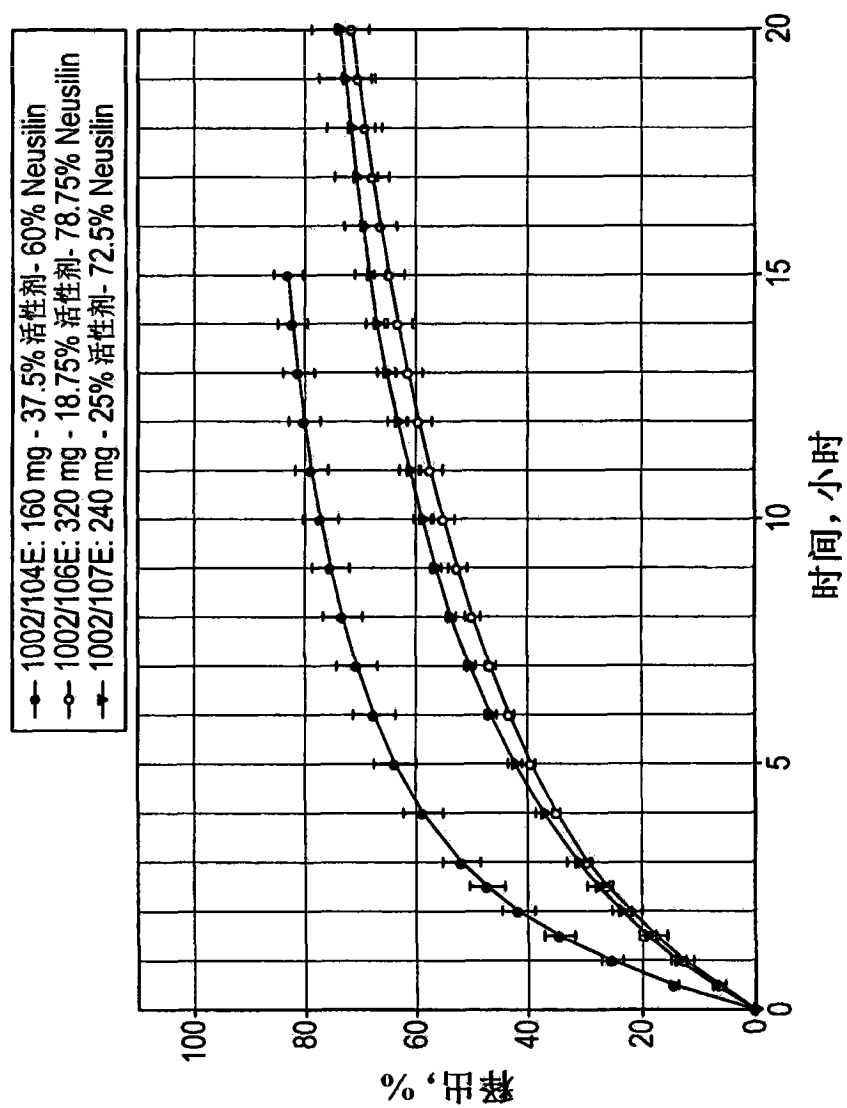


图 3

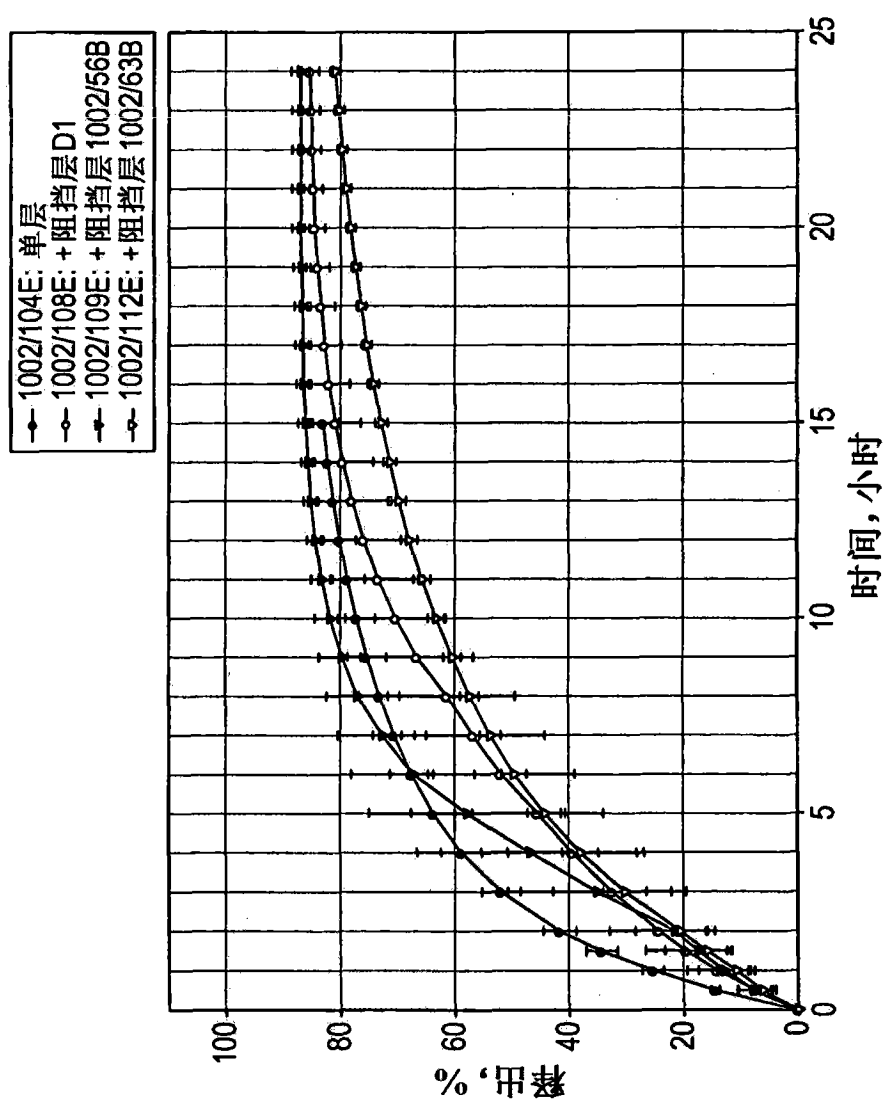


图 4

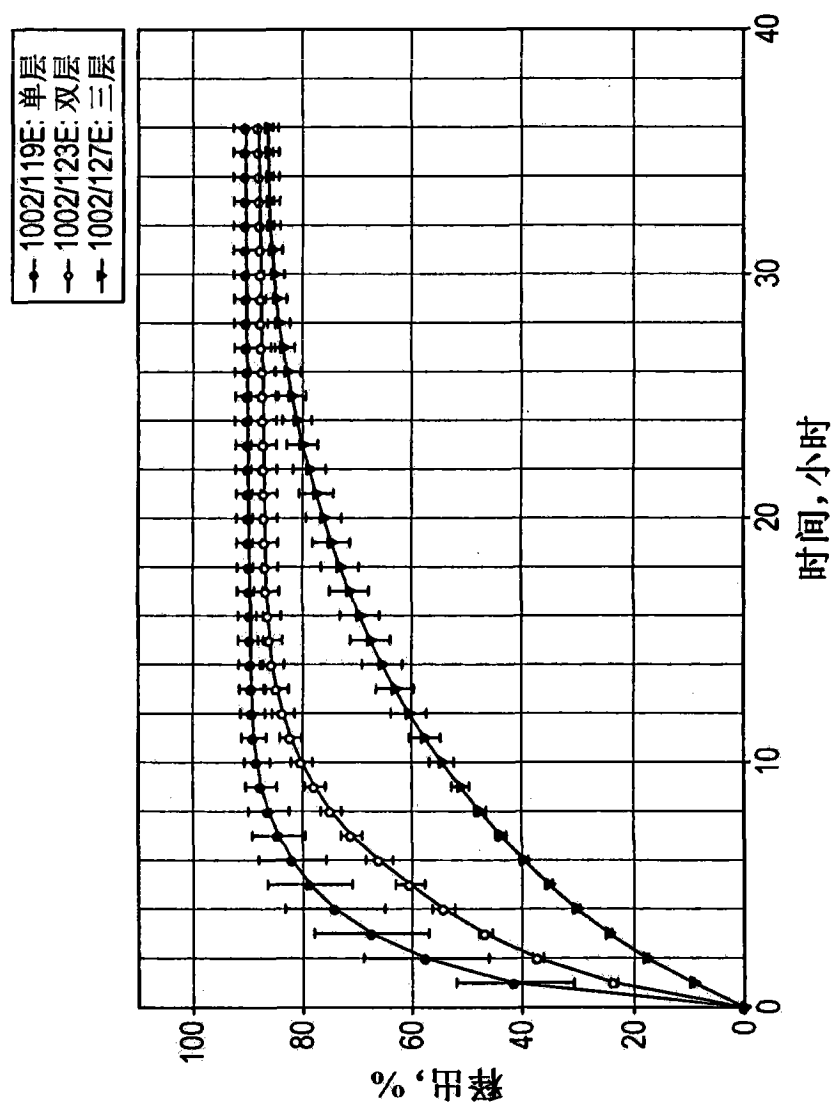


图 5(a)

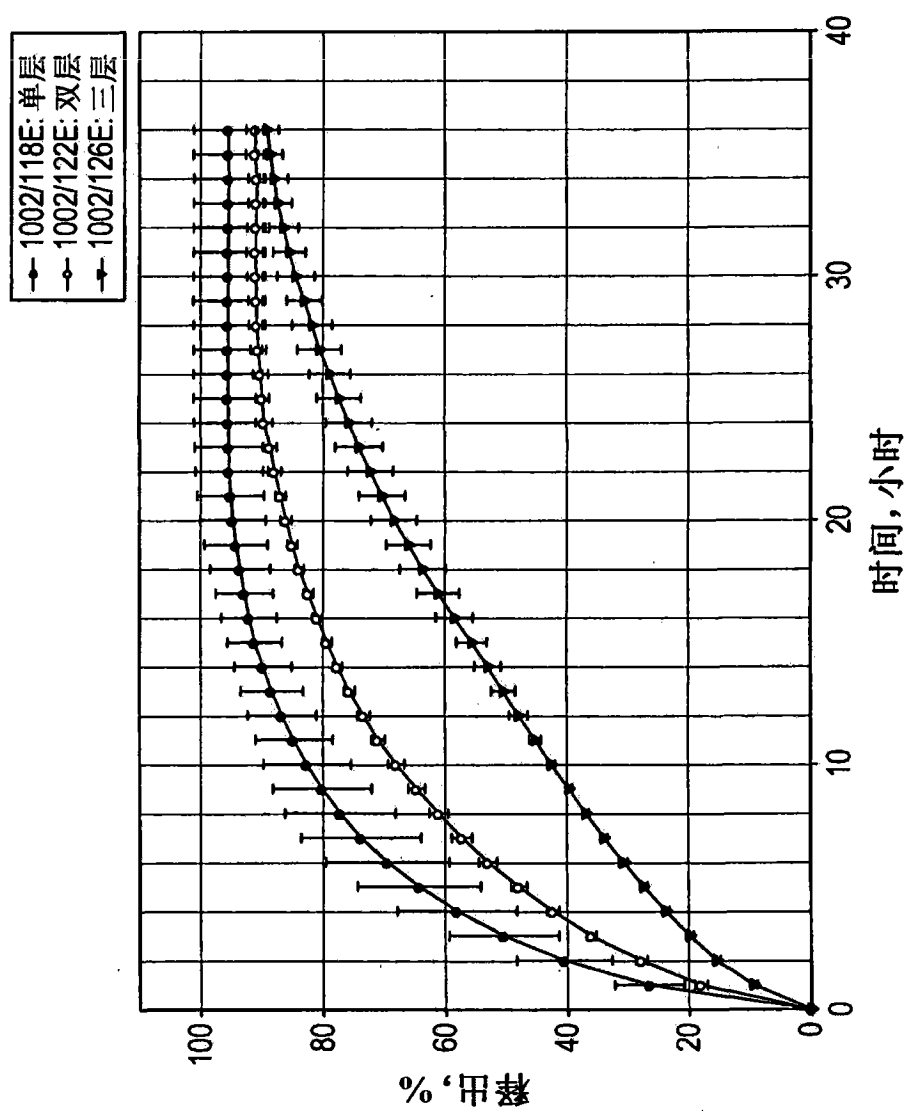


图 5(b)

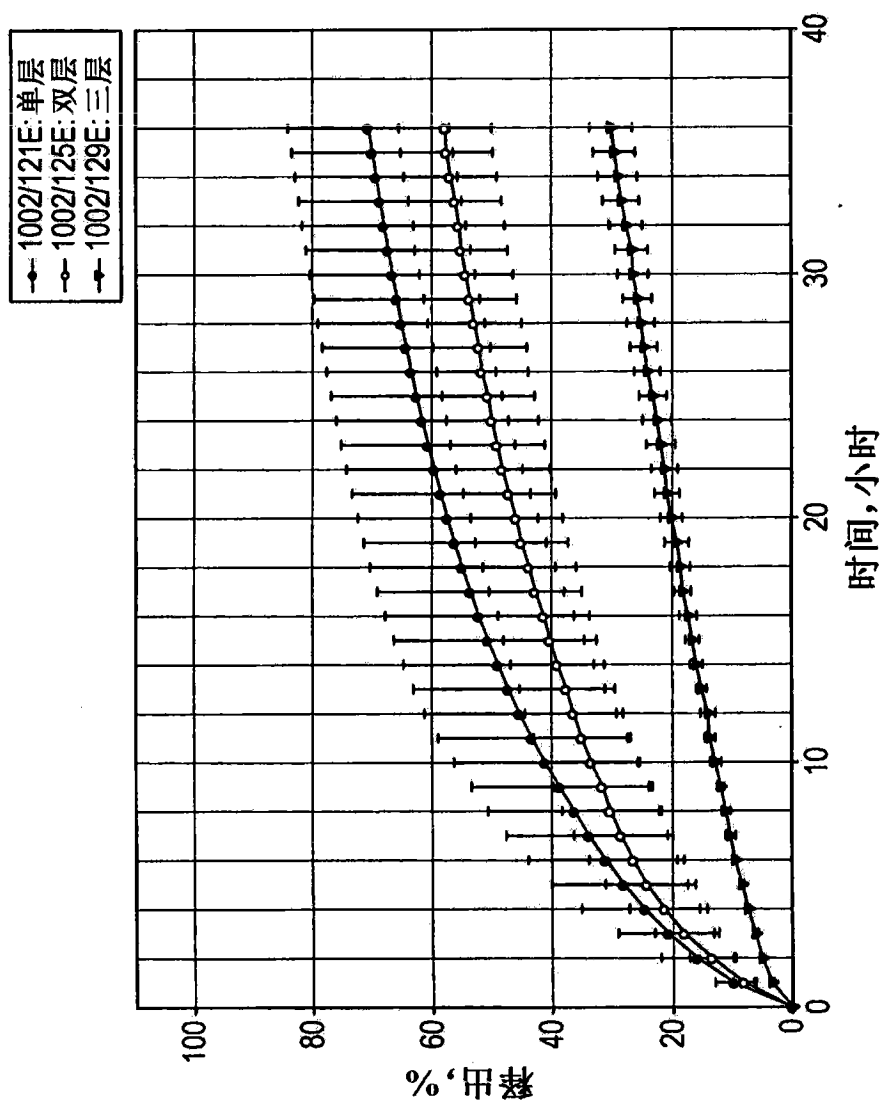


图 5(c)

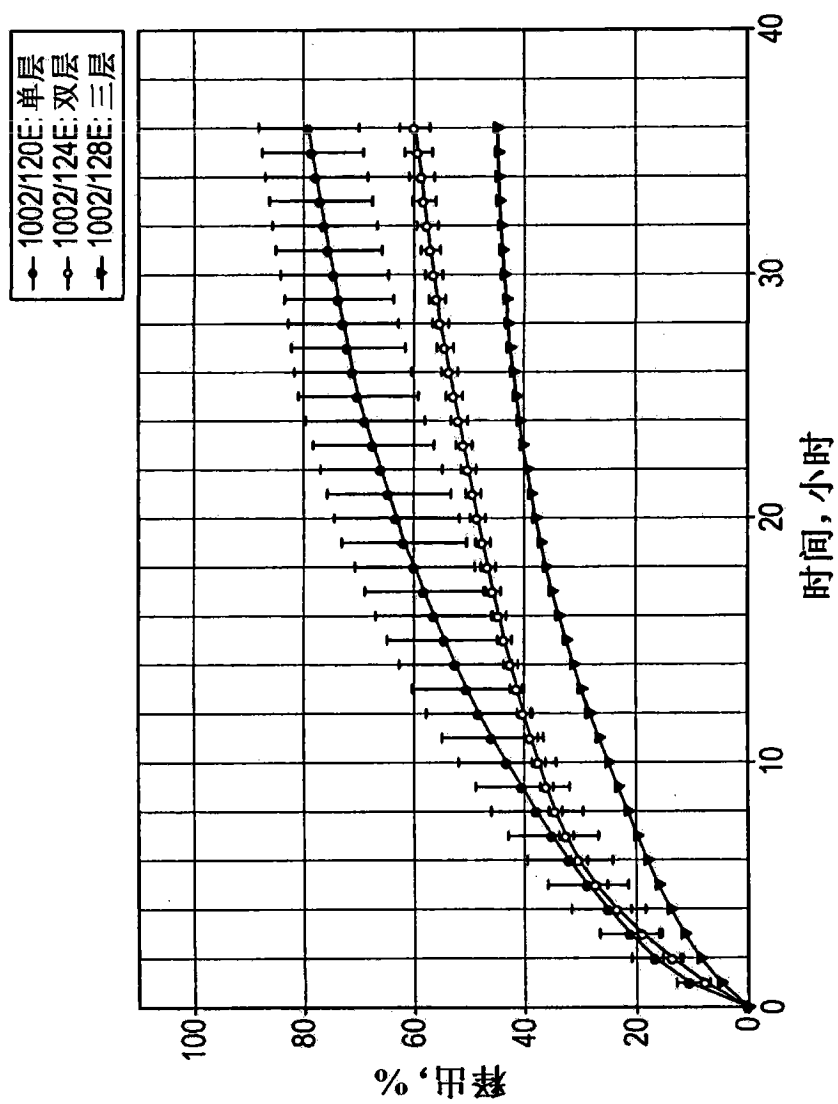


图 5(d)

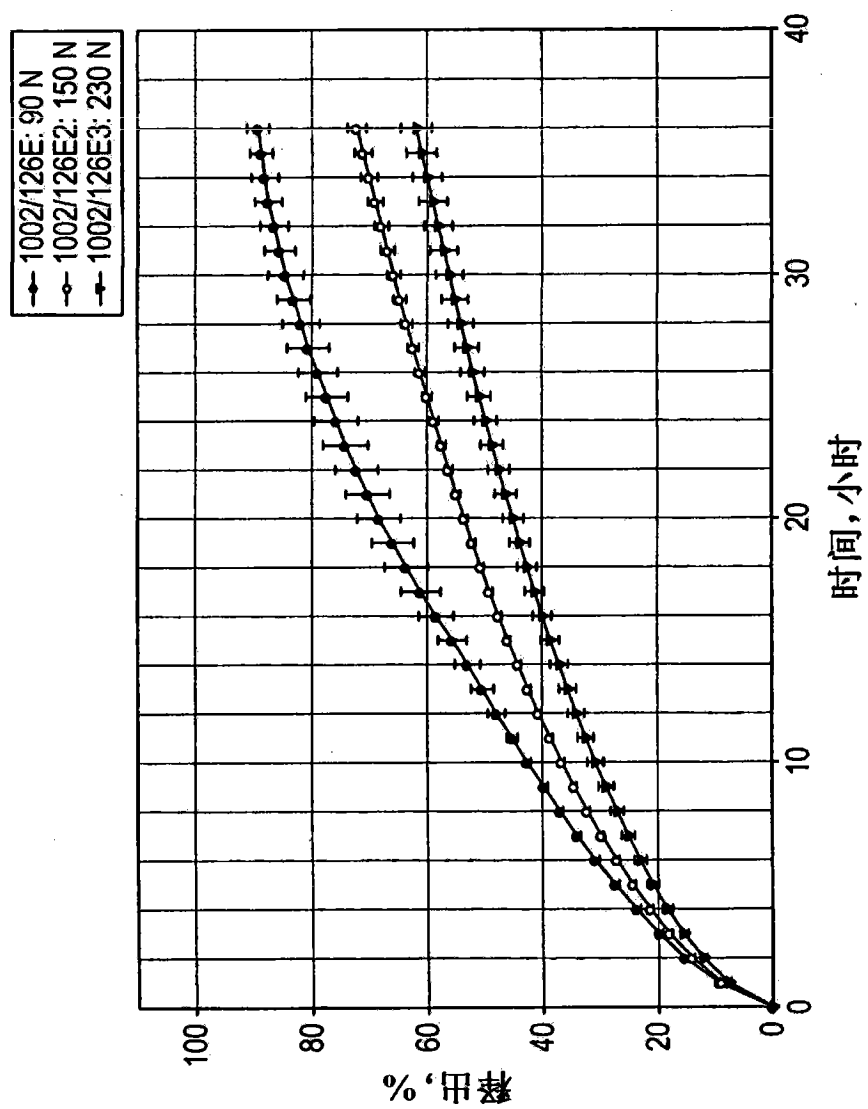


图 6(a)

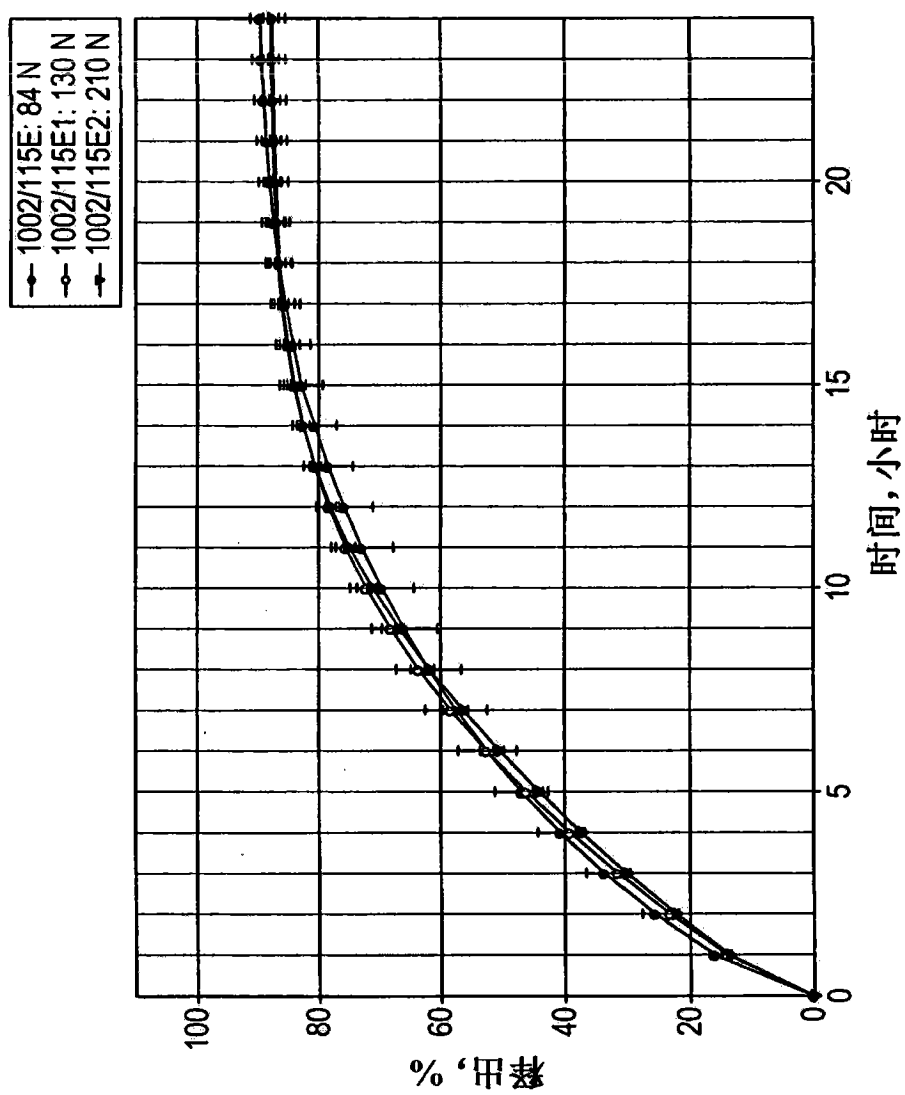


图 6(b)

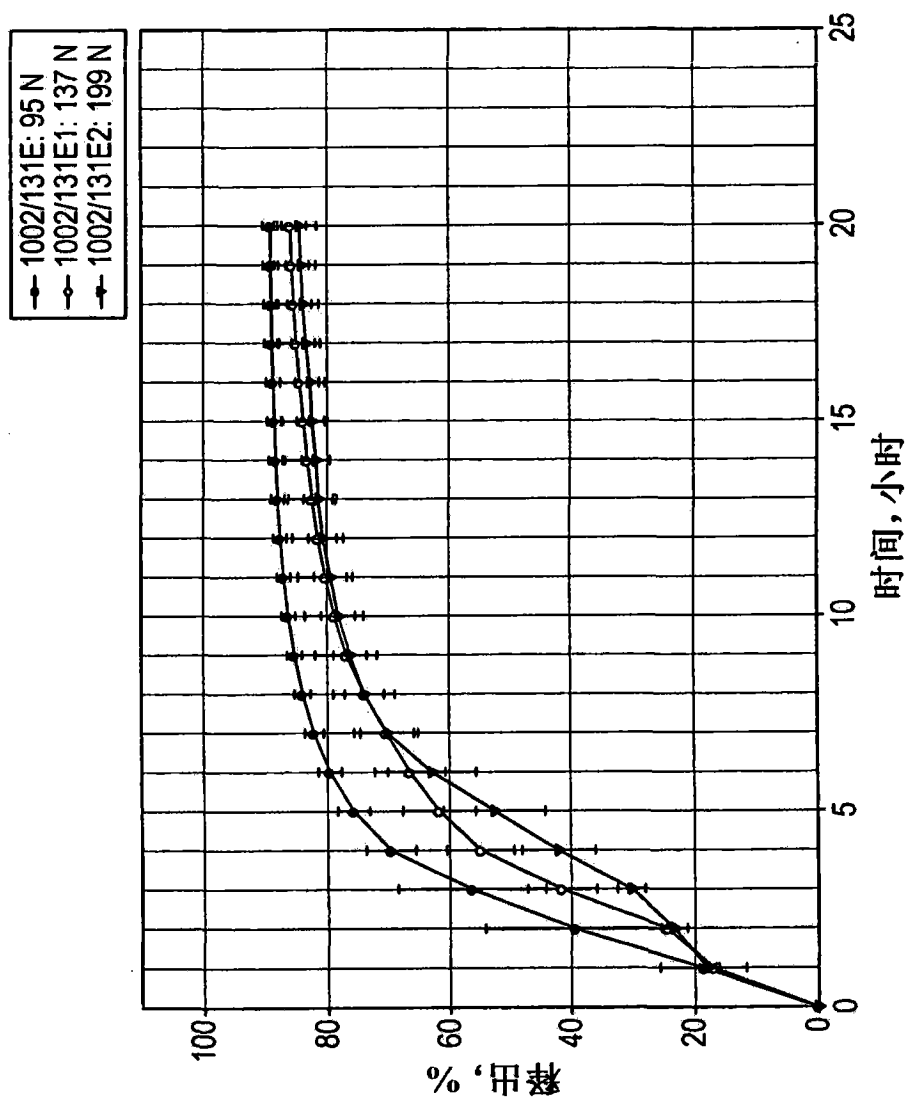


图 6(c)

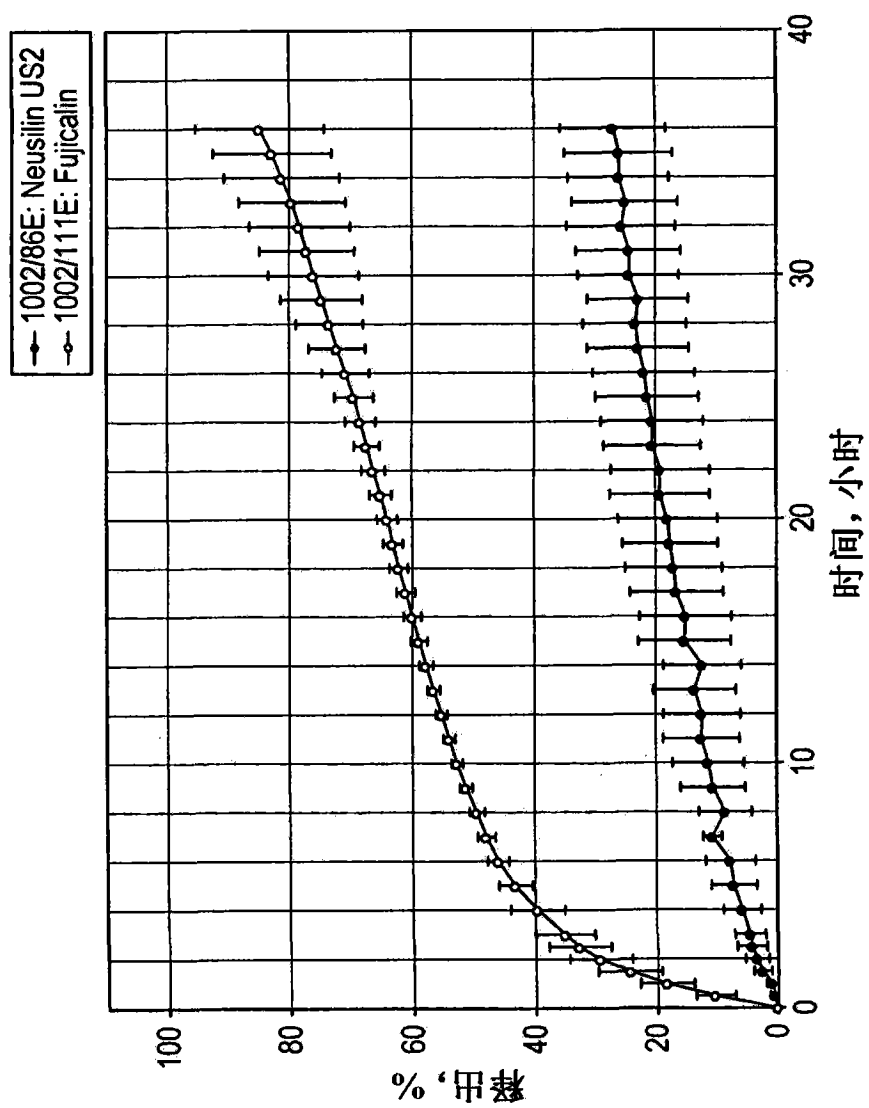


图 7(a)

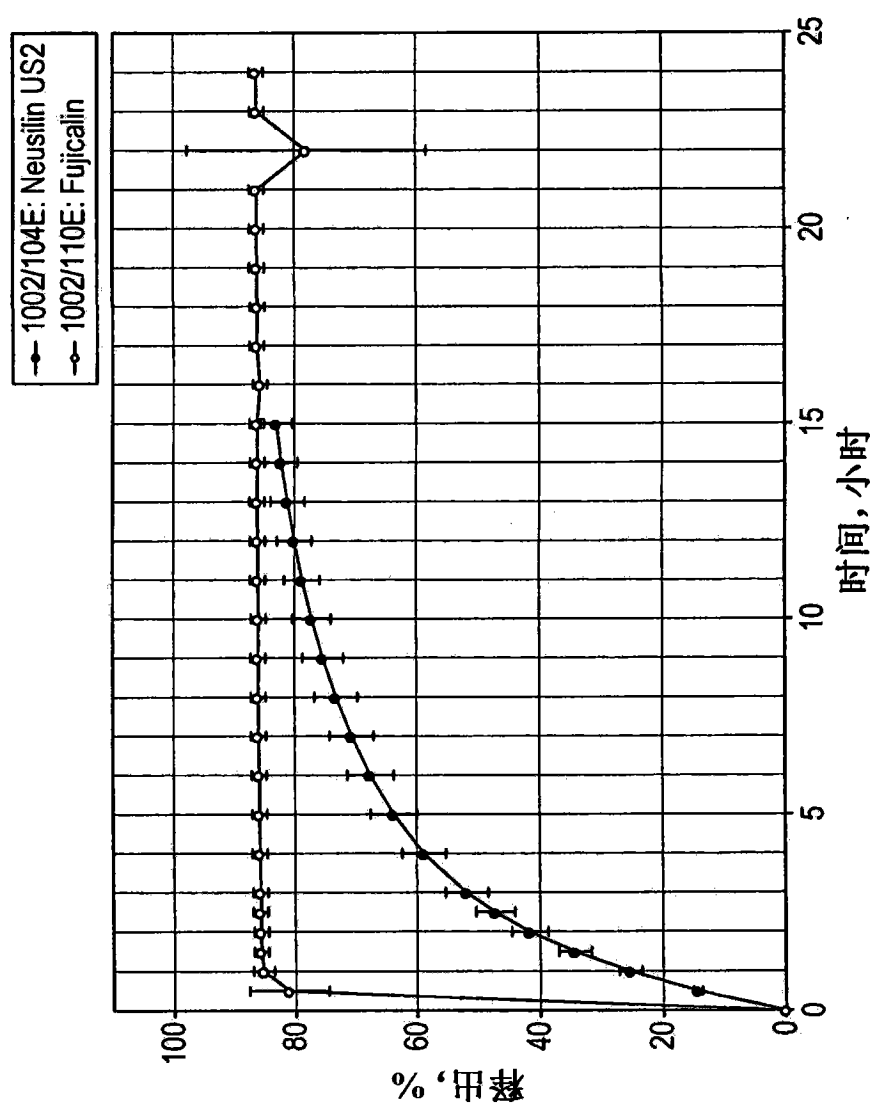


图 7(b)