



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102824322 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 19

-
- (21) 申请号 201210341376. X *A61K 31/785* (2006. 01)
- (22) 申请日 2005. 11. 01 *A61K 47/02* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 47/04* (2006. 01)
- 60/624, 001 2004. 11. 01 US *A61K 47/38* (2006. 01)
- 60/628, 752 2004. 11. 17 US *A61P 3/12* (2006. 01)
- (62) 分案原申请数据
200580036180. 8 2005. 11. 01
- (71) 申请人 基酶有限公司
- 地址 美国马萨诸塞州
- (72) 发明人 希特施·布哈盖特
- 杰弗里·马克·戈德伯格
- 阿比泽尔·哈里恩沃拉
- 路易斯·布伦内尔
- (74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
- 72002
- 代理人 过晓东
- (51) Int. Cl.
- A61K 9/20* (2006. 01)

权利要求书 7 页 说明书 17 页

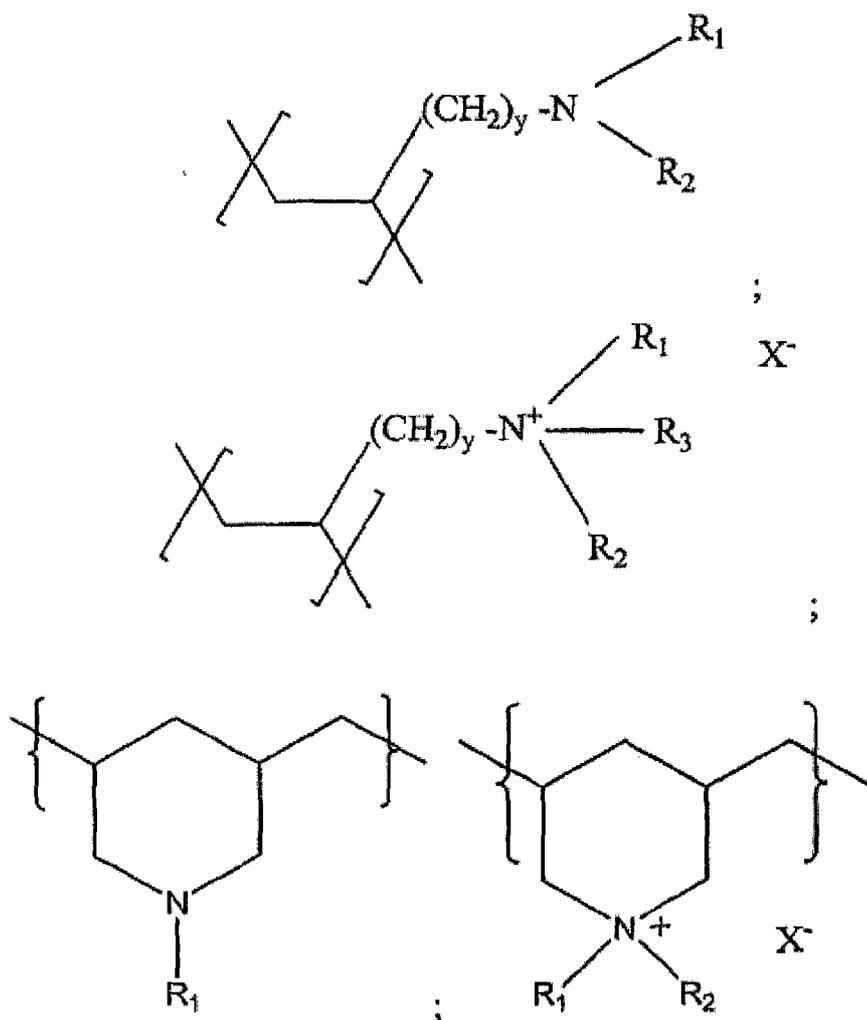
-
- (54) 发明名称
- 用作片剂的脂肪胺聚合物盐

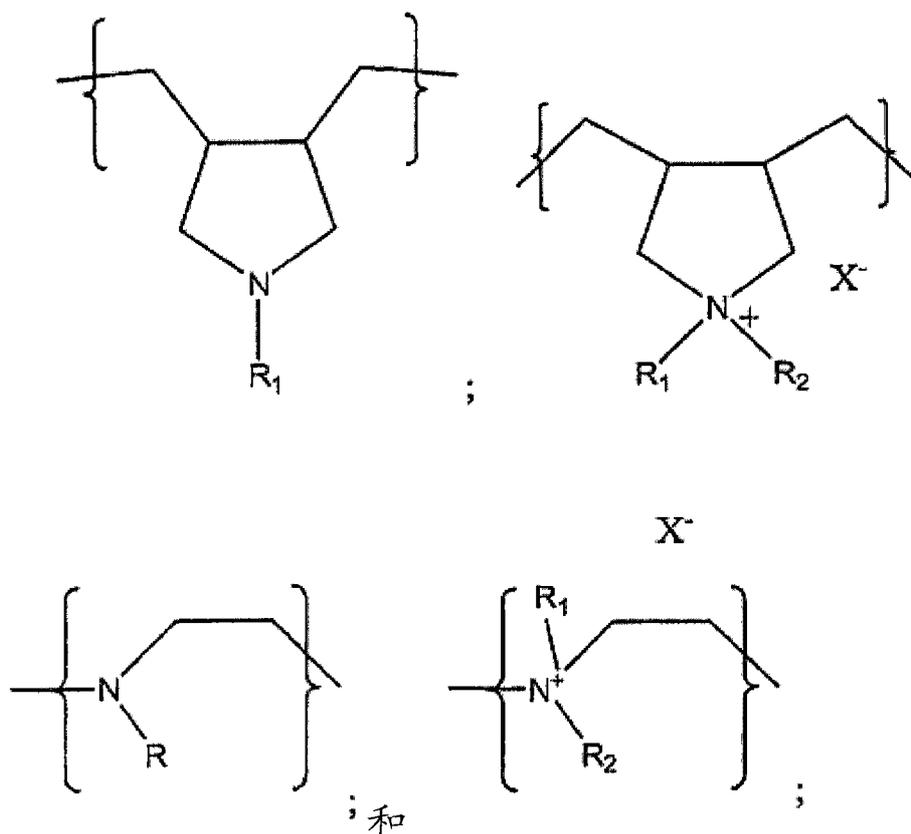
(57) 摘要

本发明的片剂、组合物和方法包括一种脂肪胺聚合物的碳酸盐和一种单价阴离子,能够预防或改善酸毒症,尤其是患有肾病的病人体内的酸毒症。本发明的片剂或组合物在 37°C, pH 值至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟,在 60°C 的条件下能够维持至少 10 周。而且,片剂是稳定的,能够储存较长的时间且不需要专门的存储条件。

1. 一种片剂,包括脂肪胺聚合物碳酸盐,所述片剂在 37°C, pH 值至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟,在 60°C 的条件下能够维持至少 10 周。

2. 权利要求 1 所述片剂其中脂肪胺聚合物包括一个或一个以上选自下列基团的重复单位:





其中：

y 是 0、1 或 1 以上的整数；

R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 分别是 H、取代的或未取代的烷基基团或芳香基团；且

X^- 是碳酸盐。

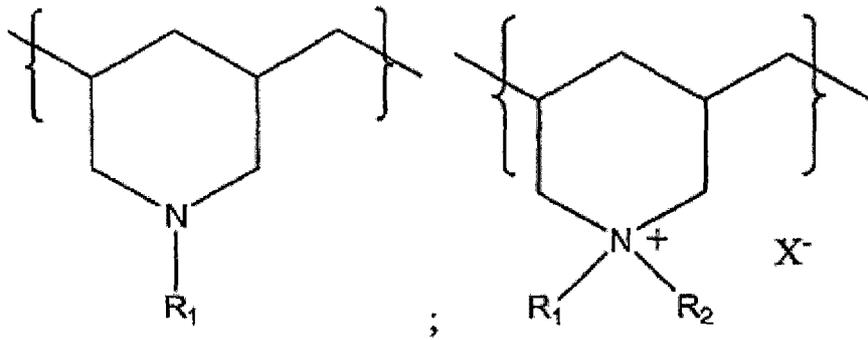
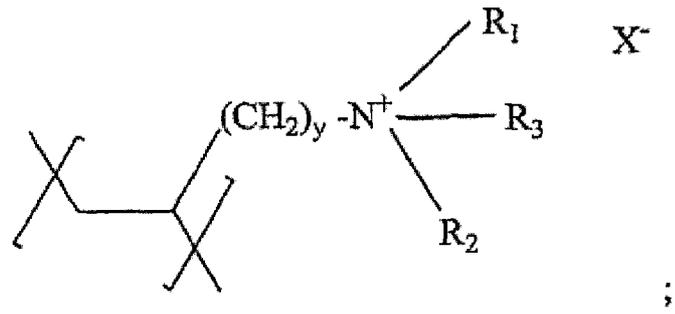
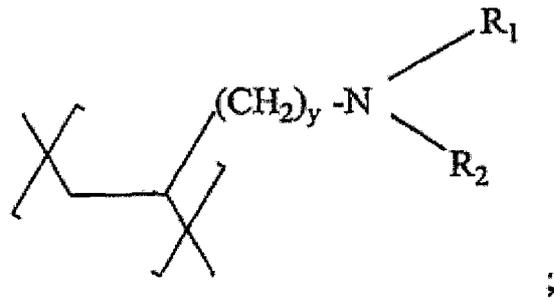
3. 权利要求 2 所述的片剂，其中脂肪胺聚合物是交联的。

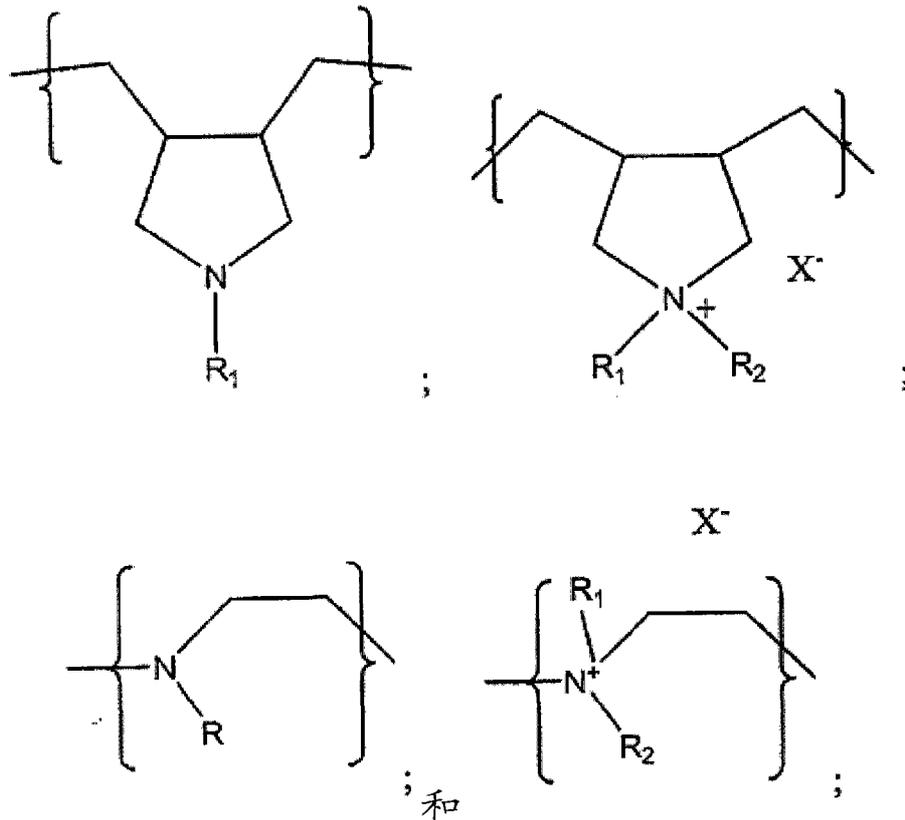
4. 权利要求 3 所述的片剂，其中脂肪胺聚合物是聚烯丙胺。

5. 一种片剂，包括司维拉姆 (sevelamer) 碳酸盐，其中所述片剂在 37°C ，pH 值至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟，在 60°C 的条件下能够维持至少 10 周。

6. 一种片剂，包括脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源，其中，单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

7. 权利要求 6 所述片剂其中脂肪胺聚合物包括一个或一个以上选自下列基团的重复单位：





其中：

y 是 0、1 或 1 以上的整数；

R、R₁、R₂ 和 R₃ 分别是 H、取代的或未取代的烷基基团或芳香基团；且

X⁻ 是碳酸盐。

8. 权利要求 7 所述片剂，其中脂肪胺聚合物是交联的。

9. 权利要求 8 所述的片剂，其中脂肪胺聚合物是聚烯丙胺。

10. 一种片剂，包括司维拉姆碳酸盐和单价阴离子源，其中，单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

11. 权利要求 10 所述的片剂，单价阴离子源是一种司维拉姆单价阴离子盐。

12. 权利要求 11 所述的片剂，单价阴离子源是一种司维拉姆卤化盐。

13. 权利要求 12 所述的片剂，单价阴离子源是司维拉姆氯化物。

14. 权利要求 10 所述的片剂，其中单价阴离子源是碳酸盐，其中该碳酸盐是一种进一步包括单价阴离子的混合盐。

15. 权利要求 14 所述的片剂，其中单价阴离子是一种卤化物。

16. 权利要求 15 所述的片剂，其中卤化物是一种氯化物。

17. 权利要求 10 所述的片剂，其中单价阴离子源是一种单价阴离子的金属盐或一种单价阴离子的酸。

18. 权利要求 17 所述的片剂，其中单价阴离子是一种卤化物。

19. 权利要求 18 所述的片剂，其中卤化物是一种氯化物。

20. 权利要求 19 所述的片剂，其中单价阴离子源是氯化钠或盐酸。

21. 权利要求 10 所述的片剂，其中单价阴离子占碳酸盐和单价阴离子结合重量的

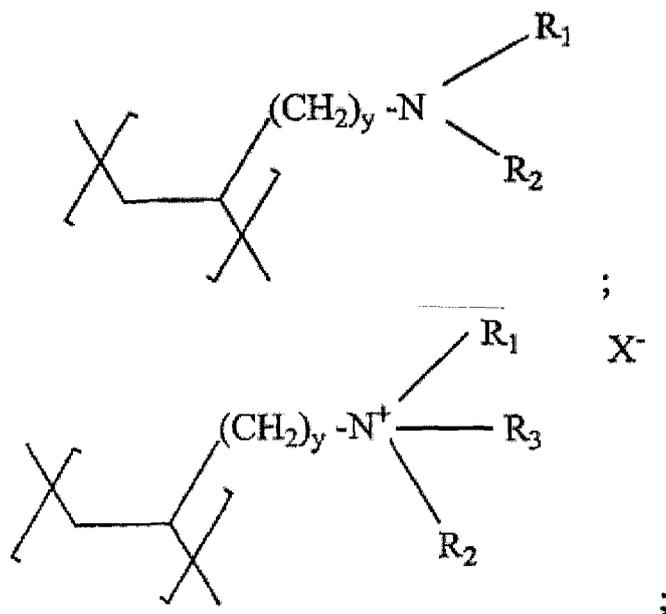
0.1%到10%。

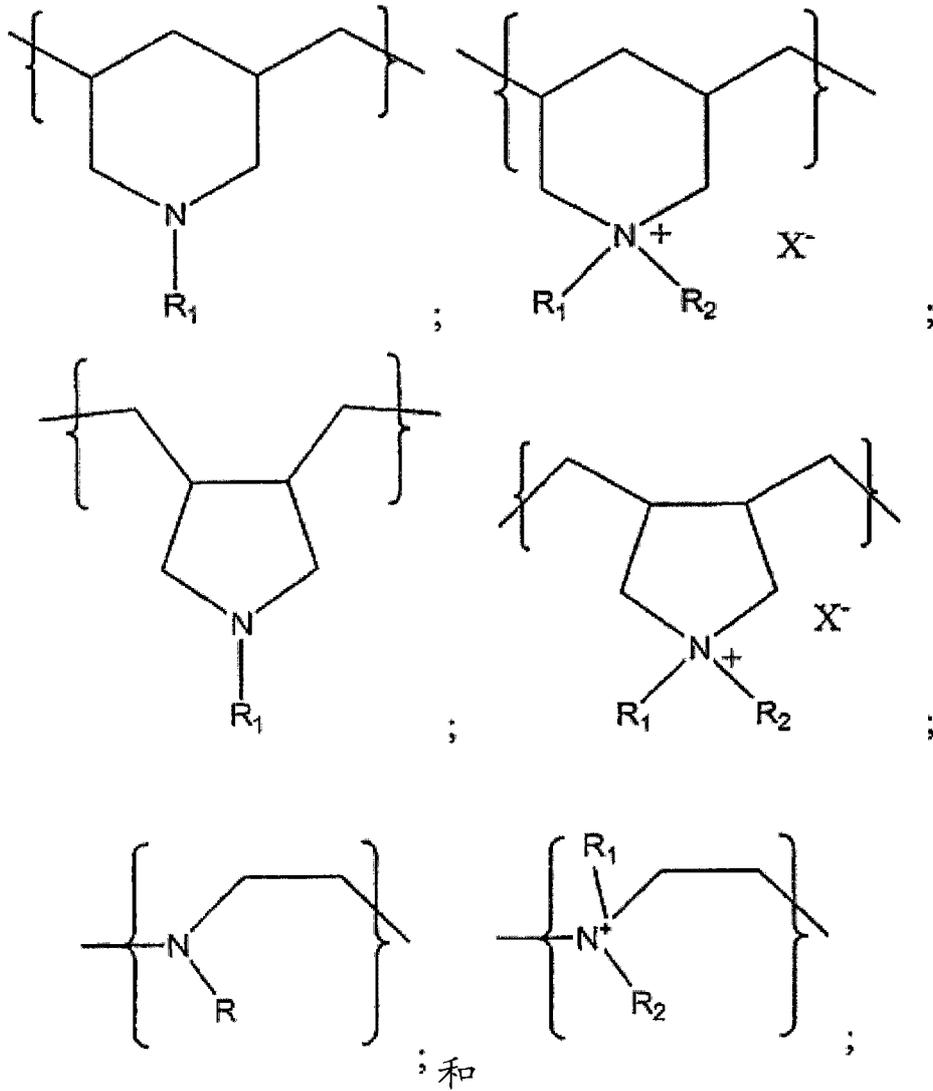
22. 权利要求 10 所述的片剂,进一步包括一种纤维素衍生物。

23. 权利要求 22 所述的片剂,其中纤维素衍生物是微晶纤维素。

24. 一种组合物,包括脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源,其中单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

25. 权利要求 24 所述的组合物,其中脂肪胺聚合物包括一个或一个以上选自下列基团的重复序列:





其中：

y 是 0、1 或 1 以上的整数；

R、R₁、R₂ 和 R₃ 分别是 H、取代的或未取代的烷基基团或芳香基团；且

X⁻ 是碳酸盐。

26. 权利要求 25 所述的组合物，其中脂肪胺聚合物是交联的。

27. 权利要求 26 所述的组合物，其中脂肪胺聚合物是聚烯丙胺。

28. 一种组合物，包括司维拉姆碳酸盐和单价阴离子源，其中单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

29. 权利要求 28 所述的组合物，其中单价阴离子源是一种司维拉姆的单价阴离子盐。

30. 权利要求 29 所述的组合物，其中司维拉姆的单价阴离子盐是司维拉姆卤化物。

31. 权利要求 30 所述的组合物，其中组合物包括司维拉姆碳酸盐和司维拉姆氯化物。

32. 权利要求 28 所述的组合物，其中单价阴离子源是单价阴离子的金属盐或单价阴离子的酸。

33. 权利要求 32 所述的组合物，其中单价阴离子是一种卤化物。

34. 权利要求 33 所述的组合物，其中组合物包括司维拉姆碳酸盐和氯化钠粉末。

35. 权利要求 33 所述的组合物,其中组合物包括用氯化钠溶液包衣的司维拉姆碳酸盐。

36. 权利要求 33 所述的组合物,其中组合物包括司维拉姆碳酸盐和盐酸。

37. 权利要求 28 所述的组合物,其中单价阴离子源是一种混合的司维拉姆碳酸盐和单价阴离子源。

38. 权利要求 37 所述的组合物,其中单价阴离子是一种卤化物。

39. 权利要求 38 所述的组合物,其中组合物包括一种混合的司维拉姆碳酸盐和氯化盐。

40. 一种药物组合物,包括药学上可接受的载体或稀释剂和脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源,其中,单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

41. 一种药物组合物,包括药学上可接受的载体或稀释剂和司维拉姆碳酸盐和单价阴离子源,其中,单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

42. 权利要求 41 所述的药物组合物,其中单价阴离子源是氯化物源,且其中氯化物占碳酸盐和氯化物源结合重量的 0.05%到 10%。

43. 一种片剂,包括司维拉姆碳酸盐颗粒,其中至少 95%体积的颗粒具有至少 45 微米的直径。

44. 权利要求 43 所述的片剂,进一步包括纤维素衍生物。

45. 从需要的病人体内除去磷酸的方法,包括对病人给药治疗有效剂量的包括脂肪胺聚合物碳酸盐的片剂,其中所述片剂在 37°C, pH 值至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟,在 60°C 的条件下能够维持至少 10 周。

46. 从需要的病人体内除去磷酸的方法,包括对病人给药治疗有效剂量的药物组合物,该药物组合物包括药学上可接受的载体或稀释剂、脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源,其中单价阴离子占碳酸盐和单价阴离子源结合重量的至少 0.05%。

47. 权利要求 46 所述的方法,其中药物组合物包括药学上可接受的载体或稀释剂、司维拉姆碳酸盐和氯化物源,其中氯化物占碳酸盐和氯化物源结合重量的 0.1%到 10%。

48. 一种片剂,包括脂肪胺聚合物的碳酸盐、重碳酸盐、乳酸盐或醋酸盐,其中,所述片剂在 37°C, pH 值至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟,在 60°C 的条件下能够维持至少 10 周。

用作片剂的脂肪胺聚合物盐

[0001] 本申请是 2005 年 11 月 1 日递交的申请号为 200580036180.8, 发明名称为“用作片剂的脂肪胺聚合物盐”的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求享受 2004 年 11 月 1 号提交的美国临时申请第 60/624,001 号和 2004 年 11 月 17 号提交的美国临时申请第 60/628,752 号的权利。上述申请的全部教导通过在此引证并入本文。

背景技术

[0004] 与肾功能缺乏症、甲状旁腺功能亢进相关的疾病和其它医学症状经常伴随着高磷酸盐血症。高磷酸盐血症典型地定义是人体内的血清磷酸盐水平大于大约 4.5mg/dL。这种情况如果长期存在超过一定时间,会导致钙和磷代谢的严重反常,并表现为关节、肺和眼睛上的异常钙化作用。

[0005] 阴离子交换聚合体,例如脂肪胺聚合物已经被用来治疗高磷酸盐血症。这些聚合物提供了一种有效的治疗,能够减少磷酸盐的血清浓度水平,且不同时增加任何临床上不希望的材料吸收。

[0006] 代谢性酸中毒是伴随与肾功能缺乏症相关的疾病的另一个症状。人体从糖、脂肪、蛋白和乳酸(在厌氧代谢的情况下产生)的代谢过程中持续获得 H^+ 离子。身体必须排泄 H^+ 离子来维持恒定的 pH 值。在患有肾病或肾衰竭的病人的体内 H^+ 离子的排泄变小,从而导致代谢性酸中毒,且由于过量的 H^+ 离子而产生较低的血液 pH 值。

[0007] 当前对于高磷酸盐血症的治疗不针对代谢性酸中毒的问题。本发明人针对这一目的制备了脂肪胺聚合物的碳酸盐,然而由脂肪胺聚合物碳酸盐制成的片剂储藏期限很短。而且,当在标准储藏条件下储藏时,由脂肪胺聚合物碳酸盐制成的片剂的崩解时间随着时间有所增加。增加的崩解时间可能导致药物活性成分对病人的有效性的减少。

发明内容

[0008] 已经发现,给脂肪胺碳酸盐片剂补充一种单价阴离子源能够显著地增加储藏期限,且在标准储藏条件下储藏时能够防止崩解时间的增加。进一步发现增加片剂中脂肪胺聚合物颗粒的颗粒尺寸能够显著地增加储藏期限,且在标准储藏条件下储藏时能够防止崩解时间随着时间变化而增加。

[0009] 在一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物的碳酸盐、重碳酸盐、醋酸盐或乳酸盐的片剂,其中当在 60°C 条件下储藏至少十周时,所述片剂在 37°C pH 至少为 1 的条件下的崩解时间不超过 30 分钟。优选的脂肪胺聚合物是司维拉姆(sevelamer)。

[0010] 在另一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物的碳酸盐、重碳酸盐、醋酸盐或乳酸盐和单价阴离子源的片剂,其中单价阴离子占碳酸盐和单价阴离子源总重量的至少 0.05%。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物的碳酸盐、重碳酸盐、醋酸

盐或乳酸盐和单价阴离子源的组合物,其中单价阴离子占碳酸盐和单价阴离子源总重量的至少 0.05%。优选此组合物用于药物用途,且另外包括一种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0012] 在另一个实施方案中,本发明是一种包括司维拉姆(sevelamer)碳酸盐颗粒的片剂,其中至少 95%的颗粒具有至少 45 微米的直径。

[0013] 在一个实施方案中,本发明是一种从需要治疗的病人体内除去磷酸盐的方法,包括给病人服用治疗有效量的这里公开的片剂、组合物或药物组合物。

[0014] 本发明的片剂、组合物和方法可以预防或改善酸毒症,尤其是患有肾病的病人体内的酸毒症。当在标准条件下储藏时,本发明的片剂和组合物的崩解时间没有随时间变化而增加。此外,片剂是稳定的,能够储存较长的时间且不需要专门的存储条件。

具体实施方式

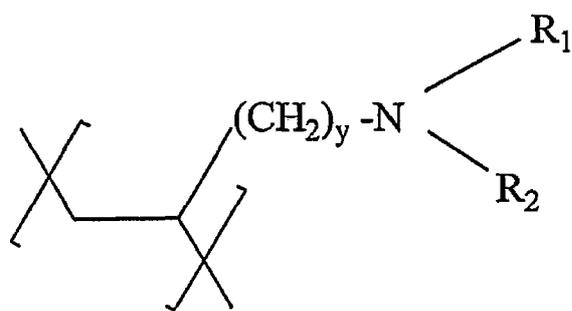
[0015] 当前对于高磷酸盐血症的治疗并不针对伴随着肾衰竭的低血液 pH 值问题。针对这个问题,使用脂肪胺聚合物碳酸盐是有效的,然而碳酸盐片剂的储藏期限通常比较短,且在标准储藏条件下其崩解时间随着时间有所增加。目前发现,给碳酸盐补充一种单价阴离子源能够防止片剂崩解时间的增大,同时增加储藏期限。此外还发现增加脂肪胺聚合物的颗粒尺寸能够防止片剂崩解时间的增大,同时增加储藏期限。

[0016] 在一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物碳酸盐、重碳酸盐、醋酸盐或乳酸盐的片剂,其中所述片剂在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 的条件下崩解时间不大于 60 分钟、45 分钟、30 分钟、优选 20 分钟、更优选 15 分钟、最优选 10 分钟。公开的片剂在多种的 pH 范围内显示这种崩解时间,例如 pH 至少为 1,更优选在 pH 为 1-5 的范围内,优选 1-4,更优选 1-3,最优选 1-2,还优选 pH 为 1.2。使用美国药典 27- 国定配方集 22 (USP27-NF 22) 描述的步骤测量崩解时间,此步骤在实施例 1 中进行了修改。在一种优选的实施方案中, 60°C 条件下,当在一种密封的、不透水的容器中储存时,片剂的崩解时间在至少 1 周、2 周、1 月、5 周、2 月、10 周、3 月、6 月、1 年或两年时间内保持恒定。可以理解,这里所述的碳酸盐的应用也可以关于重碳酸盐、醋酸盐和乳酸盐。

[0017] 胺类聚合物的特点在于一种包括至少一个氨基基团的重复单位。氨基基团可以是聚合物骨架的一部分(例如,一种聚烯基亚胺例如聚乙烯亚胺),聚合物骨架的侧基(例如聚烯丙胺),或两种氨基基团可以存在于相同的重复单位和/或聚合物之内。胺类聚合物包括脂肪胺聚合物和芳香胺聚合物。

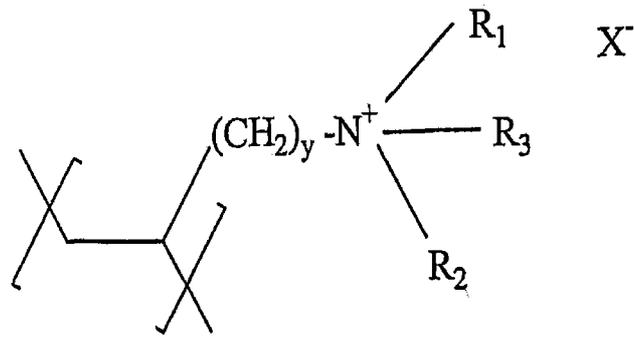
[0018] 脂肪胺聚合物是通过脂肪胺单体聚合而获得的。脂肪胺是饱和的或不饱和的、直链的、支链的或环状的非芳香烃,具有一种氨基取代和一种或一种以上附加的任选取代。脂肪胺单体是一种包括可聚合基团,例如烯烃的脂肪胺。脂肪胺聚合物的例子包括一种聚合物,该聚合物以一种或一种以上如下所述重复单位为特征:

[0019]

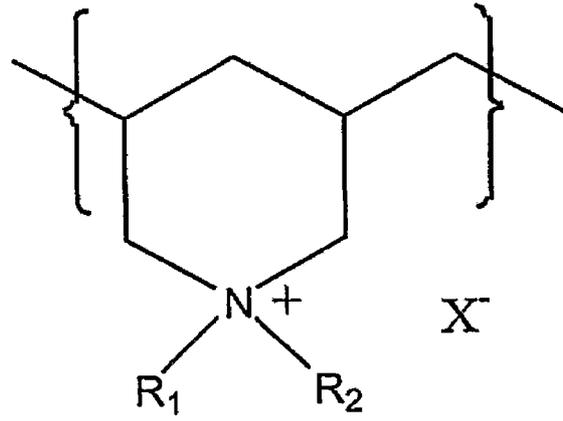


I

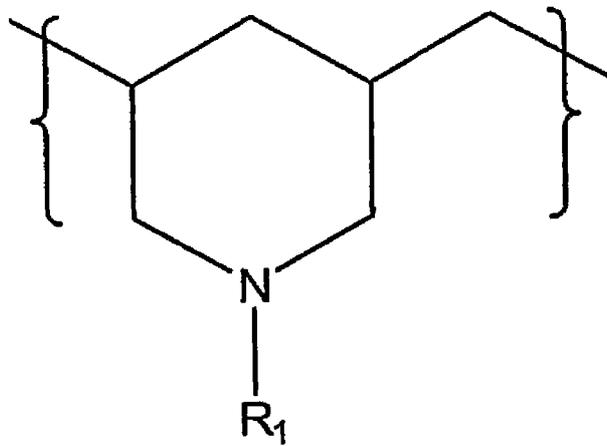
[0020]



II

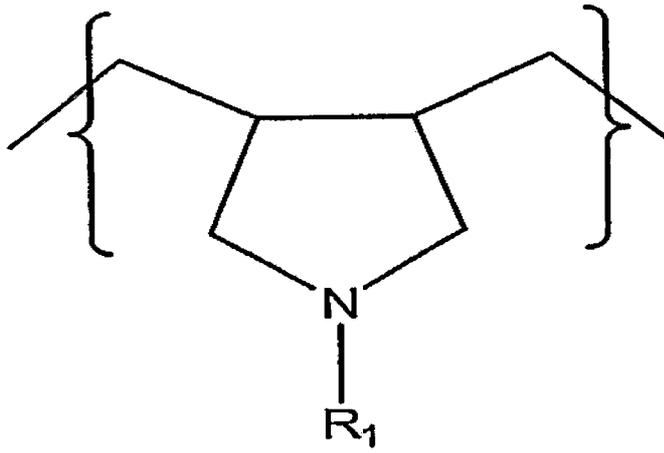


III

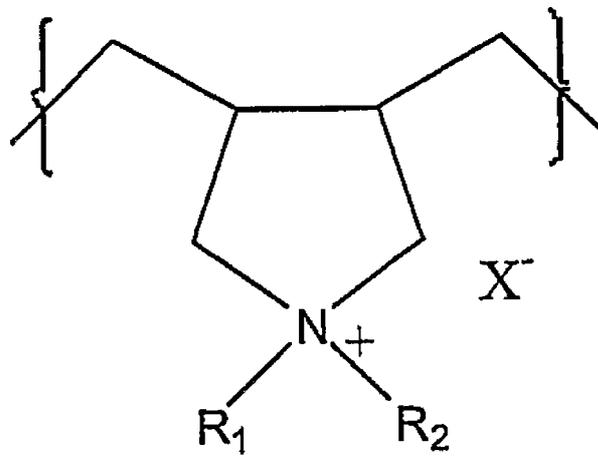


IV

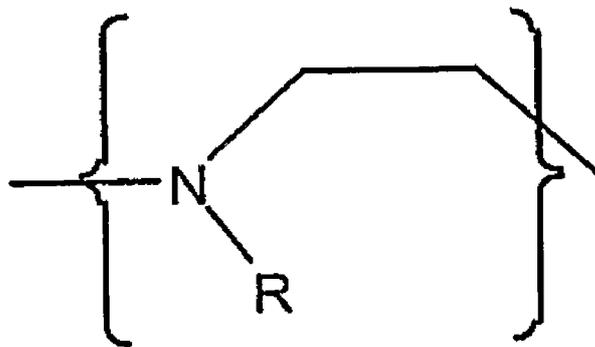
[0021]



V

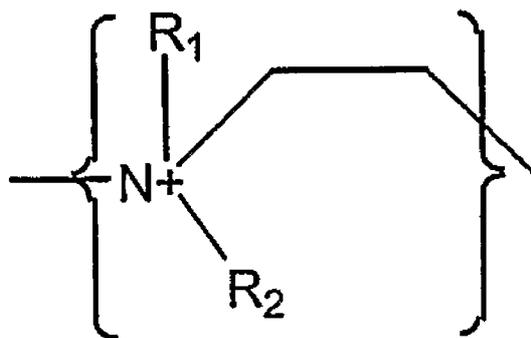


VI



VII

[0022]



VIII

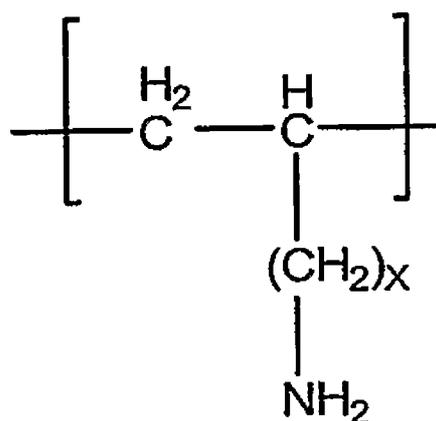
[0023] 其中, y 是 0、1 或 1 以上的整数 (例如, 在大约 1-10 之间, 1-6 之间, 1-4 之间或 1-3 之间), R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 分别是 H、取代的或未取代的烷基基团 (例如, 具有 1 到 25 个碳原子, 优选具有 1 到 5 个碳原子, 例如具有 1-5 个碳原子的氨基烷, 包括例如氨基乙烷或聚氨基乙烷)、或取代的或未取代的芳香族基团 (例如, 苯基), 每个 X^- 分别是可交换的负电荷补偿离子。典型地, R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 分别是 H 或一种取代的或未被取代的烷基。

[0024] 在本发明使用的优选的聚合物中, R 、 R_1 、 R_2 或 R_3 中至少一个是氢原子。在一种更优选的实施方案中, 这些基团每个都是氢。在一个实施方案中, R 、 R_1 、 R_2 和 R_3 都是 H, 且聚合物包括以结构式 I-IV、VII 和 / 或 VIII 为特点的重复单位。

[0025] 作为一种烷基或芳香基基团, R 、 R_1 、 R_2 或 R_3 可以带有 1 个或 1 个以上取代。适合的取代包括阳离子基团, 例如季铵基团、或氨基基团, 例如伯烷基、仲烷基或叔烷基氨或芳香氨。其他适合的取代的例子包括羟基、烷氧基、酰胺基、磺胺基、卤素基团、烷基、芳香基、肼、Guanadine、尿素、例如聚乙烯亚胺的聚(烯基亚胺)、和羧酸酯。

[0026] 优选的脂肪胺聚合物的一个例子的特点在于一个或一个以上的重复单位或其药学上可接受的盐, 其中, 该重复单位的结构式为结构式 IX:

[0027]



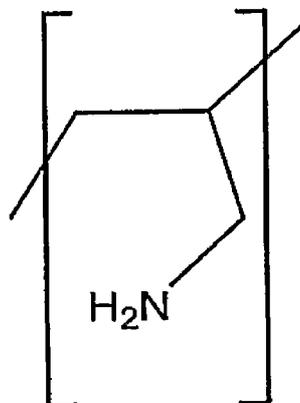
IX

[0028] 其中, x 是 0 或 1 到 4 之间的整数, 优选 1。通过使用多功能性交联剂, 可以方便地交联结构式 IX 所表示的聚合物。

[0029] 本发明使用的另一优选的聚合物是聚烯丙胺, 该聚合物具有重复单位, 通过烯丙

胺单体聚合而得。烯丙基单体的胺可以是未取代的,也可以是用例如一个或两个 C1-C10 直链或支链烷基基团取代的基团。该烷基基团被一个或一个以上羟基、胺、卤素、苯基、氨基化合物或腈基基团任选取代。优选地,本发明聚烯丙胺聚合物包括用结构式 II 表示的重复单位:

[0030]



X

[0031] 胺聚合物可以是一个或一个以上包含胺的单体的均聚物或共聚物,也可以是一个或一个以上包含胺的单体与一个或一个以上不同的包含胺的单体或不含胺的单体相结合的共聚物。包括一个或一个以上上述结构式 I-X 所表示的重复单位的聚合物包含共聚用单体,该共聚用单体优选是惰性并无毒的。不包含胺的单体的实施例包括乙烯醇、丙烯酸、丙烯酰胺和乙烯基甲酰胺。

[0032] 聚烯丙胺也可以是一种共聚物,包括两个或两个以上不同的烯丙基单体聚合而得的重复单位,或得自一个或一个以上聚合的烯丙基单体的重复单位和得自一个或一个以上聚合的无-烯丙基单体的重复单位。适合的无-烯丙基单体的例子包括丙烯酰胺单体、丙烯酸单体、马来酸、马来酰胺单体、酰化乙烯单体和烷基取代的烯烃。然而,本发明优选地使用一种聚烯丙胺,该聚烯丙胺包括只得自聚合的烯丙胺单体的重复单位。更优选的,本发明所使用的聚烯丙胺聚合物是均聚物。更优选的,本发明使用的聚烯丙胺聚合物是结构式 X 表示的重复单位的均聚物或其交联的均聚物。

[0033] 优选地,脂肪胺聚合物是一种均聚物,例如均聚烯丙胺、均聚乙烯胺、均聚二烯丙胺或聚烯胺。这里使用的术语“胺”包括伯胺、仲胺和叔胺,和铵盐例如三烷基铵盐。

[0034] 芳香胺聚合物在一个或一个以上重复单位内包括包含胺的芳香族部分。芳香胺聚合物的例子是聚氨基苯乙烯。

[0035] 本发明使用的胺聚合物用 H_2CO_3 或 HCO_3^- 质子化。优选地,小于 40%、小于 30%、小于 20% 或小于 10% 的胺基团被质子化。在另外的实施方案中,10% 到 70%, 20% 到 60%, 30% 到 50% 或 35% 到 45% 的胺基团被质子化(例如,大约 40%),例如从 Genzyme 公司商业购得的 Renagel[®]。

[0036] 本发明所使用的优选的聚合物是水不溶性、不可被吸收、可操作地交联的聚胺。优选的聚合物是脂肪族的。优选的聚合物的例子包括聚乙烯亚胺、聚烯丙胺、聚乙烯胺和聚二烯丙胺聚合物。如上所述,聚合物可以是均聚物或共聚物,可以是取代的或未被取代

的。要求保护的发明中可以使用的这些和其它聚合物公开在美国专利第 5,487,888 号;第 5,496,545 号;第 5,607,669 号;第 5,618,530 号;第 5,624,963 号;第 5,667,775 号;第 5,679,717 号;第 5,703,188 号;第 5,702,696 号;第 5,693,675 号;第 5,900,475 号;第 5,925,379 号;第 6,083,497 号;第 6,177,478 号;第 6,083,495 号;第 6,203,785 号;第 6,423,754 号;第 6,509,013 号;第 6,556,407 号;第 6,605,270 号和第 6,733,780 号中,上述所有专利的全部内容通过在此引证并入本文。本发明使用的适合的聚合物还公开在美国申请第 08/823,699 号(先已放弃);第 08/835,857 号(先已放弃);第 08/470,940 号(先已放弃);第 08/927,247 号(先已放弃);第 08/964,498 号;第 09/691,429 号;第 10/125,684 号;第 10/158,207 号;第 10/322,904 号;第 10/441,157 号;和第 10/766,638 号中,上述所有专利的全部内容通过在此引证并入本文。

[0037] 优选地,通过与例如多功能性交联剂相交联,聚合物表现出水不溶性。该交联剂典型地以能与单体上氨基基团反应的功能性基团为特点。作为选择,交联剂以两个或两个以上乙烯基基团为特点,该乙烯基基团与单体胺发生自由基聚合反应。通常不能确定交联聚合物的聚合程度。

[0038] 适合的多功能交联剂的例子包括双丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯(例如乙二醇双丙烯酸酯、丙二醇双丙烯酸酯、丁二醇双丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、丙二醇二甲基丙烯酸酯、丁二醇二甲基丙烯酸酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯和聚乙二醇双丙烯酸酯)、亚甲基双丙烯酰胺、亚甲基双甲基丙烯酰胺、乙烯基双丙烯酰胺、乙烯基双甲基丙烯酰胺、乙醛双丙烯酰胺、二乙烯基苯、双苯 A,双甲基丙烯酸酯和双苯 A 双丙烯酸酯。交联剂还可以包括烯丙酰氯、表氯醇、丁二醇缩水甘油醚、乙二醇缩水甘油醚、琥珀酰氯、双苯 A 缩水甘油醚、均苯四甲酸二酐、甲苯二异氰酸盐、乙基二胺和二甲基琥珀酸酯。

[0039] 交联水平使聚合物不可溶且充分地抵抗吸收和降解作用,因此,限制了聚合物在胃肠道的活性,同时降低了在病人体内潜在的副作用。因此该组合物在活性方面是非系统性的。一般交联剂存在的量占单体加交联剂总重的大约 0.5-35%或大约 0.5-25%(例如大约 2.5-20%或大约 1-10%)。

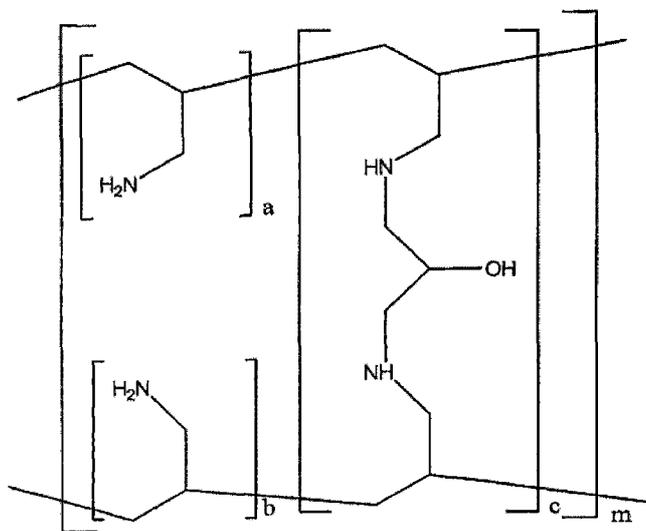
[0040] 在一些情况下,聚合物在聚合之后交联。一种获得这种交联的方法包括用聚合物与双功能性交联剂反应,其中双功能性交联剂例如:表氯醇、琥珀酰氯、双苯 A 缩水甘油醚、均苯四甲酸二酐、甲苯二异氰酸酯和乙二胺。典型的例子是聚乙烯亚胺与表氯醇的反应。在此例子中,向包含聚乙烯亚胺(100 份)的溶液中加入表氯醇(1 到 100 份),并加热促进反应。其它能够导致已经聚合的材料交联的方法包括,但不仅限于,暴露于致电离辐射、紫外线、电子束、激光中,和高温分解。

[0041] 优选的交联剂的例子包括表氯醇、1,4-丁二醇缩水甘油醚、1,2-乙二醇缩水甘油醚、1,3-二氯丙烷、1,2-二氯乙烷、1,3-二溴丙烷、1,2-二溴乙烷、琥珀酰氯、二甲基琥珀酸、甲苯二异氰酸盐、丙烯酰氯和均苯四甲酸二酐。由于其高有效性和低成本,表氯醇是一种优选的交联剂。此外由于其低分子量和天然的亲水性,表氯醇在增加聚胺的吸水性和凝胶性质方面是有利的。表氯醇形成 2-羟丙基交联基团。在优选地实施方案中,本发明是一种与表氯醇交联的聚烯丙胺聚合物。

[0042] 一般地,大约 9%到 30%之间的,优选 15%到大约 21%之间的烯丙基氮原子与交联基团相结合。

[0043] 在一种优选的实施方案中,本发明使用的聚烯丙胺聚合物是与大约 9.0% -9.8% w/w,优选在 9.3-9.5%之间的表氯醇相交联的聚烯丙胺,已知这种聚烯丙胺是司维拉姆(sevelamer)。其结构如下所示:

[0044]



XI

[0045] 其中, a 与 b 的和(伯胺基团的数目)为 9 ;c(交联基团的数目)是 1 ;n(质子化胺的比例)是 0.4 ;且 m 是一种较大的数字(表示了延伸的聚合物网络)。

[0046] 典型地,测量表氯醇的量,作为聚合物和交联剂结合重量的百分比。

[0047] 还可以进一步衍生聚合物,例子包括烷基化胺聚合物,例如美国专利第 5,679,717 号,第 5,607,669 号的第 5,618,530 号所述,这些专利的教导通过在此引证全部并入本文。优选的烷基化试剂包括疏水基团(例如疏水性脂肪族基团)和/或季铵-或胺-取代的烷基基团。

[0048] 未交联的和交联的聚烯丙胺和聚乙烯胺在本领域内是已知的,且可以商业购得。生产聚烯丙胺和聚乙烯胺及其交联衍生物的方法在上述专利中有所描述。Harada 等人的专利(美国专利第 4,605,701 号和第 4,528,347 号)也描述了生产聚烯丙胺和交联的聚烯丙胺的方法,该专利的全文通过在此引证并入本文。Stutts 等人的专利(美国专利第 6,180,754 号)描述了生产交联的聚烯丙胺的其它的方法。

[0049] 在其它实施方案中,聚合物可以是聚丁烯胺、多溶素或聚精氨酸的均聚物或共聚物。作为选择,该聚合物可以是一种芳香族聚合物,例如一种胺或铵取代的聚苯乙烯(例如胆苯酰胺)。

[0050] 本发明聚合物的分子量并不是严格要求的,提供的聚合物的分子量是足够大的,以至于聚合物不能被胃肠道吸收。一般分子量至少为 1000。例如,分子量可以是:大约 1000 到大约 5 百万、大约 1000 到大约 3 百万、大约 1000 到大约 2 百万或大约 1000 到大约 1 百万。

[0051] 如上所述,聚合物被质子化并以盐的形式给药。“盐”的意思是重复单位中的氨基团被质子化产生一种正电荷氮原子,该正电荷氮原子与补偿离子相联合。优选地,这种盐是弱酸性盐,例如碳酸盐、重碳酸盐、醋酸盐或乳酸盐。

[0052] 在一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源的

片剂或组合物,其中,单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源总重量的至少 0.01%,优选 0.05%,更优选在 0.01%到 2%、0.05%到 1%、0.08%到 0.5%,或 0.1%到 0.3%范围内。

[0053] 选择单价阴离子来最小化对病人的副作用。适合的阴离子的例子包括有机离子、无机离子或其结合,例如卤化物(Cl^- , I^- , F^- 和 Br^-)、 $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ 、 HSO_4^- 、醋酸盐、乳酸盐、丁酸盐、丙酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、硝酸盐、磺酸盐、草酸盐、柠檬酸盐或棕榈酸盐。优选的阴离子是卤化物,最优选卤素。单价阴离子不是 HCO_3^- 。

[0054] 在一个实施方案中,单价阴离子源是一种药学可接受的单价阴离子的酸、铵或金属盐。例如,单价阴离子源可以是一种单价阴离子的锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铝盐、镧盐或铜盐。单价阴离子源可以是铵,单、双、三或多烷基化铵。上述任何单价阴离子都可以通过 H^+ 与上面列出的金属结合。优选的单价阴离子源是氯化钠或盐酸。在一个实施方案中,片剂或组合物包括司维拉姆(sevelamer)的碳酸盐和氯化钠。在一个优选的实施方案中,片剂或组合物包括司维拉姆(sevelamer)的碳酸盐和氯化钠粉末。在另一个优选的实施方案中,片剂或组合物包括用氯化钠溶液包衣的司维拉姆(sevelamer)的碳酸盐。在另一实施方案中,片剂或组合物包括司维拉姆(sevelamer)的碳酸盐和盐酸盐。

[0055] 在上述实施方案中,单价阴离子,例如氯化物离子占脂肪胺碳酸盐聚合物加金属盐或酸,例如,司维拉姆(sevelamer)碳酸盐加氯化钠总重的 0.01%,优选 0.05%,更优选范围在 0.01%到 2%之间、0.05%到 1%之间、0.08%到 0.5%之间、或 0.1%到 0.3%之间。

[0056] 在另一实施方案中,单价阴离子源是一种脂肪胺聚合物的单价阴离子盐,其中该脂肪胺聚合物包括由上述结构式 I-XI 所代表的重复单位。脂肪胺聚合物碳酸盐和脂肪胺聚合物单价阴离子盐的结合在此定义为一种“物理混合聚合物”。脂肪胺聚合物单价阴离子盐可以与脂肪胺聚合物碳酸盐含有相同或不同的脂肪胺聚合物。优选的聚合物单价阴离子盐是聚丙烯胺,更优选脂肪胺聚合物单价阴离子盐是一种均聚物,最优选脂肪胺聚合物单价阴离子盐是司维拉姆(sevelamer)。在一种优选的实施方案中,单价阴离子源是司维拉姆(sevelamer)的卤化盐,更优选是司维拉姆氯化物,(以商品名 **RENAGEL**[®] 购得)。在另一优选的实施方案中,脂肪胺聚合物的单价阴离子盐是司维拉姆氯化物,并且脂肪胺聚合物碳酸盐是司维拉姆碳酸盐。

[0057] 在上述实施方案中,脂肪胺聚合物的碳酸盐和脂肪胺聚合物的单价阴离子盐优选的摩尔比率是 1 : 2000、1 : 500、1 : 100、1 : 50、1 : 20、1 : 9、1 : 6、1 : 4、1 : 3、1 : 2、或 1 : 1 单价阴离子 : 碳酸盐,更优选单价阴离子 : 碳酸盐的摩尔比率为 1 : 4。在这种实施方案中,单价阴离子,例如氯化物离子占脂肪胺聚合物碳酸盐加脂肪胺聚合物单价阴离子盐,例如司维拉姆碳酸盐加司维拉姆氯化物总重的至少 0.01%,优选 0.05%,更优选范围在 0.01%到 2%之间、0.05%到 1%之间、0.08%到 0.5%之间、或 0.1%到 0.3%之间。

[0058] 在另一实施方案中,单价阴离子源是脂肪胺聚合物的碳酸盐。在这种实施方案中,脂肪胺聚合物主要包括碳酸盐离子,而且进一步包括一种除了碳酸盐之外的单价阴离子。在这种实施方案中,本发明是一种包括混合碳酸盐和脂肪胺聚合物单价阴离子盐的片剂。单一脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子盐的结合在此定义为“化学混合聚合物”。脂肪胺聚合物包括由上述结构式 I-XI 所代表的重复单位;优选的脂肪胺聚合物是司维拉姆。这种实施方案可以使用上面描述的任何单价阴离子。优选的单价阴离子是卤盐,更优选的是

一种氯化盐。优选地,混合物中碳酸盐与单价阴离子盐的摩尔比率为单价阴离子:碳酸盐等于 1:2000、1:500、1:100、1:50、1:20、1:4、或 1:1。在这种实施方案中,单价阴离子,例如氯化物离子占脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子盐混合物,例如司维拉姆的碳酸盐和氯化物离子总重的至少 0.01%、优选 0.05%、更优选范围在 0.01%到 2%之间、0.05%到 1%之间、0.08%到 0.5%之间、或 0.1%到 0.3%之间。

[0059] 这种化学混合聚合物可以通过向司维拉姆氯化物水溶液中添加例如碳酸钠和/或碳酸氢钠水溶液来制备。为了使化学混合聚合物得到所需的盐比例,加入到司维拉姆氯化物中的盐的比例是变化的。优选的摩尔比率包括 1:2000、1:500、1:100、1:50、1:20、1:4、或 1:1 盐酸司维拉姆:碳酸司维拉姆。

[0060] 在另一实施方案中,化学混合的脂肪胺聚合物可能与一种脂肪胺聚合物的碳酸盐相混合。该脂肪胺聚合物包括由上述结构式 I-XI 所代表的重复单位,且可以使相同的或不同的。优选的化学混合聚合物和碳酸盐聚合物是司维拉姆。化学混合聚合物上优选的阴离子如上所述。优选的化学混合聚合物和碳酸盐聚合物的摩尔比率为盐:碳酸盐等于 1:2000、1:500、1:100、1:50、1:20、1:4、或 1:1。

[0061] 增加脂肪胺聚合物颗粒的颗粒尺寸可以导致本发明片剂的储藏期限延长,且防止片剂的崩解时间随时间增加。颗粒包括脂肪胺聚合物、优选聚烯丙胺聚合物、更优选一种均聚物、最优选司维拉姆,和任选的一种或一种以上附加药学可接受的添加剂。在一种优选的实施方案中,颗粒包括按重量计算至少 80%、优选至少 90%、更优选至少 95%、最优选至少 100%的脂肪胺聚合物。

[0062] 在一个实施方案中,本发明是一种包括脂肪胺聚合物,优选聚烯丙胺聚合物,更优选司维拉姆,最优选司维拉姆碳酸盐颗粒的片剂,其中至少 95%体积的颗粒直径至少是 45 微米、至少 60 微米、至少 80 微米或至少 100 微米。

[0063] 这种脂肪胺聚合物颗粒可以与例如一种赋形剂、载体稀释剂结合,形成本发明的片剂或组合物。

[0064] 本发明的片剂可以包括一种或一种以上的赋形剂,例如在本领域内已知的粘合剂、助流剂和润滑剂。适合的赋形剂包括胶态二氧化硅、硬脂酸、硅酸镁、硅酸钙、蔗糖、纤维素、硬脂酸钙、山萘酸甘油酯、硬脂酸镁、滑石、硬脂酸锌和硬脂延胡索酸钠、纤维素衍生物例如羧甲基纤维素、粗结晶纤维素、羟丙基纤维素、阿拉伯胶、黄芪胶、果胶、明胶、聚乙二醇。优选的纤维素衍生物是微晶纤维素,更优选 **Ceolus®** (购自 Asahi Kasei Chemicals 公司)。

[0065] 本发明的片剂通过一种方法制得,该方法包括以下步骤:

[0066] (1) 水化或干燥脂肪胺聚合物到所需水分含量;

[0067] (2) 将脂肪胺聚合物与包括的任何赋形剂混合;和

[0068] (3) 使用传统的压片技术对混合物压片。

[0069] 片剂可以任选地被包衣,即用一种包衣包覆脂肪胺聚合物和赋形剂形成的核心。在一个实施方案中,包衣组合物包括一种纤维素衍生物和一种增塑剂。纤维素衍生物优选是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。纤维素衍生物可以以一种水溶液的形式存在。适合的羟丙基甲基纤维素溶液包括包含低粘度 HPMC 和/或高粘度 HPMC 的溶液。其他适合的纤维素衍生物包括在薄膜包衣处方中使用的纤维素醚。增塑剂可以是,例如一种乙酰单酸甘油乙酯,如

二乙酰单酸甘油酯。包衣组合物可以进一步包括一种颜料,选择该颜料为片剂包衣提供所需的颜色。例如可以选择一种白色颜料,如二氧化钛来生产白色包衣。

[0070] 在一个实施方案中,本发明的包衣片剂可以通过以下步骤制得:如上所述,将本发明的片剂核心与一种包衣溶液接触,该包衣溶液包括一种溶剂、溶解或悬浮在溶剂中的包衣制剂和任选地一种或一种以上增塑剂。优选地,该溶剂是一种水溶剂,例如水或水相缓冲液,或者该溶剂一种混合的水相/有机相溶剂。优选的包衣剂包括纤维素衍生物,例如羟丙基甲基纤维素。一般地,片剂核心与包衣溶液接触直到片剂核心的重量增加了大约3%到大约6%,这表明片剂核心上具有适合的包衣沉淀,从而形成包衣片剂。

[0071] 在一个优选的实施方案中,包衣溶液的固体组合物是:

[0072]

材料	% W/W
低黏度型 HPMC 2910, cUSP	38.5 %
高黏度型 HPMC 2910, cUSP	38.5 %
二乙酰单甘油酯	23.0 %

[0073] 片剂可以用本领域内已知的旋转包衣锅进行包衣,或者使用其他任何常见的包衣装置,例如柱式包衣机或连续包衣机进行包衣。

[0074] 本发明除了片剂之外还包括药物组合物。这些药物组合物包括一种药学可接受的载体或稀释剂和如上所述的脂肪胺聚合物碳酸盐和单价阴离子源。优选地,单价阴离子源占碳酸盐和单价阴离子源总重的至少0.01%、优选0.05%、更优选在0.01%到2%,0.05%到1%,0.08%到0.5%,或0.1%到0.3%之间。

[0075] 本发明的脂肪胺聚合物、片剂和组合物优选口服给药。他们可以单独对患者给药,或以药物组合物的形式对患者给药,或者任选的,与一个或一个以上附加药物一同给药。本发明的药物组合物优选包括一种使化合物或混合物适于口服的药学可接受的载体或稀释剂。活性成分可以与常见的药学可接受载体或稀释剂相混合或相复合。常用的任何给药方式、工具或载体对本领域技术人员来讲都是已知的,可以利用相对于活性成分显示惰性的成分制备并给药本发明的药物组合物。在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (1990) 中,对这些方法、工具和载体进行了说明,该文献公开的内容通过引证在此并入本文。

[0076] 对患者使用的本发明的制剂包括试剂和一种或一种以上可接受的载体或稀释剂,及任选的其他治疗成分。载体或稀释剂必须是“可接受的”,意思是其必须与制剂中其他成分相谐调且不能对受用者有毒害作用。该制剂通常以单位剂量形式存在,能够用药剂学领域已知的任意方法制备。所有的方法都包括试剂与载体或稀释剂的结合步骤,其中载体或稀释剂组成一种或一种以上助剂。总之,制剂通过均一地密切地混合试剂和载体来制备,然后,如果需要的话,将产品分成单位剂量。

[0077] 本领域技术人员应该意识到,依照本发明的方法对患者给药的本发明组合物的各

种成分的量,依赖于上面所述的这些因素。

[0078] 本发明组合物可以被配制成片剂、粉剂、膏剂、食品制剂、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮剂、糖浆、圆片、咀嚼片或菱形片。糖浆剂通常由化合物或盐在液态载体中的悬浮液或溶液、调味剂或着色剂组成,其中液态载体例如乙醇、甘油醚或水。在组合物以片剂形式存在的地方,可以使用一种或一种以上惯于用作制备固体制剂的药学载体。这些载体的离子包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖和蔗糖。在组合物以胶囊剂形式存在的地方,通常适于使用惯用的胶囊,例如,在硬明胶胶囊壳中使用前面提到的载体。在组合物以软明胶胶囊的形式存在的地方,可以考虑使用惯于用来制备分散剂或悬浮剂的药学载体,例如,水性胶、纤维素、硅酸盐或油,这些载体并入软明胶胶囊壳中。

[0079] 脂肪胺聚合物、片剂和组合物可以以多剂量单位或单一剂量单位给药。这里使用的剂量单位是通过本领域内已知的过程制备的片剂、粉剂、膏剂、食品制剂、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮剂、糖浆、圆片、咀嚼片或菱形片。优选的剂量单位是片剂、胶囊剂、粉剂、膏剂、悬浮剂或食品制剂,更优选的剂量单位是片剂、膏剂、悬浮剂或食品制剂,最优选的剂量单位是片剂或粉剂。典型地,脂肪胺聚物理理想的剂量是以多片剂或胶囊剂给药,或以单一剂量的粉剂、膏剂、食品制剂、悬浮剂或糖浆给药。

[0080] 在一个实施例中,剂量单位是一种椭圆形的、薄膜包衣的压缩片剂,在无水基质上包含 800mg 或 400mg 的司维拉姆。非活性成分是氯化钠、硬脂酸锌、Ceolus[®]、羟丙甲纤维素和二乙酰单甘油酯。在另一实施方案中,剂量单位是一种硬明胶胶囊,在无水基质上包含 403mg 的司维拉姆。非活性成分是氯化钠、硬脂酸锌、Ceolus[®]、羟丙甲纤维素和二乙酰单甘油酯。

[0081] 本发明的脂肪胺聚合物、片剂和组合物优选在进餐时给药。

[0082] 本发明的方法包括对患有高磷血症的病人进行治疗。在患有肾衰竭、甲状旁腺功能减退、假性甲状旁腺功能减退、急性未治疗的肢端肥大症、磷酸盐过度药物治疗、在横纹肌溶解和恶性治疗过程中出现的急性组织损伤的病人体内经常出现提高的血磷浓度。

[0083] 这里使用的患者是指哺乳动物,优选是人,但也可以是兽医治疗的动物,例如宠物(例如:狗、猫等等),家畜(例如:牛、羊、猪、马等等)或实验动物(例如兔子、鼠、豚鼠等等)。

[0084] 化合物的治疗有效剂量是指对治疗的特殊病症产生结果或发挥影响的量。如在这里使用的,磷酸盐粘结剂的治疗有效量是指能够有效的降低给药的患者体内血浆磷酸水平的量。

[0085] 典型的磷酸盐粘结剂的量从大约 5 毫克/天到 10 克/天,优选从大约 50 毫克/天到大约 9 克/天,更优选从大约 1 克/天到大约 8 克/天,还优选大约 2 克到大约 7 克,最优选大约 4 克/天到大约 6 克/天。本发明的磷酸盐粘结剂可以随着进餐每天给药至少 4 次,随着进餐每天给药至少 3 次,随着进餐每天给药至少 2 次,随着进餐每天给药至少 1 次,(参见美国临时专利申请第 60/623,985 号,该申请通过引证在此全部并入本文)。

[0086] 实施例

[0087] 实施例 1

[0088] 与只包含司维拉姆碳酸盐的制剂相比,脂肪胺碳酸盐和单价阴离子混合制剂具有更好的成形性和崩解时间。

[0089] 术语“物理混合盐”是指盐酸司维拉姆和司维拉姆碳酸盐 API (2 种化合物) 的干燥混合物。氯化物的总量在 4-6% 范围内。根据使用的司维拉姆盐酸盐和司维拉姆碳酸盐的比例, 计算司维拉姆盐酸盐和司维拉姆碳酸盐终混合物的 % LOD。为了润湿混合物得到目标 % 干燥失重 (LOD), 将司维拉姆盐酸盐 API、司维拉姆碳酸盐 API 和 **Ceolus**[®] 直接加入 Diosna (一种高剪切力的湿法造粒机) 中。叶轮以 435rpm 的转速旋转将混合物混合 3 分钟。然后再 Diosna 造粒机中, 在 20 分钟混合时间内, 用喷瓶向混合物中加入纯净水, 获得目标 LOD。在 435rpm 的转速下将混合物额外混合 3 分钟。将混合物从 Diosna 中倒入双线塑料袋中, 之后将其安全的储存在塑料容器中。使润湿的混合物平衡 24 小时。

[0090] 24 小时之后, 称取需要的润湿材料和润滑剂百分比。在叶片转速为 2500rpm 的条件下, 用定做有 600-微米筛子的 co-mill 将润湿材料过筛。一部分润湿的混合物与适合的润滑剂在袋子中混合, 通过 600 微米的筛子, 另一部分润湿的司维拉姆穿过 600-微米的筛子。润湿的混合物和润滑剂在 V- 搅拌器中混合 115 转。

[0091] 使用旋转压片机 (Jenn-Chiang Machinery Co. Ltd., (JCMCO)) 将粉末混合物压制成片, 调整压片机来满足片剂的重量和硬度。压片机设置到 B 压片工具的 1 位置, 在此位置上的表面积与市售工具的表面积相等 (0.405' x 0.748")。使用不同的压力参数压片。从这些条件中测定平均成形性 (片剂硬度与压片机使用的压力比值)。除去片剂表面粉末, 这一过程通常产生 0.5 到 1.5kg 规格的片剂。

[0092] 片剂的崩解试验在不含酶、pH 值为 1.2 (0.1 N HCl) 的人工胃液 USP 中进行。下面详细描述了崩解时间测定仪和测定步骤。

[0093] 崩解时间测定仪 (USP27/NF22) :

[0094] 该装置由一种篮-架组件、1000ml 烧杯、一种加热液体使其温度在 35°C 到 39°C 的温度调节装置和一种在浸没的液体中, 以每分钟 29 到 32 圈的持续频率升降篮架组件的装置组成。

[0095] 篮-架组件由六个敞口的透明试管组成。试管被两个塑料板垂直固定, 塑料板上有六个到板中心间距相等的小孔, 这些小孔之间的距离也相等。下部塑料板的下表面附有一种不锈钢金属丝编制的网, 该方形平面网的网孔孔径在 1.8 到 2.2mm 之间, 金属丝的直径为 0.63 ± 0.03 mm。在篮子的顶部放置一种 10 目滤网, 从而避免片剂在进行崩解时间测定时从篮中出来。使用升降装置轴上的一点, 提供了一种适合的方式使篮-架组件悬挂在升降装置上。

[0096] 试验过程 :

[0097] 向 1000ml 的烧杯中加入 900ml 不含酶、pH 值为 1.2 (0.1 N HCl) 的人工胃液 USP, 用崩解仪水浴加热到 37°C。用两片片剂进行实验, 将其分别放到篮-架组件的两个试管中, 同时在顶端放置一种 10 目的筛网防止片剂出来。打开升降装置, 观察片剂的裂开时间 (即片剂上的包衣第一次裂开, 聚合物开始外泄的时间) 和崩解时间 (即片剂完全崩解并从篮-架组件中出来的时间)。

[0098] 对包括司维拉姆盐酸盐和司维拉姆碳酸盐活性药物组分 (API) 的物理混合盐制剂进行评价。数据显示物理混合盐制剂与只包含司维拉姆碳酸盐 API 的制剂相比具有较好的成形性和崩解时间 (见表 1)。使用物理混合盐方式制备的片剂的崩解时间与只包含司维拉姆碳酸盐 API 的制剂相比明显变快。

[0099] 表 1 :司维拉姆碳酸盐与物理混合方法的比较

[0100]

方法	% LOD	% Ceolus	% CSD	使用的润滑剂	% 润滑剂	司维拉姆盐, lot #	司维拉姆碳酸盐, lot #	Sev. HCl: Sev. CO3 wt. 比率	硬度	60°C下储存的片剂核心崩解时间 (分钟)。在 pH 值为 1.2, 带有碟和筛网的条件下进行平均 t=0 平均 1周 平均 2周 平均 3周			
只有司维拉姆碳酸盐	10.5	14	0.25	二山嵴酸甘油酯	1.2	NA	2416344	NA	431	3.2	32.4	34.8	36.8
物理混合的	8	0	0.375	硬脂酸	0.4	2448260	2416344	1到3	386 327	2.5	2.7	2.4	2.4
物理混合的	8	0	0.375	硬脂酸	0.4	2448260	2416344	1到6	98	1.7	ND	0.7	1.4
物理混合的	8	0	0.375	硬脂酸	0.4	2448260	2416344	1到9	90	2.3	ND	ND	2.2

[0101] 上述结果显示,与只包含司维拉姆碳酸盐的制剂相比,物理混合盐制剂可以提供理想的成形性,且随着时间变化,能够保持更加稳定的崩解时间。

[0102] 实施例 2

[0103] 盐酸司维拉姆比司维拉姆碳酸盐不同的比例对成形性、排出力和崩解时间的作用。

[0104] 使用Renagel[®]制剂使用的赋形剂 (800mg 活性 API、8% 目标 LOD、0.375% 胶态二氧化硅和 0.4% 硬脂酸),来评价比例为 1 : 1、1 : 3、1 : 6 和 1 : 9 的司维拉姆盐酸盐与司维拉姆碳酸盐 (见表 2)。所有的实验在如上实施例 1 所述条件下进行。

[0105] 表 2 :盐酸司维拉姆比司维拉姆碳酸盐不同的比例对崩解时间的作用。

[0106] 制剂 :8% LOD,没有 Ceolus,0.375% 胶态二氧化硅 (CSD),0.4% 硬脂酸

[0107]

Sev. HCl: Sev. CO3 wt. 比率	PC (kN)	CF- (kN)	成形性 (N/kN)	60°C下储存的片剂核心崩解时间 (分钟)。在 pH 值为 1.2, 带有碟和筛网的条件下进行平均 t=0 平均 t=0 平均 t=0 平均 t=0			
1 到 1	15	19	15.9	0.8	1.9	1.3	1.3
1 到 3	15	44	8.7	2.5	2.7	2.4	2.4
1 到 6	15	45	2.2	1.7	ND	0.7	1.4
1 到 9	15	45	2.0	2.3	ND	ND	2.2

[0108] ND :不确定,PC :预压力 ;CF :压力 ;崩解试验, n = 2

[0109] 基于以上所述研究可见,在被评价的所有氯化物比碳酸盐的比例下,崩解时间维持在药学可接受的范围内。

[0110] 实施例 3

[0111] 物理混合盐与化学混合盐的比较

[0112] 所有的实验在如上实施例 1 所述条件下进行。从表 3 中可以看出化学混合盐也可以得到药学可接收的崩解时间。

[0113] 化学混合盐通过向碳酸钠和重碳酸钠水溶液中加入司维拉姆盐酸盐来制备。

[0114] 表 3 :物理混合盐与化学混合盐的比较

[0115]

方法	% LOD	% Ceolus	使用的润滑剂	% 润滑剂	司维拉姆盐酸盐, lot #	司维拉姆碳酸盐, lot #	% 氯化物	硬度	60℃下储存的片剂核心崩解时间(分钟)。在 pH 值为 1.2, 带有碟和筛网的条件下进行平均			
									t=0	均 1 周	均 2 周	均 3 周
物理混合	10.5	5	PRUV	0.5	2448260	2416344	4	488	1.1	2.4	2.8	3.3
化学混合	10.5	5	PRUV	0.5	NA	NA	5	305	12.1	11.3	11.2	11.5
物理混合	10.5	5	硬脂酸 锌	0.5	2448260	2416344	4	488	1.0	4.4	4.9	5.2
化学混合	10.5	5	硬脂酸 锌	0.5	NA	NA	5	116	7.1	6.7	6	6.2

[0116] 实施例 4

[0117] 含有氯化钠的司维拉姆碳酸盐与不含氯化钠的司维拉姆碳酸盐的比较。

[0118] 所有的实验在如上实施例 1 所述条件下进行。从表 4 中可以看出不含氯化钠的司维拉姆崩解时间增加的非常多。

[0119] 表 4 :含有氯化钠的司维拉姆碳酸盐与不含氯化钠的司维拉姆碳酸盐的比较

[0120]

方法	%LOD	%Ceolus	使用的润滑剂	司维拉姆碳酸盐, lot #	硬度	60°C下储存的片剂核心崩解时间(分钟)。在 pH 值为 1.2, 带有碟和筛网的条件下进行			
						平均 t=0	平均 1 周	平均 2 周	平均 3 周
无氯化钠	10.5	14	硬脂富马酸钠	2416570	194	2.7	24.2	ND	29.5
0.25% 氯化钠	10.5	15	硬脂富马酸钠	2416344	352	3.9	8.8	9.4	13.4

[0121] 从上面的研究中可以确定,向司维拉姆碳酸盐中添加氯化钠能够显著的降低崩解时间的增加。

[0122] 实施例 5

[0123] 切割的颗粒尺寸对崩解行为和成形性的影响

[0124] 使用一种制剂:6.5% LOD("按现状"是指 API 含水量)、25% Ceolus KG 802、1.2%二山嵛酸甘油酯、非胶态二氧化硅(CSD)、(API:20%碳酸盐),来比较不同的颗粒尺寸对于成形性和崩解时间的作用。所有的实验在如上实施例 1 所述条件下进行。压力条件是:预压力:15kN、压力:45kN 和速度:20rpm。结果可以从表 5 看出。

[0125] 表 5:切割的颗粒尺寸对崩解行为和成形性的影响

[0126]

试验记录编号	切割颗粒尺寸 (微米)	推顶力 (N)	紧密性 (N/kN)	60°C下储存的片剂核心崩解时间(分钟)。在 pH 值为 1.2, 带有碟和筛网的条件下进行			
0495-200	API 原样	316	8.2	2.6	12.6	15.0	15.0
0484-170	> 53	326	8.2	1.9	ND	6.3	7.2
0484-171	> 75	316	6.9	1.8	ND	5.5	6.2
0484-172	> 90	320	6.3	1.5	ND	4.9	5.5
0484-138	> 106	330	5.8	1.0	4.4	5.2	4.5

[0127] 上述结果表示,与具有较小颗粒尺寸的制剂相比,具有较大颗粒尺寸的制剂能够随着时间变化维持更稳定的崩解时间。

[0128] 虽然本本发明已经通过其优选的实施方案进行了详细地表示和叙述,但是本领域技术人员可以理解,在不脱离所附权利要求要求保护的范围内,本发明在形式和细节方面可以存在多种变化。