



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192933.X

[43]公开日 1997年4月16日

[11] 公开号 CN 1147764A

[22]申请日 95.4.5

[30]优先权

[32]94.4.18 [33]DE[31]P4413350.2

[86]国际申请 PCT/EP95/01236 95.4.5

[87]国际公布 WO95/28147 德 95.10.26

[85]进入国家阶段日期 96.11.6

[71]申请人 巴斯福股份公司

地址 联邦德国路德维希港

[72]发明人 S·格布斯基 J·罗森伯格

A·萨内

[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

代理人 李 勇

权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 缓释基质丸剂及其制备

[57]摘要

球形或小扁豆形、均一最大直径为 0.5 至 4mm 的缓释基质丸剂，由下列成分组成：a) 0.1—87%重量的至少一种生理活性化合，b) 5—50%重量的至少一种水不溶性聚合物，c) 5—45%重量的至少一种作为 b) 的增塑剂的亲脂性组分，d) 3—40%重量的天然的或半合成的胶凝剂，e) 0—50%重量的一种或多种常规制剂助剂。

权 利 要 求 书

1、球形或小扁豆形、均一的最大直径为 0.5 到 4mm 的缓释基质丸剂,由下列成分组成:

- a)0.1—87%重量的至少一种生理活性化合物,
- b)5—50%重量的至少一种水不溶性聚合物,
- c)5—45%重量的至少一种作为 b)的增塑剂的亲脂性组分,
- d)3—40%重量的天然的或半合成的胶凝剂,
- e)0—50%重量的一种或多种常规制剂助剂。

2、权利要求 1 的缓释基质丸剂,其中各组分浓度如下:

- a)1—75%重量,
- b)10—40%重量,
- c)10—35%重量,
- d)5—25%重量,
- e)0—40%重量。

3、权利要求 1 或 2 的缓释基质丸剂,其中最大直径为 0.8—2mm。

4、权利要求 1 至 3 中任一项的缓释基质丸剂,其中活性物质(a)为药理活性的。

5、通过在 50—200℃挤出熔化的各组分的混合物和连续成形制备权利要求 1 至 4 中任一项的缓释基质丸剂的连续的一步完成的方法。

6、权利要求 5 的方法,其中挤出在 50—180℃下进行。

7、权利要求 5 的方法,其中挤出在 60—150℃下进行。

8、权利要求 5 至 7 中任一项的方法,其中进行热切成形。

说 明 书

缓释基质丸剂及其制备

本发明涉及一种固体的、优选药用的,其中活性物质包埋于不溶于水的聚合物、类脂和在水中形成高粘度胶态溶液或至少在水中溶胀的胶凝聚合物的混合物中的缓释剂型(丸剂)。该剂型通过熔体挤出、优选热切成型的一步法来制备。

先有技术

适于熔体挤出和缓释的基质为由压力和温度塑化的聚合物和类脂。Speiser 等在 Pharm. Acta Helv. 46(1971)31 中公开了可溶于胃液中的环氧/氨基树脂和可溶于肠胃液体中的乙酸乙烯酯/巴豆酸共聚物在注压成型药剂中的应用(参见 US 3, 432, 592)。Hüttenrauch 和 Schmeiss 研究了模型活性物质从由柱塞式压出机制备的聚乙烯基质中的释放(Pharmazie 30(1975)229, 536)。Mank 等在 Pharmazie 44(1989)773 和 *ibid.* 45(1990)592 中描述了活性物质从不溶性热塑性基质中的释放。这些方法不能对缓释进行自由调节,特别是活性物质不能从聚乙烯基质中完全释放。另外,该方法的缺点还有高温下注压成型的滞留时间长和由于进料道内容物不能再被使用而造成大量物质损失。另外,相对于产率来说设备的花费很高。

N. A. El Gindy 等在 Acta Pharm. Technol. 33(1987)208—211 公开了通过将活性物质与水溶性聚乙二醇和聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物和不溶性聚合物的混合物熔化随后压丸的制备方法。根据所选择的化合物,这些剂型的释放可快可慢。制备是分批进行的。

N. Follonier 等在 Capsule News 1(1991)2 和 the Abstract of the 6th International conference on Pharmaceutical Technology, Paris. France, June 2—4, 1992 报导了用单螺杆挤出机进行熔体挤出而制备缓释丸剂的方法。固体剂出物在造粒机中造粒。水不溶性聚合物用作基质。除丸剂的大小外,还研究了各种添加剂对控制活性物质

释放的影响。聚合物基质主要是乙烯/乙酸乙烯酯共聚物。但是,实现这些剂型中活性物质的零级动力学释放是不可能的。

US 3,432,592 公开了含活性物质的聚合物熔体的注塑。据报导它所使用的聚合物至少部分可溶于消化液。所述的可溶性聚合物主要是氨基二醇和环氧化物的复杂的缩合产物,它在药物领域中是不常见的。也可通过使用在消化液中溶解度低的热塑性物质实现缓释。其中指出的聚合物的结合不适于活性物质从丸剂中缓释,由于表面积/体积比不适当,活性物质很快地溶入水中。一般地,通过这种方法控制缓释是很困难的,当活性物质部分在丸剂中不溶时,其释放很慢(活性物质的释放符合 \sqrt{t} 定律:见 T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52(1963)1145—1149)。零级动力学释放是不可能的(见表 I)。

EP—A240 904 和 EP—A240 906 公开了含活性物质的聚合物、特别是乙烯基吡咯烷酮共聚物的熔体挤出。它未提及通过调节聚合物混合物来调节活性物质释放的特定模式。另外,在很多情况下,用该方法制备的产品储存稳定性差,并且缓释效果随时间的推移而变差。

EP—B 204 596 公开了通过将活性物质包埋于下列组分组成的基质中而制备丸剂的方法:至少一种非亲水性聚合物,以及或者至少两种类脂,其中一种具有聚合物溶解或胶凝性能,而另一种具有润滑性质;或者一种同时具有上述两种性质的类脂。含有或不含有增量剂和抗静电剂。严重的缺点是:具有大量(约 20% 以上)非亲水性聚合物的缓释制剂释放太快,而具有小量非亲水性聚合物的缓释制剂的释放随储存而有很大变化并且释放不完全。

本发明的目的是制备丸剂、特别是药用丸剂,活性物质可以可调节的释放模式即象需要的一样慢、但完全地从该丸剂中释放。本发明将由丸剂基质达到这一目的,即不用在丸剂芯上涂敷缓释膜。

除通过基质(缓释丸剂基质)组成控制活性物质释放外,本发明的另一目的是开发简单及低成本的丸剂生产技术。该制备将由连续的和一步完成的方法来完成。而不需要将各组分预先混合或预先成粒,不需要在制备完成后对丸剂进行球化或成形/圆球化。

本发明概述

我们已经发现通过将含活性物质的特定的聚合物基质熔体挤出,随后成形制备高活性物质含量的缓释丸剂,即使活性物质非常易溶于水,也可以简单的方式达到本发明目的,使用这一方法只通过变化聚合物基质的组成而不是用控制扩散的聚合物膜就在很宽的范围内调节释放模式,并且该聚合物基质具有很高的储存稳定性。

本发明的基本原则是使用那些由适当的亲脂性物质增塑并由不溶于水和肠胃液的聚合物组成的聚合物基质。与前述的在先技术相比,如果在不溶性聚合物和亲脂性组分的基质中另外混入胶凝剂,即在水中形成高粘度溶液(水凝胶)或至少溶胀的聚合物,就可在很宽的范围内自由地调节释放模式。对在先技术中的基质,尽管可通过调节不溶性聚合物的浓度来控制活性物质的释放,但当聚合物的量太低时,存在用药剂型破裂的危险,而当聚合物的量太大时,活性物质的释放可能不完全,这是由于部分活性物质完全被截留并且不再能释放出来。另外,在本发明中,胶凝剂通过溶胀该聚合物而使缓释基质分散,这样就可使活性物质完全释放(见表1)。

本发明基质缓释丸剂中的聚合物基质为惰性的、亲脂性的和亲水性的热塑性基质的新组合。

因此,本发明涉及的单步骤法通过挤出机、特别是双螺杆挤出机或带混合部分的单螺杆挤出机在50—200℃熔体挤出,并连续成形(优选热切),而由下列组分的混合物制成的固体药用缓释剂型(基质丸剂);

a)至少一种含量为0.1—87%、优选1—75%、特别是45—75%重量的生理活性化合物(“活性物质”;优选人或兽药,但也包括维生素和内吸收的杀虫剂、杀真菌剂和除草剂),

b)至少一种含量为5—50%、优选10—40%重量的不溶于水和肠胃液的天然、半合成或合成聚合物,

c)至少一种含量为5—45%、优选10—35%重量的对聚合物b)具有增塑性质以及具有润滑性质的水不溶性亲脂性组分,

d)至少一种含量为3—40%、优选5—25%重量的可在水或肠胃

液中形成高粘度胶体溶液或凝胶或者至少溶胶的天然或半合成亲水性聚合物(本文简称为“胶凝剂”),和

e)一种或多种含量为0—50%、优选0—40%重量的常规制剂辅助剂。

上述各百分比数据基于丸剂总重量。

本发明固体药物缓释剂型例如为可延缓活性物质释放的颗粒剂,优选丸剂。也可将得到的成形制剂研磨成粉末并用于其他剂型(例如硬明胶胶囊)。也可将成形颗粒按在先技术用调味掩蔽膜(例如,用聚丙烯酸酯,纤维素酯如羟丙基甲基纤维素等二甲酸酯,和纤维素醚如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素)涂敷,但这不是必需的。

丸剂在很多情况下可被压制成片剂。这种加工特别适于活性物质剂量很大,因而仅所需药剂剂型过大的情况。在某些情况下通过控制压片条件(特别是压力)可裂解单个的丸剂,以致于该剂型活性物质的释放与包裹(疏松地)胶囊中的同类丸剂无太大的差异。片剂的压缩可导致药剂剂型体积的减小,这在某些情况下是很有利的。进一步,通过加入渗透性活性剂(例如无机盐)可得到可被用作渗透活性溶胀层的丸剂,以使活性物质按照渗透原则,例如从片剂(压片后)或胶囊中释放(见WO 92/04011)。

用于本发明中的药理活性物质 a)表示所有具有药理作用并且副作用较轻以及在制备条件下不分解的物质。单位剂量中活性物质的量和浓度可在很宽的范围内变化,这取决于活性和所需的释放速率。唯一的条件是它们应达到所期望的作用,因而,活性物质的浓度范围为从0.1到87%、优选1到80%、特别是45到75%重量。如上所述,本发明活性物质也可为其他生理活性化合物。其中优选倍他米松,硫辛酸,心得松,舒喘宁,去甲苯福林,水飞蓟素,二氢麦角胺,甲氧吡丁苯,祛脂羟乙烟酯,消炎痛,去甲羟基安定, β -乙酰基地高辛,关痛喜康,氟哌啶醇,ISMN,阿米替林,双氟高天酸,心痛定,异搏定,脑复新,硝吡乙甲酯,强力霉素,溴己胺,甲强龙,可乐亭,降脂异丙酯,别嘌吟醇,哌吡二氮^草,左旋甲状腺素,三苯氧胺,甲基地高

辛, O—(β -羟乙基)芦丁, 苯丙青霉素, 羟乙氧甲鸟嘌呤单硝酸盐, 扑热息痛, 茶呋胺酯, 咳必清, 苯丙酰苯心安, 醋丁酰心安, L—甲状腺素, 反胺苯环醇, 溴复角环肽, 氯苯哌酰胺, 甲哌噻庚酮, 酚丙喘宁, 氢醌磷酸钙, 心得安, 二甲胺四环素, 麦角溴烟酯, 氯溴醇, 甲氧乙心安, β -谷甾醇, 依那普列马来酸氢盐, 降脂苯酰, ISDN, 胺楷戊腈, 烟胺羟丙茶碱, 洋地黄毒甙, 氯硝安定, 苜环庚烷, dexapantencet, 心复宁, 氯羟去甲安定, 硫氮草酮, 吡烷酮醋胺, 青霉素 V, 速尿, 溴吡二氯卓, 氯苯挂嗪, 红霉素, 灭吐灵, 醋炎痛, 呋喃硝胺, 安克痉, 安乃近, 多虑平, 氯氮草二钾, 四氢安定, 磷雌氮芥, 叔丁喘宁, 甲硫丙脯酸, 麦普替林, 哌唑嗪, 苯氧胺, 优降糖, 头孢氯, 乙苯福林, 甲氯咪胍, 茶碱, 二氢吗啡酮, 布洛芬, 扑痫酮, 氧异安定, 醋羟脯氨酸, 6 α -甲-17 羟孕酮, 哌氯酰胺, 谷氨酸吡哆醛磷酸酯钙, 羟甲香豆素, 羟乙茶碱祛脂酸酯, 长春胺, 脑益嗪, 安定, 优洛芬, 三氟噻吨, 吗导敏, 甲磺冰片脘, 二甲吡苄, 盐酸甲哌酮, 异嗪心安, 二氢可待固, 氯甲噻唑, 氯苯苜咯, 唑磺草脘, 舒血管素, 麻黄苯丙酮, 氯苯胺丁酸, 羧甲半胱氨酸, 甲硫哒嗪, 陪他组啉, L-色氨酸, myrtol, 菠萝酶, 心可定, 柳氮磺胺吡啉, 苜苜哌咪唑, 止呕灵, 羟苜丝胍, 二苜氮草, 阿司匹林, 双氯苯咪唑, 制霉菌素, 酮康唑, 吡苜氧横钠, 消胆胺, 二甲苜氧庚酸, 利福平, 氯孕烷甲醇酮, 脉律定, 羟氯卞青霉素, 丁苜哌丁醇, 粘多糖多硫酸酯, 三唑苜二氮草, 甲苜吡草, 苜噻丙酸, 甲硫酸氯苜哒嗪, 甲氯嗪, 丙丁酸, 奎尼丁, 氯甲酰氯草, L-天冬氨酸镁, 环戊丁心安, 苜吡磺苜酸, 阿米替林, 去乙酰环丙氯地孕酮, 丙戊酸钠, 甲苜凡林, 双醋苜啉, 5-氨基水杨酸, 双胍酞嗪, 水化铝酸镁, 苜丙香豆素, 金刚烷胺, 苜普生, 嗪酮心安, 氯苜氢异嗪, 甲基多巴, 醋硫葡金, 雌三醇, 苜羟心安, 甲氧异丁嗪, 阿霉素, 遗尿丁, 硫唑嘌呤, 氯硝丁酰胺, 诺氟沙星, 苜乙二苜丙胺, 重酒石酸丙缓脉灵, 七叶皂甙。

特别优选下列活性物质的固体溶液: 扑热息痛(= paracetamol), 醋磺环己脘, 乙酰地高辛, 乙酰水杨酸, acromycin, 阿尼帕米, 苜佐卡因, β -胡萝卜素, 氯霉素, 氯氮草, 乙酸氯地孕酮, 氯噻嗪, 桂利嗪, 氯硝西珠, 可待因, 地塞米松, 地西洋, 双香豆素, 洋地黄毒甙, 地高辛,

双氢麦角胺, 屈他维林, 氧消西洋, 吡塞米, 短杆菌素, 灰黄霉素, 海嘧比妥, 吩哌美国, 酮洛芬, lonetil, 美达西泮, 美夫西特, 美雄酮, 甲泼尼龙(= sulfaperin), 萘啶酚, 硝苯地平, 硝西泮, 吡喃妥因, nystatin, 雌夜亮明, 罂粟碱, 非那西丁, 苯巴比妥, 保泰松, 苯妥英, 强的松, 利血平, 螺内酯, 链霉素, 磺胺二甲嘧啶(= sulfamethazine), 磺胺甲二唑, 磺胺噻唑, 磺胺对甲氧嘧啶, 磺胺培林, 磺胺噻唑, 磺胺异噻唑, 鞣酮, 妥拉磺脲, 甲苯磺丁脲, 甲氧苄啶, 短杆菌素。

术语“固体溶液”为技术人员所熟悉, 见 Chion and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60(1971)1281—1302。聚合物固体溶液中活性物质以分子分散的形式存在于基质中。

不溶于水和肠胃液中的天然的、半合成的或合成的聚合物 b) 例如为: 纤维素醚如乙基纤维素, 或纤维素酯如二乙酸纤维素酯、三乙酸纤维素酯, 纤维素乙酸丙酸酯和纤维素乙酸丁酸酯。也可使用不溶性多糖如壳多糖和壳多糖衍生物和微晶纤维素。合适的合成聚合物的例子为聚(甲基)丙烯酸酯, 乙酸乙烯酯的均聚物或共聚物, 等等, 优选乙基纤维素。

对聚合物 b) 具有增塑作用和具有润滑作用的水不溶亲脂性组分 c) 例如为: 脂肪醇如十六烷基醇或十八烷基醇, 脂肪酸如硬脂酸, 或者蜡, 例如来自褐煤蜡的酯蜡。根据本发明, 例如也可使用多乙氧基化的脂肪醇、脂肪酸和植物油, 氢化植物油, 单、双和三甘油酯, 以及卵磷脂。进一步, 可使用聚甘油基脂肪酸酯, 饱和聚乙氧基化甘油酯, 聚环氧乙烷、聚环氧丙烷及其嵌段共聚物, 邻苯二甲酸酯和乙酰基单甘油酯。优选单、双或三甘油酯或其混合物以及聚甘油基脂肪酸酯。优选 HLB(亲水性/亲脂性平衡常数)为 1—9、特别是 2—5 的亲脂性组分 c)。

适当的胶凝剂 d)、即在水中形成高粘度胶体溶液或者凝胶或至少溶胀的聚合物特别是: 水溶性纤维素衍生物如烷基纤维素, 羟烷基纤维素, 羟烷基烷基纤维素, 例如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素; 以及羧烷基纤维素, 羧烷基烷基纤维素, 羧烷基纤维素酯,

例如羧甲基纤维素和它的碱金属盐；它们也可以为其他水溶性多糖如藻酸及其盐(藻酸盐),角叉胶,瓜耳胶,苍耳胶,琼脂,阿拉伯胶和有关的胶,果胶,半乳糖配甘露聚糖,西黄耆胶,以及水溶性甲壳质衍生物如聚氨基葡糖。优选 20℃ 时 2% 浓度的水溶液的粘度超过 1000cps、优选地为 3500—120,000cps 的水溶性烷基纤维素、羟烷基纤维素或羟烷基烷基纤维素。特别优选甲基化度为 1.36—1.81、羟丙基化度为 0.12—0.23 的羟丙基甲基纤维素,以及羟丙基纤维素。

通过将聚合物组分(例如羟丙基纤维素)与阴离子聚合物(如羧甲基纤维素或藻酸钠)混合而协同增加粘度是非常有利的。

“水溶的”表示 20℃ 下在 100 克水中至少 0.5 克、优选至少 2 克聚合物形成胶体溶液。

合适的聚合物组分 d)还可以是不溶于水或肠液但可溶胀的聚合物,如交联的聚乙烯吡咯烷酮或交联淀粉、淀粉衍生物,如淀粉甘露醇酸钠,交联羧甲基纤维素钠,低度取代的羟丙基纤维素和低度取代的交联的羧甲基纤维素钠。

合适的组分 d)的聚合物应当为,一方面,它是亲水的,另一方面,它不能在消化道迅速溶解。一方面,它应当允许活性物质扩散到丸剂之外,另一方面,这个过程只应缓慢地进行。这是要求它与水形成凝胶或高粘度溶液的原因。该组分的选择及其用量对缓释效果影响很大。已令人惊奇地发现,与完全人工合成的聚合物如 PVP 或乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯基酯共聚物相比,上述天然或半合成的亲水性胶凝聚合物具有更高的储存稳定性(缓释效果在储存时是恒定的)。

组分 e)可由一种或多种用于这种药剂的常规辅助剂组成,如填充剂、润滑剂、脱模剂、增塑剂、发泡剂、稳定剂、染料、增量剂、流动调节剂及其混合物。填充剂的实例有无机填充剂和镁、铝、硅、钛的氧化物和微晶纤维素和纤维素粉末,各种淀粉及其裂解产物,(糊精—麦芽糖复合剂),乳糖,甘露糖醇和磷酸二氢钙,其浓度为丸剂总重量的 0.02—50%、优选 0.20—20%。

润滑剂的实例包括硬脂酸铝和钙,以及滑石和聚硅氧烷,其浓度

为丸剂总重量的 0.1—5%、优选 0.1—3%。

增塑剂的实例包括低分子量聚(亚烷基氧化物)如聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(乙二醇/丙二醇);低分子量的有机增塑剂,如甘油,季戊甲醇,甘油单乙酸、二乙酸或三乙酸酯,丙二醇,山梨醇,磺基琥珀酸二乙酯的钠盐,加入浓度为丸剂总重量的 0.5—15%、优选 0.5—5%。

染色剂的实例为已知的偶氮染料,有机和无机颜料,天然来源的有色物质。优选无机颜料,浓度为丸剂总重量的 0.001—10%、优选 0.5—3%。

辅助剂也为本发明中制备含药理活性物质的固体溶液中使用的物质。这些辅助剂的实例有糖和糖醇如甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇,以及脲,季戊四醇和季戊四醇四乙酸酯,聚合物如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷以及它们的嵌段共聚物,磷脂如卵磷脂,乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物,表面活性剂如聚氧乙烯基 40 硬脂酸酯和柠檬酸和琥珀酸,胆汁酸,甾醇等,如 J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61(1986) 69—88 中所述。

其他药用辅助剂为控制活性物质溶解度的碱或酸(例如参见 K. Thoma 等, Pharm. Ind. 51(1989)98—101)。

活性物质(一种或多种)可通过常规工业方法在聚合物基料熔化之前或之后与其(如果需要)和其他常规药物添加剂混合。混合优选地在挤出机,优选带有混合部分的双螺杆挤出机或单螺杆挤出机中进行。

在所有组分完全混合的混合物中,聚合物基料应在从 50 到 200℃、优选 50 到 180℃、特别是 60 到 150℃ 的范围内软化或熔化,以便对组合物进行挤出。

熔体中无溶剂。这意味着未加入水和有机溶剂。

在 50—200℃、优选 50—180℃、特别是 60—150℃ 下通过熔体挤出成形,随后,例如按 EP—A240906 所述通过在反向运动的在其表面具有相互重叠的决定片剂形状的回穴的滚轴之间挤出而制成片剂。冷切成形也是适用的。

优选热切成形。它要求挤出连续地进行,挤出物从模压设备中一出现便通过(例如)旋转切刀或其他适当的设备迅速地切成长度大约等于挤出物直径的小片。将这些切出的熔体颗粒在空气或气体流中冷却至其表面应与其他颗粒或容器壁接触时不至于粘合,另一方面,又使颗粒保持一定的塑性,例如可在连通气旋的器壁的冲击下加工成球形。这样就以直接的方式制成直径为0.5—4mm、优选0.8—2mm的球形或小扁豆形的颗粒。优选的较小颗粒主要适用于填充胶囊。

本发明能以简单并有利于环保的方式(无溶剂)制备可在很宽的限度内控制其释放的缓释基质丸剂。无需控制释放膜的涂敷也实现了活性物质的延迟释放,而该涂敷必须使用有机溶剂或含水分散剂并需要干燥步骤。活性物质在被控制腐蚀和渗透的条件下进行释放。本发明也使活性物质的释放不受PH影响成为可能。本发明的剂型适用于溶解性质差异很大的活性物质。甚至在使用少量缓释药剂时,其缓释效果都可被严格地调节。本发明的方法使不使用有机溶剂而通过熔化技术制备活性物质在基质聚合物中的固体溶液成为可能。固体溶液通常具有更好的可生物利用性。由于该方法是连续进行的,因此它非常经济,该方法比传统的制丸方法更优越。本发明的丸剂可含有高浓度的活性物质。由于组合物的高度均匀,活性物质释放的变化很小并极易重视。甚至在极端气候条件下储存(在50℃或者30℃及75%相对湿度下至少储存1个月)活性物质释放的动力学仍能令人惊奇地保持稳定(释放的最大绝对差为20%,见表II)。

与其他技术如制粒和压片相比,挤出法的优点是简单,避免使用溶剂,使辅助剂的种类和用量降至最低,使固体溶液的制备成为可能,而且不可能将组分混合、也就是说单个缓释剂型在制备过程中保持可靠的单一组成。其他优点为高生产率,低物质消耗,连续生产。

实施例

将表中以重量表示的活性物质、聚合物、亲脂性组分和其他辅助剂预混合或者直接经不同的进料口导入双螺杆挤出机的进料部分

(Werner & Pfeleiderer, ZSK30)。以 3—4kg/h 的生产速度进行熔体挤出。挤出机各区的温度为 30/150/100/100/100℃, 模头板的加热温度分别如表中所示。模头板有 7 个镗孔每个的直径为 1mm。将加热的模头板制出的挤出物使用成粒机通过空气冷却热切成形制丸。

通过 USP XXJ 搅棒法测量活性物质的释放。这种体外试验方法通常用来测定含活性物质的成形颗粒(例如片剂)的溶解速率。

该试验是在 1L 圆底器皿中, 在保持 PH 为 6.8 的 900ml 磷酸盐缓冲液中, 在 37℃ 下进行的。适当量(约 300mg)、1.25—1.60mm 大小的丸剂被定量加入。在上述 USP XXI 试验中, 在搅棒转速为 100rpm 的情况下, 通过 UV 光谱测量在 1、2、3、4、5、6、7 和 8 小时后活性物质从丸剂中释放的百分率。

表 I

实施例 1 - 39 中使用的活性物质为 50% 重量的胺培戊脒盐酸盐而实施例 40 到 65 中使用的活性物质为 50% 重量的茶碱

实施例	不溶性 聚合物 b)	%	亲脂性 组分 c)	%	胺凝剂 d)	%	模头 温度 [°C]	释放曲线 (%, 1 到 8 小时后)
1	Ethocel® N 7	15	Precirol® Ato 5	10	Kluacel® HF	25	120	53/71/81/87/90/93/95/96
2	同上	20	同上	10	同上	20	122	59/76/85/90/93/94/95/97
3	同上	25	同上	10	同上	15	122	59/76/85/90/93/94/96/96
4	同上	30	同上	10	同上	10	125	62/79/87/92/94/96/97/97
5	同上	35	同上	10	同上	5	124	63/77/84/88/90/92/94/95
6	同上	10	同上	15	同上	25	125	52/70/80/85/89/93/95/96
7	同上	15	同上	15	同上	20	116	63/80/88/93/96/98/99/100
8	同上	20	同上	15	同上	15	110	54/73/81/86/90/92/94/96
9	同上	25	同上	15	同上	10	115	48/66/74/78/82/84/86/87
10	同上	30	同上	15	同上	5	104	31/43/49/54/57/59/61/63
11	同上	10	同上	20	同上	20	65	38/55/66/73/78/82/85/87
12	同上	15	同上	20	同上	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76

实施例	不溶性 聚合物 b)	亲脂性 组分 c)	脱凝剂 d)	模头 温度 [°C]	释放曲线 (%, 1到8小时后)
	%	%	%		
13	同上	20 同上	20 同上	10 88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	同上	25 同上	20 同上	5 87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	同上	10 同上	25 同上	15 65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	同上	15 同上	25 同上	10 61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	同上	20 同上	25 同上	5 59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	同上	10 同上	30 同上	10 58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	同上	15 同上	30 同上	5 59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	同上	10 同上	35 同上	5 53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	同上	10 商用长链部分甘油酯	20 Klucel EF	20 90	36/49/56/61/65/68/71/73
22	同上	15 同上	20 同上	15 88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	同上	20 同上	20 同上	10 88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	同上	25 同上	20 同上	5 84	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20 同上	20 Klucel HF	10 118	69/88/96/100
26	乙基纤维素 NF 100	10 同上	20 同上	20 109	39/56/65/71/76/79/82/84
27	同上	15 同上	20 同上	15 110	24/37/46/52/60/62/64
28	同上	20 同上	20 同上	10 110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	同上	25 同上	20 同上	5 110	15/20/22/23/24/25/26/28

实施例	不溶性 聚合物 b)	亲脂性 组分 c)	脱凝剂 d)	模头 温度 [°C]	释放曲线 (%, 1到8小时后)
30	乙基纤维素 NF 7	20 聚甘油-3-二硬 脂醇酯	同上	100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	同上	10 二十二碳烷酸甘 油酯	同上	100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	同上	15 ditto	同上	100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	同上	20 ditto	同上	103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	同上	25 ditto	同上	103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	同上	20 聚甘油棕榈醇 硬脂酸酯	同上	100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	同上	25 聚乙氧基化的 天然蜡	同上	98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	同上	10 氢化蓖麻油	同上	80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	同上	20 同上	同上	85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	同上	25 同上	同上	90	30/44/56/63/68/71/74/75
40	Ethocel N7	10 Precirol Ato5	Klucel HF	85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	同上	15 同上	同上	80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	同上	20 同上	同上	80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	同上	25 同上	同上	80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	同上	10 同上	Klucel EF	80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	同上	15 同上	同上	85	0/45/61/72/79/85/89/92/93
46	同上	20 同上	同上	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61

实例例	不溶性 聚合物 b)	亲脂性 组分 c)	胶凝剂 d)	模头 温度 [°C]	释放曲线 (%, 1到8小时后)
47	同上	同上	同上	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	同上	同上	Klucel HF	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	同上	同上	同上	60	0/15/20/22/25/28/29/32/34
50	Ethocel N7	Precirol Ato5	同上	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	同上	Klucel EF	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	同上	同上	同上	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	同上	同上	同上	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	同上	同上	同上	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	同上	同上	同上	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51
56	同上	同上	同上	95	0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	同上	同上	同上	100	0/7/10/11/13/14/15/16/16
58	Ethocel N7	氯化蓖麻油	同上	105	0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	同上	同上	同上	90	0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	同上	同上	同上	87	0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	同上	同上	同上	85	0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	同上	同上	99	0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	同上	同上	同上	100	0/23/37/47/54/61/67/72/75
64	同上	同上	同上	110	0/13/18/24/29/32/35/38/40
65	同上	同上	同上	117	0/8/10/13/15/16/17/18/19

Ethocel® = 产于DOW, USA 的乙基纤维素

Precirol® Ato5 = 产于Gattefosse,France 的长链部分甘油酯

Klucel® = 产于Hercules, USA 的羟丙基纤维素

Avicel = 产于FMC, USA 的微晶纤维素

表 II

本发明剂型储存稳定性实施例

实施例	储存后 (50℃ 1个月)剂型的释放 (% , 1到8小时)	储存后 (30℃, 75%相对湿度下, 1个月)剂型的释放 (% , 1到8小时)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

表 III

从无脲凝胶剂的情性疏水基质中不完全释放的比较试验

实例例	活性物质		不溶性聚合物		亲脂性组分		模头温度 [°C]	释放曲线 (%, 1到8小时后)
		%		%		%		
2	胺培戊腈盐	50	乙基纤维素 NF7		Precirol Ato5	15	107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	同上	50	同上	35	同上	20	87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	同上	50	同上	30	同上	25	74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	同上	50	同上	25	同上	30	56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	同上	50	同上	20	同上	35	57	15/21/26/29/30/31/33/33
7	同上	50	同上	15	氯化蓖麻油	20	95	19/28/35/41/45/48/51/53
8	同上	50	乙基纤维素 NF100	30	Precirol Ato5	20	112	16/20/22/24/25/26/27
9	同上	50	乙基纤维素 NF7	30	二十二碳烷酸甘油酯	20	103	25/33/37/40/42/44/46/47
10	茶碱	50	同上	30	Precirol Ato5	20	80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	同上	50	乙基纤维素 NF100	30	同上	20	125	3/4/4/5/5/5/5/6
12	同上	25	同上	25	同上	25	100	6/7/9/9/10/10/11/11

实例例	活性物质	不溶性物质	亲脂性组分	模头温度 [°C]	释放曲线 (%, 1到8小时后)
13	同上	同上	20 氯化蓖麻油	140	2/3/3/3/4/4/4/4
14	同上	30 乙基纤维素 NF7	20 同上	95	4/5/5/6/7/7/7/8

表 IV

儲存穩定性比較試驗

EX NO.	活性物質	不溶性聚合物	親脂性組分	非-亲水性聚合物 II	釋放曲線 (%, 1 到 8 小时后) A 制成后立即进行 B 在 50 °C 儲存 1 个月
	%	%	%		
1	腺培戊睛 盐酸盐	50	10	20	A 45/60/67/72/76/78/81/83 B 52/69/76/81/84/86/88/90
		乙基纤维素 NF7	Precirol Ato5	乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯 酯共聚物 (Kollidon® VA64)	
2	同上	50	15	20	A 35/47/52/56/60/63/66/68 B 41/62/72/76/79/81/83/84
		同上	同上	同上	
3	同上	50	20	20	A 27/35/39/42/44/45/47/48 B 28/44/54/61/67/70/73/75
		同上	同上	同上	
4	同上	50	25	20	A 22/28/31/33/34/35/36/36 B 14/24/32/38/43/47/51/54
		同上		同上	