

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02828669.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1301706C

[22] 申请日 2002.3.22 [21] 申请号 02828669.3

[30] 优先权

[32] 2002. 1. 30 [33] IN [31] 96/DEL/2001

[86] 国际申请 PCT/IN2002/000062 2002.3.22

[87] 国际公布 WO2003/063825 英 2003.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.28

[73] 专利权人 科学和工业研究委员会

地址 印度新德里

[72] 发明人 桑贾伊·加尔

拉詹·库马尔·维尔马

查曼·拉尔·考尔

[56] 参考文献

US4880631A 1989.11.14

US4326525A 1982.4.27

US5612059A 1997.3.18

US5698220A 1997.12.16

CN1090488A 1994.8.10

审查员 张伟

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 7 页 说明书 31 页 附图 9 页

[54] 发明名称

延迟或持续释放治疗活性成分的药物组合物

[57] 摘要

用于向使用环境中持续/延迟释放治疗活性成分的药物组合物，所述药物组合物包含具有弱酸性而且在水性环境中溶解度有限的含有治疗活性成分的片芯组合物，所述治疗活性成分与例如能通过改变芯内微环境 pH 而改善片芯中所述成分的溶解度的试剂直接接触，且用控释膜包裹所述片芯，所述控制膜含有半透膜成膜聚合物、渗透膜成膜聚合物和至少一种能调整聚合物成膜特性的增塑剂。

1. 一种持续释放治疗活性成分的药物组合物，该药物组合物包含被控释膜包裹的片芯，该片芯包含：

- 5 (i) 水性液体中溶解度有限的、pKa 为 2.5 至 7.5 的弱酸性治疗活性成分，
- (ii) 与所述治疗活性成分直接接触的碱化剂或缓冲剂化合物，
- (iii) 溶于水并能与外部液体形成经控释膜的渗透压梯度的有效渗透性溶质，和
- 10 (iv) 选择性地含有一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和聚合物，

所述控释膜包含：

- (i) 不溶于水，但能部分透过水性液体，且基本不能透过芯内组分的半透膜成膜聚合物；
- 15 (ii) 溶于水，能透过水性液体和至少一种芯内组分的渗透膜成膜聚合物；和
- (iii) 至少一种占干聚合物总重量为 2 重量%至 60 重量%的增塑剂。

- 20 2. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的半透膜成膜聚合物和渗透膜成膜聚合物与增塑剂一起包裹在所述片芯上，并在干燥后得到控释聚合物膜。

3. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的治疗活性成分是作用于周围神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、神经系统、骨骼肌、心血管、平滑肌、血液循环系统、突触位点、神经效应器结合位点、内
- 25 分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、内分泌物系统、消化和排泄系统、抑制或内分泌物和组胺系统的药物，和作用于中枢神经系统的物质。

4. 如权利要求 3 所述的组合物，其中所述的作用于中枢神经系统

的物质为催眠药或镇静药。

5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述的治疗活性成分选自乙酰唑胺、乙酰水杨酸、对氨基水杨酸、卡托普利、羧苄青霉素、甘珀酸、氯磺丙脲、安妥明、双氯芬酸、二氟尼柳、依他尼酸、依托度酸、
5 非诺洛芬、呋塞米、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、尼美舒利、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、托美丁或佐美酸。

6. 如权利要求1所述的组合物,其中所述的治疗活性成分选自降血糖药或抗炎药。

10 7. 如权利要求6所述的组合物,其中所用的降血糖药选自磺酰脲类药物。

8. 如权利要求7所述的组合物,其中所用的磺酰脲类药物选自格列吡嗪、格列齐特、格列美脲或格列本脲。

9. 如权利要求6所述的组合物,其中所述的抗炎药选自阿司匹林、
15 扑热息痛、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、尼美舒利、托美丁或佐美酸。

10. 如权利要求9所述的组合物,其中所述的抗炎药为阿司匹林。

11. 如权利要求1所述的组合物,其中每片中所述治疗活性成分的剂量为0.1mg至600mg。

20 12. 如权利要求1所述的组合物,其中所用的碱化剂或缓冲剂溶于水,且通过将芯内微环境的pH提高至治疗活性成分的pKa之上,改善治疗活性成分在水性液体中的溶解度。

13. 如权利要求12所述的组合物,其中所用的碱化剂选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、三羟甲基氨基甲烷、葡甲胺
25 和/或它们的混合物。

14. 如权利要求12所述的组合物,其中所用的缓冲剂选自磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、醋酸钠、三羟甲基氨基甲烷和/或它们的混合物。

15. 如权利要求1所述的组合物,其中所述的治疗活性成分与碱

化剂之比为 0.1: 9.9 至 7: 3。

16. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的治疗活性成分与缓冲剂之比为 0.1: 9.9 至 7: 3。

17. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所用的有效渗透性溶质选自氯化钠、氯化钾、甘露醇、山梨醇或选自蔗糖、葡萄糖、果糖、右旋糖、乳糖的糖类, 或所述渗透剂的混合物。

18. 如权利要求 17 所述的组合物, 其中所用的有效渗透性溶质选自氯化钠、甘露醇或乳糖。

19. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的芯内组分与外部液体形成经控释膜的渗透梯度。

20. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的半透膜成膜聚合物不溶于水, 但允许水透过, 且基本不允许片芯组分透过。

21. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的半透膜成膜聚合物选自醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物。

22. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中所述的半透膜成膜聚合物选自醋酸纤维素或乙基纤维素。

23. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的渗透膜成膜聚合物溶于水, 并允许水和至少一种芯内组分透过。

24. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的渗透膜成膜聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素醚、聚乙二醇、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物。

25. 如权利要求 24 所述的组合物, 其中所用的渗透膜成膜聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素。

26. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述的水不溶性半透性聚合物膜与水溶性渗透性聚合物膜之比为 9: 1 至 1: 9。

27. 如权利要求 26 所述的组合物, 其中所述的水不溶性半透性聚合物膜与水溶性渗透性聚合物膜之比为 9: 1 至 3: 7。

28. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所用增塑剂的水溶解度可

被控制。

29. 如权利要求 28 所述的组合物，其中所用增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、蓖麻油、丙二醇、丙三醇、聚乙二醇、
5 液体山梨醇和/或它们的混合物。

30. 如权利要求 1 所述的组合物，其中通过调整包裹在片芯上的聚合物形成膜的膜重量，来控制膜壁的厚度。

31. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的膜壁的厚度为 1 至 1000 微米。

10 32. 如权利要求 31 所述的组合物，其中所述的膜壁的厚度为 50 至 500 微米。

33. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所用药学上可接受的赋形剂选自硬脂酸镁、滑石或二氧化硅气凝胶。

15 34. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述的治疗活性成分的释放机制是渗透泵原理和扩散原理的结合。

35. 一种权利要求 1 所述的持续释放治疗活性成分的药物组合物的制备方法，该方法包括：

(a) 将治疗活性成分、碱化剂或缓冲剂化合物、有效渗透性溶质和选择性含有的一种或一种以上药学上可接受的赋形剂或聚合物
20 干混，制备芯内组合物，或

(b) 用冲压法或湿造粒法制备芯内组合物，所述湿造粒法用水、醇或有机助溶剂作为制粒液体，将药物与包括碱化剂/缓冲剂和渗透剂的其它赋形剂混合，得到湿颗粒，或

(c) 在常用水性溶剂或有机溶剂中溶解药物和溶解度调节剂，蒸干后，将残余物与渗透剂和所需的其它赋形剂混合，得到芯内
25 组合物，

(d) 使用常规制片机，压制在步骤 (a)、(b) 或 (c) 中得到的所述芯内组合物，得到片芯，

(e) 将所需量的半透膜成膜聚合物溶于选自二氯甲烷、甲醇、

乙醇或其混合物的溶剂中，以制备包衣液，

(f) 在不断搅拌的条件下，向步骤(e)的溶液中加入渗透膜成膜聚合物和一种或一种以上的增塑剂，

(g) 用选自压制包衣、喷雾、蘸浸、或空气悬浮的技术，用
5 步骤(f)的包衣液包衣步骤(d)的片芯，和

(h) 于 45℃-60℃，将步骤(g)得到的包衣后片芯干燥 16 小时，以得到持续释放的组合物，并用常规方法包装片剂。

36. 如权利要求 35 所述的方法，其中在步骤(a)中，使干混得到的混合物过标准筛，以得到用于形成芯内组合物的均匀颗粒。

10 37. 如权利要求 35 所述的方法，其中步骤(b)所述的有机助溶剂为体积比为 80/20 的异丙醇/二氯甲烷。

38. 如权利要求 35 所述的方法，其中在步骤(b)中，将湿颗粒在 40℃-60℃的温度下干燥 10 分钟，过 20-22 目标准筛整粒，使其颗粒均匀，以得到芯内组合物。

15 39. 如权利要求 35 所述的方法，其中所述的治疗活性成分选自乙酰唑胺、乙酰水杨酸、对氨基水杨酸、卡托普利、羧苄青霉素、甘珀酸、氯磺丙脲、安妥明、双氯芬酸、二氟尼柳、依他尼酸、依托度酸、非诺洛芬、呋塞米、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、蔡普生、尼美舒利、妥拉磺脲、甲苯磺
20 丁脲、托美丁或佐美酸。

40. 如权利要求 35 所述的方法，其中所述的治疗活性成分选自降血糖药或抗炎药。

41. 如权利要求 40 所述的方法，其中所用降血糖药选自磺酰脲类药物。

25 42. 如权利要求 41 所述的方法，其中所用磺酰脲类药物选自格列吡嗪、格列齐特、格列美脲或格列本脲。

43. 如权利要求 40 所述的方法，其中所述的抗炎药选自阿司匹林、扑热息痛、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、蔡普生、尼美舒利、托美丁或佐美酸。

44. 如权利要求 43 所述的方法, 其中所述的抗炎药为阿司匹林。

45. 如权利要求 35 所述的方法, 其中每片中治疗活性成分的剂量为 0.1mg 至 600mg。

46. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用碱化剂选自碳酸氢钠、
5 碳酸氢钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、三羟甲基氨基甲烷、葡甲胺和/或它们的混合物。

47. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用缓冲剂选自磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、醋酸钠、三羟甲基氨基甲烷和/或它们的混合物。

10 48. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的治疗活性成分与碱化剂之比为 0.1: 9.9 至 7: 3。

49. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的治疗活性成分与缓冲剂之比为 0.1: 9.9 至 7: 3。

50. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用有效渗透性溶质选自
15 氯化钠、氯化钾、甘露醇、山梨醇或选自蔗糖、葡萄糖、果糖、右旋糖、乳糖的糖, 和所述渗透剂的混合物。

51. 如权利要求 50 所述的方法, 其中所用有效渗透性溶质选自氯化钠、甘露醇或乳糖。

52. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用赋形剂选自硬脂酸镁、
20 滑石或二氧化硅气凝胶。

53. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素醚、聚乙二醇、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物。

25 54. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的半透膜成膜聚合物选自醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物。

55. 如权利要求 54 所述的方法, 其中所述的半透膜成膜聚合物选自醋酸纤维素或乙基纤维素。

56. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的渗透膜成膜聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素醚、聚乙二醇、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物。

57. 如权利要求 56 所述的方法, 其中所述的渗透膜成膜聚合物
5 选自聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素。

58. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的水不溶性半透性聚合物膜与水溶性渗透性聚合物膜之比为 9: 1 至 1: 9。

59. 如权利要求 58 所述的方法, 其中所述的水不溶性半透性聚合物膜与水溶性渗透性聚合物膜之比为 9: 1 至 3: 7。

10 60. 如权利要求 35 所述的方法, 其中通过调整包裹片芯的成膜聚合物的重量, 控制膜壁的厚度。

61. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的片芯上的包衣液的重量不超过片芯重量的 20%。

62. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所述的膜壁的厚度为 1 至
15 1000 微米。

63. 如权利要求 62 所述的方法, 其中所述的膜壁的厚度为 50 至 500 微米。

64. 如权利要求 35 所述的方法, 其中所用增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、甘油三乙酸酯、柠檬
20 酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、蓖麻油、丙二醇、丙三醇、聚乙二醇、液体山梨醇和/或它们的混合物。

延迟或持续释放治疗活性成分的药物组合物

5 技术领域

本发明涉及持续 / 延迟释放治疗活性成分的药物组合物。

本发明涉及向使用环境中持续释放治疗活性成分的新颖、有用的药物组合物。更特别地，本发明涉及根据渗透压原理、扩散原理或两者共同作用的原理而发挥作用的口服药物组合物。本发明的药物组合物包含含有治疗活性成分、溶解度调节剂、渗透剂（osmagent）和其它常规赋形剂的片芯。片芯用含有半透膜成膜聚合物和渗透膜成膜聚合物制备的控释膜壁包衣。本发明的治疗活性成分为弱酸性，并且在水性环境中的溶解度有限。存在于片芯中且与治疗活性成分直接接触的溶解度调节剂，能够例如通过改变微环境的 pH 而改善片芯中所述成分的溶解度。这些试剂通过将微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，来改善药物组合物中治疗活性成分的溶解度，从而改善其从药物组合物中释放的曲线。从而，根据溶解度调节剂改变微环境 pH 的能力，通过正确选择溶解度调节剂，可以调节和控制治疗活性成分的释放曲线。因此，药物组合物中治疗活性成分的释放与其自身固有的水溶解度和周围的使用环境无关。本发明中，通过使用碱化剂和 / 或缓冲剂，来调节弱酸性治疗活性成分的溶解度，所述碱化剂和 / 或缓冲剂与所述治疗活性成分直接接触，并能将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，从而改善其溶解度。

25 背景技术

在现有技术中，向使用环境延迟释放药物的药物组合物是广为人知的。可参考专利号为 3,845,770 和 3,916,889 的美国专利，其中半透壁包裹可渗透的活性药芯。壁可以透水，但基本不能透过药芯成分。这些片剂是通过使例如胃或肠中的液体透过膜并溶解活性成分，使活

性成分经膜中通道被释放而发挥作用的。通常，这些药物组合物能够非常有效地释放可溶于水性液体的药物，还能够在液体中形成经壁的渗透压梯度。然而，以有意义和有益的速率释放在水性液体中溶解度有限的药物是困难的。也可参考专利号为 4,111,202 的美国专利，其中通过制备有两个隔室的药物组合物，来改善包括在水性液体中不溶的药物在内的那些药物的释放动力学。可以从静止状态变化到膨胀状态的内膜分开了药物隔室和渗透隔室。通过半透壁将水性液体吸入较低的渗透隔室，从而产生导致所述隔室体积增加的溶液，并作为施加于膜的驱动力。这种力量导致系统中紧靠药物隔室的膜膨胀，并且相应地减少药物隔室的体积，藉此经膜中通道释放药物。尽管该组合物成功地达到其使用目的，而且能释放不同溶解度的试剂，但是制作并在渗透系统的隔室中放置可移动膜所需要的制备步骤和费用会限制其使用。专利号为 4,327,725 的美国专利描述了渗透性药物组合物，其中半透壁包裹药物隔室，该药物隔室含有在水性液体和生物液体中不溶至易溶的药物，以及可膨胀水凝胶。在操作过程中，在系统吸入的外部液体存在的情况下水凝胶发生膨胀，同时药物通过壁中的通道被释放出去。这种系统能够成功地达到其使用目的，但是由于水凝胶缺乏吸收最大自我膨胀所需的足量液体的能力，因此该系统的使用会受到限制，其中所述的吸收能力用于释放系统中全部药物。专利号为 4,612,008 的美国专利描述了一种渗透性药物组合物，其中半透壁包裹隔室，该隔室包含含有药物和渗透剂的第一渗透组合物和含有不同的渗透剂和渗透聚合物的第二组合物。在操作过程中，含有渗透聚合物的较低隔室与水接触后膨胀，并通过壁中的通道释放药物隔室中的药物。该组合物能够令人满意地用于释放溶解度可变化的药物，但是其使用受到制备系统中两个隔室所需的制备步骤和费用的限制。上述讨论的所有药物组合物涉及单独的制备步骤，该步骤用于产生从中释放药物的贯通半透壁的孔或出口。

专利号为 4,326,525 的美国专利公开了使用缓冲剂的渗透性药物组合物，其中缓冲剂与药物发生反应后产生具有与母体药物热力学性

质不同的新化合物。该组合物也是依据半透膜技术并使用钻孔作为药物的出口。专利号为 5,284,662 的美国专利描述了用于释放微溶性药物的渗透性组合物。该组合物由水不溶性药物和溶胀剂组成。该组合物也是以膜壁技术为基础并使用钻孔作为药物的出口。专利号为 4,755,180 的美国专利描述了渗透性药物组合物；其中通过聚合的包裹缓冲剂组分和渗透剂来调节药物的溶解度。药物和释放调节剂分别用控释膜包衣，然后混和并压成片剂。片芯进一步用有钻孔的半透壁包衣。这种剂型适用于高水溶解度或低水溶解度的药物，其制备过程有多个步骤，而且溶解度的控制以及由此的药物释放主要依靠溶解度调节剂从包衣中的释放，而这本身受许多因素的影响，以致于不能以有意义和有益的速率释放药物。专利号为 5,736,159 的美国专利描述了用于控制性释放水不溶性药物的组合物。该组合物含有由水不溶性药物和可溶胀聚合物组成的芯。用没有预先形成任何药物释放孔的膜壁包衣所述的芯。当组合物与水接触时，芯内的聚合物溶胀，致使部分含水芯膨胀，并在膜上最薄弱的部位形成小孔。药物从片剂边缘的所述孔释放。这一设计可用于水不溶性药物的释放，而所述释放依赖于在膜的最薄弱部位形成孔，且根据膜的质量所述释放可有相当大的变化。而且，孔的大小也很难控制，这可能导致不同的药物释放情况。

使用微孔膜向使用环境中控制释放药物的药物组合物也是现有技术。专利号为 3,957,523 的美国专利公开了一种壁中有 pH 敏感性致孔剂的药物组合物。当所述组合物在胃肠道中时，致孔剂部分或完全被胃肠液从膜上溶解，从而形成一种多孔膜。控制这些系统的释放是困难的，因为致孔剂的选择依赖于胃肠道中未知的酸、碱状态，这随之影响孔的形成和药物暴露于液体中的状况。J. Pharm. Sci., 第 72 卷，772-775 页和专利号为 4,244,941 的美国专利中公开了如聚氯乙烯的基本上不透水的聚合物中致孔剂的用途。组合物经包衣中的孔通过简单扩散来释放芯内成分，而这会受到环境的影响。专利号为 2,928,770 的美国专利公开了类似的药物组合物，其中包裹药物的外层由孔中充满软蜡的多孔材料组成，据称所述软蜡能在胃肠道中被液

体除去。因为使用所述组合物需要位于原位的孔的形成，而这受不可控制的外部条件而非组合物所支配，所以不能依靠控制性释放来使用所述组合物。专利号为 4,256,108、4,160,452 和 4,200,098 的美国专利公开了至少两个壁层的仅一层中有致孔剂的一些药物组合物。所述组合物包含用于释放芯内成分的贯穿半透性包衣的孔。专利号为 4,880,631 和 4,968,507 的美国专利公开了用受控多孔壁包衣的一些渗透性组合物。上述专利描述的组合物包括含 pH 不敏感的水溶性添加剂的壁，所述水溶性添加剂与水性液体接触后浸入周围环境中，并留下微孔膜。虽然这类组合物很适于释放溶解度高的药物，但是对于释放水溶性差的药物的用途有限。专利号为 4,946,686 和 4,994,273 的美国专利描述了一些可控多孔性、溶解度调节性药物组合物，所述组合物用于释放高水溶解度或低水溶解度的药物。所述组合物包括受控释放的溶解度调节剂，该溶解度调节剂可以是表面活性剂或复合试剂，而且其或被控释膜包裹或分散于基质中。然而，溶解度的控制和由此产生的这些组合物中药物的释放主要依赖于溶解度调节剂从包衣或基质中的释放，而这本身可以受许多因素的影响，因而药物也许不能以有意义和有益的速率释放。而且，这些组合物很适于酸碱性不明显的药物的释放。

专利号为 5,612,059 和 5,698,220 的美国专利已经公开了不对称膜在渗透性药物释放中的应用。这些专利中的组合物包括被不对称膜包裹的片芯。这些不对称膜包括由厚而多孔的次结构层支撑的、非常薄而致密的外壳结构。专利号为 5,697,922 的美国专利描述了用不对称膜包衣的胶囊。这些胶囊由水难溶性药物和溶解度调节剂组成。溶解度调节剂以微型片的形式存在，所述微型片包裹有从中释放溶解度调节剂的控释膜。因此，上述胶囊的制备步骤包括溶解度调节剂的压制和用控释膜对溶解度调节剂进行包衣在内的许多复杂制备步骤。溶解度和由此产生的药物释放同样受包衣片剂中溶解度调节剂的释放的影响。

本领域技术人员很容易理解：虽然报道了使用药物组合物释放水

溶性药物，但很少报告水溶解度有限的药物的释放。在那些使用组合物以释放水溶解度有限的药物的情况中，包括分别包衣或将溶解度调节剂分散于基质中在内的制备步骤的数量限制了这种组合物的应用。

而且，溶解度的控制和由此产生的组合物中药物的释放主要依赖于溶解度调节剂从包衣或基质中的释放，而所述溶解度调节剂的释放本身可能是非常容易变化的，并且受许多因素的影响，从而导致药物可能无法以有意义和有益的速率释放。本领域技术人员更进一步理解：在现有技术提到的大多数药物组合物中，制备药物组合物中的两个隔室和 / 或产生贯通膜壁的释放药物的释放孔均涉及复杂的制备步骤。

10 根据上述的讨论，本领域技术人员很容易理解：急需一种用于延迟释放在水性液体或生物液体中溶解度有限的治疗活性成分的药物组合物。同样，本领域技术人员还理解：急需一种设计简单、制备步骤较少和易于大量生产的药物组合物。如果这种组合物中治疗活性成分的释放不受自身溶解度和溶解度调节剂释放特性的影响，所述组合物
15 则会更有用。

发明内容

本发明的主要目的是提供一种持续 / 延迟释放治疗活性成分的药物组合物，该药物组合物避免了上述缺陷。

20 本发明另一个目的是提供一种持续释放治疗活性成分的药物组合物，所述成分为弱酸性， pK_a 为 2.5 至 7.5，且在水性液体和生物液体中的溶解度有限。

本发明的另一个目的是提供一种包含碱化剂和 / 或缓冲剂的药物组合物，所述碱化剂和 / 或缓冲剂与治疗活性成分直接接触，而且能够
25 将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pK_a 之上，以改善治疗活性成分的溶解度和从药物组合物中释放的曲线。

本发明的另一个目的是提供一种还含有有效渗透性溶质或渗透剂的药物组合物，所述有效渗透性溶质或渗透剂溶于水并能与外部液体形成经壁的渗透压梯度。

本发明的另一个目的是提供一种包含含有半透膜和渗透膜聚合物的控释膜的药物组合物，该控释膜包裹含有难溶的弱酸性治疗活性成分、能调节微环境 pH 的碱化剂和 / 或缓冲剂、和渗透剂的片芯隔室。

5 本发明的另一个目的是提供一种包含包裹芯隔室的控释膜的药物组合物，其中该控释膜包含半透膜聚合物和渗透膜聚合物，所述半透膜聚合物不溶于水，但是能透过水性液体，且基本不能透过芯内组分，所述渗透膜聚合物溶于水，可透过水性液体和至少一种芯内组分。

10 本发明的另一个目的是提供一种包含包裹芯隔室的控释膜的药物组合物，其中该控释膜包含半透膜聚合物、渗透膜聚合物和至少一种具有调节聚合物成膜性的增塑剂。

本发明的另一个目的是提供一种药物组合物，通过渗透泵原理、扩散原理、或两者共同作用的原理从中释放药物，且设计简单，易于大量生产。

15 通过阅读本说明书的详细描述，并结合附图和权利要求，本发明的其它目的、特征和优点对本领域技术人员来说更是显而易见的。

因此，本发明提供一种包含片芯的药物组合物，所述片芯用聚合物膜包裹，用于延迟释放治疗活性成分。

20 本发明还提供一种向使用环境中持续释放治疗活性成分的药物组合物。更特别地，本发明涉及根据渗透压原理、扩散原理或两者共同作用的原理而发挥作用的口服药物组合物。本发明的药物组合物包含含有治疗活性成分、溶解度调节剂、渗透剂和其它常规赋形剂的片芯。片芯用含有半透膜聚合物和渗透膜聚合物的控释膜进行包衣。

发明的新颖性

25 本发明的新颖性在于：制备药物组合物并用含有水不溶性半透膜成膜聚合物、水溶性聚合物和增塑剂的膜壁进行包衣，所述药物组合物包含：弱酸性的、在水性液体和生物液体中溶解度有限的治疗活性成分；与所述治疗活性成分直接接触，并能将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上的碱化剂和 / 或缓冲剂；渗透剂；和其它片剂赋形剂。与现有技术不同，本发明的溶解度调节剂与治疗活性成分

紧密接触。与水性液体接触后，溶解度调节剂易于溶解而且将片芯微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，从而增加治疗活性成分的溶解度。因此，治疗活性成分的溶解度调节和释放不依赖于溶解度调节剂的释放。而且，可以调整水不溶性半透膜成膜聚合物与水溶性聚合物的比例，以改善组合物中的药物释放，从而避免使用单独的制备步骤来产生释放孔。因此，与现有技术相比，本发明的药物组合物设计简单，易于制备并易于大量生产，但却仍然有效地延迟释放药物。

附图说明

10 本说明书的附图中，图 1 代表本发明的实施方案之一，其中药物组合物 1 按照所需，包含含有治疗活性成分 3、碱化剂/缓冲剂 4、渗透剂 5 和其它赋形剂 6 的片芯隔室，以形成适于包含半透膜成膜聚合物和渗透膜成膜聚合物的控释膜 2 应用的片剂。碱化剂/缓冲剂 4 与治疗活性成分 3 直接接触，且与水性液体接触后，能够将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上。在操作过程中，水性液体以由壁的渗透性控制的速率，按照片芯浓度和渗透梯度透过壁 2，进入片芯隔室，治疗活性成分和赋形剂在片芯隔室中溶解。碱化剂 / 缓冲剂的溶解致使芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，藉此增加其溶解度。然后按照渗透梯度和浓度梯度，溶解了的治疗活性成分和其它赋形剂通过膜壁释放出来。

图 2 代表按实施例 1 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示溶解度调节剂（碱化剂）与市售延迟释放制剂进行比较的效果。也显示了在 40℃ 和 75% 相对湿度的条件下储藏 3 个月后，从组合物中释放的曲线。

25 图 3 代表按实施例 2 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示膜壁重量增加的变化所产生的效果。

图 4 代表按实施例 3 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示改变水溶性增塑剂（聚乙二醇-400（PEG-400））和水中溶解度有限的增塑剂（甘油三乙酸酯）的浓度所产生的效果。

图 5 代表按实施例 4 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示改变水溶性聚合物（聚乙烯基吡咯烷酮（PVP））的浓度所产生的效果。

图 6 代表按实施例 5 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示乙基纤维素作为半透膜成膜聚合物的应用。

5 图 7 代表按实施例 6 制备的组合物中格列吡嗪的释放曲线，显示羟丙基甲基纤维素作为水溶性聚合物的应用。

图 8 代表按实施例 7 制备的组合物中阿司匹林的释放曲线，显示不同浓度溶解度调节剂（碱化剂）的效果。

10 图 9 代表按实施例 8 制备的组合物中格列齐特的释放曲线，显示不同浓度溶解度调节剂（碱化剂）的效果。

具体实施方式

因此，本发明提供持续释放治疗活性成分的药物组合物，所述组合物包含用控释膜包裹的片芯，所述片芯包含：

15 (i) 在水性液体中溶解度有限的、pKa 为 2.5 至 7.5 的弱酸性治疗活性成分，

(ii) 与所述治疗活性成分直接接触的碱化剂或缓冲剂化合物，

(iii) 溶于水并能与外部液体形成经控释膜的渗透压梯度的有效渗透性溶质，和

20 (iv) 选择性地含有一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和聚合物，

所述控释膜包含：

(i) 不溶于水，但能部分透过水性液体，且基本不能透过芯内

25 组分的半透膜成膜聚合物，

(ii) 溶于水，能透过水性液体和至少一种芯内组分的渗透膜成膜聚合物；和

(iii) 占干燥聚合物总重为 2 重量%至 60 重量%的至少一种增塑剂。

在本发明的一个实施方案中，所述的半透膜成膜聚合物和渗透膜成膜聚合物与增塑剂一起包裹在所述片芯上，并在干燥后得到控释聚合物膜。

本发明的一个实施方案涉及治疗活性成分，该治疗活性成分是作用于周围神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、神经系统、骨骼肌、心血管、平滑肌、血液循环系统、突触位点、神经效应器结合位点、内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、内分泌物系统、消化和排泄系统、抑制或内分泌物和组胺系统的药；和作用于中枢神经系统的物质如安眠药和镇静药。

10 本发明的另一实施方案中，治疗活性成分选自：乙酰唑胺、乙酰水杨酸、对氨基水杨酸、卡托普利、羧苄青霉素、甘珀酸、氯磺丙脲、安妥明、双氯芬酸、二氟尼柳、依他尼酸、依托度酸、非诺洛芬、呋塞米、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、尼美舒利、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、托美丁或
15 佐美酸，优选降血糖药和抗炎药。

另一实施方案中，所用降血糖药选自包括格列吡嗪、格列齐特、格列美脲、格列本脲的磺酰脲类药物。

另一实施方案中，抗炎药选自阿司匹林、扑热息痛、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、尼美舒利、托美丁或佐美酸，优选阿司匹
20 林。

另一实施方案中，每片中治疗活性成分的剂量为 0.1mg 至 600mg。

另一实施方案中，所用碱化剂或缓冲剂溶于水，且通过将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，改善治疗活性成分在水性液体中的溶解度。

25 本发明的另一实施方案中，所用碱化剂选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、三羟甲基氨基甲烷、葡甲胺、和/或它们的混合物，而且所用缓冲剂选自磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、醋酸钠、三羟甲基氨基甲烷，和/或它们的混合物。

另一实施方案中，治疗活性成分与碱化剂之比为 0.1：9.9 至 7：
30 3。

另一实施方案中，治疗活性成分与缓冲剂之比为 0.1：9.9 至 7：
3。

另一实施方案中，所用的有效渗透性溶质选自氯化钠、氯化钾、甘露醇、山梨醇或选自蔗糖、葡萄糖、果糖、右旋糖、乳糖的糖类，或它们的混合物，且优选氯化钠、甘露醇或乳糖。

5 另一实施方案中，所用片芯组分能与外部液体形成经控释膜壁的渗透梯度。

另一实施方案中，水不溶性半透膜成膜聚合物允许水渗透而且基本上防止片芯组合物透过。

10 另一实施方案中，半透膜成膜聚合物选自醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙基纤维素、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物，优选醋酸纤维素或乙基纤维素。

另一实施方案中，水溶性渗透膜成膜聚合物允许水和至少一种片芯组分透过。

15 另一实施方案中，渗透膜成膜聚合物选自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素醚、聚乙二醇、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物，优选聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素。

另一实施方案中，水不溶性半透膜聚合物与水溶性渗透膜聚合物之比为 9: 1 至 1: 9，优选 9: 1 至 3: 7。

另一实施方案中，所用增塑剂的水溶解度可被控制。

20 另一实施方案中，所用增塑剂是水溶性增塑剂和部分水溶性增塑剂的混合物。

另一实施方案中，所用部分水溶性的增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯或蓖麻油。

25 另一实施方案中，所用水溶性增塑剂选自丙二醇、丙三醇、聚乙二醇、液体山梨醇，和/或它们的混合物。

另一实施方案中，膜壁的厚度为 1 至 1000 微米，优选 50 至 500 微米。

另一实施方案中，所述组合物选择性包括一种或一种以上药学上可接受的赋形剂。

30 另一实施方案中，所用药学上可接受的赋形剂选自硬脂酸镁、滑石或二氧化硅气凝胶。

另一实施方案涉及治疗活性成分的释放机制，其基于渗透泵原理

和扩散原理的结合。

本发明另一实施方案涉及制备持续释放治疗活性成分的药物组合物的方法，该方法包括：

5 (a) 通过将治疗活性成分、碱化剂或缓冲剂化合物、有效渗透性溶质和选择性含有的一种或一种以上药学上可接受的赋形剂和聚合物干混来制备芯内组合物，或

(b) 通过冲压法(slugging)或湿造粒法来制备芯内组合物，所述湿造粒法用水、醇或如体积比为 80/20 的异丙醇 / 二氯甲烷的有机助溶剂作为制粒液体，将药物与包括碱化剂/缓冲剂在内的其它赋形剂
10 剂和渗透剂混和，得到湿颗粒，或

(c) 将药物和溶解度调节剂溶于常用水性或有机溶剂中，蒸干后，将渗透剂和所需的其它赋形剂与残余物混合，得到芯内组合物，

(d) 使用常规压片机，压制所述经步骤(a)、(b)或(c)得到的芯内组合物，得到片芯，

15 (e) 将所需量的半透膜成膜聚合物溶于选自二氯甲烷、甲醇、乙醇或它们的混合物的溶剂中，制备包衣液，

(f) 不断搅拌下，向步骤(e)的溶液中加入渗透膜成膜聚合物和一种或一种以上的增塑剂，

(g) 用选自压制包衣、喷雾、蘸浸或空气悬浮的技术，用步骤
20 (f)的包衣液包衣步骤(d)的片芯，和

(h) 将步骤(g)中得到的包衣后的片芯在 45—60℃的温度下干燥大约 16 小时，得到持续释放组合物，并用常规方法包装片剂。

本发明的另一实施方案涉及一种方法：使用标准筛过筛在步骤(a)中干混得到的混合物，得到均匀颗粒，以形成芯内组合物。

25 本发明的另一实施方案中，所用赋形剂选自硬脂酸镁、滑石或二氧化硅气凝胶。

本发明的另一实施方案中，步骤(b)得到的湿颗粒在 40—60℃的温度下干燥约 10 分钟，使颗粒经 20—22 目的标准筛过筛整粒并得到均匀颗粒，以得到芯内组合物。

30 本发明的另一实施方案涉及包衣液的制备，该包衣液用水不溶性半透膜成膜聚合物和水溶性聚合物的混合物包裹片芯，并且可通过改

变半透膜成膜聚合物与渗透膜成膜聚合物的比例来控制膜的渗透性。

一般来说，增加水不溶性半透膜成膜聚合物的浓度，会减少膜渗透性和药物释放。另一方面，增加水溶性聚合物的浓度，会增加膜渗透性和药物释放。在操作过程中，片芯隔室经控释膜吸收来自周围环境的水性液体。与治疗活性成分直接接触的碱化剂/缓冲剂的溶解，导致芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上。通过改变微环境的 pH 改善了治疗活性成分的溶解度和由此所致的药物组合物中治疗活性成分的释放。根据碱化剂/缓冲剂调节微环境 pH 的能力，通过调整碱化剂/缓冲剂的用量和/或类型，可以调节药物的释放曲线，以达到所需的动力学曲线。

本发明的另一实施方案中，所述的片芯上的包衣液的重量不超过片芯重量的 20%。

本发明的另一实施方案提供了延迟释放治疗活性成分的药物组合物，该药物组合物包含：

A. 片芯，该片芯包含：

i) 在水性液体中溶解度有限的治疗活性成分，所述成分为弱酸性，且 pKa 为 2.5 至 7.5，和

ii) 直接与所述治疗活性成分接触的碱化剂或缓冲剂化合物，和

iii) 溶于水并能与外部液体形成经壁的渗透压梯度的有效渗透性溶质；和

B. 所述片芯被包衣组合物形成的膜壁包裹，所述包衣组合物包含：

i) 水不溶性但至少部分能透过水，和基本不能透过芯内组分的半透膜成膜聚合物，和水溶性且能透过水和至少一种芯内组分的聚合物材料，且水不溶性聚合物和水溶性聚合物之比为 9:1 至 1:9，和

ii) 占干燥聚合物总量为 2 重量%至 60 重量%的至少一种增塑剂。

在本发明的一个实施方案中，药物组合物包含由控释膜包裹的片芯。片芯包含 pKa 为 2.5 至 7.5 的弱酸性治疗活性成分。所述治疗活

性成分在水性液体和生物液体中的溶解度有限。所述溶解度差的治疗活性成分的溶解度由于使用与之直接接触的碱化剂/缓冲剂而得到改善。这些碱化剂/缓冲剂溶于水，并能将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，以改善其溶解度。片芯隔室也包含溶于水并能与外部液体形成经壁的渗透压梯度的有效渗透试剂或渗透剂。治疗活性成分、碱化剂/缓冲剂、和渗透剂可与所需的其它常规赋形剂一起形成释放系统的片芯隔室。用含有水不溶性半透膜成膜聚合物、水溶性渗透膜成膜聚合物和至少一种能够改善聚合物成膜特性的增塑剂的控释膜包裹片芯隔室。半透膜成膜聚合物不溶于水，但至少能部分透过水性液体且基本不能透过芯内组分。渗透膜成膜聚合物为水溶性，能透过水性液体和至少一种芯内组分。选择性地，渗透膜成膜聚合物溶于水而形成膜通道，在水环境中，所述通道允许药物和其它赋形剂从芯内释放出来。在操作过程中，片芯隔室通过控释膜从周围环境吸收水性液体。与治疗活性成分直接接触的碱化剂/缓冲剂的溶解，导致芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分 pKa 之上。微环境 pH 的改变改善了治疗活性成分的溶解度和由此所致的药物组合物中治疗活性成分的释放。根据碱化剂或缓冲剂将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分 pKa 之上，并由此改善治疗活性成分的溶解度及由此所致的药物组合物中释放治疗活性成分的能力，来选择所用的碱化剂或缓冲剂。根据碱化剂/缓冲剂调整芯内微环境 pH 的能力，通过改变其用量和/或类型，可以调整治疗活性成分的释放曲线，以达到所需的动力学曲线。溶解后的治疗活性成分经过控释膜释放，可通过正确选择聚合物和增塑剂，和通过改变水不溶性半透膜成膜聚合物与水溶性聚合物之比，来调整控释膜的渗透性。控释膜壁的厚度与片芯上包衣液的重量增加成比例。通过调整片芯上增加的膜壁重量，可控制膜壁的厚度。

在说明书和所附的权利要求中，术语“治疗活性成分”或“药物”包括任何生理上或药学上对动物有局部或全身效果的活性物质，术语“动物”包括哺乳动物、人和灵长类的动物。该术语也包括家庭养殖、运动场或农场的动物如绵羊、山羊、牛、马和猪，用于实验室的动物，

如小鼠、大鼠和豚鼠，和鱼、鸟类、爬行动物和动物园动物。可释放的药物包括那些作用于周围神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、神经系统、骨骼肌、心血管、平滑肌、血液循环系统、突触位点、神经效应器结合位点、内分泌和激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、内分泌物系统、消化和排泄系统、抑制或内分泌物和组胺系统的药物，和如催眠药和镇静药等作用于中枢神经系统的物质。以下出版物公开了所述药物的实例：《Remington: The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿：药学科学与实践)》，1995年第19版第1卷和第2卷，Mack出版公司出版，伊斯顿(Easton)，宾夕法尼亚州；

10 和《Pharmacological Basis of Therapeutics (治疗学的药理学基础)》，Goodman和Gilman著，1996年第9版，McGraw Hill公司出版，纽约；和《The Merck Index (默克索引)》，1996年第12版，Merck & Co.出版，新泽西州。适于本发明用途的治疗活性成分的特定实例包括：乙酰唑胺、乙酰水杨酸、对氨基水杨酸、卡托普利、羧苄

15 青霉素、甘珀酸、氯磺丙脲、安妥明、双氯芬酸、二氟尼柳、依他尼酸、依托度酸、非诺洛芬、呋塞米、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、尼美舒利、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、托美丁、佐美酸。

本发明中的溶解度调节剂是碱性的，或是能将芯内微环境的 pH

20 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，从而增加其溶解度的缓冲剂。所选的试剂依靠其提高并且维持 pH 的特性，可作为碱化剂或缓冲剂而起作用。选择碱化剂或缓冲剂的标准是根据其将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上的能力。在说明书和所附的权利要求中，术语“碱化剂”包括能够使片芯微环境的 pH 向碱性方向提高的任何试剂。

25 碱化剂的实例可包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、四硼酸钠、柠檬酸钠、柠檬酸钾、葡萄糖酸钾、亚硫酸钠、磷酸氢二铵、氧化镁、氢氧化镁、三羟甲基氨基甲烷、单乙醇胺、二乙醇胺、葡甲胺、精氨酸和上述物质的混合物。在说明书和所附的权利要求中，术语“缓冲剂”包括当它们在溶液中存在时，能够

抵抗添加少量酸或碱所致 pH 变化的任何试剂。所述缓冲剂能够将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上。缓冲剂化合物的实例可包括磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、醋酸钠、三羟甲基氨基甲烷、单乙醇胺、二乙醇胺和上述物质的混合物。

- 5 有多种在其装置的芯中加入有效渗透性溶质的药物组合物。这些试剂能够引起经装置壁的渗透压梯度且将液体吸入装置内。本发明中可使用的有效渗透性化合物，可包括在水环境中能够显示出跨膜渗透压梯度的有机和无机化合物或溶质，所述有效渗透性化合物亦称为渗透剂。用于这一目的的有效渗透性化合物可包括硫酸镁、氯化镁、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、碳酸氢钙、硫酸钠、硫酸钙、磷酸钾、乳酸钙、甘露醇、尿素、肌醇、山梨醇、琥珀酸镁、酒石酸、如棉子糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、右旋糖、乳糖等的糖类和上述渗透剂的混合物。
- 10

本发明的半透膜成膜聚合物不溶于水，但至少能部分透过水性液体且基本不能透过芯内组分。用于形成半透膜的材料可包括：纤维素酯，如醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素；纤维素醚，如乙基纤维素；聚乙烯醋酸酯、聚酯、聚乙烯、乙烯乙醇共聚物、聚丙烯、聚氯乙烯、聚氨基甲酸酯、聚碳酸酯、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物、和上述聚合物的混合物。

15

20

本发明的渗透膜成膜聚合物溶于水，可透过水性液体和至少一种芯内组分。选择性地，渗透膜成膜聚合物溶于水，形成允许处于水环境中的片芯药物和其它赋形剂释放的膜通道。用于形成渗透膜的材料可包括：聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、烷基和羟烷基纤维素如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基甲基纤维素和羟乙基纤维素；醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、聚乙二醇、或丙烯酸、甲基丙烯酸及其酯的聚合物，和上述聚合物的混合物。

25

适于本发明的增塑剂实例可包括降低所述壁的二级相变的温度或

其弹性模量、以及增加壁的可使用性和弹性的增塑剂。增塑剂可增加或减少所述壁对包括水和水溶液在内的液体的渗透性。适用于本发明的增塑剂包括成环和未成环的增塑剂。典型的增塑剂选自邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、己二酸酯、酒石酸酯、癸二酸酯、琥珀酸酯、乙醇酸酯、甘油酯、安息香酸酯、肉豆蔻酯、聚乙二醇和聚丙二醇。

5 取决于特殊的增塑剂，所用增塑剂的量占聚合物总重量的 0.1% 至约 60%。本发明增塑剂的实例包括：邻苯二甲酸二烃酯、邻苯二甲酸二环烃酯、邻苯二甲酸二芳基酯和混合型的邻苯二甲酸烷基芳基酯，如邻苯二甲酸二甲基酯、邻苯二甲酸二丙基酯、邻苯二甲酸二丁基酯、邻苯二甲酸二辛基酯、邻苯二甲酸二异丙基酯等；磷酸烷基或芳基酯，如磷酸三乙基酯和磷酸三丁基酯；柠檬酸烷基酯和柠檬酸酯，如柠檬酸三丁基酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三丁酯和柠檬酸乙酰基三乙酯；己二酸烷基酯，如己二酸二辛基酯和己二酸二乙基酯；酒石酸二烷基酯，如酒石酸二乙酯和酒石酸二丁酯；癸二酸酯，如癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯和癸二酸二丙酯。其它增塑剂包括聚乙二醇、樟脑、液体山梨醇、甘油三乙酸酯、蓖麻油、橄榄油、芝麻油、取代的环氧化物和上述物质的混合物。

10 15

从制备的角度讲，通常优选在溶剂中混合聚合物。适于制备立即释放系统的壁的示例性溶剂，包括不会损伤芯、壁和形成最终壁的材料

20 的无机和有机溶剂。溶剂广泛包括选自水性溶剂、醇、酮、酯、醚、脂肪族碳水化合物、卤化溶剂、脂环族、芳香族、杂环溶剂及它们的混合物。合适的聚合物的水基乳胶形式也属于本发明的范围。典型的溶剂包括丙酮、双丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸异丙基酯、醋酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基乙基酮、甲基丙基酮、正己烷、乳酸乙酯、正庚烷、醋酸乙二醇单乙基酯、二氯甲烷、二氯化乙烯、二氯化丙烯、四氯化碳、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、乙醚、异丙基醚、环己烷、环辛烷、二甲基三溴苯胺、苯、甲苯、水及它们的混合物如丙酮和水、丙酮和甲醇、二氯甲烷和甲醇。

25

用常规的制片和包衣技术制备本发明的药物组合物。例如，方法

之一是将治疗活性成分、碱化剂/缓冲剂、和渗透剂干混。本发明的溶解度调节剂是碱性的，或可以是缓冲剂，所述溶解度调节剂与治疗活性成分直接接触且能够改变微环境的 pH，并由此改变所述治疗活性成分的溶解度。然后，将这些组分和常规赋形剂混合，以形成片芯。选择性
5 性地，可用冲压法或湿造粒法等技术制备芯内组合物。在湿造粒法中，用水、醇或一种有机助溶剂如体积比为 80/20 的异丙醇 / 二氯甲烷作为制粒流体液体，将药物与包括碱化剂/缓冲剂和渗透剂的其它赋形剂混合。干燥湿颗粒，且经 20 或 22 目筛过筛，并在混合器中将其与滑润剂和助流剂混合。然后将混合物压成片剂。选择性地，药物和
10 溶解度调节剂可溶于常用的水性或有机溶剂中，蒸干后，将残余物与渗透剂和所需其它赋形剂混合，形成片芯。然后将片芯用膜壁包衣。可以采用压制包衣、喷雾、蘸浸、或空气悬浮等技术施用于壁形成组合物。通过使用水不溶性半透膜成膜聚合物和水溶性聚合物的混合物来制备包裹片芯的壁，并可通过改变半透膜成膜聚合物和渗透膜成膜
15 聚合物之比来控制膜的渗透性。通常，增加水不溶性半透膜成膜聚合物的浓度将减少膜的渗透性和药物的释放。另一方面，增加水溶性聚合物的浓度将会增加膜的渗透性和药物的释放。在操作过程中，片芯隔室经控释膜吸收来自周围环境的水性液体。与治疗活性成分直接接触的碱化剂/缓冲剂的溶解使芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的
20 pKa 之上。通过改变微环境的 pH，治疗活性成分的溶解度和由此所致的药物组合物中治疗活性成分的释放得到了改善。根据碱化剂/缓冲剂调整微环境 pH 的能力，通过调整碱化剂/缓冲剂的用量和 / 或类型，能够调节药物的释放曲线，以达到所需的动力学曲线。

本发明的新颖性在于：制备新颖的药物组合物并用含有半透膜成
25 膜聚合物、渗透膜成膜聚合物和增塑剂的膜壁形成组合物进行包衣，所述新颖的药物组合物包含含有弱酸性的治疗活性成分、与所述治疗活性成分直接接触的溶解度调节剂和渗透剂的片芯。因此，与现有技术相比，本发明的药物组合物的步骤制备较少，而仍然能够有效地延迟释放在水性液体和生物液体中溶解度有限的治疗活性成分。

实施例

下列实施例用于说明，而不应解释为对本发明范围的限制。实施例 1、5、7 和 8 阐述本发明。实施例 2—4 和 6 只用于比较。

在实施例 1-6 中，将格列吡嗪用作模型药物，格列吡嗪为用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）的一种口服磺酰脲类处方药。格列吡嗪为弱酸性，pKa 为 5.9，几乎不溶于水。格列吡嗪的有限溶解度使其不能加入常规渗透性药物组合物中。在下列各实施例中，通过加入碱化剂——三羟甲基氨基甲烷（通常称作 TRIS 缓冲剂），改善了格列吡嗪的水溶解度差的情况。从而，可以成功得到在水性液体和生物液体中溶解度有限的弱酸性药物的制剂。

实施例 1

如下制备延迟释放弱酸性药物——格列吡嗪的药物组合物：
含有格列吡嗪的片芯制备如下：

编号	成分	重量%	克	毫克 / 片
1	格列吡嗪	2.78	6.95	10.00
2	TRIS 缓冲剂	48.61	121.53	175.00
3	甘露醇	29.89	74.73	107.60
4	氯化钠	9.72	24.30	35.00
5	聚乙烯吡咯烷酮	5.00	12.50	18.00
6	硬脂酸镁	1.50	3.75	5.40
7	滑石	2.00	5.00	7.20
8	二氧化硅气凝胶	0.50	1.25	1.80

15

TRIS 缓冲剂（Loba Chemie，印度）与可直接压缩的甘露醇（Pearlitol SD 200，Roquette，法国）和氯化钠（Loba Chemie，印度）混合，然后过 30 目筛（英国标准筛，BSS）。格列吡嗪与上述得到的物质的一部分混合，在混合后过 30 目筛（BSS）。混合 10 分钟，并在混合物中加入聚乙烯吡咯烷酮（Plasdone K 29/32，ISP，美国）。

20

混合物用乙醇制粒，将得到的湿膏团过 18 目筛（BSS）。这样得到的湿颗粒于 50℃，干燥 10 分钟，并将干颗粒过 22 目筛（BSS）整粒。然后，将这些均匀颗粒与硬脂酸镁、滑石和二氧化硅气凝胶（均过 60 目筛）混合，并用配有 10.00 毫米圆形标准凹冲头的单冲压片机
5 （Cadmach CMS-25，印度）压制成平均重量为 360 毫克的两面凸的片剂。

将约 500 片所述片剂与 200 克填充片剂（填充片剂用 7.00mm 圆形深凹冲头制备，且包含微晶纤维素、淀粉、磷酸氢钙、硬脂酸镁和二氧化硅气凝胶）一起置于实验室级多孔涂敷器（Ganscoater—GAC 250，
10 Gansons，印度）中，并用包含以下成分的包衣液包衣：

编号	成分	重量%	克
1	醋酸纤维素	2.58	55.00
2	甘油三乙酸酯	0.26	5.50
3	PEG-400	0.52	11.00
4	聚乙烯吡咯烷酮	0.64	13.75
5	甲醇	24.00	511.63
6	二氯甲烷	72.00	1534.88

将分子量约为 37,000 和乙酰值为 40% 的醋酸纤维素（Fluka，瑞士）加入二氯甲烷和甲醇的混合物中制备包衣液。当全部聚合物溶解
15 后，在不断搅拌的条件下加入聚乙烯吡咯烷酮（Plasdone K 29/32，ISP，美国）。最后，加入甘油三乙酸酯（Acros Organics，美国）和 PEG-400（S. D. Fine-Chem Ltd.，印度）并完全混合，得到最终的包衣液。所有实施例中的包衣液含有的固体量约为 4 重量%。将填充剂和活性片剂置于包衣锅内，并使热空气通过片床。包衣锅以 18—20
20 rpm（转/分）的转速旋转。当出口空气温度达到 28℃ 时，将包衣液以 7—8 毫升/分钟的速率、1Kg / Cm²（1 千克/厘米²）雾化程度通过喷雾嘴。施用足量包衣液，直到活性片剂的重量%增加 12.65%。在烘

箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。在没有酶存在下，在 pH6.8 的 1000ml 模拟肠液中，使用 USP 1 型（转篮）装置在 100 rpm 转速下，研究这些片剂和市售延迟释放格列吡嗪的制剂（Glucotrol XL 10mg, Pfizer Inc., 美国）的释放状况。图 2 显示药物释放百分比—时间的图。

使用《Pharmaceutical Technology（药学技术）》，第 20 卷，第 64-74 页中提到的相似因子 f_2 ，比较上述制备的组合物的释放曲线与市售延迟释放制剂（Glucotrol XL）的释放曲线。药物评审和研究中心（美国食品药品监督管理局）采用相似因子作为评估二者体外溶解曲线的相似性的标准。如果认为两个溶解曲线是相似的， f_2 值应在 50 和 100 之间。分析如上制备的组合物和市售延迟释放制剂的体外释放数据，并计算 f_2 值，得出 f_2 值为 59。因此，作出二者释放曲线相似的结论。

用 0.04mm 厚的 PVC（聚氯乙烯）铝箔片包装如上制备的药物组合物，且在稳定隔室中于 40℃ 和 75%RH（相对湿度）的条件下储存 3 个月。在上述条件下储藏 3 个月后，在没有酶存在下，在 pH6.8 的 1000ml 模拟肠液中，使用 USP 1 型（转篮）装置在 100 rpm 转速下，研究片剂的释放，得到的释放曲线如图 2 所示。

为了研究溶解度调节剂（TRIS 缓冲剂）的效果，制备格列吡嗪的片剂组合物（没有 TRIS 缓冲剂，用等量甘露醇置换）并根据上述方法包衣。施用足量包衣液，直到活性片剂的重量%增加 13.18%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。在没有酶存在下，在 pH6.8 的 1000 ml 模拟肠液中，使用 USP 1 型（转篮）装置在 100 rpm 转速下，研究片剂的释放，图 2 显示药物释放百分比—时间的图。

图 2 中的结果显示不含溶解度调节剂的药物组合物没有药物的释放。另一方面，含溶解度调节剂而且按照本发明制备的药物组合物，显示出对水性液体中溶解度有限的弱酸性药物的延迟释放。以前的实施例已经显示可使用碱化剂改善弱酸性药物的溶解度。也已显示通过正确选择碱化剂，可得到水性液体中溶解度有限药物的有意义的释放

率。而且，如稳定性增加的数据所示，3 个月的释放曲线与最初的样品类似，从而制剂可望有 3 个月的合理保存期限。

实施例 2

如实施例 1 的方法制备具有下述组成成分的格列吡嗪的片芯：

5

编号	成分	重量%	克	毫克 / 片
1	格列吡嗪	2.78	2.78	10.00
2	TRIS 缓冲剂	48.61	48.61	175.00
3	甘露醇	30.39	30.39	109.40
4	氯化钠	9.72	9.72	35.00
5	聚乙烯吡咯烷酮	5.00	5.00	18.00
6	硬脂酸镁	1.00	1.00	3.60
7	滑石	2.00	2.00	7.20
8	二氧化硅气凝胶	0.50	0.50	1.80

将 100 片所述片剂与 350 克填充片剂(填充片剂用 7.00mm 圆形深凹冲头制备，且包含微晶纤维素、淀粉、磷酸氢钙、硬脂酸镁和二氧化硅气凝胶)一起置于实验室 10 级多孔涂敷器，并用具有以下成分的

10 包衣液包衣：

编号	成分	重量%	克
1	醋酸纤维素	2.58	65.00
2	甘油三乙酸酯	0.26	6.50
3	PEG-400	0.52	13.00
4	聚乙烯吡咯烷酮	0.64	16.25
5	甲醇	24.00	604.65
6	二氯甲烷	72.00	1813.95

根据实施例 1 中的方法制备包衣液。将填充剂和活性片剂置于包

衣锅内，且使热空气通过片床。包衣锅以 18—20rpm 的转速旋转。当出口空气温度达到 28℃时，将包衣液以 7—8 毫升 / 分钟速率、1Kg / Cm² 雾化程度通过喷雾嘴。施用足量包衣液，直到活性片剂的重量%增加 11.92%。取出 30 片活性片剂后，继续包衣直到活性片剂上重量%增加 13.05%。取出 30 片片剂后，继续包衣使活性片剂上的重量增加达到 14.82%。在烘箱中以 50℃的温度将活性片剂干燥 16 小时。在没有酶存在下，在 pH6.8 的 1000 ml 模拟肠液中，使用 USP 1 型（转篮）装置在 100 rpm 转速下，研究这些片剂的释放。图 3 显示药物释放百分比—时间的图。

图 3 中的结果显示，按照本发明制备的药物组合物显示出能够延迟释放格列吡嗪一段时间。在这一实施例中，醋酸纤维素为半透膜成膜聚合物，而聚乙烯吡咯烷酮为渗透膜成膜聚合物。图中显示：药物释放受活性片剂上聚合物溶液的重量增加百分比的影响，及通过改变膜参数可以按照需求调整药物释放。

实施例 3

本实施例除了使用下述包衣组合物以外,均以相同的条件重复实施例 2，来研究改变水溶性增塑剂（PEG—400）和水溶解度有限的增塑剂（甘油三乙酸酯）的浓度的可行性。

编号	成分	-----重量%-----			
		A	B	C	D
1	醋酸纤维素	2.580	2.420	2.420	2.760
2	甘油三乙酸酯	0.258	0.242	0.484	0.552
3	PEG - 400	0.516	0.726	0.484	-
4	聚乙烯吡咯烷酮	0.645	0.605	0.605	0.690
5	甲醇	24.00	24.00	24.00	24.00
6	二氯甲烷	72.00	72.00	72.00	72.00

如实施例 1 中的方法制备包衣液，而且如实施例 1 所述包衣片剂。

持续包衣，直到活性片剂的重量增加大约 12.75%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。格列吡嗪从活性片剂的释放曲线如图 4 所示。图中显示：增加相对水溶性增塑剂如 PEG—400 的浓度，能增加药物释放。另一方面，增加相对水不溶性的增塑剂如甘油三乙酸酯或减少相对水溶性增塑剂如 PEG—400 的浓度，会减少药物释放。PEG—400 可与水完全混溶，而于 20℃，1 份甘油三乙酸酯溶于 14 份水中。因此，通过选择适当的增塑剂及改变其浓度，可以按照需求调整药物释放。

10 实施例 4

 本实施例除了使用下述包衣组合物以外，均以相同的条件重复实施例 2，来研究水溶性渗透膜成膜聚合物（PVP）的水平对药物释放的影响。

编号	成分	-----重量%-----	
		E	F
1	醋酸纤维素	3.08	2.22
2	甘油三乙酸酯	0.31	0.22
3	PEG-400	0.62	0.44
4	聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)	—	1.11
5	甲醇	24.00	24.00
6	二氯甲烷	72.00	72.00

15 按照实施例 1 中的方法制备包衣液，并如实施例 1 所述包衣片剂。持续包衣，直到活性片剂上重量增加大约 12.50%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。格列吡嗪从活性片剂的释放曲线如图 5 所示。图中明确显示：增加渗透膜成膜聚合物的水平，可增加药物释放，因此，可以通过改变渗透膜成膜聚合物的水平来控制药物的释放曲线。

20

 实施例 5

本实施例除了使用下述包衣组合物（包衣组合物 G）以外，均以相同的条件重复实施例 2，来研究用乙基纤维素作为半渗透膜成膜聚合物的可行性。

编号	成分	重量%	克
1	乙基纤维素	2.74	40.00
2	聚乙烯吡咯烷酮	1.52	22.19
3	丙二醇	0.73	10.66
4	二氯甲烷	57.00	832.12
5	乙醇	38.00	554.74

5

通过将乙基纤维素（Ethocel standard 10 cp premium, Colorcon Asia Pvt. Lt., 孟买）加入二氯甲烷和乙醇的混合物来制备包衣液。聚合物完全溶解后，在不断搅拌的条件下加入 PVP。最后，加入丙二醇，并且完全混合，得到最终的包衣液。按照实施例 1 中的条件包衣片剂，直到活性片剂上最终的重量增加达到 12.09%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。格列吡嗪从活性片剂的释放曲线如图 6 所示，图中清楚地显示控制药物释放一段时间。

10

实施例 6
直接压片
格列吡嗪的片芯的组成如下：

15

编号	成分	重量%	克	毫克 / 片
1	格列吡嗪	2.67	1.50	10.00
2	TRIS 缓冲剂	56.33	31.69	211.25
3	甘露醇	20.49	11.53	76.85
4	氯化钠	16.00	9.00	60.00
5	硬脂酸镁	4.00	2.25	15.00
6	二氧化硅气凝胶	0.51	0.29	1.90

TRIS 缓冲剂与可直接压缩的甘露醇和氯化钠混合后，过 30 目筛（BSS）。格列吡嗪与上述得到的物质的一部分混合后，过 30 目筛（BSS）。混合 10 分钟后，混合物与硬脂酸镁和二氧化硅气凝胶（均过 60 目筛）混合，并使用配有 10.00mm 圆形标准凹冲头的单冲压片机，压制平均重量为 375mg 的两面凸的片剂。除了使用下列包衣组合物以外，均根据实施例 1 中的方法包衣片剂，以研究使用羟丙基甲基纤维素（HPMC）作为渗透膜成膜聚合物的可行性。

编号	成分	— — — — — 重量% — — — — —		
		H	I	J
1	醋酸纤维素	2.420	2.290	2.350
2	甘油三乙酸酯	0.484	0.458	0.470
3	PEG-400	0.484	0.687	—
4	HPMC	0.605	0.572	0.587
5	聚乙烯吡咯烷酮	—	—	0.587
6	甲醇	24.000	24.000	24.000
7	二氯甲烷	72.000	72.000	72.000

10

将分子量约为 37,000 和乙酰值为 40% 的醋酸纤维素加入二氯甲烷和甲醇的混合物中，以制备包衣液。聚合物完全溶解后，在不断搅拌的条件下加入 HPMC（Pharmacoat 606, Shin-Etsu, 日本）。最后，加入甘油三乙酸酯和 PEG-400（或在包衣组合物 J 时，加入聚乙烯吡咯烷酮），且完全混合，得到最终的包衣液。如实施例 1 中的方法施用包衣。持续包衣，直到活性片剂的重量增加达到大约 12.00%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。格列吡嗪从活性片剂的释放曲线如图 7 所示。图中清楚显示：格列吡嗪的释放受到控制，且也可使用 HPMC 作为渗透膜成膜聚合物。

下面的表格显示在 6、12 和 24 小时的溶解测试后，所选的上述实

20

施例中制备的组合物的关键制剂变量的变化，对药物释放百分比的影响。

研究的变量	药物—溶解度 调节剂之比		增塑剂比例		聚合物比例		以下时间中的 药物释放百分比		
药物—溶解度 调节剂之比	列格 吡嗪	TRIS 缓冲剂	甘油三 乙酸酯	PEG— 400	醋酸纤 维素	PVP	6 小时	12 小时	24 小时
	10	0	3.33	6.67	8	2	0	0	0
	0.55	9.45	3.33	6.67	8	2	46.99	81.97	98.80
增塑剂 比例	0.55	9.45	2.5	7.5	8	2	57.04	83.54	92.02
	0.55	9.45	5	5	8	2	24.96	64.79	84.43
	0.55	9.45	10	0	8	2	4.05	43.21	73.37
聚合物 比例	0.55	9.45	3.33	6.67	10	0	0	5.64	34.85
	0.55	9.45	3.33	6.67	6.67	3.33	81.69	92.31	92.92

5 该表格显示：在药物组合物中必需溶解度调节剂（碱化剂或缓冲剂），以产生药物释放。增加水溶性增塑剂（PEG—400）的浓度，会增加在每个时间点的药物释放和 24 小时后药物释放的最大量。另一方面，增加水溶解度有限的增塑剂（甘油三乙酸酯）的浓度，会减少药物的释放。该表格也显示：增加膜中水溶性聚合物（PVP）的浓度会增加药物的释放。因此，上述实施例显示：可以通过调整关键制剂变量来控制治疗活性成分的释放。

实施例 7

 下述实施例中，将用作退热剂、止痛剂和抗炎药，且用作抗血小板剂时低剂量有效的阿司匹林，作为模型药物。阿司匹林是一种 pKa
15 为 3.5 的弱酸性药物，微溶于水。

 阿司匹林的片芯制备如下：

编号	成分	— — — — — 重量% — — — — —		
		芯 I	芯 II	芯 III
1	阿司匹林	30.00	30.00	30.00
2	TRIS 缓冲剂	—	24.50	40.00
3	乳糖	64.50	36.50	21.00
4	聚乙烯吡咯烷酮	4.00	5.00	5.00
5	硬脂酸镁	1.00	2.00	2.00
6	滑石	—	1.50	1.50
7	二氧化硅气凝胶	0.50	0.50	0.50

将阿司匹林、经喷雾干燥的乳糖（Flowlac-100，Meggle，德国）和 TRIS 缓冲剂（除了芯 I 以外）混合，过 30 目筛（BSS）。混合 10 分钟，并在混合物中加入聚乙烯吡咯烷酮。混合物用乙醇制粒，且将得到的湿膏团过 20 目筛（BSS）。将上述得到的湿颗粒于 50℃干燥 10 分钟，使干颗粒过 20 目筛（BSS）整粒。然后将这些均匀颗粒与硬脂酸镁、滑石（除了芯 I 以外）和二氧化硅气凝胶（均过 60 目筛）混合，并使用配有 8.5mm 圆形标准凹冲头的单冲压片机，压制成两面凸的片剂。每片片剂平均重量为 250mg，且含有 75mg 的阿司匹林。片剂用实施例 1 中的方法，使用下述包衣组合物包衣：

编号	成分	重量%	克
1	醋酸纤维素	2.58	55.00
2	甘油三乙酸酯	0.26	5.50
3	PEG-400	0.52	11.00
4	聚乙烯吡咯烷酮	0.64	13.75
5	甲醇	24.00	511.63
6	二氯甲烷	72.00	1534.88

持续包衣，直到活性片剂上的重量增加达到大约 11.00%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥 16 小时。使用 USP 1 型（转篮）在 100rpm 转速下，在 pH4.5 的 900ml 醋酸盐缓冲液中，对这些片剂进行释放研究。图 8 显示药物释放百分比—时间的图。

- 5 图 8 所示的结果显示不含溶解度调节剂的药物组合物的药物释放非常少。另一方面，含溶解度调节剂而且按照本发明制备的药物组合物，显示出在水性液体中溶解度有限的弱酸性药物的延迟释放。上述实施例已经显示通过增加溶解度调节剂的浓度，可以改善弱酸性药物的溶解度，从而改善药物释放。也显示通过正确选择碱化剂，可以得到水性液体中溶解度有限药物的有意义的释放率。
- 10 到水性液体中溶解度有限药物的有意义的释放率。

下列表格显示：在 2、6 和 12 小时的溶解测试后，上述实施例制备的组合物中的溶解度调节剂（TRIS 缓冲剂）浓度的变化，对药物释放百分比的影响。

药物-溶解度调节剂之比		以下时间中的药物释放百分比		
阿司匹林	TRIS 缓冲剂	2 小时	6 小时	12 小时
10	0	17.7	19.16	21.76
5.5	4.5	27.68	62.22	79.69
4.29	5.71	34.07	75.81	85.63

15

该表格显示：治疗活性成分的释放依赖于溶解度调节剂（TRIS 缓冲剂）的浓度。增加 TRIS 缓冲剂的浓度会增加每个时间点的药物释放和 12 小时后药物释放的最大量。

实施例 8

- 20 在下面的实施例中，将格列齐特作为模型药物，格列齐特是一种用于非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）的口服磺酰脲类药物。格列齐特是 pKa 为 5.98 的弱酸性药物，几乎不溶于水。

格列齐特的片芯的制备如下：

编号	成分	— — — — — 重量% — — — — —		
		芯 IV	芯 V	芯 VI
1	格列齐特	13.33	13.33	13.33
2	TRIS 缓冲剂	—	23.19	38.64
3	甘露醇	77.29	54.10	38.65
4	聚乙烯吡咯烷酮	4.00	4.00	4.00
5	硬脂酸镁	5.00	5.00	5.00
6	二氧化硅气凝胶	0.38	0.38	0.38

- TRIS 缓冲剂（除了片芯 IV 以外）和可直接压缩的甘露醇混合后，过 30 目筛（BSS）。将格列齐特和上述得到的物质的一部分混合后，过 30 目筛（BSS）。混合 10 分钟，向混合物中加入聚乙烯吡咯烷酮。
- 5 混合物用水制粒，得到的湿膏团过 18 目筛（BSS）。将得到的湿颗粒于 50℃，干燥 10 分钟，干颗粒过 22 目筛（BSS）整粒。然后将这些均匀的颗粒与硬脂酸镁和二氧化硅气凝胶（过 60 目筛）混合，并使用配有 9.5mm 圆形深凹冲头的单冲压片机，压制成两面凸的片剂。每片片剂平均重量为 300mg，且含有 40mg 的格列齐特。使用下列包衣组合
- 10 物，按照实施例 1 中的方法包衣片剂：

编号	成分	重量%	克
1	醋酸纤维素	2.35	40.00
2	甘油三乙酸酯	0.47	8.00
4	聚乙烯吡咯烷酮	0.59	10.00
5	HPMC	0.59	10.00
6	甲醇	24.00	408.51
7	二氯甲烷	72.00	1225.53

根据实施例 1 中的方法加工包衣。持续包衣，直到活性片剂上的重量增加达到大约 12.00%。在烘箱中以 50℃ 的温度将活性片剂干燥

16 小时。在 pH7.4 的 1000ml 磷酸盐缓冲液中，使用 USP 1 型（转篮）装置在 100rpm 转速下，对这些片剂进行释放研究。图 9 显示药物释放百分比—时间的图。

图 9 所示的结果显示不含溶解度调节剂的药物组合物中，药物释放非常少。另一方面，包含溶解度调节剂而且按照本发明制备的药物组合物，延迟释放水性液体中溶解度有限的弱酸性药物。上述实施例显示，通过增加溶解度调节剂的浓度，可以改善弱酸性药物的溶解度，从而改善药物释放。也显示通过正确选择碱化剂，可以得到水性液体中溶解度有限药物的有意义的释放率。

下面的表格显示在 6、12 和 24 小时的溶解测试后，上述实施例制备的组合物中溶解度调节剂（TRIS 缓冲剂）的浓度变化对药物释放百分比的影响。

药物-溶解度调节剂之比		以下时间中的药物释放百分比		
格列齐特	TRIS 缓冲剂	6 小时	12 小时	24 小时
10	0	5.62	9.35	21.68
3.65	6.35	79.49	97.92	106.95
2.56	7.44	91.02	100.19	104.37

该表格显示治疗活性成分的释放依赖于溶解度调节剂（TRIS 缓冲剂）的浓度。增加 TRIS 缓冲剂的浓度会增加每个时间点的药物释放和 24 小时后药物释放的最大量。

因此，通过选择与治疗活性成分直接接触的碱化剂，已经研制了用于在水性液体和生物液体中溶解度有限的弱酸性治疗活性成分的新颖的药物组合物，所述碱化剂与水接触后，将芯内微环境的 pH 提高至治疗活性成分的 pKa 之上，此外，应用于所述芯的控释膜壁包括半透性和渗透性聚合物，其更加简单而且不必经额外的步骤来产生释放孔。

本发明的主要优点是：

1、药物组合物可用于由于溶解度有限而不能加入常规渗透组合物

中的治疗活性成分的延迟释放。

2、药物组合物制备简单，而且根据碱化剂/缓冲剂调整微环境 pH 的能力，通过正确选择碱化剂/缓冲剂，很容易改善治疗活性成分的溶解度。

- 5 3、药物组合物不需要类似于对膜壁进行激光穿孔以形成药物释放通道这样的复杂技术，并且通过正确选择半透性和渗透性聚合物可以控制药物的释放。

4、药物组合物所需的制备步骤最少，设计简单，易于大量生产。

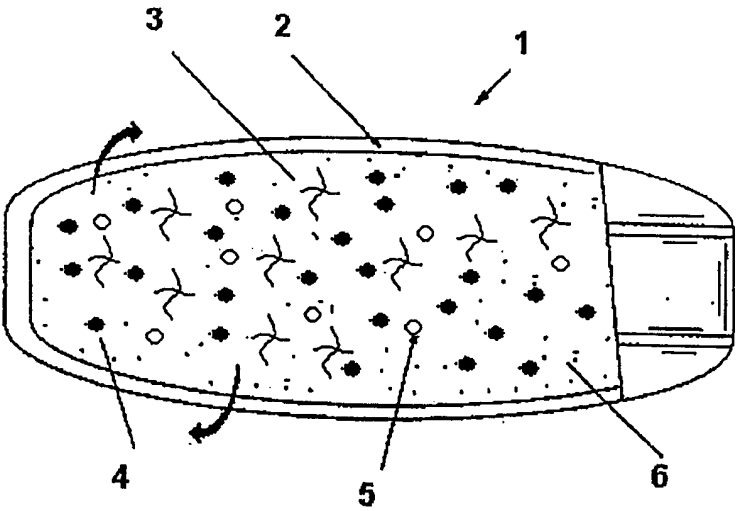


图 1

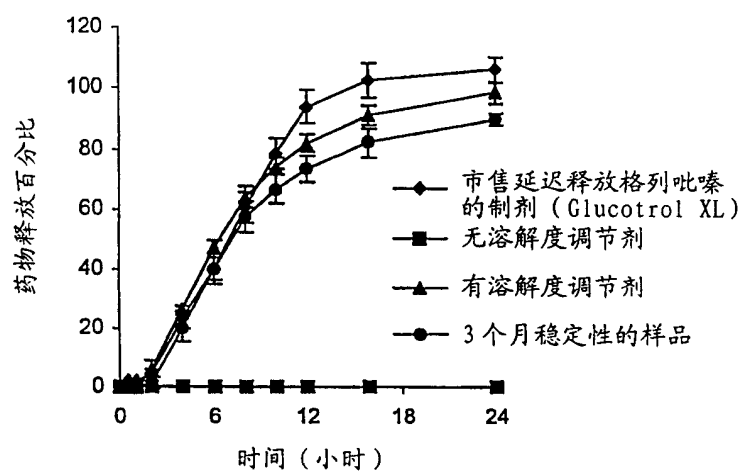


图 2

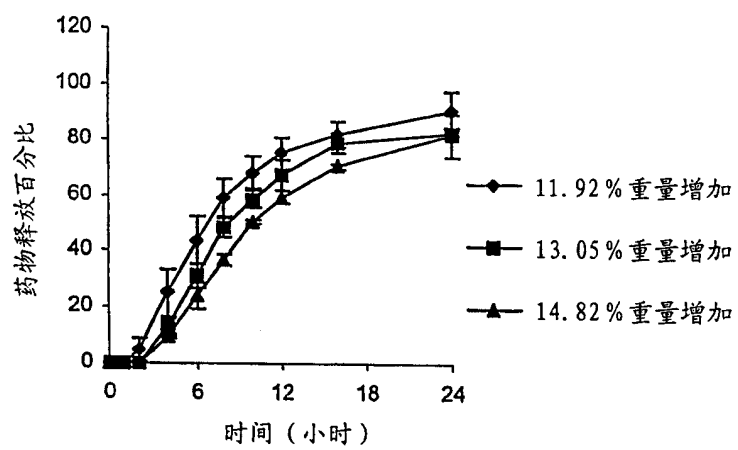


图 3

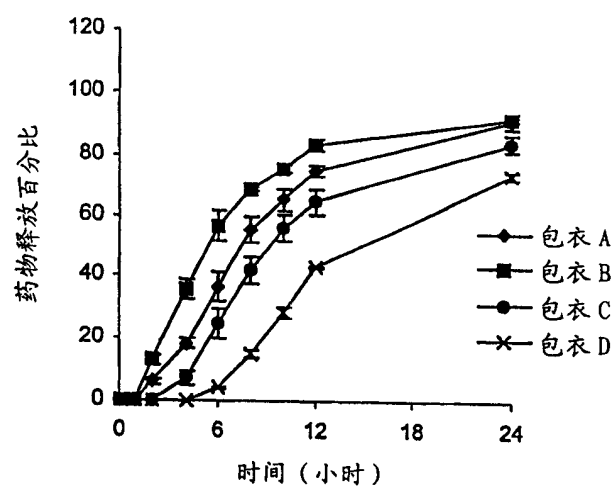


图 4

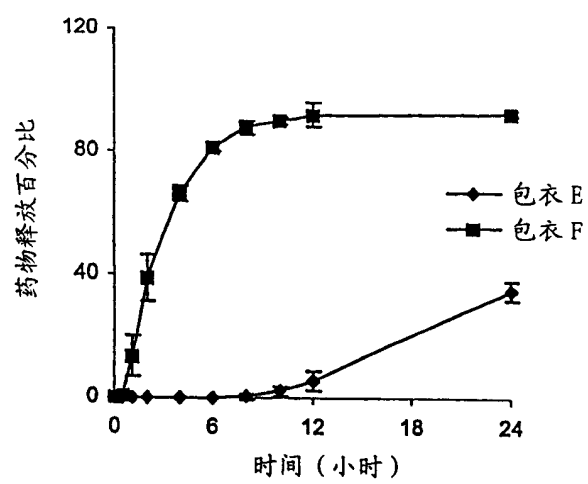


图 5

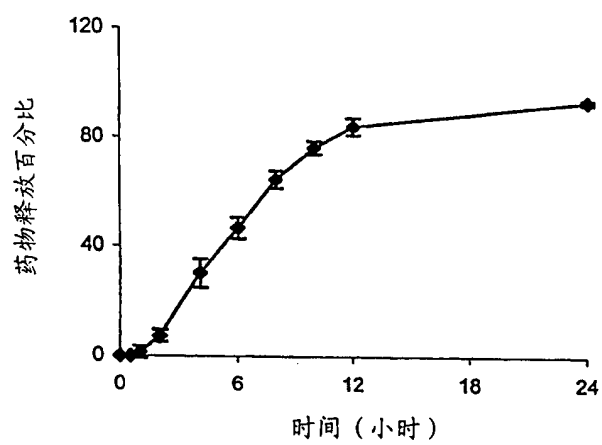


图 6

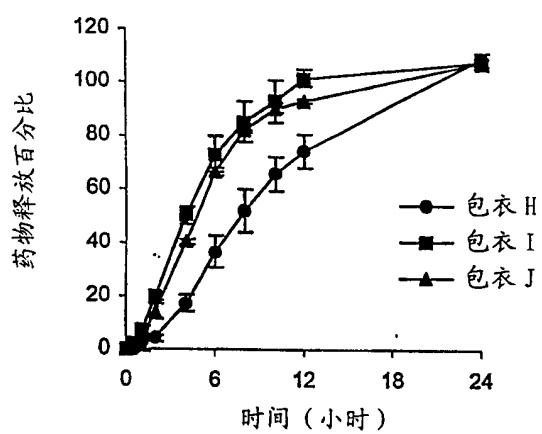


图 7

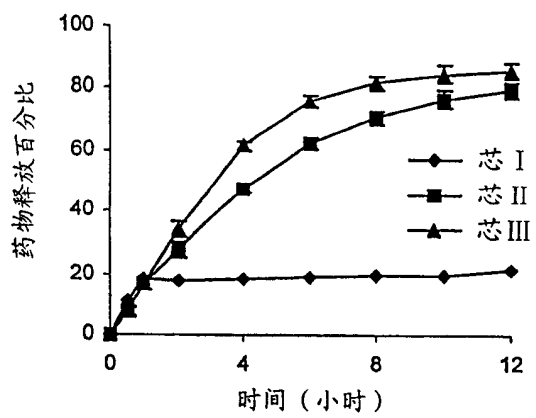


图 8

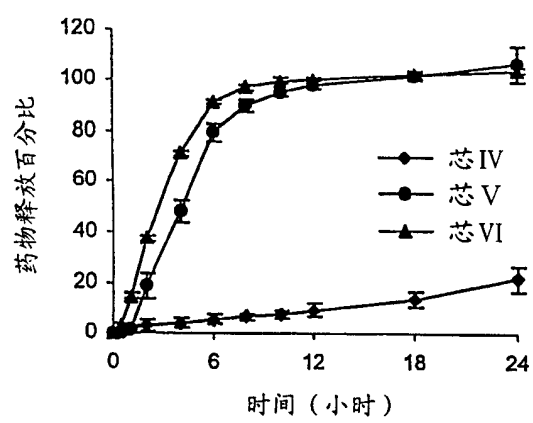


图 9