

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 94118420. X

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61J 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1247190C

[22] 申请日 1994. 11. 23 [21] 申请号 94118420. X

[71] 专利权人 欧罗赛铁克有限公司

地址 卢森堡彼得鲁塞

[72] 发明人 邦雅曼·奥什拉克 马克·蔡辛

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 林蕴和

权利要求书 4 页 说明书 37 页 附图 6 页

[54] 发明名称

具有难溶性药物速释片芯的缓释包衣片

[57] 摘要

公开了一种口服控释片剂，该片剂包含片芯，片芯中含有显示治疗效果所需的足够量的、水溶性 $\leq 5\text{mg/ml}$ 的难溶性治疗活性剂。当片芯置于水性液时，可迅速释放上述治疗活性剂。片芯用控释膜包衣，当该包衣片置于水性液中时，可使上述治疗活性剂延缓释放。

1. 一种口服缓释片剂，它包括：
含有治疗有效量的水溶性小于或等于 5 mg/ml 的选自萘普生
5 和吲哚美辛的难溶性治疗活性剂的速释片芯，
形成于上述芯表面的控释包衣膜，
其特征在于，所述控释包衣膜用增塑的选自水不溶性纤维素聚
合物、丙烯酸类聚合物和它们的混合物的疏水性材料的水分散体形
成，在高于其玻璃化点的温度固化。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的口服缓释片剂，它还包括治疗有效量
的选自氢吗啡酮、羟考酮、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡及
它们的盐或混合物的镇痛剂。
- 15 3. 如权利要求 1 所述的片剂，片芯还包含显示治疗效果所需
的足够量的第二种治疗活性剂，所述第二种治疗活性剂与上述难溶
性治疗活性剂相比，较易溶于水，选自抗组胺药、镇痛药、消炎药、
胃肠药、止吐剂、抗癫痫药、血管扩张药、镇咳药、祛痰药、平喘
药、解痉药、激素、利尿剂、降压药、支气管扩张药、消炎类甾醇、
抗病毒药、抗生素、治痔药、安眠药、精神治疗药、止泻药、溶粘
蛋白剂、镇静药、减充血剂、轻泻药、制酸药、维生素和兴奋剂。
- 20 4. 如权利要求 3 所述的片剂，其中，第二种治疗活性剂选自
氢吗啡酮、羟考酮、双氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙
诺啡、及它们的盐或混合物。
5. 如权利要求 3 所述的片剂，其中，所述第二种治疗活性剂
是 5—10 mg 的羟考酮或其盐。
- 25 6. 如权利要求 1 所述的片剂，其中，片芯由上述疏水性材料
包衣至片剂的重量增加 3—20%。
7. 如权利要求 3 所述的片剂，其中，第二种治疗活性剂为

15—60 mg 磷酸可待因。

8. 一种制备非甾体消炎药的口服缓释制剂的方法，包括用增塑的选自水不溶性纤维素聚合物、丙烯酸类聚合物和它们的混合物的疏水性材料的水分散体包覆盖治疗有效量的水溶性小于或等于 5
5 mg/ml 的选自萘普生和吲哚美辛的难溶性治疗活性剂的速释片芯，并在高于所述增塑的疏水材料水分散体的玻璃化点的温度固化，形成控释膜。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中，该片中还掺入有效量的易溶性治疗活性剂，易溶性治疗活性剂选自氢吗啡酮、羟考酮、二
10 氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡及它们的盐或混合物。

10. 如权利要求 8 所述的方法，其中，所述疏水材料是聚丙烯酸或其酯，固化终点通过比较刚结束固化的包衣片和
15 在 37—40℃ 的温度和 75—80% 的相对湿度的加速贮存条件下放置 3 个月的包衣片的溶出特性而确定。

11. 如权利要求 8 所述的方法，其中，所述疏水材料是乙基纤维素，固化终点通过比较刚结束固化的片剂与在 37—40℃ 的温度和 75—80% 的相对湿度的加速贮存条件中放置 3 个月的片剂的溶出特性而确定。

20 12. 一种口服缓释片剂，它包括：
含有治疗有效量的扑热息痛的速释片芯，
形成于上述芯表面的控释包衣膜，

其特征在于，所述包衣膜用选自水不溶性纤维素聚合物、丙烯酸类聚合物和它们的混合物的疏水性材料水分散体形成，并在高于
25 其玻璃化点的温度固化。

13. 如权利要求 12 所述的口服缓释片剂，其中，速释片芯含有 300—500 mg 扑热息痛和治疗有效量的选自氢吗啡酮、羟考酮、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡及它们的盐或混合物的镇痛剂

14. 如权利要求 12 所述的片剂，片芯还包含显示治疗效果所需的足够量的第二种治疗活性剂，所述第二种治疗活性剂与上述难溶性治疗活性剂相比，较易溶于水，选自抗组胺药、镇痛药、消炎药、胃肠药、止吐剂、抗癫痫药、血管扩张药、镇咳药、祛痰药、平喘药、解痉药、激素、利尿剂、降压药、支气管扩张药、消炎类甾醇、抗病毒药、抗生素、治痔药、安眠药、精神治疗药、止泻药、溶粘蛋白剂、镇静药、减充血剂、轻泻药、制酸药、维生素和兴奋剂。
15. 如权利要求 14 所述的片剂，其中，第二种治疗活性剂选自氢吗啡酮、羟考酮、双氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡、及它们的盐或混合物。
16. 如权利要求 14 所述的片剂，它含有 300 - 500 mg 的扑热息痛和 5 - 10 mg 的羟考酮或其盐。
17. 如权利要求 12 所述的片剂，其中，片芯由上述疏水性材料包衣至片剂的重量增加 3 - 20 %。
18. 如权利要求 14 所述的片剂，其中，第二种治疗活性剂为 5 - 10 mg 羟考酮或其盐或 15 - 60 mg 磷酸可待因。
19. 一种制备扑热息痛的口服缓释制剂的方法，包括用增塑的选自水不溶性纤维素类材料、丙烯酸类聚合物和它们的混合物的疏水性材料的水分散体包覆盖治疗有效量的扑热息痛的速释片芯，并在高于所述增塑的疏水材料水分散体的玻璃化点的温度固化，形成控释膜。
20. 如权利要求 19 所述的方法，其中，该片中还掺入有效量的易溶性治疗活性剂，易溶性治疗活性剂选自氢吗啡酮、羟考酮、二氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡及它们的盐或混合物。
21. 如权利要求 19 所述的方法，其中，所述疏水材料是聚丙

烯酸或其酯，固化终点通过比较刚结束固化的包衣片和在三十七至四十摄氏度的温度和百分之七十五至八十的相对湿度的加速贮存条件下放置三个月的包衣片的溶出特性而确定。

22. 如权利要求 19 所述的方法，其中，所述疏水材料是乙基纤维素，在百分之六十至一百的相对湿度和高于增塑的乙基纤维素水分散体的玻璃化转变点的温度下固化，固化终点通过比较刚结束固化的片剂与在三十七至四十摄氏度的温度和百分之七十五至八十的相对湿度的加速贮存条件中放置三个月的片剂的溶出特性而确定。

具有难溶性药物速释放片芯的缓释包衣片

许多口服剂型的最大有效时间仅数小时。为最大限度地方便患者,减少服用频率,即,减少患者为获得有效治疗所必须的服用剂型(例如片剂等)的数量被认为是十分理想的。

药物缓释剂型的可用性正日益增加。当使用的药物是比较易溶时尤其如此。已有多种制剂技术用于制备易溶性药物的缓释剂型。在许多该类制剂中,是将含药颗粒包衣或分散于诸如聚合骨架等连续骨架中。包衣或骨架由一种或多种难溶性物质组成,药物的释放通过包衣层或骨架对药物扩散的阻碍程度进行控制。药物从这些制剂的释放可以由例如胃液通过扩散,渗入制剂而产生的药物浓度梯度驱动。

然而,要制备难溶性药物的控释制剂,已被证明是相当困难的,这些难溶性药物的例子包括扑热息痛、萘普生、吲哚美辛。

部分地由于难溶性药物的生物利用率高度取决于药物的颗粒大小或比表面积,现有用于制备难溶性药物剂型的大部分技术涉及到采用具有很小粒度的丸粒、珠粒或球粒。

例如,美国专利 No. 4,840,799(Appelgren 等)涉及制备微溶性药物(溶解度小于 1000mg/l)的迅速崩解的颗粒芯,用具有与溶解药物相同 HLB 值的乳化剂包衣。据报道,由于药物在沿肠胃道的适宜部位迅速崩解和释放,产品具有很高的生物利用率。

在控释(缓释)制剂方面,美国专利 No. 4,752,470(Mehta)描述了一种吲哚美辛制剂,但文中只描述了一种吲哚美辛的包衣小丸。据报道,该小丸同时以速释和缓释二种方式释放吲哚美辛。该小丸由

承载吲哚美辛的独特的珠粒和粘合剂组成,然后用羟丙基纤维素、乙基纤维素和增塑剂包衣。加载的小丸以含有 2—10%(重量)的粘合剂和约 5—30%(重量)的吲哚美辛为佳。然后再用 0.5—10%(重量)的羟丙基纤维素和乙基纤维素的混合物包衣。乙基纤维素对羟丙基纤维素的比例视所要求的控释特性而定。

美国专利 No. 5,133,974(Paradissis 等)描述了一种延时释放制剂,它由 0—50%的含药物、惰性基质和粘合剂用滑石粉包衣的速释颗粒和可高至 100%的延时释放的颗粒的混合物组成。其中的延时释放颗粒系速释颗粒用含增塑剂和成膜剂的溶解改性系统包衣而成。作为一种可选择的方法,也可以在包衣中加入药物。

另一方面,美国专利 No. 4,892,741(Ohm 等)描述了一种包衣片,该片剂由一个含水溶性低的二氢吡啶(例如,硝苯啶、尼群地平、尼莫地平和尼索地平)的速释型片芯和缓释型包衣组成。速释片芯所含的活性物质以非晶形的、细粉状的或微晶形的为佳。用作片剂包衣的颗粒含 10—99%的亲水性胶凝聚合物和药物。包衣在压制型包衣机上进行。

美国专利 No. 3,184,386 描述了外层包衣中含速释药物的片剂。片芯的主要功能在于不使含药的外层包衣释放表面显得太小。但片芯并不含有速释型的药物。实施例中也描述有中层包衣和片芯都为缓释型的高溶解性活性化合物。美国专利 No. 3,558,768 还描述了在片芯和包衣中都含有药物的缓释型的包衣片。

目前已经发现,当试图制备控释骨架中含有难溶性药物的控释片时,这些制剂会出现批与批之间和片与片之间无法接受的溶出差异,从而使这些产品失去商业价值。

本发明的目的在于提供一种较难溶药物的控释制剂,该制剂不同批次间和剂量单位间具有令人满意的溶出重现性。

本发明的另一个目的在于提供一种较难溶药物的控释片剂,该

片剂的批次间具有可重复的体外溶出特性。

本发明的还有一个目的在于提供一种难溶性药物的控释片剂的简便易行的制备方法。

完成上述目的以及其他另述目的的本发明涉及一种口服控释片剂,其片芯含有显示治疗效果所需的足够量的治疗活性剂(药物),该药物的溶解度小于或等于 5mg/ml。上述片芯外面包有缓释包衣膜,当片芯暴露于水性液后立即释放上述治疗活性剂。

本发明还进一步地涉及一种难溶性药物的口服控释制剂的制备方法。包括在含有显示治疗效果所必需的足够量治疗活性剂的速释片芯上包覆足够厚度的缓释包衣。所述的治疗活性剂的溶解度小于或等于 5mg/ml。包衣厚度足以使治疗活性剂在片剂暴露于水性液时缓慢释放。

在一些较佳实施例中,缓释包衣层为选自乙基纤维素、丙烯酸酯或异丁烯酸酯的聚合物或共聚物和它们的混合物的增塑的疏水性聚合物的水性分散体。包衣增重约为 3~20%。在实施例中,对包衣片片芯的固化操作以在高于增塑的包衣层的玻璃转变点的温度和必需的相对湿度下,进行至包衣片具有稳定的溶出特性为宜。固化终点通过对刚固化结束的包衣片的溶出特性和在约 37—40°C 的温度、约 70—80% 的相对湿度下贮存 3 个月后的包衣片的溶出特性进行比较后确定。

本发明还涉及一种口服缓释片剂,该片剂包含速释片芯,片芯中含有约 300—500mg 的扑热息痛和有效治疗量的选自氢吗啡酮、羟考酮、二氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡、其他阿片类、上述任一种的盐和混合物的镇痛剂,片芯系用足够量的疏水性聚合物包覆,以使扑热息痛和镇痛剂能在很长的一段时间内从包衣片中释放。当上述片芯放入 900ml 0.1N 盐酸中内 45 分钟内扑热息痛的溶出不少于 75%。本发明还进一步涉及缓释口服固体剂型,它包括

含有一种溶解度小于或等于 5mg/ml 的难溶性治疗活性剂和一种水中溶解度高于上述难溶性治疗活性剂的可溶性治疗活性剂的速释片芯和形成于片芯表面的有效量的缓释包衣,当速释片芯放入 900ml 0.1N 盐酸中时,45 分钟内能释放的上述可溶性和难溶性治疗活性剂不少于 75%。在一些较佳实施例中,包衣层为选自乙基纤维素、丙烯酸酯或异丁烯酸酯的聚合物或共聚物和它们的混合物的增塑的疏水性聚合物的水分散体,增重约 3—20%。所述的难溶性治疗活性剂为扑热息痛,可溶性治疗活性剂则选自氢吗啡酮、羟考酮、二氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡、它们的盐和混合物。

用于本发明目的的“速释芯”表示含有治疗活性剂的片芯符合 1990 年 USP(美国药典)22 版所规定的该治疗活性剂速释片剂的崩解和/或溶出要求,用于本发明目的的“缓释”表示治疗活性剂的释放可长时间使血中水平维持在所希望的治疗范围内,所述的长时间为至少约 8 小时,以约 12—24 小时为佳。前述“溶出要求”和“崩解要求”是按照《美国药典》(22 版)对片芯中所含的特定治疗活性剂的每一个法定专题规定、采用《药典》中规定的设备和试验进行。

下述附图是对本发明实施例的说明,而不是对权利要求包括的本发明范围的限制。

图 1 为实施例 1、3、5 和 7 片剂的溶出图。

图 2 为实施例 2、4、6 和 8 片剂的溶出图。

图 3 为比较例 9 与实施例 1、3、5 和 7 片剂的溶出比较图示。

图 4 为比较例 10 与实施例 2、4、6 和 8 片剂的溶出比较图示。

图 5 为比较例 11 片剂的溶出图。

图 6 为比较例 12 片剂的溶出图。

含有一种或多种药物的固体剂型一旦口服后,必须能够使药物在胃肠道中溶出,以使药物能被吸收。药物在胃肠道溶出的速度和程度能很大地影响药物吸收速度和程度。剂型具有高的药物生物利用

率以(1)减少为获得治疗效果所必须服用的药物总量和(2)减少血液循环中药物水平的生物差异性特别重要。

固体药物本身的溶解度也能极大地影响其在胃肠道的吸收及其生物利用率。水中溶解度大于1%(W/V)的化合物预期不会产生与溶出有关的吸收问题。例如可参阅 Pharmaceutical Dosage Forms—Tablets, Vol. 1, page 13, Edited by H. Lieberman, Marcel Dekker, Inc. 1980。

尽管一些微溶性药物如果以极细颗粒、小剂量服用时可在胃肠道中迅速溶解,但这些策略往往无法采用。例如,受到获得所希望的治疗效果所要求的必需量的限制。这时,粒度和剂量或药物本身)不能产生必需的溶出速度和程度,因此,必须对药物制剂处方进行研究,改变药物的“通常的”溶出性能,以使药物在胃肠道产生可接受的溶出速度和程度。

美国食品与药物管理局(FDA)等已认识到制定难溶性药物的重现性好的的溶出特性方面的问题。例如,该机构已有好多年认识到,根据固体药剂原理制定一个放大固体口服剂型批量大小的规定政策的困难。虽然FDA一般允许厂商在相似溶出特性基础上采用放大至10倍的最小批量10万,同时常规使用的批量为计划生产批量的10%或10万,不管哪个大,对易溶性药物、治疗指数狭窄的药物以及在生产批量大小时采用不同的设备和操作原理的情况时,对剂型放大尺度的调整已提出单独的步骤。对易溶性药物,都需要溶出特性。采用不同的设备或操作原理时,可能需要进行体内生物利用度研究。对于在上述范围内的特殊剂型的定量的调整,FDA认为这种调整的变化相当小。

然而,FDA认识到,粒度、表面积和/或固有溶解性的变化对最终产品的规格具有很大的影响,最终操作的测试要求需要根据药物的潜在的生物利用率的问题作出决定。例如,可参见FDA/AAPS

Workshop report, "Scale — up of Immediate Release Oral Solid Dosage Forms", December 1991 by Skelly, et al。这样,对水中溶解度 $\leq 5\text{mg/ml}$ 的药物而言,当其平均粒度(分布基本相同)、表面积或固有溶出速度的变化大于10%时,可以认为是重大变化,需要进行体内生物利用率的研究。而且,目前已经认识到,对具有高渗透性(例如,在没有腔道的不稳定性的情况下,肠道中的吸收率大于90%)的极微溶的药物而言,溶出可能是控制药物吸收的关键性变量。

将溶解度大于或等于 5mg/ml 的药物定为高溶解度药物。对这些药物都要求,于900ml的0.1NHCl中30分钟内,溶出85%。

而对高渗透性—低溶解度或高溶解度—低渗透性药物,则要求在不同pH的介质中的溶出特性[15、30、45、60、120、180分钟(或直到药物的90%溶出、或达到渐近线)]具有包括“参比批号”(具有已知的生物利用率或确定的临床效果的以前市场销售的制剂批号)的95%的置信区间。溶出特性要求在水、0.1NHCl和pH4—8(例如pH4.5、6.5和7.5)的USP缓冲介质中获得。如果是初次应用,可用表面活性剂,或可用其他方法证明。

由于可预料的吸收与体内溶出的密切相关性,对低渗透性、低溶解性药物需要有体内数据。

根据本发明,人们惊奇地发现,难溶性药物的控释制剂是可以制备的,通过用控释膜包覆盖含难溶性药物的速释片芯,此类制剂具有所要求的体外溶出方面的批次间的重复性和按比例放大时的重现性。与其他该类药物的控释剂型的制备方案相比,本制备方法的制备步骤和制剂要求简单易行、成本较低。

因此,可用于本发明的难溶性药物包括那些水溶性 $\leq 5\text{mg/ml}$ 的药物。该类药物的具体例子有扑热息痛(APAP)、萘普生、茶碱、硝苯啶和吲哚美辛。

在本发明中,难溶性药物被掺合在片芯中,而片芯被设计为当片

芯置于水性液(包括体外溶出液和胃肠液)时,可使药物迅速溶出。

在本发明的一些较佳实施例中,将需要量的具有一定粒度的难溶性药物与片剂中的其他成分,如稀释剂、润滑剂和粘合剂等混合制成速释片芯。例如在一些实施例中,片芯中需要包含一种或几种崩解剂。将难溶性药物与其他片剂成分混合后,用合适的压片机将混合物制成片剂。

由此制得的速释片芯应该符合《美国药典》(22版)规定的治疗活性剂速释片溶出要求。例如,难溶性药物为扑热息痛时,以片芯于900ml pH5.8的磷酸缓冲液中,在30分钟内溶出为宜。

含难溶性药物的速释片芯以用允许难溶性药物在水性介质中控速释放的膜包衣为宜,优选具有下述性能的包衣膜。即,与其他成分一起,对12或24小时剂型的体外溶出速度,采用美国药典浆板法,于900ml水性缓冲液,100rpm,37°C条件测定时,要求1小时后释放药物12.5—42.5%(重量),2小时后释放药物25~56%(重量),4小时后释放药物4.5—75%(重量),6小时后释放药物55—85%(重量)。USP浆板法为《美国药典》22版(1990)所描述的浆板法。

在本发明的描述中,“基本上与pH无关”一语表示在一定时间内,例如在pH1.6的缓冲液中释放的药物量与在任何其他pH,例如pH7.2的缓冲液中释放的药物量的差异,[用USP浆板法(900ml缓冲液,100rpm)体外测定时],小于或等于10%(重量),所有的(药物)释放量系至少3个试验数据的平均值。

包衣膜一般包括不溶于水的材料,例如蜡或蜡类似物、脂肪醇、虫胶、玉米朊、氢化植物油、水不溶性纤维素、丙烯酸和/或异丁烯酸的聚合物、和任何其他本领域已知的可缓慢消化或分散的固体。本发明的包衣膜处方应该可以制备牢固的、连续的膜,此膜必须是光滑精致的、可承载色素和其他包衣添加物,无毒性、惰性和不剥落性。包衣膜包覆于片芯而产生的增重一般为2—25%。不过,包衣膜的量可根

据制剂中难溶性药物的物理性质和所要求的释放速度增减。疏水性包衣材料的溶剂可以是有机的也可以是水性的。

在一个较佳实施例中,本发明的包衣膜采用疏水性聚合物的水分散体制得。疏水性聚合物最好选自(i)水不溶性纤维素聚合物,例如烷基纤维,以乙基纤维素为佳;(ii)丙烯酸类聚合物;或(iii)它们的混合物;包衣膜在温度和相对湿度大于外界的条件下固化直至得到基本不受加速贮存条件影响的稳定的溶出特性。“加速贮存条件”一语表示,例如,温度和/或相对湿度升高的贮存条件。根据本发明的目的,“加速贮存条件”定义为为得到管理机构认可批准(例如,美国的FDA的认可)和确定有效期限,最终的药物制剂产品所必须经受的贮存条件。

例如,在FDA指南中,一般所采用的试验是将药物产品例如,在其容器和包装物中)贮存于75%相对湿度(RH)和40°C温度的试验条件。如果产品在这些条件下可保质(化学稳定性、溶出和物理性质)3个月,则给予该药品2年的有效期限。其他普遍采用的加速试验包括药物产品保存在80%RH和37°C下1个月或更长时间,以3个月为佳。

在本发明的其他较佳实施例中,构成控释包衣的疏水性材料为丙烯酸类聚合物。任何药学上可接受的聚丙烯酸(酯)都能用于本发明。聚丙烯酸(酯)可以是阳离子型的、阴离子型的或非离子型的聚合物,可以是丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯或由甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯形成的聚合物。这些聚合物可以合成为如上所述的阳离子型、阴离子型或非离子型化合物,然后转化为pH依存性的、从而在宽的pH范围内溶于或难溶于溶液的聚合物。最适于本发明用途的丙烯酸类聚合物为“Eudragit”商标的产品,可从Rohm Pharma.公司(德国)购得。

合适的聚丙烯酸(酯)的例子包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸

共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧乙酯—甲基丙烯酸氟乙酯—甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸—烷基酰胺共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚甲基丙烯酸酐和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。上述列出并非包括全部。较优选的是，丙烯酸类聚合物由一个或一个以上的甲基丙烯酸酯·氨共聚物构成。甲基丙烯酸酯·氨共聚物是本领域技术人员熟悉的化学品，NF XVII 中描述为丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯与少量的季铵基团的充分聚合的共聚物。为得到如上面详述的某一治疗活性剂所希望的溶出特性，可能需要掺入二种或二种以上的具有不同物理性质的甲基丙烯酸酯·氨共聚物。例如，已知通过改变季铵基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比，可以调节由此制得的包衣的渗透性能。

在疏水性聚合物的水散体中加入有效量的增塑剂，可以进一步改善膜的物理特性。例如，由于乙基纤维素具有较高的玻璃化温度和一般在包衣条件下不能形成柔韧的膜，必须在用作包衣材料前先增塑乙基纤维素。

可以通过所谓的“内增塑”和“外增塑”来进行乙基纤维素的增塑。增塑剂的适合性取决于它对聚合物的亲和性和溶剂化能力以及干扰聚合物间的结合的有效性。增塑剂的上述活性可以降低(乙基纤维素等)分子的刚度，从而赋予其所希望的柔韧性。一般而言，包衣液中增塑剂的用量根据组成膜的浓度而定，通常为组成膜的 1—50% (重量)。然而，增塑剂的浓度只能在对特定的包衣液和使用方法进行严密的实验后才能正确地确定。在丙烯酸类聚合物的水分散体中加入约 20% 的增塑剂为最佳。

确定增塑剂对聚合物是否合适的一个重要参数是聚合物的玻璃化转变温度(T_g)。玻璃化转变温度系聚合物的物理特性发生根本变化的温度或温度范围。该变化并不反映状态的变化而是聚合物的大

分子流动性的变化。

在 T_g 以下温度时,聚合物链的流动性受到严格地限制。因此,对一已知聚合物,如果其 T_g 高于室温,则聚合物显示玻璃态特性,坚硬、缺乏挠性和带有脆性,该特性可能多少会限制膜包衣的应用,因为包衣的剂型有时会受到一定的外压。

在聚合物骨架中掺入合适的增塑剂可有效地降低 T_g ,从而使膜在外界条件下更柔软、更柔韧,并往往更坚牢,因此,也更经受得起机械性压力。

合适的增塑剂的其他方面还包括增塑剂作为良好的乙基纤维素的“溶胀剂”的能力和增塑剂在水中的溶解特性。

乙基纤维素的合适的增塑剂的例子包括癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯和柠檬酸三丁酯等。虽然也可以使用其他增塑剂,诸如乙酰化的单酸甘油酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油之类,但对本发明的乙基纤维素水分散体而言,柠檬酸三乙酯是特别好的增塑剂。

对本发明的丙烯酸类聚合物而言,合适的增塑剂包括但不限于柠檬酸酯,例如柠檬酸三乙酯(FFXVI)、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯,还可以包括1,2-丙二醇。已被证明适合于增加由丙烯酸类膜(诸如 Eudragit[®] RL/RS 溶液)形成的包膜的弹性的其他增塑剂包括聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油和三醋精。其中,对本发明的乙基纤维素的水分散体而言,柠檬酸三乙酯是特别好的增塑剂。

一种市场上有销售的乙基纤维素的水分散体是 Aquacoat[®](美国 FMC 公司生产)。Aquacoat[®] 是将乙基纤维素溶解于与水不混溶的有机溶剂,然后在表面活性剂和稳定剂的存在下加入水中进行乳化而制得。进行均化生成亚微液滴后,于真空下蒸去有机溶剂,形成假胶乳。由于在假胶乳的生产阶段,并未掺入增塑剂。因此,在将 Aquacoat 用作包衣前,必须在用前于 Aquacoat 中加入合适的增塑

剂并充分混合。

市场上有销售的另一种乙基纤维素的水分散体是 Surelease[®] (美国 Coloron 公司生产)。该产品在生产过程中已加入了增塑剂。聚合物、增塑剂(癸二酸二丁酯)和稳定剂(油酸)的热熔融体制成均匀混合物。然后用碱液稀释,得到可直接用于基本芯子表面的水分散体。

在一个较佳实施例中,丙烯酸类包衣系使用水分散体形式的丙烯酸类树脂漆,例如可从 Rohm Pharma 公司购买的、商标名为 Eudragit[®] 的产品。在另一些较佳实施例中,丙烯酸类包衣由可从 Rohm Pharma 公司购买的、商标名分别为 Eudragit[®] RL 30D 和 Eudragit[®] RS 30 D 的二种丙烯酸类树脂漆的混合物构成。Eudragit[®] RL 30D 和 Eudragit[®] RS 30D 系丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯与少量的季铵基团的共聚物,Eudragit[®] RL 30D 和 Eudragit[®] RS 30D 中氨基基团与其余的中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比分别为 1:20 和 1:40。其平均分子量约为 150,000。编码名称 RL(高渗透性)和 RS(低渗透性)系指这些试剂的渗透特性。Eudragit[®] RL/RS 混合物不溶于水和消化液。但是,由上述混合物形成的包衣在水性液和消化液中具有溶胀性和渗透性。

本发明的 Eudragit[®] RL/RS 分散体可以以任何要求的比例混合以最终得到具有所希望的溶出特性的控释制剂。例如,可用由 100%Eudragit[®] RL,或 50%Eudragit[®] RL 与 50 %Eudragit[®] RS 以及 10%Eudragit[®] RL 与 90%Eudragit[®] RS 得到的延迟剂包衣可制备所希望的控释制剂。

本发明的稳定的控释制剂服用后,在胃液中,然后至肠道中,缓慢释放难溶性药物。本发明的制剂可通过改变疏水性聚合物水分散体的包衣使用量、改变增塑剂加入疏水性聚合物水分散体中的方法、改变增塑剂与疏水性聚合物的比例、加入其他成分或赋形剂、改变制

备方法等调节其控释特性。

本发明的包衣液除了成膜剂、增塑剂以及溶剂系统(即,最好是水,也包括有机溶剂)以外,还含有着色剂以使产品具有美感和便于区别。着色剂也可以加入于治疗活性剂的溶液中,或疏水性聚合物的水分散体中。例如,可以通过使用乙醇或丙二醇基的着色剂分散体、磨碎的铝色淀和遮光剂(如二氧化钛),搅拌下,将着色剂加到水溶性聚合物溶液中,然后用低速搅拌加入至增塑的 Aquacoat[®] 中,从而使 Aquacoat[®] 着色。此外,使本发明的制剂着色的任何合适的方法都可以使用。当使用丙烯酸类聚合物的水分散体时,可使制剂着色的合适的成分包括二氧化钛和色素,如氧化铁色素。

可以使用本领域已知的任何合适的喷涂设备将疏水性聚合物的增塑的水分散体喷涂在含难溶性药物的片芯表面。在较佳实施方法中,使用沃斯特氏流化床系统,其中,从下方喷射的空气流将片芯料流化,聚丙烯酸酯包衣喷射至片芯表面,干燥。考虑到治疗活性剂的物理性质、增塑剂的掺入方式等,最好使用足够量的疏水性聚合物的水分散体,从而在包衣的片剂暴露于水性液(例如胃液)时可以使治疗活性剂按预定控速释放。用疏水性聚合物包衣后可以用成膜剂(例如羟丙基甲基纤维素,其中的一种商品名为 Opadry[®])进一步包覆片剂。进一步进行包覆的目的在于减少片剂的凝聚。

接着,将包衣片剂固化以得到治疗活性剂的稳定的释放速度。

然而,迄今为止,由于稳定性的问题,使用疏水性聚合物的水分散体制备稳定的控释药物制剂的尝试皆告失败。尤其当用聚合物水分散体包覆这些药物形式以得到活性药物在数小时或更长的时间里的所希望的释放特性时,本领域的人都知道,溶出释放特性随着老化而变化。

上述问题已通过下述方法获得解决,即,在高于增塑的疏水性聚合物水分散体的玻璃化点的温度和所需的相对湿度下固化包衣片直

至片剂在例如约 37—40℃ 的温度和约 75—80% 的相对湿度的加速贮存条件下放置 3 个月或更长时间其溶出特性基本上不受影响为止。换言之,将刚固化后的治疗活性剂的体外溶出与在约 37—40℃ 的温度和约 75—80% 的相对湿度的加速贮存条件下被放置 3 个月的治疗活性剂的体外溶出相比,固化的包衣片剂具有稳定的溶出特性。“稳定的”一词的意思是与刚固化结束的、固化包衣片剂的溶出特性比较,其体外溶出处于可接受的限度内,可接受的限度由管理机构,如美国食品和药品管理局确定。

在使用乙基纤维素的水分散体作为控释包衣的本发明的实施例中,固化步骤是通过使包衣物质经受高于一般的外界(例如室内)温度和相对湿度和继续固化直至被包覆的珠粒获得溶出特性基本不受进一步暴露于升高的温度和/或温度的贮存条件的影响为止。更具体地说,在高于包衣液(例如乙基纤维素)的玻璃化点的温度和大于外界的湿度条件下固化本发明的包衣物质。

在本发明的较佳实施例中,通过在上述温度/湿度水平烘箱固化包衣制剂必要的时间而制得采用乙基纤维素水分散体的稳定产品,对各制剂的最佳温度、湿度和时间系通过实验确定。在一些较佳实施例中,用乙基纤维素的水分散体包衣的稳定产品系通过在约 60℃ 的温度和约 60—100% 的相对湿度下烘箱固化约 48—72 小时而制得。

按常规的方法,对用 Eudragit[®] 包衣的制剂的固化系用流化床于 45℃ 进行 2 小时。上述标准固化条件是由 Rohm Pharma 公司推荐的,因为使用的温度高于占固体 20% 左右的柠檬酸三乙酯增塑的 Eudragit[®] RS 30D 的玻璃化点(T_g)。然而,受到推荐的上述固化工艺并不能使制剂置于加速贮存条件后,其溶出特性得到稳定。

这一问题在本发明的实施例中得到解决。在这些实施例中,疏水性聚合物的水分散体包括聚丙烯酸(酯)的水分散体(例如 Eudragit[®]),其中,稳定的产品系通过在高于包衣处方材料 T_g 的温度烘箱

固化至包衣制剂的溶出特性稳定而制得。换言之,将刚固化结束的治疗活性剂的体外溶出与在约 37—40℃ 的温度和约 75—80% 的相对湿度的加速贮存条件下放置 3 个月的治疗活性剂的体外溶出相比,固化的包衣片剂具有稳定的溶出特性。“稳定的”一词的意思是与刚固化结束的、固化包衣化剂的溶出特性比较,其体外溶出处于可接受的限度内,可接受的限度由管理机构,如美国食品和药品管理局确定。

在针对丙烯酸类包衣的本发明的较佳实施例中,稳定的产品系通过在高于增塑的丙烯酸类聚合物的 Tg 的温度烘箱固化包衣药物制剂必要的时间而制得,对各制剂的最佳温度和时间系通过实验确定。在本发明的一些实施例中,稳定的产品系通过在约 45℃ 烘箱固化约 24—48 小时而制得。也可以推测,用本发明的控释包衣包覆的一些产品可能需要固化 48 小时以上,例如 60 小时或更多。

本领域的技术人员会认识到,必需的固化条件(除了其它因素外)将根据制剂中的特定治疗活性剂、包衣芯的大小、包衣的厚度、水分散体中疏水性聚合物的百分比以及疏水性聚合物的水分散体中其他的控制速度的试剂的存在和数量而发生变化。固化至产品达到稳定的终点所需的时间也同样受上述及其他因素的影响。所述的那些固化条件被认为是属于本发明以及附后的权利要求的范围内的。

治疗活性剂从本发明的控释制剂的释放还可通过在包衣中添加一种或一种以上的释放调节剂调至所需希望的速度。包衣中这种释放调节剂的用量将根据所要求的释放速度和选用的调节剂的溶解性而定。

例如,控释包衣除了疏水性聚合物之外,还可以是水溶性材料。其它因素中,疏水性聚合物与水溶性材料之比系由所要求的释放速度和所选用材料的溶解性确定。合适的水溶性材料包括亲水性聚合物。

同样地,纤维素酯和由蛋白质衍生的材料也可以添加在控释包衣中以调节其释放特性。这些材料包括,但不限于纤维素衍生物,包括但不限于羟烷基纤维素和羧烷基纤维素,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲氧丙基纤维素、羟乙基纤维素和本领域技术人员知道的其他衍生物。上述每一种纤维素衍生物可有一系列的分子量和粘度等。用于本发明的特殊纤维素衍生物可根据需要选用。也可使用半渗透性的聚合物。这些聚合物包括,例如,纤维素单酯、纤维素二酯、纤维素三酯、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、乙酸 β -一聚糖、乙醛合二甲基乙酸、乙酸-乙基-氨基甲酸纤维素、聚酰胺、聚氨基甲酸酯、磺化聚苯乙烯、邻苯二甲酸、酞酐纤维素、甲基-氨基甲酸醋酸纤维素、琥珀酸乙酸纤维素、二甲基-氨基乙酸纤维素、氯乙酸醋酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二碘苯腈辛酸纤维素(cel-lulose dioctanoate)、二辛酸纤维素、二戊酸纤维素、戊酸乙酸纤维素、对甲苯磺酸醋酸纤维素、丁酸醋酸纤维素和其他半渗透性聚合物,诸如美国专利 No. 4,285,987 中所描述的那些聚合物(这里,作为参照而被掺入)以及美国专利 No. 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3.541,006 和 3,546,142 中所公开的由聚阳离子和聚阴离子的共沉淀而形成的可选择性渗透的聚合物(这里,作为参照而被掺入)。

此外,还可以使用水溶性的聚糊精。用于本发明的水溶性聚糊精限定为 25℃ 时,水中至少溶解 1%(W/W)的聚糊精。同样地,也可以使用合成的水溶性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷等,以及多糖类,如支链淀粉、葡聚糖等。

本发明的控释包衣还可包含释放调节剂,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素,以及美国专利 NO. 2,196,768 中公开的释放调节剂(这里,作为参照而被掺入)。可添加在本发明的包衣中的其他合适的控释剂包括虫胶、玉米朊、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、山达酯、改性虫胶等。

本发明的控释剂还包括溶蚀促进剂,例如淀粉(包括、但不限于玉米淀粉、稻米淀粉、 α -淀粉、羧甲基淀粉、土豆淀粉和其他植物性淀粉)、改性淀粉和淀粉衍生物。其范围还可包括其他溶蚀促进剂,例如树胶(如黄原胶、海藻酸、其他海藻酸盐、皂土、硅酸镁铝、琼脂、瓜耳胶、刺槐豆胶、阿拉伯胶、**槲栎**欧车前、亚麻籽、秋葵胶、arabinoglactin、果胶、西黄耆胶、硬组织葡聚糖、葡聚糖、直链淀粉、支链淀粉、糊精等、交联的聚乙烯吡咯烷酮、离子交换树脂、聚甲基丙烯酸钾、卡拉胶、K 卡拉胶、 λ 卡拉胶、刺梧桐胶、生物合成的树脂等)。

本发明的控释包衣还包含在使用的环境中用于产生微孔层的物质。用于产生微孔层的物质包括由羧酸的线性聚酯构成的聚碳酸酯(其中,碳酸基团反复出现于聚合物链中)、由二羟基芳香族化合物(如由双酚的光气化而制得的微孔物质、微孔聚氯乙烯、微孔聚酰胺(如聚亚己基己二酰胺)、微孔改良丙烯酸共聚物(包括由聚氯乙烯和丙烯腈形成的化合物)、微孔丙烯酸苯乙烯酯及其共聚物、以其线性链中具有联苯抱砜为特征的多孔聚砜、聚乙烯叉的卤化物、聚(含氯醚)、聚缩醛、由二元酸或酸酐与烯化多醇的酯化反应制得的聚酯、聚(烯化硫)、酚醛塑料、聚酯、具有取代的葡糖酐单元(对水和生物液渗透性减小)的微孔聚糖、不对称多孔聚合物、交联聚烯烃、疏水性或亲水性微孔均聚物、具有减小的堆积密度的共聚物或互聚物、以及美国专利 No. 3,595,752、3,643,178、3,654,066、3,709,774、3,718,532、3,803,601、3,852,224、3,852,388 和 3,853,601 中描述的物质(所有这些化合物在本发明中作为参照被掺入),和英国专利 No. 1,126,849 及 Chem. Abst. Vol71,427F,22573F,1969 中描述的物质。

用于形成微孔层的其他微孔物质包括聚氨基甲酸乙酯、交联增链聚氨基甲酸乙酯、聚酰亚胺、聚苯并咪唑、火棉胶、再生蛋白质、半固体的交联聚乙烯吡咯烷酮、由多价阳离子聚电解质溶胶而制得的微孔物质、例如聚(苯乙烯磺酸钠)等聚苯乙烯的微孔衍生物、聚(乙

烯基苄基三甲铵氯)、微孔纤维素丙烯酸酯和类似的微孔聚合物,例如美国专利 No. 3,524,753、3,565,259、3,276,589、3,541,055、3,541,006、3,546,142、3,615,024、3,646,178,和 3,85,224 中描述的微孔聚合物(所有这些聚合物在本发明中作为对照被掺入)。对在使用的环境中形成微孔层有用的致孔剂包括固体和致孔液。

这里使用的术语致孔剂还包括微径形成剂,孔和/或致孔剂的除去引入二个实施例。所谓致孔液,用于本发明的该术语一般包括半固体和粘性液。致孔剂可以是无机的或有机的。固体和液体的致孔剂包括能利用周围环境中存在的液体从微孔膜前身溶解、抽提或沥滤出来形成开口型微孔层的物质。致孔固体的大小约为 0.1 至 200 微米,它包括碱金属盐,例如碳酸锂、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、乙酸钠、柠檬酸钠、合适的钙盐、等等。有机物如多糖类,包括蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、甘露糖、半乳糖、山梨糖醇、等等。它们可以是可溶于使用环境的聚合物,例如 Carbowaxes[®](卡布蜡类)、Carbopol[®](卡波姆)等等。致孔剂还包括二元醇、多元醇、聚(亚烷基)二醇、聚乙二醇、聚(a-w)亚烷基二醇、等等。致孔剂是无毒的,当它们从膜中除去时,膜中形成充满存在于使用环境的流体的许多通道和微孔。

本发明的控释包衣还可以包括由至少一个的通道、小孔等等构成的出口途径。此通道可以通过如美国专利 No. 3,845,770、3,916,889、和 088,864 中所公开的方法(这里作为参照例举)形成。通道可以具有任何形状,例如圆形、三角形、方形、椭圆形、不规则形等。

除了包含一个或一个以上的水溶性小于或等于 5mg/ml 的药物以外,本发明的控释制剂还可包含一种或一种以上的与难溶性药物相比,易溶于水的药物。这些较易溶的药物可掺入速释片芯中。这些易溶药物的释放速度取决于缓释包衣膜,与可迅速溶解和/或崩解的片芯无关。可包含于本发明控释制剂的上述较易溶的药物的例子

包括抗组胺药（例如，茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸右氯苯那敏）、镇痛剂（例如，阿斯匹林、可待因、吗啡、二氢吗啡、羟考酮等）、非甾类消炎剂（例如，双氯芬酸、布洛芬、阿斯匹林、舒林酸）、胃肠药和止吐剂（例如，甲氧氯普胺）、抗癫痫药（例如，苯妥英、甲丙氨酯和硝基安定）、血管扩张药（例如，罂粟碱、地尔硫草）、胆碱能药（例如，新斯的明、吡斯的明）、镇咳药和祛痰药（例如，磷酸可待因）、抗结核剂（例如，异烟肼）、解痉药（例如，阿托品、东莨菪碱）、抗毒蕈碱药（例如，辛托品）、激素（例如，胰岛素、肝素）、利尿剂（例如，苄氟噻嗪）、抗高血压药（例如，普萘心洛尔、可乐定）、支气管扩张药（例如，沙丁胺醇）、铁制剂（葡萄糖酸亚铁）、甾类消炎药（例如，氢化可的松、曲安西龙、强的松）、抗生素（例如，青霉素 V、四环素、氯洁霉素、新生霉素、甲硝唑、邻氯青霉素）、治痔药、止泻药、溶粘药、镇静药、减充血剂、轻泻药、制酸药、维生素（例如，维生素 C）、拟交感神经药（例如，麻黄碱、苯丙醇胺）。但上述例举化合物并不包括全部。

在本发明的一个较佳实施例中，难溶性治疗活性剂为扑热息痛，而可溶性治疗活性剂则选自氢吗啡酮、羟考酮、二氢可待因、可待因、二氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡和其他阿片类、它们的盐或混合物。

在本发明的一些较佳实施例中，速释片芯包含约 300—500mg 的扑热息痛和约 5—10mg 羟考酮，以约 325mg 扑热息痛和约 10mg 羟考酮为佳。在其他较佳实施例中，本发明的制剂包含约 300—500mg（以 450mg 为佳）的扑热息痛和约 15—60mg（以约 45mg 为佳）的可待因磷酸盐。在这些实施例中，当片芯置于 900ml 0.1N 盐酸中 45 分钟后，如《美国药典》（22 版）中所述，溶出不少于扑热息痛和磷酸可等因半水合物标示量的 75%。溶出药量的测定采用《美国药典》（22 版）中有关扑热息痛和磷酸可待因片剂的正式专论中的分析方法。

速释 APAP 片剂或片芯可用粘合剂将扑热息痛粉制成湿颗粒，干燥，干颗粒过筛。其后，加入合适的辅料和润滑剂混匀。再压制成型。

下述实施例描述本发明的不同方面。但它们不应被认为是对权利要求的任何限制。

实施例 1—2 具有速释 APAP 片芯的控释包衣片

于 Collette 混合器混合扑热息痛粉和聚乙烯吡咯烷酮 5 分钟，然后用适量的纯水将混合粉制成颗粒。再制得速释 APAP 片剂。

制成颗粒后，湿颗粒在流化床干燥器中于 60°C 进口空气温度下干燥直至颗粒充分干燥，以便过筛。颗粒充分干燥后，选用合适的筛号使其通过 Comil。然后将颗粒置于 V 形搅拌机中，加入乳糖混匀。压成每片约 664.5mg 重的片剂。

包衣混悬液系将 Methocel E5 优质品（可从例如 Dow Chemical 公司购得）分散于 3 倍于其重量的沸净化水中混合约 10—20 分钟而制得。其后，将足量净化水于室温加入上述混合液使其最终浓度为约 20% (w/w)。将此包衣混悬液再混合 1 至 1.5 小时直至 methocel（羟丙基甲基纤维素）完全分散。然后此 methocel 分散液边搅拌边冷却至 40°C 以下。

在另一容器中，将增塑剂（即，柠檬酸三乙酯）与 Aquacoat ECD-30 混悬液混合约 15 分钟。然后将 Aquacoat ECD-30 分散液加至 Methocel 分散液中并混合约 15 分钟以确保充分混匀。其后，根据需要，加水以补偿由于蒸发而失去的水分。

然后用合适的喷枪和配件，在 Accela Cota Pan（包衣锅）中将速释片剂进行包衣。喷涂进行至片剂达到所要求的增重（在实施例 1 中增重为约 5%，在实施例 2 中增重为约 10%），重量的增加通过包衣过程中，定时地对小量样品秤重来测定。然后将包衣的片剂在固化烘箱中于 60°C/86% RH 的条件下固化至少 3 天。

实施例 1—2 中片剂的最终成份分别示于下列表 1 和表 2。

表 1

实施例 1——包衣至增重 5% 的 APAP 速释片剂

<u>理论量(mg)/片</u>	<u>成分</u>
500	扑热息痛粉
40	PVP
123	乳糖(水合的、喷雾干燥的)
1.5	硬脂酸镁
16.5(固体的)	Aquacoat ECD-30(作为 30% (w/w) 混悬液)
16.6	Methocel E5 优质品
6.6	柠檬酸三乙酯 (PG)
适量	净化水

表 2

实施例 2——包衣至增重 10% 的 APAP 速释片剂

<u>理论量(mg)/片</u>	<u>成分</u>
500	扑热息痛粉
40	PVP
123	乳糖(水合的、喷雾干燥的)
1.5	硬脂酸镁
33.2	Aquacoat ECD-30(作为 30% (w/w) 混悬液)
33.2	Methocel E5 优质品
13.3	柠檬酸三乙酯 (PG)
适量	净化水

接着,对实施例 1 和 2 中所得的片剂进行溶出试验。溶出试验

按前述《美国药典》的转篮法于 37℃、100 转/ 分的条件进行。实施例 1 和 2 中的平均片重分别为 716mg/756.7mg。其结果分别列于下表 3—4。

表 3

实施例 1 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣 (增重 5%) 并于 60℃/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	5.4
2	11.8
4	22.2
8	41.8
12	60.0
18	82.0
24	98.3

表 4

实施例 2 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣 (增重 10%) 并于 60℃/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	2.7
2	6.6
4	14.0
8	27.2
12	40.2

18	57.8
----	------

24	73.6
----	------

实施例 3—4 溶出结果的重现性——控释包衣包覆的并使用同一批号扑热息痛粉的速释 APAP 片芯

为测定当使用同一批号的扑热息痛粉原料或不同批号的同一等级的扑热息痛粉或具有更小粒度的不同等级的扑热息痛粉时，各批次的溶出特性是否具有可接受的相似性，制备了下列实施例：

在实施例 3 和 4 中，使用相同批号的 APAP 粉，制备新批号的实施例 1、2 的片剂（用控释包衣包覆的速释 APAP 片剂）以测定使用同一批号的扑热息痛的各批次的溶出特性是否可以接受。按实施例 1—2 中所述相同的方法制片、包衣和固化。将实施例 3 的片剂包衣至增重约 5%（平均片重 712.7mg），而实施例 4 的片剂包衣至增重约 10%（平均片重 756.6mg）。其后，用与前面所述相同的《美国药典》转篮法，于 37℃，以 100 转/分进行溶出试验。其结果分别列于下表 5—6。

表 5

实施例 3 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocol 50 : 50 包衣（增重 5%）的、使用与实施例 1 中相同批号的扑热息痛粉并于 60℃/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

小时	溶出百分数（平均）
1	8.5
2	14.0
4	23.5
8	41.3
12	58.2
18	80.6

24 99.8

表 6

实施例 4 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocol 50 : 50 包衣 (增重 10%) 的、使用与实施例 2 中相同批号的扑热息痛粉并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

小时	溶出百分数 (平均)
1	3.9
2	7.8
4	16.0
8	30.2
12	43.8
18	62.6
24	77.1

实施例 3 的片剂显示与实施例 1 的片剂基本相似的溶出特性。同样地, 实施例 4 的片剂的溶出特性与实施例 2 的片剂的溶出特性基本相似。试验结果表明, 当开发一种较难溶药物的控释产品以用于商业目的而需, 例如, 通过美国食品和药物管理局的检验时, 使用同一批号的扑热息痛粉时的药物溶出的批次间的差异是可以接受的。

实施例 5—6 溶出结果的重现性——控释包衣包覆的并使用不同批号的扑热息痛粉的速释 APAP 片剂

在实施例 5 和 6 中, 制得实施例 1—2 片剂的 (具有控释包衣的速释 APAP 片剂) 新批号产品以测定使用不同批号扑热息痛的各批次间的溶出特性是否具有可接受的相似性。用与实施例 1—2 中所述相同的方法制片、包衣和固化。实施例 5 的片剂包衣至增重约 5% (平均片重 711.3mg), 而实施例 6 的片剂包衣至增重约 10% (平均

片重 745.8mg)。其后, 用与前面所述相同的《美国药典》转篮法, 于 37°C, 以 100 转/分进行溶出试验。其结果分别列于下表 7—8。

表 7

实施例 4 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocol 50 : 50 包衣 (增重 5%) 的、使用与实施例 2 中不同批号的扑热息痛粉并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	6.5
2	13.1
4	23.7
8	43.9
12	61.4
18	82.9
24	100.0

表 8

实施例 6 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocol 50 : 50 包衣 (增重 10%) 的、使用与实施例 2 中不同批号的扑热息痛粉并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	3.3
2	7.5
4	15.5
8	29.3
12	42.5

18	60.9
24	77.1

实施例 5 的片剂显示与实施例 1 的片剂基本相似的溶出特性。同样地，实施例 6 的片剂的溶出特性与实施例 2 的片剂的溶出特性基本相似。试验结果表明，当开发控释产品时，使用不同批号的扑热息痛粉时的药物溶出的批次间的差异是可以接受的，即，表明这些产品是具有重现性的和符合 FDA 要求的。

实施例 7—8 溶出结果的重现性——控释包衣包覆的并使用较小粒度的扑热息痛粉的速释 APAP 片芯

在实施例 7 和 8 中，制得实施例 1—2 片剂的（具有控释包衣的速释 APAP 片剂）新批号的产品以测定使用较小粒度的扑热息痛粉时的溶出特性和实施例 1—2 的溶出特性是否具有可接受的相似性。用与实施例 1—2 中所述相同的方法制片、包衣和固化。将实施例 7 的片剂包衣至增重约 5%（平均片重 711.5mg），而实施例 8 的片剂包衣至增重约 10%（平均片重 751.7mg）。其后，用与前面所述相同的《美国药典》转篮法，于 37℃，以 100 转/分进行溶出试验。其结果分别列于下表 9—10。

表 9

实施例 7 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocel 50 : 50 包衣（增重 5%）的、使用较小粒度的扑热息痛粉并于 60℃/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

小时	溶出百分数（平均）
1	7.1
2	13.4
4	24.3
8	44.8

12	63.8
18	87.9
24	103.7

表 10

实施例 8 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/Methocel 50 : 50 包衣 (增重 10%) 的、使用较小粒度的扑热息痛粉并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

小时	溶出百分数 (平均)
1	3.5
2	8.0
4	15.6
8	29.4
12	43.0
18	61.6
24	76.0

实施例 7 的片剂显示其溶出特性与实施例 1 的片剂的溶出特性基本相似。同样地, 实施例 8 的片剂的溶出特性与实施例 2 的片剂的溶出特性基本相似。

结果表明, 当开发控释产品时, 使用不同 (较小的) 粒度的扑热息痛粉时的溶出差异是可以接受的, 这对水难溶性药物是一个令人惊奇的发现。所有的控释包衣 (5% 增重) 包覆的实施例的数据图示见图 1。从图 1 可知, 实施例 1、3、5 和 7 的溶出几乎相同, 表明使用同一原料或不同批号的原料、甚至使用不同粒度的另一批号的原料时, 二个批次的产品具有优异的重现性。同样地, 实施例 2、4、6 和 8 控释包衣 (10% 增重) 包覆的片剂的结果示于图 2。

实施例 9—10 溶出结果的重现性——控释包衣包覆的速释可待因/APAP 片芯

为测定在速释片芯中掺入第二种活性成分时，所得的溶出特性是否具有可接受的相似性，进行了实施例 9 和 10 的实验，其中，制得实施例 1—2 片剂（具有控释包衣的速释 APAP 片剂）新批次的产品，但与实施例 1—2 不同的是，在 5 分钟干燥混合前，于扑热息痛和聚乙烯吡咯烷酮的混合粉末中掺入可待因盐。磷酸可待因与 APAP 比较，是较易溶的药物。

按与实施例 1—2 中所述同一的方法制片、包衣和固化。将实施例 9 的片剂包衣至增重约 5%（平均片重 758.6mg），实施例 10 的片剂包衣至增重约 10%（平均片重 799.4mg）。其后，用前述《美国药典》的转篮法，于 37℃、以 100 转/分进行溶出试验。

实施例 9—10 片剂的最终成份示于下列表 11—12。实施例 9 的溶出结果示于下列表 13—14、实施例 10 的溶出结果示于表 15 和 16（将 APAP 和可待因的溶出分别表示）。

表 11

实施例 9——包衣至增重 5%的可待因/APAP 速释片剂

理论量(mg)/片	成分
35.94	可待因盐，一水物
500	扑热息痛粉
40	PVP
123	乳糖（水合的、喷雾干燥的）
1.5	硬脂酸镁
17.51(固体的)	Aquacoat ECD-30(作为 30% (w/w) 混悬液)
17.51	Methocel E5 优质品
7.00	柠檬酸三乙酯 (PG)

<u>适量</u>	净化水
742.46(合计)	

表 12

实施例 2——包衣至增重 10% 的可待因/ APAP 速释片剂

<u>理论量(mg)/片</u>	<u>成分</u>
35.94	可待因盐，一水合物
500	扑热息痛粉
40	PVP
123	乳糖（水合的、喷雾干燥的）
1.5	硬脂酸镁
35.02(固体的),	Aquacoat ECD-30(作为 30% (w/w) 混悬液)
35.02	Methocel E5 优质品
14.01	柠檬酸三乙酯 (PG)
<u>适量</u>	净化水
784.49(合计)	

表 13

实施例 9 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣（增重 5%）并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

<u>小时</u>	<u>扑热息痛溶出百分数</u> <u>溶出百分数（平均）</u>
1	10.0
2	13.5
4	23.7

8	41.8
12	57.8
18	76.4
24	91.4

表 14

实施例 9 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣 (增重 5%) 并于
60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

磷酸可待因溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	17.1
2	26.3
4	40.2
8	60.7
12	76.3
18	92.0
24	101.1

表 15

实施例 10 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣 (增重 10%) 并于
60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

扑热息痛溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	3.6
2	8.0

4	16.6
8	31.6
12	45.9
18	64.3
24	79.1

表 16

实施例 10 的溶出结果

具有控释 Aquacoat/ Methocol 50 : 50 包衣 (增重 10%) 并于 60°C/80% RH 固化 3 日的 APAP 500mg 片剂

磷酸可待因溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数 (平均)</u>
1	10.8
2	19.8
4	33.5
8	52.9
12	68.1
18	84.9
24	96.2

实施例 9 的片剂中的 APAP 显示与实施例 1、3、5 和 7 基本相似的溶出特性。其数据示于图 3。同样地，实施例 10 的片剂中 APAP 显示与实施例 2、4、6 和 8 基本相似的溶出特性。其数据示于图 4。

结果表明，不管片芯中其他药物成分的含量如何，控释包衣是溶出的控制因素。

比较例 11—12 磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 的控释骨架片

在比较例 11—12 中，为比较不同批号的最终产品的溶出特性，制备了具有相同处方和制备工艺的二个不同批号的磷酸可待因/A-

PAP 控释骨架片。

比较例 11 和 12 具有下表 17 所示的成分。

表 17

比较例 11—12 的成分

含量 (mg)/片	成分
46*	磷酸可待因, 半水合物
450	扑热息痛
60	预糊化的玉米淀粉
120	十八醇十六醇混合物
9	滑石粉
6	硬脂酸镁
21	Opadry blue YS-1-4026(色素)
适量	净水
712mg (合计)	

* 相当于 45mg 的无水磷酸可待因。

比较例 11—12 片剂的制法如下。在 Collette 混合器中混合磷酸可待因、APAP 和预糊化的玉米淀粉约 5 分钟。然后, 用适量净化水造粒。完成一批量的造粒后, 在流化床干燥器中, 于 60℃ 的进口气温干燥湿颗粒至颗粒充分干燥以便过筛。颗粒充分干燥后, 通过 #8 目筛, 然后, 置于 Collette 混合器中。

将需要量的十八醇十六醇混合物熔融, 然后将熔融蜡掺入颗粒中并同时搅拌约 1 分钟。将上蜡的颗粒冷却至室温, 然后通过 #12 目筛。过筛后, 将颗粒置于 Collette 混合器中用滑石粉和硬脂酸镁润滑。然后压制成具有合适重量和硬度的片剂。

将 Opadry Blue YS-1-4024(色素)分散于足量的净化水中, 制备适量的包衣混悬液, 然后在旋转式包衣锅中包衣。

在比较例 12 中, 用与上述完全相同的工艺制备另一批片剂。

然后，对比较例 11 的片剂（平均片重 696.6mg）进行溶出试验。对制剂中的 2 种药物磷酸可待因和 APAP 分别进行溶出试验，以测定制剂中每一个药物的体外释放速度。溶出试验如前所述，用《美国药典》转篮法，在 37°C、100rpm 下进行。其结果示于下列表 18 和 19。

表 18

实施例 11——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

扑热息痛溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	18.0
2	42.5
4	82.2
8	96.8
12	100.1
18	101.2
24	102.0

表 19

实施例 11——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

磷酸可待因溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	37.5
2	69.0
4	99.3
8	101.4
12	101.9
18	102.3

24 103.5

同样地，对比较例 12 的片剂（平均片重 714mg）进行溶出试验。其结果示于下列表 20 和 21。

表 20

实施例 12——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

扑热息痛溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	14.9
2	29.7
4	63.9
8	89.4
12	94.3

表 21

实施例 12——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

磷酸可待因溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	34.0
2	59.4
4	94.8
8	98.4
12	99.4

将比较例 11 和 12 制剂中的磷酸可待因和 APAP 的溶出特性图示于图 5 和 6。可以很容易地发现制剂中较易溶的药物、磷酸可待因制剂的不同批号间的体外溶出差异较小、可以接受，而制剂中较难溶的药物、APAP 的不同批号间的体外溶出差异较大，无法接受。

比较例 13—14 磷酸可待因 45mg/ APAP 450mg 控释骨架片

在比较例 13—14 中，为比较不同批号的最终产品的溶出特性，制备了具有相同处方和制备工艺的二个不同批号的磷酸可待因/APAP 控释骨架片。比较例 13—14 的制剂与比较例 11—12 一样，仍然由控释骨架控制药物从制剂中的释放，但处方略有不同。比较例 13 和 14 最终产品的成份如下列表 22 所示。

表 22

比较例 13—14 的组成

含量(mg)/片	成分
46*	磷酸可待因，半水合物
450	扑热息痛
60	预糊化的玉米淀粉
4	Acdisol
40	十八醇十六醇混合物
40	卡布蜡 8000(聚乙二醇)
9	滑石粉
3	硬脂酸镁
20	Opadry blue YS-1-4026
适量	净化水

672mg (合计)

* 相当于 45mg 的无水磷酸可待因。

比较例 13—14 的片剂制备如下。在 Collette 混合器中混合磷酸可待因、APAP、Acdisol 和预糊化的玉米淀粉约 5 分钟。然后，加入适量的净化水造粒。完成一批量的造粒后，在流化床干燥器中干燥湿颗粒至颗粒充分干燥。以便过筛。颗粒充分干燥后，过筛，然后，置于 Collette 混合器中。

将需要量的十八醇十六醇混合物和卡布蜡 8000 熔融，然后将

熔融蜡掺入颗粒中并同时搅拌。将上蜡的颗粒冷却至室温，然后通过#12目筛。过筛后，将颗粒置于 Collette 混合器中加滑石粉和硬脂酸混匀润滑并同时搅拌，然后压制成具有合适重量的片剂。

将 Opadry Blue YS-1-4026(色素)分散于足量的净化水中，制备适量的包衣混悬液，然后在旋转包衣锅中包衣。包衣后，置于恒温箱中于 45℃ 固化 48 小时。

然后，对比较例 13 的片剂(平均片重 696.6mg)进行溶出试验。对制剂中的 2 种药物磷酸可待因和 APAP 分别进行溶出试验，以测定制剂中每一个药物的体外释放速度。溶出试验如前所述，用《美国药典》转篮法进行。其结果示于下列表 18 和 19。

表 23

实施例 13——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

<u>小时</u>	<u>扑热息痛溶出百分数</u>
	<u>溶出百分数(平均)</u>
1	24.6
2	54.9
4	92.3
8	100.6
12	101.5
18	101.9
24	102.4

表 24

实施例 13——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

<u>小时</u>	<u>磷酸可待因溶出百分数</u>
	<u>溶出百分数(平均)</u>
1	40.1

2	67.4
4	96.6
8	99.7
12	100.1
18	100.5
24	101.2

同样地，对比例例 14 的片剂（平均片重 680.7mg）进行溶出试验。其结果示于下列表 25 和 26。

表 25

实施例 14——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

扑热息痛溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	21.2
2	38.2
4	74.5
8	97.8
12	101.0
18	100.9
24	101.4

表 26

实施例 14——磷酸可待因 45mg/APAP 450mg 控释骨架片

磷酸可待因溶出百分数

<u>小时</u>	<u>溶出百分数（平均）</u>
1	37
2	55.4
4	89.3

8	102.2
12	102.7
18	102.6
24	102.4

从上述结果可以很容易地发现，制剂中较易溶的药物、磷酸可待因制剂的不同批号间的体外溶出性差异较小、可以接受，而制剂中较难溶的药物、APAP 的不同批号间的体外溶出性差异较大，无法接受。比较例 13—14 的体外溶出结果进一步证实，在尝试制备较难溶药物的控释产品时会产生批次间的溶出差异的问题。

上述实施例并不包括全部。本发明的其他许多变换对本领域的技术人员来说是显而易见的，也应认为是属于附后的权利要求的范围内的。

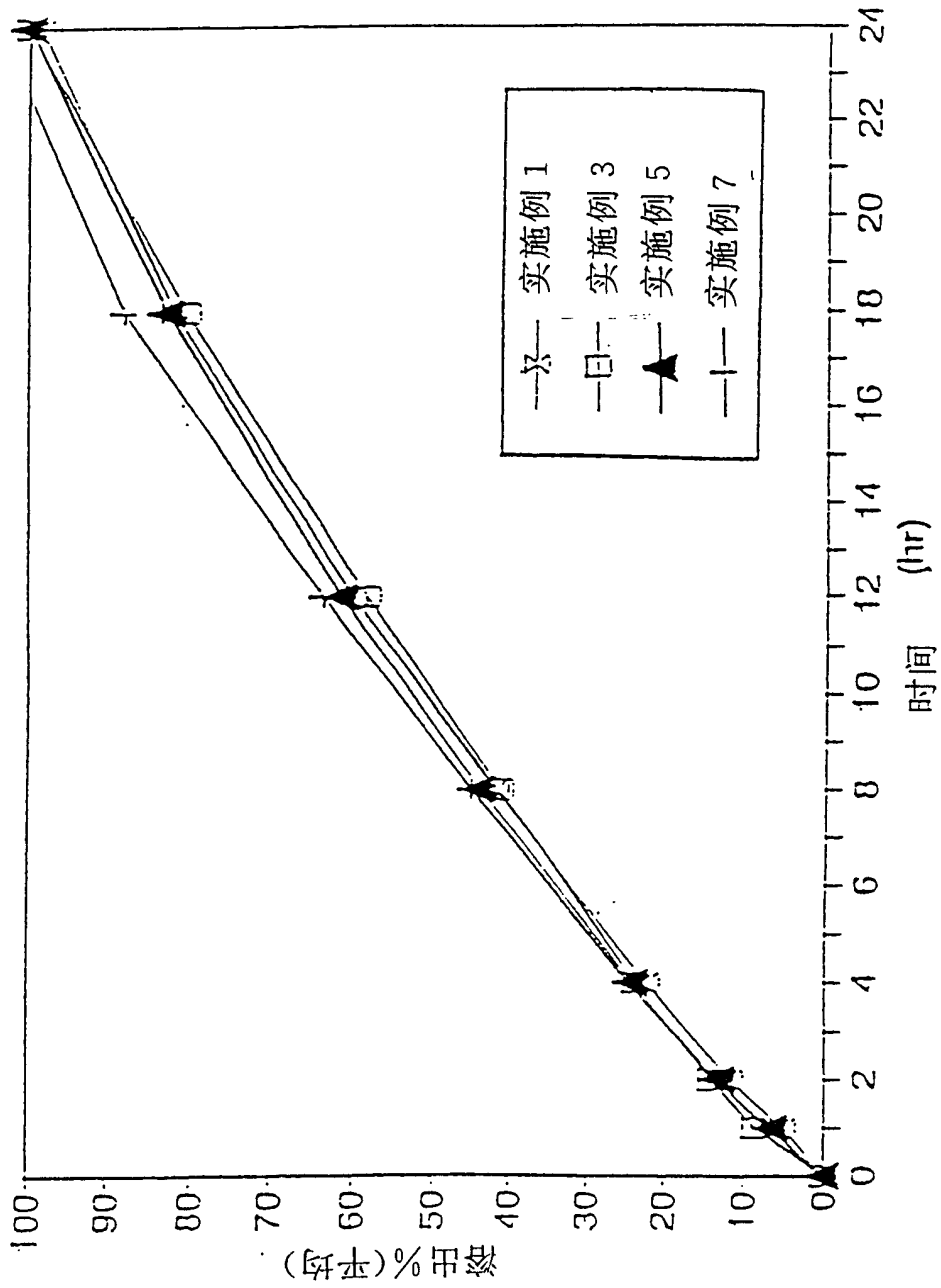


图 1

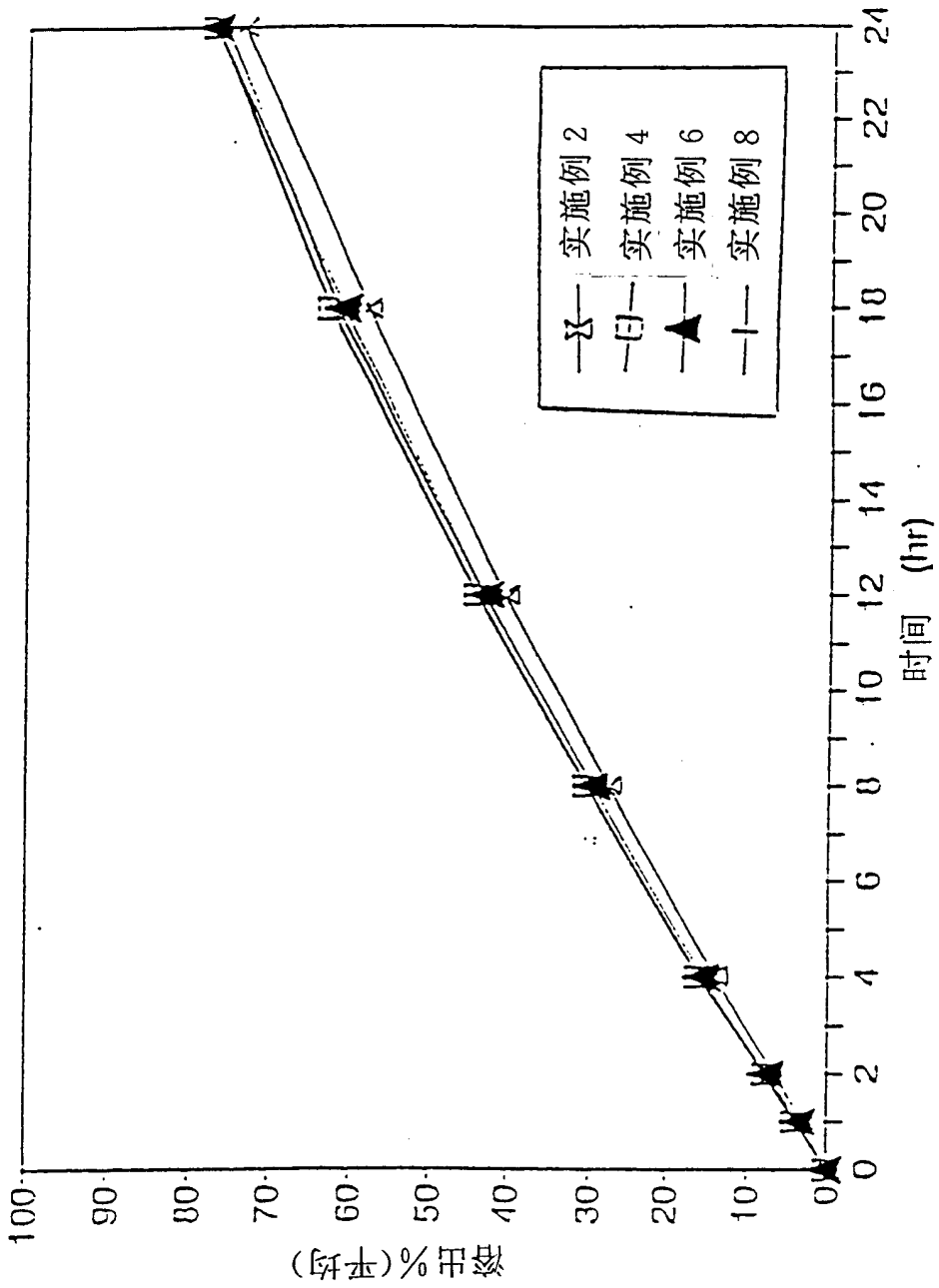


图 2

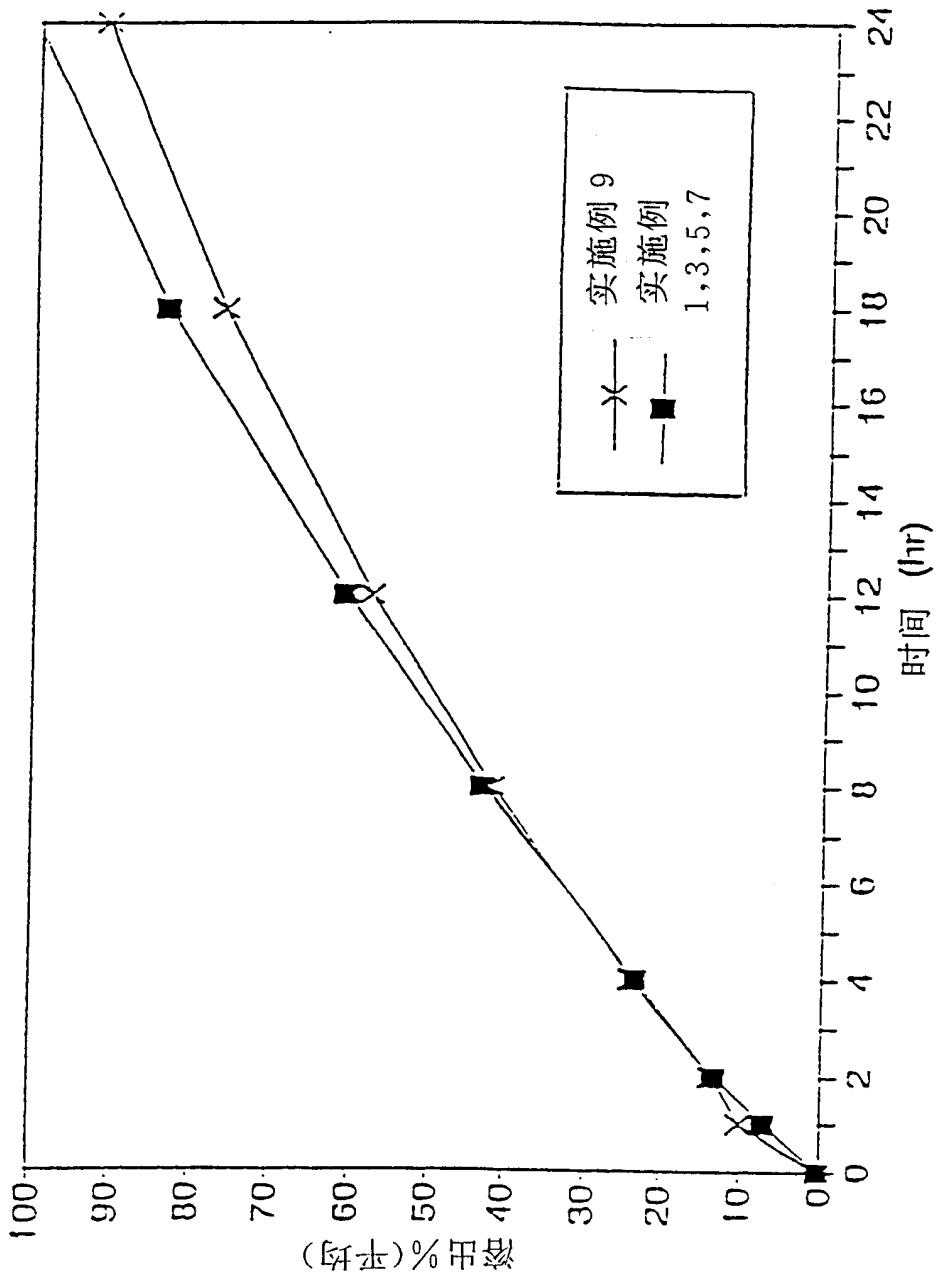


图 3

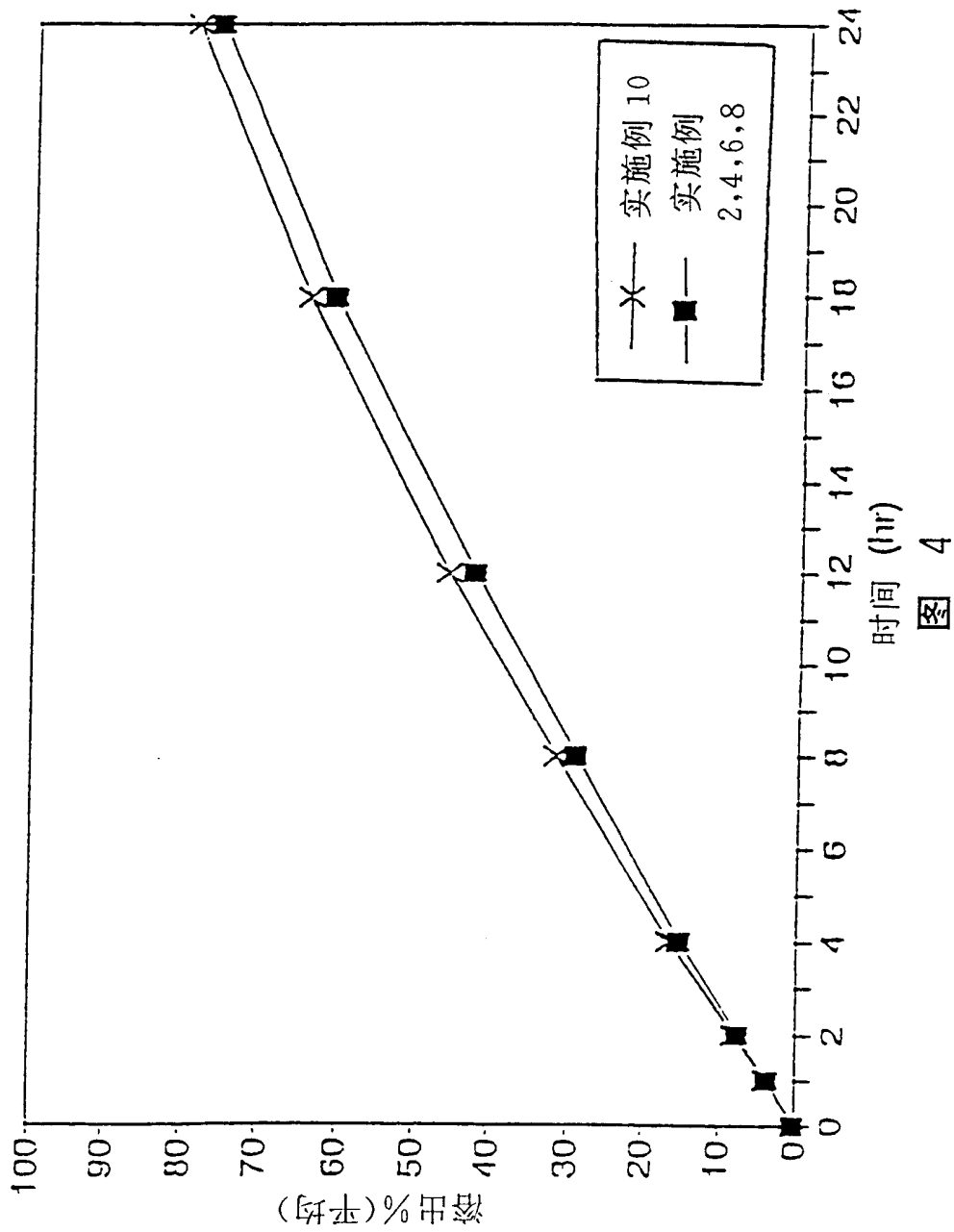


图 4

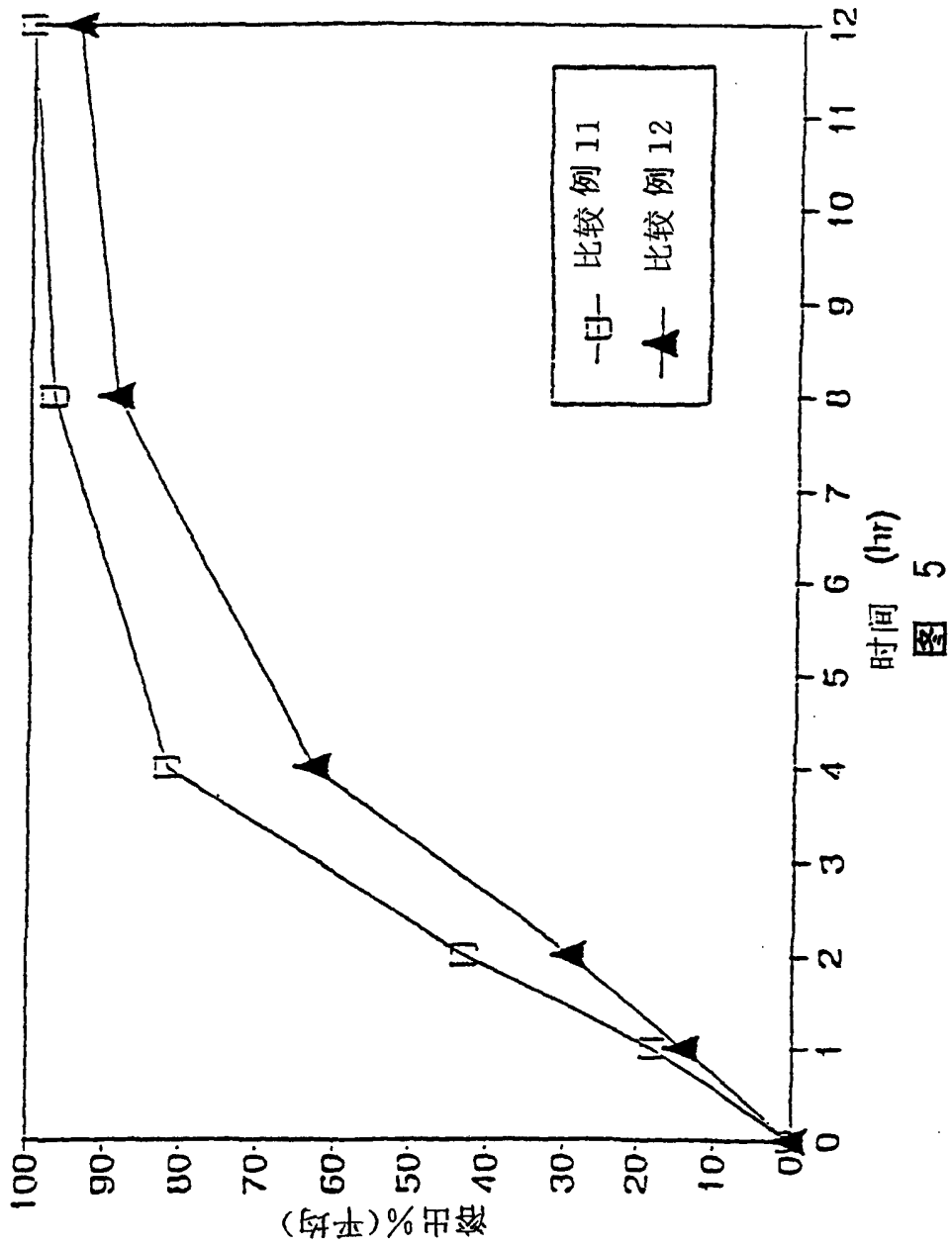


图 5

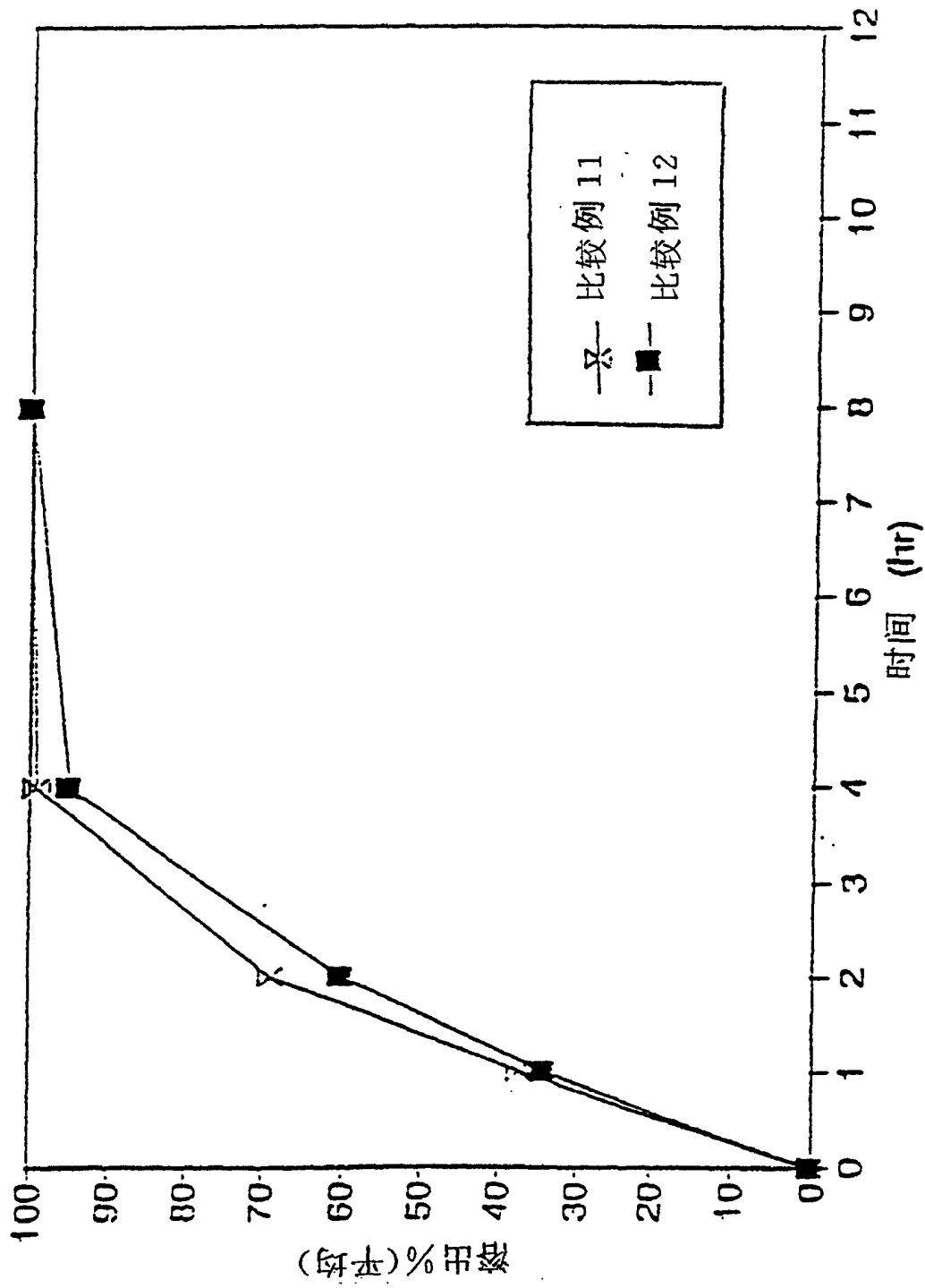


图 6