



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102970984 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201180027531. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 07

A61K 9/50 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/00 (2006. 01)

1054465 2010. 06. 07 FR

A61K 9/20 (2006. 01)

1055921 2010. 07. 20 FR

A61K 9/48 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/059410 2011. 06. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02011/154414 FR 2011. 12. 15

(71) 申请人 爱的发制药集团

地址 法国圣克劳德

(72) 发明人 V·比约

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

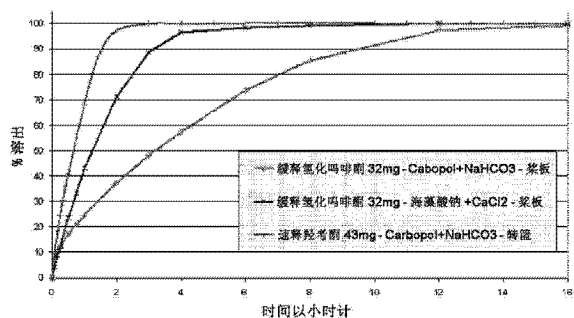
权利要求书 1 页 说明书 21 页 附图 1 页

(54) 发明名称

抵抗转换的微粒和微片

(57) 摘要

本发明涉及基于微粒和 / 或微片的口服药物制剂用于减少其中含有的至少一种活性成分的滥用的用途。本发明的目的在于防止基于微粒和 / 或微片的, 含有至少一种能够造成依赖性的活性成分、胶凝剂和胶凝活化剂的口服药物制剂的转换。所述胶凝剂和活化剂仅在通过粉碎的转换事件发生时相互接触。所述明智地选择的赋形剂对赋予制剂粘度, 使得所述制剂不能够通过注射施用, 或者当其经鼻腔施用而与黏膜接触时, 由于形成凝胶而不能迅速释放活性成分。



1. 一种基于微粒和 / 或微片的口服药物制剂,其包含两种微粒或微片,第一种包含至少一种能够引起依赖性的活性成分和胶凝剂,并且第二种不含活性成分和胶凝剂,但包含至少一种胶凝活化剂。

2. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其由微粒或微片构成。

3. 根据权利要求 2 所述的药物制剂,其特征在于第一种微粒包含中性载体和至少一个包含至少一种活性成分和任选地药学上可接受的粘合剂的装配层,以及或者存在于装配层中或者存在于分离层中的胶凝剂;并且第二种微粒包含中性载体和至少一个装配层,所述装配层包含至少一种胶凝活化剂。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述胶凝剂选自聚丙烯酸及其衍生物;聚氧乙烯;聚乙烯醇;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);明胶;纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素;多糖,优选包含下列物质的亚组:海藻酸钠、果胶、瓜尔豆胶、黄原胶、角叉菜胶、结冷胶及其混合物。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述胶凝活化剂与胶凝剂组合,能够在所述胶凝剂的聚合链的某些位点形成桥或 / 和能够加固所述胶凝剂的聚合网络。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述胶凝剂 / 胶凝活化剂对选自羧基聚甲烯 / 碳酸氢钠、海藻酸盐 /Ca²⁺ 离子、海藻酸盐 / 硅酸镁和硅酸铝以及黄原胶 / 硅酸镁和硅酸铝。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述胶凝剂以 1 至 100mg,更优选 1 至 50mg,甚至更优选 1 至 30mg 的比率存在于剂量单位中。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述胶凝活化剂以 1 至 100mg,更优选 1 至 50mg,甚至更优选 1 至 30mg 的比率存在于剂量单位中。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述微粒和 / 或微片包含基于至少一种疏水性聚合物的包衣以防止活性成分的速释。

10. 根据权利要求 9 所述的药物制剂,其特征在于所述疏水性聚合物选自乙基纤维素;醋酸丁酸纤维素;乙纤维素;以Eudragit[®]作为商品名出售的 A 型和 B 型季铵基-甲基丙烯酸酯共聚物,特别是聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯)家族的Eudragit[®] RS 30D、Eudragit NE 30D、Eudragit[®] RL 30D、Eudragit[®] RS PO 和Eudragit[®] RL PO;聚乙烯乙酸酯及其混合物。

11. 根据权利要求 10 所述的药物制剂,其特征在于所述包衣包含至少一种增塑剂。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的药物制剂,其特征在于所述活性成分选自镇痛药,并且特别是非阿片类、低阿片类、混合阿片类、吗啡类或痉挛类镇痛药,特别是氢可酮、氢化吗啡酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、曲马朵及其衍生物。

13. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中所述微粒或微片适合于胶囊制剂。

14. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中所述微粒或微片适合于多颗粒片剂制剂。

15. 根据权利要求 1 所述的药物制剂,其中所述微粒或微片适合于单剂量包装。

抵抗转换的微粒和微片

技术领域

[0001] 本发明涉及基于微粒和 / 或微片的口服药物制剂用于减少其中含有的至少一种活性成分的滥用的用途。

[0002] 所考虑的活性成分是药物活性成分,例如那些归类于麻醉物质的活性成分,其因此可以引起人类的依赖性。所述活性成分是那些能够引起使用不当的活性成分。更特别地,所考虑的活性成分是镇痛活性成分。

背景技术

[0003] 在成瘾行为中(例如在吸毒者中)产生了用于口服使用的固体药物制剂的滥用。

[0004] 众所周知,对于产生依赖性作用而言,通常在胃肠道外或鼻腔施用的情况下比在口服施用的情况下更重要。力图转换(détourner)含有至少一种产生依赖性的活性成分的固体口服药物制剂的使用方式的人们通常尝试或者将所述固体药物制剂缩小为能够被吸入或吞入的粉末态,或者将活性成分提取到溶剂(例如水)中,以便于能够使用注射器将其注射。

[0005] 由固体口服药物制剂获得可注射的液体制剂经历了目标活性成分的水性提取或有机提取的步骤。所述提取通常在研磨之后进行。

[0006] 吸毒者通常使用吸入或注射,因为这些滥用方法有可能加强活性成分所追求的效果,这归因于比口服施用的情况更快的体内吸收。

[0007] 因此,存在与药物滥用,特别是固体口服药物滥用,并且更特别是在镇痛活性成分的情况下滥用相关的公共卫生问题。

[0008] 本发明的目的是防止基于微粒和 / 或微片的口服药物制剂的滥用,所述口服药物制剂含有至少一种能够引起依赖性的活性成分、胶凝剂和胶凝活化剂。所述胶凝剂和胶凝活化剂仅与通过粉碎而转换的情况相关。所述明智地选择的赋形剂对赋予制剂粘度,使得所述制剂不能够通过注射施用,或者当其通过鼻腔途径施用而与黏膜接触时,由于形成凝胶而不能迅速释放活性成分。

[0009] 现有技术描述了数种尝试作为对于药物转换,特别是含有阿片样物质的药物转换的回应。

[0010] 专利 FR2361914 描述了含有甲基纤维素衍生物(在水中膨胀的物质)的普鲁匹兰(Propiram)片剂,用于防止活性成分被水提取。这样的片剂的粉碎使得活性成分容易提取。

[0011] PCT 申请 W02008150526 描述了一种含有胶凝剂、脂质和活性物质的口服药物制剂。

[0012] 所述胶凝剂可以是透明质酸、羧甲基纤维素、瓜尔胶或瓜尔胶和黄原胶的组合。

[0013] 所述脂质可以是液体或固体的动物油、植物油或矿物油。

[0014] 在存在水的条件下,形成粘性凝胶形式以便于防止活性物质的提取。

[0015] PCT 申请 W02006056712 描述了一种含有结团剂(agent mottant)、增粘剂以及不可压缩的和惰性的,不溶于水性或水醇性介质的珠子的药物制剂。

[0016] 所述结团剂可以是油或蜡。

[0017] 所述增粘剂可以是聚丙烯酸、聚亚烷基二醇、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、多糖(例如海藻酸钠、果胶、瓜尔豆胶、黄原胶、角叉菜胶、结冷胶和纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素))及其混合物。

[0018] 现有技术文献中提供的方案是以在存在或不存在疏水性物质的条件下使用胶凝剂物质来减少活性成分的提取为基础的。

[0019] 然而,这些方案不是完全令人满意的,因为固体药物制剂的研磨材料的粘度增加并因此是否能够回收活性成分唯一地取决于胶凝剂固有的增粘性质及其在制剂中的量。

发明内容

[0020] 本发明的一个基本目的是提出一种含有活性成分的药物制剂,所述药物制剂不可能通过粉碎和随后的注射或吸入而滥用。

[0021] 该目的通过一种口服药物制剂来实现,所述口服药物制剂基于两种具有相同外观的微粒或微片,第一种(1)包含至少一种胶凝剂和至少一种能够引起依赖性的活性成分,并且第二种(2)不含活性成分和胶凝剂,但包含胶凝活化剂。

[0022] 人们可以进一步考虑:所述第一种微粒或微片含有至少一种胶凝活化剂和至少一种活性成分,并且所述第二种微粒或微片不含活性成分和胶凝活化剂,但含有胶凝剂。

[0023] 获得降低使用方式转换的可能性的胶凝并非通过增加制剂中胶凝剂的量来实现(如在背景技术中所述),而是通过优化使用凝胶的增粘性质来实现。

[0024] 当本发明的药物制剂向身体中释放所述微粒和/或微片时,特别是释放到胃液中时,第(1)和(2)种不接触。因此,不发生药物制剂的胶凝化。第(1)种作为完全分离的药物制剂被释放到体内:因此其可以被配制成如本领域技术人员已知的任何速释或缓释药物制剂。

[0025] 从现有技术可知,胶凝剂的添加能够调节药物制剂的缓释。

[0026] 与现有技术不同,胶凝剂的性质和胶凝剂的用量不会调节释放到体内的第(1)种活性成分的释放行为。

[0027] 本发明说明书中的定义:

[0028] 药物制剂

[0029] “口服药物制剂”是指能够由包含活性成分的微粒和/或微片制备的任何口服药物制剂,特别是混悬剂、糖浆剂、片剂、胶囊剂。

[0030] 中性载体(support neutre)

[0031] “中性载体”或“中性核”或甚至简单的“中性”是指尺寸在 50 μm 至 3mm 之间,优选在 100 至 1000 μm 之间的惰性球形或准球形载体,如通常在制药工业中作为活性成分的基本载体使用,用于构成微粒的那些载体。

[0032] 微粒

[0033] 本发明的微粒是指球形药剂单位,其中心由中性载体构成,并且采用至少一层包覆所述中性载体。

[0034] 本发明的微粒还可以通过其本身已知的方法获得,例如挤出-滚圆法(extrusion-sphéronisation)、湿式或干式造粒法。

[0035] 微片

[0036] 本发明的微片是指由粉末或颗粒压缩得到的药剂单位,并且具有 10mm 以下的尺寸。

[0037] 缓释

[0038] 在本申请中,相比于单独存在于如欧洲药典所定义的速度释系统(45 分钟释放的活性成分的量至少等于 75%,欧洲药典,第 6 版 2.9.3)中的活性成分的释放行为,术语缓释用来指代所述活性成分的被调节的释放行为。

[0039] 胶凝活化剂

[0040] 在本申请中,术语“胶凝活化剂”用来指代能够增加给定胶凝剂的胶凝力的化合物。例如,能够使用下列胶凝活化剂:离子型试剂,如多价阳离子,通常为二价或三价,如钙离子或铝离子,将其自身附着于大分子链的某些明确的位点(其被称作固定位点或交联位点)上,由此形成所述链之间的桥。由此形成的凝胶有时被称为“离子移变凝胶(gels ionotropes)”。在这些凝胶中,人们可以引用海藻酸盐、果胶、角叉菜胶、羧甲基纤维素和壳聚糖。

[0041] 在海藻酸盐的情况下,例如,所述多价阳离子(如钙离子 Ca^{2+}) 在多糖链的某些明确的位点形成桥,相当于聚多糖序列,由此形成凝胶。

[0042] 在本申请中,术语活化剂也被用于指代 pH 调节剂,例如能够基本上调节溶液 / 水性混悬液的 pH 的有机的或无机的酸或碱。

[0043] 在本申请中,术语胶凝活化剂也能够被用于指代矿物来源的化合物。

[0044] 例如,在黄原胶的情况下,以协同的方式使用黏土衍生物(例如 **Veegum[®]**) 来增加将混合物分散于水中一次获得的混悬剂的粘度。

[0045] 发明详述

[0046] 本发明涉及一种基于微粒和 / 或微片的口服药物制剂,所述口服药物制剂包含两种具有相同外观的微粒或微片,第一种(1) 包含至少一种能够引起依赖性的活性成分和至少一种胶凝剂,并且第二种(2) 不含活性成分和胶凝剂,但包含至少一种胶凝活化剂。

[0047] 还可以考虑所述第一种微粒或微片(1) 包含至少一种能够产生依赖性的活性成分和至少一种胶凝活化剂,并且第二种微粒或微片(2) 不含活性成分和胶凝活化剂,但包含至少一种胶凝剂。

[0048] 根据本发明的第一项实施方案,所述口服药物制剂由两种微粒或两种微片组成。

[0049] 更准确地,所述第一种微粒可以包含中性载体和至少一个包含至少一种活性成分和任选地药学上可接受的粘合剂的装配层(couche demontage),以及或者存在于装配层中或者存在于分离层(couche deséparée)中的胶凝剂。

[0050] 所述第二种微粒可以包含中性载体和至少一个装配层,所述装配层包含至少一种胶凝活化剂和任选地药学上可接受的粘合剂。

[0051] 如果发生口服药物制剂的转换,例如通过在水或另一种溶剂(例如醇)存在的条件下的微粒粉碎,第一种微粒释放活性成分和胶凝剂,所述活性成分和胶凝剂以伴随的方式被释放并且没有分离的可能,第二种微粒释放胶凝引发剂,以便于减少或优选地防止微粒中含有的活性成分的溶解。

[0052] 任选地,第一种微粒含有基于至少一种疏水性聚合物或水溶性聚合物的包衣。所

述疏水性聚合物防止活性成分的速释并且延缓释放(缓释)。胶凝剂的性质和用量不调节所述缓释疏水性聚合物的行为。所述包衣层包含任选地至少一种增塑剂和任选地至少一种表面活性剂。根据本发明的另一项实施方案,所述口服药物制剂由两种微粒组成。存在足量的所述疏水性聚合物以防止在使用根据本发明的口服药物制剂的常规条件下活性成分的速释。

[0053] 在一种有利的方式中,所述中性载体或者由蔗糖和淀粉构成,或者由至少一种疏水性赋形剂构成,所述疏水性赋形剂选自:纤维素、纤维素衍生物(微晶纤维素)、磷酸盐衍生物(磷酸钙)、二氧化硅和硅酸盐衍生物(硅酸镁、硅酸铝及其混合物)、或者由能够形成标准尺寸的球形的任何类型的赋形剂构成,例如酒石酸。

[0054] 根据本发明的另一项实施方案,所述口服药物制剂包含微片。

[0055] 制造片剂的不同方法(例如通过直接压片或通过湿法或干法造粒后压片)存在于“Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed, 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA”中。

[0056] 根据本发明的微片可以通过直接压片或通过任何其它适当的方法来制备。

[0057] 在一种有利的方式中,根据本发明的微片通过将经历了在干式混合器中的均质化作用的粉末混合而得到。然后使所述混合物经受压力,其赋予所得片剂令人满意的强度,所述强度使得无需特别的操作预防措施,即可在常规条件下能够实现片剂生产和处理的工业化。

[0058] 根据本发明的一个特别的方面,所述口服药物制剂由两种具有相同外观的微片组成,第一种微片包含至少一种活性成分和胶凝剂,并且第二种微片不含活性成分和胶凝剂,但包含至少一种胶凝活化剂。

[0059] 还可以考虑所述口服药物制剂由两种具有相同外观的微片组成,第一种微片包含至少一种活性成分和胶凝活化剂,并且第二种微片不含活性成分和胶凝活化剂,但包含至少一种胶凝剂。

[0060] 如果发生口服药物制剂的转换,例如通过在水或另一种溶剂(例如醇)存在的条件下的微片粉碎,第一种微片释放活性成分和胶凝剂,所述活性成分和胶凝剂以伴随的方式被释放并且没有分离的可能,第二种微片释放胶凝引发剂,以减少或优选地防止微片中含有的活性成分的溶解。

[0061] 根据本发明的另一项实施方案,所述口服药物制剂由两种具有相同外观的微片组成。

[0062] 第一种微片包含至少一种活性成分和胶凝活化剂。

[0063] 第二种微片包含至少一种胶凝剂。根据本发明的每一种微片包含至少一种药学上可接受的稀释剂。

[0064] 任选地,所述第一种微片包含基于至少一种疏水性聚合物的包衣,所述疏水性聚合物防止活性成分的速释。所述包衣层包含任选地至少一种增塑剂和任选地至少一种表面活性剂。在一种有利的方式中,所述胶凝剂以 1 至 100mg,更优选 1 至 50mg,甚至更优选 1 至 30mg 的比率存在于最终药物制剂中。

[0065] 在一种有利的方式中,所述胶凝活化剂以 1 至 100mg,更优选 1 至 50mg,甚至更优选 1 至 30mg 的比率存在于最终药物制剂中。

[0066] 同样在一种有利的方式中,水溶性聚合物和非水溶性聚合物可以成为微粒或微片的包衣层的组分。特别地,所述水溶性聚合物选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素及其混合物,并且特别地,所述非水溶性聚合物选自丙烯酸和 / 或甲基丙烯酸树脂、纤维素聚合物、乙烯基聚合物及其混合物。

[0067] 优选地,所述活性成分与药学上可接受的粘合剂组合被合并到所述微粒的活性层中,所述药学上可接受的粘合剂如在制药工业中通常用于将活性成分固定于中性载体表面的粘合剂。因此,在专利 EP 1200071 中描述的固定活性层的方法可以被适当地应用于本发明范围内的活性层的固定。

[0068] 在一种优选的方式中,通过喷雾活性成分在溶剂中的分散液(被称为装配分散液)来应用根据本发明的微粒的活性层。有利地,所述分散液还含有粘合剂。

[0069] 在药学上可接受的粘合剂中,优选使用亲水性粘合剂,特别是纤维素衍生物,如 HPMC,特别是 **Pharmacoat**[®] 603 级和 **Pharmacoat**[®] 606 级;聚乙烯吡咯烷酮衍生物,特别是 PVP K 30 级;以及聚乙二醇衍生物,特别是分子量在 3000 和 7000 之间的聚乙二醇,例如特别是 PEG4000 和 PEG6000,及其衍生物。

[0070] 喷雾装配分散液的溶剂需要适合于所采用的活性成分或活性成分的混合物。因此,例如可以使用水、有机溶剂,其中乙醇或各种浓度的水-醇溶液用于形成基于活性层的溶液或混悬液。

[0071] 可以向装配相中添加表面活性剂以改善活性成分的溶解性或稳定装配混悬液。以 0 至 50%,并且优选 0 至 20% 之间的量使用表面活性剂。在可以使用的表面活性剂当中,可以引用脂肪酸的碱金属盐或碱土金属盐(在硬脂酸盐中,优选钙盐、镁盐、铝盐或锌盐),优选十二烷基硫酸钠和多库酯钠;聚氧乙烯化油,优选氢化聚氧乙烯化蓖麻毒素油、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、山梨聚糖的聚氧乙烯化酯(=聚山梨醇酯)、聚氧乙烯化蓖麻毒素油衍生物;硬脂富马酸盐,优选硬脂富马酸钠;山萘酸甘油酯;苯扎氯铵;乙酰基三甲基溴化铵;鲸蜡醇及其混合物。

[0072] 尽可能地,优选使用无毒的并且在干燥过程中通过蒸发易于除去的溶剂,以便微粒中没有痕量残留。

[0073] 在一种有利的方式中,所述胶凝剂选自下列聚合物组:

[0074] - 聚丙烯酸及其衍生物, **Carbopol**[®] 型(被称为卡波姆或羧基聚甲烯)

[0075] - 聚氧乙烯(POE),和 / 或

[0076] - 聚乙烯醇(APV),

[0077] - 聚乙烯吡咯烷酮(PVP),和 / 或

[0078] - 明胶,和 / 或

[0079] - 纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素),和 / 或

[0080] - 多糖,优选包含下列物质的亚组:海藻酸盐(特别是海藻酸钠)、果胶、瓜尔豆胶、黄原胶、角叉菜胶、结冷胶和

[0081] - 其混合物。

[0082] 在一种有利的方式中,当所述胶凝活化剂是海藻酸盐,例如 **Protanal**[®] 120 或 **Protanal**[®] 200 时,胶凝活化剂是二价阳离子如 Ca^{2+} 离子、 Ba^{2+} 离子、 Zn^{2+} 离子、 Cu^{2+} 离子、 Mg^{2+}

离子。当所述胶凝剂是**Carbopol**[®]时,胶凝活化剂是碱化剂如氢氧化钾、碳酸氢钠、氢氧化钠、磷酸钠或有机胺如三乙醇胺。

[0083] 通常来说,与胶凝剂组合使用的胶凝活化剂能够在胶凝剂的聚合链的某些位点形成桥或者能够加固聚合网络。

[0084] 在一种有利的方式中,根据本发明的所述胶凝剂 / 胶凝活化剂对选自下列组合:

[0085] - 羧基聚甲烯(**Carbopol**[®]) / 碳酸氢钠,

[0086] - 海藻酸盐 /Ca²⁺ 离子,

[0087] - 海藻酸盐 / 黏土衍生物,例如**Veegum**[®](硅酸镁和硅酸铝),

[0088] - 黄原胶 / 黏土衍生物,例如**Veegum**[®](硅酸镁和硅酸铝),

[0089] - 聚乙烯醇 /Cu²⁺ 离子,

[0090] - 果胶 /Ca²⁺ 离子,

[0091] - 羧甲基纤维素 /Al²⁺,

[0092] - 结冷胶 /Ca²⁺,

[0093] -K- 角叉菜胶 /K⁺,

[0094] -I- 角叉菜胶 /Ca²⁺

[0095] 根据本发明的不同种的微粒或微片均具有相同外观,以便使得含有活性成分的微粒或微片与含有胶凝剂或胶凝活化剂的微粒或微片在物理上难以分辨。其目的在于,鉴于使用方式的转换,不可能实现不同种的微粒或微片的分离。

[0096] 在一种有利的方式中,有可能区分不同种的微粒或微片的包衣由能够被着色的聚合物膜(例如**Opadry**[®])构成。

[0097] 在一种有利的方式中,所述包衣有可能控制微粒或微片中含有的活性成分的释放。那么,所述包衣含有疏水性聚合物来防止活性成分的速释,所述活性成分以相当于所述包衣层干重的 50% 至 100% 之间,优选 50% 至 90% 之间,更优选 50% 至 80%、50% 至 70%、或 50% 至 60% 之间的量存在。

[0098] 包衣率表示构成确保活性成分缓释的包衣的干重的量与包衣前微粒或微片的总重(干重)的量的比率。包衣率在 0.1% 至 50%_{m/m} 之间,优选从 2% 到 30%_{m/m},甚至更优选从 5% 到 30%。换言之,构成防止活性成分速释的包衣的干燥包衣料(=以干重计的聚合物和任何添加剂)的重量与包衣前微粒或微片的总重(干重)之间的比率在 0.1% 至 50%_{m/m} 之间,优选从 2% 到 30%_{m/m},甚至更优选从 5% 到 30%。

[0099] 用于确保活性成分缓释的聚合物是疏水性聚合物,优选地,所述疏水性聚合物选自下列产品:非水溶性纤维素衍生物、(甲基)丙烯酸(共)聚合物衍生物、乙烯基衍生物及其混合物。

[0100] 更优选地,防止活性成分速释的疏水性聚合物选自下列产品:乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、以**Eudragit**[®]作为商品名出售的 A 型和 B 型季铵基-甲基丙烯酸酯共聚物(特别是聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯)家族的**Eudragit**[®] RS30D、**Eudragit** NE 30D、**Eudragit**[®] RL 30D、**Eudragit**[®] RS PO 和**Eudragit**[®] RL PO)、聚乙烯乙酸酯及其混合物。

[0101] 可以向包衣分散液中以相当于包衣聚合物干重的 0% 至 50%_{m/m},优选 2% 至 25%_{m/m}

的比率添加增塑剂。

[0102] 特别地,所述增塑剂选自下列产品:甘油及其酯,优选下列亚组:中链甘油三酯、乙酰甘油酯、甘油-单-硬脂酸酯、甘油-三乙酸酯、甘油-三丁酸酯;邻苯二甲酸酯,优选下列亚组:邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯;柠檬酸酯,优选下列亚组:乙酰基柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯;癸二酸酯,优选下列亚组:癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯;己二酸酯;壬二酸酯;苯甲酸酯;氯丁醇;聚乙二醇;植物油;富马酸酯,优选富马酸二乙酯;苹果酸酯,优选苹果酸二乙酯;草酸酯,优选草酸二乙酯;琥珀酸酯,优选琥珀酸二丁酯;丁酸酯;鲸蜡醇酯;丙二酸酯,优选丙二酸二乙酯;蓖麻毒素油(其为特别优选的);及其混合物。

[0103] 更优选地,所述增塑剂选自下列产品:单乙酸甘油酯,特别是Myvacet[®] 9-45、柠檬酸三乙酯(TEC)、癸二酸二丁酯、三乙酸甘油酯及其混合物。

[0104] 所述表面活性剂任选地以相当于增塑剂干重的0至30%*m/m*,优选0至20%*m/m*,甚至更优选5至15%的比率存在于包衣中。优选地,所述表面活性剂选自下列产品:脂肪酸的碱金属或碱土金属盐(优选硬脂酸盐,优选钙盐、镁盐、铝盐或锌盐),优选十二烷基硫酸钠和多库酯钠;聚氧乙烯化油,优选氢化聚氧乙烯化蓖麻毒素油、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、山梨聚糖的聚氧乙烯化酯(=聚山梨醇酯)、聚氧乙烯化蓖麻毒素油衍生物;硬脂酰富马酸盐,优选硬脂酰富马酸钠;山嵛酸甘油酯;苯扎氯铵;乙酰基三甲基溴化铵;鲸蜡醇及其混合物。

[0105] 惰性填充剂可以以相当于所述包衣聚合物干重的0至50%*m/m*,优选0至20%*m/m*,甚至更优选5至20%的比率存在于包衣中。

[0106] 特别地,均匀分布于包衣中的惰性填充剂选自滑石粉、无水胶体二氧化硅、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯及其混合物。

[0107] 基于根据本发明的微粒的口服药物制剂能够采用微粒或者由微粒获得的片剂的小袋(sachet)或单剂量包装、由微粒获得的片剂或含有微粒的胶囊的形式。

[0108] 基于根据本发明的微片的口服药物制剂可以采用微片的小袋或单剂量包装或含有微片的胶囊的形式。

[0109] 基于根据本发明的微粒或微片的口服药物制剂包含具有活性成分的调节释放或活性成分的速释的微粒或微片。

[0110] 为了制备根据本发明的微片,使用本领域技术人员已知的赋形剂。

[0111] 例如,由于其令人愉悦的口味,通常使用糖和碳水化合物作为片剂制剂中的粘合剂和崩解剂。

[0112] 直接可压缩的乳糖是直接压片中最常用的赋形剂之一:然而其与某些活性成分不相容。

[0113] 直接可压缩的淀粉(或预胶化(*prégélatinisé*)淀粉)经历化学的和机械的处理,以避免淀粉谷粒的聚集。其由5%的直链淀粉、15%支链淀粉和80%的非改性淀粉构成。其用作粘合剂(以粉浆的形式)、稀释剂或崩解剂。

[0114] 直接可压缩的蔗糖含有95至98%的蔗糖和如淀粉、麦芽糊精、惰性糖或润滑剂的添加剂。其用作粘合剂,并且首先用作稀释剂。

[0115] 用于直接压片的其它赋形剂有甘露醇、微晶纤维素和磷酸二钙。人们也已经开发

基于果糖、乳糖醇或木糖醇的,具有良好的流动性的,用于直接压片的颗粒,通过雾化或通过凝聚来制备所述颗粒。

[0116] 根据本发明的药剂单位可以被薄膜包衣,以便或者改善其外观,或者掩盖其颜色,或者保护其活性成分免受日光、湿度或空气中的氧气的影响。

[0117] 活性成分

[0118] 构成根据本发明的微粒的活性层包含至少一种可以具有任何性质的药物活性成分。

[0119] 根据本发明的微粒或微片可以包含活性成分,所述活性成分作用于中枢神经系统。

[0120] 优选地,作用于中枢神经系统的活性成分选自(例如)抗癫痫药、抗帕金森药、心智兴奋剂、精神药物、抗抑郁药、抗焦虑药和抗精神病药。

[0121] 镇痛药可以选自非阿片类、低阿片类、混合阿片类、吗啡类或痉挛类镇痛药。

[0122] 甚至更精确地,应用的活性成分选自下列化合物:阿芬太尼、 α -甲基芬太尼、丁丙诺啡、可待因、右旋丙氧吩、二氢可待因、氢可酮、氢化吗啡酮、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、舒芬太尼和曲马朵,所述化合物的药学上可接受的盐,以及所述化合物和/或其盐的混合物。

[0123] 制备微粒的方法

[0124] 本发明的微粒可以通过保护下列步骤的方法制备:-向流化床反应室中引入中性球形载体,-在所述中性球形载体上喷射至少一种活性成分在有机和/或水性溶剂中的溶液或混悬液,所述有机和/或水性溶剂中已经添加有至少一种水溶性或非水溶性聚合物,-在由前述步骤获得的包衣粒子上喷射包含至少一种疏水性聚合物的包衣混悬液,-任选地,干燥由此获得的药用微粒。

[0125] 装配分散液的制备

[0126] 所谓根据本发明的活性层的装配步骤有可能获得微粒,其中的活性成分含量是精确而均匀的。

[0127] 所谓装配分散液是其中的活性成分将要被溶解或悬浮(分散)的分散液,并且其将被喷射于微粒表面。所述分散液有利地含有同样溶解于其中的常规粘合剂。

[0128] 活性层的装配

[0129] 例如在流化床或穿孔涡轮中,通过喷雾,以常规方式将活性成分应用于颗粒上。通常来说,该方法基于通过喷嘴的,活性成分和任选的粘合剂的同时喷雾,所述活性成分和任选的粘合剂溶解或分散于装配溶液中,其保证所述方法的该步骤具有完美的含量均质性。

[0130] 装配所需的时间是高度可变的,并且取决于待喷射的活性成分的量及其在装配溶液中的溶解性。通常来说,其在1至10小时之间。

[0131] 在所述装配步骤结束时,在流化床或穿孔涡轮中干燥微粒,然后过筛。

[0132] 根据本发明的一个变体,所述胶凝剂层可以或者直接应用于中性(颗粒)上,或者在活性层干燥后应用于活性层上。

[0133] 胶凝活化剂的应用

[0134] 例如,在流化床或穿孔涡轮中,通过喷雾,以常规方式将胶凝活化剂应用于中性(颗粒)上。

[0135] 微粒的包衣

[0136] 例如,在流化床或穿孔涡轮中,通过喷雾,以常规方式将包衣聚合物应用于前述微粒上。通常来说,该方法基于通过喷嘴的,溶解或分散于适合的溶剂中的包衣聚合物和任选的增塑剂和 / 或表面活性剂和 / 或惰性填充剂的同时喷雾。

[0137] 有机聚合物溶液可以用于包衣:在这种情况下,所述方法由喷射溶液和在相同设备中的干燥组成。

[0138] 如果所述媒介(véhicule)是水,则使用聚合物的水性分散液,必须加入增塑剂以改善包衣的质量。那么,所述方法由喷射所述分散液、在相同设备中的干燥和(如果需要的话)包衣膜的熟化(maturation)步骤(也被称为固化(curing)),其能够获得均质和均匀的薄膜。例如,所述固化可以在流化床、涡轮或烘箱中进行。

[0139] 包衣所需的时间是高度可变的,并且取决于待喷射的聚合物的量。通常来说,其在 1 至 10 小时之间。

[0140] 在所述包衣步骤结束时,在流化床中干燥微粒,然后过筛。

具体实施方式

[0141] 下列实施例的给出仅用于说明本发明。其对可能性不构成任何形式的限制。

[0142] 实施例**[0143] 实施例 1a :抵抗使用方式转换的缓释硫酸吗啡微粒**

[0144] a) 包括活性成分和胶凝剂的第 1 种的制备

[0145] 所使用的活性成分是硫酸吗啡。

[0146] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。所述载体的尺寸为 400 至 600 μm 级。

[0147] 所使用的胶凝剂是聚丙烯酸衍生物, **Carbopol[®] 971** 或 **Carbopol[®] 974** 型。

[0148] 所使用的粘合剂是羟丙基甲基纤维素 603 (HPMC 603)。

[0149] 将 **Carbopol[®]** 溶解于水中,然后将 HPMC 603,以及最后将硫酸吗啡加入到所述水溶液中,构成装配溶液。在流化床(Glatt)中喷射所述装配溶液,也就是说,包衣混悬液赋予所述种的微粒缓释的性质。

[0150] 不同种 1 (包括活性成分和胶凝剂)的配方:

[0151]

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
中性核	750.0g	31.6%	750.0g	30.0%	750.0g	31.6%
Carbopol 971[®]	-	-	-	-	375.0g	15.8%

[0152]

Carbopol 974®	375.0g	15.8%	500.0g	20.0%	-	-
HPMC 603	250.0g	10.5%	250.0g	10.0%	250.0g	10.5%
硫酸吗啡	750.0g	31.6%	750.0g	30.0%	750.0g	31.6%
缓释包衣	250.0g	10.5%	250.0g	10.0%	250.0g	10.5%
总干重	2375.0g	100.0%	2500.0g	100.0%	2375.0g	100.0%

[0153] *表示以干燥物质计

[0154] b) 包括胶凝活化剂:碳酸氢钠的第2种的制备

[0155] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。这些载体的尺寸为 400 至 600 μm 级。

[0156] 所使用的粘合剂是聚氧乙二醇 6000 (PEG 6000)。

[0157] 所使用的胶凝活化剂是碳酸氢钠。

[0158] 将 PEG 6000, 然后是碳酸氢钠溶解于水中, 构成装配溶液。在流化床(Glatt)中喷射所述装配溶液, 也就是说, 包衣混悬液有可能避免碳酸氢钠在常规使用中释放。

[0159] 不同种 2 (包括活化剂) 的配方:

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
[0160] 中性核	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
PEG 6000	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
碳酸氢钠	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
缓释包衣	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
总干重	3000.0g	100.0%	3000.0g	100.0%	3000.0g	100.0%

[0161] *表示以干燥物质计

[0162] c) 种 1 和种 2 的混合物

[0163] 然后, 在包封之前, 根据下列比例, 将每一个原型 A、B 和 C 的种 1 和种 2 分别混合:

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
[0164] 种 1 (具有活性成分)	1900.0g	67.9%	2000.0g	62.5%	1900.0g	67.9%
[0165] 种 2 (具有活化剂)	900.0g	32.1%	1200.0g	37.5%	900.0g	32.1%
总干重	2800.0g	100.0%	3200.0g	100.0%	2800.0g	100.0%

[0166] 实施例 1b: 抵抗使用方式转换的缓释硫酸吗啡微粒

[0167] a) 包括活性成分和胶凝剂的第 1 种的制备

[0168] 所使用的活性成分是硫酸吗啡。

[0169] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。所述载体的尺寸为 400 至 600 μm 级。

[0170] 所使用的胶凝剂是海藻酸盐衍生物, **Protanal**[®] 120 或 **Protanal**[®] 200 型。

[0171] 所使用的粘合剂是羟丙基甲基纤维素 603 (HPMC 603)。

[0172] 将 **Protanal**[®] 溶解于水中, 然后将 HPMC 603, 以及最后将硫酸吗啡加入到所述水溶液中, 构成装配溶液。在流化床(Glatt)中喷射所述装配溶液, 也就是说, 包衣混悬液赋予所述种的微粒缓释的性质。

[0173] 不同种 1 (包括活性成分和胶凝剂) 的配方:

[0174]

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
中性核	750.0g	31.6%	750.0g	31.6%	750.0g	33.4%
Protanal 120 [®]	-	-	375.0g	15.8%	250.0g	11.1%
Protanal 200 [®]	375.0g	15.8%	-	-	-	-
HPMC 603	250.0g	10.5%	250.0g	10.5%	250.0g	11.1%
硫酸吗啡	750.0g	31.6%	750.0g	31.6%	750.0g	33.3%
缓释包衣	250.0g	10.5%	250.0g	10.5%	250.0g	11.1%
总干重	2375.0g	100.0%	2375.0g	100.0%	2250.0g	100.0%

[0175] * 表示以干燥物质计

[0176] b) 包括胶凝活化剂: 氯化钙的第 2 种的制备

[0177] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。所述载体的尺寸为 400 至 600 μm 级。

[0178] 所使用的粘合剂是聚氧乙二醇 6000 (PEG 6000)。

[0179] 所使用的胶凝活化剂是氯化钙。

[0180] 将 PEG 6000, 然后是氯化钙溶解于水中, 构成装配溶液。在流化床(Glatt)中喷射所述装配溶液, 也就是说, 包衣混悬液有可能避免氯化钙在常规使用中释放。

[0181] 不同种 2 (包括活化剂) 的配方:

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
[0182] 中性核	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
PEG 6000	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
氯化钙	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
缓释包衣	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%	750.0g	25.0%
总干重	3000.0	100.0%	3000.0g	100.0%	3000.0g	100.0%

[0183] * 表示以干燥物质计

[0184] c) 种 1 和种 2 的混合物

[0185] 然后,在包封之前,根据下列比例将每一个原型 A、B 和 C 的种 1 和种 2 分别混合:

	原型 A		原型 B		原型 C	
	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*	用量(g)	组成百分比*
[0186] 种 1 (具有活性成分)	1900.0g	86.4%	1900.0g	86.4%	1800.0g	85.7%
种 2 (具有活化剂)	300.0g	13.6%	300.0g	13.6%	300.0g	14.3%
总干重	2200.0g	100.0%	2200.0g	100.0%	2100.0g	100.0%

[0187] 实施例 1c:抵抗使用方式转换的缓释硫酸吗啡微粒

[0188] a) 包括活性成分和胶凝剂的种 1 的制备。

[0189] 所使用的活性成分是硫酸吗啡。

[0190] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。所述载体的尺寸是 400 至 600 μm 级。

[0191] 所使用的胶凝剂是黄原胶, **Vanzan**[®] 型。

[0192] 所使用的粘合剂是羟丙基甲基纤维素 603 (HPMC 603)。

[0193] 将黄原胶溶解于水中,然后将 HPMC 603,以及最后将硫酸吗啡加入到所述水溶液中,构成装配溶液。在流化床(Glatt)中喷射所述装配溶液,也就是说,包衣混悬液赋予所述种的微粒缓释的性质。

[0194] 不同种 1 (包括活性成分和胶凝剂) 的配方:

[0195]

	原型 A	
	用量(g)	组成百分比*
中性核	750.0g	35.2%
Vanzan®	125.0g	5.9%
HPMC 603	250.0g	11.8%
硫酸吗啡	750.0g	35.3%
缓释包衣	250.0g	11.8%
总干重	2125.0g	100.0%

[0196] * 表示以干燥物质计

[0197] b) 包括胶凝活化剂: 硅酸镁和硅酸铝的第 2 种的制备。

[0198] 所使用的中性核是糖球(中性 #30NPPHARM)。所述载体的尺寸为 400 至 600 μm 级。

[0199] 所使用的粘合剂是聚氧乙二醇 6000 (PEG 6000)。

[0200] 所使用的活化剂是硅酸镁和硅酸铝。

[0201] 将 PEG 6000, 然后是硅酸镁和硅酸铝分散于水中, 构成装配溶液。在流化床 (Glatt) 中喷射所述装配溶液, 也就是说, 包衣混悬液有可能避免硅酸镁和硅酸铝在常规使用中释放。

[0202] 种 2 (包括活化剂) 的配方:

[0203]

	原型 A	
	用量(g)	组成百分比*
中性核	750.0g	20.0%
PEG 6000	750.0g	20.0%
硅 酸 镁	1500.0g	40.0%
缓释包衣	750.0g	20.0%
总干重	3750.0g	100.0%

[0204] * 表示以干燥物质计

[0205] c) 种 1 和种 2 的混合物

[0206] 然后, 在包封之前, 根据下列比例将种 1 和种 2 分别混合:

[0207]

	原型 A	
	用量(g)	组成百分比*
种 1 (具有活性成分)	1700.0g	68.0%
种 2 (具有活化剂)	800.0g	32.0%
总干重	2500.0g	100.0%

[0208] * 表示以干燥物质计

[0209] 实施例 2 :抵抗使用方式转换的缓释硫酸吗啡微片

[0210] a) 种 1 的制备

[0211] 种 1 包括活性成分和胶凝剂。

[0212] 所使用的活性成分是硫酸吗啡。

[0213] 向混合器中引入活性成分、微晶纤维素(Avicel PH102)和 Protanal120。获得均质化混合物。

[0214] 停止混合器,加入硬脂酸镁,并且根据混合物的重量继续混合操作 1 至 5 分钟。

[0215] 压片机装配有适合于生产微片的冲头,并且将其调整至获得 30mg 级重量的微片。

[0216] b) 种 2 的制备

[0217] 种 2 包括胶凝活化剂。向混合器中引入微晶纤维素(Avicel PH102)和氯化钙。制备均质化混合物。

[0218] 停止混合器,加入硬脂酸镁并根据混合物的重量继续混合操作 1 至 5 分钟。

[0219] 压片机装配有适合于生产微片的模具,并且将其调整至获得 30mg 级重量的微片。

[0220] 不同种的配方:

[0221]

种 1	%	g
Protanal 120	16.67%	100.0

[0222]

硫酸吗啡	33.33%	200.0
Avicel PH102	32.92%	197.5
硬脂酸镁	0.42%	2.5
缓释包衣	16.67%	100.0
总重	100.01%	600.0
种 2	%	g
氯化钙	41.67%	250.0
Avicel PH102	41.25%	247.5
硬脂酸镁	0.42%	2.5
缓释包衣	16.67%	100.0
总重	100.00%	600.0

[0223] 缓释包衣混悬液：

[0224]

	用量
Eudragit L30D-55	63.33%
滑石粉	12.5%
柠檬酸三乙酯	20.83%
胶体二氧化硅	3.33%
总干重	100%

[0225] 在流化床(Glatt)中喷射包衣混悬液,所述包衣混悬液赋予所述种的微片缓释的性质。

[0226] b) 种 1 和种 2 的混合物

[0227] 在包封之前,根据下列比例将种 1 和种 2 分别混合：

[0228]

混合物	%	g
种 1	71.43%	600.0
种 2	28.57%	240.0
总重	100.00%	840.0

[0229] 实施例 3 :根据实施例 1a 制备的微粒的研磨试验

[0230]

	种 1	种 2
中性	60.00 mg	40.00 mg
PEG6000		40.00 mg
HPMC	20.00 mg	
NaHCO ₃		40.00 mg
Carbopol 974	40.00 mg	
Carbopol 971		
例如: 吗啡	60.00 mg	
缓释包衣	20.00 mg	
总重	200.00 mg	120.00 mg
1 粒胶囊的总重		320.00 mg

[0231] 将胶囊的微粒粉碎,然后掺和到 1ml 水中。得到的溶液是不适合于静脉注射的密实凝胶。

[0232] 当采用 2、5 或 10ml 重复相同的实验时,得到的溶液是不适合于静脉注射的粘性凝胶。

[0233] 实施例 4:采用下列 4 种配方重复实施例 2

[0234] 实施例 4a:

[0235]

种 1	重量 (g)	mg/cp	%
盐酸氢化吗啡酮	64.00	4.80	16.0
Carbopol 71G	111.30	8.35	27.8
Kolidon SR	222.70	16.70	55.7
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0236]

种 2	重量 (g)	mg/cp	%
碳酸氢钠	160.00	12.00	40.0
Avicel pH200	236.00	17.70	59.0

Syloid	2.00	0.15	0.5
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0237] 对于该实施例而言,最终的药物制剂是种 1 和种 2 的微片混合物,其具有如下比例:5 份的种 1 微片和 4 份的种 2 微片。这相当于每剂量单位中 24mg 剂量的盐酸氢化吗啡酮。胶凝剂(Carbopol 71G)的量为 42mg,并且胶凝活化剂(碳酸氢钠)的量为 48mg。所述微片混合物可以适合于胶囊或单剂量包装。

[0238] 实施例 4b:

[0239]

种 1	重量 (g)	mg/cp	%
盐酸氢化吗啡酮	64.00	4.80	16.0
Protanal LF 200	111.30	8.35	27.8
Kolidon SR	222.70	16.70	55.7
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0240]

种 2	重量 (g)	mg/cmp	%
氯化钙	160.00	12.00	40.0
Avicel pH200	236.00	17.70	59.0
Syloid	2.00	0.15	0.5
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0241] 对于该实施例而言,最终的药物制剂是种 1 和种 2 的微片混合物,其具有如下比例:7 份的种 1 微片和 1 份的种 2 微片。这相当于每剂量单位中 34mg 剂量的盐酸氢化吗啡酮。胶凝剂(Protanal LF 200)的量为 58mg,并且胶凝活化剂(氯化钙)的量为 12mg。所述微片混合物可以适合于胶囊或单剂量包装。

[0242] 实施例 4c:

[0243]

种 1	重量 (g)	mg/cp	%
盐酸羟考酮	64.00	4.80	16.0
Carbopol 71G	111.30	8.35	27.8
Avicel PH200	222.70	16.70	55.7
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0244]

种 2	重量 (g)	mg/cp	%
碳酸氢钠	160.00	12.00	40.0
Avicel PH200	236.00	17.70	59.0
Syloid	2.00	0.15	0.5
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0245] 对于该实施例而言,最终的药物制剂是种 1 和种 2 的微片混合物,其具有如下比例:9 份的种 1 微片和 8 份的种 2 微片。这相当于每剂量单位中 43mg 剂量的盐酸羟考酮。胶凝剂(Carbopol 71G)的量为 75mg,并且胶凝活化剂(碳酸氢钠)的量为 96mg。所述微片混合物可以适合于单剂量包装或小袋。

[0246] 实施例 4d:

[0247]

种 1	重量 (g)	mg/cp	%
盐酸羟考酮	64.00	4.80	16.0
黄原胶	111.30	8.35	27.8
Kolidon SR	222.70	16.70	55.7
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0248]

种 2	重量 (g)	mg/cp	量 (%)
Veegum NF-F	160.00	12.00	40.0
Syloid 244	4.00	0.30	1.0
Avicel Ph200	234.00	17.55	58.5
硬脂酸镁	2.00	0.15	0.5
总重	400.00	30.00	100.0

[0249] 对于该实施例而言,最终的药物制剂是种 1 和种 2 的微片混合物,其具有如下比例:2 份的种 1 微片和 8 份的种 2 微片。这相当于每剂量单位中 9.6mg 剂量的盐酸羟考酮。胶凝剂(黄原胶)的量为 16.7mg,并且胶凝活化剂(Veegum NF-F)的量为 96mg。所述微片混合物可以适合于单剂量包装或小袋。

[0250] 实施例 5:对实施例 4 的药物制剂进行的提取试验使用的方法如下:在研钵中用研杵将最终药物制剂的微-片剂研磨 2 分钟,以便于将其缩小为精细粉末。然后将所述粉末转移至其中置入磁力搅拌棒的 20mL 烧杯中,加入 10mL 不同的溶剂并精确搅拌 5 分钟。然后将样品在滤纸上过滤至玻璃管中,所述过滤精确为 1 小时。如果没有滤液通过,使用装配有 1 μ m 孔隙度的玻璃纤维滤器(GF/B)的注射器来过滤样品。将获得的滤液在 0.1N HCl 中稀释至 10 倍体积(1/10e)。如果没有获得滤液,则结论是能够提取 0% 的活性成分。最后,使样品通过 HPLC,其目的在于测定所提取的活性成分的百分比。

[0251] 关于盐酸羟考酮,采用 C18 反相柱进行 HPLC 分析,于 280nm 进行 UV 检测。洗脱剂是水、庚磺酸和乙腈的混合物。

[0252] 关于盐酸氢化吗啡酮,采用 C18 反相柱进行 HPLC 分析,于 230nm 进行 UV 检测。洗脱剂是水、庚磺酸和乙腈的混合物。

[0253] 下列表格集合了实施例 4 的不同制剂的提取结果。

[0254] 呈现的百分比相当于在研磨和在不同的待测溶剂中提取之后滤至滤液中的活性成分的百分比。这相当于人们希望能够将其转换为可注射的药物制剂中含有的初始剂量的百分比。

[0255] 在每一个表格的左边栏中,呈现的是当仅仅使用含有活性成分和胶凝剂的微片(种 1)来提取时的回收率百分比。在右边栏中,向种 1 中加入种 2 的微片。用于进行这些试验的量如实施例 4 所示。

[0256] 含有和不含种 2 的平行试验的优点在于有可能证明本发明在其范围内的优点。

[0257] 实施例 5a:采用实施例 4a 的最终药物制剂获得的结果。

[0258]	胶凝剂	Carbopol (42mg)	
	胶凝活化剂	-	碳酸氢钠 (48mg)
	活性成分	缓释氢化吗啡酮 (24mg)	
	溶剂	回收率百分比	回收率百分比
	水	33.3 %	0.0 %
	水+ 40%乙醇	25.4 %	6.7 %

[0259] 实施例 5b :采用实施例 4b 的最终药物制剂获得的结果。

[0260]	胶凝剂	Protanal (58mg)	
	胶凝活化剂	-	CaCl ₂ (12mg)
	活性成分	氢化吗啡酮 (34mg)	
	溶剂	回收率百分比	回收率百分比
	水	29.1 %	0.0 %
	水+ 40%乙醇	29.1%	17.2%

[0261]

[0262] 实施例 5c :采用实施例 4c 的最终药物制剂获得的结果。

[0263]	胶凝剂	Carbopol (75mg)	
	胶凝活化剂	-	碳酸氢钠 (96mg)
	活性成分	速释的羟考酮(43mg)	
	溶剂	回收率百分比	回收率百分比
	水	37.2%	0.0 %
	0.1N HCl	19.6%	16.0%

[0264] 实施例 5d :采用实施例 4d 的最终药物制剂获得的结果。

[0265]	胶凝剂	黄原胶 (16.7mg)	
	胶凝活化剂	-	Veegum (96mg)
	活性成分	羟考酮 (9.6mg)	
	溶剂	回收率百分比	回收率百分比
	水	0.0 %	0.0 %
	水+ 40%乙醇	0.0 %	0.0 %
	乙醇	57.2 %	11.4 %
	0.1N HCl	15.9 %	0.7 %
厨房用醋	7.3 %	0.5 %	

[0266] 实施例 6 :对实施例 4 的药物制剂进行的溶出试验

[0267] 旨在表明不同类型的释放行为,对实施例 4 的不同配方,对未粉碎的微片进行溶出试验。

[0268] 溶出条件如下 :

[0269] 对于活性成分盐酸氢化吗啡酮而言,根据欧洲药典在溶出浴中进行溶出试验,每一个容器的搅拌器装配有以 100 转 / 分钟的转速旋转的桨板。所使用的溶出介质由 37℃ 下 500mL 的 pH6.8 的缓冲液组成。根据实施例 5 中所描述的方法,通过 HPLC 于 230nm 处进行不同点的溶出度分析。

[0270] 对于活性成分盐酸羟考酮而言,根据欧洲药典在溶出浴中进行溶出试验,每一个容器的搅拌器装配有以 100 转 / 分钟的转速旋转的转篮。所使用的溶出介质由 37℃ 下 900mL 的 pH1.2 的缓冲液组成。根据实施例 5 中所描述的方法,通过 HPLC 于 230nm 处进行不同点的溶出度分析。

[0271] 获得的结果如图 1 所示。溶出行为彼此不同,这表明当药物制剂被转换时,尽管存在强烈的胶凝作用,但是当片剂是完整的时,就有可能获得或多或少的迅速释放行为。

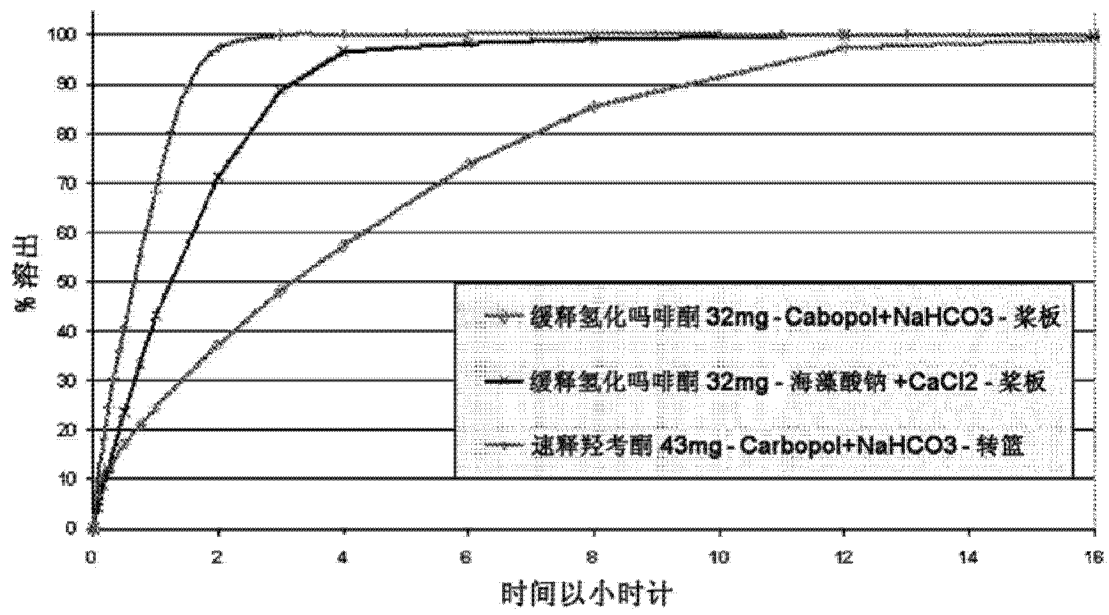


图 1