

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/22

A61K 9/20

A61K 31/366

A61P 3/06



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99812081.2

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1196481C

[22] 申请日 1999.10.12 [21] 申请号 99812081.2

[30] 优先权

[32] 1998.10.14 [33] US [31] 09/172,491

[86] 国际申请 PCT/EP1999/007627 1999.10.12

[87] 国际公布 WO2000/021525 英 2000.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.13

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·沙赫 A·P·帕特尔

R·T·萨德瑞

审查员 王晶晶

[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 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 6 页

[54] 发明名称 缓释药物组合物和释放药理学活性试剂的方法

[57] 摘要

本发明涉及固体缓释口服剂型的药物组合物，该组合物含有治疗量的药理学活性试剂、羟丙基甲基纤维素和非离子型亲水性聚合物，该聚合物选自自由数均分子量为 90000 至 1300000 的羟乙基纤维素、数均分子量为 370000 至 1500000 的羟丙基纤维素和数均分子量为 100000 至 500000 的聚(氧化乙烯)组成的组。

ISSN 1000-4274

- 1、避免突发效应的缓释药物组合物，其包含：
 氟伐他汀或其药学上可接受的盐；
 羟丙基甲基纤维素；和
 非离子型亲水性聚合物，所述聚合物选自由数均分子量为 90000 至 1300000 的羟乙基纤维素和数均分子量为 370000 至 1500000 的羟丙基纤维素组成的组。
- 2、权利要求 1 的药物组合物，其中该非离子型亲水性聚合物选自由数均分子量为 1000000 至 1300000 的羟乙基纤维素和数均分子量为 850000 至 1500000 的羟丙基纤维素组成的组。
- 3、权利要求 1 的药物组合物，其中该非离子型亲水性聚合物是数均分子量为 1150000 的羟丙基纤维素。
- 4、权利要求 1 的药物组合物，包含 5 至 50 重量百分比的氟伐他汀或其药学上可接受的盐，以所述组合物的总重量计。
- 5、权利要求 1 的药物组合物，包含 20 至 40 重量百分比的氟伐他汀或其药学上可接受的盐，以所述组合物的总重量计。
- 6、权利要求 1 的药物组合物，包含 15 至 50 重量百分比的所述羟丙基甲基纤维素，以所述组合物的总重量计。
- 7、权利要求 1 的药物组合物，包含 20 至 40 重量百分比的所述羟丙基甲基纤维素，以所述组合物的总重量计。
- 8、权利要求 1 的药物组合物，包含 3 至 12 重量百分比的所述非离子型亲水性聚合物，以所述组合物的总重量计。
- 9、权利要求 1 的药物组合物，包含 4 至 7 重量百分比的所述非离子型亲水性聚合物，以所述组合物的总重量计。
- 10、权利要求 1 的药物组合物，其中所述羟丙基甲基纤维素与所述非离子型亲水性聚合物的重量比为 10:1 至 3:1。
- 11、权利要求 1 的药物组合物，其中所述羟丙基甲基纤维素与所述非离子型亲水性聚合物的重量比为 7:1 至 5:1。

12、权利要求 1 中的药物组合物用于制备在哺乳动物内释放药理学活性试剂的药物的用途，所述组合物包含：

氟伐他汀或其药学上可接受的盐；

羟丙基甲基纤维素；和

非离子型亲水性聚合物，选自数均分子量为 90000 至 1300000 的羟乙基纤维素和数均分子量为 370000 至 1500000 的羟丙基纤维素组成的组。

13、权利要求 12 的用途，其中该非离子型亲水性聚合物选自数均分子量为 1000000 至 1300000 的羟乙基纤维素和数均分子量为 850000 至 1500000 的羟丙基纤维素组成的组。

14、权利要求 12 的用途，其中该非离子型亲水性聚合物是数均分子量为 1150000 的羟丙基纤维素。

15、权利要求 12 的用途，其中所述药物组合物包含 5 至 50 重量百分比的氟伐他汀或其药学上可接受的盐，以所述组合物的总重量计。

16、权利要求 12 的用途，其中所述药物组合物包含 15 至 50 重量百分比的所述羟丙基甲基纤维素，以所述组合物的总重量计。

17、权利要求 12 的用途，其中所述药物组合物包含 3 至 12 重量百分比的所述非离子型亲水性聚合物，以所述组合物的总重量计。

缓释药物组合物和释放药理学活性试剂的方法

发明领域

本发明涉及缓释口服剂型的药物组合物。

发明背景

因大量原因而采用常规的缓释口服剂型的药物组合物。这样的组合物提供药理学活性试剂的长时间释放,与非缓释的或立即释放的组合物相反,后者中的所有药理学活性试剂都在摄取组合物之后立即在短时间内释放。因为这种立即释放导致在患者系统内达到活性试剂峰浓度之后浓度降低至治疗有效水平以下,所以非缓释组合物通常分若干单独的剂型全天给药。常规的缓释组合物因此提供了优于非缓释组合物的优点,即提供了减少在给定时间阶段内所需给药次数的能力,例如变多次给药为单次给药,改善了患者的顺应性,提供了长时间更恒定的活性试剂血液浓度。

尽管缓释组合物通常允许活性试剂的所需剂量在所需释放阶段内单次给药,例如单次每日剂量,不过这样的组合物仍可能表现出显著数量活性试剂的过早释放。基于多种原因,药理学活性试剂的这种过早释放或“爆发”能够降低所释放的活性试剂的总体治疗效率。当活性试剂释放所针对的器官以恒定速率处理该活性试剂时,就会发生这样的问题。因此,过早释放导致活性试剂的量超过器官在给定时间内所能够处理的量,也就是说器官被活性试剂“淹没”。大量活性试剂可能因此通过器官而未被处理,基本上浪费在用户系统内,没有提供治疗效果。

美国专利 5376383 在实施例 8 中教导了一种基质释放系统,其中含有治疗剂洛伐他汀、羟丙基纤维素(KLUCEL®LF)和羟丙基甲基纤维素(METHOCEL®E5 和 METHOCEL®K15M)。按照厂商的介绍,KLUCEL®LF 的分子量范围约为 95000。在如此低的分子量下,不知道 KLUCEL®LF 是否对基质释放系统的释放情况有什么影响。关于给药后不久的释放情

况，'383 专利仍然保持沉默。

可取的是研制这样一种组合物，它提供常规的缓释组合物的所有优点，又使显著量活性试剂的过早释放最小化。

附图的简要说明

图 1 描绘组合物在水中的溶解-时间关系，其中组合物中羟丙基甲基纤维素的含量是各不相同的。

图 2 描绘组合物在 pH 4.0 乙酸盐缓冲液中的溶解-时间关系。

图 3 描绘组合物在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶解-时间关系。

图 4 描绘组合物在水中的溶解-时间关系。

图 5 描绘含有羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素两者的组合物的溶解-时间关系，其中该溶解介质是 pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

图 6 描绘含有羟丙基甲基纤维素但是不含羟丙基纤维素的组合物的溶解-时间关系，其中该溶解介质是 pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

发明概述

本发明涉及含有药理学活性试剂、羟丙基甲基纤维素和非离子型亲水性聚合物的药物组合物，该聚合物选自由数均分子量为 90000 至 1300000 的羟乙基纤维素、数均分子量为 370000 至 1500000 的羟丙基纤维素和数均分子量为 100000 至 500000 的聚(氧化乙烯)组成的组。

本发明还涉及在哺乳动物内释放药理学活性试剂的方法，其中该方法包括将作为药物组合物一部分的该药理学活性试剂对该哺乳动物给药，该组合物包括药理学活性试剂、羟丙基甲基纤维素和非离子型亲水性聚合物，该聚合物选自由数均分子量为 90000 至 1300000 的羟乙基纤维素、数均分子量为 370000 至 1500000 的羟丙基纤维素和数均分子量为 100000 至 500000 的聚(氧化乙烯)组成的组。

发明的详细说明

已经惊人地发现，除了羟丙基甲基纤维素（以下称为“HPMC”）以外还含有至少一种非离子型亲水性聚合物的组合物防止药理学活性试剂从该组合物的过早释放。本文所用的“过早释放”是指大量的药理学活性

试剂在组合物摄取后的短时间内释放,例如爆发,使活性试剂转化为生物可利用形式的量超过靶向活性部位所能够有效处理的活性试剂的量。过早释放的活性试剂可能因此通过靶向活性部位而未被处理。结果可能降低了药物组合物的治疗功效。

用在药物组合物中的非离子型亲水性聚合物选自数均分子量为 90000 至 1300000、优选为约 1000000 至约 1300000 的羟乙基纤维素(以下称为“HEC”)、数均分子量为 370000 至 1500000、优选为 850000 至 1500000、更优选为 1000000 至 1200000 的羟丙基纤维素(以下称为“HPC”)和数均分子量为 100000 至 500000、优选为 150000 至 300000、更优选为 200000 的聚(氧化乙烯)(以下称为“PEO”)组成的组。

HEC 聚合物的例子是商业上可从 Hercules Incorporated, Aqualon Division 得到的 NATROSOL®250H 或 NATROSOL®250L。HPC 聚合物的例子也是可从 Hercules Incorporation, Aqualon Division 得到的 KLUCEL®或 KLUCEL®HXF, PEO 聚合物的例子是可从 Union Carbide Corporation 得到的 POLYOX®。制备适用于本文所述组合物的非离子型亲水性聚合物的方法是本领域技术人员已知的。

非离子型亲水性聚合物在药物组合物中的含量范围可以是从约 1 至约 20 重量百分比,优选为约 3 至约 12 重量百分比,更优选为约 4 至约 7 重量百分比。非离子型亲水性聚合物的含量足以防止药学活性试剂的过早释放。

如上所述,本文所述的药物组合物还含有 HPMC,其含量应有效提供药学活性试剂在摄取后的缓释。本文所用的“缓释”是指药学活性试剂经过长时间从剂型中释放,例如超过约六小时。优选地,药物组合物在摄取后前八个小时内释放少于约 80 重量百分比的活性试剂,余量药学活性试剂随后释放。在优选的组合物中,少于约 15 重量百分比的药学活性试剂在摄取后前 0.5 小时内释放,约 10 至约 50 重量百分比的药学活性试剂在摄取后 2 小时内释放,约 40 至约 60 重量百分比的药学活性试剂在摄取后约 6 小时内释放。

药物组合物包含约 15 至约 50 重量百分比的 HPMC，优选为约 20 至约 40 重量百分比的 HPMC，以组合物的总重量计。HPMC 和非离子型亲水性聚合物的重量比优选为 HPMC 比非离子型亲水性聚合物从约 10:1 至约 3:1，更优选为约 7:1 至约 5:1，进而更优选为约 6:1。

一种可用在本文所述药物组合物中的 HPMC 聚合物是商业上可从 Dow Chemical 得到的 METHOCEL®。优选地，HPMC 的羟丙基 (HP) 取代度将高达约 12，也就是说，HPMC 将包含高达约 12% 的 HP 官能度。优选地，HPMC 将包含约 7 至约 12% 的 HP 官能度，更优选为约 7 至约 9% HP。优选地，HPMC 的正常粘度（水中 2.0% HPMC）为约 100 至约 100000cps，数均分子量为约 20000 至约 170000。特别优选的 HPMC 是 METHOCEL®K100LV，它的数均分子量为约 20000 至约 30000。制备这些 HPMC 聚合物的方法是本领域技术人员熟知的。

摄取后，非离子型亲水性聚合物和 HPMC 形成其中含有活性试剂的凝胶基质。药学活性试剂然后从凝胶基质中释放一段时间，从而提供活性试剂的延缓释放，以便实质量的所释放的活性试剂可以在靶向活性部位被有效处理。优选地，凝胶基质具有足够的强度，以防止基质的实质性过早降解。凝胶基质还应当是在一定时间阶段内形成的，可有效防止活性试剂在凝胶基质形成之前过早释放。例如，凝胶基质优选地在组合物摄取之后约 5 分钟内形成，以防止活性试剂在凝胶形成之前爆发。据信，非离子型亲水性聚合物能够增加凝胶形成的速率至可接受的水平。

可以通过本发明给药的典型药学活性试剂包括但不限于：(a) 中枢神经系统 (CNS) 药，例如抗精神病药、抗惊厥剂（包括卡马西平和奥卡西平）、抗抑郁药、抗癫痫药、抗焦虑药和安眠药；(b) 心血管药，例如抗心律失常药、降血脂药、抗心绞痛药、抗凝血剂、抗高血压药、抗血小板剂、利尿剂和电解质 (Ca, K, Mg)；和 (c) 消炎药、平喘药、抗关节炎药、口服降血糖药和芳香酶抑制剂；等等。

可被释放的药学活性试剂不加限制地包括无机和有机化合物，包括作用于下列部位的药物：外周神经、肾上腺素能受体、胆碱能受体、神经系统、骨骼肌、心血管、平滑肌、血液循环系统、突触部位、神经效

应器接合部位、内分泌与激素系统、免疫系统、生殖系统、骨骼系统、营养与排泄系统、激素与组胺抑制系统。可以使用作用于中枢神经系统的那些物质，例如抗抑郁药，包括阿米夫胺、阿米替林、阿拉丙酯、普罗替林、多塞平、丙米嗪(imiprimine)、曲唑酮(trazodine)、paprotiline、齐美利定、氟伏沙明；抗精神病-神经抑制剂，例如氟丙嗪、氟哌啶醇、硫利达嗪、三氟拉嗪、MK-0212、瑞莫必利；抗惊厥剂，例如卡马西平、奥卡西平、苯妥英、苯巴比妥；镇静-安眠剂，例如三唑仑、氯氮革、替马西泮、chlorazepate、阿普唑仑、地西泮、氟西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、羟嗪、普拉西泮、甲丙氯酯、布他比妥、奥芬那君、氯唑沙宗、环苯扎林；抗震颤麻痹药，例如苯托品、卡比多巴、左旋多巴、L647339；镇痛药，例如对乙酰氨基酚、羟考酮、氢可酮、可待因和丙氧芬。还可以使用呼吸剂，包括拟交感神经药、支气管扩张药、抗组胺药；和平喘药，例如安非拉酮、麻黄碱、肾上腺素、异丙肾上腺素、奥西那林、特布他林、赛庚啶、阿扎他定、苯海拉明、异丙嗪、氯苯那敏、溴苯那敏、氯茶碱、茶叶碱、沙丁胺醇、曲尼司特、恩丙茶碱和布地奈德。还可以使用心血管和抗高血压药，包括冠状血管舒张药、强心甙、 β -阻滞剂、慢钙通道阻断剂、抗心律失常药、外周血管舒张药，例如硝酸异山梨酯、硝酸甘油、双嘧达莫、地高辛、纳多洛尔、普萘洛尔、美他洛尔(metaprolol)、阿替洛尔、塞吗洛尔、丙吡胺、普鲁卡因酰胺、硝苯地平、奎尼丁、利多卡因、地尔硫革、维拉帕米、哌唑嗪、clinidine、胍屈嗪、甲基多巴、卡托普利、甲基酪氨酸(metyresine)、依那普利、赖氨普利(lysinopril)、非洛地平、妥卡尼。还可以使用利尿剂，例如阿米洛利、螺内酯(spiranolactone)、氢氯噻嗪、氯噻嗪、乙酰唑胺、氯噻酮、美扎拉宗、呋塞米、氯苯蝶啶、甲氯噻嗪、依他尼酸、茚达立酮；抗动脉硬化药，例如缀合的雌激素、雌二醇、乙炔雌二醇、己烯雌酚；孕激素，例如孕酮、羟基孕酮、甲羟孕酮、炔诺酮；糖皮质激素和盐皮质激素，例如氢化可的松、倍他米松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、泼尼松、曲安西龙和MK-0621。还可以使用非甾体消炎药、抗关节炎与抗痛风药，例如别嘌醇、阿斯匹林、

非诺洛芬、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、保泰松、舒林酸、托美丁、二氟尼柳(diflunisol)、吡罗昔康、甲氯芬那酸酯、青霉胺、丙磺舒和秋水仙碱; 胃肠剂, 包括抗胆碱能剂、抗痉挛剂、止泻剂; 和抗溃疡组胺-H₂-拮抗剂, 例如氯贝胆碱、克利溴铵、双环维林、美克洛嗪、普鲁氯嗪、曲美苳胺、洛派丁胺、西咪替丁(cimetadine)、雷尼替丁、地芬诺酯、法莫替丁和奥美拉唑; 口服降血糖药, 例如氯磺丙脲、妥拉磺脲和甲苯磺丁脲; 抗凝血剂, 例如华法令、苯茛二酮和茴茛二酮; 抗感染药, 包括抗生素、抗微生物剂、抗病毒剂、抗寄生虫剂; 和抗真菌剂, 例如头孢西丁、噻苯达唑、头孢氨苄、四环素、氨苄西林、阿莫西林、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、头孢克洛、红霉素、青霉素、硝基呋喃妥英、米诺环素、多西环素、头孢羟氨苄、咪康唑、非那吡啶、诺氟沙星、氯舒隆、氟脲丙氨酸、戊齐酮、cilastin、磷霉素、伊维菌素、亚胺培南、阿普西特和膦甲酸; 营养添加剂, 包括维生素类, 例如异维 A 酸(维生素 A)、维生素 D、生育酚(维生素 E)和植物甲萘醌(维生素 K); 氨基酸, 例如 L-色氨酸和 L-赖氨酸; 和脂质, 例如玉米油和中链甘油三酯。另一类可以使用的药物试剂包括有助于减少人胆固醇的那些试剂。

上面列举的药学活性试剂在药物组合物中的含量可以是约 0.1 至约 80 重量百分比, 优选为约 10 至约 50 重量百分比, 更优选为约 20 至约 40 重量百分比。

已知作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂的一类药学活性试剂已知用在某些药物组合物中, 以促进人血浆胆固醇水平的降低。制备 HMG-CoA 还原酶抑制剂的方法是本领域技术人员熟知的, 这样的试剂包括商业上可得到的氟伐他汀(可从 Novartis Pharmaceuticals, Inc. 得到, 品名为 LESCOL®)、辛伐他汀(可从 Merck & Co., Inc. 得到, 品名为 ZOCOR®)、atorvastatin(可从 Warner-Lambert 得到, 品名为 LIPITOR®)、普伐他汀(可从 Bristol-Myer Squibb 得到, 品名为 PRAVACHOL®)、cerivastatin(可从 BASF 得到, 品名为 LIPOBAY®)、洛伐他汀(可从 Merck & Co., Inc. 得到, 品名为 MEVACOR®)和美

伐他汀。HMG-CoA 还原酶抑制剂可以使用其游离酸的形式、酯的形式或药学上可接受的盐。该药学上可接受的盐例如包括钠盐、钙盐和酯盐。

HMG-CoA 还原酶抑制剂可以使用外消旋混合物，或者酌情使用活性更高的立体异构体。例如，可以使用 3-R-5-S-氟伐他汀钠与 3-S-5-R-氟伐他汀钠的外消旋混合物，不过已经发现立体异构体 3-R-5-S-氟伐他汀钠是活性更高的形式。

存在的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的含量可以有效抑制人内胆固醇的生物合成。在一种实施方式中，药物组合物包含约 5 至约 50 重量百分比的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，以组合物的总重量计。更优选地，组合物包含约 20 至约 40 重量百分比的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，以组合物的总重量计。

其它可以加入组合物中以便于加工和/或提供组合物的改进性质的成分包括熟知的压片粘合剂（例如明胶、糖、天然与合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮）、崩解剂（例如交联羧甲基纤维素（croscarmellose）、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉羟乙酸钠）、润滑剂（例如硬脂酸镁、氢化植物油、巴西棕榈蜡）、流动剂（例如二氧化硅）、抗粘连剂或滑动剂（例如滑石）以及甜味剂、着色介质（例如氧化铁、铝片）、填充物（例如乳糖和其它碳水化合物、预胶凝淀粉、碳酸氢钾）、矫味介质和抗氧化剂。参考制备片剂或胶囊剂或其它剂型的标准程序和实践，本领域技术人员将易于做出特定成分或成分组合和用量的选择。

本文所述的药物组合物可以对哺乳动物、更尤其对人给药，用于与其中所包括的特定药学活性试剂有关的治疗。

实施例 1

计算和称重一部分氟伐他汀钠。将碳酸氢钾、微晶纤维素、聚维酮（povidone）、HPC 和 HPMC 称重，各自放入单独的带标记的容器内。然后将 20 重量百分比批量的 OPADRY® 黄 YS-1-6347-G 放入带标记的容器内。按顺序将微晶纤维素、氟伐他汀钠、聚维酮、HPC 和 HPMC 转移到 collette gral 内，用低速搅拌桨和切碎器混合 5 分钟。利用旋风式磨，使刀片低速向前运动，使所得混合物通过 0.033 英寸筛。过

筛后的物料然后再次在 collette gral 中用低速搅拌桨和切碎器混合。

将碳酸氢钾溶于纯净水，得到澄清的均匀溶液。然后将碳酸氢钾溶液与过筛后的物料混合，所得混合物在 collette gral 中用快速搅拌桨和低速切碎器造粒。加入上述溶液后，造粒应当用快速搅拌桨和低速切碎器继续 30 秒钟，再用快速搅拌桨和快速切碎器进行 30 秒钟。造粒后的混合物然后在流化床干燥机中干燥，入口温度为 50℃，得到 LOD 为 2%至 3%。

然后利用旋风式磨，使刀片低速向前运动，使干燥后的颗粒通过 1/16 英寸筛。根据 1/16 英寸过筛步骤的实际收率与该步骤的理论收率之比，计算硬脂酸镁的量并称重。称重后的硬脂酸镁然后通过 60 目筛，在自由下落混合机中与干颗粒混合，所得造粒混合物排入塑料衬里的带标记的转鼓中。造粒混合物然后压制成片，将药片除尘，通过金属检验器，贮存在带标记的塑料转鼓中。

关于片剂包衣，将 OPADRY®黄与所需量的纯净水混合，得到 10w/w% 悬浮液。将药片转移到包衣锅中，加热至 40-45℃。然后加入 OPADRY®黄悬浮液，喷涂药片，直到每片增重 3%时为止。关掉包衣喷淋装置，关掉包衣锅加热装置并轻推包衣锅 5 分钟使药片冷却。

实施例 2

按照实施例 1 所述方法，将 84.24mg 氟伐他汀钠与下列赋形剂混合，得到表 1 所述的单一剂型：

表 1

氟伐他汀钠	84.24mg
碳酸氢钾，USP	8.42mg
微晶纤维素，NF，PH101 (AVICEL®)	111.26mg
聚维酮，USP	4.88mg
HPC，NF (KLUCEL®HXF)	16.25mg
HPMC，USP (METHOCEL®K100LV)	97.50mg
硬脂酸镁	2.44mg
OPADRY®黄	9.75mg

实施例 3

按照实施例 1 所述方法, 将 84.25mg 氟伐他汀钠与下列赋形剂混合, 得到表 2 所述的单一剂型:

表 2

氟伐他汀钠	84.25mg
碳酸氢钾, USP	8.42mg
微晶纤维素, NF, PH101 (AVICEL®)	111.2mg
聚维酮, USP	4.88mg
HPC, HF (KLUCEL®HXF)	16.25mg
HPMC, USP (METHOCEL®K100LV)	32.50mg
HPMC, USP (METHOCEL®K15M)	32.50mg
HPMC, USP (METHOCEL®K4M)	32.50mg
硬脂酸镁, NF	2.44mg
OPADRY®黄, YS-1-6347-G	9.75mg

实施例 4

按照实施例 1 所述方法, 将 168.48mg 氟伐他汀钠与下列赋形剂混合, 得到表 3 所述的单一剂型:

表 3

氟伐他汀钠	168.48mg
碳酸氢钾, USP	8.42mg
微晶纤维素, NF, PH101 (AVICEL®)	65mg
聚维酮, USP	20.5mg
HPC, NF (KLUCEL®HXF)	20.5mg
HPMC, USP (METHOCEL®K100LV)	110.7mg
HPMC, USP (METHOCEL®)	12.3mg
硬脂酸镁, NF (1%)	4.1mg
OPADRY®红	12.3mg

实施例 5

制备实施例 2 所述药物组合物的剂型, 不过将 HPMC 的重量百分比

从 30 重量百分比变为 10 重量百分比，增量为 5 重量百分比。然后试验每种剂型在水中的溶解作用，搅拌桨速为 50rpm，温度为 37℃。

每次实验结果按溶解百分率对时间作图，如图 1 所示。

对比例 1

按照实施例 1 所述方法制备具有下表 4 所述组成的剂型：

表 4

氟伐他汀钠	42.12mg
碳酸氢钠	4.21mg
微晶纤维素，NF (PH01)	146.17mg
聚维酮	6.25mg
HPC，NF (KLUCEL®HXF)	50.00mg
硬脂酸镁 NF	1.25mg
OPADRY®黄	10.00mg

对比例 2

按照实施例 1 所述方法制备具有下表 5 所述组成的剂型：

表 5

氟伐他汀钠	42.12mg
碳酸氢钠	4.21mg
微晶纤维素，NF (PH01)	118.67mg
聚维酮	6.25mg
HPMC，NF (METHOCEL®HXF)	77.50mg
硬脂酸镁 NF	1.25mg
OPADRY®黄	10.00mg

对比例 3

试验实施例 2、对比例 1 和对比例 2 的剂型在 37℃ 温度下的溶解作用，方法是将每种剂型放入 100mM 乙酸盐缓冲液中，在 50rpm 桨速下搅拌。

乙酸盐缓冲液含有溶解在约 450 毫升水中的 4.0 克氢氧化钠。加入乙酸调节 pH 为 4.0，溶液用蒸馏水稀释至一升。

溶解数据按溶解百分率对时间作图,如图2所示。从图中可以看出,含有HPC但是不含HPMC的对比例1氟伐他汀组合物与实施例2组合物相比,显示出不可取的高速溶解速率。

对比例4

试验实施例2、对比例1和对比例2的剂型在37℃温度下的溶解作用,方法是將每种剂型放入pH 6.8的50mM磷酸盐缓冲液中,在50rpm和100rpm桨速下搅拌。

磷酸盐缓冲液含有溶解在约500毫升水中的3.312克磷酸二氢钠一水合物和3.692克无水磷酸一氢钠。所得溶液用蒸馏水稀释至一升。

溶解数据按溶解百分率对时间作图,如图3所示。从图中可以看出,实施例2氟伐他汀组合物在搅拌速度为50rpm下的释放情况相当于仅含有HPMC或HPC之一的氟伐他汀组合物。

对比例5

试验实施例2、对比例1和对比例2的剂型在37℃温度下的溶解作用,方法是將每种剂型放入蒸馏水中,在50rpm桨速下搅拌。

每次实验结果按溶解百分率对时间作图,如图4所示。从图中可以看出,实施例2氟伐他汀组合物的溶解情况相当于仅含有HPMC或HPC之一的氟伐他汀组合物。

对比例6

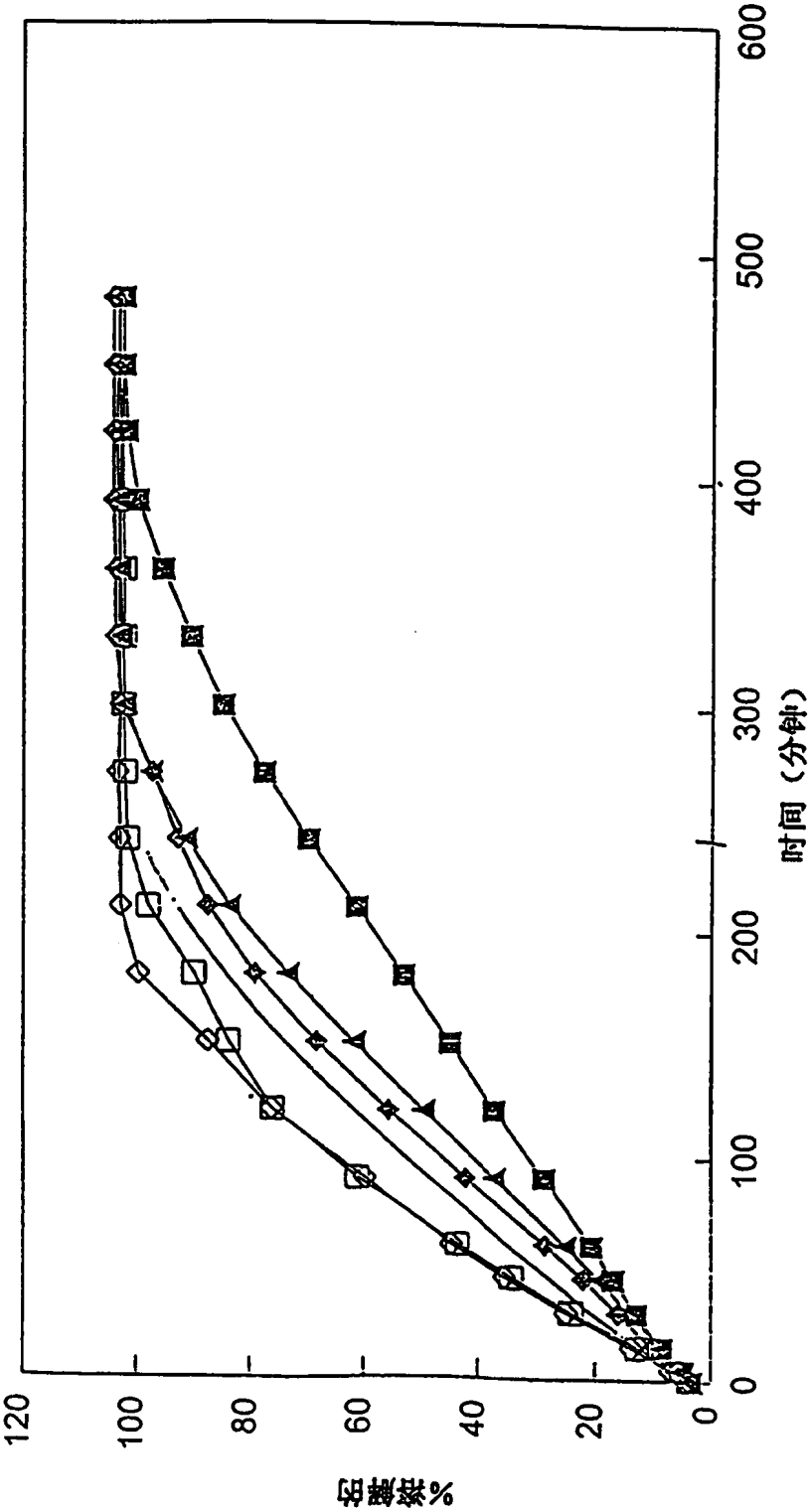
重复试验实施例2和对比例2的剂型在37℃温度下的溶解作用,方法是將每种剂型放入pH 6.8的50mM磷酸盐缓冲液中,在50rpm桨速下搅拌。

磷酸盐缓冲液含有溶解在约500毫升水中的3.312克磷酸二氢钠一水合物和3.692克无水磷酸一氢钠。所得溶液用蒸馏水稀释至一升。

实施例2和对比例2的溶解数据按溶解百分率对时间作图,分别如图5和6所示。对比图5和6显示,含有HPMC和HPC两者的实施例2组合物在溶解情况的再现性上优于仅含有HPMC的对比例2组合物。

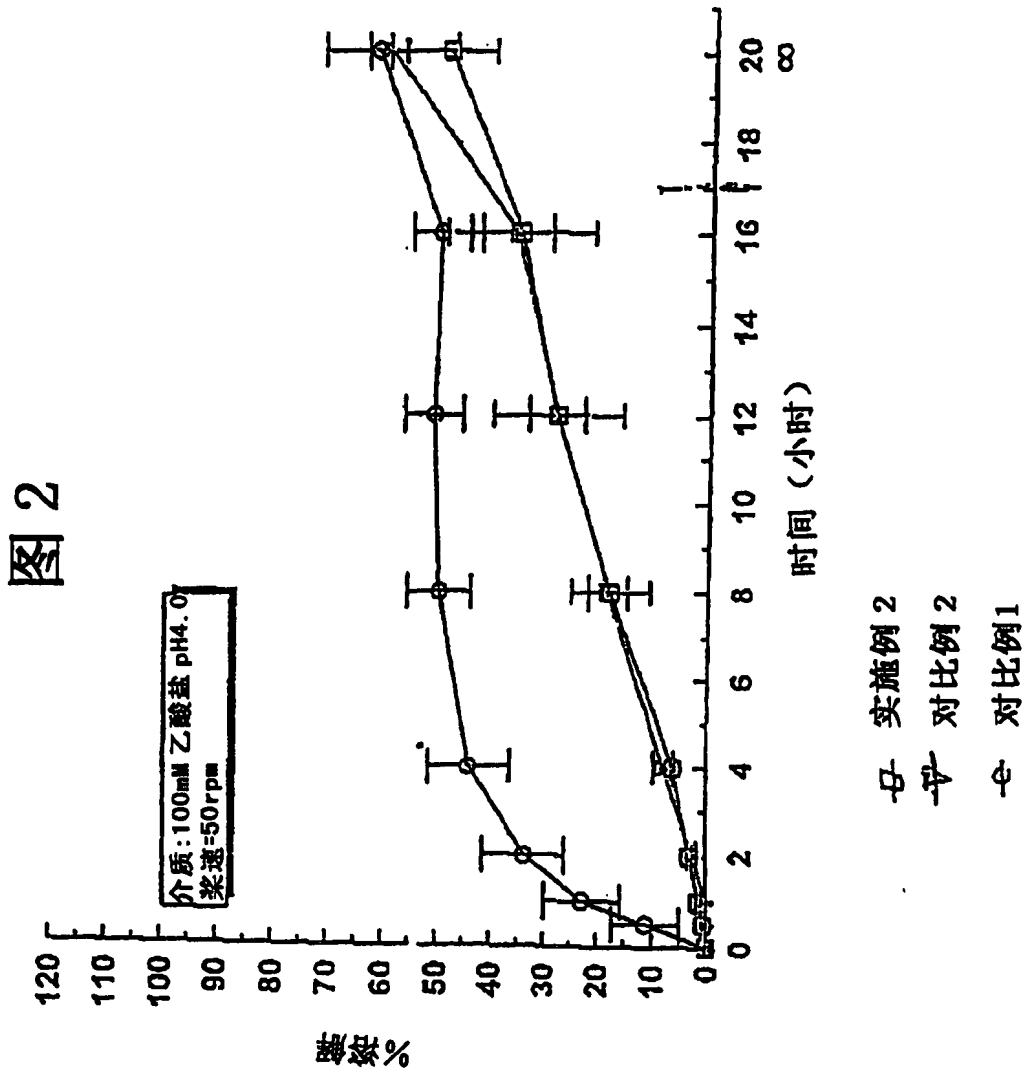
图 1

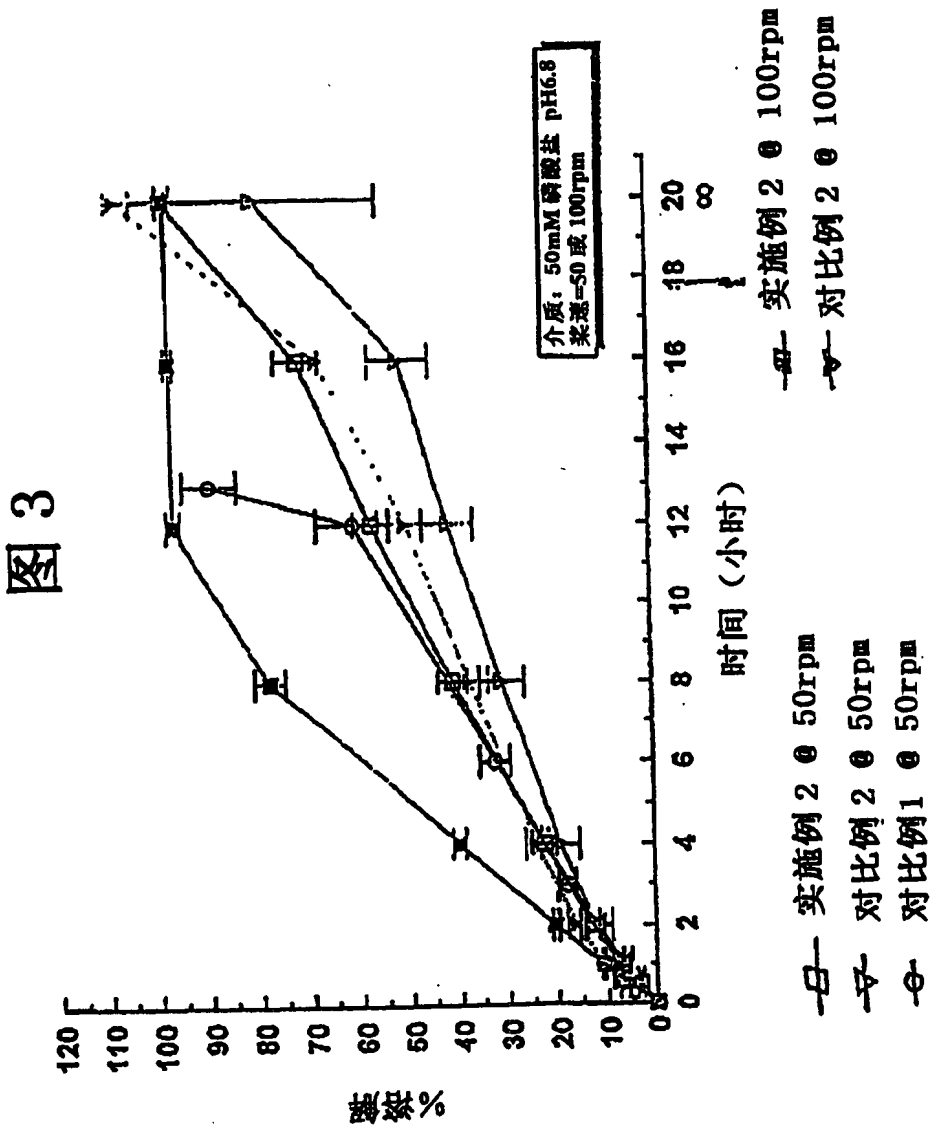
基 质
不同水平的 Methocel K100 LVP CR



30% HPMC 25% HPMC 20% HPMC 15% HPMC 10% HPMC

水中的溶解作用, 浆速 50rpm





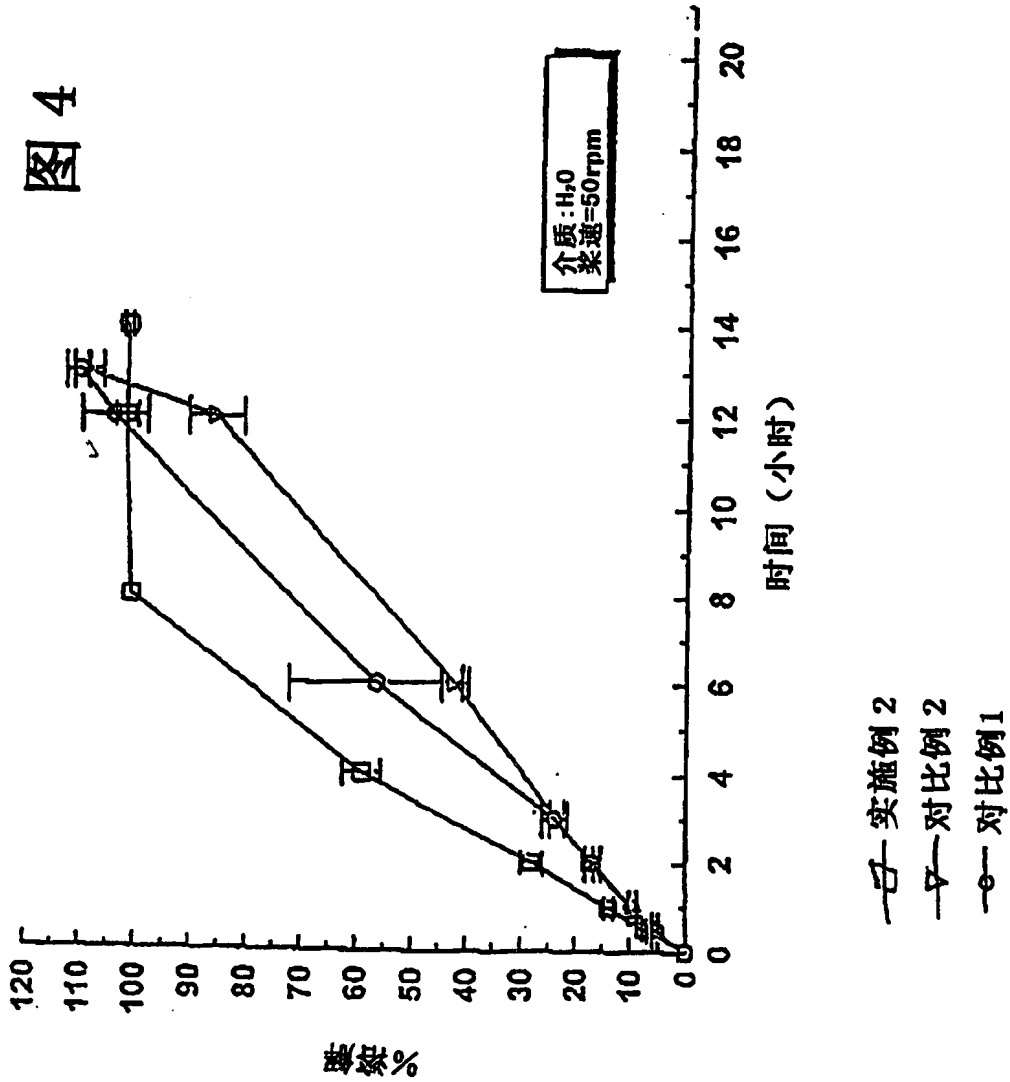
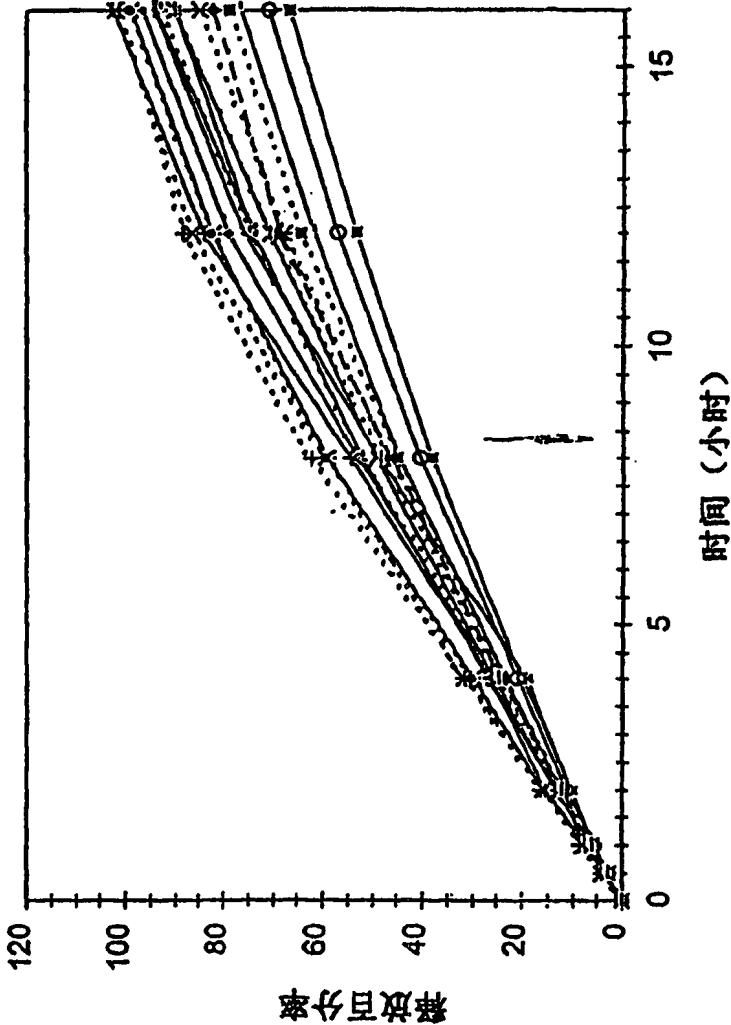
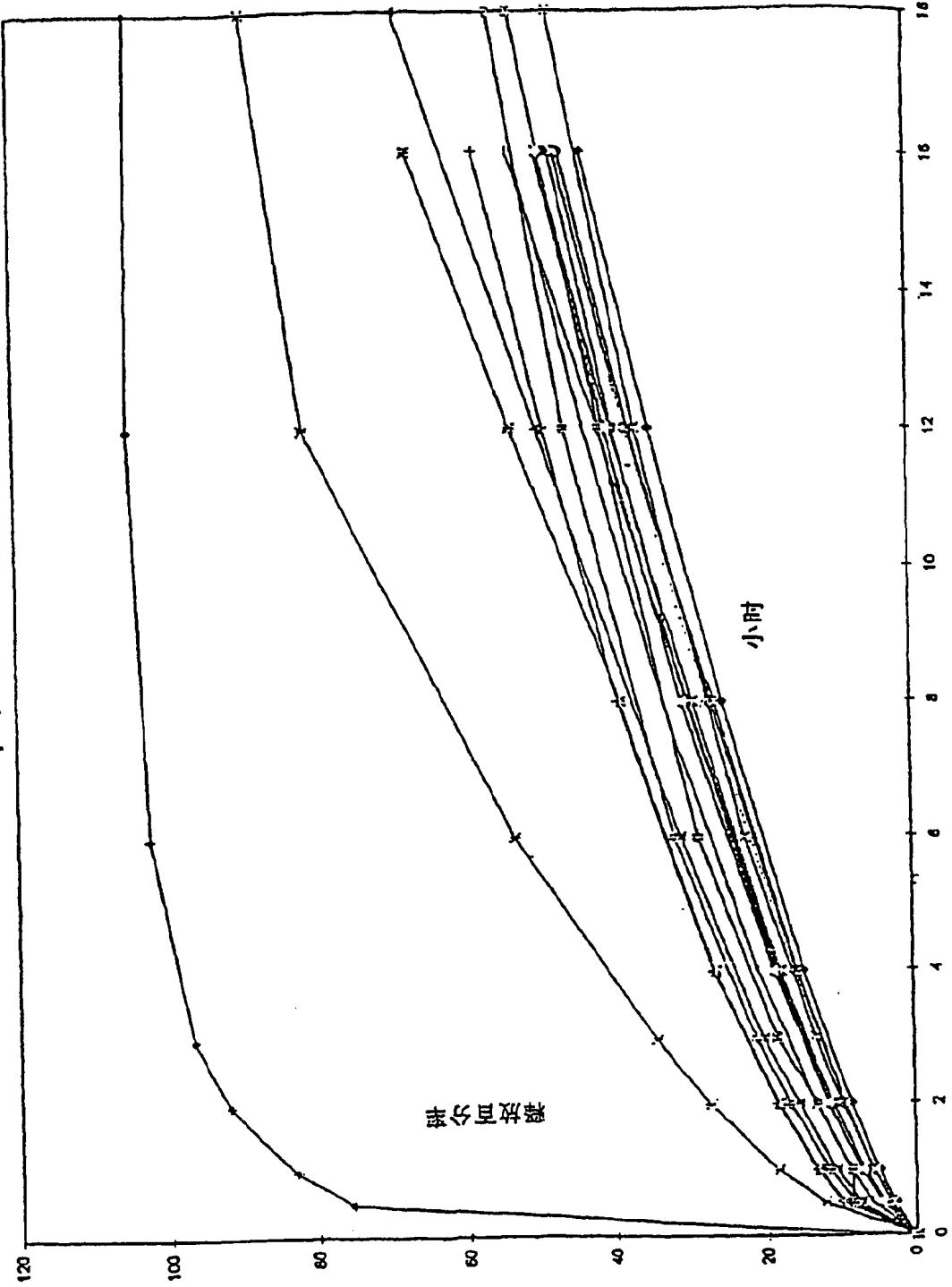


图 5



根据实施例2 (含有HPMC+HPC) 的缓释制剂的溶解曲线 (共17条)

图6



根据对比例2的缓释制剂的溶解曲线(共15条)