

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
A61K 31/485 A61K 47/48
A61P 25/04

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95195626.4

[45]授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1095666C

[22]申请日 1995.9.14 [21]申请号 95195626.4
[30]优先权
[32]1994.9.14 [33]AU [31]PM8149
[86]国际申请 PCT/AU95/00601 1995.9.14
[87]国际公布 WO96/08252 英 1996.3.21
[85]进入国家阶段日期 1997.4.14
[73]专利权人 史密斯科莱·比奇曼公司
地址 英国米德尔塞克斯
[72]发明人 陈成裕 戴维·C·詹姆斯 彼得·欧文
[56]参考文献
EP097523 1984. 1. 4 A61K31/485
审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54]发明名称 含有可待因的配方
[57]摘要

一种含有效止痛剂量的可待因的固体药剂,所述药剂还包含一成分,可阻止以过滤和溶剂提取法来提取药剂中的可待因,但并不妨碍可待因在人的消化系统中的释放。合适的成分包括占重量的 1-10% 的,特别是纤维素衍生物的成膜剂、占重量的 0.1-3% 的阴离子表面活性剂以及占重量的 2-15% 的离子交换树脂。

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

1. 一种含有效止痛剂量的可待因的固体药剂,所述药剂还包含一定剂量的组分,该组分可以有效阻止采用过滤和/或滤液的溶剂提取法提取药剂中的可待因,但并不妨碍可待因在人消化系统中的释放,所述组分选自:
 - (a)药剂总重量1-10%的成膜剂,和
 - (b)阴离子表面活性剂。
2. 根据权利要求1的固体药剂,其中所述药剂的剂型为片剂。
3. 根据权利要求2的固体药剂,其中所述组分完全分布在片剂中。
- 10 4. 根据前述任一权利要求的固体药剂,其中所述组分是一种纤维素衍生物成膜剂。
 5. 根据权利要求4的固体药剂,其中所述成膜剂选自羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羟基丙基纤维素。
 6. 根据权利要求4或5的固体药剂,其中所述成膜剂含量为药剂重量的1-5%。
 - 15 7. 根据权利要求1至3的固体药剂,其中所述组分是含量为药剂重量的0.1-3%的阴离子表面活性剂。
 8. 根据权利要求7的固体药剂,其中所述阴离子表面活性剂选自十二烷基硫酸钠、十二烷基醚硫酸钠或烷基芳基磺酸盐。
 - 20 9. 根据权利要求8的固体药剂,其中所述阴离子表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

含有可待因的配方

5 本发明涉及含有可待因的固体药剂配方。

可待因是一种广泛用于强止痛制剂的吗啡衍生物。较低剂量的可待因制品，尤其是那些由可待因与对乙酰氨基酚(乙酰氨基苯酚)的混合物，在许多国家可无需处方容易地购得，并且是治疗剧痛的非常有效的手段。

10 从止痛剂中提取可待因并将其转化为吗啡和海洛因是可能的。虽然在大多数情况下此方法不具经济上的可行性，但当非法海洛因原料被禁止并价格上涨时，这就成为可行的了。

用合法获得的制品提取可待因并转化为海洛因的方法已设计出来，被通俗的称为“自制”方法。这里只指出该方法包括拌浆、过滤、和溶剂提取从片剂中提取可待因的原始物理学分离方法，而不公开其细节。

15 本发明目的在于提供一种固体药剂，并且尤其是片剂，这使上述自制方法更加困难并且如按指明使用并不降低制剂的效果。

本发明的特征在于在含可待因的配方中包含干扰自制方法的赋形剂。优选地，该赋形剂不是干扰该方法的物理过滤和/或溶剂提取步骤，而是干扰其后续的化学步骤。

20 本发明提供了一种含有效止痛剂量的可待因的固体药剂，所述药剂还包含一定剂量的有效成分，可阻止以过滤和/或溶剂提取法来提取药剂中的可待因，但并不妨碍可待因在人的消化系统中的释放，所述成分选自：

(a)药剂总重量的1-10%成膜剂，

(b)阴离子表面活性剂，以及

25 (c)离子交换树脂。

用于本发明的优选的成膜剂是纤维素的衍生物，尤其是羟基丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羟基丙基纤维素。成膜剂应有一定的剂量，足以阻碍“自制”方法的提取，但又不足以使药剂在人的消化系统中显示出减慢释放速度的特征。因此，配方中应包含低于药剂总重量的10%的剂量的成膜剂，优选
30 1-10%而且最优选1-5%。

优选的阴离子表面活性剂为十二烷基硫酸钠、十二烷基醚硫酸钠和任一

烷芳基磺酸盐。发明人发现，十二烷基硫酸钠能十分有效地实现目的，所以特别优选它。阴离子表面活性剂的含量优选为药剂总重量的 0.1-3%。

优选的离子交换树脂为 Polacrilin 钾和可药用的酸性阳离子交换树脂，如磺酸阳离子交换树脂或羧酸阳离子交换树脂。离子交换树脂的含量优选为药剂重量的 2-15%。

优选的配方只包含可待因作为唯一活性成分，或只包含可待因及对乙酰氨基酚。

进一步的优选的实施方案将通过描述配方的方法的实施例阐明，此方法是把可待因和对乙酰氨基酚片剂与阻止自制可待因提取方法的改进的抵抗物混合。

每一示例的配方含有加入了抗自制的组分的相似的基本配方。片剂可进一步的用含纤维素衍生物的成膜剂涂膜，涂膜重量在使片剂重量增加约 2% 和 5% 范围之内。可是优选地，混合了阴离子表面活性剂的片剂不经涂膜，因为初步实验表明这种混合的效果事实上可能不及单独使用阴离子表面活性剂的效果好。

基本配方如下：

活性成分 对乙酰氨基酚 500mg/片和磷酸可待因 8mg/片。

粘合剂 如 Povindonl K25 为 3-8%(重量比)或玉米淀粉为 5-15 % (重量比)。

20 分解剂 如淀粉甘醇酸钠为 3-8%(重量比)。

润滑剂 如硬脂酸镁 0.5-1.5% 或硬脂酸 1-3%。

助流剂 如硅胶 0.5-1.5% 或滑石 1-3%(重量比)。

稀释剂 如淀粉或乳糖残余物作为增溶剂。

25 实施例 1

所需剂量的磷酸可待因和抗自制成分，即一种阴离子表面活性剂或纤维素衍生物，干燥掺入预成粒的对乙酰氨基酚。随后使用常规压制设备将颗粒压缩成片剂。如抗自制成分是纤维素的衍生物，则用含纤维素成膜剂为片剂涂膜至重量增加 5%。

30 实施例 2

活性成分，粘合剂，成粒分解剂和抗自制成分，即一种阴离子表面活性

剂或纤维素衍生物,被筛滤并加入高剪切搅拌机/成粒机。通过预混后,原料成粉然后在流化床干燥器中部分干燥。部分干燥的产品过筛并返回流化床干燥器中最后干燥。干燥后的颗粒与润滑剂和助流剂(如需要)掺合后压成片剂。如果抗自制成分是纤维素的衍生物,片剂就以纤维素成膜剂涂膜至增重5 %。

实施例 3

可待因(原始的或其磷酸盐)溶解在适当溶剂中并通过一个可以酸或钠盐形式存在的阳离子交换树脂层,采用何种形式取决于树脂的酸强度。为确保可待因与交换树脂充分粘合,如需要,可待因溶液可循环通过交换层。

10 如必要,生成的可待因的树脂酸盐干燥并进行筛滤和研磨。如需要,产物粉可成粒(一些产物已相当成粒并具有无需进一步处理即可制成片剂的特性)。

15 粒状树脂酸盐与粘合剂和分解剂一起在流化床中干燥、通过振荡成粒机筛滤后与润滑剂和助流剂掺合。最后的颗粒压成片剂,而后涂膜至增重2 % - 5 %。

按制剂的合理用法,抗自制成分设计为从片剂中释放,并且不影响可待因的作用或释放率。但是,在体外,该成分具有可阻止可待因非法提取过程中某步骤的特定特性。

20 根据本发明,含有可待因片剂中的添加剂通过增加处理时间和/或降低提取效果来干扰自制过程。尤其是,添加剂可增加浆液过滤的时间和/或在液-液萃取步骤中乳化两相,使两层不能有效地分离。

如果是纤维素成膜或阳离子表面活性剂,应选择完全水溶性的,它不会因为在粉碎的片剂浆化时可待因被溶解,而在固体相中残留。成膜剂通过与水接触形成胶体、结合水相和阻塞过滤并也抑制溶剂提取来干扰自制过程。
25 阴离子表面活性剂通过在溶剂提取过程中乳化溶剂和液相而起作用。离子交换树脂通常是不可溶的并固定可待因使其不能被提取。

30 根据本发明的片剂配方中含2.5%(重量)的羟甲基丙基纤维素已发现可减少可待因提取近45-65%。0.9%(重量)的十二烷基硫酸钠发现可减少提取近25%,并如果为2.5%(重量)则超过90%。离子交换树脂实验中,Zeolex 23A和Amberlite IRP69(一种苯乙烯为基的磺酸阳离子交换树脂)取得了好的结果,都减少可待因提取的约60%。

非常优选地，抗自制成分完全分布在片剂基质中，以便在自制过程前减小成分被物理分离的可能。

虽然本发明的特定实施方案已详述，本发明可用其它特定形式实施，并不脱离本发明的本质特征，这对所属领域技术人员是显见的。本发明的实施方案和实施例都是为说明本发明的而不是对本发明的限制，本发明的范围更
5 由所附权利要求所限定，而不是前面的说明书，所有不超过权利要求等同范围和定义内的改变也将包含在其中。