

[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 02811475.2

A61K 9/26 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100356907C

[22] 申请日 2002.6.7 [21] 申请号 02811475.2

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 8 [33] US [31] 60/297,150

[86] 国际申请 PCT/US2002/018088 2002. 6. 7

[87] 国际公布 WO2002/100382 英 2002. 12. 19

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 8

[73] 专利权人 恩德制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 郭怀翎 曾娅娣 詹 辉 张寿昌

[56] 参考文献

WO0132148A 2001. 5. 8

US6103261A 2000. 8. 15

US6159501A 2000. 12. 12

审查员 张 伟

[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 唐晓峰

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 5 页

[54] 发明名称

利用丙烯酸酯聚合物的控释剂型和其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了干混合控释口服剂型的方法。此剂型通过混合，压片和熟化剂型产生。经熟化的剂型显示有优于那些未熟化的片剂的控释性质。

1、制备控释口服剂型的方法，包括：

(a) 在直接干混合步骤中混合阿片样物质和铵甲基丙烯酸酯共聚物来产生混合物，该聚合物组成所述混合物干重量的约 30%至约 70%；

(b) 将所述混合物压制成片剂，并且

(c) 在 40-70℃之间某一温度下熟化所述片剂 10 分钟至 1 小时之间的一段时间。

2. 权利要求 1 的方法，其中阿片样物质选自吗啡，氢吗啡酮，可待因，羟吗啡酮，纳布啡，氢可酮，双氢可待因，双氢吗啡，丁丙诺啡，羟考酮，纳曲酮，纳络酮，和它们的药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的方法，其中将所述混合物制成片剂的步骤包括将所述阿片样物质与所述共聚物干制粒。

4. 权利要求 1 的方法，其中制成所述片剂的步骤包括压实所述混合物。

5. 按照包括如下的方法生产的控释口服剂型：

(a) 混合阿片样物质和铵甲基丙烯酸酯共聚物来产生混合物，该聚合物组成所述混合物干重量的约 30%至约 70%；

(b) 将所述混合物制成片剂，并且

(c) 在 40-70℃之间某一温度下熟化所述片剂。

6. 权利要求 5 的控释口服剂型：其中

(a) 阿片样物质为羟考酮盐酸盐

(b) 将所述混合物利用干制粒或直接压片来制成片剂；并且

(c) 熟化所述片剂 10 分钟至 1 小时之间一段时间。

利用丙烯酸酯聚合物的控释剂型和其制备方法

发明背景

本发明涉及包含丙烯酸酯聚合物的控释剂型和其制备方法。

背景技术

治疗用活性物质的控释剂型优于传统给药剂型。这些优点包括延迟药物吸收直到它到达消化道的特定部位，在那里药物的吸收是最治疗有效的，并且允许药物在胃肠道中缓慢地被释放，这延长了药物的全身作用。

药物治疗的传统给药的一个主要的缺点是为了维持药物的有效稳态血液水平它需要仔细地被监控。另外，在血药浓度中不合需要的峰和谷会出现，这会干扰治疗的治疗学活性。控释制剂的优点是随着给药频率的下降它们能维持最佳稳态药物血浆水平。这些剂型的进一步的优点是病人顺应性的提高，它通常是通过发生较少由于病人多忘而遗漏的剂量来得到的。控释剂型的另一优点是能使药物在胃肠道特定的部位释放。这不仅会确保药物以特定的浓度被释放到适当的位置，而且限制了暴露到未受影响的区域的不需要的药物的量。

一种获得控释剂型的这样的方法是将药物加入到聚合物基质中。聚合物例如特定的纤维素衍生物，玉米蛋白，丙烯酸树脂，蜡，高级酯族醇和 polylactic 和 polyglycolic 酸已经被使用。除了将药物与聚合物基质混合，用合适的聚合物基质来给药物包衣也是已知来生产控释剂型的方法，例如特定处方的包衣小球或丸，包衣片剂，胶囊和包衣离子交换树脂。在制药工业中用来控制活性药物成分从剂型中释放的聚合物/基质的不同的类型是已知的，并且每一种控制的机理是基于聚合物的性质。在口服输送基质中，药物，当浸入在溶液中时，通过聚合物基质扩散并被释放。在其它基质中，当剂型与溶解媒介接触

时水溶性成分溶解，留下不溶解的基质骨架。在这种情况下药物通过从被溶解的成分留下的孔隙中移动来释放。

在另一剂型中，聚合物在与控释机构 (mechanisms) 形成基质前可能需要被处理。这一处理通常包括加热聚合物，可能高于确定的性质温度。

在本领域中已知的制备被包括在固体剂型中的材料的两种主要的传统方法：湿法和干法。湿法需要向混合物中加入水或有机溶剂，在制成剂型前形成湿混合物。在均匀地混合后，干燥形成的颗粒，在烘箱中，通过流化床干燥，或通过任何其它传统的干燥方法。一旦溶剂已经蒸发，以某方式碾磨或粉碎颗粒以形成均匀颗粒大小的颗粒。在碾磨或粉碎后，颗粒能被加工成最终的剂型。湿制粒方法遇到的一个时常发生的问题是不能检测或决定干燥的终点，而不使用于下一步骤的颗粒太干或太湿。为了获得最佳的干燥方法，冗长乏味的步骤被设立在制造过程中，这样在干燥阶段的时间间隔，取有代表性的样品并测量湿气量直到达到一个最佳的量。当干燥速率来回变化时，这一干燥过程很难控制。另外，湿制粒方法不适于所有的处方。活性药物成分可能是潮湿敏感性的；暴露于在湿制粒方法中使用的溶剂可能会增加化合物的降解。总而言之，湿制粒方法是复杂的，冗长乏味的和耗时的。

干法由干制粒和直接压片组成。干制粒可以被用于组份中的一个（或药物或稀释剂）具有足够的粘着的性质来形成最终剂型的地方。此方法包括混合组分，压实，干过筛，润滑并最终将组分压片。在直接压片中，将被包括在固体剂型中的粉末状材料直接压片而不改变材料本身的物理性质。它可能由一系列干混合组成，由此将各种成分与活性成分在搅拌机中混合。在碾碎前可能会将得到的混合物通过滚筒压实机，在此之后混合物能被制成它的最终的剂型。因为在干法中没有引入溶剂，此方法对于潮湿敏感性物质是尤其有用的。

发明概要

本发明提供了控释制剂和获得控释剂型的方法。“干”当用来描述本发明的具体实施方式时指在通向获得剂型基质的方法中不需要溶剂，水或有机溶剂。干法涉及将活性药物成分与丙烯酸酯聚合物干混合，然后制成并熟化（curing）剂型。制成能在压实或直接压片之前用药物制粒来做。熟化剂型产生了合意的、均一的、可预见的、控释速率在有效的和花费有效的方式中的剂型。此方法能被用在广泛的活性药物化合物和丙烯酸酯基质上。优选的丙烯酸酯聚合物是铵甲基丙烯酸酯共聚物。

附图简要说明

图 1 显示实施例 1 的未熟化的和熟化的片剂的溶解曲线图。

图 2 显示实施例 2 的未熟化的和熟化的片剂的溶解曲线图。

图 3 显示实施例 3 的未熟化的和熟化的片剂的溶解曲线图。

图 4 显示实施例 4 的未熟化的和熟化的片剂的溶解曲线图。

图 5 显示实施例 5 的未熟化的和熟化的片剂的溶解曲线图。

图 6 是铵甲基丙烯酸酯共聚物（Eudragit[®]）的差示扫描量热法（DSC）温谱图。

图 7 是实施例 1 的处方 1 的未熟化片剂的 DSC 温谱图。

图 8 是实施例 1 的处方 1 的熟化片剂的 DSC 温谱图。

图 9 是实施例 2 的处方 2 的未熟化片剂的 DSC 温谱图。

图 10 是实施例 2 的处方 2 的熟化片剂的 DSC 温谱图。

在本发明中，出乎意料地发现直接干混合包含丙烯酸酯聚合物和活性成分的混合物，而不加入水或溶剂，与熟化方法连接，提供具有控释性质的剂型。

混合物通过将丙烯酸酯聚合物与治疗有效量的活性成分直接混合获得。优选的丙烯酸酯聚合物是铵甲基丙烯酸酯共聚物。在这里优选使用的这一类型的铵甲基丙烯酸酯共聚物是基于具有小部分三甲基-铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物的中性甲基丙烯酸酯的水不溶的，溶胀的，

成膜的聚合物。最特别优选的是具有季氨基团与中性酯基的摩尔比约为 1: 40 的聚合物（相应于大概 25meq./100g）。一种这样的聚合物是以名字 Eudragit®由纽约的皮斯卡塔韦的 Rohm America, Inc. 销售的。聚合物 / 活性成分混合物优选进一步包括辅料。任何通常可接受的药用辅料都能被使用。这种辅料的例子是调味剂，润滑剂，增溶剂，混悬剂，填充剂，压片辅料，粘合剂和形成胶囊材料。特别适合的固体载体包括磷酸钙，硬脂酸镁，滑石，蔗糖，乳糖，右旋糖苷，淀粉，明胶，纤维素，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，聚乙烯吡咯烷酮，低熔点蜡和离子交换载体。这种载体能在片剂被压制前或后加入，这一点在本领域中是公知的。

在优选的具体实施方式中，丙烯酸酯聚合物包括混合物干重的从约 10% 到约 90%。更优选的，丙烯酸酯聚合物包括混合物干重的从约 20% 到 80%，更优选的混合物干重的从 30% 到 70%，最优选的从混合物干重的 30% 到 55%。

活性成分可以是任何治疗学有活性的药物成分或活性成分的结合。优选的活性成分包括阿片样物质，包括但不限于吗啡，氢吗啡酮，可待因，羟考酮，羟吗啡酮，纳布啡，氢可酮，双氢吗啡，丁丙诺啡，纳曲酮，纳络酮，前述任意活性成分的盐，前述任意活性成分的混合物及其类似物。

包括活性成分，丙烯酸酯聚合物和任意理想的辅料的混合物被制成固体单元剂型。这种方法包括混合物的制备和将混合物压制成片剂。得到的片剂是具有充分的均质的组合物的固体剂型。润滑剂也能被使用。片剂基本上是均一的基质，其能以相对均衡的方式溶解。

这种方法在片剂的制造过程中也包括熟化步骤。在优选的方法顺序中，混合物被压实，然后熟化被压实的混合物或片剂。本发明的熟化的片剂已经被发现能产生对活性成分释放的较好的控制，这一点由更多的合意的溶解曲线图来证实。如图 1 所示，熟化的片剂的剂型的释放曲线图比未熟化的片剂曲线的图慢且更加始终如一。

为了获得熟化的片剂，片剂被暴露在超过聚合物熟化温度的温度

下。片剂必须被熟化的温度随使用的丙烯酸酯聚合物的性质变化，也随组合物和剂型的尺寸变化。在这里提出的优选的丙烯酸酯材料的情况下，温度在从约 40℃ 到约 70℃ 的范围内是合适的。优选的，使用至少约 50℃ 的温度，更优选的至少约 55℃。更高的温度也能被使用，只要片剂（或活性成分）保持未损害。熟化的时间随温度变化。更高的温度使片剂熟化的更快。重要的是整个片剂达到熟化温度。需要的时间因此将依赖于烘箱的温度（或包衣锅等），聚合物的合意的熟化温度，和片剂尺寸，其它因素。通常，合意的熟化发生在约 10 分钟到约 1 小时之间。更长的熟化时间通常是无损害的，除非温度太高以至于片剂中一种或多种成分的伤害发生。

虽然利用上面的方法生产的片剂提供了极好的控释性质，但是也希望通过利用包衣层来进一步控制活性药物成分的释放。这种衣层能被用来延迟活性药物成分的最初的释放，例如，直到药片移动出胃。给剂型包衣来获得延迟的释放能与这里描述的熟化方法连接，并且能在药片熟化前或后应用。墨水，染料和印记也能被用于这种片剂。

DSC 结果能被用来检查熟化的和未熟化的片剂的释放曲线图的差异。图 7 和 8 显示处方 1 的未熟化和熟化的片剂的 DSC 扫描。图 7，在熟化前取得，峰在 56℃ 左右。相反的，在图 8 中显示的这一温度面积的峰的消失说明药片已经被熟化了。同样地，处方 2 的未熟化的片剂在 56℃ 显示峰（图 9）而熟化的片剂在相同的区域没有峰（图 10）。如在图 1 和 2 和片剂 1A 和 2A 中所示，熟化的片剂能以更受控制的方式释放药物产生更慢的和更始终如一的溶解曲线图。

下面的实施例说明了本发明的各种的方面。它们不是用来限制要求保护的范围在任何无论什么的方式内。

实施例

羟考酮控释片剂通过干混合成分和直接将混合物压制成片剂来制备。这些药片然后被熟化。

实施例 1

表 1: 处方 1

种类	片剂 组成 (mg)
羟考酮盐酸盐	40.000
微晶纤维素	111.650
铵甲基丙烯酸酯共聚物	225.000
胶体二氧化硅	9.000
十二烷基硫酸钠	18.000
氢氧化镁	1.350
聚维酮	33.750
硬脂酸	5.625
硬脂酸镁	5.625
片芯总重	450.000
Opadry 装饰用包衣	13.500
包衣片总重	463.500

熟化的和未熟化的片剂的比较

熟化的和未熟化的处方 1 片剂的溶解曲线图利用 USP 篮法(Basket Method) (类型 I 溶解) 在 100rpm 在 0.1N HCl 中在 37°C 获得。从图 1 中看, 未熟化的片剂被发现具有快速释放曲线图。当这些相同的片剂被熟化后, 出乎意料地发现释放曲线比它们被升高温度前更慢了。下面的表 1A 显示了熟化的和未熟化的处方 1 片剂的溶解曲线图之间的比较。

表 1A：熟化的和未熟化的处方 1 片剂的溶解曲线图：

时间 (hr)	未熟化片剂活性成分 释放百分率	熟化片剂活性成分释 放百分率
0	0.0	0.0
1	29.8	26.6
2	44.4	39.1
3	60.4	50.4
5	87.7	71.3
6	94.9	79.4
8	98.5	90.3
10	99.5	96.5
12	100.0	100.0

实施例 2

表 2：处方 2

种类	片剂 组成 (mg)
羟考酮盐酸盐	40.000
微晶纤维素	15.605
铵甲基丙烯酸酯共聚物	82.500
胶体二氧化硅	3.300
十二烷基硫酸钠	6.600
氢氧化镁	0.495
聚维酮	12.375
硬脂酸	2.063
硬脂酸镁	2.063
片芯总重	165.000
Opadry 装饰用包衣	4.950
包衣片总重	169.950

表 2A : 熟化的和未熟化的处方 2 片剂的溶解曲线图:

时间 (hr)	未熟化片剂活性成分 释放百分率	熟化片剂活性成分释 放百分率
0	0.0	0.0
1	47.7	42.0
2	66.3	58.6
3	79.7	71.4
5	94.5	88.4
6	97.6	93.2
8	99.4	97.5
10	100.2	99.2
12	100.0	100.0

在表 2A 中显示的和在图 2 中说明的溶解数据显示熟化的片剂与未熟化的片剂相反获得较慢的释放曲线图。

实施例 3

表 3: 处方 3

种类	片剂 组成 (mg)
羟考酮盐酸盐	10.000
微晶纤维素	50.480
铵甲基丙烯酸酯共聚物	56.700
胶体二氧化硅	2.800
十二烷基硫酸钠	5.600
氢氧化镁	0.420
聚维酮	10.500
硬脂酸	1.750
硬脂酸镁	1.750
片芯总重	140.000
Opadry 装饰用包衣	4.200
包衣片总重	144.200

表 3A : 熟化的和未熟化的处方 3 片剂的溶解曲线图:

时间 (hr)	未熟化片剂活性成分 释放百分率	熟化片剂活性成分释 放百分率
0	0.0	0.0
1	39.8	30.9
2	68.0	43.8
3	89.3	56.1
5	98.3	78.1
6	99.0	84.2
8	98.8	93.5
10	99.9	98.3
12	100.0	100.0

在表 3A 中显示的和在图 3 中说明的溶解数据显示熟化的片剂与未熟化的片剂相反获得较慢的释放曲线图。

实施例 4

表 4: 处方 4

种类	片剂 组成 (mg)
羟考酮盐酸盐	20.000
微晶纤维素	53.440
铵甲基丙烯酸酯共聚物	68.850
胶体二氧化硅	3.400
十二烷基硫酸钠	6.800
氢氧化镁	0.510
聚维酮	12.750
硬脂酸	2.125
硬脂酸镁	2.125
片芯总重	170.000
Opadry 装饰用包衣	5.100
包衣片总重	175.100

表 4A：熟化的和未熟化的处方 4 片剂的溶解曲线图：

时间 (hr)	未熟化片剂活性成分 释放百分率	熟化片剂活性成分释 放百分率
0	0.0	0.0
1	41.1	34.4
2	78.9	48.6
3	95.3	61.1
5	99.1	81.7
6	99.2	87.8
8	99.3	95.6
10	99.6	98.9
12	100.0	100.0

在表 4A 中显示的和在图 4 中说明的溶解数据显示熟化的片剂与未熟化的片剂相反获得较慢的释放曲线图。

实施例 5

表 5：处方 5

种类	片剂 组成 (mg)
羟考酮盐酸盐	80.000
微晶纤维素	49.305
铵甲基丙烯酸酯共聚物	132.500
胶体二氧化硅	5.300
十二烷基硫酸钠	10.600
氢氧化镁	0.794
聚维酮	19.875
硬脂酸	3.313
硬脂酸镁	3.313
片芯总重	305.000
Opadry 装饰用包衣	9.150
包衣片总重	314.150

表 5A : 熟化的和未熟化的处方 5 片剂的溶解曲线图:

时间 (hr)	未熟化片剂活性成分 释放百分率	熟化片剂活性成分释 放百分率
0	0.0	0.0
1	43.7	37.4
2	65.8	54.4
3	80.3	68.2
5	97.4	89.0
6	98.9	94.9
8	99.8	99.3
10	99.9	100.2
12	100.0	100.0

在表 5A 中显示的和在图 5 中说明的溶解数据显示熟化的片剂与未熟化的片剂相反获得较慢的释放曲线图。

实施例 6

差示扫描量热法 (DSC) 被用来检测聚合物的物理变化作为温度的函数 (function)。纯聚合物的 DSC 扫描, 有宽峰在 50°C 左右 (图 6)。未熟化的处方 1 和 2 的 DSC 扫描在相同的区域显示类似的峰 (图 7 & 9)。

图1

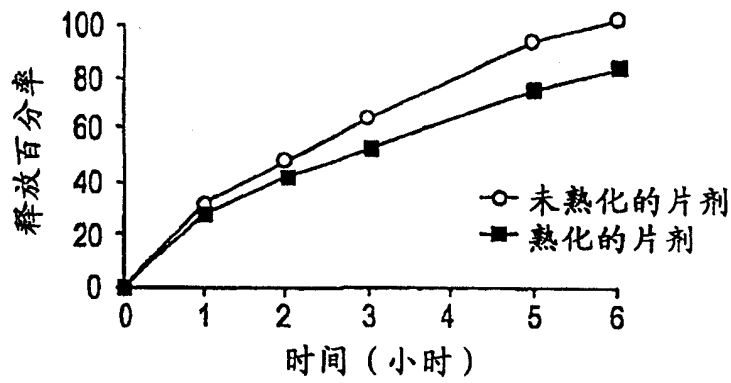


图2

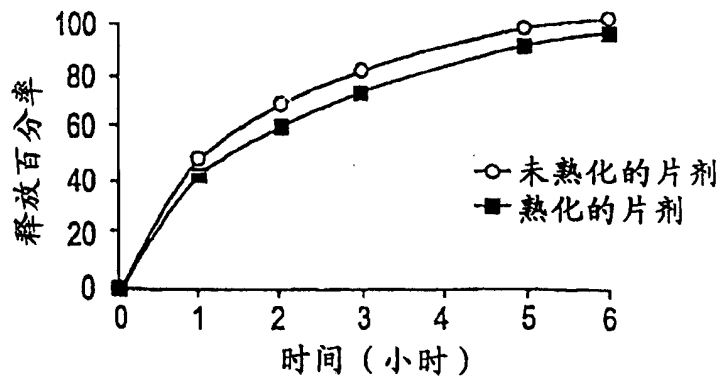


图 3

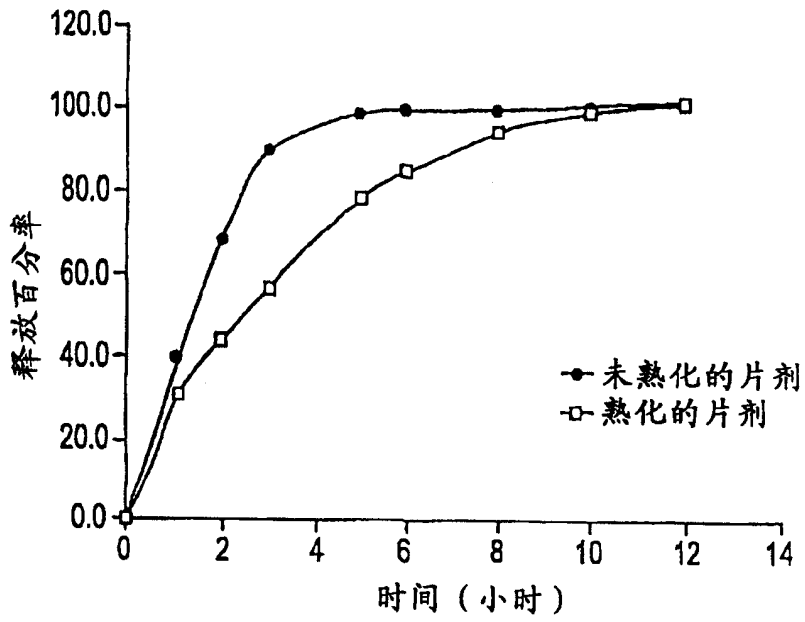


图 4

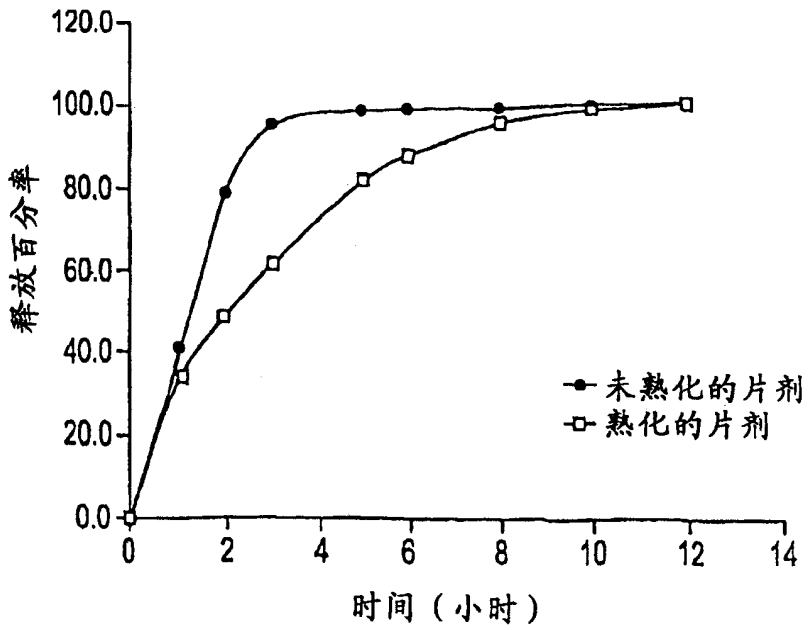


图5

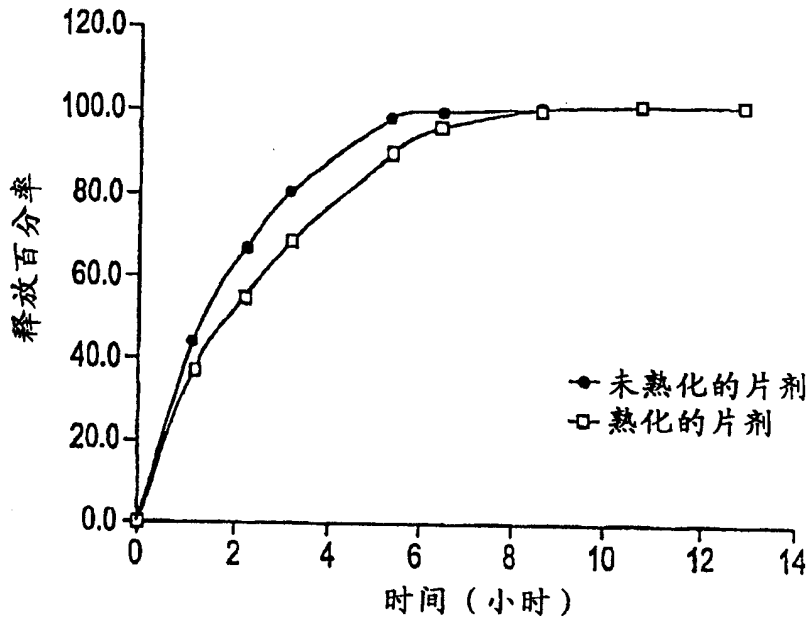


图6

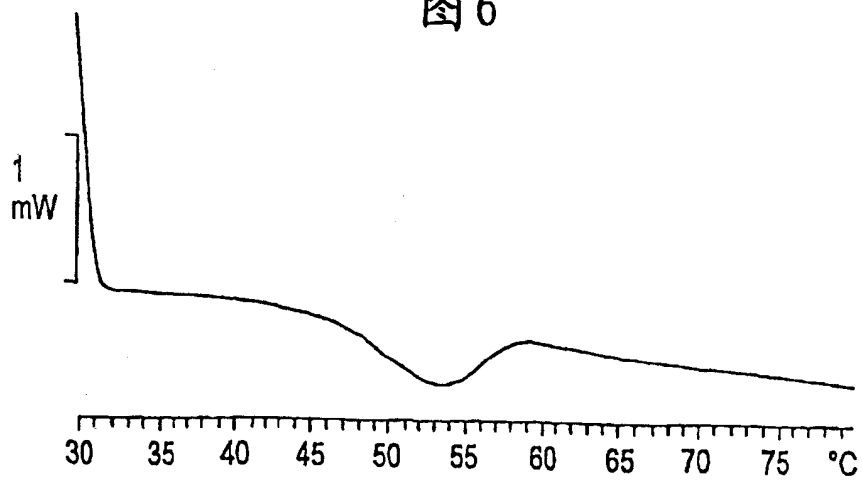


图7

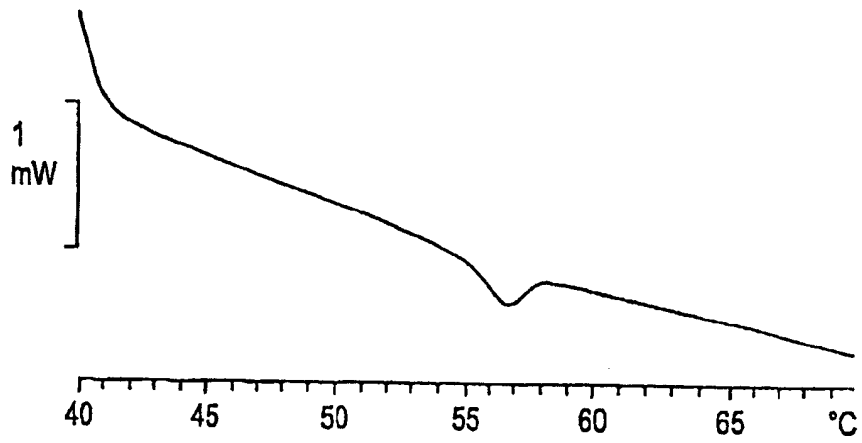


图8

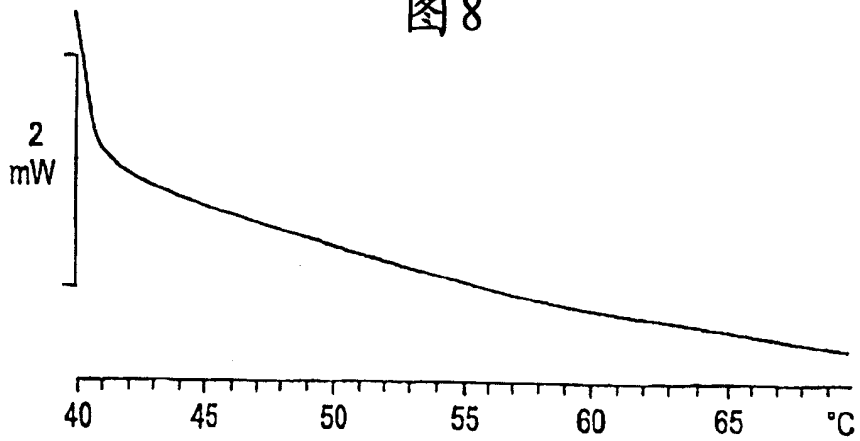


图9

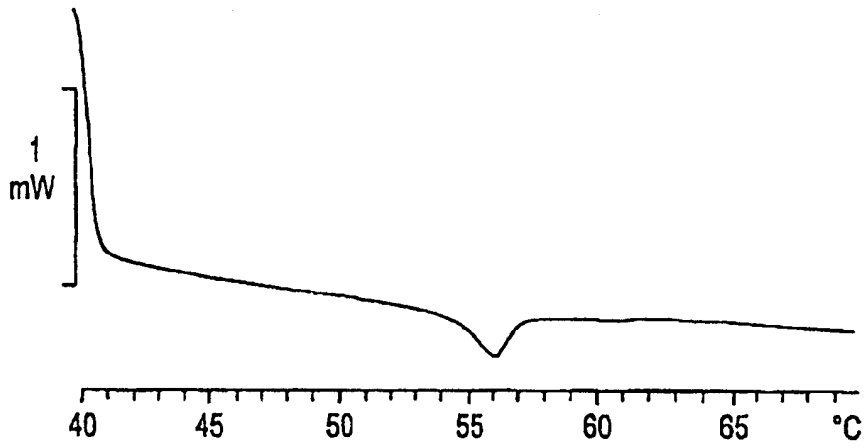


图10

