(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101410103 B
(45)授权公告日 2013.04.10

(21)申请号 200780011267.9
(22)申请日 2007.03.30
(30)优先权数据
093207/2006 2006.03.30 JP
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.09.27
(86)PCT申请的申请数据
PCT/JP2007/057221 2007.03.30
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/114376 JA 2007.10.11
(73)专利权人 日本脏器制药株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 石坪直树
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 段承恩 田欣
(51)Int.Cl.
A61K 31/135(2006.01)
A61K 9/22(2006.01)
A61K 9/28(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)

(56)对比文件
US 2002/0165248 A1,2002.11.07,说明书第3页第0037-0041段.
WO 02/087549 A1,2002.11.07,摘要,说明书第3页第5行至第4页第10行.
WO 95/25506 A1,1995.09.28,摘要,说明书第2页第26行至第5页第34行.
WO 03/080031 A1,2003.10.02,摘要,说明书第3页第10行至第4页第18行.
JP 特开平820537 A,1996.01.23,摘要.
JP 特开2000351732 A,2000.12.19,摘要,说明素第1栏第0001段至第4栏第0019段.
李力.新型药用辅料部分预胶化淀粉在片剂制备中的优越性能.《第二届全国药用新辅料与中药制剂新技术应用研讨会会议论文汇编》.2005,23-25.

审查员 郑少君

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 5 页

(54)发明名称

固体药物制剂

(57)摘要

本发明的目的是提供长效固体药物制剂,其具有含有曲马多或其可药用盐的速释部分和缓释部分,在速效性的同时稳定具有在初始溶出中pH值依赖性小的优异释放性能。作为本发明解决问题的方法是,本发明涉及长效固体药物制剂,其特征在于,具有速释部分和缓释部分,两部分中作为有效成分含有曲马多或其可药用盐,在该速释部分中作为添加剂含有部分α化淀粉和赋形剂。本发明的制剂是用于迅速缓和疼痛,服用后迅速达到有效血药浓度,之后可以长时间持续药效的长效制剂,作为显示稳定的pH值非依赖性的迅速初始溶出行为,进而在将片剂包衣时不发生磨损、破裂、碎片等的具有充分强度的制剂是实用的。

CN 101410103 B

1. 固体药物制剂，是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、结晶纤维素 8 ～ 74 重量%或者乳糖 5 ～ 50 重量%与结晶纤维素 3 ～ 25 重量%的组合、和羟丙基纤维素 0.5 ～ 3 重量%。

2. 根据权利要求 1 所述的固体药物制剂，该制剂是包衣片。

3. 固体药物制剂，其特征在于，是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、结晶纤维素 8 ～ 74 重量%或乳糖 5 ～ 50 重量%与结晶纤维素 3 ～ 25 重量%的组合、和羟丙基纤维素 0.5 ～ 3 重量%，在根据日本药典中的一般试验法中的溶出试验法的第 2 法（桨法）的溶出试验中，在液温 37℃、使用 900mL 试验液，以每分钟 50 转进行溶出试验时，有效成分从该固体药物制剂的溶出率在 15 分钟后为 30 ～ 50 重量%，1 小时后为 40 ～ 60 重量%，2 小时后为 50 ～ 70 重量%，4 小时后为 60 ～ 80 重量%，6 小时后为 70 ～ 90 重量%。

4. 根据权利要求 3 所述的固体药物制剂，该制剂是包衣片。

5. 固体药物制剂，显示 pH 非依赖性的初始溶出行为，是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、乳糖 5 ～ 50 重量%、结晶纤维素 3 ～ 25 重量%、和羟丙基纤维素 0.5 ～ 3 重量%。

6. 固体药物制剂，显示 pH 非依赖性的初始溶出行为，是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、乳糖 5 ～ 50 重量%、结晶纤维素 3 ～ 25 重量%、和羟丙基纤维素 0.5 ～ 3 重量%，在根据日本药典中的一般试验法中的溶出试验法的第 2 法（桨法）的溶出试验中，在液温 37℃、使用 900mL 试验液，以每分钟 50 转进行溶出试验时，有效成分从该固体药物制剂的溶出率在 15 分钟后为 30 ～ 50 重量%，1 小时后为 40 ～ 60 重量%，2 小时后为 50 ～ 70 重量%，4 小时后为 60 ～ 80 重量%，6 小时后为 70 ～ 90 重量%。

固体药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有曲马多作为有效成分、具有速释部分和缓释部分的固体药物制剂。

背景技术

[0002] 现在，伴随着制药技术的进步，为了改善患者的依从性，人们以多种药物为对象进行了缓释制剂化的技术开发。缓释性制剂与通常的速释性制剂相比，通过使药效持续，在有效引出药物的潜在效力的同时可以减少投药次数，并可以使副作用或毒性的表达降低等，在有效性、安全性上的优点较多。

[0003] 但是，在也要求速效性的镇痛剂等中，还期望在服用后迅速达到有效血药浓度而表现镇痛效果等的速效性。作为这样的兼备速效性和长效性两方面特性的制剂，人们开发了将速释部分与缓释部分进行了叠层的双层锭片、将缓释性颗粒与速释性颗粒进行了配合的长效制剂等。

[0004] 作为长效制剂，使得血药浓度在合理水平维持合理时间那样，越是不易受到食物、消化道的生理学因素等的影响，且个体内、个体间的变化小的制剂，越被定位为优异的制剂。为了获得稳定的血药浓度，在口服制剂的情况下，进行不易受到消化道内的生理学特性、特别是 pH 值的影响的制剂化是必要的。例如，在由速释部分和缓释部分形成的多层锭片的情况下，有时由于压片方法的不同而初始溶出延迟，或药效成分的释放根据溶出液的 pH 值而有较大地变化。这样的现象有时在以大量生产用的连续压片机进行制造时发生，人们认为这是由于缓释部分在机器内部的附着、残留，故而在速释部分混入缓释部分成分而产生的。

[0005] 对于作为为本发明固体药物制剂的有效成分的曲马多等镇痛活性成分，人们也研究了给药后迅速达到有效血药浓度、并可以长时间持续药效的长效制剂。例如，已公开有含有至少 1 种阿片镇痛药、包含迅速释放相和延迟释放相形状的多层制剂（参见专利文献 1）。但是，对于具有在阿片的初始溶出中 pH 值依赖性小的优异释放特性的长效制剂，以及用于完成这样的制剂化的技术，专利文献 1 中没有任何记载。

[0006] 专利文献 1 :特开平 10-251149 号公报

发明内容

[0007] 本发明的课题是提供长效固体药物制剂，其含有曲马多作为有效成分，稳定具有在初始溶出中 pH 值依赖性小的优异的速效释放特性，并且在制剂化后具有充分的强度。

[0008] 本发明人为了解决上述课题进行了深入研究，结果发现，为了给药后迅速发挥药效、并且使其药效持续，通过制成使速释部分和缓释部分分别含有药效成分的药物形状，特别是在速释部分使用特定的赋形剂，并且使用部分 α 化淀粉作为添加剂，而且使各成分的配合比例为特定的范围，可以不受压片方法等的影响地（即，即使由于压片方法，在速释部分多少混入了缓释部分成分也没关系），制成稳定具有在初始溶出中 pH 依赖性小的迅速释

放特性、并且在制剂化后具有充分的硬度的制剂，从而完成了本发明。

[0009] 即，本发明涉及，

[0010] (1) 固体药物制剂，具有速释部分和缓释部分，在速释部分含有曲马多或其可药用盐、部分 α 化淀粉和赋形剂；

[0011] (2) 根据上述 (1) 所述的固体药物制剂，速释部分的赋形剂是结晶纤维素或乳糖与结晶纤维素的组合；

[0012] (3) 根据上述 (2) 所述的固体药物制剂，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有曲马多或其可药用盐 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、结晶纤维素 8 ～ 74 重量%；

[0013] (4) 根据上述 (2) 所述的固体药物制剂，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有曲马多或其可药用盐 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、乳糖 5 ～ 50 重量%、结晶纤维素 3 ～ 25 重量%；

[0014] (5) 根据上述 (1) ～ (4) 的任一项所述的固体药物制剂，作为速释部分的添加剂还含有粘合剂；

[0015] (6) 根据上述 (5) 所述的固体药物制剂，作为粘合剂，相对于 100 重量%速释部分，含有 0.5 ～ 3 重量%羟丙基纤维素；

[0016] (7) 根据上述 (1) ～ (6) 的任一项所述的固体药物制剂，曲马多或其可药用盐是盐酸曲马多；

[0017] (8) 根据上述 (1) ～ (7) 的任一项所述的固体药物制剂，该制剂是包衣片；

[0018] (9) 根据上述 (1) ～ (8) 的任一项所述的固体药物制剂，该制剂是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片；

[0019] (10) 固体药物制剂，是具有速释部分和缓释部分，在速释部分含有盐酸曲马多、部分 α 化淀粉和赋形剂所形成的固体药物制剂，其特征在于，在根据日本药典中的一般试验法中的溶出试验法的第 2 法（桨法）的溶出试验中，在液温 37℃、使用 900mL 试验液，以每分钟 50 转进行溶出试验时，有效成分从该固体药物制剂的溶出率在 15 分钟后为 30 ～ 50 重量%，1 小时后为 40 ～ 60 重量%，2 小时后为 50 ～ 70 重量%，4 小时后为 60 ～ 80 重量%，6 小时后为 70 ～ 90 重量%；

[0020] (11) 根据上述 (10) 所述的固体药物制剂，速释部分的赋形剂是结晶纤维素或乳糖与结晶纤维素的组合；

[0021] (12) 根据上述 (11) 所述的固体药物制剂，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、结晶纤维素 8 ～ 74 重量%；

[0022] (13) 根据上述 (11) 所述的固体药物制剂，在速释部分，相对于 100 重量%速释部分，含有盐酸曲马多 10 ～ 55 重量%、部分 α 化淀粉 15 ～ 45 重量%、乳糖 5 ～ 50 重量%、结晶纤维素 3 ～ 25 重量%；

[0023] (14) 根据上述 (10) ～ (13) 的任一项所述的固体药物制剂，作为速释部分的添加剂还含有粘合剂；

[0024] (15) 根据上述 (14) 所述的固体药物制剂，作为粘合剂，相对于 100 重量%速释部分，含有 0.5 ～ 3 重量%羟丙基纤维素；

[0025] (16) 根据上述 (10) ～ (15) 的任一项所述的固体药物制剂，该制剂是包衣片；

[0026] (17) 根据上述 (10) ～ (16) 的任一项所述的固体药物制剂，该制剂是由速释部分和缓释部分形成的双层锭片。

[0027] 本发明固体药物制剂是在服用后迅速达到有效血药浓度，然后可以长时间持续药效的长效制剂，因为具有在初始溶出中 pH 值依赖性小的迅速释放特性，所以作为不受消化道内的 pH 值的变化、差异影响地可得到稳定的血药浓度的长效制剂有用性非常高。另外，本发明制剂，作为即使出现由于多层锭片的压片方法不同而在速释部分多少混入缓释部分成分的状况，也显示稳定的 pH 值非依赖性的迅速初始溶出行为，进而在将片剂包衣时不出现磨损、破裂、碎片等的具有充分硬度的制剂是实用的。

附图说明

[0028] 图 1 是显示实施例 1 所示的本发明固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0029] 图 2 是显示比较例所示的比较固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0030] 图 3 是显示实施例 1 所示的本发明固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的溶出试验（至溶出开始后 12 小时）的结果的曲线图。

[0031] 图 4 是显示在实施例 1 所示的本发明固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的速释部分再添加 1 重量％缓释颗粒的固体药物制剂的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0032] 图 5 是显示在比较例所示的本发明固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的速释部分再添加 1 重量％缓释颗粒的固体药物制剂的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0033] 图 6 是显示使用了实施例 2 所示的处方 A 的固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0034] 图 7 是显示在使用了实施例 2 所示的处方 A 的固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的速释部分再添加 1 重量％缓释颗粒的固体药物制剂的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0035] 图 8 是显示使用了实施例 2 所示的处方 B 的固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

[0036] 图 9 是显示在使用了实施例 2 所示的处方 B 的固体药物制剂（盐酸曲马多含量为 100mg/ 片）的速释部分再添加 1 重量％缓释颗粒的固体药物制剂的溶出试验（至溶出开始后 30 分钟）的结果的曲线图。

具体实施方式

[0037] 本发明涉及长效固体药物制剂，其特征在于，是在含有曲马多作为有效成分的制剂中，具有速释部分和缓释部分的固体药物形状，两部分中含有有效成分，进而在速释部分含有部分 α 化淀粉和赋形剂作为添加剂。该制剂的特征在于，显示如下那样的极为迅速的初始溶出行为：当在根据日本药典中的一般试验法中的溶出试验法的第 2 法（桨法）的溶

出试验中，在液温 37℃、使用 900mL 试验液，以每分钟 50 转进行溶出试验时，有效成分从该固体药物制剂的溶出率在 15 分钟后为 30 ～ 50 重量%，1 小时后为 40 ～ 60 重量%，2 小时后为 50 ～ 70 重量%，4 小时后为 60 ～ 80 重量%，6 小时后为 70 ～ 90 重量%，特别是在 10 分钟后为 30 重量%以上。进而，因为即使在 6 小时以后，有效成分的溶出也继续，可以在保持血药浓度的状态下再次给药，所以在制成 1 日 2 次给药的制剂时是有利的。

[0038] 本发明固体药物制剂含有曲马多作为有效成分，但也可以是其可药用盐。曲马多，是被定位于以癌性疼痛等为适应症的强效麻醉性镇痛药与以头痛、关节痛等轻度疼痛为适应症的非类固醇性消炎镇痛药 (NSAID) 之间的非麻药性的合成镇痛药，作为比吗啡等强阿片对呼吸、循环、消化系统的副作用频率低，不容易出现抗性、身体依赖、使用过度等的药物，具有医疗上的有用性。在曲马多中，只要是可药用的酸加成盐，就可以使用，没有特别限制，可以列举例如，盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、氢氟酸盐、氢溴酸盐等无机酸盐，及乙酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、萘磺酸盐、樟脑磺酸盐等有机酸盐。特别优选的是，作为镇痛药被市售并被广泛用于临床的曲马多的盐酸盐（盐酸曲马多）。另外，在可以被认为是本发明固体药物制剂的有效成分的曲马多中也包括曲马多的立体异构体、水合物、溶剂合物。

[0039] 对于本发明固体药物制剂中的曲马多的配合量，没有特别限制，可以根据片剂的大小等适当选择，例如在盐酸曲马多的情况下，通常相对于 100 重量%药物固体制剂的速释部分为 10 ～ 70 重量%，优选为 10 ～ 65 重量%，更优选为 10 ～ 55 重量%。这是因为，如果配合量过少，有时为了获得充分的药效就会产生将片剂大型化的必要，如果过多，有时其它添加剂的配合量就会受到限制而产生制剂设计上的不便。此外，本发明固体药物制剂具有速释部分和缓释部分，由这两层形成的双层锭片是优选的实施方式，但也可以进一步适当追加其它的层。对于在速释部分和缓释部分分别含有的药效成分的质量比，并没有特别限制，在盐酸曲马多的情况下，使速释部分 :缓释部分＝ 1:1 ～ 1:5 那样配合是合适的。

[0040] 本发明固体药物制剂的特征是，稳定具有在曲马多的初始溶出中 pH 值依赖性小的迅速释放特性，因为这也是速释部分的组成的特征，所以以下对于在速释部分所使用的添加剂进行详述。

[0041] 作为本发明固体药物制剂的速释部分的添加剂使用的部分 α 化淀粉，是将玉米淀粉与水共同在常压下或加压下加热，将淀粉粒部分 α 化的产物干燥的产物，可以使用“药物添加物标准 2003“（日本药物添加物协会编，药事日报社发行）所列出的物质，能够作为市售品获得。在本发明中，部分 α 化淀粉以如下量含有是适宜的，即相对于 100 重量%固体药物制剂的速释部分，含有约 15 ～ 45 重量%，优选为 20 ～ 40 重量%，特别优选为 20 ～ 35 重量%。特别是在 10%左右的使用量时，因为在速释部分中混入了缓释部分成分的情况下，溶出速度变得容易降低，所以不优选。

[0042] 作为本发明固体药物制剂的速释部分的添加剂使用的赋形剂，可以使用乳糖、结晶纤维素、D- 甘露醇、磷酸氢钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉以及它们的组合，但特别优选的是单独使用结晶纤维素或使用乳糖与结晶纤维素的组合。乳糖是二糖的一种，在多种食品、药物等中作为添加剂使用，能够作为市售品获得，可以使用日本药典（第十四修正）所列出的物质。另外，结晶纤维素是将从纤维性植物中作为浆得到的 α - 纤维素用酸部分解聚并进行纯化的产物，能够作为市售品获得，可以使用日本药典（第十四修正）所列出的物质。在

本发明中，使用结晶纤维素作为赋形剂的情况下，适宜的是相对于 100 重量％固体药物制剂的速释部分，含有约 8 ～ 74 重量％，优选为 8 ～ 64 重量％，更优选为 7 ～ 30 重量％。使用乳糖与结晶纤维素的组合作为赋形剂的情况下，适宜的是相对于 100 重量％固体药物制剂，分别含有约 5 ～ 50 重量％和约 3 ～ 25 重量％，优选分别是 5 ～ 45 重量％和 3 ～ 20 重量％，更优选分别是 5 ～ 20 重量％和 2 ～ 10 重量％。

[0043] 如果在本发明药物固体制剂的速释部分中，除了上述成分之外，还配合粘合剂，则在提高物理性品质上就更为适宜。即，作为本发明的固体药物制剂的剂型优选片剂，作为片剂的适度的强度是必要的，但仅仅使用作为用于发挥本发明效果的添加剂的部分 α 化淀粉和赋形剂，有时在硬度方面不充分，或者发生磨损、顶裂 (capping)（片剂破裂为透镜状的现象）。所以，通过添加粘合剂，能够调制硬度更理想的制剂。另外，伴随硬度的改善，对于将片剂包衣时出现的磨损、破裂、碎片也能够改善，因此本发明的固体药物制剂也可制成包衣片。为了使速释部分的迅速释放成为可能，有必要制成立刻崩解那样的硬度在某种程度上较低的制剂，但是本发明固体药物制剂的速释部分，是兼有迅速的释放特性和充分的硬度的极为有用的制剂组合物。在本发明固体药物制剂的速释部分使用的粘合剂，可以使用羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、普鲁兰多糖等，特别优选的是羟丙基纤维素。对于羟丙基纤维素的配合量，没有特别限制，通常如果相对于 100 重量％固体药物制剂的速释部分，使用约 0.5 ～ 3 重量％，优选为 0.5 ～ 2 重量％，就可以得到所需的硬度。

[0044] 本发明药物固体制剂的速释部分，除了上述之外，只要不妨碍发明的效果，也可以含有在一般制剂的制造中使用的各种添加剂。作为这样的添加剂，可以列举例如，除了上述示例了的之外的赋形剂和粘合剂，还有崩解剂、矫味剂、发泡剂、香料、润滑剂、着色剂等，可以根据目的适当添加。

[0045] 本发明药物固体制剂的缓释部分可以使用通常的缓释性基剂来制作，例如可以使用与水接触形成水凝胶而能够控制药物成分的释放的凝胶形成物质等。作为优选的凝胶形成物质，可以列举，羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等纤维素衍生物、羧乙烯基聚合物等，进而可以适当添加硬脂酸镁等润滑剂等制作本发明药物固体制剂的缓释部分。另外，在该缓释部分中与上述速释部分一样，可以根据目的适当添加在一般制剂的制造中使用的各种添加剂，例如崩解剂、粘合剂、矫味剂、发泡剂、香料、润滑剂、着色剂等。

[0046] 如上所述的具有速释部分和缓释部分的本发明药物固体制剂，可以根据需要实施包衣。根据药效成分的种类，也有时为了掩盖苦味或刺激性、将主药稳定化等，优选进行包衣，另外通过包衣，不易发生片剂的损伤、磨损，运输、包装方便。如上述那样，因为本发明药物固体制剂的速释部分，由于其本身具有优选的释放特性，所以为了缓释化的特殊包衣有可能妨碍该释放特性，因此在本发明中优选实施通常的速溶性薄膜包衣。

[0047] 实施例

[0048] 下面列举实施例具体地说明本发明，但本发明不受这些实施例的任何限制。

[0049] 实施例和比较例 :片剂的调制方法

[0050] 对于用本发明固体药物制剂的处方调制的实施例，和用与本发明添加剂不同的处方调制的比较例的制剂（参见特开 2006-96729 号公报），在表 1 中出示了每 1 片含有的各个成分的配合量。按照下述调制方法制造了具有表 1 所示组成的实施例（盐酸曲马多含量

为100、75、50mg/片）和比较例（盐酸曲马多含量为100mg/片）的各盐酸曲马多双层锭片。

[0051] ［表1］

[0052]

处方(mg/片剂)		实施例			比较例
		100mg片	75mg片	50mg片	100gm片
速释部分	盐酸曲马多	35.0	26.25	17.5	35.0
	部分α化淀粉	21.0	17.5	14.0	-
	乳糖	9.0	17.65	26.2	-
	结晶纤维素	3.9	7.5	11.2	4.0
	羟丙基纤维素	0.7	0.7	0.7	-
	交联聚维酮	-	-	-	14.0
	赤藻糖醇	-	-	-	12.3
	合成硅酸铝	-	-	-	4.0
	硬脂酸镁	0.4	0.4	0.4	0.7
	小计	70.0	70.0	70.0	70.0
缓释部分	盐酸曲马多	65.0	48.75	32.5	65.0
	乳糖	0.0	18.25	36.5	0.0
	羟丙基纤维素	120.0	120.0	120.0	133.0
	羧乙烯基聚合物	27.0	27.0	27.0	25.0
	羧甲基纤维素钠	6.0	4.0	2.0	5.0
	硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0
	小计	220.0	220.0	220.0	230.0
合计		290.0	290.0	290.0	300.0

[0053] ［实施例1］

[0054] 将2450g盐酸曲马多、630g乳糖、273g结晶纤维素、1470g部分α化淀粉混合、粉碎后的产物，用在纯化水中溶解了49g羟丙基纤维素的液体进行造粒。在该造粒颗粒中加入28g硬脂酸镁混合，制成速释部分颗粒。另一方面，将1625g盐酸曲马多、3000g羟丙基纤维素、150g羧甲基纤维素钠混合、粉碎后的产物，用纯化水进行造粒。在该造粒颗粒中加入675g羧乙烯基聚合物混合，然后再加入50g硬脂酸镁混合，制成缓释部分颗粒。将这样获得的速释部分颗粒与缓释部分颗粒压片，得到了每1片的盐酸曲马多为100mg的曲马多双层锭片。另外，对于每1片的盐酸曲马多为75mg和50mg的制剂，除了在制造上述的缓释部分时，在盐酸曲马多、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠中再加入乳糖混合这点以外，与上述同样地进行了制造。

[0055] ［比较例］

[0056] 将350g盐酸曲马多、123g赤藻糖醇、40g结晶纤维素、40g合成硅酸铝混合、粉碎后的产物，用纯化水进行造粒。在该造粒颗粒中加入140g交联聚维酮混合，然后再加入7g硬脂酸镁混合，制成速释部分颗粒。另一方面，对于缓释部分颗粒，基于如表1所示的配合量与上述实施例同样地进行制造，将得到的速释部分颗粒与缓释部分颗粒用连续压片机压片，得到了盐酸曲马多双层锭片。

[0057] 试验例（1）：溶出试验

[0058] 对于在上述实施例和比较例中分别制造的盐酸曲马多双层锭片（盐酸曲马多含量100mg/片），用依据日本药典（以下简称为日局）•一般试验法•溶出试验法的第2法（桨法）进行了溶出试验。另外，试验液使用了日局一般试验法•崩解试验法第1液（pH1.2）、水、乙酸－乙酸钠缓冲液（0.05mol/L，pH4.0）以及日局试药•试液的2倍稀释磷酸盐缓冲液（pH6.8）。

[0059] 在保持在液温37±0.5℃的各试液900mL中，取1个试验用片剂，以每分钟50转开始溶出试验，然后每隔规定时间采集5ml溶出液，用孔径0.45μm的膜过滤器过滤，制成了样品溶液。对于5μL样品溶液，用高速液相色谱（HPLC）测定了曲马多的溶出量。HPLC在下述条件下实施：检测器［紫外吸收分光光度计（测定波长：271nm）］、柱［ODS（长度约15cm× 内径约4mm）、柱温度［约40℃］、流动相［0.05％三氟乙酸／乙腈（75:25）］、流量［0.1mL/分钟］。

[0060] 将使用了在实施例中制造的片剂（盐酸曲马多含量100mg/片）的溶出试验的至溶出后30分钟的结果的一例以图1的曲线图表示，将使用了在比较例中制造的片剂的溶出试验的至溶出后30分钟的结果的一例以图2的曲线图表示。进而，将使用了在实施例中制造的该片剂的溶出试验的至溶出后12小时的结果的一例示于图3的曲线图和表2。

[0061] 另外，假定在以叠层用连续压片机制造时在速释部分混入了缓释部分成分的情况，确认了该混入产生的对于初始溶出行为的影响。即，用在表1所示的配合量的实施例（盐酸曲马多含量100mg/片）和比较例的速释部分再添加1重量％缓释颗粒的速释部分颗粒，以单冲压片机制造双层锭片，实施了溶出试验。对于在实施例和比较例的速释部分添加了1重量％缓释颗粒的片剂，将至溶出后30分钟的结果的一例分别以图4和图5的曲线图表示。

[0062] ［表2］

[0063]

		溶出率(%)			
		试验液			
		水	pH1.2	pH4.0	pH6.8
溶出时间（小时）	0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0.25	41.2	43.3	40.4	40.2
	0.5	44.7	47.4	44.7	43.8
	1	50.8	53.1	50.0	49.0
	1.5	55.3	57.4	53.9	52.9
	2	58.5	61.4	57.6	55.8
	3	65.1	67.6	63.4	61.3
	4	69.9	73.1	68.3	65.7
	5	74.1	77.5	72.3	69.8
	6	77.8	81.3	76.0	73.1
	8	83.1	87.6	81.5	78.9
	10	86.7	92.0	85.7	83.4
	12	88.7	95.6	88.9	87.1

[0064] 试验例（2）：硬度和磨损度试验

[0065] 对于按照表1所示的本发明固体药物制剂的处方在实施例中制造的片剂和从该处方中除去羟丙基纤维素同样地制造的片剂，依据日局制剂总则•片剂的项进行了硬度试

验和磨损度试验。即，对于硬度试验，在片剂上施加压力而测定了片剂被破坏时的压力。另外，对于磨损度试验，精确地称量约 6.5g 片剂 (a)，放入磨损度试验器的转鼓中，以每分钟 25 转使之旋转 10 分钟，精确地称量取出的片剂的质量 (b)，根据下式计算出磨损度。将两试验的结果的一例示于表 3。

[0066] 磨损度 (%) = ((a)-(b))/(a)×100

[0067] [表 3]

[0068]

	硬度(kg)			磨损度(%)		
	100mg 片	75mg 片	50mg 片	100mg 片	75mg 片	50mg 片
不添加羟丙基纤维素	6.0	7.1	8.0	0.33	0.27	0.26
添加有羟丙基纤维素	8.0	9.2	9.3	0.24	0.17	0.15

[0069] 正如上述试验的结果所表明的那样，在本发明固体药物制剂中，根据日本药典中的一般试验法中的溶出试验法的第 2 法 (桨法)，用液温 37℃的 900mL 试验液，以每分钟 50 转进行了溶出试验，结果显示，如表 2 所示，在各试验液中盐酸曲马多在 15 分钟后释放约为 40 重量%，1 小时后释放约为 50 重量%，2 小时后释放约为 60 重量%，4 小时后释放约为 70 重量%，6 小时后释放约为 80 重量%，显示出本发明固体药物制剂具有迅速并持续的好的释放特性。所以，本发明的固体药物制剂，是使在使用各试验液的上述溶出试验中，盐酸曲马多可如下释放的制剂，在 15 分钟后释放 30 ～ 50 重量%，1 小时后释放 40 ～ 60 重量%，2 小时后释放 50 ～ 70 重量%，4 小时后释放 60 ～ 80 重量%，6 小时后释放 70 ～ 90 重量%，优选在 15 分钟后释放 35 ～ 45 重量%，1 小时后释放 45 ～ 55 重量%，2 小时后释放 55 ～ 65 重量%，4 小时后释放 65 ～ 80 重量%，6 小时后释放 70 ～ 85 重量%。

[0070] 另外，本发明固体药物制剂，通过使用部分 α 化淀粉、结晶纤维素、乳糖和羟丙基纤维素作为在速释部分中的添加剂，如图 1 和图 4 所示，在以叠层用连续压片机进行制造的情况下，即使万一在速释部分中混入了缓释部分成分，也与单冲压片机产生的压片品同样地在 pH 值不同的各种溶出液中显示优异的初始溶出行为，作为有效成分的曲马多迅速释放，并可以使其长时间稳定地持续释放。进而，本制剂在强度上也具有充分的硬度，包衣时不发生片剂的磨损、破裂、碎片等。

[0071] 与此相对，比较例的制剂是由使用了赤藻糖醇和交联聚维酮为主要添加剂的速释部分形成的，如图 2 和图 5 所示，在以连续压片机进行制造的情况下，得到了根据溶液的 pH 值初始的溶出行为不同的结果。另外，与以单冲压片机制造的情况比较，结果是造成了初始溶出显著延迟。该比较例的制剂，尽管在以单冲压片机制作的情况下即使溶出液的 pH 值不同也显示迅速且同等的初始溶出行为，但以连续压片机压片时上述缺点变得明显。本发明人进行了各种研究，结果认为，该缺点是由于缓释部分在连续压片机的内部附着、残留，导致在速释部分混入了缓释部分成分而产生的。但是，在本发明固体药物制剂中，正如显示假定在速释部分混入了缓释部分成分的情况的初始溶出行为的图 4 与比较例的图 5 相比较可以明确的那样，确认了不受缓释部分成分混入的影响。

[0072] [实施例 2] 赋形剂的研究

[0073] 调制了使用乳糖和结晶纤维素作为赋形剂的处方 A 与只使用结晶纤维素作为赋形剂的处方 B 的 100mg 片用的速释部分。每 1 片的各含有成分的配合量示于表 4。按照下

述调制方法制造了具有表 4 所示组成的盐酸曲马多含量 100mg/ 片的片剂。

[0074] [表 4]

[0075]

速释部分	1 片中(mg)	
	处方 A	处方 B
盐酸曲马多	35.0	35.0
α化淀粉	21.0	21.0
乳糖	9.3	-
结晶纤维素	4.0	13.3
硬脂酸镁	0.7	0.7
合计	70.0	70.0

[0076] 将 350g 盐酸曲马多、133g 赋形剂 (处方 A :93g 乳糖和 40g 结晶纤维素,处方 B : 133g 结晶纤维素)、210g 部分 α 化淀粉混合、粉碎得到的产物,用纯化水进行造粒。在该造粒颗粒中加入 7g 硬脂酸镁混合,制成速释部分颗粒。

[0077] 与试验例 (1) 同样地,调制在处方 A、B 中分别添加了和未添加 1 重量%缓释性颗粒的速释部分颗粒,将这些速释部分颗粒与上述表 1 记载的缓释部分颗粒压片,得到了每 1 片中盐酸曲马多为 100mg 的曲马多双层锭片。

[0078] 试验例 (3) :溶出试验

[0079] 通过与试验例 (1) 同样的操作进行溶出试验。

[0080] 将使用了使用处方 A 的片剂 (盐酸曲马多含量 100mg/ 片) 的溶出试验的至溶出后 30 分钟的结果的一例以图 6 的曲线图表示,将使用了添加 1 重量%缓释颗粒的处方 A 的片剂 (盐酸曲马多含量 100mg/ 片) 的溶出试验的至溶出后 30 分钟的结果的一例以图 7 的曲线图表示,将使用了使用处方 B 的片剂 (盐酸曲马多含量 100mg/ 片) 的溶出试验的至溶出后 30 分钟的结果的一例以图 8 的曲线图表示,以及将使用了添加 1 重量%缓释颗粒的处方 B 的片剂 (盐酸曲马多含量 100mg/ 片) 的溶出试验的至溶出后 30 分钟的结果的一例以图 9 的曲线图表示。

[0081] 试验例 (4) :硬度和磨损度试验

[0082] 使用处方 A、B 制造速释单层锭片 (9mmφ13R250,290mg/ 片约 10KN),与试验例 (2) 同样地进行各自的硬度和磨损度试验。结果示于表 5。

[0083] [表 5]

[0084]

	硬度 (kg) (100mg 片用)	磨损度 (%) (100mg 片用)
处方 A	12.3	0.29
处方 B	14.5	0.15

[0085] 按照从图 6 和图 8 的比较判断可知,使用作为赋形剂只使用结晶纤维素的处方 B 制造的片剂,与使用作为赋形剂使用乳糖和结晶纤维素的处方 A 制造的片剂同样地,显示优异的 pH 值非依赖性的初始溶出行为。进而,从图 7 和图 9 的比较判断可知,可以判断,使用作为赋形剂只使用结晶纤维素的处方 B 制造的片剂,与使用作为赋形剂使用乳糖和结晶纤维素的处方 A 制造的片剂同样地,在以叠层用连续压片机制造的情况下,即使万一在速释部分混入了缓释部分成分,也与单冲压片机产生的压片品同样地在 pH 值不同的各种溶

出液中显示优异的初始溶出行为，作为有效成分的曲马多迅速释放，并可以使其长时间稳定地持续释放。使用了作为赋形剂使用乳糖和结晶纤维素的处方 A 的制剂具有即使是在添加了 1 重量％缓释颗粒的情况下，在溶出初始的 5 分钟后的溶出率也不降低这样的特征。进而，使用了作为赋形剂只使用结晶纤维素的处方 B 的制剂在强度上也具有充分的硬度，包衣时不发生片剂的磨损、破裂、碎片等。

[0086] 工业可利用性

[0087] 如上所述，作为本发明固体药物制剂的含有盐酸曲马多的双层固体药物制剂，是用于迅速的缓和疼痛，服用后迅速达到有效血药浓度，在其后可以长时间持续药效的长效制剂，因为在初始溶出中具有 pH 值依赖性小的迅速释放特性，所以作为能够不受消化道内的 pH 值的变化、差异影响地获得稳定的血药浓度的长效制剂有用性非常高。一般来说像曲马多那样的中枢性镇痛剂在血药浓度的低浓度区域和高浓度区域容易出现副作用，暗示了药效区域位于这之间。即，可以说，尽量迅速地达到表达效果的曲马多的血药浓度，副作用小地有效治疗才成为可能。本发明制剂在溶出试验中显示 10 分钟后为 30 重量％以上这样的极为迅速的初始溶出行为，是使迅速达到优选的曲马多血药浓度成为可能的制剂，可以进行副作用小且有效的治疗。另外，本发明制剂，作为即使发生了由于多层锭片的压片方法的不同而在速释部分多少混入缓释部分成分的状况，也显示稳定的 pH 值非依赖性的迅速初始溶出行为，进而在将片剂包衣时不发生磨损、破裂、碎片等的具有充分硬度的制剂是实用的。

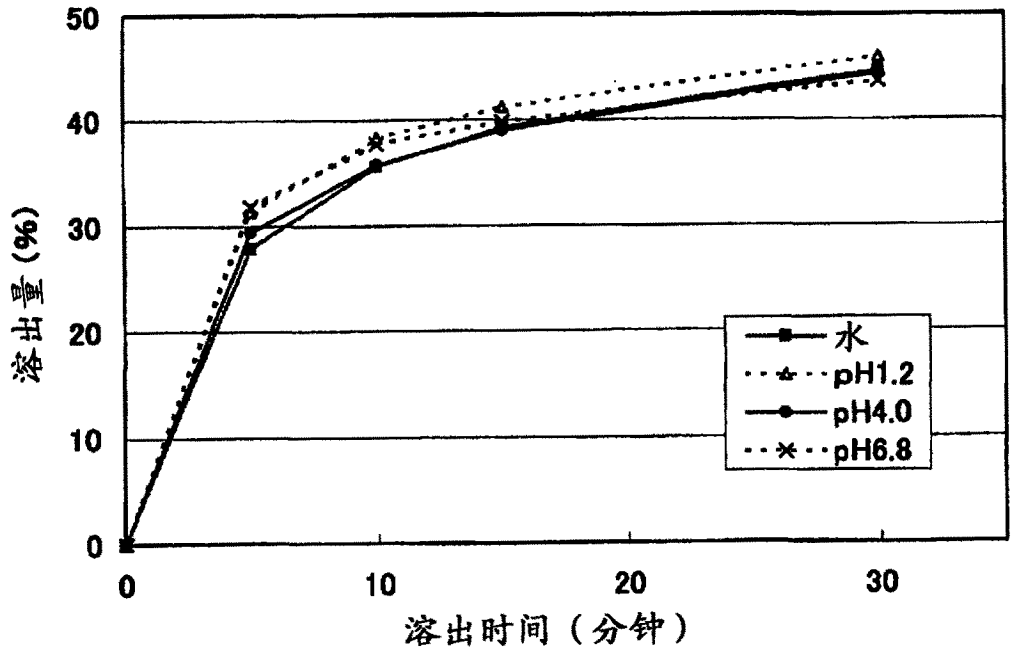

50
40
30
20
10
0
溶出量(%)
0
10
20
30
溶出时间（分钟）
水
pH1.2
pH4.0
pH6.8

图 1

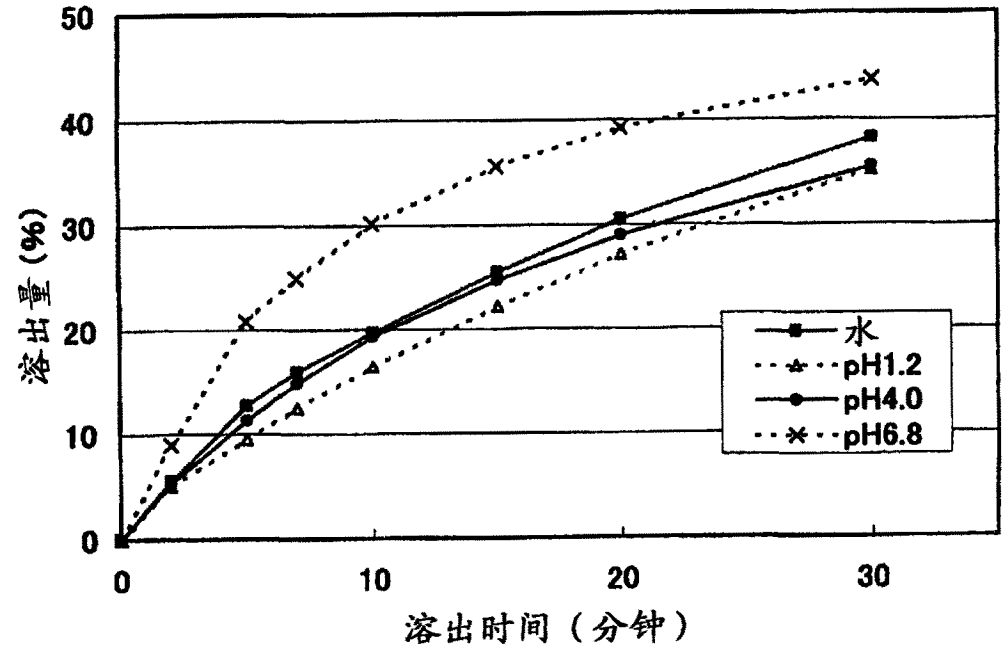

50
40
30
20
10
0
溶出量(%)
0
10
20
30
溶出时间（分钟）
水
pH1.2
pH4.0
pH6.8

图 2

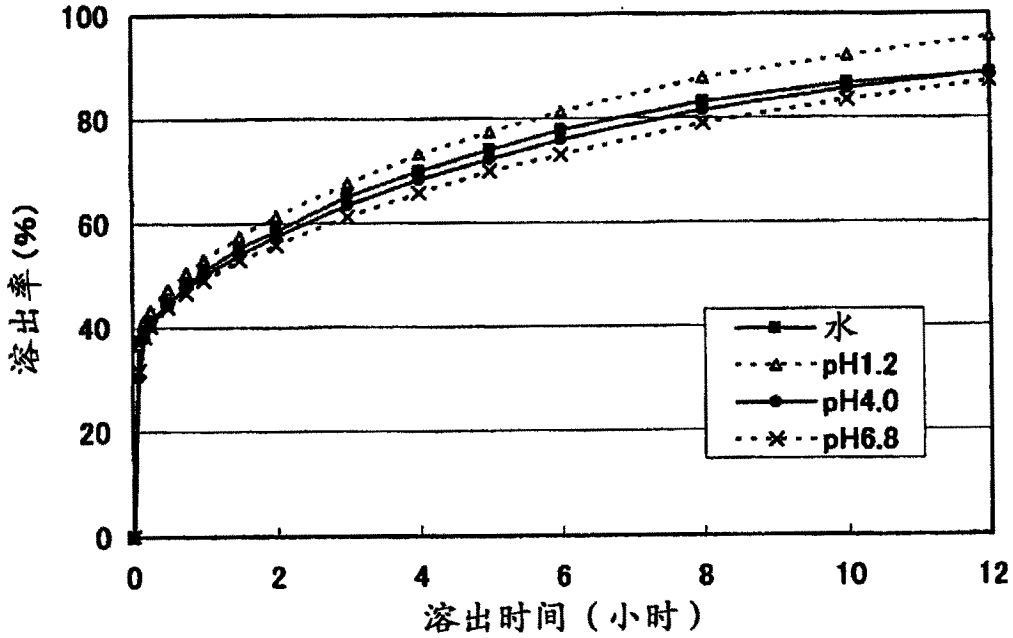

100
80
60
40
20
0
溶出率(%)
0
2
4
6
8
10
12
溶出时间（小时）
水
pH1.2
pH4.0
pH6.8

图 3

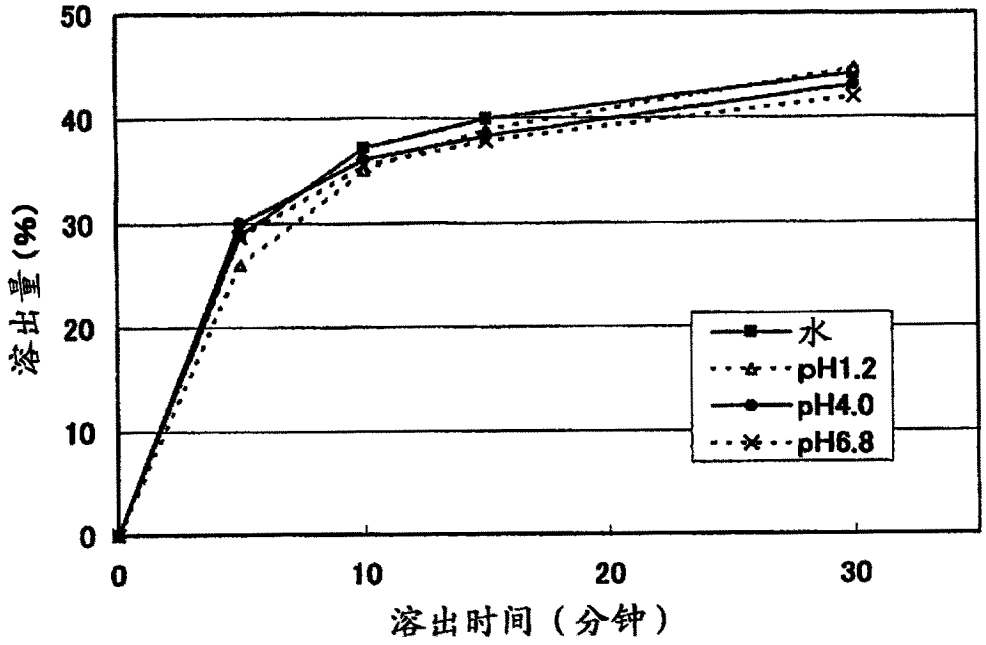

50
40
30
20
10
0
溶出量(%)
0
10
20
30
溶出时间（分钟）
水
pH1.2
pH4.0
pH6.8

图 4

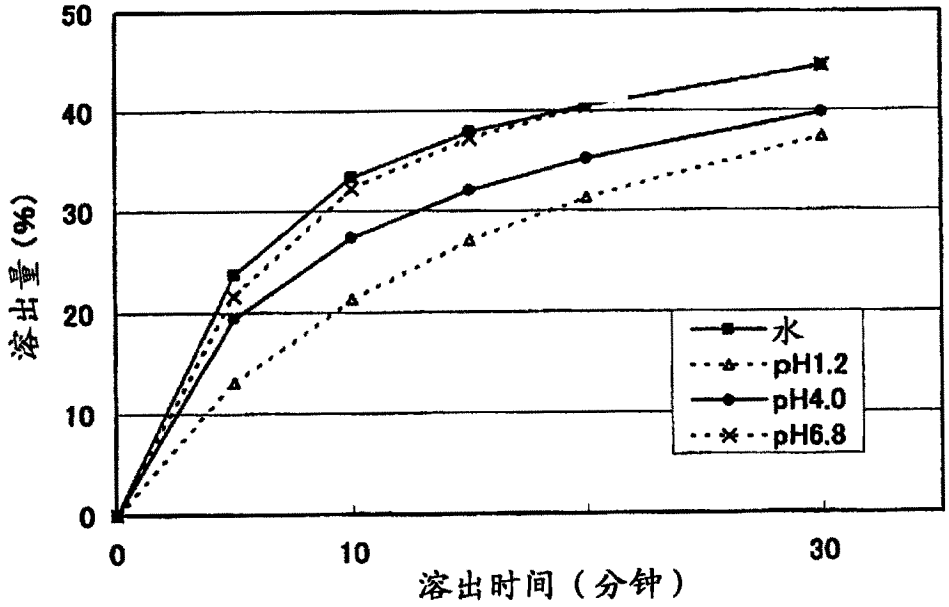

50
40
30
20
10
0
溶出量(%)
0
10
30
溶出时间（分钟）
水
pH1.2
pH4.0
pH6.8

图 5

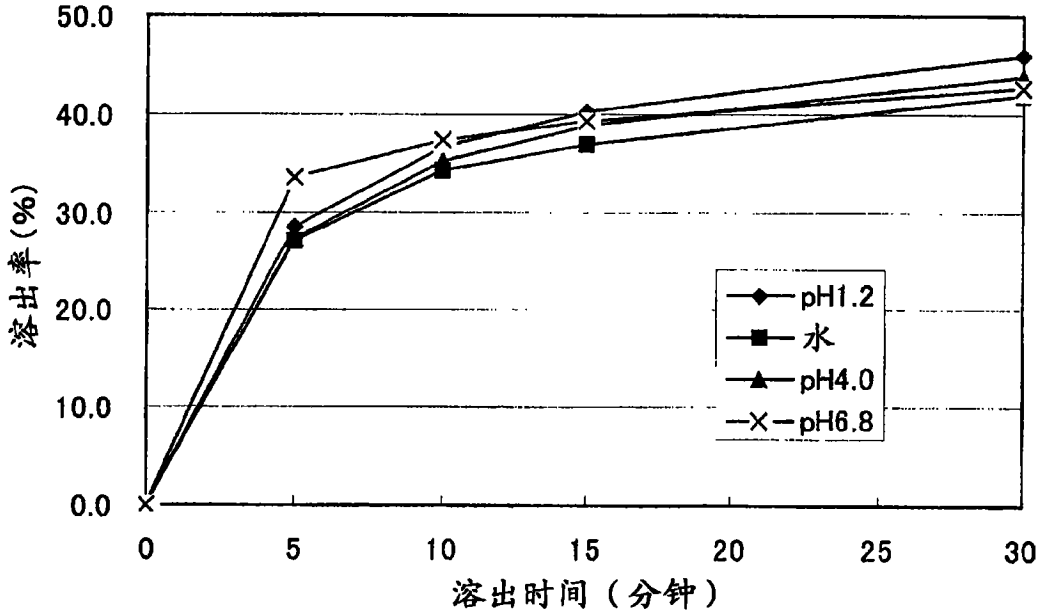

50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
溶出率(%)
0
5
10
15
20
25
30
溶出时间（分钟）
pH1.2
水
pH4.0
pH6.8

图 6

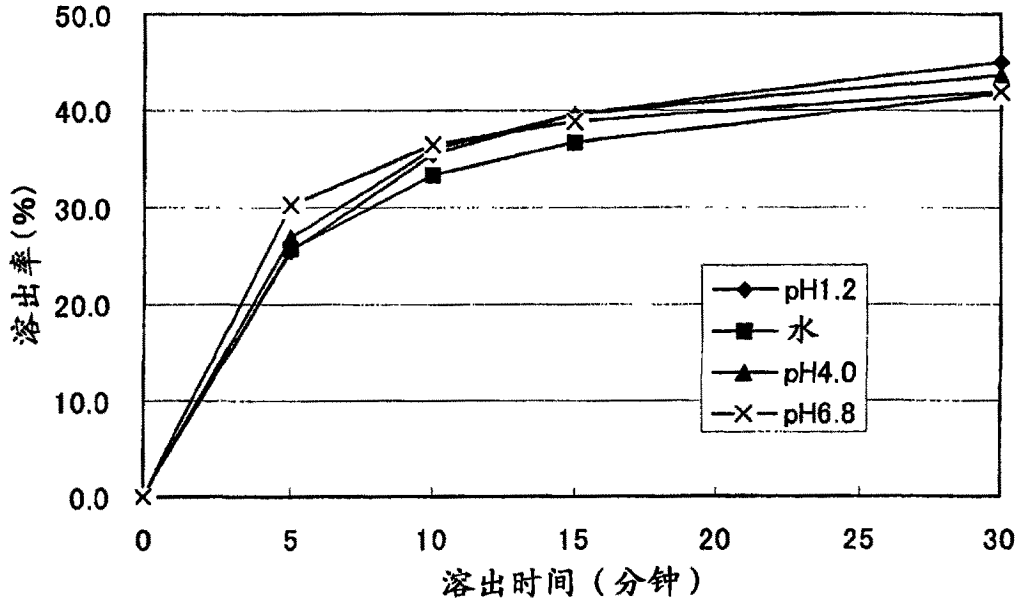

50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
溶出率（%）
0
5
10
15
20
25
30
溶出时间（分钟）
pH1.2
水
pH4.0
pH6.8

图 7

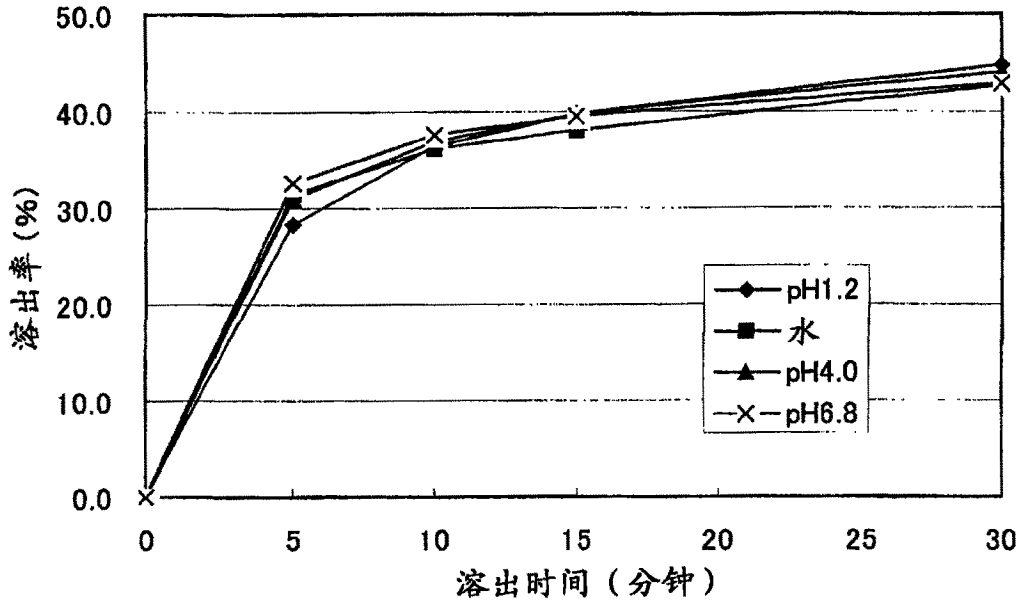

50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
溶出率（%）
0
5
10
15
20
25
30
溶出时间（分钟）
pH1.2
水
pH4.0
pH6.8

图 8

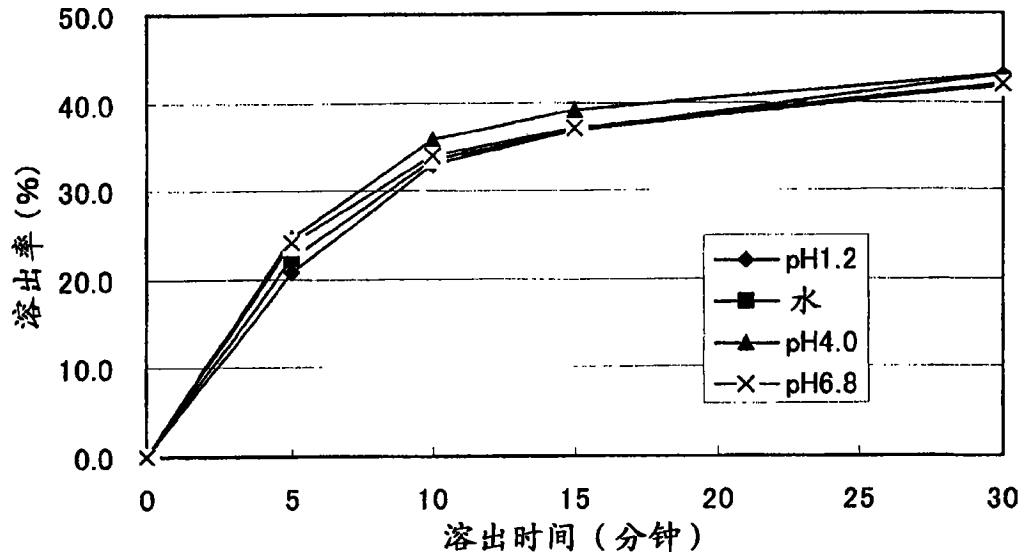

50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
溶出率（%）
0
5
10
15
20
25
30
溶出时间（分钟）
pH1.2
水
pH4.0
pH6.8

图 9