[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/00
A61K 9/20

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01805998.8

[43] 公开日 2003 年 5 月 28 日

[11] 公开号 CN 1420763A

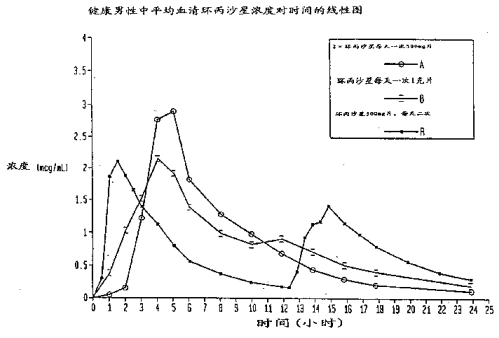
[22] 申请日 2001.2.28 [21] 申请号 01805998.8
[30] 优先权
[32] 2000. 3. 3 [33] US [31] 09/517,887
[86] 国际申请 PCT/IB01/00279 2001.2.28
[87] 国际公布 WO01/64183 英 2001.9.7
[85] 进入国家阶段日期 2002.9.3
[71] 申请人 兰贝克赛实验室有限公司
地址 印度新德里
[72] 发明人 N·塔尔瓦尔 J·N·斯塔尼福思
A·朗帕尔 G·慕克吉
B·N·维什瓦纳坦 B·贺拉
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 4 页 说明书 46 页 附图 3 页

[54] 发明名称 每天给药一次环丙沙星的口服给药控释系统

[57] 摘要

一种供人体口服来控释环丙沙星的每天一次片剂，制剂，包括药物有效量环丙沙星，约 0.1—8.0%粘溶剂和/或凝胶剂，约 5.0—15%产气剂，和约 3.0—15%溶胀剂，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比。



ISSN1008-4274

1.一种供人体口服来控释环丙沙星的每天一次片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.1-8.0%粘溶剂和/或凝胶剂，约 5.0-15%产气剂，和约 3.0-15%溶胀剂，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比。

2. 一种供人体口服来控释环丙沙星的每天一次片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.2-5.0%粘溶剂和/或凝胶剂，约 5.0-15%产气剂，和约 5.0-15%溶胀剂，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比。

3.根据权利要求 1 或 2 所述的制剂，其中粘溶剂是碳水化合物树胶或纤维素醚。

4.根据权利要求 3 所述的制剂，其中碳水化合物树胶是黄原胶，纤维素醚是羟丙基甲基纤维素。

5.根据权利要求 1 或 2 所述的制剂，其中凝胶剂是藻酸钠。

6.根据权利要求 1 或 2 所述的制剂，其中使用了粘溶剂和凝胶剂中的一种或两者都被使用。

7.根据权利要求 6 所述的制剂，其中粘溶剂是黄原胶。

8.根据权利要求 3 所述的制剂，其中产气剂选自碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸钠和其混合物。

9 根据权利要求 3 所述的制剂，其中溶胀剂是交联聚乙烯吡咯烷酮。

10. 一种供人体口服来控释环丙沙星的每天一次片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.2-0.5%藻酸钠，约 0.5-2.0%黄原胶，约 10.0－25%碳酸氢钠，和约 5.0-20%交联聚乙烯吡咯烷酮，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比，其中藻酸钠与黄原胶的重量比为约 1:1-1:10。

11.根据权利要求 10 所述的制剂，它包括 69.9%环丙沙星碱，0.34%藻酸钠，1.03%黄原胶，13.7%碳酸氢钠，12.1%交联聚乙烯吡咯烷酮，和任选的其它药物赋形剂。

12.根据权利要求 10 所述的制剂，它为片剂形式。

13. 一种供人体口服、在胃部或小肠的上部控释环丙沙星的每天一次、均匀的单层片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.2-0.5%藻酸钠，约 0.5-2.0%黄原胶，约 10.0－25%碳酸氢钠，和约 5.0-20%交联聚乙烯吡咯烷

酮，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比，其中藻酸钠与黄原胶的重量比为约 1:1-1:10。

14. 根据权利要求 13 所述的制剂，它包括 69,9%环丙沙星碱，0.34%藻酸钠，1.03%黄原胶，13.7%碳酸氢钠，12.1%交联聚乙烯吡咯烷酮，和任选的其它药物赋形剂。

15. 一种供人体口服、在胃部或小肠的上部控释环丙沙星的每天一次片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.2-0.5%藻酸钠，约 0.5-2.0%黄原胶，约 10.0－25%碳酸氢钠，和约 5.0-20%交联聚乙烯吡咯烷酮，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比，其中藻酸钠与黄原胶的重量比为约 1:1-1:10，所述的组分以所述的相对比例在单层中存在。

16. 根据权利要求 15 所述的制剂，它包括 69.9%环丙沙星碱，0.34%藻酸钠，1.03%黄原胶，13.7%碳酸氢钠，12.1%交联聚乙烯吡咯烷酮，和任选的其它药物赋形剂。

17. 根据权利要求 15 所述的制剂，它为片剂形式。

18. 一种供人体口服、在胃部或小肠的上部控释环丙沙星的每天一次片剂制剂，包括药物有效量的环丙沙星，约 0.2-0.5%藻酸钠，约 0.5-2.0%黄原胶，约 10.0－25%碳酸氢钠，和约 5.0-20%交联聚乙烯吡咯烷酮，所述的百分比是占组合物重量的重量百分比，其中藻酸钠与黄原胶的重量比为约 1:1-1:10。

19. 根据权利要求 18 所述的制剂，它包括 69.9%环丙沙星碱，0.34%藻酸钠，1.03%黄原胶，13.7%碳酸氢钠，12.1%交联聚乙烯吡咯烷酮，和任选的其它药物赋形剂。

20. 根据权利要求 18 所述的制剂，它为片剂形式。

21. 一种缓释制剂，它包含环丙沙星，在少于 4 小时里药物的释放量多于 50%。在少于 8 小时里，药物的释放量多于 60%。

22. 一种缓释制剂，它在约 2-4 小时里释放多于 50%的药物，在约 4-8 小时里释放多于 60%的药物。

23. 根据权利要求 22 所述的制剂，它适合每天给药一次。

24. 根据权利要求 23 所述的制剂，它为片剂或胶囊剂形式。

25. 根据权利要求 24 所述的制剂，它为用药学上可接受的赋形剂包衣的片剂形式。

26.一种缓释制剂，包括 100-1000 毫克环丙沙星和药学上可接受的赋形剂，其中剂型的总重量低于 2000 毫克。

27.根据权利要求 26 所述的制剂，其中药学上可接受地赋形剂包括粘溶剂和/或凝胶剂，产气组分和溶胀剂。

28.根据权利要求 27 所述的制剂，它包括约 0.1-8.0%粘溶剂和/或凝胶剂，约 5.0－15%产气剂，和约 3.0-15%溶胀剂，所述百分数是组合物的重量/重量百分数。

29.根据权利要求 28 所述的制剂，它包括约 0.2-5.0%粘溶剂和/或凝胶剂，约 5.0－15%产气剂，和约 5.0-15%溶胀剂，所述百分数是组合物的重量/重量百分数。

30.根据权利要求 29 所述的制剂，其中粘溶剂是黄原胶或羟丙基甲基纤维素（methocel），凝胶剂是藻酸钠。

31.根据权利要求 30 所述的制剂，使用粘溶剂和藻酸钠。

32.根据权利要求 31 所述的制剂，其中粘溶剂是黄原胶。

33.根据权利要求 28 所述的制剂，其中产气剂选自碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸钠和其混合物。

34.根据权利要求 28 所述的制剂，其中溶胀剂是交联聚乙烯吡咯烷酮。

35.根据权利要求 26 所述的制剂，它适合每天给药一次。

36.根据权利要求 26 所述的制剂，它是片剂或胶囊剂形式。

37.根据权利要求 26 所述的制剂，它是用药学上可接受的赋形剂包衣的片剂形式。

38.一种环丙沙星的缓释固体剂型，当进食条件下给人体口服时，给出平均血清/血浆峰浓度，在最小抑制浓度上的血清/血浆浓度－时间曲线下的面积，和最小抑制血清/血浆浓度上的持续时间至少不低于与之相比较的分剂、等当量给予常规速释环丙沙星固体剂型的 70%。

39.根据权利要求 38 所述的缓释固体剂型，当进食条件下给人体口服时，提供的药物血清/血浆浓度一时间曲线具有时间 0 到无限的曲线下面积范围是约 3.5-30 微克－小时/毫升。

40.根据权利要求 38 所述的缓释固体剂型，当进食条件下对人体口服时，平均血清/血浆峰浓度范围是约 0.5-4 微克/毫升。

41. 根据权利要求 38 所述的缓释剂型，当进食条件下给人体口服时，提

供的药物血清/血浆浓度－时间曲线具有最小抑制浓度 0.1 微克/毫升上的曲线下面积范围是约 3-26 微克－小时/毫升。

42. 根据权利要求 38 所述的缓释固体剂型，当进食条件下给人体口服时，提供的药物血清/血浆浓度－时间曲线具有最小抑制浓度 0.25 微克/毫升上的曲线下面积范围是约 2-22 微克－小时/毫升。

43. 根据权利要求 38 所述的缓释固体剂型，当进食条件下给人体口服时，提供的药物血清/血浆浓度－时间曲线具有最小抑制浓度 0.5 微克/毫升上的曲线下面积范围是约 1-18 微克－小时/毫升。

每天给药一次环丙沙星的口服给药控释系统

发明背景

本发明涉及片剂或胶囊剂形式的药物组合物。它为病人提供了空间和时间控制的控释药物，特别是环丙沙星（ciprofloxacin），以得到有效的治疗结果。药物组合物包括环丙沙星、产气组分、溶胀剂、至少一种粘溶剂（viscolyzing agent）或胶凝剂。溶胀剂属于高吸收化合物类，常被称为超崩解剂。该类化合物包括，如交联的聚乙烯基吡咯烷酮和交联的羧甲基纤维素钠。粘溶剂是高粘度材料，与胃液接触时截留住由产气组分产生的气体。粘溶剂包括，如碳水化合物树胶，如黄原胶或纤维素醚，如羟丙基甲基纤维素（methocel）。胶凝剂优选的是可交联的胶凝剂，如一种或多种多糖醛酸的水溶性盐，如藻酸钠。

本发明改进的药物控释系统被设计成在一定的时间里（时间控制）和从病人胃肠道的特定部位（空间控制）有效地释放环丙沙星。本改进的药物控释系统避免剂量突释，是环丙沙星对人体最有效的给药方式。

本技术领域公知，有些疾病需要特定药物多剂量给药，血药水平需要维持在最小有效剂量以上并低于最小的毒性水平，以得到所需的疗效，避免不良的毒性作用并使副作用最小。当药物的血药水平处于该范围里时，药物以特定的速率从机体排出。药物控释系统通常被设计成以该特定的速率释放药物；只要系统连续地以该速率释放药物，就可在一定时间里保持安全有效的血药水平。与多剂量速释常规剂型给予病人时观察到的未控制波动相比，控释药物通常得到活性组分基本稳定的血药水平。控释药物产生了最佳的治疗，它不仅减少了给药频率，而且也减少了副作用的严重程度和发生频率。

上述控释药物的基本概念是本技术领域公知的。在过去几十年里人们已作出各种努力来开发新颖的药学上可行和治疗上有效的药物控释系统。人们都极为关注口服药物控释系统，因为这可通过口服途径容易给药，并能经济地制备口服剂型，如片剂和胶囊剂。业已根据不同的释放机理开发出很多不同的口服控释药物系统。这些口服药物控释系统基于不同的操作模式，有各

种命名，如溶出控制系统、扩散控制系统、离子交换树脂、渗透控制系统、可腐蚀骨架系统、pH不依赖制剂、溶胀控制系统等等。

一个口服药物控释系统会遇到很大范围里的各种可变条件，如 pH、搅拌强度和其通过胃肠道时胃肠道液体的组成。理想的是，虽然条件在变，但口服药物控释系统还是能以恒定和可重复的速率释放药物。因此已经作出很多努力来设计出能克服这些缺陷，并在其向胃肠道下面通过时以恒定的速率释放的口服控释药物。

本技术领域公知，药物不可能均匀地在整个胃肠道上吸收，结肠处药物的吸收是不稳定和不充分的。某些药物只在胃部或小肠的上端部分吸收。此外，会对口服药物控释系统的性能产生不良影响的一个重要因素是剂型会快速地从吸收较多的肠道上部转运到药物吸收较少的肠道下部。因此，当药物不能在胃肠道均匀吸收时，尽管药物释放系统以恒定速率将药物释放入胃肠液中，但药物吸收的速率可能是不稳定的。更特定的是，当药物有一个清楚的“吸收窗”，即药物只从胃部的某些特定部位或小肠上部吸收时，以通常的口服药物控释系统的形式给药可能不会完全吸收。很显然，对于有这样“吸收窗”药物，应当设计出不仅能以控制的速率释放药物并且能在很长的时间里让药物保持在胃肠道上部的有效的口服药物控释系统。

美国专利 5,651,985（转让给 Bayer AG）揭示了一种组合物，包括药物活性化合物、药学上可接受的辅剂、聚乙烯基吡咯烷酮和聚合物固体物质的酸值为 100-1200mg KOH/g 的甲基丙烯酸聚合物。任选的是，该组合物也含有气体形成添加剂。组合物可吸收数倍于其重量的酸性水，形成高机械和空间稳定性的高溶胀凝胶。凝胶形成剂应当足量，结果服用后它可溶胀到一定的大小，这在相当长时间里防止其通过幽门。组合物的至少约 30%重量至多为 90%重量是聚合物，因此当该剂型含有高剂量的药物时体积很大，不便于口服。

一般来说，控释药物系统领域中已知，为了制备能每天给药一次的特定药物的片剂或胶囊剂，必须进行实验，发明出特定的药物和特定赋形剂配伍。因此，特定赋形剂的种类和其用量对于特定的活性组分或药物会产生每天给药一次的效果，而对于另一种药物则没有这样的效果。

Nishioka 等（JP 06024959)是日本专利公开文件，其中试图通过使含环丙沙星的片剂悬浮在胃中而在较长时间里释放环丙沙星。Nishioka 片剂得到的释放时间是如此地缓慢，24 小时后仅 46%Nishioka 片剂溶出（参见图表）。

该缓慢溶出的实践上显著的效应在于 Nishioka 制剂不是一种有效的“每天一次”环丙沙星制剂。

因此，前述的口服控释药物无一是令人满意的每天给药一次的控释环丙沙星的制剂。

发明目的

本发明的一个目的是提供片剂或胶囊形式的药物组合物，它构成了控释环丙沙星的每天给药一次的制剂：

a. 与水介质或胃液接触时，产生气体并将气体和截留在水合介质里，它在胃部里仍然为基本完整形式，

b. 在胃中停留时间增加，从而药物释放系统在胃肠道里停留时间更长，

c. 以控制的速率释放药物，结果释放药物的时间与该释放系统在胃肠道吸收区域里停留的时间相同或更短，和

d. 与其它口服药物控释系统相比，使大部份在胃肠道上部吸收的药物的吸收增加。

本发明的还有一个目的是提供每天给药一次的制剂，它用于控释环丙沙星，使其保留其物理完整性，即与水介质接触时，甚至在药物量很大时也基本上不受破坏或基本保持完整形式，其中与系统中其它组分相比，聚合物的比例很小。本发明的再一个目的是提供用于控释环丙沙星的每天一次制剂，它掺入了高剂量的药物，没有失去上述的任何有利属性，结果，该系统的大小为口服可接受的。

发明概述

本发明提供了一种片剂或胶囊剂形式的新的药物组合物，该组合物构成了口服每天给药一次的制剂来控释环丙沙星。该药物组合物包括环丙沙星、产气组分、溶胀剂（如交联的聚乙烯基吡咯烷酮或交联的羧甲基纤维素钠）、至少一种粘溶剂（viscolyzing agent）（如，诸如黄原胶的碳水化合物树胶或诸如羟丙基甲基纤维素的纤维素醚）和凝胶剂（如藻酸钠）。

优选的是，为片剂或胶囊剂形式的药物组合物的本发明口服药物控释系统包括药物有效量的环丙沙星，约 0.1-8%重量粘溶剂和凝胶剂的至少一种，约 5-15%重量产生气体的组分，和约 3-15%重量的溶胀剂。

更好的是，粘溶剂和凝胶剂中的至少一种的用量为约 0.2-5％重量，溶胀剂的用量为约 3-15％重量。

更为有利的是，本发明涉及供人体口服的控释环丙沙星的每天一次片剂，包含药物有效量的环丙沙星，约 0.2-0.5％藻酸钠，约 0.5-2.0％黄原胶，约 10.0-25%碳酸氢钠，和约 5.0-20%交联的聚乙烯吡咯烷酮，所述的百分比是组合物的重量/重量百分比，其中藻酸钠与黄原胶的重量比率为约 1:1－1:10。

用于本文的溶胀剂（交联的聚乙烯基吡咯烷酮或交联的羧甲基纤维素钠）属于称为超崩解剂的一类化合物，其通常功能是通过吸收大量的水并因此溶胀来促进片剂的崩解。溶胀及水静压使片剂破裂。片剂中也含有产气组分（事实上可能是气体产生对），人们可以预期这样的片剂在与水液体接触时马上崩解，若不是爆开的话。很显然，人们发现在粘溶剂和/或凝胶剂的即刻作用存在下，产生的气体被截留，而超崩解剂作为溶胀剂溶胀到原始体积的至少两倍。因此，产气组分、溶胀剂（事实上是超崩解剂）和粘溶剂的组合使制剂作为药物控释系统起作用。另外，随着时间的流逝，凝胶剂和/或粘溶剂产生了交联的三维分子网状物，产生了留在胃里并在持续的时间里释放药物的水动力平衡系统。

令人惊奇的是，业已发现，与食物一起摄入时，与现有已知的亲水骨架片、漂浮胶囊和生物粘附片剂相比，从本发明制剂中形成的片剂或胶囊剂在胃部停留（空间控制）的时间更长。本发明的制剂使药物释放入胃肠道吸收更好的区域，即进入胃部和小肠，而不是进入药物吸收不良或不稳定的大肠。因此，人们可以预期，若药物以恒定和控制的速率释放，它也能或多或少以恒定的速率吸收。

更令人惊奇的是，业已发现，即使对于只在胃肠道上部（即胃到空肠）吸收的药物，如环丙沙星，本发明制剂提供了所需的吸收速率，以便在很长的时间保持有效的血药水平，该制剂适合每天给药一次（时间控制）。此外，与其它口服药物控释系统，如亲水骨架片和悬浮胶囊剂相比，本制剂提供的药物吸收更多。通过调节药物释放时间，使药物释放时间与片剂在吸收处的停留时间相同或更少来达到此目的。因此，片剂或胶囊剂在释放所有的药物并达到最大生物利用度前不通过“吸收窗”。

附图简述

图 1 显示对于环丙沙星游离碱和环丙沙星 HCl 掺入口服药物控释系统时，与市售的 Cipro™（Bayer Corp.）速释片剂相比，平均血清浓度对时间所作的图。

图 2 和 3 显示，对于环丙沙星游离碱掺入口服药物控释系统时，与 Cipro™ 速释片剂相比，在进食和禁食条件下的平均血浆浓度对时间所作的图。

发明详述

根据本发明，本发明的制剂包括环丙沙星、溶胀剂和至少一种选自粘溶剂或凝胶剂的物质。这些组分一起形成了水合的凝胶基质。该制剂进一步包含产气组分，使气体（一般是 CO_2，有时是 SO_2）一般以受控的方式产生，并被截留于水合的凝胶基质里。属于超崩解剂化合物的溶胀剂吸收了大量的液体，使基质明显溶胀。产气组分产生的气体也引起了基质膨胀。但是，本发明中，基质的溶胀被粘溶剂和/或凝胶剂所控制，它有可溶胀能力并可作为药物控释剂。

通过改变溶胀剂、粘溶剂和/或凝胶剂、和产气组分的比率和用量可改良水合凝胶基质的特性，而不失去水合凝胶系统的物理完整性。组合物因此可得到环丙沙星释放的最佳速率。也已发现，这类组合物与食物一起摄入时，在胃部，也就是在胃肠道里停留较长的时间，而不失去其物理完整性。

产生的气体影响了片剂或胶囊剂的药物释放，其方式目前还不很清楚。例如，可能影响药物释放的因素包括：

a. 截留在基质里的气体会影响药物的扩散路程长度，因此有控释作用；

b. 基质里截留气体的存在会影响水合基质凝胶表面浸蚀的速率，因此同时有水动力作用和控释作用；

c. 膨胀压和气体的存在影响了水合凝胶的内在结构，因此同时有水动力作用和控释作用；

d. 截留气体的存在和它的膨胀压影响了流经基质孔的酸性胃液流量，因此有控释作用。

应当认识到，在基质内的小体积力产生的气体会有较高的压力。若它超过了水性液体表面张力产生的毛细管压力，则由于气体膨胀而推压孔里的水性液体，直到内在气体压力等于毛细管压力为止。此现象会影响基质的水合速率，在决定药物释放速率中起作用。在交联的系统中，它对形成凝胶结构

化也有一定的影响。

下面将更详细地揭示新颖的制剂中的各个组分。

药物

根据本发明，药物组合物为能对环丙沙星进行控释（即时间控制）的片剂或胶囊剂形式。本发明特别适合用于控制释放沿整个胃肠道长度上不均匀溶出和吸收的药物，如环丙沙星。

新颖的药物组合物特别适合用于控制具有特定的吸收窗（即空间控制）、只在胃肠道上部吸收的药物，即环丙沙星（它只在胃部到空肠区域里吸收）。药物组合物也特别适合于环丙沙星，因为药物的吸收取决于其溶解度特性。环丙沙星在较低的 pH 值下溶出，因此“吸收窗”在胃部或小肠的上部占主导。对于诸如环丙沙星的药物，片剂在释放所有的药物前不会转运通过“吸收窗”，以便达到最大的生物利用度。

环丙沙星本身或其药学上可接受的盐或酯可用于本发明。环丙沙星在组合物中的用量是在给定时间里所需给予的量。根据本发明，药物组合物可掺入高剂量的药物，因此，用于本发明的环丙沙星的用量范围是约 0.5mg 到约 1200mg。

产气组分

产气组分包括已知与胃液接触时产生气体的物质。可用于本发明产气组分的例子包括碳酸盐，如碳酸钙、碳酸钾或碳酸钠，碳酸氢盐，如碳酸氢钠。

通过与水接触使产气组分与酸源作用，或简单地与胃液反应产生二氧化碳，所产生的气体被截留在溶胀组合物的水合凝胶基质里。产气组分，如碳酸盐和碳酸氢盐的存在量为组合物重量的约 5-15%重量。

这些盐可单独使用或与酸源配对使用。酸源为一种或多种可食用的有机酸、可食用的有机酸盐或它们的混合物。用作本发明酸源的有机酸例子包括，如：柠檬酸或其盐，如柠檬酸钠或柠檬酸钙；苹果酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸或它们的盐；抗坏血酸或其盐，如抗坏血酸钠或抗坏血酸钙；甘氨酸、肌氨酸、丙氨酸、牛磺酸、谷氨酸等。可用作本发明酸源的有机酸盐包括，如有一个以上羧酸官能团的有机酸的单碱金属盐、有两个以上羧酸官能团的有机酸的二碱金属盐等。酸源的存在量，按组合物总重量来计，为

约 0.5-15%重量，优选的是约 0.5-10%重量，更好的是约 0.5-5%重量。

溶胀剂

根据本发明，药物组合物含有与水性液体，如胃肠道液体接触时，能溶胀到比原始体积大，优选的是原始体积至少两倍的溶胀剂。优选的溶胀剂是交联的聚乙烯基吡咯烷酮；其它的溶胀剂包括交联的羧甲基纤维素钠等。这些化合物属于称为超崩解剂的一类化合物。溶胀剂通常在水中溶胀到其原始体积的数倍，在粘溶剂和/或凝胶剂存在下显示出受控的溶胀。溶胀剂的存在量占组合物总重量的约 3-15%重量，优选的是约 5-15%重量。

粘溶剂和凝胶剂

根据本发明，药物组合物含有粘溶剂，与胃肠道液体接触时，粘溶剂马上截留住由产气组分产生的气体。优选的是，粘溶剂包括碳水化合物树胶，如黄原胶。其它碳水化合物树胶的例子包括西黄蓍胶、刺梧桐树胶、瓜耳胶、阿拉伯树胶等。也可使用中等到高粘度的纤维素醚，如羟丙基甲基纤维素。在本发明中，业已发现，在水介质里搅拌时，黄原胶有助于保持片剂的完整性和缓慢释放药物。

根据本发明，药物组合物包括所述的粘溶剂或凝胶剂，或两者兼有。凝胶剂优选的是藻酸钠。凝胶剂随着时间交联，形成截留产生气体的稳定的结构。这样，随着时间的推移，凝胶剂得到了水动力平衡系统，从而使基质在延长的时间里保留在胃部。同时，粘溶剂和凝胶剂为药物提供了弯曲的扩散途径，从而控制药物释放。

优选的是，粘溶剂和/或凝胶剂的存在量占组合物的约 0.1-8%重量，最好占组合物的约 0.2-5%重量。

成功地使用即使是很低用量的粘溶剂和/或凝胶剂，如黄原胶来保持片剂完整性是考虑到这样的事实，本发明的药物组合物含有产气组分和溶胀剂，它们可作为最常用的崩解剂。本技术领域人员可以很清楚地知道，两种组分的结果都是使片剂快速崩解。本发明中含大致同样用量的羟丙基纤维素和碳水化合物树胶的片剂在酸性介质里搅拌 10-15 分钟后崩解。这类崩解会引起剂量突释作用，即从系统里快速释放出大量药物，这是不希望的，特别是因为药物控释系统含有数倍于常规制剂里的药物量。崩解后形成的颗粒也会在

比完整片剂短的时间里从胃里倒空。本发明通过使用少量粘溶剂（如杂多糖树胶）避免了这类崩解，结果含高剂量药物的片剂或胶囊剂是口服可接受的大小尺寸。

在本发明优选的实施方案里，粘溶剂是黄原胶。黄原胶也被称为玉米糖胶，是一种用 Xanthomonas campestris 对碳水化合物进行纯培养的厌氧发酵产生的高分子量（大约 2×10^6）的生物合成多糖胶。它对酶极为耐受。

在本发明优选的实施方案里，黄原胶的粒径是至少约 50%重量能通过 44 微米筛网(筛号 325,ASTM）。在更优选的实施方案中，黄原胶的粒径是所有的都能通过 44 微米筛（筛号 325,ASTM）。

优选的是，粘溶剂的存在量占组合物总重量的约 0.1-8%重量，更好的是约 0.2-5%重量。

其它赋形剂

药物组合物也可含有其它常规的药物赋形剂，如，诸如乳糖、右旋糖、甘露醇、山梨醇等的水溶性赋形剂；如淀粉、微晶纤维素、粉末纤维素等水不溶性稀释剂；或诸如滑石粉、硬脂酸或其盐、硬脂酸镁等的润滑剂。

制备方法

根据本发明，使药物与产气组分、溶胀剂、粘溶剂和凝胶剂中的一种或两种，加上其它赋形剂和润滑剂混合来制备药物组合物。混合物被直接压成片剂或填充入胶囊。或者，这样制备药物组合物：使前述组分与润滑剂的一半混合，混合物被辊压，然后过筛，得到颗粒。颗粒然后与剩余的润滑剂混合，再填充入胶囊剂，或压制成片剂。

下表给出了实施例中使用的不同粒径的环丙沙星碱（用 Malvern Master Sizer 测定）：

粒径分布－环丙沙星碱

批号	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
90%低于25μm	22.38 μm	9.01 μm	9,61 μm	9.25 μm	5.0 μm	4.52 μm	5.0 μm	5.0 μm	10.31 μm	19.31 μm	11.98 μm
50%低于10μm	3.13 μm	2.24 μm	2.34 μm	2.31 μm	2.0 μm	1.63 μm	2.0 μm	2.0 μm	3.83 μm	4.91 μm	4.59 μm

*该材料以粗品提供，经研磨得到所需粒径。

包衣

根据本发明，当药物组合物为片剂形式时，可用速溶于水的药物赋形剂进行薄层包衣。水溶性赋形剂的包衣比用水溶性聚合物包衣的水合和气体形成更快，是更优选的包衣。

水溶性药物赋形剂的例子包括膜形成物样纤维素醚聚合物，或可溶性药物稀释剂，如乳糖、蔗糖、右旋糖、甘露醇、木糖醇等。在本发明优选的实施方案里，用作包衣的水溶性赋形剂是乳糖。

片剂可按片重的约 1-4%，优选的是约 1-2%进行包衣。包衣也有助于掩盖药物引起的苦味。

本发明现通过下列非限制性实施例进行阐述：

实施例 1

该实施例中活性组分是盐酸环丙沙星。环丙沙星是只被肠道上部吸收的药物例子。药物组分如表 1 所示。

表 1

组分	重量(mg/片)	重量%
盐酸环丙沙星单水合物	598.47	55.16
黄原胶(Keltrol TF)	20.00	1.84
藻酸钠（Keltone LVCR）	15.00	1.38
交联的羧甲基纤维素（Ac-Di-Sol）	110.00	10.14
碳酸氢钠	230.00	21.20
微晶纤维素（Avicel PH 101）	16.53	1.52
氯化钠	25.0	2.30
柠檬酸	20.0	1.84
交联的聚丙烯酸（Carbopol 971P）	10.0	0.93
滑石粉	10.00	0.93
硬脂酸镁	20.00	1.84
Aerosil	10.00	0.93
总计	1085.00	100%

环丙沙星、黄原胶、藻酸钠、交联的羧甲基纤维素、碳酸氢钠、微晶纤维素、氯化钠、柠檬酸和润滑剂的一半在一起混合，过筛（英国标准筛（BSS）44 号）。在辊压制器中压制混合物，压制物过筛（BSS 第 22 号）得到颗粒。颗粒与剩余的润滑剂和 Carbopol 混合，然后压制成片剂。片剂用含有 15.8%重量乳糖、3.18%重量滑石粉和 1.587%重量二氧化钛的水性包衣组合物喷涂包衣，包衣重量占片剂的约 1-1.5%。

在 0.1N HCl 中，用 USP 设备 1 测试片剂的溶出，篮速度为 100 转/分钟。表 2 给出了溶出结果。

表 2

时间（小时）	释放的累计百分数
1	21.16
2	33.22
4	58.72
6	74.6
8	85.83
10	93.58

实施例 2

该实施例中活性组分是环丙沙星碱。表 3 给出了药物组成。

表 3

组分	重量 (mg/片)	片剂 %重量	药物 %重量
环丙沙星碱	1000.00	71.43	100.0
黄原胶(Keltrol TF)	15.00	1.07	1.5
藻酸钠 (Keltone LVCR)	10.00	0.71	1.0
交联的聚乙烯基吡咯烷酮 (Kollidon CL-M)	150.00	10.71	15.0
碳酸氢钠	200.00	14.28	20.0
硬脂酸镁	15.00	1.07	1.5
滑石粉	10.00	0.71	10.0
总计	1400.00	100	--

使环丙沙星过英国标准筛（BSS）第 22 号。使黄原胶、藻酸钠、碳酸氢钠、交联的聚乙烯基吡咯烷酮和润滑剂（即硬脂酸镁和滑石粉）的一半在一起混合，过筛（BSS 第 44 号）。使所有上述过筛的组分混合均匀，在辊压制器中压制，压制物过筛（BSS 第 18 号）得到颗粒。剩余的硬脂酸镁和滑石粉过筛（BSS 第 60 号），并与上述的颗粒和有限比例的颗粒细粉（小于 BSS 第 60 号）混合，然后压制成片剂。片剂用含有 15.8%重量乳糖、3.18%重量滑石粉和 1.587%重量二氧化钛的水性包衣组合物喷涂包衣，包衣重量占片剂的约 1-1.5%。

表 4 给出了溶出结果。

表 4

时间（小时）	释放的累计百分数
1	24.9
2	37.8
4	60.5
6	80.6
8	85.4
10	98.8

实施例 3

该实施例中活性组分是盐酸环丙沙星。表 5 给出了药物组成。

5

表 5

组分	重量(mg/片)	%重量
盐酸环丙沙星单水合物	600.00	61.54
黄原胶(Keltrol TF)	10.00	1.02
藻酸钠（Keltone LVCR）	25.00	2.57
交联的羧甲基纤维素（Ac-Di-Sol）	60.00	6.16
碳酸氢钠	250.00	25.64
微晶纤维素（Avicel PH 101）	15.00	1.54
滑石粉	5.00	0.52
硬脂酸镁	10.00	1.02
总计	975.00	100%

除了在颗粒外部（extragranularly）掺入 Ac-Di-Sol 外，其它如实施例 1 所述制备片剂。如实施例 1 所述对片剂进行溶出试验，表 6 给出了溶出结果。

表 6

时间（小时）	释放的累计百分数
1	28.16
2	38.32
4	52.37
6	64.03
8	74.23
10	82.80

实施例 4

该实施例显示根据本发明制备的片剂在胃部能停留较长的时间。

表 7

组分	重量(mg/片)
盐酸环丙沙星单水合物	599.99
羟丙基纤维素－L	20.00
磷酸氢二钠	25.00
柠檬酸	25.00
滑石粉	7.00
硬脂酸镁	15.00
Aerosil 200	10.00
总计	701.99

表 8

组分	重量(mg/片)
羟丙基甲基纤维素(Methocel K4M)	215.00
交联的聚丙烯酸(Carbopol 934P)	75.00
磷酸氢钙	145.00
苯甲酸钠	8.00
滑石粉	2.00
Aerosil-200	2.50
落日黄	2.50
总计	450.00

通过混合、辊压、过筛、与润滑剂混合并压制成双层片剂的常规步骤来制备片剂。将 70mg 硫酸钡掺入生物粘合层，作为 X-射线的对照介质。在健康男性志愿者身上进行生物粘合双层片的胃部停留研究，让志愿者在标准早餐后摄入两片。定期记录 X-射线成像。生物粘合片在胃部停留 2.5-3.5 小时。

也制备了具有表 9 组合物的亲水骨架片。

表 9

组分	重量(mg/片)
盐酸环丙沙星单水合物	599.99
羟丙基甲基纤维素(Methocel K4M)	20.00
羟丙基纤维素－L	40.00
柠檬酸	25.00
磷酸氢二钠	25.00
滑石粉	10.00
硬脂酸镁	10.00
总计	729.99

将 70 毫克硫酸钡掺入上述组合物。通过混合、辊压、过筛、与润滑剂混合和压制成片剂的常规步骤来制备片剂。

也制备具有表 10 组分的漂动胶囊（floating capsule）。

表 10

组分	重量(mg/片)
盐酸环丙沙星单水合物	599.99
羟丙基甲基纤维素（Methocel 4M）	30.00
羟丙基纤维素－L	30.00
柠檬酸	5.00
磷酸氢二钠	5.00
滑石粉	4.00
硬脂酸镁	6.00
总计	679.99

将 50 毫克硫酸钡掺入上述组合物中。在健康男性志愿者身上进行胃部停留研究，让志愿者在标准早餐后摄入两片/两个胶囊。定期记录 X-射线成像。亲水基质片在胃部保留 2-2.5 小时漂动胶囊为 3.5-4.5 小时。在实施例 2 相同组合物的环丙沙星碱制剂进行胃部停留研究。标准早餐后志愿者摄入两片。磁共振成像证实本发明片剂在胃部的停留时间是 5-7 小时。

在另一个实验中，对制剂 A（实施例 1 制备的盐酸环丙沙星 500mg 片剂两片，每天给药一次）、制剂 B（按实施例 2 制备的环丙沙星游离碱 1000mg 片剂，每天给药一次）和参照制剂 R〔Cipro™（Bayer Corp.）500mg 速释片剂，每天给予两次〕进行随机的三种治疗、三个时段、交叉的小规模生物利用度研究。在标准早餐后 30 分钟给予片剂。图 1 给出了平均血清药浓度－时间曲线。图 1 基于下表 11 中列出的数据。

表 11

时间（小时）	平均浓度（mcg/ml）		
	A	B	R
0	0.0000	0.0000	0.0000
0.5	*	*	0.30000
1	0.0489	0.3720	1.8379
1.5	*	*	2.0779
2	0.1557	0.9940	1.8546
2.5	*	*	1.6348
3	1.1806	1.5004	1.3731
4	2.7070	2.1164	1.0868
5	2.8478	1.8898	0.7638
6	1.7944	1.3594	0.5404
8	1.2467	0.9494	0.3579
10	0.9367	0.7855	0.2323
12	0.6503	0.8714	0.1687
12.5	*	*	0.1594
13	*	*	0.3916
13.5	*	*	0.8982
14	0.4171	0.6831	1.0993
14.5	*	*	1.1432
15	*	*	1.3889
16	0.2753	0.4826	1.1187
17	*	*	0.9377
18	0.1901	0.3812	0.7633
20	*	*	0.4864
22	*	*	0.3766
24	0.1039	0.1778	0.2825

A：500mg×2，每天一次（OD），进食（FDA膳食）

B：1000mg，每天一次，进食（FDA膳食）

R：500mg，每天两次，进食（FDA 膳食）

*对于 OD 制剂（每天一次制剂），这些样品点没有被包括进去。

每天口服一次制剂（A 和 B）具有与速释片剂（R）可比的吸收程度。因此，这表示，可以调节药物释放入胃液的时间，使其与片剂在吸收位点处停留的时间相同或短些。此外，制剂 B 得到的每天给药一次的血清药浓度－时间曲线中的峰值血清药浓度与速释药物的具有可比性，药物的有效血清药浓度可保持更长的时间。

实施例 5

在有些方面，前面实施例中制剂 B 的结果没有每天给药两次的 Cipro™500mg 片剂的结果好。例如，制剂 B 在最小抑制浓度上的曲线下面积（MIC 上的 AUC）小于常规的 Cipro™片剂的。

现开发了一种改进的每天给药一次的 1000mg 环丙沙星游离碱制剂（“OD”制剂），其组分如表 12 所示。在 OD 制剂中，凝胶形成聚合物（藻酸钠）的用量约是制剂 B 的一半（0.49%对 1.0%）。

表 12

组分	重量(mg/片)	药物的%重量
环丙沙星碱	1000.0	69.9
藻酸钠	5.0	0.34
黄原胶	15.0	1.03
碳酸氢钠	200.0	13.74
交联的聚乙烯基吡咯烷酮（Kollidon CL－M）	176.8	12.15
硬脂酸镁	33.0	2.26
滑石粉	10.0	0.68
总计	1440	100

从表 12 里的组分来制备片剂，如前所述进行溶出试验。很显然，OD 制剂的体外溶出曲线（表 13)比制剂 B 的释放快得多。因此，OD 片剂中大于 80%

的药物在 4 小时里释放，制剂 B 的则是在 8 小时里释放。比较表 12 和 13。

表 13

时间（小时）	释放累计百分数
1	35.49
2	53.61
4	82.33
6	98.72

通过磁共振成像来研究 OD 片剂的平均胃部停留时间，发现是 5.33 小时，这和用这些片剂 6 小时溶出曲线很好吻合。

为了比较每天一次制剂的药物动力学和药效学参数，在 12 个 18-45 岁健康成年男性身上身上进行随机、三个阶段、平衡交叉的生物利用度研究，在标准高脂早餐 30 分钟后给予一剂环丙沙星 1000mgOD 片剂。在禁食和进食下试验速释的 Cipro™ 片剂。

在进食条件下，给予两个口服剂量的 500mg 速释 Cipro™ 片剂。第一口服剂量在摄入高脂早餐后 30 分钟里给予，第二剂量在高脂餐（晚餐）后 12 小时给予。

在禁食条件下，给予两个口服剂量 500mgCipro™ 速释片。第一口服剂量在禁食过夜后给予，第二口服剂量在 12 小时后但在清淡进餐后 4 小时里给予。

研究结果如图 2 和 3 所示，其中图 2 显示了 OD 片剂（进食）对 Cipro™（进食）的血浆药浓度随时间的变化，图 3 显示了 OD 片剂（进食）对 Cipro™（禁食）的血浆药浓度随时间的变化。图 2 和图 3 各自基于下表 14 和 15 中所列的数据。

表 14

时间（小时）	平均浓度（mcg/ml）	
	A	B
0	0.0000	0.0000
0.5	0.2190	*
1	1.0964	0.3430
1.5	1.9702	*
2	2.0397	0.9751
2.5	1.8232	*
3	1.5617	1.6335
4	1.2265	2.6216
5	1.0123	2.9162
6	0.7777	2.0336
8	0.5291	1.4256
10	0.3527	1.3841
12	0.2608	0.9790
12.5	0.3159	*
13	0.4176	*
13.5	0.8401	*
14	1.9238	0.5942
14.5	1.8384	*
15	1.6543	*
16	1.2336	0.4393
17	0.9689	*
18	0.8258	0.3357
20	0.5962	*
22	0.4366	*
24	0.3653	0.1843

A：500mg，每天两次，进食（FDA 膳食）

C：1000mg，每天一次，进食（FDA 膳食）

*对于 OD 制剂（每天一次制剂），这些样品点没有被包括进去。

表 15

时间（小时）	平均浓度（mcg/ml）	
	B	C
0	0.0000	0.0000
0.5	1.3580	*
1	2.4747	0.3430
1.5	2.7413	*
2	2.3684	0.9751
2.5	2.0204	*
3	1.5997	1.6335
4	1.1985	2.6216
5	0.9429	2.9162
6	0.7298	2.0336
8	0.5172	1.4256
10	0.3575	1.3841
12	0.2709	0.9790
12.5	0.9855	*
13	2.5113	*
13.5	2.7718	*
14	2.4376	0.5942
14.5	1.9856	*
15	1.7173	*
16	1.1702	0.4393
17	0.8631	*
18	0.7360	0.3357
20	0.5095	*
22	0.4207	*
24	0.3431	0.1843

B：500mg，每天二次，禁食

C：1000mg，每天一次，进食（FDA 膳食）

*对于 OD 制剂（每天一次制剂），这些样品点没有被包括进去。

OD 制剂给出了每天一次制剂所希望的血浆药浓度－时间曲线，其峰值血浆药浓度（$C_{最大}$）与速释药物的有可比性，表明药物的吸收速率相似。药物 $AUC_{(0-\infty)}$ 的总生物可利用度（曲线下的面积）与速释片剂的也是可比的，这表明在胃部停留时间里，所有的药物从制剂中释放出来。参见表 16

表 16

研究	$C_{最大}$（微克/毫升）	$AUC_{(0-\infty)}$（μg.h/ml）
环丙沙星 1000mg.OD（进食）	3.04	24.81
Cipro™（禁食） 500mg 每天二次	3.17	26.28
Cipro™（进食） 500mg 每天二次	2.66	22.39

表 17 给出了三种水平 0.1 微克/ml，0.25 微克/ml 和 0.5 微克/ml 的环丙沙星 OD 1000mg 对 Cipro™500mg 每天二次（bid）的 MIC 上的 AUC。在进食条件下，环丙沙星 OD 的这些值比每天二次的 Cipro™ 速释片剂的好，表明若在进食后给予速释和控释片剂，OD 制剂有较好的疗效。在进食条件下 OD 片剂的疗效与 Cipro™ 速释片剂的疗效与禁食条件下 Cipro™ 速释片剂的疗效有可比性。

根据图 1、2 和 3 的上述结果可预见，环丙沙星的缓释固体剂型所提供的药代动力学性能，如平均血清浓度、血清/血浆浓度－时间曲线下的最小抑制浓度上的面积和最小抑制血清/血浆浓度上的持续时间至少 70%等，与速释分剂治疗具有可比性。虽然上述的结果与 1000 毫克片剂相同，但可以预见 100-1000 毫克环丙沙星片剂口服给予进食的人体时能给出药物的血清/血浆浓度－时间曲线中曲线下面积（时间 0 到无限），范围为 3.5 到约 30 微克－小时/毫升。相似的是，可以预见，100 毫克－1000 毫克片剂能给出的平均血清/血浆浓度峰值范围是约 0.5－4 微克/毫升。进一步的是，还可预见到 100 毫克－1000 毫克片剂给出的药物血清/血浆浓度－时间曲线的曲线下面积（在最小抑制浓度 0.1 微克/毫升上方）的范围是约 3－26 微克－小时/毫升。也可预

见 100 毫克－1000 毫克片剂能提供的药物血清/血浆浓度－时间曲线的曲线下面积（在最小抑制浓度 0.25 微克/毫升上方）范围是约 2-22 微克－小时/毫升。最后，可以预见，100 毫克－1000 毫克片剂能提供的药物血清/血浆浓度－时间曲线的曲线下面积（在最小抑制浓度 0.5μm/ml 上方）的范围是约 1-18 微克－小时/毫升。

表 17

MIC 上的 AUC

治疗	0.1μg/ml.h	0.25μg/ml.h	0.5μg/ml.h
环丙沙星碱 1000mg，OD（进食）	20.7±4.4	17.4±4.3	13.2±4.1
Cipro™（禁食） 2×500mg，bid	21.5±3.7	18.0±3.8	13.4±4.0
Cipro™（进食） 2×500mg，bid	17.68±3.9	14.2±3.9	9.7±3.4

因此，亲水聚合物（藻酸钠）百分数从组合物的 0.71%重量稍微改变到 0.34%重量时，药代动力学和药效学参数有明显和出乎意料的改善，这对于疗效是重要的措施。

实施例 6

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 18

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1012.10	68.53
黄原胶	45.0	3.05
碳酸氢钠	200	13.54
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	11.97
硬脂酸镁	33	2.23
滑石粉	10	0.68
总计	1476.92	100

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 19 给出了

溶出结果。

表 19

时间（小时）	释放的累计百分数
1	34
2	51.4
4	69.0
6	94.8
8	100.5

实施例 7

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 20

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1012.10	69.47
藻酸钠	25	1.72
碳酸氢钠	200	13.73
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.14
硬脂酸镁	33	2.27
滑石粉	10	0.69
总计	1456.92	100.02

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 21 给出了溶出结果。

表 21

时间（小时）	释放的累计百分数
1	34.6
2	52
3	68.4
4	79.5
6	92.4
8	95.7

实施例 8

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 22

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1012.10	69
藻酸钠	5.0	0.34
碳酸氢钠	200	13.63
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.05
硬脂酸镁	33	2.25
滑石粉	10	0.68
Methocel K15M	30	2.04
总计	1466.92	99.99

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 23 给出了溶出结果。

表 23

时间（小时）	释放的累计百分数
1	43.6
2	57.6
3	74.4
4	87.0
6	97.5
8	100.2

实施例 9

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 24

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	75.15
藻酸钠	5.0	0.37
黄原胶	15	1.11
碳酸氢钠	200	14.8
交联聚乙烯基吡咯烷酮	72.75	5.39
硬脂酸镁	33	2.44
滑石粉	10	0.74
总计	1350.93	100

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 25 给出了溶出结果。

表 25

时间（小时）	释放的累计百分数
1	39.2
2	54.2
3	72.39
4	84.9
6	100.29

实施例 10

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 26

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	67.35
藻酸钠	5.0	0.33
黄原胶	15	1.0
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	11.73
硬脂酸镁	33	2.19
滑石粉	10	0.66
碳酸钠	252.32	16.74
总计	1507.32	100

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 27 给出了溶出结果。

表 27

时间（小时）	释放的累计百分数
1	31.34
2	59.86
3	75.3
4	81.69
6	90.39
8	91.5

实施例 11

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 28

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	69.66
藻酸钠	7.28	0.5
黄原胶	15	1.03
碳酸氢钠	200	13.72
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.13
硬脂酸镁	33	2.26
滑石粉	10	0.69
总计	1457.28	99.99

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 29 给出了溶出结果。

表 29

时间（小时）	释放的累计百分数
1	40.06
2	59.26
3	86.19
4	96.39
6	100.2

实施例 12

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 30

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	70.43
藻酸钠	5.0	0.35
黄原胶	1.46	0.1
碳酸氢钠	200	13.87
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.27
硬脂酸镁	33	2.29
滑石粉	10	0.69
总计	1441.46	100

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 31 给出了溶出结果。

表 31

时间（小时）	释放的累计百分数
1	33.34
2	58.94
3	76.11
4	83.91
6	95.7

实施例 13

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 32

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	69.44
藻酸钠	5.0	0.34
黄原胶	21.83	1.5
碳酸氢钠	200	13.68
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.1
硬脂酸镁	33	2.26
滑石粉	10	0.68
总计	1461.83	100

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 33 给出了溶出结果。

表 33

时间（小时）	释放的累计百分数
1	44.2
2	61.86
3	87.9
4	98.7
6	106.95

实施例 14

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 34

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1061.19	72.51
藻酸钠	5.0	0.36
黄原胶	15	1.07
碳酸氢钠	145.5	10.38
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.61
硬脂酸镁	33	2.35
滑石粉	10	0.71
总计	1401.51	99.99

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 35 给出了溶出结果。

表 35

时间（小时）	释放的累计百分数
1	44.46
2	56.8
3	65.91
4	74.91
6	89.31
8	98.49

下表 36 综述了实施例 5-14 的组分和每个制剂的溶出特征。

表 36

组分										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
环丙沙星碱	69.9	68.53	69.47	69.	75.15	67.35	69.66	70.43	69.44	72.15
黄原胶0.5-2.0	1.03	3.05	无	无	1.11	1.0	1.03	0.1	1.5	1.07
藻酸钠0.2-0.9	0.34	无	1.72	0.34	0.37	0.33	0.5	0.35	0.34	0.36
XL 聚乙烯基吡咯烷酮5-20	12.15	11.97	12.14	12.05	5.39	11.73	12.13	12.27	12.1	12.61
碳酸氢钠10-25	13.74	13.54	13.73	13.63	14.8	无	13.72	13.87	13.68	10.38
碳酸钠						16.74				
Methocel K 15M				2.04						
[黄原胶：藻酸盐比]10:1-1;1	3.03:1	NA	NA	NA	3:1	3.03:1	2.06:1	0.29:1	4.41:1	2.97:1
时间（小时）	释放累计百分数									
1	35.49	34	34.6	43.6	39.2	31.4	40.06	33.34	44.2	44.46
2	53.61	51.4	52	57.6	54.2	59.86	59.26	58.94	61.86	56.8
3			68.4	74.4	72.4	75.3	86.19	76.11	87.9	65.91
4	82.33	69	79.5	87.0	84.9	81.69	96.39	83.91	98.7	74.19
6	98.72	94.8	92.4	97.5	100.29	90.39	100.2	95.7	106.95	89.31
8		100.5	95.7	100.2		91.5				98.49

实施例 15

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 37

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	67.98
藻酸钠	5.0	0.003
黄原胶	15.0	0.01
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	11.84
硬脂酸镁	33.0	2.21
滑石粉	10.0	0.67
碳酸钙	238.27	15.96
总计	1493.27	98.673

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 38 给出了溶出结果。

表 38

时间（小时）	释放的累计百分数
1	44.4
2	62.4
3	73.11
4	78.0
6	84.09
8	87.0

实施例 16

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 39

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	69.32
藻酸钠	14.55	0.009
黄原胶	15.0	0.01
碳酸氢钠	200.0	13.66
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	12.07
硬脂酸镁	33.0	2.25
滑石粉	10.0	0.68
总计	1464.55	97.32

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 40 给出了溶出结果。

表 40

时间（小时）	释放的累计百分数
1	37.9
2	45.06
3	65.91
4	71.1
6	78.81

5

实施例 17

该实施例中用活性组分是环丙沙星碱来显示本发明。

表 41

组分	重量（mg/片）	%重量
环丙沙星	1015.18	67.11
藻酸钠	5.0	0.003
黄原胶	72.75	4.81
碳酸氢钠	200.0	13.22
交联聚乙烯基吡咯烷酮	176.82	11.69
硬脂酸镁	33.0	2.18
滑石粉	10.0	0.006
总计	1512.75	99.019

如实施例 2 所述制备片剂。如实施例 1 所述进行溶出试验，表 42 给出了溶出结果。

表 42

时间（小时）	释放的累计百分数
1	32.26
2	47.2
3	63.3
4	74.01
6	94.2

5

除了上述实验外，将下列制剂制备成如上所述的片剂。对下列制剂进行溶出和悬浮特征测定。与上述实施例相比，下列制剂的片剂的一种或其它特征，即溶出特征或悬浮特征是不能令人满意的。

表 43

组分	实施例 18	实施例 19
环丙沙星	1015.18	1015.18
藻酸钠	0	5.0
黄原胶	15.0	0
碳酸氢钠	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0
总计	1450.00	1440.0
溶出		
时间（小时）	释放累计百分数	
1	68.8	52.5
2	93.2	68.94
3	104.1	90.39
4	-	100.8
6	-	104.79
8	-	-

表 44

组分	实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
环丙沙星	1016.19	1016.19	1012.1	1016.19	1012.1
藻酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82	176.82	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Methocel K15M	15.0	-	-	-	-
Gellan 胶(Gelrite)	-	15.0	30.0	-	-
角叉菜聚糖	-	-	-	15.0	45. 0
总计	1456.01	1456.01	1466.92	1456.01	1481.92
溶出					
时间（小时）	累计释放百分数				
1	48.66	50.74	49.6	72.46	88.8
2	63.54	62.86	58.2	81.54	93.2
3	80.31	74.19	67.2	87.09	97.8
4	89.49	80.79	74.4	92.1	99.0
6	100.11	91.71	88.2	96.45	100.2
8	101.7	99.99	95.1	97.11	101.1

表 45

组分	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29	实施例 30
环丙沙星	1015.18	1012.1	1015.18	1012.1	1015.18	1012.1
黄原胶	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82	176.82	176.82	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Carbopol 971P	5.0	10.0	-	-	-	-
甲基纤维素	-	-	5.0	20.0	-	-
Eudragit EPO	-	-	-	-	5.0	30.0
总计	1455.0	1446.92	1455.0	1456.92	1455.0	1466.92
溶出						
时间（小时）	累计释放百分数					
1	45.2	56.8	74.26	68.2	94.26	101.4
2	59.34	67.0	87.06	83.0	94.94	-
3	71.79	76.8	95.61	92.4	97.89	-
4	80.91	84.9	97.71	95.4	98.79	-
6	92.01	95.1	99.21	99.0	-	-
8	93.0	97.5	100.59	100.8	-	-

表 46

组分	实施例 31	实施例 32	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
环丙沙星	1015.18	1012.1	1015.18	1012.1	1015.18	1012.1
藻酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
黄原胶	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Ac-di-sol	176.82	100.0	-	-	-	-
淀粉甘醇酸钠	-	-	176.82	125.0	-	-
MCC（Avicel pH101）	-	-	-	-	176.82	125.0
总计	1455.0	1375.1	1455.0	1400.1	1455.0	1400.1
溶出						
时间（小时）	累计释放百分数					
1	42.86	47.6	57.46	53.8	67.4	62.6
2	51.4	55.8	65.6	62.4	79.26	74.4
3	60.21	62.4	72.81	70.8	86.7	84.9
4	66.81	67.5	77.19	75.6	91.5	88.2
6	81.09	76.2	84.69	82.4	95.49	94.8
8	87.6	83.1	92.31	88.2	98.79	97.2

表 47

组分	实施例 37	实施例 38	实施例 39
环丙沙星	1015.18	1015.18	1015.18
藻酸钠	5.0	5.0	5.0
黄原胶	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	0	261.9	363.75
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0
总计	1278.18	1540.08	1641.93
溶出			
时间（小时）	累计释放百分数		
1	66.66	49.2	57.26
2	79.8	75.66	77.74
3	91.2	96.99	106.2
4	94.71	100.71	-
6	97.59	-	-

表 48

组分	实施例 40	实施例 41	实施例 42
环丙沙星	1016.19	1016.19	1016.19
藻酸钠	5.0	5.0	5.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	1776.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0
Methocel K15M	15.0	—	
Gellan 胶（Gelrite）	—	15.0	-
角叉菜胶聚糖	-	-	15.0
总计	1456.01	1456.01	1456.01
溶出			
时间（小时）	累计释放百分数		
1	48.66	50.74	72.46
2	63.54	62.86	81.54
3	80.31	74.19	87.09
4	89.49	80.79	92.1
6	100.11	91.71	96.45
8	101.7	99.99	97.11

表 49

组分	实施例 43	实施例 44	实施例 45
环丙沙星	1015.18	1015.18	1015.18
黄原胶	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0
Carbopol 971P	5.0	-	-
甲基纤维素	-	5.0	-
Eudragit EPO	-	-	5.0
总计	1455.01	1455.01	1455.01
溶出			
时间（小时）	累计释放百分数		
1	45.2	74.26	94.26
2	59.34	87.06	94.94
3	71.79	95.61	97.89
4	80.91	97.71	98.79
6	92.01	99.21	-
8	93.0	100.59	-

表 50

组分	实施例 46	实施例 47	实施例 48
环丙沙星	1015.18	1015.18	1015.18
藻酸钠	5.0	5.0	5.0
黄原胶	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0	200.0
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0
Ac-di-sol	176.82	-	-
淀粉甘醇酸钠	-	176.82	-
MCC（Avicel pH101）	-	176.82	5.0
总计	1455.0	1455.0	1455.0
溶出			
时间（小时）	累计释放百分数		
1	42.86	57.46	67.4
2	51.4	65.6	79.26
3	60.21	72.81	86.7
4	66.81	77.19	91.5
6	81.09	84.69	95.49
8	87.6	92.31	98.79

表 51

组分	实施例 49
环丙沙星	1015.18
藻酸钠	5.0
黄原胶	15.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82
硬脂酸镁	33.0
滑石粉	10.0
碳酸氢钾	238.34
总计	1493.34
溶出	
时间（小时）	累计释放百分数
1	69.06
2	77.74
3	85.2
4	87.0
6	87.0
8	98.1

表 52

组分	实施例 50	实施例 51
环丙沙星	1015.18	1015.18
藻酸钠	0	1.46
黄原胶	15.0	15.0
碳酸氢钠	200.0	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0
总计	1450.00	1451.46
溶出		
时间（小时）	累计释放百分数	
1	68.8	51.46
2	93.2	65.34
3	104.1	84.39
4	-	92.79
6	-	97.41

表 53

组分	实施例 52
环丙沙星	1015.18
藻酸钠	5.0
碳酸氢钠	200.0
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82
硬脂酸镁	33.0
滑石粉	10.0
总计	1440.0
溶出	
时间（小时）	累计释放百分数
1	52.5
2	68.94
3	90.39
4	100.8
6	104.79

表 54

组分	实施例 53	实施例 54	实施例 55	实施例 56
环丙沙星	1015.18	1016.19	1015.18	1015.18
藻酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0
黄原胶	15.0	15.0	15.0	15.0
碳酸氢钠	0	72.75	291.0	436.5
交联聚乙烯吡咯烷酮	176.82	176.82	176.82	176.82
硬脂酸镁	33.0	33.0	33.0	33.0
滑石粉	10.0	10.0	10.0	10.0
总计	1255.0	1328.76	1546.0	1691.5
溶出				
时间（小时）	累计释放百分数			
1	73.06	50.86	49.0	42.46
2	73.3	63.6	72.14	74.66
3	-	73.89	96.3	96.6
4	94.8	83.7	103.8	104.1
6	87.9	93.51	-	-
8	-	98.19	-	-

虽然本发明已参照具体实施例作了阐述，但这些实施例仅供阐述用。本技术领域人员很显然可以作出许多变化，它们在本发明的范围里。

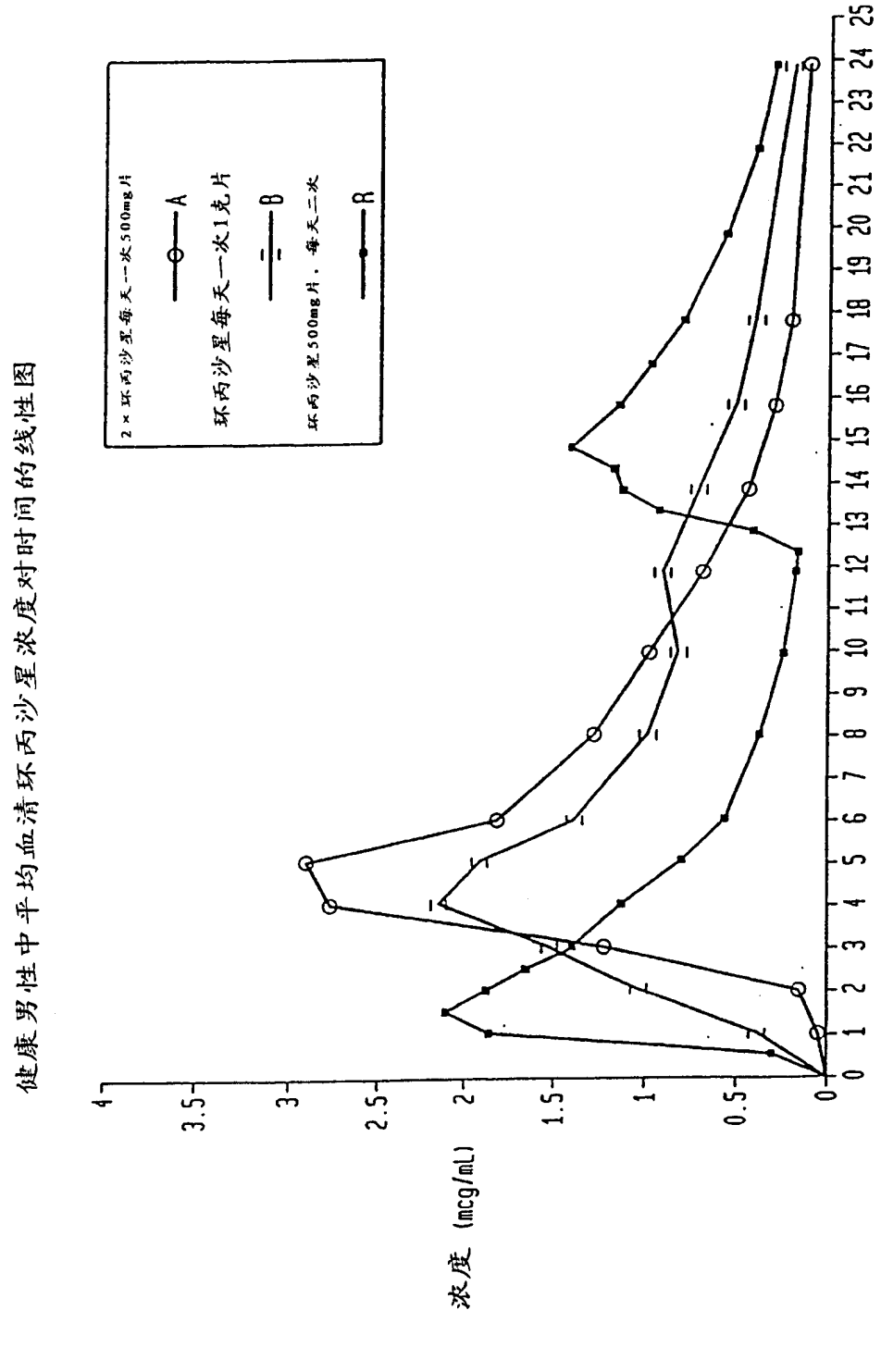

健康男性中平均血清环丙沙星浓度对时间的线性图
2×环丙沙星每天一次500mg片
A
环丙沙星每天一次1克片
B
环丙沙星500mg片，每天二次
R
浓度 (mcg/mL)
时间（小时）
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

图 1

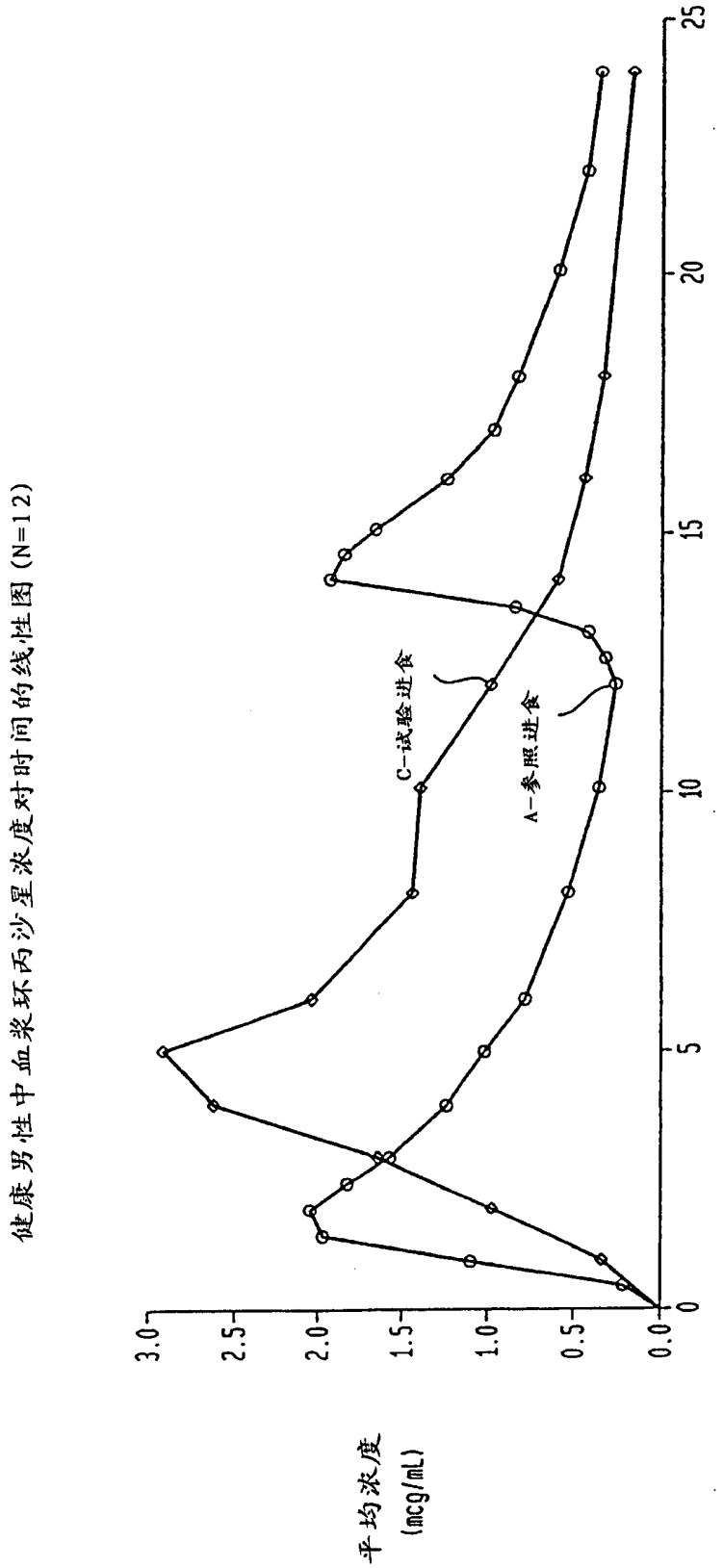

健康男性中血浆环丙沙星浓度对时间的线性图(N=12)
平均浓度
(mcg/mL)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
20
25
时间(小时)
C-试验进食
A-参照进食
—A —C

图 2

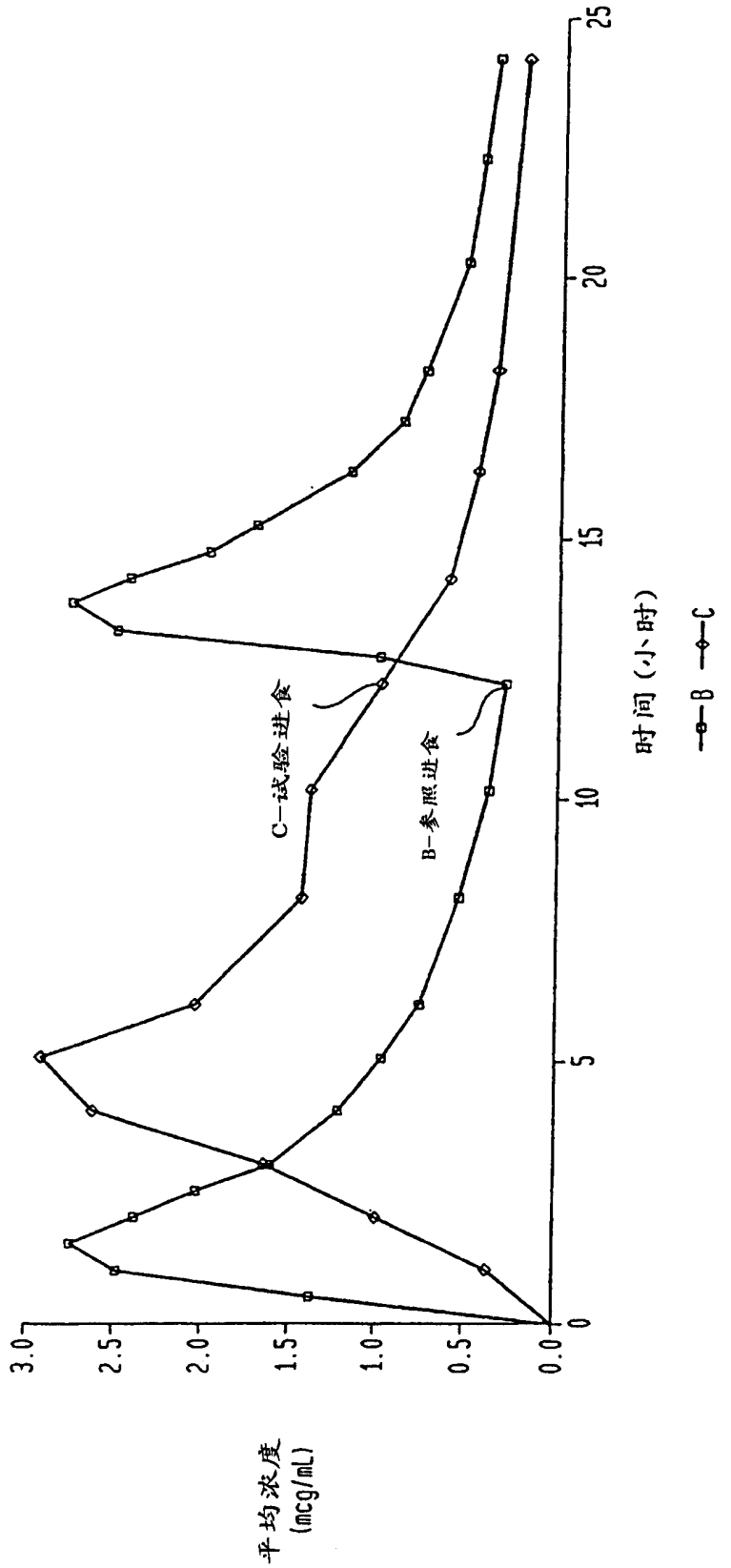


图 3