

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/26

A61K 31/485 A61P 25/04



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94190160.2

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1104891C

[22] 申请日 1994.3.24 [21] 申请号 94190160.2

[30] 优先权

[32] 1993. 3. 30 [33] SE [31] 9301057 - 7

[86] 国际申请 PCT/SE94/00264 1994.3.24

[87] 国际公布 WO94/22431 英 1994.10.13

[85] 进入国家阶段日期 1994.11.29

[71] 专利权人 法马西雅公司

地址 瑞典乌普萨拉

[72] 发明人 B·奥尔森 M·A·普桑嫩

G·拉格纳森

[56] 参考文献

EP0377518A2 1990.07.11 A61K9/52

WO91/01722A1 1991.02.21 A61K9/54

审查员 孙 俐

[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

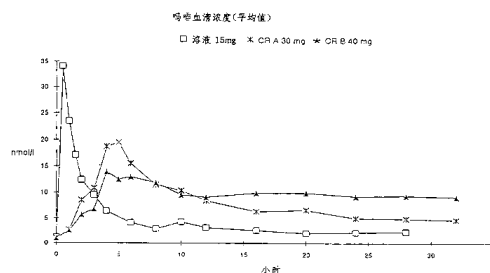
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 24 页 附图 1 页

[54] 发明名称 缓释制剂

[57] 摘要

本发明描述了一种新颖的药物制剂，该制剂含有许多被屏障膜包衣的吗啡盐颗粒，其可在每日给药一次的剂量间隔的主要时间内提供缓慢的，较好的是与 pH 值无关的吗啡释放，与已知的吗啡制剂相比，其可明显的降低血浆浓度的波动。本发明还公开了制备上述制剂的方法以及这类制剂用于制备治疗严重慢性疼痛止痛药的用途。



1. 含有治疗有效剂量吗啡盐的口服药物制剂，其只需每日给药一次，特征在于它是由至少 50 个颗粒组成，每个颗粒粒径为 0.7 至 1.4mm，每个颗粒具有含吗啡盐且被屏障层包衣的核，该屏障层衍生于溶液，分散液，悬浮液，乳液或熔融态且至少有一种水不溶性的组分，该水不溶性的组分选自乙基纤维素，丙烯酸酯和甲丙烯酸酐的共聚物及天然或合成蜡，以及增塑剂，从而提供了通过包衣的屏障层释放的药物且该屏障药物释放与 pH1.0-7.0 无关，由此获得的吗啡血清平均浓度至少在给予上述制剂的单一剂量 12 小时之内至少维持在 50% 的最大血清浓度水平上。

2. 权利要求 1 中所述制剂，其特征在于获得的吗啡血清平均浓度至少在给予上述制剂的单一剂量 18 小时之内至少维持在 50% 的最大血清浓度水平上。

3. 权利要求 1 或 2 所要求的制剂，其特征在于包衣屏障层也含有至少一种水溶性成份，这些成份选自羟丙基甲基纤维素，羟丙基纤维素，丙烯酸酯和甲丙烯酸酯的共聚物，以及任意的色素。

4. 权利要求 1 或 2 所要求的制剂，其特征在于包衣屏障层含有乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素和作为增塑剂的柠檬酸三乙酯。

5. 权利要求 4 所要求的制剂，其特征在于乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素和柠檬酸三乙酯之间的比例为 55:35:10% 至 80:10:10%。

6. 权利要求 1 或 2 所要求的制剂，其特征在于乙基纤维素的粘度为 5 至 15cps。

7. 权利要求1-3任一所要求的制剂,其特征在于吗啡的盐类选自盐酸吗啡,硫酸吗啡以及吗啡羧酸盐。

8. 权利要求1-3任一所要求的制剂,其特征在于所述制剂是以片剂,胶囊或香囊的形式存在。

9. 制备前述权利要求1-8任一所述制剂的方法,其特征在于用含有至少一种水不溶性屏障层形成成份的溶液形式的包衣液,增塑剂及一或多个选自乙醇、丙酮和甲基异丁基酮的溶剂在流化床上对吗啡颗粒进行喷雾包衣处理,其可在颗粒上提供一层与pH值无关的屏障包衣,然后进行干燥,粒径分级以及收集。

10. 制备前述权利要求1-8任一所述制剂的方法,其特征在于用含有至少一种水不溶性屏障层形成成份的分散液,或悬浮液或乳化液形式的包衣液在流化床上对吗啡颗粒进行喷雾包衣处理,其可在颗粒上提供一层与pH无关的屏障包衣,然后进行干燥,粒径分级和收集。

11. 权利要求9或10中所述的方法,其特征在于使吗啡盐和一种或几种赋形剂以及粒化液一起粒化,挤压粒化产品,然后使之成形,干燥并进行粒径分级,从而得到吗啡颗粒。

12. 权利要求9-11任一方法,其特征在于:该包衣屏障层还含有至少一种水溶性成份,其选自羟丙甲基纤维素,羟丙基纤维素,丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物及任意的色素。

13. 权利要求1-8中任意一个中所述制剂用于制备每日口服给药一次药物的用途,该药物可用于治疗严重的鸦片敏感性疼痛,后者要求一个较低的吗啡血浆波动值。

## 缓释制剂

本发明涉及新颖的含有一定数量包衣颗粒的药物制剂，上述颗粒包含用屏障膜包衣的吗啡的盐，当每日给药一次时，该制剂可在给药间隔的大部分时间内缓释出吗啡，与已知的吗啡制剂相比，其可明显地降低血浆浓度的波动。本发明还涉及制备这种制剂的方法以及这种制剂用于制备治疗严重慢性疼痛的止痛剂的用途。

吗啡的血清半衰期为2—4小时，其口服给药后的止痛作用时间约为4—6小时。

由于其作用时间较短，所以为了获得满意的止痛效果，每日需要口服吗啡4—6次。

由此导致了各种口服缓释吗啡制剂的开发。

通常市场上可购得的含吗啡的口服缓释制品例如 *MST Continus<sup>R</sup>* 或 *MS Contin<sup>R</sup>* 及 *Dolcontin<sup>R</sup>* 每日需给药2—3次以保证在整个给药间隔内能获得足够的止痛作用。

含有吗啡和惰性载体成份的常规素片的特点是快速的最初药物释放从而导致吗啡血浆浓度早期峰值的出现，随后是释放降低，这种

情况在低级肠系统中尤为明显,在这些系统中普遍存在的条件是中性或弱碱性。

因此有必要开发一种具有更平缓释放吗啡性质的口服药物制剂,其可在每日给药一次的整个剂量间隔时间内表现出平稳的血液浓度及(止痛)效果。

EP—B—0097523 中公开了这样一种制剂,其中的药物部分以盐的形式及部分以游离碱的形式分布在缓释基质中。这种制剂无需使用包衣膜即可增加溶解时间和生物利用度。

已知吗啡在骨架片的开发过程中带来许多问题,这主要被认为是由于吗啡在胃肠道的末梢部分较差的吸收性质而引起的,请参见 *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 18, 1991, pag. 433—434, (B. Isson 等人)。

现有几个配方实例,其设计上是通过在更长的时间段内提供持续或缓释速度来克服口服骨架片的缺陷。

这种配方实例为多重单位制剂(MU),正如先前 EP—A—0080341 和 WO—A—91/01722 中公开的。

由大量小单位组成的储存制剂由于广泛分布于胃肠道内的大面积上并具有较低的转移速率,(尤其是在结肠内),因此其与骨架片相比具有较好的吸收性,参见《胃肠道内的药物转运》,JG Hardy 等人编辑,Chichester, Ellis Howard Ltd., 1989, p. 75—81:“结肠转移和药物运送”。另外多重单位制剂比单一的单位更可取,因为其可以

分成许多具有相同释放速度和吸收性质的更小部分，在体积和剂量的选择上后者具有更大的灵活性，其方便了吞咽有困难患者的给药，同时降低了“药物倾泻”(一次出现大剂量)带来的风险。

在 EP-A-0377518 中也描述了一种持续释放的小丸制剂，但其核部分(包含吗啡盐化合物)被一种杂混包衣所包裹，其在酸性条件下慢慢释放，在弱酸性至碱性条件下相对持续高速度地释放。根据 EP-A-0377518 所述，该制剂显示出有限的生物利用率，且严格限制每日至少给药两次。

ZA-A-921366 涉及一种固体缓释制剂，其可在较高的温度和/或较高的相对湿度下改善存储稳定性。此缓释剂可用衍生于乙基纤维素水合分散物的物质对含有治疗活性成份的底物进行包衣，然后在较高的相对湿度和高于用于包衣的玻璃状物流动温度对上述包衣的底物进行处理。在 ZA-A-921366 中没有指出任何制剂适于每日给药一次。

本发明的目标是提供一种每日一次给药的啡制剂，即当此制剂每日给药一次时，其具有平稳血液浓度，没有任何实质性的生物利用度的损失。

较好地该制剂，应具有这样一种啡释放速率，即其释放速率不取决于其在胃肠道中所处的位置。

这类制剂标志着在治疗严重的对鸦片(*opioid*)敏感的疼痛方面的进展、同时提供了一种可产生平稳效果和降低疼痛突破的方便的

口服剂型。

本发明涉及吗啡多重单位制剂，其含有吗啡盐小颗粒以及包衣屏障层，后者可提供一种不依赖 pH 值的释放，本发明还涉及它们的制备方法以及这种制剂通过每日一次给药治疗严重的对鸦片敏感的疼痛的用途。

通常，多重单位制剂含有至少 50 个，较合适地至少 150 单独地药物个体，包括颗粒，例如结晶，珠或小丸。本发明的多重单位制剂对于所有可能的制剂强度（较好的是含有 10—400mg 吗啡（盐））在 15—24 小时内均具有药物缓释性能。然而，更高的吗啡总剂量在某些应用中是可以想象的，并且根据本发明在这些情形下也可采用多重单位制剂。这意味着达到本发明标准的多重单位制剂在至少 12 小时，较适合的是在至少 18 小时，更好的是在至少 24 小时的时间段内将使血清的（药物）浓度大于或等于 50% 的最大浓度。根据本发明较适合的多重单位制剂在至少 18 小时，较好的是至少 24 小时的时间段内应使血清的（药物）浓度大于或等于 40% 最大浓度。这意味着本发明制剂具有上至 24 小时剂量间隔的优势，特别适合于每日给药一次，也可以每日给药两次。

本发明的另一个目标是获得较低的吗啡血浆浓度峰值，具体而言在与传统的制剂如即瞬息释放片剂或口服溶液相比时，其能在 4—10 小时之内释放总剂量的 50%，且获得大于 80%，较好的是大于 90% 的生物利用率。

业已发现含有大量由吗啡盐组成的小颗粒制剂出乎意料好地满足了上述要求,上述颗粒被含有至少一种在胃肠道系统流质中不溶的成份的屏障层所包裹,从而可在较长的时间内提供高血清浓度。

上述颗粒含有吗啡盐和任意药学上可接受的赋形剂如乳糖和微晶纤维素,且粒径大小为 0.2—3mm,较好地为 0.7—1.4mm。合适的吗啡盐为可溶性盐,例如盐酸吗啡,硫酸吗啡以及某些有机羧酸盐。颗粒的制备是按常规方法进行的,例如使吗啡盐与一种赋形剂或多种赋形剂进行混合,粒化,挤压,成形,干燥并过筛得到可接受的粒径范围的颗粒。

合适的屏障包衣材料(其在胃肠道流质中实质上是不溶的)的实例有天然和合成的多聚物,例如乙基纤维素,*Eudragit Rs*,聚氯乙烯,天然或合成的蜡,例如巴西棕榈蜡。

对于水基质屏障包衣而言,乙基纤维素是一种特别适合的不溶性物质,可以获得不同的级别及特殊的质量的乙基纤维素。根据本发明,较好地是使用粘度为 5—15cps 的乙基纤维素,当然也可以使用其它类型的纤维素。

在本发明中较可取的屏障包衣中,一种或多种水不溶成份将与一或几种水溶性成份相混合。合适的水溶性成份有多聚物,如羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,*Eudragit RL* 及 *Eudragit NE*。其它水溶性物质如蔗糖,乳糖及不同的盐类可以代替水溶性多聚物被用于部分可侵蚀膜的形成中,上述部分可侵蚀膜释放速率与 pH 值无



关。

*Eudragit* 是一种可用于缓释颗粒膜包衣物质的商标名称,其在胃肠道的流质中既可是可溶性的也可是不可溶性的(见上)。*Eudragit RL* 和 *RS* (*Rohm pharma*)为丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯与低含量的季铵基团形成的共聚物。*Eudragit RL* 和 *RS* 的不同在于季铵基团与残余中性丙烯酸甲酯的摩尔比不同(分别为 1:20 和 1:40)。*Eudragit NE* 基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯中性共聚物的水合分散剂。上述提及的性质导致了不同的渗透特性。

包衣程序可用常规的手段进行,例如喷雾设备,流化床以及用于干燥和粒径分级的设备。

用于包衣过程的液体可含有一或几种屏障层形成成份和一种或多种溶剂,如乙醇,丙酮,甲基异丁酮(*MIBK*),水和其它本领域内熟知的溶剂。包衣液体可以溶液,分散液,悬浮液,乳液或熔融态的形式存在,这取决于包衣组份的特性。

可以任意地采用增塑剂和色素来修饰包衣的理化性质或改变其渗透性。包衣膜由一或多种聚合物组成,且较好的在  $pH=1.0-7.0$  这个范围内显示出  $pH$  非依赖于渗透性。在高  $pH$  值下,可以观察到吗啡的释放降低,但这不是因为聚合物层的缘故,而是因为,而是在高  $pH$  值下吗啡盐的溶解性下降了。

在本发明范围内的特征且合适的包衣组份是由乙基纤维素和羟甲基丙基甲基纤维素以及一定量的柠檬酸三乙酯(作为增塑剂)组成

的。一个特定的包衣组份的实例为乙基纤维素和羟丙基甲基纤维的比例从 55/35% 至 80/10% (重量/重量), 且带有 10% 的柠檬酸三乙酯作增塑剂。

每个包衣的吗啡颗粒代表一个缓释单位, 它不依赖于其在胃肠道中所处的位置, 而以预定的速率释放药物。根据本发明, 包衣的小丸可以不同的剂型使用, 例如明胶胶囊, 片剂或香囊。

本发明使人们能够获得每日仅服药一次, 且仍旧能产生恒定血浆药物浓度并同时具有高生物利用度的剂型。

下列实例旨在说明本发明范围内的合适制剂, 其满足了先前试验中对口服吗啡配方提出的要求。这些实例将不限制本发明的范围, 在不背离本发明实质的前提下, 可以进行参数和成份的改变和修饰。

#### 实例 1

##### 吗啡药丸的制备

可用如下方法制备本发明的缓释制剂中所采用的盐酸吗啡药丸。

经筛选, 认为盐酸吗啡适于进行配伍。它与最常见的硫酸吗啡有非常相近的性质, 如, 水溶性。进一步地研究证明其水溶性并不主要取决于溶质的  $pH$  值 (在生理范围内)。这与其高的  $pKa$  值 (7.5) 相一致。微晶纤维素是药丸配方中常用的稀释剂, 因它有非常良好的技术性质, 乳糖被用作助溶成份。

### 1. 混合和制粒:

将盐酸吗啡(40% W/W),乳糖(40% W/W)和微晶纤维素(Avicel pH-101) (20% W/W)共1500克置于球型混合机(Kenwood Major)中,在低混合速度(速度调节小于1档)下干混合10分钟,加水(585g),在速度调节为2档下制粒5分钟。

### 2. 挤压:

在NICA E-140挤压机(Lejus Medical AB, Sweden)上进行挤压,筛片孔径为1.0毫米。搅动和进料速度均设置在最低档上。

### 3. 成形:

在成形机上进行成形(Ferro Mecano AB, Sweden)成形皿的速度调为450rpm。成形次数为5,每次向成形皿上投入约400克上述湿润的挤压物。

### 4. 干燥:

在流体干燥床(Aeromatic AG West Germany)上进行干燥,进口温度为50℃。将每批分为含600至700克湿颗粒球的小批,在气流速度调节为20下,将每小批干燥5分钟,从而得到独立的小丸而不是凝结在一起的凝结物。然后将几小批混合为一批,在气流速度调节为12下干燥65分钟。出口温度为36℃。干燥后小丸的收率为1437克,及96% W/W。

### 5. 过筛:

用筛目0.71mm和1.40mm的分析级筛网分别过筛,干丸的

收率为 1337 克及 89% W/W。

干燥和过筛后的收率分别为 96% 和 89%。质量是在挤压和过筛过程中损失的。

在磨损药丸前后的颗粒大小分析表明约 93% 的药丸粒径大小在 0.71 及 1.0 毫米之间。压碎强度分析表明 1.0mm 颗粒的平均压碎强度为 4.71N。这种硬度使之既可在小的又可在大的设备中进行包衣。所制得的盐酸吗啡药丸适于大规模生产。

## 实例 2

### 盐酸吗啡药丸的包衣

根据实例 1 所制备的盐酸吗啡药丸可用缓释膜包衣制成本发明中的多重单位制剂。

羟丙甲基纤维素 (HPMC)E5 和乙基纤维素 (EC)10cps 被用作膜形成剂, 柠檬酸三乙酯 (TEC) 做为增塑剂。该包衣溶液中含有 99.5% 乙醇及甲基异丁基酮 (MIBK)。

用喷雾包衣机 (NICA FB-Coater, Sweden) 进行包衣。该喷雾枪为带有 J92R 液体喷嘴和 J930 气体喷嘴的 Binks & Buuows 型。在流动床的顶部装备有一净化设备以防止药丸从气旋出口处流失。

喷雾枪位于从流化床底部算起 185mm 高处。在进行包衣前先将乙醇/甲异丁酮 (MIBK) 混合液泵入到该系统中, 在泵与喷雾枪之间保持始终有液体存在。将实例 1 中所制得的盐酸吗啡小丸装上, 将该小丸在 55℃, 气流速度为 20—25m<sup>3</sup>/小时下预热 4 分钟: 包衣开始

时,床温在 32—36℃之间,按以下参数进行包衣操作:气体压力 500 气流速度 85m<sup>3</sup>/小时,溶液流速 24ml/分钟。包衣过程中进口温度为 53—56℃,出口温度 34—38℃。

将同一批盐酸吗啡小丸用不同比例的 EC/HPMC 包衣溶液进行包衣,对不同量的聚合物溶液也进行实验,以获得合适膜厚度下的合适体外溶解率(太薄的膜会带来重现性差的问题),见下列表 1。

结果发现,5.5 份 EC 和 3.5 份 HPMC 的混合物及每个胶囊内含物约 8mg 的包衣材料(大约 7.5% W/W 每剂量)是较合适的。

然而,众所周知,当药丸平均粒径(或表面积)有微小变化时,也会带来相当可观的聚合物用量的改变,这意味着对每批药丸的质量均需进行仔细的优选化,从而保证足够的溶解率。

包衣小球通过 1.4mm 的筛子过筛,选用粒径小于 1.4mm 的小球。将得到的小球填充至硬胶囊中(硬胶囊,白色,2号),该胶囊平均重量 0.17g,(净重 108mg)。该胶囊符合欧洲药典中有关质量统一性的要求。胶囊中活性成份的平均含量为 36—44mg/胶囊。

每个胶囊的组份为:

盐酸吗啡	40mg
乳糖	40mg
微晶纤维素	20mg
水(纯制的),在加工中蒸发	适量
乙基纤维素(EC)	3.5—5.3mg

羟丙基甲基纤维素(HPMC)	2.2—3.4mg
柠檬酸三乙酯(TC)	0.6—1.0mg
乙醇 99.5%(蒸发)	适量
甲基异丁基酮(蒸发)	适量
硬胶囊,白色,2号	约 60mg

选择膜成份以获得实质上不依赖  $pH$  和搅动的释放性质。

在很高的  $pH$  值时,正如所预料的一样,释放速度降低,主要是由于盐酸吗啡的  $pK_a$  值(见表 2 和表 5)。

搅动速度对释放速度无明显的影响(见表 2 和表 6)。

在 50rpm, 37°C 及磷酸缓冲液 ( $pH$ 6.8) 下,用 USP 溶解仪器 No. II (桨式)对 6 组胶囊进行测试。

计算出释放量(标示量的百分数%)

<15%释放	1 小时后
35—65%释放	6 小时后
55—80%释放	12 小时后
不小于 80%释放	24 小时后

如表 4 所示,可通过改变药丸上包衣膜的量来控制释放速度。

这些实验表明可以获得足够的溶解速度并因此而满足制剂上的需要。

选择膜成分以获得缓释性质,其与  $pH$  值及搅动基本上无关。

通过对不同批号药丸的体外溶解速率(见表1—7)进行测试(药丸的组份见表3)。在不同条件下对小丸进行测试(见表2和5—7)发现,  $pH$  值变化仅对溶解度有很小的影响, 而搅动速度和温度对释放速度均无显著的影响。

### 实例3

#### 生物利用度研究

在6例健康的个体上进行单剂量, 3—途径交叉的生物利用度研究。对根据本发明实例1和2方法制备的两种吗啡缓释(CR)胶囊原型进行了研究, 参见下列表8和表9。用吗啡口服液做为对照品。在经过夜禁食后, 给受试者服用30mg缓释胶囊A, 40mg缓释胶囊B或15mg溶液。在给药前及给药后32小时内从静脉取血样。采用特殊的LC—方法(液相色谱), 以电子捕获检测器来测定血清中的吗啡。计算如下参数: 吗啡血清浓度与时间曲线下的面积(AUC), 最大血清浓度  $C_{max}$ , 达到最大血清浓度所需的时间  $t_{max}$ , 在  $C_{max}$  一半时血清浓度与时间曲线的宽度( $W_{50}$ )以及CR(缓释)胶囊的相对生物利用度。结果参见下面表10。

在研究中采用了如下制品:

根据实例1和2制备的吗啡缓释胶囊配方A, 30mg,

根据实例1和2制备的吗啡缓释胶囊配方B, 40mg,

以及作为对照品的吗啡口服液C配方, 5mg/ml。

表 1

体外溶解率。上述的盐酸吗啡小丸，但带有不同量和比例聚合物的包衣。

方法：USP 溶解仪器 No. II (浆状)

50rpm, 37°C, 磷酸缓冲液, pH 6.8

膜量(%w/w)	1.4	2.7	8.0	2.7
比例 EC:HPMC:TEC	8:1:1	8:1:1	8:1:1	7:2:1
时间(小时)	盐酸吗啡的溶解百分比, n=2			
1	45	17	5	26
2	75	30	9	47
3	91	40	14	64
4	98	51	17	76
5	101	59	21	85
6	104	65	25	90
7	105	71	28	93
8	106	74	31	95
10	—	—	—	—
12	—	—	—	—
24	106	97	64	102

EC; 乙基纤维素

HPMC; 羟丙基甲基纤维素

TEC; 柠檬酸三乙酯

\* n=6



表 1(续)

膜量(%w/w)	4.2	4.6*	7.5*
比例 EC:HPMC:TEC	7:2:1	5.5:3.5:1	5.5:3.5:1
时间(小时)	盐酸吗啡溶解百分比, n=2		
1	16	16	8
2	29	32	17
3	40	48	26
4	51	60	34
5	60	69	42
6	67	78	49
7	72	83	55
8	76	87	60
10	—	92	70
12	—	96	74
24	100	99	93

EC; 乙基纤维素

HPMC; 羟丙基甲基纤维素

TEC; 柠檬酸三乙酯

\* n=6

表 2

体外溶解率。上述盐酸吗啡小丸，其带有 EC:HPMC:TEC=5.5:3.5:1 的包衣，且在不同的搅动速度和 pH 值下。

方法：USP 溶解仪器 No. I (浆状)，37℃

溶解介质	pH6.8 n=6	pH6.8 n=6	pH1.2 n=3	pH4.0 n=4	pH7.6 n=3
搅动速度	50rpm	100rpm	50rpm	50rpm	50rpm
时间(小时)	盐酸吗啡的溶解百分比				
1	8	8	4	5	3
2	17	16	10	13	10
3	26	24	16	21	16
4	34	33	24	28	24
5	42	40	29	35	30
6	49	46	35	41	36
7	55	51	40	47	41
8	60	57	45	52	47
10	70	—	54	60	55
24	93	91	82	89	85

表 3

为了比较不同 pH, 包衣膜厚度, 搅动速度和温度下的体外溶解率, 按照前述的制备方法制备具有下列组分的制剂。

比例: EC:HPMC:TEC=8:0.5:1.5

<u>活性成分</u>	
盐酸吗啡	20 mg
<u>非活性成分</u>	
乳糖	60 mg
微晶纤维素	20 mg
纯制水*	(适量)
乙基纤维素	5.0—7.4 mg
羟丙基甲基纤维素	0.3—0.5 mg
柠檬酸三乙酯	0.9—1.3 mg
乙醇 95%*	(适量)
丙酮*	(适量)
纯制水*	(适量)

\* 在制备过程中蒸发。

表 4

体外溶解率，带有不同量聚合物包衣的盐酸吗啡 CR 小丸。

比例：EC:HPMC:TEC=8:0.5:1.5

方法：USP 溶解仪器 No. II (浆状)，37℃

溶解介质磷酸缓冲液，pH=6.8，搅动速率 50rpm。

膜量(%w/w)	5.8*	6.9	8.6	9.2
时间(小时)	盐酸吗啡溶解百分比，n=6			
1	13	8	6	6
2	30	20	13	11
3	43	30	21	18
4	53	38	28	25
6	68	51	40	35
8	78	62	51	47
10	85	71	61	56
12	90	78	69	63
15	94	87	78	74
18	96	92	84	82
21	98	95	90	89
24	99	97	93	91

EC； 乙基纤维素

HPMC； 羟丙基甲基纤维素

TEC； 柠檬酸三乙酯

\* n=3

表 5

体外溶解率：在不同的 pH 值下表 3 中所列的盐酸吗啡 CR。

方法：USP 溶解仪器 No. I (浆状)，37℃，溶解搅动速度 50rpm

溶解介质	pH 1.2	pH 2.0	pH 5.8	pH 6.8	pH 7.4
时间(小时)	盐酸吗啡的溶解百分比, n=6				
1	6	10	10	8	6
2	15	21	22	20	15
3	23	30	32	30	22
4	29	36	40	38	31
6	41	49	55	51	47
8	51	60	66	62	59
10	58	68	75	71	68
12	65	74	81	78	74
15	74	82	88	87	85
18	81	88	93	92	89
21	85	90	95	95	89
24	89	94	96	97	92

表 6

体外溶解率，在不同搅动速度下表 3 中所列的盐酸吗啡 CR 小丸

方法：USP 溶解仪器 No. I (浆状)，37℃，溶解介质为磷酸缓冲液，pH 6.8

搅动速度	40rpm	50rpm	100rpm
时间(小时)	盐酸吗啡的溶解百分比，n=6		
1	10	8	12
2	23	20	25
3	33	30	35
4	42	38	44
6	55	51	58
8	66	62	67
10	73	71	75
12	81	78	80
15	89	87	88
18	91	92	90
21	93	95	92
24	97	97	96

表 7

体外溶解率，在不同温度下表 3 所列的盐酸吗啡 CR 小丸  
方法：USP 溶解仪器 No. I (浆状) 溶解介质为磷酸缓冲液，

pH 6.8, 搅动速度为 50rpm

溶解介质中的温度	35℃	37℃	40℃
时间(小时)	盐酸吗啡的溶解百分比, n=6		
1	12	8	11
2	23	20	24
3	33	30	34
4	41	38	43
6	52	51	56
8	65	62	67
10	70	71	75
12	79	78	81
15	85	87	88
18	91	92	90
21	94	95	91
24	93	97	92

表 8

组 分	CR 胶囊 A	CR 胶囊 B
盐酸吗啡	30 mg	40 mg
乳糖	30 mg	40 mg
微晶纤维素	15 mg	20 mg
水(纯制)在制备中蒸发	适量	适量
乙基纤维素(EC)	1.6—2.4 mg	3.5—5.3 mg
羟丙基甲基纤维素(HPMC)	1.0—1.6 mg	2.2—3.4 mg
柠檬酸三乙酯(TC)	0.3—0.5 mg	0.6—1.0 mg
乙醇 99.5%(蒸发)	适量	适量
甲基异丁酮(蒸发)	适量	适量

在 pH 6.8 时的体外溶解率见表 9。



表 9

在 pH 6.8 时缓释(CR)胶囊的体外溶解率。

时 间 (小时)	溶解度百分比(%)	
	CR 胶囊 A	CR 胶囊 B
1	15	8
2	37	16
3	56	25
4	69	34
5	—	42
6	87	49
8	95	60
10	—	70
12	102	—
14	—	83
24	—	95

表 10

健康志愿者生物利用度研究结果：

参 数	胶囊 A 30mg	胶囊 B 40mg	溶液 15mg
AUC(nmol/l·h) <sup>1</sup>	252.8±115.9	304.1±158.6	129.4±78.5
C <sub>max</sub> (nmol/l) <sup>1</sup>	20.9±14.8	15.4±9.8	34.1±25.8
t <sub>max</sub> (h) <sup>2</sup>	4.5(4-5)	4.5(4-16)	0.5(0.5-0.5)
W <sub>50</sub> (h) <sup>2</sup>	7.73(5.85-19.4)	>24.3 (14.1->28.8)	1.53(0.65-2.65)
F <sub>rel</sub> (%) <sup>3</sup>	104.1(83.8-129.4)	92.0(68.1-124.4)	---

1=平均值±SD 2=中值(范围) 3=平均值(90%置信度)

该实验结果表明所测的两种缓释胶囊制剂均具有良好的生物利用度。溶解图所示适于每日两次服用的胶囊 A 相对于溶液而言显示出近乎 100% 的生物利用度。溶解图所示适于每日一次服用的胶囊 B 的生物利用度稍低(大约 90%)。然而,在最后的取样点(32 小时)上的血清浓度仍在  $C_{max}$  的一半以上,所以实际的生物利用度高于计算值。

胶囊 A 在一半  $C_{max}$  浓度上的曲线宽度  $W_{50}$  约 5 倍于对照溶液,而胶囊 B 的  $W_{50}$  则至少 15 倍于对照溶液。此性质与其良好的生物利用度一起说明可按每日一次给予本发明中多重单位制剂来给予吗啡,且该制剂将导致较低的血清浓度波动。

这可从图 1 中看取,图 1 显示了 6 位受试者在三种制剂 A、B 和 C 下的平均血清浓度—时间曲线,从图中可明显看出,本发明中的制剂 B 在 24 小时内给出几乎恒定的血浆浓度。

