

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/485

A61K 9/16 A61P 25/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99803012.0

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1135981C

[22] 申请日 1999.2.15 [21] 申请号 99803012.0

[30] 优先权

[32] 1998.2.16 [33] FR [31] 98/01816

[86] 国际申请 PCT/FR99/00326 1999.2.15

[87] 国际公布 WO99/40918 法 1999.8.19

[85] 进入国家阶段日期 2000.8.16

[71] 专利权人 埃迪克埃迪法姆药品实验室

地址 法国乌当

[72] 发明人 P·戴伯尔格斯 G·莱杜克

P·欧瑞 P·萨泊里

审查员 任 怡

[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 王 杰

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 1 页

[54] 发明名称 硫酸吗啡微粒、其制备方法和药物
制剂

[57] 摘要

本发明涉及新的、微粒形式的硫酸吗啡的即释口服制剂。每个微粒含有被由硫酸吗啡和粘合剂如羟丙甲基纤维素形成的混合物包衣的中性载体颗粒，该粘合剂占硫酸吗啡/粘合剂混合物的 10 至 50% (重量)。本发明还涉及制备所述微粒的方法，该方法完全在含水介质中在中性载体颗粒上进行。本发明进一步涉及含本发明微粒的药物制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种即释微粒，其特征在于每个微粒含有由硫酸吗啡和药用粘合剂形成的混合物包衣的中性载体颗粒，所述粘合剂占硫酸吗啡/粘合剂混合物重量的15至40%。

2. 权利要求1的即释微粒，其特征在于被该层含有成膜剂和可能存在的润滑剂的外保护层包衣。

3. 权利要求2的即释微粒，其特征在于润滑剂占粘合剂/润滑剂混合物重量的10至60%。

4. 权利要求2或3的即释微粒，其特征在于润滑剂是滑石。

5. 权利要求2至4中任一项的即释微粒，其特征在于外层占包衣前微粒总重量的1至5%。

6. 权利要求1中的即释微粒，其特征在于粘合剂和/或成膜剂是羟丙甲基纤维素。

7. 权利要求1中的即释微粒，其特征在于硫酸吗啡含量为50至200mg/g。

8. 权利要求1中的即释微粒，其特征在于通过用浆以100转/分钟搅拌的方法溶解，其在37℃，在pH被缓冲至约等于7的水中的溶解特性如下：

—在30分钟后，超过70%重量的活性组分溶解，

—在60分钟后，超过90%重量的活性组分溶解。

9. 权利要求1中的即释微粒，其特征在于平均粒度为0.5至2mm。

10. 权利要求1的即释微粒的制备方法，其特征在于全部在含水介质中进行，包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

11. 权利要求2的即释微粒的制备方法，其特征在于全部在含水介质中进行，包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

12. 权利要求 3 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

13. 权利要求 4 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

14. 权利要求 5 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

15. 权利要求 6 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

16. 权利要求 7 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

17. 权利要求 8 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

18. 权利要求 9 的即释微粒的制备方法, 其特征在于全部在含水介质中进行, 包括在平锅中或在空气流化床中将含有硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液包衣到中性载体颗粒上的步骤。

19. 权利要求 10-18 中任一项的方法, 其特征在于将包衣步骤结束时获得的微粒用成膜剂如羟丙甲基纤维素的水混悬液包衣。

20. 一种药物制剂, 其特征在于含有权利要求 1 的即释微粒, 其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

21. 一种药物制剂, 其特征在于含有权利要求 2 的即释微粒, 其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

22. 一种药物制剂, 其特征在于含有权利要求 3 的即释微粒, 其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

23. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 4 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

24. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 5 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

25. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 6 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

26. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 7 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

27. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 8 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

28. 一种药物制剂，其特征在于含有权利要求 9 的即释微粒，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg 硫酸吗啡。

硫酸吗啡微粒、其制备方法和药物制剂

技术领域

本发明涉及新的即释硫酸吗啡口服配方。

此外，本发明涉及此配方的制备方法及其含此配方的药物制剂。

背景技术

口服吗啡被视为用于慢性疼痛的治疗手段。

文献 EP655240 公开了含即释芯的缓释片剂，该芯中含扑热息痛和吗啡，当将其置于 900ml 0.1N 氯化氢溶液中时其中超过 75% 的扑热息痛在 45 分钟内释放。

文献 US5445829 公开了含即释颗粒和缓释颗粒混合物的制剂。此即释颗粒通过将粘合剂溶液喷雾到活性组份和惰性颗粒的混合物上制备。该即释颗粒含有粘合剂，其占硫酸吗啡/粘合剂混合物的 4 至 8%。

文献 US5026560 公开了通过粉末喷雾得到的颗粒。这些颗粒由被活性组份和低取代羟丙基纤维素混合物包衣的中性芯构成。所用粘合剂是羟丙基纤维素水溶液。

文献 W095/31972 公开了即释多颗粒口服制剂，其中含有微粒，该微粒由被活性组分、特别是硫酸吗啡和稀释剂如乳糖水合物混合物包衣的中性芯组成，其表观密度为 0.4 至 0.9g/ml。文献 W095/31972 指出将硫酸吗啡固定于中性芯之上需要加入稀释剂以便获得良好的结果。

文献 W096/00066 公开了啡控制释放口服片剂。这些片剂通过连续压制两种组合物获得：首先是其通过将含硫酸吗啡、一种或多种聚亚烷基氧化物和聚乙烯吡咯烷酮的混合物湿法制粒获得的所谓“治疗”组合物，第二种是通过将含聚亚烷基氧化物、氯化钠和羟丙甲基纤维素的混合物湿法制粒获得的组合物。所得片剂含有被能够控制所述活性组分的释放速度的多孔半透膜包衣的活性组分组合物。

发明内容

本发明的目的是提供即释微粒形式的硫酸吗啡口服制剂。

在本申请中，“硫酸吗啡”指 $(5\alpha, 6\alpha)$ -7, 8-二脱氢-4, 5-环氧-17-

甲基-吗啡喃-3,6-二醇的任选地被水合的硫酸盐。

在本申请中，“即释”指某种活性组份(在此为硫酸吗啡)在机体内以在少于约4小时的时间内活性组份的血浆浓度为治疗有效的并低于毒性浓度的速度被提供。

本发明的微粒具有如下优点：

- 通过这些颗粒在消化道中广泛分布的特性使治疗作用的分布最佳化，这导致活性组分更好地被吸收，
- 避免消化道中出现高浓度活性组分区域，
- 构成稳定制剂，
- 构成具有相同药剂形式的缓释制剂的载体，
- 能通过不使用任何有机溶剂的方法制备。

本发明的即释微粒的特征在于每个微粒含有被硫酸吗啡和药用粘合剂如羟丙甲基纤维素的混合物包衣的中性载体颗粒，有利地，所述粘合剂占硫酸吗啡/粘合剂混合物重量的10至50%。

粘合剂优选占硫酸吗啡/粘合剂混合物重量的15至40%。

该中性载体颗粒由蔗糖或蔗糖和淀粉例如以质量比3/1形成的混合物组成。该中性颗粒的直径优选为200至900微米，更优选为400至750微米。

这些微粒优选用保护性外层包衣，该层含有优选为羟丙甲基纤维素的成膜剂，及任选地存在的、选自药用润滑剂，特别是滑石的润滑剂。有利地，此润滑剂的用量占该粘合剂/润滑剂混合物重量的10至60%。

有利地，外层占包衣前微粒总重量的1至5%。

本发明的微粒中硫酸吗啡的含量优选为50至200mg/g。

本发明提供即释硫酸吗啡微粒，通过用浆以100转/分钟搅拌的方法溶解，其在37℃，在pH被缓冲至约等于7的水中的溶解特性如下：

- 在30分钟后，超过70%重量的活性组分溶解，
- 在60分钟后，超过90%重量的活性组分溶解。

本发明微粒的平均粒度为0.5至2mm。

本发明还涉及制备本发明即释硫酸吗啡微粒的方法，该方法全部在含水介质中进行。

本发明的方法有利地使用在中性载体颗粒上包衣的方法，该方法在穿孔平锅中或空气流化床中进行，或者通过制药工业中常用的任何其它技术制备微粒。

所述方法包括将硫酸吗啡和粘合剂的水混悬液置于中性载体颗粒上的步骤。此步骤包括通过将粘合剂溶解于水中并再将硫酸吗啡悬浮于所得溶液中、再将包衣混悬液喷雾到中性颗粒上制备包衣混悬液。

所述粘合剂选自药用粘合剂，特别是羟丙甲基纤维素。

将微粒任选地过筛并优选用成膜剂的水混悬液包衣。该混悬液通过将选自药用成膜剂、优选羟丙甲基纤维素的成膜剂溶解于水中获得。

任选地，将选自药用润滑剂的润滑剂悬浮于此保护性包衣溶液中，并优选以占所用成膜剂的干涂剂重量的 15%至 70%的比例使用滑石。

在被装于硬明胶胶囊、泡状包装或外壳中之前，被保护的微粒可以用滑石润滑和/或再次过筛。

本发明的另一个主题是含本发明微粒的药物制剂，其中颗粒任选地通过上述方法获得，其单位剂量的等效用量为 1 至 100mg，优选 5 至 60mg，更优选 10 至 30mg 硫酸吗啡。

本发明的制剂有利地以硬明胶胶囊和/或小药囊的形式存在，对于这些剂型，患者可以直接吞咽或与其食物混和。

下列实施例举例说明本发明，而不是对其范围进行限制。

附图说明

附图表示血浆中吗啡浓度的几何平均值随时间的变化，其数值测量于：

—以硬明胶胶囊的形式给药本发明微粒制剂的 30 位患者体内(曲线 A)；

—以先有技术盐酸吗啡可饮用制剂给药的 30 位患者体内(曲线 B)。

具体实施方式

实施例 1：在平锅中包衣

· 制备活性包衣混悬液

所用起始物的质量比如下：

硫酸吗啡	18.7%
Pharmacoat 603®	6.5%
纯水	74.8%

在不锈钢容器中制备该混悬液。将纯水倒入此容器中，然后搅拌。分批加入 Pharmacoat 603® (由 Shin-Etsu 公司制备)。

维持搅拌直到 Pharmacoat 603® 彻底溶解为止。分批加入硫酸吗啡。

维持搅拌直到活性混悬液被充分均质化，然后进行包衣步骤。

· 在中性载体颗粒上包衣活性硫酸吗啡混悬液

将 Neutres 26® 载体颗粒 (由 NP-Pharm 公司制备) 置于旋转穿孔平锅中。在整个包衣阶段维持热气流通过微粒床层。通过将上述混悬液连续喷雾将硫酸吗啡包衣在 Neutres 26® 上。

任选地将微粒过筛以便保证此批颗粒的粒径一致。包衣后，维持不热的气流通过微粒床以便让它们冷却至室温。

· 制备保护性包衣混悬液

所用赋形剂的质量比如下：

Pharmacoat 603®	9.6%
滑石	4.7%
纯水	85.7%

在不锈钢容器中制备该混悬液。将纯水倒入此容器中，然后搅拌。

分批加入 Pharmacoat 603®。维持搅拌直到 Pharmacoat 603® 彻底溶解为止。分批加入滑石。

维持搅拌直到混悬液被充分均质化为止，然后进行保护性包衣步骤。

· 硫酸吗啡微粒的保护性包衣

将要保护的微粒置于旋转穿孔平锅中。在整个保护性包衣阶段维持热空气流通过微粒床。通过将上述混悬液连续喷雾进行硫酸吗啡微粒的保护性包衣。在保护性包衣结束后，维持不热的空气流通过微粒床以便让它们冷却至室温。

任选地将微粒过筛以便保证此批颗粒的粒径均一。

最终制剂组成

	量(%)	量(g)
硫酸吗啡	15.0	157.5
Neutres 26®	75.3	787.1
Pharmacoat 603®	8.2	85.5
滑石	1.4	15.2
理论含量	150mg/g	

将颗粒溶解于水中

在 37℃，在 100 转/分钟的桨式装置中将颗粒溶于 500ml 纯水。

在 285 和 310nm 读取紫外吸收值。

时间(分钟)	作为时间的函数的释放量(%)
5	61.2
10	88.4
15	91.8
20	93.0
25	93.5
30	93.5
35	93.5
40	93.6
45	93.8
50	93.7
55	93.5
60	93.4

实施例 2: 在空气流化床中包衣

· 活性包衣混悬液按照实施例 1 制备。

- 在中性载体颗粒上包衣活性硫酸吗啡混悬液

将 Neutres 26® 载体颗粒置于空气流化床装置中。

通过将上述制备的混悬液连续喷雾在被热空气流流化的 Neutres 26® 上完成硫酸吗啡的包衣过程。将微粒团任选地过筛以便保证此批颗粒粒度一致。

- 保护性包衣混悬液按照实施例 1 制备。

- 硫酸吗啡微粒的保护性包衣

将要保护的微粒置于空气流化床装置中。

通过将如上制备的混悬液连续喷雾在被热空气流流化的硫酸吗啡颗粒上进行保护性包衣。

在保护性包衣结束时，将颗粒维持在热气流中以便将它们干燥。将微粒任选地过筛以便保证此批颗粒粒度一致。

最终制剂组成

	量 (%)	量 (g)
硫酸吗啡	14.7	138.3
Neutres 26®	75.8	713.3
Pharmacoat 603®	8.0	75.8
滑石	1.4	13.6
理论含量	147mg/g	

将颗粒溶解于水中

如实施例 1 进行操作。

时间(分钟)	作为时间的函数的释放量(%)
5	65.60
10	83.83
15	90.71
20	93.71
25	94.69
30	94.87
35	94.95
40	94.95
45	94.99
50	95.04
55	94.99
60	94.99

实施例 3：在空气流化床中包衣

按照实施例 2 操作，降低保护性包衣数量。

最终制剂组成

	量(%)	量(g)
硫酸吗啡	15.3	138.3
Neutres 26®	77.52	713.3
Pharmacoat 603®	6.73	61.9
滑石	0.73	6.7
理论含量	150mg/g	

将颗粒和 30mg 硬明胶胶囊溶解于水中
如实施例 2 操作。

时间(分钟)	质量%	硬明胶胶囊(总重量 30mg)(质量%)
5	67.18	87.84
10	83.57	97.83
15	90.07	102.55
20	92.85	104.77
25	93.58	105.44
30	93.80	105.48
35	93.84	105.28
40	93.80	105.33
45	93.88	105.38
50	93.92	105.38
55	93.84	105.43
60	93.83	105.38

实施例 4：在平锅中包衣

按照实施例 1 制备活性包衣混悬液并且包衣中性载体颗粒。

按照实施例 1，制备保护性包衣混悬液并对硫酸吗啡微粒进行保护性包衣，但是降低保护性包衣数量。

最终制剂组成

	量(质量%)	量(Kg)
硫酸吗啡	15.5	7.6
Neutres 26®	76.2	37.2
Pharmacoat 603®	6.9	3.4
滑石	1.2	0.6
理论含量	155.7mg/g	

将颗粒和硬明胶胶囊溶解于水中

如实施例 1 操作。

	颗粒	硬明胶胶囊		
		总重 30mg	总重 20mg	总重 10mg
5	72.89%	87.68%	90.44%	90.99%
10	82.66%	93.64%	96.65%	95.88%
15	88.90%	96.14%	99.06%	97.66%
20	91.93%	96.96%	99.87%	98.27%
25	93.18%	97.15%	100.06%	98.53%
30	93.48%	97.24%	100.04%	98.51%
35	93.65%	97.12%	100.02%	98.51%
40	93.67%	97.12%	100.04%	98.36%
45	93.71%	97.24%	100.02%	98.40%
50	93.87%	97.12%	100.06%	98.38%
55	93.71%	97.14%	99.94%	98.44%
60	93.80%	97.07%	100.06%	98.42%

临床试验

用 30mg 硬明胶胶囊进行生物等值研究，用(A)标记形式为 0.1%小药瓶的、可饮用吗啡盐酸盐口服制剂，用(B)标记每只含 10ml 溶液，即约 7.6mg 吗啡的小药瓶，而每个硬明胶胶囊含 30mg 微粒，即约 22.5mg 吗啡。

对 30 位给药 A 的患者和 30 位给药 B 的患者进行单盲试验随机研究。

采用高效液相色谱-质谱检测吗啡和 6-葡萄糖醛酸苷酶-吗啡(活性代谢物)的血浆浓度。

观察到由含本发明微粒的硬明胶胶囊(A)得到的药物动力学参数与含溶解的吗啡盐酸盐的小药瓶(B)获得的参数具有可比性。

下表概括了与吗啡血浆浓度有关的结果：

参数	治疗	几何平均值	最小值/最大值	A/B 几何平均值比的 90% 置信区间	此区间的最佳点
C_{max} (ng·ml ⁻¹)	A	50	27/98	100-121	110
	B	45	20/80		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·ml ⁻¹ ·h)	A	101	57/161	102-114	108
	B	94	56/172		

参数	治疗	C_{max} 平均值	最小值/最大值	A/B 几何平均值差别的 90% 置信区间	此区间最佳点
T_{max} (h)	A	0.75	0.5/1	0.125-0.250	0.125
	B	0.5	0.25/1		

发现 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 参数的 A/B 比例的最佳点及其共有置信区间在 80-125% 生物等效范围。

因此，就 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 T_{max} 而言，含本发明微粒的硬明胶胶囊与现有技术中可饮用的吗啡盐酸盐口服制剂是生物等效的。

附图中的曲线 A 和 B 表明作为时间的函数的血浆吗啡浓度的几何平均值的变化。

对 6-葡萄糖醛酸苷酶-吗啡得到了类似的结果。

制剂 A 和 B 的耐受性是可比的，并且没有观察到任何有害的副作用。

图 1

