(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 101005831 B
(45)授权公告日 2010.11.10

(21)申请号 200580027635.X

(22)申请日 2005.07.25

(30)优先权数据
04019248.6 2004.08.13 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.02.13

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/053610 2005.07.25

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/015944 EN 2006.02.16

(73)专利权人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆

(72)发明人 托马斯·弗里德尔
沃尔弗拉姆·艾森赖克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 张平元 赵仁临

(51)Int.Cl.
A61K 31/428(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 9/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件
WO 2004010977 A1,2004.02.05, 权利要求1-9,4-17, 说明书第0037-0040、0068段, 实施例3-11.
EP 0895780 A1,1999.02.10, 说明书第0003,0005-0010段, 权利要求1,16.
US 20020114831 A1,2002.08.22, 实施例1.
WO 2004010999 A1,2004.02.05, 权利要求13-20, 说明书第0051-0053段, 第0056段, 实施例1-5.

审查员 董丽雯

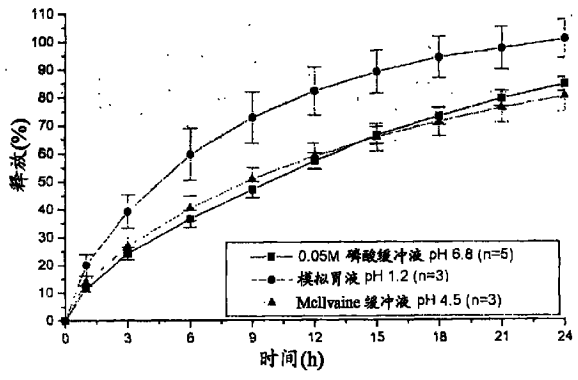
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 2 页

(54)发明名称

包含普拉克索或其可药用盐的延长释放片剂

(57)摘要

本发明涉及在基质中包含普拉克索或其可药用盐的延长释放片剂,所述基质包含至少两种水溶胀性聚合物,其中所述聚合物的一种为预胶化淀粉,且其中所述聚合物的另一种为阴离子聚合物。



CN 101005831 B

1. 延长释放片剂，包含在其基质中的普拉克索或其可药用盐，所述基质包含至少三种水溶胀性聚合物，其中所述聚合物的一种为预胶化淀粉，且其中所述聚合物的另一种为阴离子聚合物，并且其中第三种不是预胶化淀粉或阴离子聚合物，

其中所述阴离子聚合物选自丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸共聚物、海藻酸盐、角叉菜胶、阿拉伯胶、黄原胶、壳聚糖、羧甲纤维素钠和羧甲纤维素钙，

所述不是预胶化淀粉或阴离子聚合物的第三种水溶胀性聚合物选自烷基纤维素，羟烷基纤维素，羟烷基烷基纤维素，羧烷基纤维素酯，多糖，甲基丙烯酸酯共聚物，聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯吡咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物，聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮的组合，聚环氧烷。

2. 权利要求 1 的延长释放片剂，其中阴离子聚合物选自任选交联的丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、海藻酸盐和羧甲基纤维素。

3. 权利要求 2 的延长释放片剂，其中阴离子聚合物为交联丙烯酸聚合物，且其中基质中任选地交联丙烯酸聚合物的含量为 0.25％重量至 25％重量。

4. 权利要求 3 的延长释放片剂，其中基质中任选地交联丙烯酸聚合物的含量为 0.5％重量至 15％重量。

5. 权利要求 4 的延长释放片剂，其中基质中任选地交联丙烯酸聚合物的含量为 1％重量至 10％重量。

6. 任一项前述权利要求的延长释放片剂，其中不是预胶化淀粉或阴离子聚合物的水溶胀性聚合物选自甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丁基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、半乳甘露聚糖、黄芪胶、琼脂、瓜尔胶、果聚糖、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物。

7. 任一项前述权利要求的延长释放片剂，其中不是预胶化淀粉或阴离子聚合物的水溶胀性聚合物选自羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

8. 权利要求 7 的延长释放片剂，其中不是预胶化淀粉或阴离子聚合物的水溶胀性聚合物为羟丙基甲基纤维素，并且其中在基质中羟丙基甲基纤维素的含量为 10％重量至 75％重量。

9. 权利要求 8 的延长释放片剂，其中在基质中羟丙基甲基纤维素的含量为 25％重量至 65％重量。

10. 权利要求 1 的延长释放片剂，其中所述基质包含：

(a) 普拉克索或其盐	0.05 至 5％重量
(b) 阴离子水溶胀性聚合物	0.25 至 25％重量
(c) 预胶化淀粉和第三种聚合物	10 至 75％重量
(d) 其它赋形剂	适量至 100％重量。

11. 权利要求 1 的延长释放片剂，其中所述基质包含：

普拉克索或其盐	0.05 至 5％重量
预胶化淀粉	10 至 75％重量
其它水溶胀性聚合物	10 至 75％重量
丙烯酸聚合物	0.25 至 25％重量
其它赋形剂	适量至 100％重量。

12. 权利要求 1 的延长释放片剂，其中得到的片剂在 pH ＜ 4.5 范围内，提供具有更快释放特性的 pH 相关释放特性，且在 pH 4.5 至 7.5 范围内，提供较慢和另外的不依赖于 pH 的释放特性。

13. 根据权利要求 1、10、11、12 中任一项的延长释放片剂，其中水溶胀性阴离子聚合物以及水溶胀性第三种聚合物选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠和海藻酸钠。

14. 根据权利要求 12 或 13 的延长释放片剂，其中所述基质包含羟丙基甲基纤维素和赋形剂，其中羟丙基甲基纤维素的含量为 10 至 75％重量，和赋形剂的含量为 25 至 90％重量。

15. 根据权利要求 14 的延长释放片剂，其中所述羟丙基甲基纤维素的含量为 25 至 65％重量。

16. 根据权利要求 14 的延长释放片剂，其中所述赋形剂的含量为 35 至 75％重量。

17. 根据任一前述权利要求的延长释放片剂，其中阴离子聚合物为丙烯酸聚合物，其选自卡波姆或卡波普系列。

18. 根据权利要求 17 的延长释放片剂，其中丙烯酸聚合物的含量为 0.25 至 25％重量。

19. 根据权利要求 18 的延长释放片剂，其中丙烯酸聚合物的含量为 0.5 至 15％重量。

20. 根据权利要求 19 的延长释放片剂，其中丙烯酸聚合物的含量为 1 至 10％重量。

21. 延长释放片剂，其中普拉克索或其可药用盐的含量为，以相当的二盐酸普拉克索一水合物表示，为 0.1 至 10mg，以提供给药一次的日剂量。

22. 根据述权利要求 21 所述的延长释放片剂，其中该普拉克索或其可药用盐的含量，以相当的二盐酸普拉克索一水合物表示，为 0.2 至 6mg，以提供一次给药的日剂量。

23. 根据权利要求 21 所述的延长释放片剂，其中该普拉克索或其可药用盐的含量，以相当的二盐酸普拉克索一水合物表示，为 0.3 至 5mg，以提供一次给药的日剂量。

24. 经由直接压片法制备根据前述权利要求中任一项的延长释放片剂的方法，包括下列步骤：

(1) 在混合器中，通过预混合活性成分与部分水溶胀性聚合物和赋形剂来制备活性成分研制品，其中活性成分为普拉克索或其可药用盐，其中普拉克索或其可药用盐在使用前研磨；

(2) 在混合器中，预混合步骤 (1) 中的活性成分研制品、主要部分的水溶胀性聚合物和赋形剂，得到预混合物；

(3) 任选地，通过筛网干筛预混合物，以便分离粘聚性颗粒，和提高内容物的均一性；

(4) 在混合器中，混合步骤 (2) 或 (3) 的预混合物，任选地将剩余赋形剂加入混合物中，继续混合；和

(5) 在适宜的压片机中压片最终混合物，制备骨架片。

25. 经由湿制粒法制备根据前述权利要求 1 至 23 中任一项的延长释放片剂的方法，包括下列步骤：

(1) 在混合器中，通过混合活性成分与部分赋形剂来制备活性成分研制品，其中活性成分为普拉克索或其可药用盐，其中普拉克索或其可药用盐在使用前研磨；

(2) 通过加入制粒液体来制粒步骤 (1) 的活性成分研制品；

(3) 在流化床干燥器或干燥箱中干燥步骤 (2) 的颗粒；

(4) 在混合器中混合步骤 (3) 中的干颗粒和水溶胀性聚合物和赋形剂，得到最终混合物；

(5) 在适宜的压片机中压片步骤 (4) 的最终混合物，制备骨架片。

26. 权利要求 25 的方法，其中在步骤 (2) 中，所述的制粒液体为水。

27. 经由干法制粒法制备根据前述权利要求 1 至 23 中任一项的延长释放片剂的方法，包括步骤：

(1) 在混合器中，混合活性成分普拉克索或其可药用盐与部分填充剂或所有的赋形剂，其中普拉克索或其可药用盐在使用前研磨；

(2) 在适宜的滚筒压实机上压实步骤 (1) 的混合物；

(3) 通过适宜的研磨或筛分步骤将在步骤 (1) 中得到的带状物减小为小颗粒；

(4) 在混合器中任选地混合在步骤 (3) 中的颗粒与剩余的赋形剂，得到最终混合物；

(5) 在适宜的压片机中压片步骤 (3) 的颗粒或步骤 (4) 的最终混合物，制备骨架片。

28. 根据前述权利要求 1 至 23 中任一项的延长释放片剂在制备用于治疗帕金森病的药物组合物中的用途。

包含普拉克索或其可药用盐的延长释放片剂

发明领域

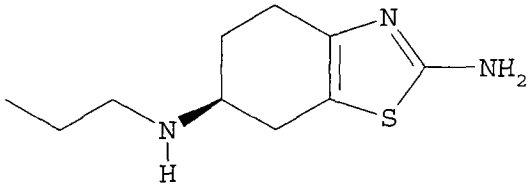
[0001] 本发明涉及包含普拉克索或其可药用盐的延长释放(extended release)片剂、其制备方法及用途。

[0002] 发明背景

[0003] 普拉克索为已知的多巴胺D2受体激动剂。其在结构上与衍生自麦角的药物例如溴隐亭或培高利特不同。其还是药理学唯一的,因为其为完全激动剂,并且对多巴胺受体的多巴胺D2家族有受体选择性。

[0004] 普拉克索的化学命名为:(S)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙氨基)苯并噻唑,分子式为$C_{10}H_{17}N_3S$,相对分子量为211.33。化学式如下:

[0005]



[0006] 通常使用的普拉克索盐为二盐酸普拉克索一水合物(pramipexoledihydrochloride monohydrate)(分子式$C_{10}H_{21}C_{12}N_3OS$;相对分子量302.27)。二盐酸普拉克索一水合物为白色至黄白色、无味、晶体粉末。在296℃至301℃发生熔解,同时分解。普拉克索为具有一个手性中心的手性化合物。纯(S)-对映体为通过手性重结晶合成期间的一个中间体而合成得到。

[0007] 二盐酸普拉克索一水合物为高溶解性化合物。水溶性大于20mg/ml,在pH2至pH7.4的缓冲介质中的溶解度通常高于10mg/ml。二盐酸普拉克索一水合物为非吸湿性的,具有高结晶性质。在研磨下,晶体变体(一水合物)不会改变。普拉克索的固态非常稳定,而其溶液对光敏感。

[0008] 1997年,普拉克索立即释放(IR)片剂首先在美国批准,随后在第二年中,分别在欧洲联盟((EU)、瑞士、加拿大和南美洲以及在东欧各国、近东和亚洲获得市场批准。

[0009] 在EU和US表明普拉克索IR片剂与左旋多巴组合可用于治疗早期帕金森病或者晚期帕金森病征兆和症状。IR片剂必须每天服用3次。

[0010] 从药代动力学观点可知,普拉克索IR片在口服给药后,可被快速完全地吸收。其绝对生物利用率大于90%,最大血浆浓度出现在1至3小时内。由于摄入食物后,不能全面程度的吸收,吸收率会降低。普拉克索显示出线性动力学,患者体内血浆水平的改变相对较小。其消除半衰期($t_{1/2}$[h])不同,从青年人中的8小时至年长的人中的12小时。

[0011] 如通常已知的,通过减少推荐的每日摄入量来改善活性成分的释放使得患者的给药方案简单化,提高了患者的顺应性,减少了副作用,例如与高血浆峰值有关的副作用。调节释放(modified release)的药物制剂调节加入的一种或多种活性成分随时间的释放,其包括控释、延长释放(prolonged)、缓释(sustained)、延迟释放、减慢或延长释放(extended)释放,因此,它们实现了治疗的或方便的目的,与传统剂型例如溶液或迅速溶解

剂型提供的不同。

[0012] 活性成分从药物制剂中的调节或延长释放可通过将所述的活性成分均匀包埋入亲水性基质中来获得，其是通过物理或化学缠结、通过离子相互作用或结晶相互作用、通过络合物形成、通过氢键或范德华力结合的，所述基质为可溶的、部分可溶的或不溶的粘性亲水聚合物网状结构。所述的亲水性基质与水接触后膨胀，从而形成保护性凝胶层，活性成分通过从聚合网状结构的扩散、通过凝胶层的侵蚀、通过聚合物的溶解或者通过所述释放机制的组合从凝胶层中缓慢地、逐渐地、连续地按时释放。

[0013] 然而，已经证实对于具有相对高溶解性的药物，如在二盐酸普拉克索的情况下，难于制备具有调节释放、延长释放或缓释适宜的组合和处理性质的片剂。

[0014] 在现有技术中描述了许多提供普拉克索延长释放释放片剂组合物的方法：

[0015] WO 2004/010997 描述了一种口服递送片剂形式的延长释放药物组合物，其包含分散在基质中的普拉克索水溶性盐，所述基质包含亲水性聚合物和淀粉，所述淀粉在片剂的代表性固体组分中的抗拉强度为至少大约 0.15kNcm^{-2}，优选至少大约 0.175kN cm^{-2}，更优选至少大约 0.2kN cm^{-2}。其中公开的内容目的在于提供在高速压片操作下能获得足够硬度的组合物，特别是应用包衣层时抗腐蚀。根据优选的方案，其提供口服递送片剂形式的药物组合物，该片剂含有分散在基质中的内核，所述内核包含含量为大约 0.375、0.75、1.5、3 或 4.5mg 的二盐酸普拉克索一水合物，所述基质包含 (a)HPMC 类型 2208，含量为片剂重量的大约 35％至大约 50％，和 (b) 预胶化淀粉，在 0.8 的固体组分中的抗拉强度为至少大约 0.15kN cm^{-2}，占片剂重量的大约 45％至大约 65％；所述的内核基本上包封在占片剂重量大约 2％至大约 7％的包衣中，所述包衣包含乙基纤维素基疏水性的或水不溶性组分和 HPMC 基成孔组分，所述成孔组分为乙基纤维素基组分重量的大约 10％至大约 40％。

[0016] 而且，WO 2004/010999 公开了一种口服递送药物组合物，包含治疗有效量的普拉克索或其可药用盐和至少一种可药用赋形剂，所述的组合物显示出至少一种下述特性：(a) 体外释放特性，在标准溶出试验中，其中平均不超过大约 20％的普拉克索在将组合物放入后 2 小时内溶出；和 (b) 体内普拉克索吸收特性，口服给药健康的成年人单次剂量后，其达到平均 20％吸收的时间为大于大约 2 小时和 / 或达到平均 40％吸收的时间为大于大约 4 小时。然而，在实际应用中，似乎设计用于每日应用一次的具有延长或控释特性的任意制剂可满足上述必要条件，但是其缺乏如何调节这一特性的一般性教导。

[0017] 本发明的一个目的是提供普拉克索或其可药用盐的延长释放片剂组合物，其适于每日口服给药一次。进一步的目的是提供包含普拉克索或其可药用盐的片剂组合物，其可提供长达一天的治疗效果，并使得患者服用单次日剂量便可治疗他们的症状，其使得根据 pH 值相关的或无关的选择性释放特性来调节活性成分的释放特性成为可能。而且，也提供制备所述片剂的方法。

[0018] 发明概述

[0019] 令人惊奇地，已经发现普拉克索或其可药用盐可用于制剂如每日一次延长或（缓慢）释放片剂，并且两种不同的制剂原理获得与 pH 值相关的或无关的不同释放率。

[0020] 本发明的一个实施方案涉及在其基质中包含普拉克索或其可药用盐的延长释放片剂，所述基质包含至少两种水溶胀性聚合物，其中所述聚合物的一种为预胶化淀粉，且其中所述聚合物的另一种为阴离子聚合物。

[0021] 优选地，本发明涉及一种延长释放片剂，其中阴离子聚合物选自任选地交联丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸聚合物、海藻酸盐和羧甲基纤维素。

[0022] 还优选地，本发明涉及一种延长释放片剂，其中阴离子聚合物为交联丙烯酸聚合物，且在基质中任选地交联丙烯酸聚合物的含量为大约 0.25wt-％至大约 25wt.-％，优选大约 0.5wt.-％至大约 15wt.-％，优选大约 1wt.-％至大约 10wt.-％。

[0023] 也优选地，本发明提供一种进一步包含水溶胀性聚合物的延长释放片剂，其中所述聚合物不是预胶化淀粉或阴离子聚合物，而优选地选自羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

[0024] 特别优选的是延长释放片剂，其中非预胶化淀粉或阴离子聚合物的水溶胀性聚合物为羟丙基甲基纤维素，且在基质中羟丙基甲基纤维素的含量为大约 10wt.-％至大约 75wt.-％，优选大约 25wt.-％至大约 65wt.-％。

[0025] 特别优选地，本发明提供一种延长释放片剂，其中所述基质包含大约：

[0026] (a) 普拉克索或其盐	0.05 至 5wt.-％
[0027] (b) 阴离子水溶胀性聚合物	0.25 至 25wt.-％
[0028] (c) 不同于 (b) 的水溶胀性聚合物	10 至 75wt.-％
[0029] (d) 其它赋形剂	适量至 100wt.-％

[0030] 本发明的另一个实施方案涉及一种延长释放片剂，其在基质中包含普拉克索或其可药用盐，所述基质包含：

[0031] (a) 作为水溶胀性聚合物的至少一种预胶化淀粉和任选的赋形剂，得到在 pH 1 至 7.5 范围内，提供 pH- 无关的体外释放特性的片剂，或

[0032] (b) 至少一种作为水溶胀性聚合物的预胶化淀粉，水溶胀性阴离子聚合物，优选丙烯酸聚合产物，和任选的赋形剂，得到的片剂在 pH ＜ 4.5 下，提供具有更快释放特性的 pH 相关释放特征，且在 pH 4.5 至 7.5 范围内，提供较慢和另外与 pH 无关的释放特性。

[0033] 根据本发明设计口服给药的延长释放制剂需要挑选和评价制剂的体外释放特性和定时性，使其最适于获得想要的体内血浆特征，优选每日给药一次。因此，已经研究了单个单位骨架片的两种不同的制剂原理，即提供两种具有不同的释放率类型和不同的 pH 依赖性的制剂。这些可选择的制剂对患者有益，如延长释放药物递送使得患者能够用单次日剂量来治疗他们的症状，从而增加了患者的方便性和顺应性。

[0034] 如在上文或在下文中使用的术语 " 体外释放特性 " 指在体外试验中，在一类通常使用的液体介质中获得的释放特性，在所述试验中存在活性成分从延长释放制剂中的释放，即，例如在体外溶出介质中，但也可以在体液或模拟的体液中，更特别地在胃肠液中。

[0035] 在本发明的内容中，术语“延长释放 (extended)”释放应当理解为与立即释放相反，活性成分随着时间逐渐地、连续地释放，有时较慢或较快释放，与 pH 值有关或无关。特别地，该术语表明，在口服给药后，所述制剂不会立即释放全部量的活性成分，而且所述制剂使得服药频率减少，该定义也用于延长释放，与减慢释放可互换使用。使用的缓慢的或延长的释放有相同的意思，都具有延长作用，缓释或调节的释放剂型为与常规剂型（例如溶液或立即释放药物剂型、常规固体剂型）相比，使得至少减少了给药频率或明显提高了患者顺应性或治疗性质。

[0036] 与 pH 无关的释放特性表明其释放特征事实上在不同的 pH 介质中是相同的。

[0037] 根据本发明的教导，市售的两种类型的延长释放片剂显示不同的体外释放特性。

[0038] 本发明的延长释放片剂使用可溶胀的和部分侵蚀性聚合物基质，导致样品的体外释放特征与时间的平方根关系 (a square root of time to exponentialin vitro release)，制剂 a) 在 pH 1 至 7.5 的范围内其释放特征普遍与 pH 值无关，和制剂 b) 在具有 pH ＜ 4.5 的模拟胃液中，其释放特征（稍微）更快，但是在 4.5 至 7.5 的范围内与 pH 值无关。在模拟胃液中较快的释放比在小肠液中缓慢的释放更加有利，在这种情况下，剂型负荷剂量效果是理想的，而普遍与 pH 无关的释放特性为有利的，其降低了剂量倾卸 (dose dumping) 和饮食影响。

[0039] 根据本发明，“制剂 a)”应当理解为其中基质包含如上定义的 a) 中组合物的片剂，“制剂 b)”应当理解为其中基质包含如上定义的 b) 中组合物的片剂。

[0040] 存在于本发明的两种可选择的片剂 a) 和 b) 中的水溶胀性聚合物代表至少一种作为亲水性溶胀性聚合物的预胶化淀粉，其构成延长释放基质，缓慢地释放作为活性成分的普拉克索或其盐。给药后，与含水液体接触后，聚合物溶胀，形成粘性的、调节药物释放的凝胶层。

[0041] 除了预胶化淀粉之外，存在于本发明所述制剂中的聚合物实例为水溶胀性基本上中性聚合物或水溶胀性阴离子聚合物。

[0042] 本发明的术语“水溶胀性基本上中性聚合物”包括烷基纤维素例如甲基纤维素；羟烷基纤维素例如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丁基纤维素；羟烷基烷基纤维素，例如羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素；羧烷基纤维素酯；其它的天然的、半合成的或化学合成物二糖、低聚糖和多糖例如半乳甘露聚糖、黄芪胶、琼脂、瓜尔胶和果聚糖 (polyfructans)；甲基丙烯酸酯共聚物；聚乙烯醇；聚乙烯吡咯烷酮，聚乙烯吡咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物；聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮的组合；聚环氧烷，例如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷和环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物，优选纤维素醚衍生物，例如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素，最优选羟丙基甲基纤维素。

[0043] 本发明的术语“水溶胀性阴离子聚合物”包括丙烯酸聚合产物、甲基丙烯酸共聚物、海藻酸盐、角叉菜胶、阿拉伯胶、黄原胶、克多糖衍生物，例如壳聚糖、羧甲纤维素钠和羧甲纤维素钙，优选丙烯酸聚合产物。

[0044] 不同粘性等级的羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素为市售获得的。优选地，在本发明使用的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 具有的粘性等级为大约 3,500mpa.s 至大约 100,000mpa.s，特别从大约 4,000mpa.s 至大约 20,000mpa.s，最特别地，粘性等级为大约 6,500mpa.s 到大约 15,000mpa.s（在 20℃，2％水性溶液中的表观粘度），例如羟丙甲纤维素 2208 或 2206(DOW、AntwerpBelgium)。HPMC 类型 2208 包含 19-24％重量的甲氧基和 4-12％按重量的羟丙基取代基。

[0045] 具有高于 1,500mpa.s（在 20℃，1％水性溶液中的表观粘度）的羟丙基纤维素为优选的，特别具有粘性为大约 1500 至大约 3000mpa.s，优选从 4000 到 6500mpa.s(2％水性溶液）的羟丙基纤维素，例如 Klucel 系列，例如 KlucelM(Hercules，Wilmington，USA)。

[0046] 不希望受到理论的限制，据信普拉克索或其盐从亲水性基质中的释放存在三种主要机理：溶出、侵蚀和扩散。当普拉克索或其盐均匀分散在可溶解性聚合物的基质网状结构时，其通过溶出机理释放。所述的网状结构将逐渐溶解于胃肠道中，从而逐渐地释放其负载

药物。基质聚合物也可以逐渐地从基质表面侵蚀，同样及时释放普拉克索或其盐。当普拉克索在由不溶性聚合物组成的基质中制备时，其将通过扩散释放：胃小肠液渗透不溶性、海绵样的基质，使装载的药物扩散。

[0047] 因此，构成基质的水溶胀性聚合物主要给该制剂提供控释药代动力学释放特性。根据在制剂中包含的水溶胀性聚合物的含量，可调节释放特性，即大量的溶胀性聚合物导致更显著的缓释效果，反之亦然。优选地，在本制剂中水溶胀性聚合物的含量为大约 30 至大约 99％重量。

[0048] 而且，当使用聚合物组合时，所述的聚合物的比率也影响制剂的释放特性。不同的聚合物的组合提供普拉克索从基质中释放的不同机理的可能组合。这些组合有助于随意控制所述制剂的药代动力学释放特性。例如，当利用一种或多种水溶胀性聚合物时，特别是羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素时，羟丙基甲基纤维素的重量百分数优选为 25 至大约 62％；羟丙基纤维素的重量百分数的优选为大约 0％至大约 16％。

[0049] 普拉克索或其盐从包含羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的基质中的释放是通过一系列释放机理的组合产生的。由于羟丙基甲基纤维素与羟丙基纤维素相比，前者有更高的溶解性，其将逐渐溶解，从基质中侵蚀，而后者将更多地起海绵样 (spomge-like) 基质形式作用，主要通过扩散来释放活性成分。

[0050] 根据制剂 a) 的延长释放片剂与 pH 无关。因此，可避免遇到的与剂量倾卸相关的饮食的不利因素。在进餐患者中，与饮食有关的剂量倾卸的问题可归于大量因素，例如机械力，其为胃对其内容物施加的力，并因此对摄取的制剂施加的力，以及胃肠道的不同 pH 部位。因为在胃肠道中遇到的 pH 值不仅随着胃肠道的部位而改变，而且随着摄入的食物而改变，因此，优选地，延长释放制剂还必须提供延长释放特性，特别是必须避免剂量倾卸影响，无论患者处于禁食还是处于饮食条件下。

[0051] 根据本发明，口服延长释放制剂 a) 可在其穿过胃肠道的过程中保持药代动力学释放特性，避免药物血浆浓度不希望的变动或完全的剂量倾卸，特别是避免了胃肠道不同部位的剂量倾卸。

[0052] 除普拉克索或其盐和水溶胀性聚合物之外，本发明的制剂还可任选地包含另外的赋形剂，即可药用制剂用药剂，以便于改善该制剂的制备性、压实性、外观和味道。这些制剂用药剂包括例如，稀释剂或填充剂、助流剂、粘合剂、成粒剂、抗结块剂、润滑剂、香料、染色剂防腐剂。还可包括其它的本领域已知的常规赋形剂。

[0053] 填充剂可选自可溶性填充剂和不溶性填充剂，可溶性填充剂例如蔗糖、乳糖特别乳糖一水合物、海藻糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、菊糖，不溶性填充剂例如磷酸二钙或磷酸三钙、滑石。可使用不同等级的乳糖。在本发明中使用的一种优选的乳糖为乳糖一水合物 200 目 (DMV,Veghel,TheNetherlands)。优选地，还可以使用的另一种乳糖一水合物为 DCL 11 型的乳糖 (DMV,Veghel,The Netherlands)。符号 (notation)DCL 指“直接压制乳糖”。编号 11 为制备者的参照编号。在水溶性活性成分的情况下，如在本发明中描述的，更优选水不溶性填充剂，例如淀粉和淀粉衍生物、微晶纤维素、磷酸氢钙二水合物和无水磷酸氢钙，其可添加与或代替水溶性填充剂。填充剂的总重量百分数为大约 5％至大约 75％重量。

[0054] 可使用助流剂来改善压片前和压片期间粉末流动性质和减少结块。适宜的助流剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉末纤维素、滑石、磷酸钙等。优选地，包括的作为助流剂的

胶体二氧化硅含量占片剂的重量最高大约 2%，优选大约 0.2%至大约 0.8%。

[0055] 可使用润滑剂来促进片剂从所形成的装置中的释放，例如防止粘着到上冲（“拣选 (picking)”）或下冲（“粘附 (sticking)”）表面。适宜的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、低芥酸菜子油 (canola oil)、棕榈酰硬脂酰甘油酯、氢化植物油、氧化镁、矿物油、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠 (sodium stearyl fumarate)、硬脂酸、滑石、氢化植物油、硬脂酸锌等。在一个实施方案中，包括的作为润滑剂的硬脂酸镁含量为占片剂重量的大约 0.1%至大约 1.5%，优选大约 0.3%至大约 1%。

[0056] 在任选的制剂用药剂中，可进一步包含在基质制剂中，可提及的药剂例如聚维酮；共聚维酮；淀粉；阿拉伯胶；明胶；海藻衍生物例如海藻酸、海藻酸钠和海藻酸钙；纤维素，优选微晶纤维素，纤维素衍生物，例如乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，具有有用的干的或湿的粘合和制粒性质的纤维素；和抗粘剂例如滑石和硬脂酸镁。

[0057] 根据本发明优选的实施方案，可选择的延长释放片剂的基质 a) 包含预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素和赋形剂或基本上由上述物质组成。预胶化淀粉的量优选为 10 至 75%重量，特别优选 25 至 65%重量，最优选 45 至 55%重量。羟丙基甲基纤维素的含量优选为 10 至 75%重量，特别优选 25 至 65%重量，最优选 35 至 55%重量。其它赋形剂的含量优选按为 0 至 30%，特别优选 0.5 至 20%，最优选 1 至 10%重量。任选的羧甲基纤维素钠可另外优选为 5 至 50 的量存在，特别优选 10 至 40，最优选的从 15 到 30%重量。

[0058] 表述“基本上组成”应当理解为其除了包含提到的组分外，原则上不排除存在其它组分，其中存在的其它组分不会影响制剂的基本性质。

[0059] 在本发明制剂 b) 的情况下，其提供了与 pH 有关的释放特性，普拉克索或其盐从片剂中的释放和随后进入血流的吸收可在剂型沿胃肠道的通过期间改变。因此，其提供与 pH 有关的释放特性，其中在 pH ＜ 4.5 的范围内所述释放特性为较快，及在 4.5 ＝ pH ＝ 7.5 的范围内较慢，和另外的与 pH 无关的释放特性。

[0060] 上述对水溶胀性聚合物和任选赋形剂的选择和类型的详细描述也适用于制剂 b)。

[0061] 而且，阴离子的水溶胀性聚合物，优选丙烯酸聚合产物必须存在于制剂 b) 中，其优选地选自卡波姆或卡波普(carbopol)®系列，已知的丙烯酸聚合产物具有高分子量。特别优选的为例如卡波姆 941（carbopol® 71G、carbopol® 971）和卡波姆 934（carbopol® 974）。优选地，丙烯酸聚合产物的含量为 0.25 至 25%重量，特别优选为 0.5 至 15%重量，最优选为 1 至 10%重量。与 pH 相关的制剂 b) 在存在丙烯酸聚合产物下形成，其会在 pH 范围高于 pH 4.5 的酸中，和在碱性 pH 范围中更大程度的溶胀。

[0062] 增加丙烯酸的量会导致释放率减少。因此，调节丙烯酸聚合产物的量使进一步随意地调节想要的溶出特性成为可能。在优选的 0.25 至 25%重量范围内，调节丙烯酸聚合产物的量可进一步提供如下优点：理想的、分别适应的 (resp. matching) 的，可调节、分别保持 (resp. maintained) 溶出特性，用于可通过不同量和 / 或种类的胶凝剂、水溶胀性聚合物、填充剂和无水粘合剂组成的多种制剂。

[0063] 根据本发明优选的实施方案，可选择的延长释放片剂的基质 b) 包括预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素丙烯酸聚合产物和赋形剂或基本上由上述物质组成。预胶化淀粉的量优选为 10 至 75%重量，特别优选为 25 至 65%重量，最优选为 45 至 55%重量。羟丙基甲基纤维素的量优选为 10 至 75，特别优选为 25 至 65，最优选为 35 至 55%重量。丙烯酸聚合产物

的含量优选为如上提到的。赋形剂的含量优选为 0 至 30，特别优选为 0.5 至 20，最优选为 1 至 10％重量。任选的羧甲基纤维素钠的含量还可以为 5 至 50，特别优选为 10 至 40，最优选为 15 到 30％重量。

[0064] 作为活性成分，根据本发明制剂中的普拉克索或其可药用盐可以为适于患者获得想要治疗的量存在。普拉克索优选的盐为二盐酸化物盐，最优选为一水合物的形式。通常量为大约 0.1 至大约 5mg 的普拉克索盐。根据特别优选的实施方案，在根据本发明的延长释放片剂中，可使用例如 0.750mg 二盐酸普拉克索一水合物，相当于 0.524mg 无水碱。然而，可使用适于治疗的任意其它量，前提是普拉克索或其盐的量能够以一次一片至少量片提供日剂量，例如 1 至大约 4 片。优选地，全部日剂量以单片递送。普拉克索盐的量，如以相当的二盐酸普拉克索一水合物表示，为每片大约 0.1 至大约 10mg，或占组合物的大约 0.05％至大约 5％重量通常为适宜的。每片的优选量为大约 0.2 至大约 6mg，更优选的量为大约 0.3 至大约 5mg。每片的特定剂量为，例如包括 0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、3.0 和 4.5 毫克的二盐酸普拉克索一水合物。构成治疗有效量的量根据治疗的病症、所述的病症的严重性和治疗的患者而改变。

[0065] 优选地，根据本发明的延长释放片剂具有下列组成：

[0066] 普拉克索或其盐 0.05 至 5％重量

[0067] 预胶化淀粉 10 至 75％重量

[0068] 其它的水溶胀性聚合物 10 至 75％重量

[0069] 丙烯酸聚合产物 0 至 25％重量

[0070] 任选的赋形剂 适量至 100％重量。

[0071] 因此，本发明特别优选的延长释放片剂由下列组成：

[0072] 0.1 至 2％重量的普拉克索或其盐；

[0073] 25 至 65％重量的羟丙基甲基纤维素；

[0074] 0 至 40％重量的羧甲基纤维素钠；

[0075] 25 至 75％重量的预胶化淀粉；

[0076] 0 至 15％重量的丙烯酸聚合产物，优选卡波姆 941；

[0077] 0.5 至 50％重量的其它赋形剂，优选地选自：胶体二氧化硅、硬脂酸镁、乳糖一水合物、甘露醇、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羟丙基纤维素、聚维酮、共聚维酮、滑石、聚乙二醇、十二烷基磺酸钠、氧化铁和二氧化钛。

[0078] 如根据 WO2004/010997 所述的，在片剂的代表性固体级分中淀粉具有至少约 0.15kN cm^{-2} 的拉伸强度是实施本发明必须的。

[0079] 特别优选的是，根据本发明，在片剂上没有包衣。然而，本发明的延长释放片剂可包含非功能性包衣。非功能性包衣可包含聚合物组分，例如 HPMC，任选地和其它成分，例如一种或多种增塑剂、着色剂等。在本发明上文中的术语＂非功能性＂指对片剂的释放性质没有实质性影响，包衣起另外有用的目的。例如：这种包衣可以给予片剂可鉴别的外观，对包装和运输期间的磨损提供保护作用，提高吞服的舒适性 (ease) 和 / 或具有其它的益处。非功能性包衣应当以足够提供对片剂完全覆盖的量使用。典型地，其占片剂总重量大约 1％至大约 10％的量，更典型地占大约 2％至大约 5％的量为适宜。

[0080] 本发明的片剂可以具有任意适宜的大小与形状，例如圆形、椭圆形、多边形或枕

形，和任选地加上非功能性表面标识。根据本发明，优选的是延长释放片剂为白色至黄白色，而且为椭圆形或圆形、两面凸形。

[0081] 可将本发明片剂包装在容器中，附有包装说明书，说明书提供相关的信息，例如剂量和给药信息、禁忌症、预防措施、药物相互作用和副作用。

[0082] 本发明还涉及根据本发明的延长释放片剂制剂在制备用于治疗帕金森病和有关并发症或病症的药物组合物中的用途。

[0083] 而且，优选地，本发明涉及经由直接压片法制备延长释放片剂的方法，包括步骤：

[0084] (1) 在混合器中，通过预混合活性成分与部分水溶胀性聚合物和 / 或其它赋形剂来制备活性成分研制品，其中活性成分为普拉克索或其可药用盐，其中普拉克索或其可药用盐为在使用前研磨的，优选为 peg- 研磨 (peg-milled)。

[0085] (2) 在混合器中，预混合步骤 (1) 中的活性成分研制品、主要部分的水溶胀性聚合物和 / 或赋形剂，得到预混合物；

[0086] (3) 任选地，通过筛网干筛预混合物，以便分离粘聚性颗粒，和提高内容物的均一性；

[0087] (4) 在混合器中，混合的步骤 (2) 或 (3) 的预混合物，任选地将剩余赋形剂加入混合物中，继续混合；和

[0088] (5) 通过将最终混合物在适宜的压片机中压片，制备骨架片。

[0089] 因此，片剂是经由直接压片法制备的，施用该方法制备两种类型的普拉克索延长释放骨架片。为了在该低药物负荷制剂中获得足够的内容物的均一性，优选地，活性成分为 peg- 研磨。优选地，peg- 研磨的药物物质的粒度分布，如通过激光衍射法使用干配药系统 (dry dispensing system) 确定，特征在于 90％ (V/V) 的颗粒级分的直径小于 100μm，更优选地 90％ (V/V) 的颗粒级分直径小于 75μm。

[0090] 其它的方法也可用于制备普拉克索延长释放片剂，如常规的湿制粒法和滚筒压实法。在湿制粒法的情况下，优选地，将普拉克索与适宜的填充剂和湿粘合剂制粒，导致活性成分集中，其在干燥和干筛后，与主要部分的胶凝赋形剂混合，如所有上述的延迟原理，所述填充剂例如淀粉、微晶纤维素、乳糖一水合物或无水磷酸氢钙，所述湿粘合剂例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、共聚维酮和淀粉糊。

[0091] 在滚筒压实的情况下，或者换句话说在干法成粒的情况下，普拉克索与直接压片法中使用的部分赋形剂的预混合物，或者与包含所有赋形剂的全部混合物是通过常规的滚筒压实器制备形成带状物，此后，筛选出颗粒，最后，进一步将其与其它的赋形剂如助流剂、润滑剂和抗粘剂混合。

附图简介

[0092] 图 1 是根据本发明的直接压制法的优选实施方案的流程图。

[0093] 图 2 图解了根据本发明的骨架片制剂的溶出特性，所述制剂在 3 种不同的 pH 介质中包含 4％重量的carbopol®。

[0094] 图 3 为图解了根据本发明的分别包含 0％、1％和 4％重量carbopol®的 3 种骨架片的溶出特征图。

[0095] 根据流程图，图 1 图解了制备方法的优选的实施方案，其中示范性说明了实施例 1

和2的延长释放片剂的制备。图1显示进行的详细制备步骤和执行的程序控制(in process controls performed)。

[0096] 制备步骤(1)涉及活性成分研制品,在这种情况下,在通常已知的混合器中,将peg-研磨性质的普拉克索、二盐酸普拉克索一水合物与一部份(portion)的水溶胀性聚合物,在该情况下与预胶化淀粉预混合。在该流程图中,使用Turbula自由沉降混合器或搅拌器。搅拌时间为数分钟,在目前的情况下,优选10分钟。

[0097] 在根据该流程图的制备步骤(2)中,进行预混合,其中将活性成分研制品和主要部分的水溶胀性聚合物和赋形剂预混合数分钟,至得到预混合物。在目前的情况下,在上述提及的Turbula混合器或搅拌器中,将羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、主要部分的预胶化淀粉、卡波姆941和胶体二氧化硅预混合5分钟。

[0098] 根据下述制备步骤(3),可任选地进行干筛。预混合物可以通过筛网手动过筛,例如0.8mm筛号的筛网,以便分离粘聚性颗粒和提高内容物的均一性。

[0099] 在随后的制备步骤(4)中,过筛后,在Turbula混合器中,进行主要的混合步骤,其中组分混合数分钟,优选5分钟。任选地,此时可加入其它的赋形剂,在流程图中,将组分硬脂酸镁加入到主要混合物中,和在Turbula混合器中进行进一步混合(最后的混合)数分钟,例如3分钟,得到最终混合物。

[0100] 根据本发明方法的制备步骤(5)为压片。在适宜的压片机上压实最终混合物,制备例如长方形骨架片(ER片剂=延长释放片剂)。为了控制和保持需要的性质,得到的骨架片要经过下述过程中控制:片剂质量、硬度、片剂高度和脆性。

[0101] 然后,可将得到的本发明的普拉克索延长释放片剂填充入到例如高密度聚乙烯(HDPE)瓶中。用螺帽密封瓶子,适当地贴标签,由此,根据cGMP规程进行所有的包装和贴标签行为。另外,可使用泡罩型包装,例如使用铝/铝箔泡罩。

[0102] 图2图解了根据本发明的骨架片制剂溶出特性图。骨架片包含4%重量的carbopol®,在实施例2中给出了详细的组合物,其相当于根据本发明的上述制剂。显示了3种不同pH介质中骨架片的释放特征,即在0.05M磷酸盐缓冲液中,pH=6.8,n=x,在模拟胃液中,pH=1.2,n=x,和在McIlvaine缓冲剂中,pH=4.5,n=x;(x代表测试单元的数量)。绘制活性成分的释放百分率值对时间(小时)的图。

[0103] 图3图解了根据本发明的3种骨架片制剂溶出特性图。骨架片分别为不包含carbopol®、包含1%或4%重量的carbopol®,在实施例1、2和4中给出详细的组合物。介质为0.05M磷酸盐缓冲液,pH=6.8。绘制活性成分的释放百分率值对时间(小时)的图。

[0104] 图2和3显示了在pH 1至7.5范围内和在不存在carbopol®下,与pH无关的体外释放特征,和存在carbopol®下与pH有关的释放特征,其中在pH<4.5下和的释放特征为更快。carbopol®含量的增加将导致释放率降低。

[0105] 本发明的益处为多方面的:

[0106] 根据本发明的教导,市售的包含普拉克索或其盐的延长释放片剂显示不同的体外释放特性。有可能选择满足患者需要的、观察到的症状和临床现象的特制释放特征。

[0107] 普拉克索的主要适应症,帕金森氏症为一种随着老龄化而变得更加普遍的病症且通常伴有记忆力衰退。因此,根据本发明,提供延长释放或减慢释放的普拉克索或其盐的骨

架片，其减少推荐的每日摄入量而使得患者的给药方案简单化，并提高了患者的顺应性，特别适合用于年长的患者。优选地，本发明的延长释放片剂给药一次就可提供日剂量。

[0108] 而且，本发明的片剂可经由适于两种类型延长释放骨架片的直接压片、湿或干法成粒来制备。

[0109] 现在，通过下述多种其它实施方案的实施例来阐述本发明描述的内容，根据本说明书，其对本领域人员是显而易见的。然而，应明确地指出实施例和说明书仅仅作为阐述，不应当被认为限制本发明。

[0110] 实施例

[0111] 根据本发明，已经制备了普拉克索延长释放片剂。实施例的片剂为白色至黄白色，14×6.8mm 的长方形，两面凸的片剂。该片剂应当口服给药，不应当分成两半 (halves)。在实施例中的普拉克索片剂包含 0.75mg 的二盐酸普拉克索一水合物，相当于 0.524mg 的普拉克索游离、无水碱。

[0112] 实施例 1

[0113] 在表 1 中显示了根据本发明的普拉克索延长释放片剂的定性和定量组合物的一个实施方案。

[0114] 表 1 :普拉克索延长释放片剂的定性和定量组合物

[0115]

成分	mg/每 0.75 mg 片	功能	参照标准
二盐酸普拉克索一水合物，peg-研磨	0.750	活性成分	企业标准
羟丙基甲基纤维素 2208(Methocel K15 M)	157.500	溶胀剂	Ph.Eur./USP
预胶化淀粉(Starch1500)	185.100	填充剂	Ph.Eur./NF
卡波姆 941 (Carbopol® 71 G)	3.500	胶凝剂	Ph.Eur./NF
胶体二氧化硅	1.400	助流剂	Ph.Eur./NF
硬脂酸镁	1.750	润滑剂	Ph.Eur./NF
总量	**350.000**		

[0116] 实施例 2

[0117] 在表 2 中显示了根据本发明的普拉克索延长释放片剂的定性和定量组合物的另一实施方案。

[0118] 表 2 :普拉克索延长释放片剂的定性和定量组合物

[0119]

成分	mg /每 0.75 mg 片	功能	参照标准
二盐酸普拉克索一水合物，peg-研磨	0.750	活性成分	企业标准
羟丙基甲基纤维素 2208 (Methocel K 15 M)	157.500	溶胀剂	Ph.Eur./USP
预胶化淀粉(Starch1500)	174.600	填充剂	Ph.Eur./NF
卡波姆 941 (Carbopol® 71 G)	14.000	胶凝剂	Ph.Eur./NF
胶体二氧化硅	1.400	助流剂	Ph.Eur./NF
硬脂酸镁	1.750	润滑剂	Ph.Eur./NF
总量	**350.000**		

[0120] 实施例 3

[0121] 在表 3 中显示了用于实施例 1 和 2 的两种普拉克索片剂的批量制剂。最终混合物的批量大小相当于每批 2000 片。

[0122] 表 3 :每批 0.75mg ER 片的组合物

[0123]

成分	每批克数实施例 1	每批克数实施例 2
二盐酸普拉克索一水合物，peg- 研磨	1.500	1.500
羟丙基甲基纤维素 2208	315.000	315.000
预胶化淀粉	370.200	349.200
卡波姆 941	7.000	28.000
胶体二氧化硅	2.800	2.800
硬脂酸镁	3.500	3.500
总质量	700.000	700.000

[0124] 实施例 4

[0125] 下述实施例显示了符合制剂 a) 的普拉克索片剂，其提供在 pH 1 至 7.5 的范围内与 pH 无关的释放特性。

[0126] 表 4

[0127]

组分	mg/ 片
二盐酸普拉克索一水合物，peg- 研磨	0.750
羟丙基甲基纤维素 2208(Methocel K100M)	175.000
预胶化淀粉	170.400
胶体二氧化硅	2.100
硬脂酸镁	1.750
骨架片的总重	350.000

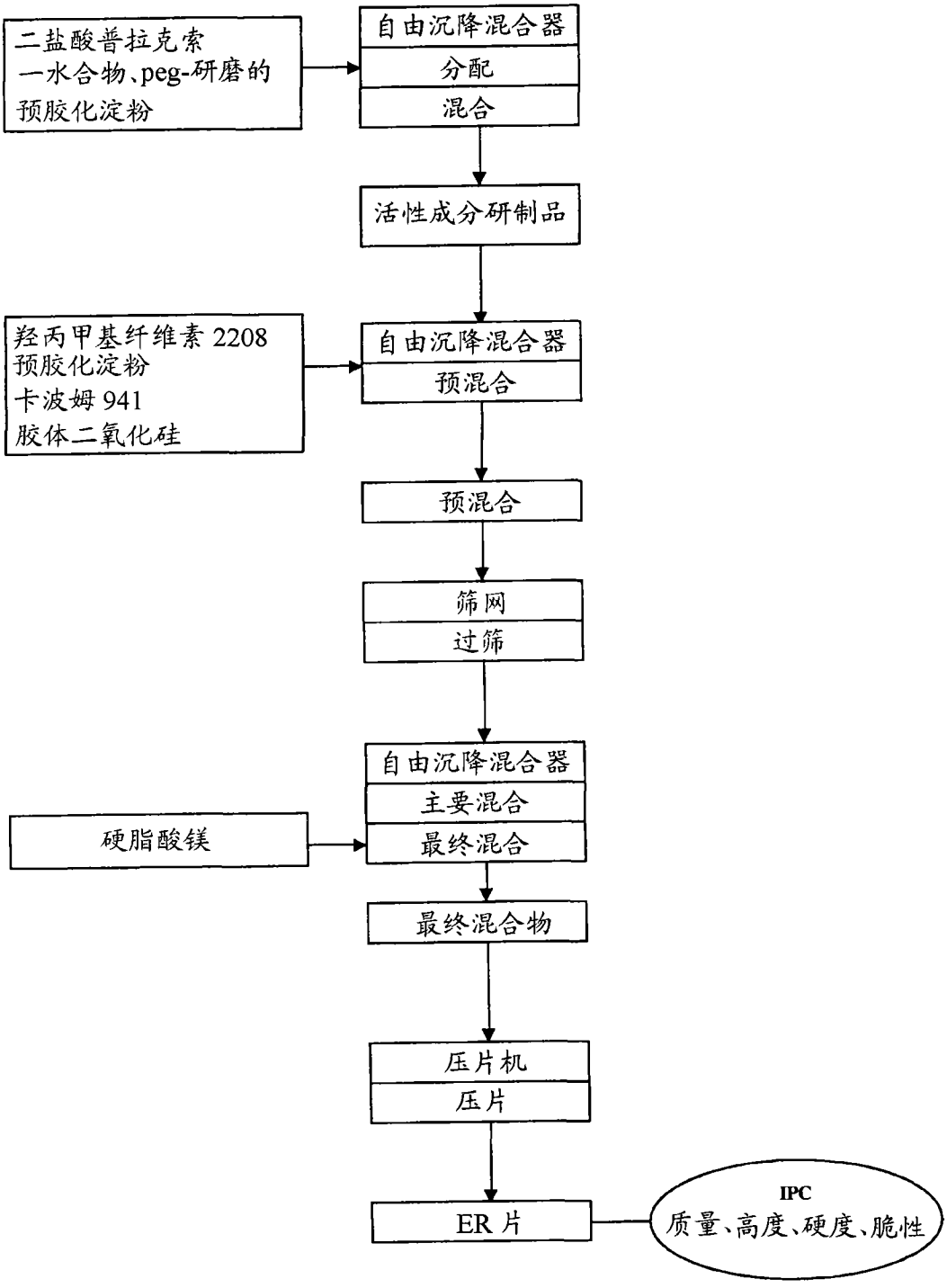

二盐酸普拉克索
一水合物、peg-研磨的
预胶化淀粉
自由沉降混合器
分配
混合
活性成分研制品
羟丙甲基纤维素 2208
预胶化淀粉
卡波姆 941
胶体二氧化硅
自由沉降混合器
预混合
预混合
筛网
过筛
自由沉降混合器
主要混合
最终混合
硬脂酸镁
最终混合物
压片机
压片
ER 片
IPC
质量、高度、硬度、脆性

图 1

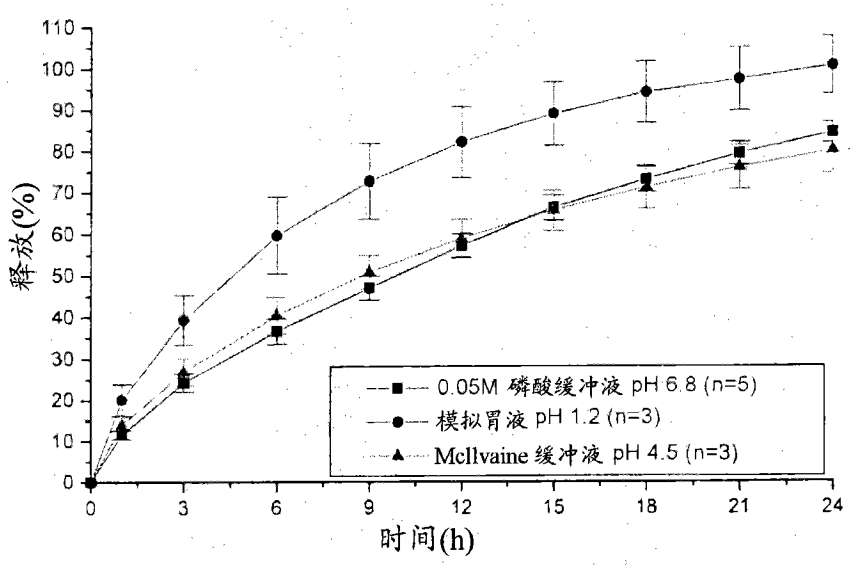

释放(%)
时间(h)
0.05M 磷酸缓冲液 pH 6.8 (n=5)
模拟胃液 pH 1.2 (n=3)
McIlvaine 缓冲液 pH 4.5 (n=3)

图 2

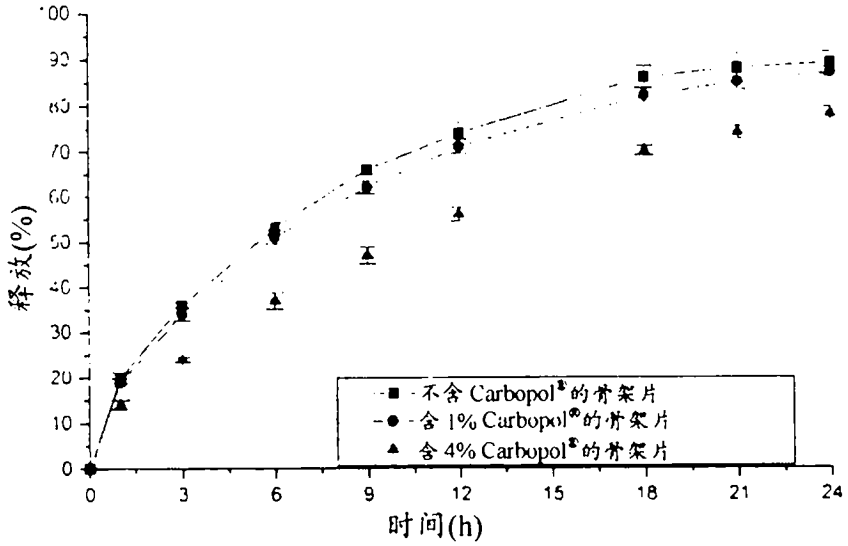

释放(%)
时间(h)
不含 Carbopol®的骨架片
含 1% Carbopol®的骨架片
含 4% Carbopol®的骨架片

图 3