



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801357 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 07

(21) 申请号 200780100727. 5

(22) 申请日 2007. 09. 25

(30) 优先权数据

2130/CHE/2007 2007. 09. 21 IN

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/060131 2007. 09. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02009/036812 EN 2009. 03. 26

(73) 专利权人 赢创罗姆有限公司

地址 德国达姆斯塔特

(72) 发明人 H-U·彼德雷特 H·拉维尚卡尔

A·萨梅尔

(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 11038

代理人 殷骏

(51) Int. Cl.

A61K 9/50(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6458389 B1, 2002. 10. 01,

WO 2006125483 A1, 2006. 11. 30,

审查员 艾欣

权利要求书2页 说明书33页

(54) 发明名称

耐受乙醇的影响的 pH 依赖性受控释放的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及 pH 依赖性受控释放的药物组合物, 包括核芯, 该核芯包含至少一种阿片类药物活性成分, 其中核芯至少被一个控制药物组合物的释放的包衣层包衣, 其中包衣层包含以下物质的聚合物混合物: i) 以聚合物混合物的干重计, 40-95 重量%的至少一种水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物, 和 ii) 以聚合物混合物的干重计, 5-60 重量%的至少一种阴离子聚合物或共聚物, 其在低于 pH 4.0 的经缓冲的介质中不溶并且至少在 pH 7.0 到 pH 8.0 的范围内可溶, 特征在于, 以聚合物混合物的干重计, 该包衣层另外含有 110-250 重量%的非多孔惰性润滑剂并且包衣层以核芯重量的至少 60 重量%的量存在。

1. pH 依赖性受控释放的药物组合物, 包含:

核芯, 包含至少一种阿片类药物活性成分, 其中核芯被至少一个控制药物组合物的释放的包衣层包衣,

其中包衣层包含以下物质的聚合物混合物:

i) 以聚合物混合物的干重计, 40-95 重量%的至少一种水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物, 所述乙烯基聚合物选自聚乙酸乙烯酯类型的聚合物或由其衍生的共聚物或者(甲基)丙烯酸系共聚物, 和

ii) 以聚合物混合物的干重计, 5-60 重量%的至少一种阴离子聚合物, 其在低于 pH4.0 的经缓冲的介质中不溶并且至少在 pH7.0 到 pH8.0 的范围内可溶,

所述至少一种阴离子聚合物为阴离子纤维素衍生物或阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物,

特征在于,

以聚合物混合物的干重计, 该包衣层另外含有 110-250 重量%的非多孔惰性润滑剂并且包衣层以核芯重量的至少 60 重量%的量存在。

2. 权利要求 1 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 非多孔惰性润滑剂是层状的二氧化硅组分、颜料或硬脂酸盐化合物。

3. 权利要求 2 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 惰性润滑剂是滑石。

4. 权利要求 2 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 惰性润滑剂是硬脂酸钙或硬脂酸镁。

5. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物是由超过 95 到高达 100 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₄-烷基酯和低于 5 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸的自由基聚合单位组成的共聚物。

6. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 水溶性阴离子聚合物是由 25 到 95 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₄-烷基酯和 5 到 75 重量%的具有阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体的自由基聚合单位组成的(甲基)丙烯酸酯共聚物。

7. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 在根据 USP 浆法, 100rpm, 在 pH6.8 经缓冲的体外条件下, 在加入和不加入 40% (v/v) 乙醇的介质中, 其具有以下性质:

- 当药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到低于 20%的程度时, 在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不超过在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的相应释放值的 ±15%,

- 当药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到 20-80%的程度时, 在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不超过在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的相应释放值的 ±30%。

8. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 阿片类药物包括吗啡, 可待因和蒂巴因, 二醋吗啡, 羟考酮, 氢可酮, 双氢可待因, 氢吗啡酮, 羟吗啡酮, 尼可吗啡, 美沙酮, 左醋美沙朵盐酸盐, 哌替啶, 凯托米酮, 丙氧芬, 右丙氧芬, 右吗拉胺, 贝齐米特, 哌肟米特, 喷他佐辛或非那佐辛, hydromorphone, 丁丙诺啡, 左啡诺, 曲马朵, 替利定, 舒芬太尼, 纳布啡, 美普他酚, 麦啉或芬太尼, 包括所述物质的药学可接受的盐、游离碱或游离酸形

式或混合物。

9. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 其是被包含在多颗粒药物形式中的小丸的形式。

10. 权利要求 9 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 所述多颗粒药物形式选自压制片剂、胶囊、小袋或可复溶粉末形式。

11. 权利要求 10 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 所述压制片剂是泡腾片剂。

12. 权利要求 1-4 中任一项的受控释放的药物组合物, 特征在于, 其具有底涂层和 / 或表涂层。

13. 权利要求 1 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 其以总平均直径为 100 到 3000 微米的包衣小丸的形式存在。

14. 权利要求 1 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 其以总平均直径为 100 到 700 微米的包衣小丸的形式存在。

15. 权利要求 1 的受控释放的药物组合物, 特征在于, 其以总平均直径为 1400 到 3000 微米的包衣小丸的形式存在。

16. 以已知方式制备权利要求 1-15 中任一项的受控释放的药物组合物的方法, 所述方法通过直接压制, 干、湿或结块颗粒的压制和随后的整圆, 湿法造粒或干法造粒或直接制丸或者通过使粉末结合到不含活性成分的小珠或中性核芯或含有活性成分的颗粒上和通过喷涂过程或通过流化床造粒施涂聚合物包衣。

17. 权利要求 1-15 中任一项的受控释放的药物组合物在制备用于降低在口服摄取之后由于同时或随后摄取含有乙醇的饮料所带来的所包含的药物活性成分的增强或减少的释放的风险的药物中的应用。

18. 权利要求 1-15 中任一项的受控释放的药物组合物在制备用于降低在口服摄取之前通过使用含有乙醇的介质进行体外提取而带来的所包含的药物活性成分的滥用风险的药物中的应用。

耐受乙醇的影响的 pH 依赖性受控释放的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及麻醉药（阿片类药物）的 pH 依赖性受控释放的药物组合物，所述药物具有针对乙醇对活性化合物释放的影响的降低的敏感性。

背景技术

[0002] US 2003/0118641 A1 描述了降低含有可提取的阿片类的口服药物形式的滥用可能性的过程。在该过程中，特别地提供了耐受由常用的家用溶剂诸如异丙醇、伏特加酒、白葡萄酒、醋、热水或过氧化物、在稀醇中的 0.01HCl 导致的活性化合物提取。建议使用形成基质的聚合物和离子交换材料例如苯乙烯-二乙烯基苯聚合物配制微粉化形式的活性化合物。离子交换材料对于增加耐受活性化合物提取的作用是决定性的。形成基质的聚合物显然充当药物核芯的结构赋予剂。具体说明了用于形成基质的聚合物的可能物质的长名单，该名单中尤其包括聚甲基丙烯酸酯。优选的基质形成剂是 C₁-C₆-羟烷基-纤维素。

[0003] US 2004/0052731 A1 描述了特别适合阿片类活性化合物的药物形式，其将有助于降低由不当给药所带来的滥用可能性。建议将亲脂性活性化合物变体与水不溶性添加剂诸如例如脂肪酸或交联的水溶性多糖组合。

[0004] US 2005/0163856 A1 描述了使用含有羟考酮的药物形式治疗疼痛患者的治疗过程，所述药物形式具有降低由在溶剂中溶出和随后的不当给药所带来的滥用可能性。为此目的，活性化合物应使用选自羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素或羟乙基纤维素的形成基质的聚合物进行配制。

[0005] WO 2006/002884 A1 描述了谨防滥用的口服给药形式，其含有抗断裂性为至少 500N 的聚合物，特别是聚氧化烯烃。

[0006] WO 2006/094083 A1 描述了具有受控的文拉法辛释放特征的药物形式。为了降低由于添加乙醇所带来的滥用可能性，将活性化合物结合到胶凝交联聚合物例如黄原胶的基质中。可加入另外的疏水性聚合物，尤其是聚甲基丙烯酸酯，作为添加剂。

[0007] WO 2006/125483 描述了聚合物混合物用于制备有包衣的药物制剂的应用和具有混合聚合物包衣的药物制剂。该聚合物混合物意欲提供改变的释放模式，专用于不同药物成分的特定治疗要求，这些要求不能通过使用标准聚合物得以实现。没有关于乙醇耐受药物形式的指示。在实施例 1 中，描述了用 Eudragit® NE 和 Eudragit® FS 以 5 到 50 重量% 的 Eudragit® FS 的比率的混合物进行包衣的药物形式。然而在实施例 2 中未使用如本发明所用的大量的滑石，或者在说明书中没有推荐使用如本发明所用的大量的滑石。包衣的合适的厚度为核芯重量的 2-20 重量%，比本发明所要求的包衣厚度低得多。

[0008] WO 1994/0022431 A1 描述了含有用于给药的治疗有效量的吗啡的口服药物制剂。其含有至少 50 个单个颗粒，单个颗粒的大小为 0.7 到 1.4 毫米。每个颗粒具有用屏障层包衣并含有吗啡盐的核芯。屏障层含有至少一种选自乙基纤维素、从丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯制备的共聚物和天然蜡的水不溶性组分以及增塑剂，用于提供通过包衣屏障层的药物释放，其实质上不依赖于范围为 1.0 到 7.0 的 pH。在给予单剂所述制剂后的至少 12 小时期间

获得的吗啡的血清浓度是最大血清浓度的至少 50%。

[0009] US 2007/053698 公开了阿片类（包括但不限于氢吗啡酮和羟考酮）的持续释放给药的方法，该方法在与含水的醇的共摄取方面表现出改善的性质。

[0010] 定义

[0011] pH 依赖性受控释放的药物组合物

[0012] pH 依赖性受控释放的药物组合物是指包含药物成分的药物组合物，所述药物成分为阿片类并且用药学可接受的成膜聚合物和任选的其它的药学可接受的赋形剂进行配制，其中药物组合物显示药物成分的 pH 依赖性受控释放。

[0013] pH 依赖性受控释放

[0014] 药物成分的 pH 依赖性受控释放是指当药物组合物在体外溶出试验中暴露于具有不同 pH 值的经缓冲的 USP 介质中时，所述 pH 值位于约 pH 1 到约 pH 7 的范围内并以约 1 个 pH 间隔改变，药物成分在一定的时间间隔在介质中释放或溶出的量在具有不同 pH 值的介质中显著不同。

[0015] 具有不同 pH 值的经缓冲的 USP 介质是本领域技术人员已知的。具有不同 pH 值的 USP 介质可具有例如 pH 1.2、pH 2.0、pH 5.8、pH 6.8 和 pH 7.4 的 pH 值。体外溶出试验可在 USP 溶出装置例如 II 号装置中（浆法），37°C，溶出搅拌速率 50rpm 下进行，一定的时间间隔可为例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 小时或甚至更长的小时数。

[0016] 当在具有不同的 pH 值 pH 1.2、2.0、4.5、6.8 和 7.4 的介质中试验时，在具有不同 pH 值的介质中的溶解速率显著不同。

[0017] 例如，与本发明的 pH 依赖性受控释放行为相对比，典型的 pH 非依赖性受控释放行为例如在 W01994/022431A1 中所述（特别参见第 13 页，表 5）。

[0018] 特别地，本发明的药物组合物的 pH 释放行为因为其耐胃酸性而是 pH 依赖性的，这是指在 pH 1.2 的 USP 介质中，在 2 小时内不超过 10% 的药物成分被释放，而在更高 pH 值的 USP 介质中，例如在 pH 7.4 的 USP 介质中，在 2 小时内显著超过 10% 的药物成分被释放。相比之下，W01994/022431A1 的 pH 非依赖性受控释放形式（参见，第 13 页，表 5）在 pH 1.2 或 pH 7.4 的经缓冲的介质中在 2 小时后显示相同的 15% 的释放速率。

[0019] 阿片类药物

[0020] 在本发明意义上的阿片类药物是指与在人或哺乳动物的中枢神经系统或胃肠道中发现的阿片样物质受体结合并显示程度不同的强烈的麻醉效果的药剂（阿片类激动剂）。与阿片类药物相对比，阿片类拮抗剂，诸如，例如纳洛酮，也可与阿片样物质受体结合，但不显示强烈的麻醉效果。在本发明意义上的阿片类药物包括选自阿片生物碱、半合成阿片类或全合成阿片类的阿片类药物。

[0021] 在本发明意义上的阿片类药物包括阿片生物碱、半合成阿片类或全合成阿片类的药学可接受的盐、游离碱或游离酸形式。

[0022] 药学可接受的盐包括但不限于：

[0023] 金属盐诸如钠盐，钾盐，铯（secium）盐等等；

[0024] 碱土金属盐诸如钙盐，镁盐等等；

[0025] 无机酸盐诸如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，磷酸盐等等；

[0026] 有机胺盐诸如三乙胺盐，吡啶盐，甲基吡啶盐，乙醇胺盐，三乙醇胺盐，二环己基胺

盐, N, N' - 二苄基乙二胺盐等等;

[0027] 有机酸盐诸如甲磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐等等;

[0028] 氨基酸盐诸如精氨酸盐, 天冬酰胺盐, 谷氨酸盐等等。

[0029] 阿片生物碱的实例包括吗啡, 可待因和蒂巴因。

[0030] 半合成阿片类的实例包括二醋吗啡 (海洛因), 羟考酮, 氢可酮, 双氢可待因, 氢吗啡酮, 羟吗啡酮和尼可吗啡。

[0031] 全合成阿片类的实例包括美沙酮, 左醋美沙朵盐酸盐 (LAAM), 哌替啶 (麦啉), 凯托米酮, 丙氧芬, 右丙氧芬, 右吗拉胺, 贝齐米特, 哌腓米特, 喷他佐辛和非那佐辛。

[0032] 其它阿片类是本领域技术人员公知的。在本发明的实践中优选的阿片类具有口服生物利用度。更优选的阿片类包含吗啡, hydromorphone, 氢可酮, 羟吗啡酮和羟考酮。其它的阿片类是丁丙诺啡, 氢吗啡酮, 左啡诺, 曲马朵, 替利定, 舒芬太尼, 喷他佐辛 (pentozocine), 纳布啡, 美普他酚, 麦啉或芬太尼。

[0033] 在本发明的优选的实施方案中, 药物组合物可只含有一种阿片类 (阿片类激动剂) 且不含其它的活性成分。

[0034] 在本发明的另一个优选的实施方案中, 药物组合物可包含不同的阿片类 (阿片类激动剂) 的混合物。优选地, 除了阿片类混合物之外, 不含有其它的不是阿片类的药物活性成分, 特别是不含阿片类拮抗剂。

[0035] 在本发明的另一个优选的实施方案中, 药物组合物可含有一种或多种阿片类 (阿片类激动剂) 与一种或多种阿片类拮抗剂的混合物或组合。优选地, 只含有一种阿片类与一种阿片类拮抗剂的一种组合。阿片类激动剂与阿片类拮抗剂的已知的混合物或组合是例如喷他佐辛与纳洛酮的组合, 替利定与纳洛酮的组合, 以及吗啡与纳洛酮的组合 (例如, 参见, EP 1 810 678 A1 或 US 2007/053698)。

[0036] 在本发明的另一个优选的实施方案中, 药物组合物优选含有阿片类 (阿片类激动剂) 的药物活性成分, 并且如果适当的话, 还含有另外的不是阿片类的药物活性成分。

[0037] 惰性非多孔润滑剂

[0038] 以聚合物混合物的干重计, 包衣层可另外含有 110-250 重量%、优选 140-220 重量%的非多孔惰性润滑剂。

[0039] 润滑剂 (有时也被称作助流剂) 是帮助防止聚合物在包衣过程期间发生聚结的药学可接受的物质。

[0040] 多孔润滑剂如二氧化硅粉不适于本发明的目的。多孔结构可能引起毛细管效应, 该效应促进含有含水醇 (乙醇) 的介质 (特别是含有含水乙醇的介质) 对包衣的渗透的增强。

[0041] 惰性是指润滑剂通常不与其它物质发生化学反应并且在水和 / 或乙醇中不溶或仅微溶。

[0042] 不溶或仅微溶是指每 1 重量份的溶质要求超过 10 重量份的溶剂。另外, 惰性非多孔润滑剂实质上不影响包衣的聚合物混合物的玻璃化转变温度。

[0043] 润滑剂如甘油单硬脂酸酯 (GMS) (其不能以足够的量被施用于包衣层以赋予对含有乙醇的水性介质的耐受性) 本身在本发明的意义上是不适合的。因此, 甘油单硬脂酸酯 (GMS) 在本发明的意义上不是惰性的。

[0044] 非多孔惰性润滑剂可以是层状 (layered) 的二氧化硅组分、颜料或硬脂酸盐化合物。

[0045] 惰性润滑剂可为硬脂酸钙或硬脂酸镁。惰性润滑剂可为 TiO_2 。

[0046] 惰性非多孔润滑剂最优选是滑石。

[0047] 乙醇耐受药物制剂

[0048] 乙醇耐受药物制剂是具有在乙醇存在下不受显著影响的释放动力学的制剂。乙醇耐受性在不久的将来可能是重要的注册要求。常规的药物包衣,特别是小丸上的包衣,不具有足够的醇耐受性。令人惊讶地,发现了将不溶性成膜剂与可溶性成膜剂相组合的包衣提供了更大的醇耐受性。

[0049] 乙醇耐受(或者有时被称作稳定)制剂通过比较得自以下试验的体外释放数据进行定义,所述试验在不含醇的介质中和在含有 40%乙醇的相同介质中在 6.8pH 下进行(细节详见附件)并且如果在不含醇的介质中的释放低于总剂量的 20%则保持释放曲线差异低于 15%以及如果总剂量的释放在 20%到 80%之间则保持释放曲线差异低于 30%。

[0050] 目的和成果

[0051] 本发明的出发点在于用于口服给药的受控释放药物形式。这种类型的药物形式意欲通常在通过肠期间用于更多地或更长效地释放活性化合物。其企图借助于药物形式的合适制剂来实现活性化合物的血液水平浓度在最初升高后该血液水平将尽可能长时间地保持在治疗最佳范围内。特别应当避免过高的活性化合物血液水平浓度,其可能具有毒性效果。

[0052] 在口服药物形式的延迟释放制剂的情况下,胃液和肠液的影响、特别是离子强度和 pH 的影响,以本领域本身已知的方式被实质上考虑到。问题在于此处假定的用于活性化合物释放的理想比率可以由于患者的一般生活方式、粗心大意或对使用乙醇或含乙醇的饮料的上瘾行为而被改变。在这些情况下,实际上被设计用于完全是含水介质的药物形式额外地暴露于含有更大或更小强度的乙醇的介质下。

[0053] 由于口服延迟释放药物形式在醇类饮料中的溶出、或口服延迟释放药物形式与醇类饮料的同时或重叠摄取,可发生不希望的或甚至是严重的活性化合物释放的加速或减慢。在大部分情况下,乙醇的存在导致所述成分释放被加速。这种加速是主要问题,而减慢通常不太关键。必须考虑到,相对于在不存在 40%乙醇的条件下的释放%,药物活性成分的释放加速或增加的绝对值超过 30%是决定性的。

[0054] 因为并非所有的患者都知道同时摄取受控释放药物形式和含有乙醇的饮料的风险、或者不遵守或不能够遵守适当的警示、提示或建议,因此目的是设计口服延迟释放药物形式,使得它们的作用方式尽可能少地受到乙醇存在的影响。

[0055] 本发明的 pH 依赖性受控释放的药物组合物还可用于降低在口服之前通过使用含有乙醇的介质进行体外提取所带来的所包含的药物活性成分的滥用风险。

[0056] 本发明的目的表现为不刺激、不促进或不使得有可能与延迟释放的药物形式一起摄取含有乙醇的饮料,而是减少或避免由有意或无意的误用或滥用而带来的可能致命的后果。体外是指提取在人体以外进行,例如,通过将高百分率的醇性饮料如威士忌酒或伏特加酒加入玻璃容器内的剂型中而进行的阿片类药物的提取。

[0057] 本发明的目的

[0058] 因为体内效应的不可预测性,所以本发明基于作为能被客观理解的测量基础的体外条件。作为严格的测试条件,可以选择根据 USP 方法 1(篮法),100rpm,在 pH 6.8 经缓冲(欧洲药典(EP)),在加入和不加入 40% (v/v) 乙醇的介质中的体外条件下。

[0059] 本发明的一个目的在受控释放的药物组合物满足以下条件时得以实现:

[0060] • 在根据 USP 方法 1(篮法),100rpm,在 pH 6.8 经缓冲(欧洲药典(EP))的条件下,当药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到低于 20%的程度时,在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不应大于在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的相应释放值的 $\pm 15\%$ 。例如,在其中药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到 18%的程度的条件下,在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不应大于在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放值的 $\pm 15\%$,这意味着在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放程度可在 3 到 33%的范围内。

[0061] • 在根据 USP 方法 1(篮法),100rpm,在 pH 6.8 经缓冲(欧洲药典(EP))的条件下,当药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到 20-80%的程度时,在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不应大于在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的相应释放值的 $\pm 30\%$ 。例如,在其中药物活性成分在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下释放达到 50%的程度的条件下,在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放速率的差异不应大于在不加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放值的 $\pm 30\%$,这意味着在加入 40% (v/v) 乙醇条件下的释放程度可在 20 到 80%的范围内。

[0062] 满足这一条件的受控释放的药物组合物被认为耐受由于患者的粗心大意或使用乙醇或含有乙醇的饮料的上瘾行为而带来的活性化合物的严重加速释放。

[0063] 这一情形实质上涉及与受控释放形式的摄取一起同时或随后摄取醇性饮料,从而使所述药物形式暴露于胃或肠内的含有乙醇的强介质下。

[0064] 测量方法

[0065] 活性化合物的百分释放量的测量可以通过例如在适于相应的活性化合物的波长下的在线紫外光谱学来进行。所述方法学是本领域技术人员熟知的。

[0066] 活性化合物的释放可以根据 USP 测定,特别是 USP 28-NF23,总章 <711>,溶出,装置 2(浆法),方式 <724> “延迟释放(肠溶包衣)制品-一般药物释放标准”,需要正确引用! 方法 B(100rpm,37°C),I 型篮,发生以下改变:药物形式首先在使用磷酸盐缓冲液的 pH 6.8 下(欧洲药典(EP),其相当于人工肠介质)进行试验。使用在介质中合适量的 30%或优选 40% (v/v) 的乙醇进行含有乙醇的水性介质的测量。

[0067] 本发明详述

[0068] 本发明涉及:

[0069] pH 依赖性受控释放的药物组合物,包含:

[0070] 丸芯,包含至少一种阿片类药物活性成分,其中核芯被至少一个控制药物组合物释放的包衣层包衣,

[0071] 其中包衣层包含以下物质的聚合物混合物:

[0072] i) 以聚合物混合物的干重计,40-95 重量%、优选 50-80 重量%的至少一种水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物,和

[0073] ii) 以聚合物混合物的干重计,5-60 重量%、优选 20-50 重量%的至少一种阴离子

聚合物或共聚物,其在低于 pH 4.0 的经缓冲的介质中不溶并且至少在 pH 7.0 到 pH 8.0 的范围内可溶,

[0074] 特征在于,

[0075] 以聚合物混合物的干重计,该包衣层另外含有 110-250 重量%、优选 140-220 重量%的非多孔惰性润滑剂并且包衣以核芯重量的至少 60 重量%的量存在。

[0076] 核芯

[0077] 以本领域本身已知的方式,含有活性成分的核芯或小丸核芯构成了乙烯基(共)聚合物的包衣的基础。制粒可以在不含活性成分的球(nonpareils)或不含核芯的小丸上进行,可以制备小丸核芯。首先,制备有或者没有核芯的含有活性成分的圆形基体。借助于流化床法,可将液体施用于安慰剂小丸或其它合适的载体材料上,将溶剂或助悬剂蒸发。根据制备方法,可以附加干燥步骤。喷涂步骤和随后的干燥可重复进行若干次,直到完全施用了预定量的药物活性成分。

[0078] 按照惯例,将活性成分加入到有机溶剂或水中并混合。为了保证混合物的令人满意的喷涂性,通常有必要配制具有相对低粘度的混合物。浓度为 0.1 到 20 重量%、优选 0.5 到 10 重量%的清洁剂例如吐温的加入,有利于降低表面张力。

[0079] 除了活性成分,它们可含有另外的药物赋形剂:粘合剂,诸如纤维素及其衍生物,聚乙烯吡咯烷酮(PVP),保湿剂,崩解助剂,润滑剂,崩解剂,(甲基)丙烯酸酯,淀粉及其衍生物,糖增溶剂或其它物质。

[0080] 合适的施用方法是已知的,例如,参见 Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang " **Überzogene** Arzneiformen " [Coated Pharmaceutical Forms] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 第 7 章,第 165-196 页。

[0081] 细节可由本领域技术人员从教科书中进一步得知。例如,参见:

[0082] -Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology]; Verlag Chemie Weinheim-Berlin/Florida-Basle.

[0083] -Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], George Thieme Verlag Stuttgart (1991), 特别是第 15 和 16 章,第 626-642 页。

[0084] -Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), 第 88 章,第页 1567-1573。

[0085] -List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Pharmaceutical Form Theory], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

[0086] 小丸核芯可以通过诸如转子聚结(rotor agglomeration)、沉淀或喷涂过程整圆,特别通过超声涡流喷涂过程,得到具有给定大小例如 50 到 1000 微米的、仍是无包衣的核芯或小丸核芯。这具有的优点是整个核芯体积可用于活性成分负载。从而,活性成分负载相对于具有惰性核芯的实施方案又被增加。

[0087] 可使用直接压实(direct compaction)方法来制备迷你片剂的核芯。

[0088] 除了药物活性成分以外,核芯可包含另外的药物赋形剂:粘合剂,诸如纤维素及其衍生物,聚乙烯吡咯烷酮(PVP),湿润剂,崩解助剂,崩解剂,淀粉及其衍生物,糖增溶剂或其

它物质。

[0089] 控制药物组合物释放的包衣层

[0090] 核芯至少被一个、优选被一个或多个、优选仅被一个包衣层所包衣,控制药物组合物的释放。包衣层赋予释放模式对含有乙醇的水性介质的耐受效果。控制药物组合物释放的包衣层还可被称作外包衣层,因为该包衣层包围核芯。

[0091] (外)包衣层控制药物组合物的释放。包衣层赋予释放模式对含有乙醇的水性介质的耐受效果。

[0092] 在核芯成分与包衣成分不相容的情况下,可在核芯和(外)包衣层之间施用隔离底涂层。

[0093] 控制药物组合物释放的包衣层可另外被非功能性、优选水溶性的表涂层所覆盖,该表涂层对释放特征实质上没有影响。

[0094] 在制备含有活性成分的核芯或小丸核芯后,将它们供应到包衣层的喷涂过程中,从而分别获得包衣核芯或包衣小丸。包衣借助于由有机溶液或优选由水分散体喷涂来制备。为了实施目的,在此获得均匀的、无孔的包衣是重要的。按照惯例,在喷涂过程之后且在调理过程开始之前将包衣小丸另外依序干燥几分钟。按照惯例,聚合物包衣含有药学惯用的赋形剂,诸如,例如,脱模剂或增塑剂。

[0095] 以核芯重量计,控制药物组合物释放的包衣层以至少 60 重量%的量存在。以核芯重量计,包衣优选以 60-200 重量%、更优选 75-180 重量%的量存在。

[0096] 包衣的量可相当于包衣层的平均厚度为在约 75-200 微米、优选 100-150 微米范围内。

[0097] 小丸

[0098] 受控释放的药物组合物可优选以具有 100 到 2000 微米、优选 300 到 1000 微米的总平均直径的包衣小丸的形式存在。

[0099] 本发明的受控释放的药物组合物可以具有 100 到 3000 微米的总平均直径的包衣小丸的形式存在。

[0100] 本发明的受控释放的药物组合物可以具有 100 到 700 微米的总平均直径的包衣小丸的形式存在。

[0101] 本发明的受控释放的药物组合物可以具有 1400 到 3000 微米的总平均直径的包衣小丸的形式存在。

[0102] 迷你片剂

[0103] 受控释放的药物组合物可优选以包衣迷你片剂的形式存在,其中迷你片剂具有 1 到 3 毫米的平均直径。

[0104] 水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物或共聚物

[0105] 水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物或共聚物被理解是指在整个 1 到 14 的 pH 范围内不溶于水并且在水中只可溶胀的那些聚合物或共聚物。

[0106] 乙烯基聚合物来源于具有乙烯基基团的单体诸如(甲基)丙烯酸系单体的聚合。

[0107] “实质上中性”在一定意义上是指聚合物即使有的话也只含有少量的离子基团。即使存在少量的离子基团,但是这些聚合物的物理-化学性质与不含任何离子基团的聚合物的物理-化学性质几乎相同。“实质上中性”在一定意义上尤其是指聚合物含有低于 5、低

于 4、低于 3、低于 2 或低于 1 重量%的具有阴离子或阳离子侧基的单体残基。优选地,水不溶性的中性乙烯基聚合物或共聚物不含任何的阳离子基团。最优选地,水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物或共聚物根本不含任何的离子基团,并因此是中性的水不溶性乙烯基聚合物(100%中性)。

[0108] 尤其是,含有 5 或 10 重量%的含阳离子季铵基团的单体残基的水不溶性的(甲基)丙烯酸类聚合物,例如类型 EUDRAGIT® RS 或 EUDRAGIT® RL,不适用于本发明的目的,因为得到的药物组合物不足以耐受 40%乙醇的影响。

[0109] 通常,只有一种或一种类型的水不溶性的、实质上中性的乙烯基聚合物或共聚物存在于药物组合物中。然而,如果合适的话,还可能有两种或更多种水不溶性的聚合物或共聚物或两种或更多种类型的这些聚合物或共聚物彼此同时存在或存在于混合物中。

[0110] 聚乙酸乙烯酯类型的水不溶性聚合物

[0111] 合适的水不溶性聚合物有聚乙酸乙烯酯类型的聚合物或由其衍生的共聚物。

[0112] 水不溶性聚乙酸乙烯酯类型的聚合物或共聚物的实例是聚乙酸乙烯酯(PVAc, Kollicoat),乙酸乙烯酯-乙烯基吡咯烷酮-共聚物(Kollidon® VA64)。

[0113] 水不溶性的(甲基)丙烯酸系共聚物

[0114] 在水不溶性的(甲基)丙烯酸系共聚物中,中性的或实质上中性的甲基丙烯酸酯共聚物适用于本发明的目的。

[0115] 中性的(甲基)丙烯酸酯共聚物(EUDRAGIT® NE 类型或 EUDRAGIT® NM 类型)

[0116] 中性的或实质上中性的甲基丙烯酸酯共聚物含有至少超过 95 重量%的程度、特别是至少 98 重量%的程度、优选至少 99 重量%的程度、特别是至少 99 重量%的程度、更优选 100 重量%程度的具有中性基团特别是 C₁-C₄-烷基基团的(甲基)丙烯酸酯单体。

[0117] 合适的具有中性基团的(甲基)丙烯酸酯单体是例如甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸丁酯,丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯,丙烯酸丁酯。优选甲基丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯和丙烯酸甲酯。

[0118] 具有阴离子基团例如丙烯酸和/或甲基丙烯酸的甲基丙烯酸酯单体可以低于 5 重量%、优选不超过 2 重量%、更优选不超过 1 重量%或 0.05 到 1 重量%的量而少量存在。

[0119] 合适的实例是由 20 到 40 重量%的丙烯酸乙酯、60 到 80 重量%的甲基丙烯酸甲酯和 0 到低于 5 重量%、优选 0 到 2 重量%或 0.05 到 1 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸组成的、中性的或实质上中性的(甲基)丙烯酸酯共聚物(EUDRAGIT® NE 或 Eudragit® NM 类型)。

[0120] EUDRAGIT® NE 和 Eudragit® NM 是由 30 重量%的丙烯酸乙酯和 70 重量%的甲基丙烯酸甲酯的自由基聚合单位组成的共聚物。

[0121] 优选根据 WO 01/68767,使用 1-10 重量%的非离子乳化剂(具有 15.2 到 17.3 的 HLB 值)被制备作为分散体的中性的或实质上中性的丙烯酸甲酯共聚物。后者提供了由于乳化剂而形成晶体结构不发生相分离的优点(Eudragit® NM 类型)。

[0122] 然而,根据 EP 1 571 164 A2,还可通过在相当少量的阴离子乳化剂例如 0.001 到 1 重量%存在下,通过乳液聚合来制备相应的实质上中性的、含有低比例的 0.05 到 1 重量%的单烯键式不饱和 C₃-C₈-羧酸的(甲基)丙烯酸酯共聚物。

[0123] 合适的水不溶性聚合物是由超过 95 到高达 100 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸的

C₁-C₄-烷基酯和低于 5 重量%的丙烯酸或甲基丙烯酸的自由基聚合单位组成的共聚物。

[0124] 水溶性的阴离子聚合物

[0125] 在本发明意义上的水溶性的阴离子聚合物是指这样的聚合物,该聚合物在合适的经缓冲的介质,优选在根据美国药典或欧洲药典标准的经缓冲的介质中,在低于 pH 5.0 下不溶,并且在 pH 7.0 到 pH 8.0、优选在 pH 6.0 到 8.0、最优选在 pH 5.5 到 8.0 的范围内可溶。在合适的经缓冲的水性介质中,在 pH 7.0 到 pH 8.0 的范围内可溶的聚合物的大部分不溶于纯水或去矿物质水中。

[0126] 水溶性的阴离子纤维素衍生物

[0127] 阴离子纤维素衍生物基于天然纤维素链并用阴离子化合物进行化学改性。聚合物可经过部分地和完全地中和,优选使用碱离子进行。阴离子纤维素衍生物的实例是邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP),邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素 (HPMCP),羧甲基纤维素 (CMC),琥珀酸醋酸羟丙甲基纤维素 (HPCAS) 或琥珀酸醋酸纤维素 (CAS)。

[0128] 水溶性的阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物

[0129] 合适的水溶性阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物由 25 到 95 重量%、优选 40 到 95 重量%、特别是 60 到 40 重量%的经过自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₄-烷基酯和 75 到 5 重量%、优选 60 到 5 重量%、特别是 40 到 60 重量%的具有阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体的自由基聚合单位组成。

[0130] 所述比例一般合计达 100 重量%。然而,还可能另外存在少量的最多为 10 重量%、或为 0 到 10 重量%,例如 1 到 5 重量%的另外的能够进行乙烯共聚的单体,诸如,例如甲基丙烯酸羟乙酯或丙烯酸羟乙酯,而不损害或改变本发明的根本性质。然而,优选不存在另外的能够进行乙烯共聚的单体。一般优选的是,除了被明确说明的那些单体之外,在水溶性的阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物中不存在另外的单体。

[0131] 丙烯酸或甲基丙烯酸的 C₁-C₄-烷基酯特别是甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸丁酯,丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。

[0132] 具有阴离子基团的(甲基)丙烯酸酯单体是例如丙烯酸,优选甲基丙烯酸。

[0133] 合适的阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物是由 40 到 60 重量%的甲基丙烯酸和 60 到 40 重量%的甲基丙烯酸甲酯或 60 到 40 重量%的丙烯酸乙酯组成的那些。(EUDRAGIT® L 类型或 EUDRAGIT® L 100-55 类型)。

[0134] EUDRAGIT® L 是 50 重量%的甲基丙烯酸甲酯和 50 重量%的甲基丙烯酸的共聚物。在肠液或人工肠液中所述具体活性成分开始释放的 pH 可以是 pH 6.0。

[0135] EUDRAGIT® L 100-55 是 50 重量%的丙烯酸乙酯和 50 重量%的甲基丙烯酸的共聚物。EUDRAGIT® L 30D-55 是含有 30 重量%的 EUDRAGIT® L 100-55 的分散体。在肠液或人工肠液中所述具体活性成分开始释放的 pH 可以是 pH 5.5。

[0136] 同样地,由 20 到 40 重量%的甲基丙烯酸和 80 到 60 重量%的甲基丙烯酸甲酯组成的阴离子(甲基)丙烯酸酯共聚物也是合适的(EUDRAGIT® S 类型)。在肠液或人工肠液中所述具体活性成分开始释放的 pH 可以是 pH 7.0。

[0137] 合适的(甲基)丙烯酸酯共聚物是由 10 到 30 重量%的甲基丙烯酸甲酯、50 到 70 重量%的丙烯酸甲酯和 5 到 15 重量%的甲基丙烯酸组成的那些(EUDRAGIT® FS 类型)。在肠液或人工肠液中所述具体活性成分起始释放的 pH 可以是 pH 7.0。

[0138] EUDRAGIT®FS 是由 25 重量%的甲基丙烯酸甲酯、65 重量%的丙烯酸甲酯和 10 重量%的甲基丙烯酸聚合而成的共聚物。EUDRAGIT®FS30 D 是含有 30 重量% EUDRAGIT®FS 的分散体。

[0139] 具有以下组成的共聚物也是合适的：

[0140] 20 到 34 重量%的甲基丙烯酸和 / 或丙烯酸，

[0141] 20 到 69 重量%的丙烯酸甲酯，和

[0142] 0 到 40 重量%的丙烯酸乙酯，和 / 或，如果适当的话，

[0143] 0 到 10 重量%的另外的能够进行乙烯共聚的单体，

[0144] 条件是该共聚物根据 ISO 11357-2, 3.3.3 小节的玻璃化转变温度不超过 60°C。该 (甲基) 丙烯酸酯共聚物特别合适，因为对于压制小丸成片剂而言，其具有良好的断裂伸长性质。

[0145] 具有以下组成的共聚物也是合适的：

[0146] 20 到 33 重量%的甲基丙烯酸和 / 或丙烯酸，

[0147] 5 到 30 重量%的丙烯酸甲酯，和

[0148] 20 到 40 重量%的丙烯酸乙酯，和

[0149] 高于 10 到 30 重量%的甲基丙烯酸丁酯，和如果适当的话，

[0150] 0 到 10 重量%的另外的能够进行乙烯共聚的单体，

[0151] 其中单体的比例合计达 100 重量%，

[0152] 条件是根据 ISO 11357-2, 3.3.3 小节 (中点温度 T_{mg}) 该共聚物的玻璃化转变温度是 55-70°C。这种类型的共聚物特别合适，因为对于压制小丸成片剂而言，其具有良好的机械性质。

[0153] 上述的共聚物特别由以下的自由基聚合单位组成：

[0154] 20 到 33 重量%、优选 25 到 32 重量%、特别优选 28 到 31 重量%的甲基丙烯酸或丙烯酸，优选甲基丙烯酸，

[0155] 5 到 30 重量%、优选 10 到 28 重量%、特别优选 15 到 25 重量%的丙烯酸甲酯，

[0156] 20 到 40 重量%、优选 25 到 35 重量%、特别优选 18 到 22 重量%的丙烯酸乙酯，和

[0157] 高于 10 到 30 重量%、优选 15 到 25 重量%、特别优选 18 到 22 重量%的甲基丙烯酸丁酯，

[0158] 其中该单体组合物经过选择，从而使得该共聚物的玻璃化转变温度是 55-70°C、优选 59-66°C、特别优选 60-65°C。

[0159] 关于这点，玻璃化转变温度是指根据 ISO 11357-2, 小节 3.3.3 的中点温度 T_{mg} 。在不添加增塑剂条件下，残余单体含量 (REMO) 低于 100ppm，加热速率为 10°C / 分钟并在氮气气氛下，进行测量。

[0160] 共聚物优选实质上到完全地包含 90、95 或 99 到 100 重量%的、处于上述量的范围内的甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸丁酯单体。

[0161] 然而，有可能另外存在少量的范围在 0 到 10 重量%、例如 1 到 5 重量%的另外的能够进行乙烯共聚的单体，诸如，例如，甲基丙烯酸甲酯，丙烯酸丁酯，甲基丙烯酸羟乙酯，乙烯基吡咯烷酮，乙烯基丙二酸，苯乙烯，乙烯醇，乙酸乙烯酯和 / 或其衍生物，而不必然损害根本性质。

[0162] 阴离子（甲基）丙烯酸酯共聚物的制备

[0163] 阴离子（甲基）丙烯酸酯共聚物可以本领域本身已知的方式通过单体的自由基聚合被制备（例如，参见 EP 0 704 207 A2 和 EP 0 704 208 A2）。本发明的共聚物可以本领域本身已知的方式通过在水相中优选在阴离子乳化剂的存在下被制备，例如，通过 DE-C 2 135 073 所述方法进行。

[0164] 可以通过在自由基形成引发剂和如果适当还有用于调节未经稀释的分子量的调节剂的条件下的连续式或非连续式（间歇法）的自由基聚合法的常规方法以溶液聚合法、通过珠状聚合法或以乳液聚合法制备共聚物。平均分子量 M_w （重均，例如通过测量溶液粘度来确定）可在例如 80 000 到 1 000 000 (g/mol) 的范围内。优选在水相中、在水溶性引发剂和（优选阴离子）乳化剂的存在下进行的乳液聚合。

[0165] 在主体聚合的情况下，可以通过碾压、挤出、造粒或热切割来获得固体形式的聚合物。

[0166] （甲基）丙烯酸酯共聚物根据本领域本身已知的方式通过自由基的本体聚合、溶液聚合、珠状聚合或乳液聚合被获得。它们必须通过适当的研磨、干燥或喷雾过程被加工达到本发明的粒度范围。这可通过简单碾压被挤出和冷却的小丸或进行热切割来进行。

[0167] 使用粉末可为有利的，特别是关于与其它粉末或液体的混合物方面。用于制造粉末的合适的装置是本领域技术人员熟知的，例如空气喷射磨，销钉式圆盘磨（pinned disc mills）、多室磨。如果合适的话，还可能包括合适的过筛步骤。用于工业大批量的合适的磨是例如以约 6 巴的表压工作的对向喷射磨（opposed jet mill）（Multi No. 4200）。

[0168] 部分中和

[0169] 阴离子聚合物可用碱进行部分地或完全地中和。合适的碱是在 EP 0 088 951 A2 或 WO 2004/096185 中清楚提到的那些，或者是由其衍生的那些。具体是：氢氧化钠溶液，氢氧化钾溶液（KOH），氢氧化铵，或者有机碱诸如例如三乙醇胺，碳酸钠，碳酸钾，碳酸氢钠，磷酸三钠，柠檬酸三钠或氨，或生理学耐受的胺诸如三乙醇胺或三（羟甲基）氨基甲烷。另外的合适的阳离子有机碱是碱性氨基酸组氨酸、精氨酸和 / 或赖氨酸。

[0170] 多颗粒药物形式

[0171] 本发明的受控释放的药物组合物可具有小丸形式，其被包含在多颗粒药物形式例如压制片剂、胶囊、小袋、泡腾片剂或可复溶粉末的形式中。

[0172] 表涂层和底涂层

[0173] 本发明的受控释放的药物组合物可进一步用底涂层和 / 或表涂层进行包衣。

[0174] 底涂层可位于核芯和控制药物活性物质释放的包衣层（控制层）之间。底涂层可具有使彼此可能不相容的核芯的物质与控制层的物质分离的作用。底涂层对释放特征实质上没有影响。底涂层优选实质上是水溶性，例如，其可包含诸如羟丙基甲基纤维素（HPMC）的物质作为成膜剂。底涂层的平均厚度非常薄，例如，不超过 15 微米，优选不超过 10 微米。

[0175] 表涂层也优选是实质上水溶性的。表涂层可具有使药物形式带颜色或保护药物形式免受环境影响例如储存期间防潮的作用。表涂层可包含粘合剂，例如水溶性聚合物如多糖或 HPMC 或糖化合物如蔗糖。表涂层可另外含有少量的药物赋形剂如颜料或滑滑剂。表涂层对释放特征实质上没有影响。

[0176] 术语底涂层和表涂层是本领域技术人员公知的。

[0177] 制备本发明的药物形式的方法

[0178] 本发明的受控释放的药物组合物可以本领域本身已知的方式通过诸如以下的药学惯用方法被制备：直接压制，干、湿或结块颗粒的压制和随后的整圆，湿法造粒或干法造粒或直接制丸或将粉末粘合（粉末成层）到不含活性成分的小珠或中性核芯（空白丸芯）或含有活性成分的颗粒上和通过喷涂过程或通过流化床造粒施涂聚合物包衣。

[0179] 赋形剂 / 惯用添加剂

[0180] 核芯除了药物活性成分之外还以本领域技术人员已知的方式另外分别含有赋形剂或惯用添加剂。

[0181] 包衣层除了聚合物混合物和非多孔惰性润滑剂作为基本成分之外还可以本领域技术人员已知的方式另外分别含有赋形剂或惯用添加剂。

[0182] 赋形剂或惯用添加剂分别应当只在不会不利地影响本文所公开的本发明的核芯和包衣层的功能的量下被加入。作为指导，赋形剂或惯用添加剂可以例如本文所公开的实施例类似或相同的方法被使用。

[0183] 药学惯用的赋形剂，偶而也被称为惯用添加剂，被加入到本发明的制剂中，优选在颗粒或粉末的生产期间被加入。使用的所有的赋形剂或惯用添加剂当然始终必需是毒理学可接受的并可特别地对患者无风险地用于药物。

[0184] 药学惯用的赋形剂用于药物包衣或涂层的使用量和应用是本领域技术人员熟知的。药学中可能的惯用的赋形剂或添加剂的实例是释放剂、颜料、稳定剂、抗氧化剂、成孔剂、渗透助剂、光泽剂、芳香物质和调味剂。它们用作加工助剂并意欲确保可靠的和可重现的生产过程以及良好的长期保存稳定性，或者它们在药物形式中实现另外的有利的性质。它们在加工前被加入到聚合物制剂中并且可影响包衣的渗透性，当适当时有可能利用这一点作为另外的控制参数。

[0185] 颜料：

[0186] 如果另外存在颜料的话，它们优选被加入到表涂层。与包衣剂不相容的颜料特别是那些以普通用量（例如以（甲基）丙烯酸酯共聚物的干重计，20 到 400 重量%）可被直接加入到分散体中（例如通过搅拌），导致分散体去稳定化、凝结，导致不均一性迹象或类似不希望的效果的颜料。待用颜料当然另外是无毒的并适用于药物目的。关于这一点，还请参见，例如：Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard(1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, No. 4, 第 156 页 (1978) ;Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980。

[0187] 与包衣剂不相容的可为例如氧化铝颜料。不相容颜料的实例是橙黄，胭脂红色淀，基于氧化铝或偶氮染料的有色颜料，磺酸染料，橙黄 S(E110, C. I. 15985, FD&C Yellow 6)，靛胭脂 (E132, C. I. 73015, FD&C Blue 2)，酒石黄 (E 102, C. I. 19140, FD&C Yellow 5)，丽春红 4R(E 125, C. I. 16255, FD&C Cochineal Red A)，喹啉黄 (E104, C. I. 47005, FD&C Yellow 10)，赤藓红 (E 127, C. I. 45430, FD&C Red 3)，偶氮玉红 (E 122, C. I. 14720, FD&C Carmoisine)，苋菜红 (E 123, C. I. 16185, FD&C Red 2)，酸性亮绿 (E 142, C. I. 44090, FD&C Green S)。

[0188] E 数字表示与 EU 编号有关的颜料。关于这一点，还请参见：“Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG,

Boppa rd(1978) ;DeutscheLebensmittelrundschau 74, No. 4, 第 156 页 (1978) ;
Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980. FD&C 数字涉及在以下
中所描述的、被美国食品与药物管理局 (FDA) 批准用于食品、药物和化妆品中的批准号 :
U. S. Food and DrugAdministration, Center for Food Safety and Applied Nutrition,
Office of Cosmetics and Colors ;Code of FederalRegulations-Title 21 Color
Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors
andSpecifications(CFR 21 Part 82)。

[0189] 增塑剂

[0190] 另外的添加剂还可是增塑剂。增塑剂可有利被加入到包衣层中。常用量是基于例
如包衣层的 (甲基) 丙烯酸酯共聚物的重量的 0 到 50 重量%、优选 5 到 20 重量%。

[0191] 增塑剂可影响聚合物层的功能, 根据类型 (亲脂性或亲水性) 和加入量的不同而
异。增塑剂通过与聚合物进行物理相互作用而降低玻璃化转变温度和促进成膜, 根据加入
量的不同而异。合适的物质通常具有 100 到 20 000 之间的分子量并且在分子内含有一个
或多个亲水性基团例如羟基、酯基或氨基。

[0192] 合适的增塑剂的实例是柠檬酸烷基酯, 甘油酯, 邻苯二甲酸烷基酯, 癸二酸烷基
酯, 蔗糖酯, 山梨糖醇酐酯, 癸二酸二乙酯, 癸二酸二丁酯和聚乙二醇 200 到 12 000。优选的
增塑剂是柠檬酸三乙酯 (TEC), 乙酰柠檬酸三乙酯 (ATEC) 和癸二酸二丁酯 (DBS)。另外将提
到的是在室温下通常是液体的酯类, 诸如柠檬酸酯, 邻苯二甲酸酯, 癸二酸酯或蓖麻油。优
选使用柠檬酸和癸二酸的酯。

[0193] 向制剂中加入增塑剂可以已知的方式进行, 即直接加入到水性溶液中或在混合物的
热预处理之后加入。还可能使用增塑剂的混合物。

[0194] 应用

[0195] 本发明的 pH 依赖性受控释放的药物组合物可用于降低在口服之后由于同时或随
后摄取含有乙醇的饮料 (误用) 所带来的所包含的药物活性成分的增强的释放的风险。

[0196] 本发明的 pH 依赖性受控释放的药物组合物可用于降低在口服之前通过使用含有
乙醇的介质进行体外提取所带来的所包含的药物活性成分的滥用风险。

[0197] 实施例

[0198] 方法

[0199] 模型药物

[0200] 使用硫酸吗啡作为模型药物来进行研究。

[0201] 微粉化滑石用作赋形剂。

[0202] 溶出研究

[0203] 根据 USP 28-NF23, 总章 <711>, 溶出, 来进行试验。

[0204] 溶出参数 :

[0205] 装置 :USP I 型 (篮法)

[0206] RPM :100/min

[0207] 温度 :37.5±0.5°C

[0208] 溶出体积 :500ml.

[0209] 取出体积 :使用移液管人工取出 5ml, 不补充介质

- [0210] 取出间隔:1.0 小时,2.0 小时,3.0 小时,4.0 小时,5.0 小时,6.0 小时,7.0 小时,8.0 小时,9.0 小时,10.0 小时,11.0 小时和 12.0 小时
- [0211] 检测方式:HPLC
- [0212] 溶出介质 1:
- [0213] 磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8(欧洲药典=EP)
- [0214] 溶出介质 2:
- [0215] 含有 30% v/v 的醇的磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8,EP-0.9g 的 KH_2PO_4 ,1.8g 的 K_2HPO_4 ,7.65g 的 NaC,使用 630ml 去矿物质水和 270ml 的醇。
- [0216] 溶出介质 3:
- [0217] 含有 40% v/v 的醇的磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8,EP-0.9g 的 KH_2PO_4 ,1.8g 的 K_2HPO_4 ,7.65g 的 NaCl,使用 540ml 去矿物质水和 360ml 的醇。
- [0218] 共聚物
- [0219] EUDRAGIT®NE 是由 30 重量%的丙烯酸乙酯和 70 重量%的甲基丙烯酸甲酯的自由基聚合单位组成的共聚物。
- [0220] EUDRAGIT®FS 是由 25 重量%的甲基丙烯酸甲酯、65 重量%的丙烯酸甲酯和 10 重量%的甲基丙烯酸的自由基聚合单位组成的共聚物。
- [0221] EUDRAGIT®L 100-55 是由 50 重量%的丙烯酸乙酯和 50 重量%的甲基丙烯酸的自由基聚合单位组成的共聚物。
- [0222] 制剂配制细节
- [0223] 在使用底部喷雾的流化床加工装置中,将 400-600 微米的核芯(糖球等等)加载硫酸吗啡五水合物。聚乙烯基吡咯烷酮用作粘合剂。
- [0224] 包衣悬浮液制备:
- [0225] 将 EUDRAGIT®在施加温和搅拌的合适的容器中混合。施加高剪切力将润滑剂和不同的聚合物溶解或分散在水中。
- [0226] 将润滑剂悬浮液倾入到施加温和搅拌的 EUDRAGIT®分散体中。在整个包衣过程中搅拌持续进行。
- [0227] 包衣过程:
- [0228] 在流化床设备中,在合适的条件下,即在约 20g 包衣悬浮液/分钟/千克核芯的喷涂速率和约 25-28°C 的床温下,将具有 300g 药物层的小丸用不同的包衣悬浮液进行包衣。在包衣后,将小丸在流化床加工装置中在 50°C 流化 1 小时。
- [0229] 实施例 1(比较例)
- [0230] EUDRAGIT®NE 30 D/滑石(聚合物的 200% w/w)/90% w/w 重量由包衣层获得
- [0231] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节:
- [0232]

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30 D	300	90
可溶性聚合物	--	-	-
润滑剂	滑石	180	180
稀释剂	水, 纯化水	1320	-

[0233] 过程:

[0234] 将 300g 的硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 90% w/w 的 EUDRAGIT® NE 30 D 与 200% w/w 的滑石 (作为惰性非多孔润滑剂) 进行包衣。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0235] 溶出结果:

[0236] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间 (小时)	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0	0.00	0.00
1	0.01	4.24
2	0.20	8.52
3	2.52	16.84
4	4.11	20.35
5	8.58	29.38
6	12.32	36.30
7	18.58	58.88
8	22.21	65.86
9	28.54	69.86
10	40.98	74.43
11	58.21	78.00
12	60.23	80.01

[0237]

[0238] 推论:

[0239] 包衣小丸在甚至 30% v/v 水平的醇下都不显示耐受性并因此被预期不能耐受 40% 的乙醇, 从而不适用于本发明的聚合物组合。

[0240] 实施例 2 (比较例)

[0241] EUDRAGIT® NE 30 D-HPMC(94 : 6) / 滑石 (聚合物的 200% w/w) / 105% w/w 重量由包衣层获得

[0242] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30 D	333	100
[0243] 可溶性聚合物	HPMC, 5cps	6	6
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1552	

[0244] 过程:

[0245] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 5cps 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和 EUDRAGIT® NE 30 D 的组合并使用 200% w/w 的滑石 (作为惰性非多孔润滑剂) 进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与羟丙基甲基纤维素的比率是 94.3% : 5.7%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0246] 溶出结果:

[0247] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8 (欧洲药典) 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.06	5.06
2.00	8.32	22.64
3.00	14.54	37.86
4.00	18.87	50.11
[0248] 5.00	28.21	65.01
6.00	36.56	72.54
7.00	46.25	81.55
8.00	57.68	87.33
9.00	67.45	91.77
10.00	75.58	94.03
11.00	81.56	97.43
12.00	84.68	100.00

[0249] 推论:

[0250] 包衣小丸在甚至 30% v/v 水平的醇下都不显示耐受性并因此被预期不能耐受

40%的乙醇,从而水溶性聚合物 (HPMC) 不是阴离子性的,而是中性的。

[0251] 实施例 3(比较例)

[0252] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D(1 : 9)/滑石(聚合物的 200% w/w)/105% w/w 重量由包衣层获得

[0253] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	35	10.5
[0254] 可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	315	94.5
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1540	

[0255] 过程:

[0256] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 30 D 和 EUDRAGIT® FS 30 D 的混合物并使用 200% w/w 的滑石(作为惰性非多孔润滑剂)进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® FS30 D 干物质的比率是 10% : 90%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0257] 溶出结果:

[0258] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	3.65	6.98
2.00	20.02	62.32
[0259] 3.00	41.23	82.37
4.00	66.65	96.32
5.00	85.36	99.06
6.00	92.65	100.00
7.00	99.20	
8.00	100.00	

[0260] 推论:

[0261] 包衣小丸在甚至 30% v/v 水平的醇下都不显示耐受性并因此被预期不能耐受 40%的乙醇,从而中性甲基丙烯酸酯的浓度太低。

[0262] 实施例 4(比较例)

[0263] EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® FS 30D(5.5 : 4.5)/滑石(聚合物的 100% w/w)/70% w/w 的重量由包衣层获得

[0264] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

[0265]

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30 D	193	58
可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30 D	157	47
润滑剂	滑石	105	105
稀释剂	水, 纯化水	945	

[0266] 过程:

[0267] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 30 D 和 EUDRAGIT® FS 30 D 的混合物并使用 100% w/w 的滑石(作为惰性非多孔润滑剂)进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® FS30 D 干物质的比率是 55% : 45%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0268] 溶出结果:

[0269] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0270]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0	0.00
1.00	2.23	21.18
2.00	20.20	56.09
3.00	44.00	82.21
4.00	60.20	91.56
5.00	70.90	96.21
6.00	79.80	98.30
7.00	88.21	100.00
8.00	95.32	
9.00	98.21	
10.00	100.00	

[0271] 推论：

[0272] 包衣小丸在 40% v/v 水平的醇下都不显示耐受性，因此非多孔惰性润滑剂的含量太低。

[0273] 实施例 5(比较例)

[0274] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55(7 : 3)/滑石(聚合物的 150% w/w)/50% w/w 重量由包衣层获得

[0275] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
[0276] 不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	140	42
可溶性聚合物	EUDRAGIT® L 30D-55	60	18
润滑剂	滑石	90	90
稀释剂	水, 纯化水	860	-

[0277] 过程：

[0278] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® L 30 D-55 的组合并使用 150% w/w 的滑石(作为惰性非多孔润滑剂)进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® L30 D-55 干物质(= EUDRAGIT® L 100-55)的比率是 70% : 30%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0279] 溶出结果：

[0280] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0	0
1.00	5.67	10.04
2.00	24.13	52.76
3.00	42.78	76.05
[0281] 4.00	55.67	92.31
5.00	60.83	97.82
6.00	81.07	100.00
7.00	91.24	
8.00	97.58	
9.00	100.00	

[0282] 推论：

[0283] 包衣小丸在 40% v/v 水平的醇下都不显示耐受性，因此包衣含量太低。

[0284] 实施例 6 (比较例)

[0285] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55 (3.5 : 6.5)/滑石 (聚合物的 200% w/w)/105% w/w 重量由包衣层获得

[0286] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

[0287]

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30 D	123	37
可溶性聚合物	EUDRAGIT® L 30 D-55	227	68
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1540	-

[0288] 过程:

[0289] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® L 30 D-55 的组合并使用 200% w/w 的滑石 (作为惰性非多孔润滑剂) 进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® L 30D-55 干物质 (= EUDRAGIT® L 100-55) 的比率是 35% : 65%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0290] 溶出结果:

[0291] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0292]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	5.67	12.21
2.00	24.13	51.09
3.00	40.78	77.34
4.00	54.01	93.72
5.00	66.83	100.00
6.00	79.89	
7.00	91.24	
8.00	97.58	
9.00	100.00	

[0293] 推论:

[0294] 包衣小丸在 40% v/v 水平的醇下都不显示耐受性, 因此不溶性聚合物 EUDRAGIT® NE 30 D 的含量太低。

[0295] 实施例 7

[0296] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D(8 : 2)/滑石(聚合物的 200% w/w)/105% w/w 重量由包衣层获得

[0297] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	280	84
[0298] 可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	70	21
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1540	--

[0299] 过程:

[0300] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® FS 的组合并使用 100% w/w 的滑石(作为惰性非多孔润滑剂)进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® FS 30 D 干物质的比率是 80% : 20%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0301] 溶出结果:

[0302] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0	0.00
1.00	2.23	1.50
2.00	5.39	2.12
3.00	8.45	4.68
4.00	11.36	5.98
5.00	16.36	8.35
6.00	23.78	12.98
7.00	32.57	20.45
8.00	44.89	31.29
9.00	58.45	41.36
10.00	69.35	52.45
11.00	78.65	63.78
12.00	83.60	74.60

[0303]

[0304] 推论：

[0305] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 30% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0306] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0307]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0	0.00
1.00	2.23	1.25
2.00	5.39	1.96
3.00	8.45	3.98
4.00	11.36	4.56
5.00	16.36	7.98
6.00	23.78	10.25
7.00	32.57	16.98
8.00	44.89	25.45
9.00	58.45	38.54
10.00	69.35	48.69
11.00	78.65	59.45
12.00	83.60	70.87

[0308] 推论:

[0309] 在所有的时间点处,与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比,在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0310] 实施例 8

[0311] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D(7 : 3)/滑石(聚合物的 200% w/w)/105% w/w 重量由包衣层获得

[0312] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	247	74
可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	103	31
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1540	

[0314] 过程:

[0315] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® FS 的组合并

使用 200% w/w 的滑石（作为惰性非多孔润滑剂）进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® FS 30 D 干物质的比率是 70% : 30%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0316] 溶出结果：

[0317] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0318]

时间, 小时	药物释放%	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0	0
1.00	2.23	0
2.00	15.39	9.57
3.00	32.45	24.69
4.00	45.23	35.45
5.00	56.78	49.23
6.00	69.78	58.32
7.00	79.12	70.30
8.00	86.21	79.54
9.00	95.23	88.15
10.00	99.69	94.32
11.00	100.00	99.01

[0319] 推论：

[0320] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 30% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0321] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0322]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0	0
1.00	2.23	7.84
2.00	15.39	21.56
3.00	32.45	39.45
4.00	45.23	51.65
5.00	56.78	64.32
6.00	69.78	78.65
7.00	79.12	89.32
8.00	86.21	97.12
9.00	95.23	100.00
10.00	99.69	
11.00	100.00	

[0323] 推论：

[0324] 在所有的时间点处,与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比,在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0325] 实施例 9

[0326] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D(5.5 : 4.5)/滑石(聚合物的 200% w/w)/105% w/w 重量由包衣层获得

[0327] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	193	57.75
可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	158	47.25
润滑剂	滑石	210	210
稀释剂	水, 纯化水	1540	--

[0329] 过程：

[0330] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® FS 的组合并使用 200% w/w 的滑石(作为惰性非多孔润滑剂)进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® FS 30 D 干物质的比率是 55% : 45%。使用普通工艺参数在流化床加工装

置中进行包衣。

[0331] 溶出结果：

[0332] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0333]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.40	7.40
2.00	27.20	27.60
3.00	58.00	48.70
4.00	80.20	65.10
5.00	92.90	85.10
6.00	99.80	98.10
7.00	100.00	100.00

[0334] 推论：

[0335] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 30% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0336] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0337]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.40	8.30
2.00	27.20	25.50
3.00	58.00	46.00
4.00	80.20	66.60
5.00	92.90	87.10
6.00	99.80	98.80
7.00	100.00	100.00

[0338] 推论：

[0339] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性

的。

[0340] 显示 pH 依赖性的溶出研究

[0341] 应证明醇耐受制剂的 pH 依赖性和它们在具有不同 pH 的醇性溶出介质中的耐受性。

[0342] (1) 在 0.1N HCl, USP (pH = 1.2) 中和在其相应的含有 40% v/v 的醇的醇性介质中, 对实施例 9 的制剂分析历时 2 小时。

[0343]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00
0.50	0.00	0.05
0.75	0.10	0.50
1.00	0.20	0.83
1.50	0.40	5.68
2.00	0.50	11.61

[0344] (2) 在 0.01N HCl, USP (pH = 2.0) 中和在其相应的含有 40% v/v 的醇的醇性介质中, 对实施例 9 的制剂分析历时 2 小时。

[0345]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00
0.50	0.01	0.12
0.75	0.25	0.80
1.00	0.30	1.02
1.50	0.45	8.95
2.00	0.60	12.61

[0346] (3) 在 pH 4.5, USP 溶出介质中和在其相应的含有 40% v/v 的醇的醇性介质中, 对实施例 9 的制剂分析历时 2 小时。

[0347]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
0.25	0.00	0.00
0.50	0.00	0.00
0.75	0.00	0.00
1.00	0.01	0.05
1.50	0.02	0.08
2.00	0.03	1.00

[0348] (4) 在 pH 6.8, USP 溶出介质中和在其相应的含有 40% v/v 的醇的醇性介质中, 对实施例 9 的制剂分析历时 12 小时。

[0349]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.10	6.2
2.00	20.32	34.62
3.00	47.89	54.21
4.00	70.32	89.32
5.00	79.35	94.56
6.00	85.78	99.56
7.00	96.45	100.00
8.00	100.00	

[0350] (5) 在 pH 7.4, USP 溶出介质中和在其相应的含有 40% v/v 的醇的醇性介质中, 对实施例 9 的制剂分析历时 12 小时。

[0351]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	2.20	0.98
2.00	35.23	26.56
3.00	65.32	55.24
4.00	88.89	75.32
5.00	95.23	84.45
6.00	99.23	89.14
7.00	100.00	92.87
8.00		96.32
9.00		100.00

[0352] 推论:

[0353] 释放模式证明了包衣小丸被证明是 pH 依赖性的。在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0354] 实施例 10

[0355] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55(7 : 3)/滑石 (聚合物的 125% w/w)/79% w/w 重量由包衣层获得

[0356] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

[0357]

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	247	74
可溶性聚合物	EUDRAGIT® L 30D-55	103	31
润滑剂	滑石	131	131
稀释剂	水, 纯化水	1092	-

[0358] 过程:

[0359] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 和 EUDRAGIT® L 30 D-55 的组合并使用 125% w/w 的滑石 (作为惰性非多孔润滑剂) 进行包衣。EUDRAGIT® NE 30 D 干物质与 EUDRAGIT® L 30D-55 干物质 (= EUDRAGIT® L 100-55) 的比率是 70% : 30%。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0360] 溶出结果:

[0361] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0362]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0	0
1.00	2.23	5.32
2.00	12.35	26.95
3.00	28.54	54.32
4.00	40.23	69.45
5.00	50.36	80.12
6.00	61.32	90.45
7.00	73.56	96.35
8.00	81.57	100.00
9.00	89.47	
10.00	95.98	
11.00	100.00	

[0363] 推论：

[0364] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0365] 实施例 11(本发明)

[0366] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D(7 : 3)/滑石(聚合物的 200% w/w)/165% w/w 重量由包衣层获得

[0367] 用于 300g 核芯的 55% w/w 的包衣悬浮液的配制细节

[0368]

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	385	115.5
可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	165	49.5
润滑剂	滑石	330	330.0
稀释剂	水, 纯化水	2420	-

[0369] 过程：

[0370] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 30D 和 EUDRAGIT® FS 30D 为 7 : 3 的比率的混合物并使用 200% w/w 的滑石(作为润滑剂)进行包衣。使用普通工艺参数在流化床加工装置中进行包衣。

[0371] 溶出结果：

[0372] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 30% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

[0373]

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 30% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.56	0.00
2.00	1.25	3.45
3.00	2.23	4.12
4.00	15.39	20.45
5.00	24.21	32.25
6.00	31.45	42.36
7.00	41.23	52.47
8.00	53.56	67.89
9.00	64.50	78.98
10.00	78.90	89.12
11.00	86.45	95.54
12.00	94.78	99.21
14.00	98.97	
16.00	100.00	

[0374] 推论：

[0375] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 30% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0376] 溶出结果：

[0377] 在磷酸盐缓冲盐水 pH 6.8, EP 中和在相应的含有 40% v/v 醇的醇性介质中的对比释放模式。

时间, 小时	药物释放 %	
	不含 EtOH	含有 40% (v/v) EtOH
0.00	0.00	0.00
1.00	0.56	1.25
2.00	1.25	5.45
3.00	2.23	8.54
4.00	15.39	23.54
5.00	24.21	38.45
6.00	31.45	47.64
7.00	41.23	58.78
8.00	53.56	73.45
9.00	64.50	85.95
10.00	78.90	96.23
11.00	86.45	99.45
12.00	94.78	
13.00	98.97	
14.00	100.00	

[0378]

[0379] 推论：

[0380] 在所有的时间点处, 与在不含醇的溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式相比, 在 40% v/v 的水-醇性溶出介质中进行试验的包衣小丸的释放模式的值是具有耐受性的。

[0381] 实施例 12(比较例)

[0382] EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® FS 30D, 7 : 3/ 润滑剂 : 单硬脂酸甘油酯 (GMS) (聚合物的 50% w/w)/84% w/w 包衣 / 核芯

[0383] 用于 300g 核芯的包衣悬浮液的配制细节

功能	成分	量, g	固体, g
不溶性聚合物	EUDRAGIT® NE 30D	385	115.5
可溶性聚合物	EUDRAGIT® FS 30D	165	49.5
润滑剂	GMS	83	83
乳化剂	土温 80	3.3	3.3
稀释剂	水, 纯化水	1205	-

[0385] 过程：

[0386] 将硫酸吗啡小丸用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 30D 和 EUDRAGIT® FS 30D 为 7 : 3 的比率的混合物并使用 50% w/w 的单硬脂酸甘油酯（作为润滑剂）进行包衣。使用普通工艺参数在流化床加工装置中施加包衣。

[0387] 注释：

[0388] 因为喷嘴阻塞, 使用在包衣悬浮液中的 EUDRAGIT® NE 30D 和 EUDRAGIT® FS 30D 的组合以及 50% w/w 的 GMS 作为润滑剂对负载有药物的小丸进行包衣实际上是不可行的。