



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101330904 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 18

(21) 申请号 200680047490. 4

(22) 申请日 2006. 12. 18

(30) 优先权数据

10-2005-0124386 2005. 12. 16 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 06. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2006/005526 2006. 12. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02007/069874 EN 2007. 06. 21

(73) 专利权人 韩美控股株式会社

地址 韩国首尔市松坡区芳荑洞 45 番地
138-828

(72) 发明人 禹鍾守 金相煜 李鴻基 柳在国

(74) 专利代理机构 北京汇泽知识产权代理有限公司 11228

代理人 张瑾 王黎延

(51) Int. Cl.

A61K 9/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4806359 , 1989. 02. 21, 说明书第 1 — 10 栏.

WO 0141733 A2, 2001. 06. 14, 摘要.

US 4867987 , 1989. 09. 19, 说明书第 1 — 10 栏.

审查员 周英

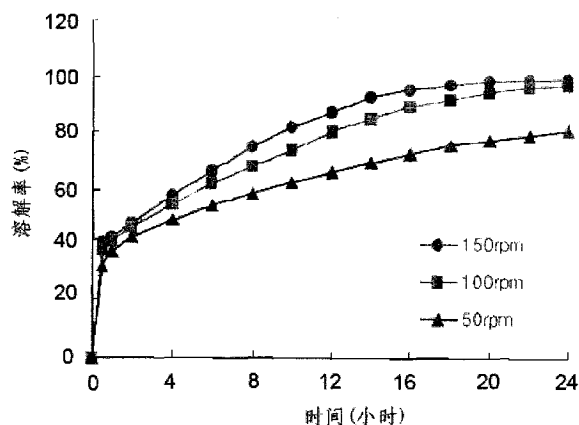
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 4 页

(54) 发明名称

含有低熔点活性成分的固体分散体以及含有它的口服给药片剂

(57) 摘要

含有熔点在 80℃ 或者以下的活性成分和比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂的熔融固体分散体可以方便地压缩成片剂, 而不产生成帽和粘附问题, 并且在口服给药时, 含有所述熔融固体分散体的片剂可以在长时间保持均匀的释放速度。



1. 一种熔融的固体分散体,其含有布洛芬、右布洛芬(S(+)-布洛芬)或其混合物和比表面积在 $20\text{--}400\text{m}^2/\text{g}$ 范围内的轻质无水硅酸。

2. 权利要求1的熔融的固体分散体,其含有重量比为 $1:0.01$ 至 $1:3$ 的布洛芬、右布洛芬(S(+)-布洛芬)或其混合物和轻质无水硅酸。

3. 权利要求1的熔融的固体分散体,其还含有选自糖醇、水溶性聚合物、油性基质及其混合物的压片助剂。

4. 权利要求3的熔融的固体分散体,其含有重量比为 $1:0$ 至 $1:2$ 的布洛芬、右布洛芬(S(+)-布洛芬)或其混合物和压片助剂。

5. 权利要求3的熔融的固体分散体,其中所述糖醇选自木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇及其混合物。

6. 权利要求3的熔融的固体分散体,其中所述水溶性聚合物选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇及其混合物。

7. 权利要求3的熔融的固体分散体,其中所述油性基质选自脂肪酸蔗糖酯、二十二烷酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯及其混合物。

8. 一种口服给药片剂,其含有根据权利要求1-7任意一项的熔融的固体分散体。

9. 权利要求8的口服给药片剂,其是含有熔融的固体分散体和用于缓慢释放布洛芬、右布洛芬(S(+)-布洛芬)或其混合物的控释剂的控释片剂。

10. 权利要求9的口服给药片剂,其还含有药学上可接受的赋形剂。

11. 权利要求10的口服给药片剂,其含有重量比为 $1:0.01\sim 3:0\sim 3$ 的熔融的固体分散体、控释剂和药学上可接受的赋形剂。

12. 权利要求8的口服给药片剂,其是由含有熔融的固体分散体和药学上可接受的赋形剂的快速释放层以及含有熔融的固体分散体和控释剂的控释层组成的多层片剂。

13. 权利要求9或12的口服给药片剂,其中所述控释剂选自分子量在 $10,000\text{--}9,000,000$ 的聚环氧乙烷、分子量在 $1,000\text{--}4,000,000$ 的羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧乙烯聚合物、聚乙烯醇、黄原胶、瓜尔胶、槐豆胶、羧甲基纤维素及其衍生物、甲基纤维素及其衍生物,以及分子量在 $2,000\text{--}2,000,000$ 的聚维酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。

14. 权利要求12的口服给药片剂,其中所述控释层还含有药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求10、12和14任意一项的口服给药片剂,其中所述药学上可接受的赋形剂选自交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、甲基丙烯酸钙-二乙烯基苯共聚物、聚乙烯醇、乳糖、微晶纤维素和纤维素衍生物、淀粉及其衍生物、环糊精和糊精衍生物、预胶化淀粉及其衍生物、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、硬脂酰富马酸钠以及氢化蓖麻油。

16. 权利要求12的口服给药片剂,其中所述快速释放层含有重量比为 $1:0.05$ 至 $1:3$ 的熔融的固体分散体和药学上可接受的赋形剂。

17. 权利要求14的口服给药片剂,其中所述控释层含有重量比为 $1:0.01\sim 3:0\sim 3$ 的熔融的固体分散体、控释剂和药学上可接受的赋形剂。

18. 一种用于制备权利要求8的口服给药片剂的方法,所述方法包括:

(a) 加热熔化布洛芬、右布洛芬(S(+)-布洛芬)或其混合物并向其中加入比表面积在 $20\text{--}400\text{m}^2/\text{g}$ 范围内的轻质无水硅酸以得到均匀的熔融固体分散体;

(b) 将步骤 (a) 中得到的熔融的固体分散体冷却、干燥并粉碎以得到颗粒 ;和

(c) 向在步骤 (b) 得到的颗粒中加入控释剂或药学上可接受的赋形剂并将所得混合物压缩成片剂。

19. 权利要求 18 的方法,所述方法在步骤 (a) 中轻质无水硅酸的加入期间,还包括加入选自糖醇、水溶性聚合物、油性基质及其混合物的压片助剂的步骤。

含有低熔点活性成分的固体分散体以及含有它的口服给药片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有低熔点活性成分的压缩制片的熔融固体分散体,以及含有它的口服给药片剂。

背景技术

[0002] 低熔点的非甾体抗炎药例如,布洛芬或右布洛芬(S(+)-布洛芬),特别是在药物含量高时,会由于压缩制片期间产生的热而熔化,导致成帽和粘附问题。为防止这样的问题,必需使用较高含量的赋形剂,但在这种情况下,必须增加剂量单位以达到活性成分的有效血浆浓度。

[0003] 因此,现已报道了许多用于将此类低熔点活性成分有效地压缩成片剂的方法。例如,WO 92/020334 和 DE 3,922,441 公开了含有布洛芬或右布洛芬盐的药物组合物,以及 WO 93/004676 公开了含有使用包含布洛芬或其盐的悬浮液的布洛芬块、淀粉、表面活性剂、水和溶剂的药物组合物。

[0004] WO 95/001781 公开了用于制备双层片剂的方法,所述双层片剂由快速释放层和控释层组成,其中快速释放层含有布洛芬、玉米淀粉、交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉、硬脂酸镁,而控释层含有布洛芬、甘露糖醇、羟丙基甲基纤维素、滑石粉、硬脂酸镁和胶态二氧化硅。

[0005] 然而,上述方法不能完全令人满意地解决在压缩制片过程中发生的成帽和粘附问题。

发明内容

[0006] 因此,本发明的一个目的是提供一种含有低熔点的活性成分的熔融固体分散体,其可被容易地压缩成片剂。

[0007] 本发明的另一目的是提供含有相同成分的口服给药片剂,所述片剂能够在长时间内保持药物的均匀释放。

[0008] 又一目的是提供用于制备所述片剂的方法。

[0009] 根据本发明的一个方面,在此提供一种熔融的固体分散体,其含有熔点在 80℃ 或者以下的活性成分和比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂。

[0010] 根据本发明的一个方面,在此提供含有熔融的固体分散体的口服给药控释片剂。

[0011] 根据本发明的另一方面,在此提供一种用于口服给药的多层片剂,所述多层片剂由含有熔融的固体分散体的快速释放层和控释层组成。

[0012] 根据本发明的又一方面,在此提供一种用于制备口服给药片剂的方法,所述方法包括:

[0013] (a) 加热熔化熔点在 80℃ 或者以下的活性成分并向其中加入比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂以得到均匀的熔融固体分散体;

- [0014] (b) 将步骤 (a) 中得到的熔融的固体分散体冷却、干燥并粉碎以得到颗粒 ; 和
- [0015] (c) 向在步骤 (b) 得到的颗粒中加入控释剂或药学上可接受的赋形剂并将所得混合物压缩成片剂。

附图说明

- [0016] 图 1 : 本发明实施例 6-10 中制备的快速释放片剂的体外溶解曲线 ;
- [0017] 图 2 : 本发明实施例 11 中制备的控释片剂以及本发明实施例 12 和 13 中制备的由快速释放层和控释层组成的双层片剂的体外溶解曲线 ;
- [0018] 图 3 : 本发明实施例 12 中制备的片剂按桨片旋转速度的体外溶解曲线变化 ;
- [0019] 图 4 : 本发明实施例 14-16 中制备的由快速释放层和控释层组成的双层片剂的体外溶解曲线 ; 和
- [0020] 图 5 : 本发明实施例 16 中制备的片剂按桨片旋转速度的体外溶解曲线变化。

具体实施方式

[0021] 本发明的口服给药片剂包括含有熔融的固体分散体 (包含活性成分和控释剂) 的控释片剂、含有熔融的固体分散体和药学上可接受的赋形剂的快速释放片剂, 以及具有用控释片剂的成分形成的控释层和用快速释放片剂的成分形成的快速释放层的口服给药多层片剂。

[0022] 本发明片剂的各成分详细描述如下 :

[0023] < 熔融的固体分散体 >

[0024] 本发明的熔融固体分散体含有熔点在 80℃ 或者以下的活性成分和一种或多种比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂。所述熔融固体分散体还可包含选自糖醇、水溶性聚合物、油性基质及其混合物的压片助剂。所述活性成分 : 药学上可接受的吸收剂 : 压片助剂优选在 1 : 0.01 ~ 3 : 1 ~ 2。

[0025] (1) 活性成分

[0026] 在本发明中, 在熔融的固体分散体中使用的活性成分具有 80℃ 或者以下的熔点, 优选 50-80℃, 并且所述活性成分的代表性例子包括布洛芬 (熔点 : 75-77℃)、右布洛芬 (熔点 : 50-54℃) 或其混合物, 它们是用于治疗类风湿性关节炎的非甾体抗炎药。

[0027] (2) 药学上可接受的吸收剂

[0028] 在本发明中, 在熔融的固体分散体中使用的药学上可接受的吸收剂可使用任何常规的用于制药领域的吸收剂, 并且所述吸收剂的代表性例子包括轻质无水硅酸、铝碳酸镁、硅酸铝镁、氢氧化铝、硅酸铝、甲硅酸镁铝、膨润土、乳糖、糊精、淀粉、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、精细分开的交联聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。

[0029] 特别地, 为了避免例如由于压缩制片期间产生的热而使活性成分热熔化所产生的成帽和粘附问题, 可以使用比表面积在 20-400m²/g, 优选 100-300m²/g, 更优选 150-250m²/g 的药学上可接受的吸收剂。当药学上可接受的吸收剂的比表面积的范围低于下限时, 所述成帽和粘附问题仍然存在。根据本发明, 活性成分和吸收剂的重量比可在 1 : 0.01 ~ 3, 优选 1 : 0.1 ~ 2。所述吸收剂可以在加热熔化活性成分之后加入。

[0030] (3) 压片助剂(糖醇、水溶性聚合物、油性基质或其混合物)

[0031] 为了在研磨后便于制粒以及通过减少熔化凝固来增加颗粒在压缩中的结合效率,本发明的熔融的固体分散体还可以含有选自糖醇、水溶性聚合物、油性基质及其混合物的压片助剂。所述活性成分的重量比:压片助剂优选在 1:0~2。

[0032] 用于本发明的糖醇的代表性例子包括木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇及其混合物,水溶性聚合物的代表性例子包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇及其混合物,以及油性基质的代表性例子包括脂肪酸蔗糖酯、二十二烷酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯及其混合物。

[0033] 根据本发明的熔融的固体分散体可以使用任何常规的混合机来制备,优选通用混合机或热-熔挤压机。

[0034] 用通用混合机或热-熔挤压机制备熔融固体分散体的方法详细描述如下:

[0035] (a) 使用通用混合机制备熔融的固体分散体

[0036] 将活性成分加入到在 60℃-100℃预热的通用混合机中并加热熔化,随后混合均匀。将比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂加入到熔化的药物中并将混合物搅拌 20-60 分钟以得到均匀的分散体。此时,还可以将诸如糖醇、水溶性聚合物、油性基质的压片助剂加入所述分散体。关闭加热器后,在室温下搅拌分散体,然后收集得到的团块并用冷风干燥以得到含有活性成分的熔融的固体分散体。将如此得到的熔融固体分散体用高速研磨机研磨并使所得颗粒通过 No. 14 目筛(1410 μm)至 No. 20 目筛(850 μm),优选 20 目筛(850 μm)过滤以得到熔融的固体分散体。

[0037] (b) 使用热-熔化挤压机制备熔融的固体分散体

[0038] 将活性成分和比表面积在 20-400m²/g 范围内的药学上可接受的吸收剂均匀混合,并将放在加料斗中的混合物在热压螺旋室中加热熔化,随后挤压出熔化物。得到的团块用捏和机-混合机均匀混合,并将混合物通过筛网过滤以得到具有均匀大小的熔融的固体分散体。

[0039] 在本方法中,活性成分的受热时间长度缩短,并且可以得到具有均匀大小分布的熔融固体分散体。因此,通过缩短单个过程所消耗的时间可以生产出具有均匀大小分布的熔融的固体分散体,所述单个过程通过顺序进行活性成分的加入、熔化和过筛来进行。

[0040] <含有熔融的固体分散体的片剂>

[0041] 诸如,控释片剂、快速释放片剂和多层片剂的各种类型的片剂可以通过将药学上可接受的赋形剂任选地加入所述熔融固体分散体,并且在不使用冷却器的情况下压缩成片剂来制备。压缩的片剂优选具有 4-16kp,优选 8-12kp 的硬度。

[0042] (A) 控释片剂

[0043] 控释片剂含有上述提到的熔融固体分散体和控释剂以及还可以含有药学上可接受的赋形剂。熔融固体分散体:控释剂:药学上可接受的赋形剂的重量比在 1:0.01~3:0~3,并且优选在 1:0.05~2:0.01~2。

[0044] (A-1) 控释剂

[0045] 用于保持长时间的均匀释放速度的控释剂可以选自分子量在 10,000-9,000,000 的聚环氧乙烷、分子量在 1,000-4,000,000 的羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧乙烯聚合物、聚乙烯醇、黄原胶、瓜尔胶、槐豆胶、羧甲基纤维素及其衍生物、甲基纤维素及其衍生

物,以及分子量在 2,000-2,000,000 的聚维酮-聚乙酸乙烯酯共聚物。根据本发明,熔融的固体分散体:控释剂的重量比可以在 1 : 0.01 ~ 3 范围内,并且优选在 1 : 0.05 ~ 2。

[0046] (A-2) 药学上可接受的赋形剂

[0047] 在本发明中,为了保持片剂的适宜硬度和剂型,控释片剂还可以包含药学上可接受的赋形剂。

[0048] 在本发明中使用的药学上可接受的赋形剂可以使用任何常规的用于制药领域的赋形剂,并且所述药学上可接受的赋形剂的代表性例子包括交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、甲基丙烯酸钙-二乙烯基苯共聚物、聚乙烯醇、乳糖、微晶纤维素和纤维素衍生物、淀粉及其衍生物、环糊精和糊精衍生物、预胶化淀粉及其衍生物、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、硬脂酰富马酸钠、滑石粉和氢化蓖麻油。

[0049] 根据本发明,熔融的固体分散体:药学上可接受的赋形剂的重量比可以在 1 : 0 ~ 3,并且优选在 1 : 0.01 ~ 2。

[0050] (B) 快速释放片剂

[0051] 在本发明中,快速释放片剂含有上述提到的熔融固体分散体和上述提到的用于控释片剂的药学上可接受的赋形剂。熔融的固体分散体:药学上可接受的赋形剂的重量比可以在 1 : 0.05 ~ 3,并且优选在 1 : 0.1 ~ 2。

[0052] (C) 多层片剂

[0053] 根据本发明的多层片剂可以通过用控释片剂的成分形成控释层和通过用快速释放片剂的成分形成快速释放层来制备以控制活性成分的释放。

[0054] 由快速释放片剂和控释层组成的双层片剂可以通过将用于快速释放层的成分经过第一压片步骤,在其上沉积用于控释层的成分,并将得到的混合物经过第二压片步骤来制备。控释层的压片过程不总是必须在快速控释层压片之后进行的。可以先进行控释层的压片,然后再向其添加快速释放层的颗粒,随后进行压片。而且快速释放层和控释层可以按顺序或反向地填充,在同一步骤中压缩成片剂。

[0055] 本发明的多层片剂也可以按由快速释放层和控释层组成的三层片剂来制备。

[0056] 当根据本发明的由含有相同活性成分的快速释放层和控释层组成的片剂经过体外释放试验时,所述体外释放试验根据 100rpm 的桨式方法(韩国药典,第 8 版,体外溶解试验的第二种方法),使用 900mL 人工胃液(韩国药典,第 8 版,崩解试验的第二种溶液),快速释放层的活性成分优选在开始试验后的大约 1 小时内释放 85% 以上,而控释层的活性成分循序释放,优选在开始试验后的大约 1 小时内释放 1-30% 的量,在开始试验后的大约 5 小时内释放 30-70% 的量,以及在开始试验后的大约 12 小时内释放 85% 以上的量。

[0057] 控释层或控释片剂中活性成分的释放时间跨度可以通过控制在控释层中使用的赋形剂的种类和数量来延长。在根据上述方法进行体外溶解试验时,多层片剂中快速释放层的活性成分释放出来,优选在开始试验后 1 小时内释放相当于 1-30% 的量,在开始试验后 6 小时内释放 30-70% 的量,在开始试验后 12 小时内释放 60-90% 的量,在开始试验后 24 小时内释放 80% 以上的量。

[0058] 快速释放的活性成分使血浆药物浓度迅速达到有效的治疗浓度,而缓慢释放的活性成分可以在预定时间内保持有效的血浆药物浓度。因此,根据本发明的药学上有用的片剂可以容易地制备,而不会被例如在压片期间的成帽和粘附问题所阻碍,并且可以在大规

模生产过程中有效地实施。

[0059] 下列实施例用来进一步举例说明本发明,但不限制本发明的范围。

[0060] 实施例

[0061] < 熔融的固体分散体的制备 >

[0062] 实施例 1

[0063] 将 300g 右布洛芬加入预热至 60℃ 的通用混合机 (VERSATILE MIXER(250DM-rrs), DALTON) 并熔化,随后混合均匀。向其中缓慢地加入 60g 比表面积为 $200 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$ 的轻质无水硅酸并将混合物搅拌 45 分钟以得到均匀分散体 (见表 1)。将得到的分散体冷却至室温,同时进行搅拌以得到固体右布洛芬分散体团块。得到的团块用冷风 (30℃) 用大约 2 小时冷却至室温,然后将得到的产物用高速研磨机研磨。得到的颗粒通过 No. 20 目筛 ($850 \mu\text{m}$) 过滤以得到熔融的固体分散体。

[0064] 实施例 2

[0065] 除了使用 110g 比表面积为 $200 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$ 的轻质无水硅酸以外,通过重复实施例 1 的步骤来制备熔融的固体分散体。

[0066] 实施例 3

[0067] 除了使用 110g 比表面积为 $300 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$ 的轻质无水硅酸以外,通过重复实施例 1 的步骤来制备熔融的固体分散体。

[0068] 实施例 4

[0069] 除了将 300g 右布洛芬和 50g 木糖醇加入到预热至 95℃ 的通用混合机中并熔化之外,通过重复实施例 1 的步骤来制备熔融的固体分散体。向其中缓慢地加入 60g 比表面积为 $200 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$ 的轻质无水硅酸并将混合物搅拌 45 分钟以得到均匀的分散体。

[0070] 实施例 5

[0071] 除了使用 20g 羟丙基甲基纤维素代替 50g 木糖醇之外,通过重复实施例 4 的步骤来制备熔融的固体分散体。

[0072] 表 1

[0073]

成分	实施例 1 (g)	实施例 2 (g)	实施例 3 (g)	实施例 4 (g)	实施例 5 (g)
右布洛芬	300	300	300	300	300
轻质无水硅酸 ($200 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$)	60	110	—	60	60
轻质无水硅酸 ($200 \pm 25 \text{m}^2/\text{g}$)	—	—	110	—	—
木糖醇	—	—	—	50	—

羟丙基甲基纤维素	-	-	-	-	20
总计	360	410	410	410	380

[0074] < 快速释放片剂的制备 >

[0075] 实施例 6

[0076] 按照表 2 中列举的组分, 将 205mg 在实施例 3 中得到的熔融固体分散体 (右布洛芬的量 : 每片 150 毫克)、10mg 乳酸、49.7mg 微晶纤维素、3.8mg 交联的羧甲基纤维素钠和 5.1mg 作为药学上可接受的赋形剂的轻质无水硅酸在一起混合 60 分钟并且向其中加入 11.4mg 作为润滑剂的滑石粉。将得到的混合物搅拌 5 分钟并压缩至硬度为大约 8-12kp 以得到矩形的快速释放片剂。

[0077] 实施例 7-10

[0078] 使用表 2 中所列组分, 通过重复实施例 6 的步骤来制备熔融的固体分散体。

[0079] 表 2

[0080]

成分		实施例 6 (mg)	实施例 7 (mg)	实施例 8 (mg)	实施例 9 (mg)	实施例 10 (mg)
熔融 的固 体分 散体 (右 布洛 芬的 量)	实施例 2	—	205.0 (150)	136.7 (100)	—	—
	实施例 3	205.0 (150)	—	—	—	—
	实施例 4	—	—	—	683.3 (500)	—
	实施例 5	—	—	—	—	380 (300)
赋形 剂	乳糖	10	—	6.7	33.4	—
	Ludipress [®] (BASF)	—	—	—	—	95.0
	微晶纤维 素	49.7	—	33.1	165.8	—
	羟丙基纤 维素	—	3.8	—	—	—

[0081]

	Micro Shellac® 100 (MEGLE)	—	132	—	—	—
	交联的羧 甲基纤维 素钠	3.8	36.2	2.5	12.5	20
	轻质无水 硅酸	5.1	—	3.4	—	—
润滑 剂	硬脂酸镁	—	3.6	—	5.8	5
	滑石粉	11.4	—	7.6	24.2	—
总计		285	380.6	190	925	500

[0082] 试验实施例 1 :快速释放片剂的体外溶解试验

[0083] 对实施例 6-10 中制备的快速释放片剂进行根据韩国食品药品管理机构 (KFDA) 和口服给药片剂释放指南的体外溶解试验,并在以下条件下分析释放曲线。

[0084] <溶解试验方法>

[0085] 试样 :在实施例 6-10 中制备的快速释放片剂

[0086] 试验溶液 :在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8 人工胃液, 900mL, 37±0.5℃

[0087] 溶解方法 :在韩国药典中描述的溶解试验方法 (桨式方法), 旋转速度 :50rpm

[0088] 表 3

[0089]

溶解时间 (分钟)	溶解率 (%)				
	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10

[0090]

5	53.5±4.0	62.8±2.9	60.5±1.5	59.0±8.1	66.7±2.6
10	69.9±5.5	85.9±1.3	80.6±3.7	76.8±1.7	89.1±2.7

15	79.1±4.8	93.7±0.6	93.5±2.1	91.6±0.5	94.9±1.1
30	94.7±2.1	96.2±0.6	98.5±1.0	95.6±4.9	95.6±1.9
45	100.0± 0.3	98.9±0.1	99.8±1.0	100.8± 1.4	96.6±2.2
60	101.1± 0.7	98.8±0.1	100.5± 0.5	101.2± 2.4	97.6±1.4

[0091] 如从表 3 和图 1 可以看出,在实施例 6-10 中制备的各快速释放片剂表现出快速药物释放曲线(在药物开始释放后的 30 分钟内释放出 85%以上),并且因此,本发明的含有本发明熔融固体分散体作为活性成分的快速释放片剂提供快速治疗效果。

[0092] 实施例 11:控释片剂的制备

[0093] 除了使用表 4 中所列举的熔融固体分散体、控释剂和润滑剂之外,通过重复实施例 6 的步骤来制备控释片剂。

[0094] 表 4

[0095]

成分		实施例 11
熔融的固体分散体 (右布洛芬的量)	实施例 5	231.8 (183.0mg)
控释剂	羟丙基甲基纤维素 2208, 4000SR	35.0
	磷酸一氢钙	74.2
	黄原胶	28.0
	槐豆胶	7.0
	Micro Shellac® 100	30.0
	轻质无水硅酸	24.0
润滑剂	硬脂酸镁	4.8
总计		434.8

[0096] 试验实施例 2 :控释片剂的体外溶解试验

[0097] 在以下条件下对在实施例 11 中制备的控释片剂进行体外溶解试验,结果在表 5 和图 2 中显示。

[0098] < 溶解试验方法 >

[0099] 试样 :在实施例 11 中制备的控释片剂

[0100] 试验溶液 :在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8 人工胃液, 900mL, $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0101] 溶解方法 :在韩国药典中描述的溶解试验方法 (桨式方法), 旋转速度 :100rpm

[0102] 表 5

[0103]

溶解时间 (小时)	溶解率 (%)
0.5	9.2 ± 1.2
1	16.5 ± 1.1
2	28.0 ± 1.1
4	44.3 ± 0.7
6	59.6 ± 1.1
8	72.0 ± 0.8
10	82.6 ± 2.4
12	93.9 ± 2.6

[0104] 如在表 5 和图 2 中看出,在实施例 11 中制备的控释片剂缓慢地释放控释部分的活性成分达 12 小时。

[0105] 实施例 12 和 13 :由快速释放层和控释层组成的双层片剂 (1) 的制备

[0106] 将表 6 中所列的组分混合在一起并将混合物进行第一压片步骤至大约 2-3kp 的硬度,然后在其上沉积控释层并将得到的材料进行第二压片步骤至大约 8-12kp 的硬度以得到双层片剂。

[0107] 表 6

[0108]

成分		实施例12 (mg)	实施例13 (mg)	
快速释放层	实施例7得到的混合物 (右布洛芬: 150.0 mg)	365.6	—	
	实施例8得到的混合物 (右布洛芬: 100.0 mg)	—	190.0	
控制释放层	熔融的固体分散体 (右布洛芬的量)	实施例2 478.3 (350.0mg)	239.2 (175.0mg)	
	控释剂	聚环氧乙烷 (分子量: 5,000,000)	23.3	37.5
		磷酸一氢钙	76.1	36.2
		羟丙基纤维素	9.0	5.5
	润滑剂	硬脂酸镁	9.0	—
		滑石粉	—	13.3
总计		961.3	521.7	

[0109] 试验实施例3:双层片剂(1)的体外溶解试验

[0110] 在以下条件下使用在实施例12和13中制备的双层片剂进行体外溶解试验,结果显示在表7和图2中。

[0111] <溶解试验方法>

[0112] 试样:在实施例12和13中制备的双层片剂

[0113] 试验溶液:在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8人工胃液, 900mL, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

[0114] 溶解方法:在韩国药典中描述的溶解试验方法(桨式方法), 旋转速度:100rpm

[0115] 表7

[0116]

溶解时间 (小时)	溶解率 (%)	
	实施例 12	实施例 13
0.5	28.6 ± 1.5	36.5 ± 2.8
1	35.7 ± 1.1	43.1 ± 2.4
2	40.5 ± 1.0	50.1 ± 2.2
4	53.0 ± 0.2	61.7 ± 2.2
6	66.1 ± 1.7	73.4 ± 2.0
8	78.2 ± 2.6	83.7 ± 0.9
10	87.1 ± 2.8	91.8 ± 1.1
12	93.4 ± 2.4	99.1 ± 0.2

[0117] 如在表 7 和图 2 中可以看出,在实施例 12 和 13 中制备的各双层片剂显示出释放快速释放部分的所有活性成分,这与活性成分的数量无关,此后控释部分的活性成分缓慢地释放 12 小时。

[0118] 试验实施例 4:双层片剂 (1) 按旋转数的体外溶解试验

[0119] 在以下条件下使用在实施例 12 中制备的双层片剂进行体外溶解试验,结果显示在表 8 和图 3 中。

[0120] < 溶解试验方法 >

[0121] 试样:在实施例 12 中制备的双层片剂

[0122] 试验溶液:在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8 人工胃液, 900mL, $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0123] 溶解方法:在韩国药典中描述的溶解试验方法 (桨式方法), 旋转速度:50、100 和 150rpm

[0124] 表 8

[0125]

溶解时间 (小时)	溶解率 (%)		
转数/分钟 (rpm)	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0.5	23.4±0.9	28.6±1.5	30.6±0.3
1	28.8±0.9	35.7±1.1	36.2±0.9
2	35.6±0.2	40.5±1.0	43.1±2.0
4	44.9±1.0	53.0±0.2	54.0±0.4
6	54.9±2.3	66.1±1.7	67.4±0.3
8	62.4±2.6	78.2±2.6	80.2±0.3
10	69.0±2.7	87.1±2.8	89.6±0.2
12	74.4±3.4	93.4±2.4	97.5±0.3

[0126] 如从表 8 和图 3 可以看出,所述片剂在初始 1 小时内快速释放药物以提供即时的治疗效果,这与旋转速度无关,此后片剂表现出适于保持连续治疗效果的稳定的药物释放曲线。

[0127] 实施例 14-16 :双层片剂 (2) 的制备

[0128] 将表 9 中所列的组分进行第一压片步骤至大约 2-3kp 的硬度,然后在其上沉积快速控释层,然后将得到的材料进行第二压片步骤至大约 8-12kp 的硬度以得到双层片剂。

[0129] 表 9

[0130]

			实施例 14(mg)	实施例 15(mg)	实施例 16(mg)
快速释放层	实施例 8 得到的混合物 (右布洛芬: 100.0 mg)		190.0	190.0	190.0
控制释放层	熔融的固体 分散体 (右 布洛芬的 量)	实施例 2 (175.0 mg)	239.2	239.2	239.2
	控释剂	聚环氧乙烷 (分子量: 5,000,000)	52.0	73.5	37.5
		黄原胶	—	—	11.0
		槐豆胶	—	—	3.5
		磷酸一氢钙	36.2	36.2	36.2
		羟丙基纤维 素	5.5	5.5	5.5
	润滑剂	滑石粉	13.3	13.3	13.3
总计			536.2	557.7	536.2

[0131] 试验实施例 5 : 双层片剂 (2) 的体外溶解试验

[0132] 在以下条件下使用在实施例 14-16 中制备的双层片剂进行体外溶解试验, 结果显示在表 10 和图 4 中。

[0133] < 溶解试验方法 >

[0134] 试样 : 在实施例 14 和 16 中制备的双层片剂

[0135] 试验溶液 : 在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8 人工胃液, 900mL, 37 ± 0.5℃

[0136] 溶解方法 : 在韩国药典中描述的溶解试验方法 (桨式方法), 旋转速度 : 100rpm

[0137] 表 10

[0138]

溶解时间 (小时)	溶解率 (%)		
	实施例 14	实施例 15	实施例 16
0.5	41.5 ± 1.6	39.9 ± 0.4	39.0 ± 0.4
1	44.8 ± 1.8	42.7 ± 0.6	42.1 ± 0.6
2	50.4 ± 1.9	46.6 ± 0.1	46.6 ± 0.7
4	62.6 ± 3.2	55.3 ± 1.1	54.8 ± 0.6
6	75.7 ± 5.6	65.4 ± 2.8	62.5 ± 0.7
8	87.2 ± 7.1	73.1 ± 3.7	68.5 ± 0.5
10	96.5 ± 5.1	80.6 ± 4.0	74.0 ± 0.1
12	100.2 ± 2.6	87.0 ± 3.6	80.5 ± 1.8
14	100.7 ± 2.1	92.5 ± 2.8	85.3 ± 1.9
16	100.9 ± 2.2	96.3 ± 2.0	89.7 ± 1.2
18	100.7 ± 2.0	98.6 ± 1.3	92.4 ± 0.8
20	100.5 ± 1.0	99.5 ± 0.5	95.0 ± 0.5
22	100.5 ± 1.9	99.9 ± 1.1	96.8 ± 1.2
24	100.6 ± 1.5	100.5 ± 0.9	97.5 ± 0.9

[0139] 如从表 10 和图 4 中可以看出,在 1 小时内释放出快速释放层中的所有活性成分,这与活性成分的量无关,此后片剂连续释放活性成分达 12-24 小时。

[0140] 试验实施例 6 :双层片剂 (2) 按旋转数的体外溶解试验

[0141] 在以下条件下使用在实施例 16 中制备的双层片剂进行体外溶解试验,结果显示在表 11 和图 5 中。

[0142] < 溶解试验方法 >

[0143] 试样 :在实施例 16 中制备的双层片剂

[0144] 试验溶液 :在韩国药典中描述的崩解试验的第二种方法, pH 6.8 人工胃液, 900mL, 37 ± 0.5℃

[0145] 溶解方法 :在韩国药典中描述的溶解试验方法 (桨式方法), 旋转速度 :50、100 和 150rpm

[0146] 表 11

[0147]

溶解时间 (小时)	溶解率 (%)		
转数/分钟 (rpm)	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0.5	32.9 ± 0.3	39.0 ± 0.4	41.6 ± 0.2
1	38.1 ± 1.4	42.1 ± 0.6	43.5 ± 0.5
2	43.4 ± 2.2	46.6 ± 0.7	48.5 ± 0.4
4	49.5 ± 2.7	54.8 ± 0.6	57.9 ± 1.9
6	54.5 ± 2.6	62.5 ± 0.7	66.7 ± 2.7
8	58.8 ± 2.8	68.5 ± 0.5	75.3 ± 3.8
10	62.7 ± 2.8	74.0 ± 0.1	82.4 ± 3.9
12	66.1 ± 2.8	80.5 ± 1.8	87.7 ± 4.1
14	69.6 ± 2.9	85.3 ± 1.9	93.0 ± 3.2
16	72.8 ± 2.9	89.7 ± 1.2	95.7 ± 2.4
18	75.6 ± 2.7	92.4 ± 0.8	97.3 ± 2.1
20	77.6 ± 1.5	95.0 ± 0.5	98.9 ± 1.1
22	79.2 ± 2.1	96.8 ± 1.2	99.2 ± 1.5
24	81.1 ± 0.9	97.5 ± 0.9	99.8 ± 0.5

[0148] 如从表 11 和图 5 中可以看出,所述片剂在初始 1 小时内快速释放药物以提供快速治疗效果,随后表现出适于连续保持治疗效果的稳定的药物释放曲线。

[0149] 因此,如溶解试验的结果所示,快速释放部分的活性成分在初始 1 小时内快速释放以达到其有效血药浓度,发挥快速的治疗效果。控释部分的活性成分缓慢释放 12-24 小时,由此将有效血药浓度在所需的时间内保持在持续水平。

[0150] 虽然已经描述和举例说明了本发明的实施方案,但是显然可以做出不脱离本发明精神的各种改变和修饰,本发明将仅由所附的权利要求的范围来限制。

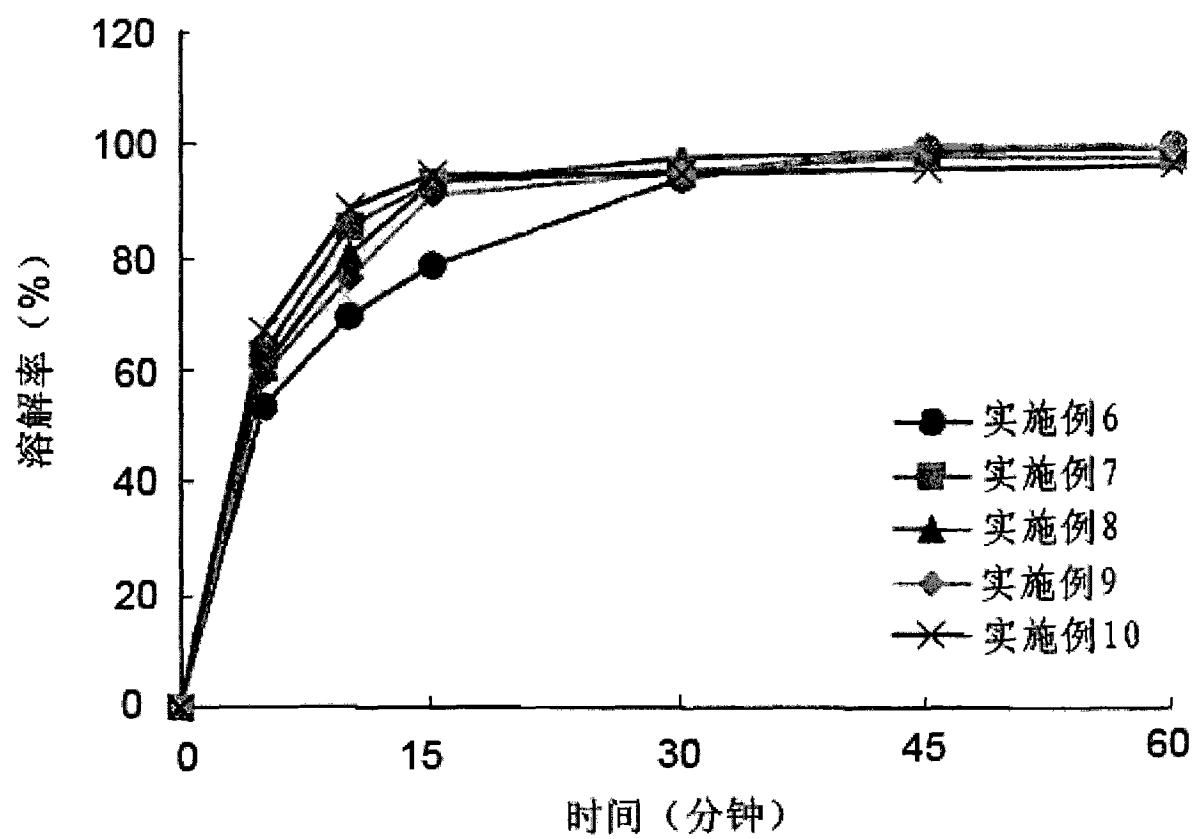


图 1

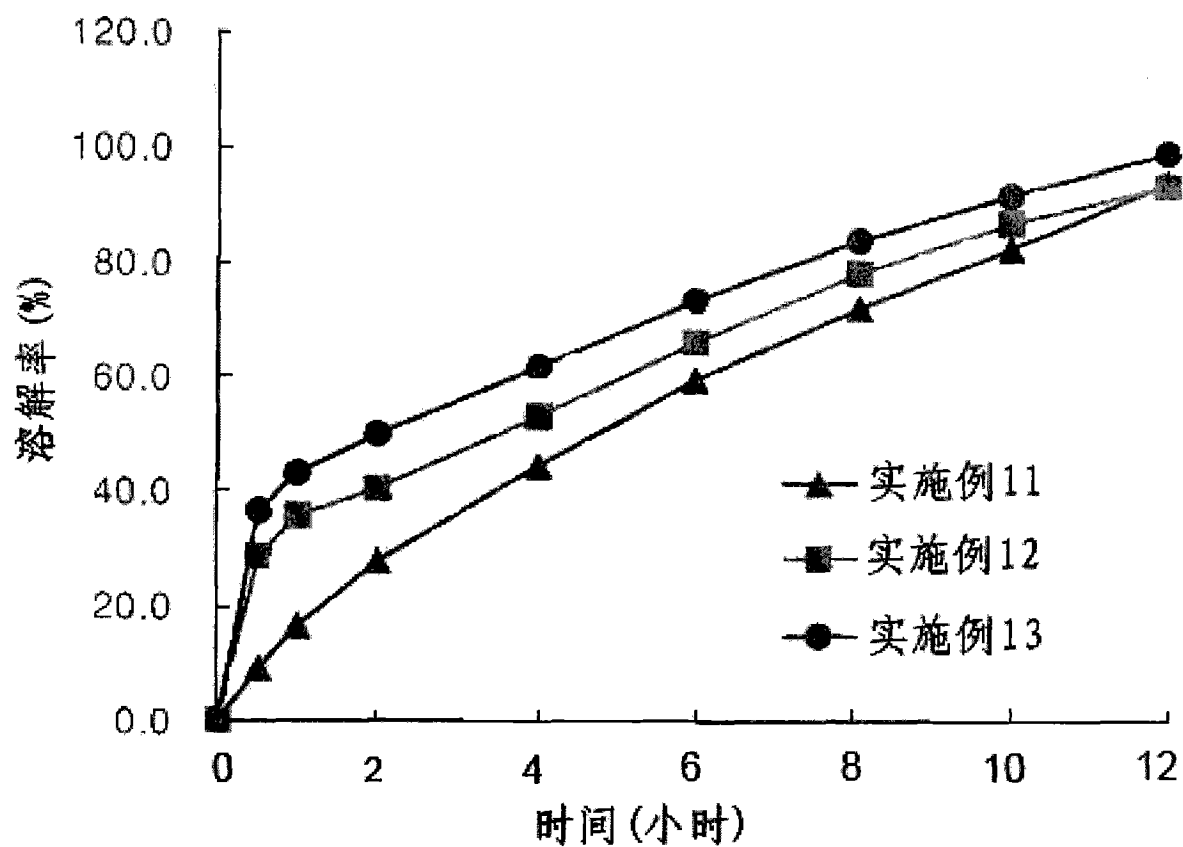


图 2

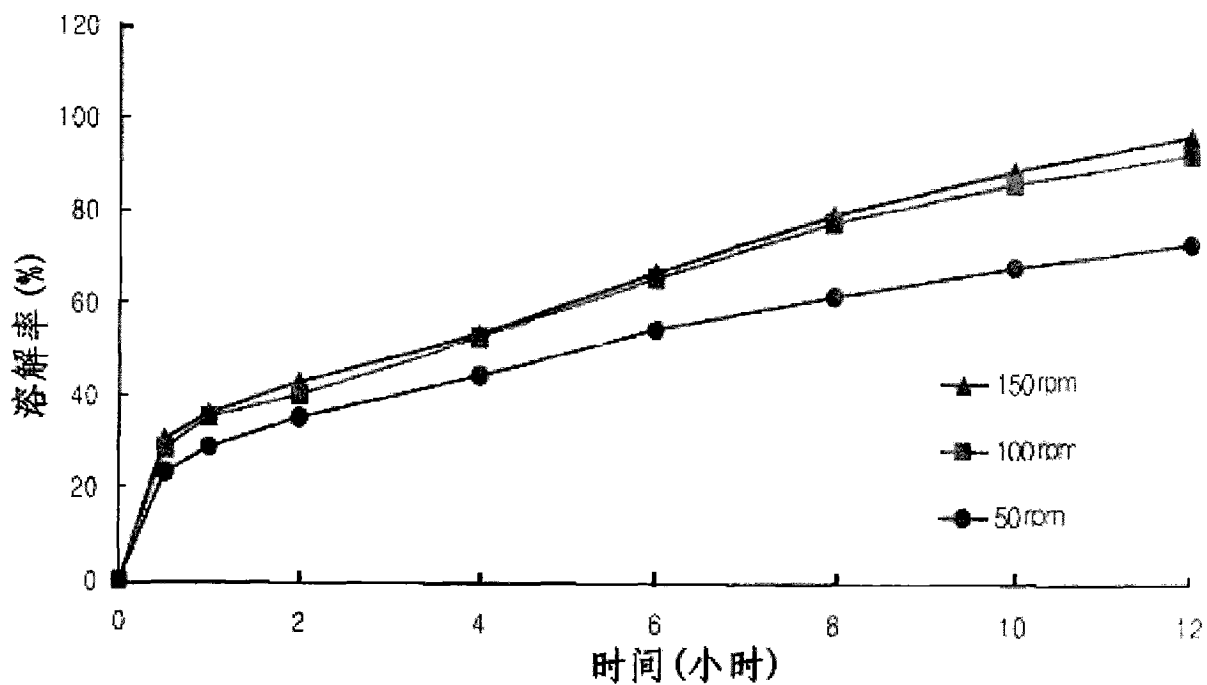


图 3

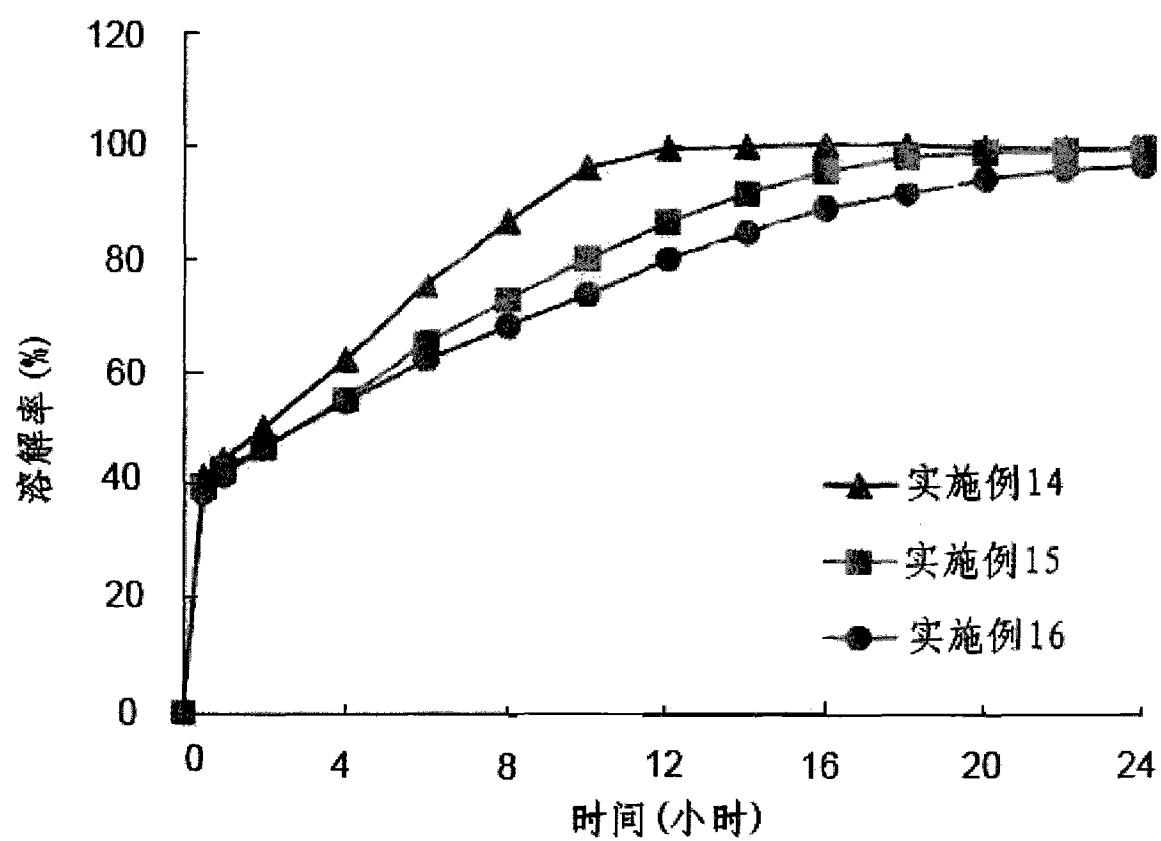


图 4

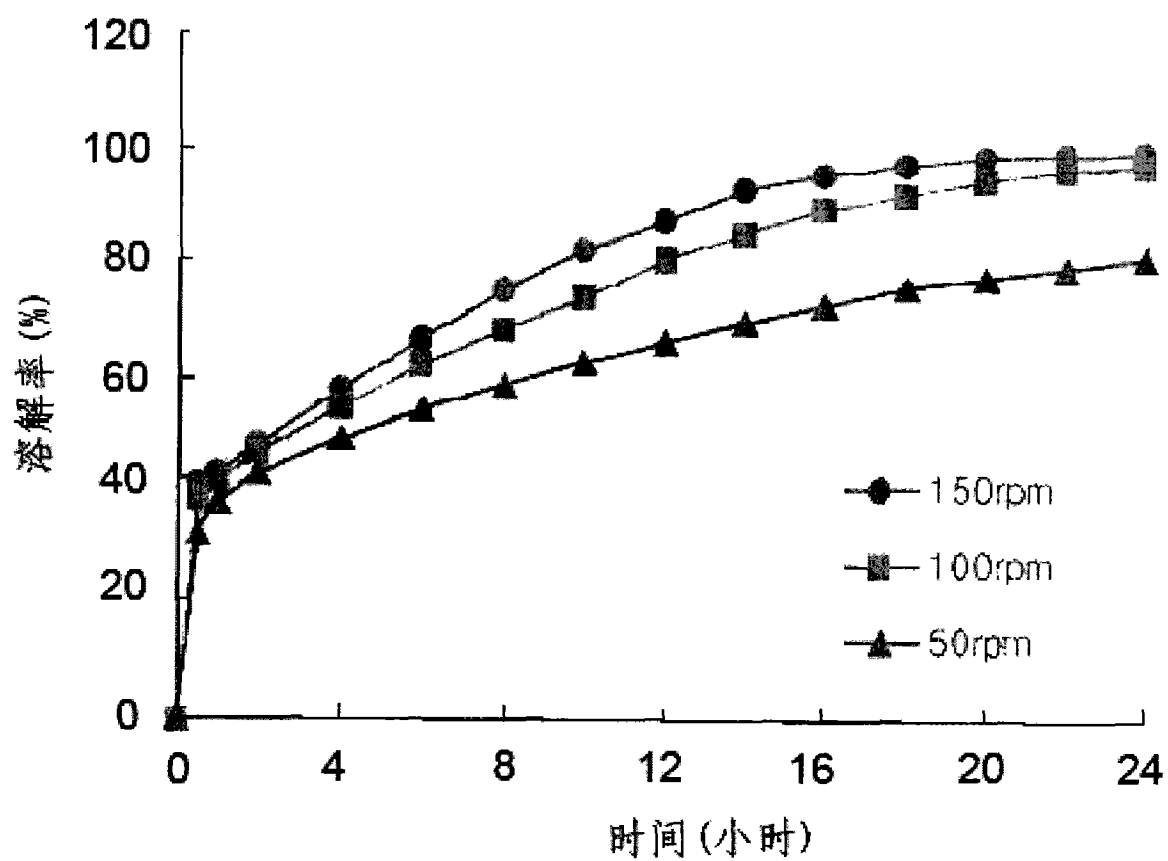


图 5