



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896169 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200880120670. X

US 5219563 A, 1993. 06. 15, 摘要.

(22) 申请日 2008. 12. 10

CN 101080426 A, 2007. 11. 28, 说明书第 1 页
倒数第 2 段至第 13 页倒数第 2 段, 实施例 15-18.

(30) 优先权数据

07122995. 9 2007. 12. 12 EP

CN 1176138 A, 1998. 03. 18, 说明书第 2 页第
2 段至第 4 页第 3 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 06. 12

CN 1890277 A, 2007. 01. 03, 说明书第 6 页第
2 段至第 22 页第 1 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2008/067228 2008. 12. 10

审查员 周倩

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/074609 DE 2009. 06. 18

(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司

地址 德国路德维希港

(72) 发明人 K·科尔特 M·安格尔

K·迈尔-伯姆

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 5708021 A, 1998. 01. 13, 实施例 1-6.

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

具有聚合物抗衡离子的活性成分的盐

(57) 摘要

本发明涉及难溶于水的药剂的聚合物水溶性盐, 所述聚合物水溶性盐含有在 pH 为 2-13 下可溶于水的阴离子特性的聚合物和阳离子特性的难溶药剂。

1. 微溶于水的药剂的聚合物水溶性盐,所述聚合物水溶性盐由在 pH 值为 2-13 下可溶于水的具有阴离子特性的聚合物和具有阳离子特性的微溶性药剂构成,其中具有阴离子特性的聚合物的酸性单体的分数大于 80 重量%,在 3-11 的 pH 范围中在水中的溶解度大于 10%,在 1 重量%浓度的水溶液中具有根据 Fikentscher 小于 90 的 K 值,且不是凝胶形成性的;药剂具有至少一个且至多两个能够成盐的基团,且其盐酸盐在水中具有小于 0.1% 的溶解度。

2. 根据权利要求 1 的聚合物盐,其中聚合物药剂盐与药剂和药剂的相应盐酸盐相比在水中具有更高的溶解度。

3. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,其中具有阴离子特性的聚合物在 1 重量%浓度的水溶液中具有根据 Fikentscher 小于 50 的 K 值。

4. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,其中具有阴离子特性的聚合物除羧基外还可含有磷酸或磺酸基团或者这些的组合。

5. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,其中具有阴离子特性的聚合物含有丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸或其混合物作为带有羧基的单体。

6. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,所述聚合物盐含有衣康酸与丙烯酸、甲基丙烯酸或马来酸的组合作为带有羧基的单体。

7. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,所述聚合物盐含有 1-20 重量%的带有磺酸基团的单体。

8. 根据权利要求 1 或 2 的聚合物盐,所述聚合物盐含有 3-15 重量%的中性共聚单体。

9. 一种固体给药剂型,所述固体给药剂型包含根据权利要求 1-8 中任一项的聚合物盐。

10. 根据权利要求 9 的固体给药剂型,所述固体给药剂型通过压缩制备。

11. 一种制备根据权利要求 1-8 中任一项的药剂的聚合物水溶性盐的方法,其中将在 pH 值为 2-13 下为水溶性的具有阴离子特性的聚合物和具有阳离子特性的微溶药剂溶解于溶剂中,并将聚合物药剂盐与溶液分离。

12. 根据权利要求 11 的方法,其中通过干燥溶液将聚合物药剂盐分离。

13. 根据权利要求 11 的方法,其中通过由冷却或加入非溶剂引起的沉淀从溶液中获得聚合物药剂盐。

14. 一种制备根据权利要求 1-8 中任一项的药剂的聚合物水溶性盐的方法,其中通过在挤出机中共同处理具有阴离子特性的聚合物和活性成分进行所述制备。

具有聚合物抗衡离子的活性成分的盐

[0001] 本发明涉及具有聚合物抗衡离子的活性成分的固体盐。

[0002] 许多药剂在水中具有非常低的溶解性且因此不能从胃肠道吸收。结果是非常低的生物利用度。对于具有碱性或酸性基团的药剂,可通过与酸或碱反应形成相应的盐,所述盐有时具有较好的溶解性。为此,通常使用低分子量的酸或碱。最常见的酸为:盐酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、磷酸。所用碱为 NaOH、KOH、L-赖氨酸、L-精氨酸、三乙醇胺或二乙胺。然而,在许多药剂的情况下,与这些低分子量化合物的盐也难溶于水。经常地,药剂酸或碱的溶解性和与特定化合物的盐的溶解性之间几乎不存在任何差异。这种差的溶解性的原因通常是所述盐形成在能量上为有利状态的非常稳定的晶格,其结果是溶解倾向低。另外,如果水合产生的能量增益低,则进一步降低溶解性。到目前为止,原则上已制得药剂与聚合物酸或碱的盐,但使用在大的 pH 范围内不溶(特别是在 pH 2-8 的生理相关范围内不溶)或者作为酸、碱或盐在溶液中具有高粘度的聚合物。如果使用在酸性 pH 值下不溶的聚合物,则如同对胃液具有抗性的聚合物的情况,没有发生药剂的溶解,而是存在聚合物的沉淀。其结果是,释放受到阻止或至少极大地减缓。这导致对胃液具有抗性的降低生物利用度的制剂,因为在一方面,在胃中不能发生吸收,在另一方面,制剂的溶解必须仅发生在处于中性 pH 值的小肠内,其结果是释放发生得相对迟且整个小肠表面不再可用于吸收。如果聚合物在水溶液中具有高粘度,则活性成分从固体给药剂型如片剂释放同样受到延缓。一旦盐的溶解,凝胶或高粘性溶液形成于片剂的表面上和孔穴内,进一步阻止水渗透进入片剂中心并且减缓崩解。这种效果以及药剂分子通过高粘度区域的降低的扩散系数延缓了药剂的释放。当用高粘度的聚合物如藻酸盐、黄原胶、甲基羟甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、果胶等制备基质缓释剂型时利用这种缓释选择。然而,这些聚合物绝不适于制备其中要使微溶药剂快速溶解并提供给用于吸收的整个胃和小肠表面的快速释放剂型。

[0003] EP 0211268 描述了具有缓释且用于皮肤应用的具有聚合物聚阴离子的米诺地尔盐。米诺地尔是含有 4 个能够成盐的基团的药剂,并且相应的聚合物盐与盐酸盐相比更不溶。许多能够成盐的基团极大地降低盐的离解并且与盐酸盐相比没有改善溶解性。没有描述口服应用。

[0004] US 4997643 描述了一种用于局部应用的生物相容性成膜输送系统,其包含与带有羧基的组分的聚合物盐。所用药剂类似于具有上述特性的米诺地尔。没有描述口服应用。

[0005] US 4248855 请求保护包含碱性药剂和水不溶性聚合物的盐并具有缓释作用的液体制剂。由于使用水不溶性聚合物,该制剂在大的 pH 范围内没有表现出快速释放或高溶解性。

[0006] US 5736127 公开了可由碱性药剂和具有羧基-脒-羧基三联体的聚合物形成的盐。由于高分子量,所述聚合物是凝胶形成性的,其结果是延缓了活性成分的释放。没有述及对快速释放片剂的适宜性。

[0007] US 4205060 描述了具有缓释的微胶囊,其在中心包含碱性药剂与含羧基聚合物的盐并且为水不溶性聚合物所包裹。所述含羧基聚合物降低了所用可溶药剂的释放。

[0008] EP 0721785 中描述了雷尼替丁与多羧酸的盐。多羧酸与雷尼替丁结合并且据报导降低了其苦味。然而,低分子量的雷尼替丁盐易于溶解,意味着多羧酸仅仅限制雷尼替丁的迁移率和扩散,意味着其没有如此快速地传到苦味受体。

[0009] 本发明的目的是发现活性成分盐,其在加工得到口服剂型后,与相应的盐酸盐相比允许活性成分更快速地释放。此外,所寻求的活性成分盐还应该是可溶的而与 pH 无关。此外,目的是发现允许活性成分的良好可压片性的那些盐。

[0010] 因此,具有聚合物抗衡离子的药剂的水溶性盐由在 pH 值为 2-13 的水中可溶的具有阴离子特性的聚合物和在水中微溶的具有阳离子特性的药剂组成,其中所用具有阴离子特性的聚合物是具有至少 40 重量%分数的带有羧基的单体的聚合物。

[0011] 此外,发现了它们制备和加工得到固体给药剂型的方法。

[0012] 所用具有阴离子特性的聚合物是非凝胶形成性聚合物。

[0013] 具有阴离子特性的聚合物优选具有至少 50 重量%分数的丙烯酸和 / 或甲基丙烯酸。

[0014] 根据本发明,活性成分碱称作具有阳离子特性的活性成分。优选的具有阳离子特性的活性成分是具有至少一个且至多两个能够成盐的基团的那些。

[0015] 选择相应的聚合物抗衡离子使得聚合物药剂盐与药剂和药剂相应的盐酸盐相比在水中具有较高的溶解性。由于所述成盐,还可使其中性形式和相应的低分子量盐在水中均不溶的药剂溶解。对于这些药剂,在胃肠道中的溶解非常缓慢且因此限制吸收,其结果是经常产生低的生物利用度(根据生物医药分类体系:II 类活性成分(Biopharmaceutical Classification System: active ingredients of class II)(Amidon 等, Pharm. Res. 12, 413-420))。本发明特别适用于在不带电荷的形式或作为盐酸盐在水、人造肠液或胃液中具有小于 0.1% (m/m) 的溶解度的药剂。在宽 pH 范围中相当大地提高溶解度的前提条件是所用聚合物在宽 pH 范围中同样是水溶性的。只有那样 pH 变化才不导致聚合物沉淀。该聚合物还不应是凝胶形成性的。

[0016] 为了不阻碍活性成分从聚合物盐中溶解,所用聚合物的粘度应当低。在 5 重量%浓度溶液中具有小于 100mPas, 优选小于 75mPas, 特别优选小于 50mPas 的粘度的聚合物证明是有利的。低粘度通常要求低分子量。优选地,使用未交联的聚合物。出于实际原因,经常测定 K 值而不是分子量。在本发明中,聚合物具有 150, 优选 < 90, 特别优选 < 50, 特别 < 40 的 K 值(在水中以 1 重量%的浓度测得)。

[0017] 聚合物的玻璃化转变温度应该高于 60°C 使得可将聚合物盐容易地加工得到片剂,并且在稳定性测试中于稍微升高的温度下没有发生变化。

[0018] 具有阴离子特性的聚合物可为均聚物、共聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、梳状共聚物或星状共聚物。

[0019] 为了制备具有阴离子特性的聚合物,可使用带有酸性基团如羧基、磺酸基、磷酸基或膦酸基的单体(下文也称作“酸性单体”)。

[0020] 酸性单体的分数优选大于 80 重量%, 特别优选大于 90 重量%, 特别大于 98 重量%。在本发明中,所有单体的总量中带有羧基的单体的分数为至少 40 重量%, 其中优选至少 50 重量%为丙烯酸和 / 或甲基丙烯酸。

[0021] 原则上合适的这些基团的单体为:

[0022] 含有磺酸基的单体,例如乙烯基磺酸、甲基烯丙基磺酸、苯乙烯磺酸、甲苯磺酸、甲基丙烯酸 2-磺基乙基酯、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸、丙烯酸 3-磺基乙基丙基酯或烯丙基磺酸,

[0023] 带有膦酸或磷酸基团的单体,例如乙烯基膦酸、乙烯基二膦酸、2-(甲基丙烯酰氧基)乙基磷酸、2-(丙烯酰氧基)乙基磷酸,

[0024] 带有羧基的单体,例如丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、马来酸酐、巴豆酸、4-氧代-2-戊烯酸、1,6-己烷二甲酸单乙烯基酯、羟基[(1-氧代-2-丙烯基)氨基]乙酸、单[2-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯基)氧]乙基]1,4-丁烷二甲酸酯、丙烯酸 2-羧乙基酯、1,4-丁烷二甲酸单乙烯基酯、6-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯基)氨基]己酸、甲基丙烯酸 2-羧丙基酯、2-甲基-3-[(2-甲基-1-氧代-2-丙烯基)氨基]-1-丙磺酸、2-甲基-2-戊烯酸。

[0025] 两种或更多种酸性单体还可彼此组合。

[0026] 优选的磺酸单体为甲基丙烯酸 2-磺基乙基酯、丙烯酸 3-磺基丙基酯、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸和烯丙基磺酸。特别优选的带有羧基的单体为丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸或马来酸酐。

[0027] 除了丙烯酸的均聚物外,特别优选丙烯酸和马来酸的共聚物以及丙烯酸和甲基丙烯酸的共聚物或者丙烯酸或甲基丙烯酸与衣康酸的共聚物。此时衣康酸可以基于单体的总重量为 1-20 重量%,优选 3-15 重量%的量共聚。

[0028] 还特别优选丙烯酸或甲基丙烯酸与磺酸单体的共聚物,特别是丙烯酸或甲基丙烯酸与 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸或甲基丙烯酸 2-磺基乙基酯的共聚物。这类共聚物可含有 1-20 重量%,优选 2-15 重量%,特别优选 5-10 重量%的磺酸单体。

[0029] 可使所述酸性单体与中性共聚单体聚合在一起。所述中性单体可为水溶性或水不溶性的。在水不溶性的情况下,该单体的分数受聚合物在某点变成水不溶性的事实限制。

[0030] 合适的中性共聚单体为:

[0031] 乙烯、丙烯、丁烯、苯乙烯、甲基乙烯基醚、丙烯酸与 C1-C20 醇的酯、甲基丙烯酸与 C1-C20 醇的酯、C1-C20 羧酸的乙烯基酯。

[0032] 此外合适的是丙烯酸羟基乙基酯、甲基丙烯酸羟基乙基酯、丙烯酸羟基丙基酯、甲基丙烯酸羟基丙基酯、具有 5-50 个环氧乙烷单元的(甲基)丙烯酸酯,特别是相应的封端化合物(例如甲基端基)。

[0033] 包含具有取代酰胺基团的单体如 N,N-二甲基乙烯基甲酰胺、N,N-二甲基乙烯基乙酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二乙基丙烯酰胺、N,N-二甲基甲基丙烯酰胺、二乙基甲基丙烯酰胺作为中性单体的酸性和中性单体的共聚物是特别合适的。非常特别合适的具有取代酰胺基团的共聚单体是 N-乙烯基酰胺如 N-乙烯基吡咯烷酮、乙烯基己内酰胺,丙烯酰胺,甲基丙烯酰胺,特别是丙烯酰胺。

[0034] 中性单体的分数基于单体的总量可为 1-60 重量%,优选 1-20 重量%,特别优选 3-15 重量%。

[0035] 还特别优选两种不同的酸性单体和另外的中性单体的共聚物,特别是丙烯酸或甲基丙烯酸与磺酸单体和 N-乙烯基酰胺单体的共聚物。

[0036] 根据本发明的聚合物可通过自由基聚合以本身常规的方式制备。优选地,聚合在

水中按溶液聚合进行。这些方法本身对本领域技术人员是已知的。合适的引发剂例如硫酸铁(II)、过硫酸钠或过氧化氢。

[0037] 还可能可行的是在调节剂如次磷酸钠存在下进行聚合。

[0038] 聚合可连续或者作为分批方法进行,其中聚合物优选通过进料方法获得。

[0039] 聚合物溶液转化为固体形式同样可通过利用喷雾干燥、冷冻干燥或转鼓干燥的常规方法进行。

[0040] 在根据本发明的聚合物的制备期间,优选确保这些不具有可导致与活性成分的微溶盐的低分子量阴离子如氯离子、硫酸根等。

[0041] 然而,从不同情况来看,可能可行的是还将本发明聚合物盐与活性成分的低分子量盐混合使用或者与相应的部分中和聚合物盐混合使用。

[0042] 原则上,具有对于成盐足够碱度的所有药物活性成分、营养品(neutraceutical)、食品添加剂以及作物保护活性成分均是合适的。对于非常弱碱性的活性成分,更强的酸如磺酸因此是合适的,对于中碱性至强碱性活性成分,还可使用羧酸或磷酸。酸性聚合物的pKa值必须等于或小于碱性活性成分的pKa值。如果不是这种情况,则盐对于水解是不稳定的。如果聚合物和活性成分的pKa值之间存在至少2个单位的差异是特别有利的。

[0043] 本发明盐的制备原则上可通过干燥、熔融或沉淀方法进行。

[0044] 干燥水溶液或有机溶液

[0045] 将活性成分和聚合物溶解在水中或有机溶剂中,然后将溶液干燥。还可在升高的温度(30-200°C)下和在压力下溶解。原则上,所有类型的干燥是可能的,例如喷雾干燥、流化床干燥、转鼓干燥、冷冻干燥、真空干燥、带式干燥、滚筒干燥、载气干燥、蒸发等。

[0046] 熔融方法

[0047] 将活性成分与聚合物混合。通过加热到50-250°C的温度进行聚合物盐的制备。此处,高于聚合物的玻璃化转变温度或活性成分的熔点的温度是有利的。通过加入软化助剂如水、有机溶剂、常规有机软化剂可相应地降低处理温度。此时,然后可再次非常容易地蒸发掉即具有低于180°C,优选低于150°C的沸点的助剂是特别有利的。优选地,这类制备可在挤出机中进行。

[0048] 挤出机优选是同步双螺杆挤出机。螺杆构造可根据产品而改变角度进行剪切。建议特别在熔融区中使用捏合元件。在这方面,还可使用反向捏合元件。熔融区之后可接着是脱气区,该脱气区有利地在大气压下操作,但是如果需要还可在降低的压力下操作。

[0049] 产品排出可通过直径为1-5mm,优选2-3mm的圆模进行。挤出机还可配有模板。同样可使用其它模形状如狭缝模,特别是如果需要相对大的原料通过量时。

[0050] 挤出机通常配有可加热的圆筒。然而,所得产品温度取决于所用螺杆元件的剪切度并且有时可比建立的圆筒温度高20-30°C。

[0051] 通常,长度为25D-40D的挤出机是合适的。

[0052] 原则上,还可使多种活性成分碱与聚合物在挤出机中反应产生盐。

[0053] 从挤出机出来的挤出物线股可按本身已知的方式如通过切碎技术进行粉碎。

[0054] 所得线股可使用造粒机进行处理以产生颗粒,进而可将这些进一步粉碎(研磨)以产生粉末。可将颗粒或粉末倒入胶囊或者使用常规压片助剂进行压制以产生片剂。

[0055] 在挤出的一个具体实施方案中,可首先将聚合物供入挤出机中并使其熔融。然后

通过第二入口点加入活性成分碱。可通过其它入口点计量加入其它活性成分碱。

[0056] 此外,可在挤出期间使用水、有机溶剂、缓冲物质或增塑剂以提高活性成分碱与酸性聚合物的反应速率。特别地,水或挥发性醇适于此目的。该方法允许在相对低的温度下反应。溶剂和/或增塑剂的量通常为可挤出物的 0-30%。可在大气压下或者通过应用真空在挤出机中通过脱气点而简单地除去水或溶剂。作为选择,在挤出物离开挤出机并且压力降至大气压时使这些组分蒸发。对于更难挥发的组分,在适当时可将挤出物后干燥。

[0057] 两个其它实施方案在于将活性成分溶解在溶剂中并将其供入在挤出机内的聚合物中,或者将聚合物溶解在溶剂中并将其供入活性成分中。

[0058] 根据所述制备方法的一个实施方案,直接在挤出后,将热塑性物体压延以产生代表最终给药剂型的片状压块。在该变化形式中,可能有用的是在挤出之前或期间加入其它成分如用于调节玻璃化转变温度和熔体粘度的聚合物、崩解剂、增溶剂、增塑剂、影响释放的助剂、延缓剂、对胃液具有抗性的聚合物、染料、调味剂、甜味剂以及其它添加剂。原则上,在将挤出物首先粉碎并然后压缩产生片剂的任何时候也可使用这些物质。

[0059] 挤出产品的水含量通常低于 5 重量%。

[0060] 在 3-11 的 pH 范围中具有阴离子特性的聚合物在水中的溶解度大于 10% (m/m)。

[0061] 通过加入热塑性延缓剂如聚乙酸乙烯酯均聚物或这类聚乙酸乙烯酯均聚物的配制剂,此外称作基于丙烯酸酯的延缓剂聚合物的 **Eudragit**[®] 级 RS、RL 或 NE 或 NM,有可能减缓释放。由此可制备以可靠方式释放的微溶药剂的缓释剂型。

[0062] 原则上,成盐反应还可在混合器中作为熔融造粒或者通过用水或溶剂润湿作为湿造粒进行。还可通过湿挤出随后球团化来制备较广意义上的颗粒。然后可将所得球粒倒入硬胶囊中作为多剂量剂型。

[0063] 沉淀方法

[0064] 将活性成分和聚合物溶解在水中或有机溶剂中,然后快速降低温度或者加入与水或有机溶剂混溶的非溶剂。这导致聚合物盐的沉淀,然后将其过滤或离心并干燥。合适的非溶剂为例如丙酮、异丙醇或正丁醇。

[0065] 所述聚合物盐通常为无定形的,因此避免了在低分子量盐的情况下,无定形状态由于外部影响或者在储存过程中可转变为热力学稳定晶态的问题。因此本发明盐的无定形状态为热力学稳定状态,因为对这类物质而言不存在能量更低的状态。因此所述聚合物盐原则上与低分子量盐不同。此外,在低分子量盐的情况下,通常存在的问题是它们结晶差和/或以低熔点形成。使用所述聚合物盐避免了该问题。聚合物阴离子组分和充当碱性阳离子组分的活性成分的本发明聚合物盐具有得到给药剂型的优异可加工性,特别是可压片性。因此,可制备具有 10mm 直径和 300mg 重量的片剂,该片剂具有大于 200N 的抗破裂性。因此所述聚合物阴离子同时充当粘合剂并且给予片剂配制剂很大的可塑性。相反的是,低分子量盐通常非常易碎并且可压片性差。

[0066] 本发明聚合物盐适合于改善在水中难溶、微溶或不溶并且能够与聚合物组分的酸性基团形成盐的所有活性成分的溶解性。根据 DAB 9 (德国药典),药物活性成分的溶解性的分级如下:难溶(可溶于 30-100 份溶剂中);微溶(可溶于 100-1000 份溶剂中);基本不溶(可溶于大于 10000 份溶剂中)。此处所述成分可来自任何适应症领域。

[0067] 此处可以提及的实例为抗高血压药、维生素、细胞抑制剂(特别是泰素)、麻醉

剂、精神抑制药、抗抑郁药、抗生素、抗真菌药、杀菌剂、化疗药、泌尿药物、血小板凝聚抑制剂、磺酰胺、解痉药、荷尔蒙、免疫球蛋白、血清、甲状腺治疗药物、精神药物、抗帕金森剂和其它抗运动过度药、眼科药、神经病制剂、钙代谢调节剂、肌肉松弛剂、麻醉药、降脂剂、肝治疗药、冠脉药物、强心剂、免疫治疗药、调节肽及其抑制剂、催眠药、镇静药、妇产科药、痛风治疗药、溶纤维蛋白药、酶制剂和转运蛋白质、酶抑制剂、催吐剂、减肥剂、血流刺激剂、利尿剂、诊断助剂、类皮质激素、胆碱能药、胆治疗药、平喘药、支气管扩张药、 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂、ACE 抑制剂、动脉硬化治疗药、消炎药、抗凝剂、抗低血压药、抗低血糖药、抗高血压药、抗纤维蛋白溶解药、抗癫痫药、止吐药、解毒药、抗糖尿病药、抗心律失常药、抗贫血药、抗过敏药、驱虫药、镇痛剂、兴奋药、醛固酮拮抗剂或抗病毒活性成分或用于 HIV 感染和 AID 综合症治疗的活性成分。

[0068] 在本发明固体剂型的制备期间,如果合适可将常规药物助剂进行共加工。这些是来自以下种类的物质:填料、增塑剂、助溶剂、粘合剂、硅酸盐以及崩解剂和吸附剂、滑润剂、流动剂、染料、稳定剂如抗氧化剂、润湿剂、防腐剂、脱模剂、香料或甜味剂,优选填料、增塑剂和助溶剂。

[0069] 可加入的填料是例如无机填料如镁、铝、硅的氧化物,碳酸钛或碳酸钙,磷酸钙或磷酸镁,或者有机填料如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇。

[0070] 合适的增塑剂是例如三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、低分子量的聚乙二醇或泊洛沙姆。

[0071] 合适的助溶剂是 HLB 值(亲水亲油平衡(Hydrophilic Lipophilic Balance))大于 11 的界面活性物质,例如用 40 个环氧乙烷单元乙氧化的氢化蓖麻油(**Cremophor[®]** RH 40)、用 35 个环氧乙烷单元乙氧化的蓖麻油(Cremophor eL)、聚山梨醇酯 80、泊洛沙姆或十二烷基硫酸钠。

[0072] 可使用的滑润剂是铝、钙、镁和锡的硬脂酸盐,以及硅酸镁、聚硅氧烷等。

[0073] 可使用的流动剂是例如滑石或胶体二氧化硅。

[0074] 合适的粘合剂是例如微晶纤维素。

[0075] 崩解剂可以是交联的聚乙烯吡咯烷酮或交联的羧甲基淀粉钠。稳定剂可以是抗坏血酸或生育酚。

[0076] 染料是例如铁氧化物、二氧化钛、三苯基甲烷染料、偶氮染料、喹啉染料、靛蓝锡染料、类胡萝卜素,以将给药剂型着色,不透明剂如二碘化钛或滑石,以提高透光性和节省染料。

[0077] 可按优异的方式将本发明活性成分的聚合物盐粒化,并将其压缩以产生片剂,该片剂由于在含水介质中的高溶解度而表现出非常快速的活性成分释放。提高的溶解度导致大大提高的生物利用度。溶解度通常为 0.05-5% (药剂的重量份/水的重量份)。此外,生物利用度的再现性非常好,即个体间存在相对轻微的波动。可将本发明的盐进行配制以产生许多不同的给药剂型如片剂、胶囊、颗粒、粉末、药物输送系统、溶液、栓剂、经皮给药系统、霜剂、凝胶、洗液、注射溶液、滴剂、汁液、糖浆。

实施例

[0078] 聚合物 A

- [0079] 聚丙烯酸 (MW 4000 ;K 值 11)
- [0080] 聚合物 B
- [0081] 马来酸 - 丙烯酸 (重量比 50/50) 共聚物 (MW 3000 ;K 值 10)
- [0082] 聚合物 C
- [0083] 甲基丙烯酸 - 丙烯酸 (重量比 70/30) 共聚物 (MW 20000 ;K 值 12)
- [0084] 聚合物 D
- [0085] 聚丙烯酸 (MW 100000 ;K 值 38.6)
- [0086] 聚合物 E
- [0087] 丙烯酸 / 甲基丙烯酸 2- 磺基乙基酯, 重量比 90/10, K 值 82
- [0088] 聚合物 F
- [0089] 丙烯酸 / 衣康酸, 重量比 90/10, K 值 55
- [0090] 聚合物 G
- [0091] 丙烯酸 / 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙酸 / 丙烯酰胺, 重量比 80/10/10, K 值 74
- [0092] 聚合物 H
- [0093] 丙烯酸 / 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙酸, 重量比 98.2/10.8, K 值 82
- [0094] 所有 K 值以 1 重量%浓度的水溶液测定。
- [0095] 使用 Erweka 崩解测试仪进行片剂的崩解。根据 Pharm. Eur. 6.0 测定释放。
- [0096] 所用交聚维酮是平均粒度为 30 μm 的 Kollidon CL-F, BASF AG。
- [0097] 用于制备挤出物的双螺杆挤出机是来自 Werner & Pfleiderer 的 ZSK25 型挤出机, 螺杆直径为 16mm, 长度为 25D。将可变加热圆筒的温度设为恒定, 例外的是冷冻入口圆筒取决于产品。所用模具有 2 或 3mm 的直径。
- [0098] 挤出物的水含量小于 3 重量%。
- [0099] 无定形状态的测定通过偏光显微镜法进行。
- [0100] 关于聚合物 E-G 制备程序的一般注释
- [0101] 在 2L 具有锚式搅拌器的反应器中进行聚合。通过冷冻干燥将所得聚合物溶液转变成粉末。去离子水 : 去离子水
- [0102] 聚合物 E 的制备
- [0103] 90 重量%的丙烯酸和 10 重量%的甲基丙烯酸 2- 磺基乙基酯的共聚物
- [0104] 单体量 : 240.0g 批量大小 : 802.8g
- [0105] 初始加料总和 : 320.0g
- [0106] 320.0g 去离子水
- [0107] 进料 1 总和 : 276.0g
- [0108] 36.0g 去离子水
- [0109] 24.0g 甲基丙烯酸 2- 磺基乙基酯
- [0110] 216.0g 丙烯酸
- [0111] 进料 2 总和 : 124.4g
- [0112] 122.0g 去离子水
- [0113] 2.4g 一水合次磷酸钠
- [0114] 进料 3 总和 : 82.4g

[0115] 2.4g 过硫酸钠

[0116] 80.0g 去离子水

[0117] 在氮气覆盖下于 120rpm 将初始加料加热到 90°C 的内部温度。当达到 90°C 的内部温度时,在 4 小时内计量加入进料 1 和 2 并且在 4 小时 15 分钟内计量加入进料 3。在进料 3 结束后,使该混合物在 90°C 下后聚合另外 1 小时。然后将该混合物冷却至室温。这产生固体含量为 29.9 重量%且 K 值为 46 的有一点粘性、透明、黄色的溶液。

[0118] 聚合物 F 的制备

[0119] 90 重量%的丙烯酸和 10 重量%的衣康酸的共聚物

[0120] 单体量 :560.0g 批量大小 :1651.2g

[0121] 分配量进料原料

[0122] 初始加料 总和 :682.4g

[0123] 56.0g 衣康酸

[0124] 0.6g 在水中 1.0%浓度的七水合硫酸铁(II)

[0125] 611.8g 去离子水

[0126] 14.0g 进料 2

[0127] 进料 1 总和 :702.8g

[0128] 504.0g 丙烯酸

[0129] 196.0g 去离子水

[0130] 2.8g 一水合次磷酸钠

[0131] 进料 2 总和 :280.0g

[0132] 56.0g 过氧化氢 30.0%浓度

[0133] 224.0g 去离子水

[0134] 在氮气下于 120rpm 将初始加料加热到 95°C 的内部温度。当达到 95°C 的内部温度时,在 5 小时内计量加入进料 1 并在 6 小时内计量加入进料 3。在进料 2 结束后,使该混合物在 95°C 下后聚合另外 2 小时。然后将该混合物冷却至室温。这产生固体含量为 35.0 重量%且 K 值为 55 的透明、无色、有一点粘性的溶液。

[0135] 聚合物 G 的制备

[0136] 80 重量%的丙烯酸、10 重量%的 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙磺酸和 10 重量%的丙烯酰胺的共聚物

[0137] 单体量 :240.0g 批量大小 :800.4g

[0138] 量 进料原料

[0139] 初始加料 总和 :296.0g

[0140] 296.0g 去离子水

[0141] 进料 1 总和 :240.0g

[0142] 192.0g 丙烯酸

[0143] 24.0g 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙磺酸

[0144] 24.0g 去离子水

[0145] 进料 2 总和 :182.0g

[0146] 158.0g 去离子水

[0147] 24.0g 丙烯酰胺

[0148] 进料 3 总和 :82.4g

[0149] 2.4g 过硫酸钠

[0150] 80.0g 去离子水

[0151] 在氮气下于 120rpm 将初始加料加热到 90°C 的内部温度。当达到 90°C 的内部温度时,在 4 小时内计量加入进料 1 和 2 并在 4 小时 15 分钟内计量加入进料 3。在进料 3 结束后,使该混合物在 90°C 下后聚合另外 1 小时。然后将该混合物冷却至室温。这产生固体含量为 30.8 重量%且 K 值为 74 的透明、粘性溶液。

[0152] 聚合物 H 的制备

[0153] 89.2 重量%的丙烯酸和 10.8 重量%的 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙磺酸的共聚物

[0154] 单体量 :242.1g 批量大小 :802.5g

[0155] 量 进料原料

[0156] 初始加料 总和 :320.0g

[0157] 320.0g 去离子水

[0158] 进料 1 总和 :400.1g

[0159] 158.0g 去离子水

[0160] 26.1g 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基丙磺酸

[0161] 216.0g 丙烯酸

[0162] 进料 2 总和 :82.4g

[0163] 2.4g 过硫酸钠

[0164] 80.0g 去离子水

[0165] 将初始加料在 120rpm 下搅拌,并在氮气下将其加热到 90°C 的内部温度。当达到 90°C 的内部温度时,在 4 小时内计量加入进料 1 并在 4 小时 15 分钟内计量加入进料 2。在进料 2 结束后,使该混合物在 90°C 下后聚合另外 1 小时。然后将该混合物冷却至室温。这产生固体含量为 32.2 重量%和 K 值为 82 的透明、粘性、无色的溶液。

[0166] 聚合物盐的制备

[0167] 实施例 1

[0168] 洛哌丁胺在聚合物水溶液中的溶解度

[0169] 将 1.0g 洛哌丁胺 (游离碱) 加入到 100.0ml 聚合物水溶液中并搅拌 72 小时。在此期间,形成聚合物盐直到其在水中的饱和溶解度。将未溶解量的洛哌丁胺过滤掉。通过 HPLC 测定滤液中洛哌丁胺的含量。为了对比,在去离子水中以及在盐酸中测定洛哌丁胺的饱和溶解度。在后种情形中,形成了相应的洛哌丁胺盐酸盐。

[0170]

| 在水中的聚合物浓度 [重量%] | 聚合物 | 溶解的洛哌丁胺 的浓度 [mg/ml] | 过滤溶液的 pH |
|----------------------|-----|------------------------|----------|
| 0 | 水 | < 0.0170 | |
| 10 | A | 6.2 | 2.5 |

| | | | |
|--------|---|----------|-----|
| 20 | A | 7.6 | |
| 10 | B | 3.9 | 2.0 |
| 20 | D | 5.9 | 1.9 |
| 盐酸 10% | - | < 0.0149 | |

[0171] 洛哌丁胺在聚合物 A 的 20% 浓度溶液中的溶解度相比于在水中提高至少 447 倍，相比于在 10 重量%浓度的盐酸水溶液中提高 510 倍。

[0172] 实施例 2

[0173] 氟哌啶醇在聚合物水溶液中的溶解度

[0174] 将 1.0g 氟哌啶醇（游离碱）加入到 100.0ml 聚合物水溶液中并搅拌 72 小时。在此期间，形成聚合物盐直到其在水中的饱和溶解度。将未溶解量的氟哌啶醇过滤掉。通过 HPLC 测定滤液中氟哌啶醇的含量。为了对比，在去离子中以及在盐酸中测定氟哌啶醇的饱和溶解度。在后种情形中，形成了相应的氟哌啶醇盐酸盐。为了证明溶解度提高确实是基于成盐而非溶解效果，用 NaOH 将聚合物 A 的 20% 溶液调节到 pH 为 10，利用其进行饱和溶解度测定。

[0175]

| 在水中的聚合物浓度 [重量%] | 聚合物 | 溶解的氟哌啶醇的浓度 [mg/ml] | 过滤溶液的 pH |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------|
| 0 | 水 | < 0.0178 | 7.5 |
| 20 | A | 10.3 | 3.0 |
| 20 | C | 7.7 | 3.3 |
| 10 | D | 5.2 | 3.2 |
| 20 | D | 15.1 | 3.0 |
| 20 | 溶液 +NaOH 至 pH 为 10 | < 0.074 | 10.1 |
| 盐酸 10% | - | < 0.0160 | |

[0176] 氟哌啶醇在 20% 浓度聚合物 A 溶液中的溶解度相比于在水中提高至少 579 倍，相比于在 10 重量%浓度的盐酸水溶液中提高 644 倍。

[0177] 实施例 3

[0178] 桂利嗪在聚合物水溶液中的溶解度

[0179] 将 1.0g 桂利嗪（游离碱）加入到 100.0ml 聚合物水溶液中并搅拌 72 小时。在此期间，形成聚合物盐直到其在水中的饱和溶解度。将未溶解量的桂利嗪过滤掉。通过 HPLC 测定滤液中桂利嗪的含量。为了对比，在去离子中以及在盐酸中测定桂利嗪的饱和溶解度。

在后种情形中,形成了相应的桂利嗪盐酸盐。

[0180]

| 在水中的聚合物 浓度 [重量%] | 聚合物 | 溶解的桂利嗪 的浓度 [mg/ml] |
|---------------------|-----|-----------------------|
| 0 | 水 | 0.01 |
| 10 | A | 2.8 |
| 20 | A | 9.6 |
| 10 | C | 4.0 |
| 20 | C | 10.1 |
| 10 | D | 4.1 |
| 20 | D | 10.5 |
| 盐酸 10% | - | < 0.79 |

[0181] 桂利嗪在 20%浓度聚合物 A 溶液中的溶解度相比于在水中提高至少 480 倍,相比于在 10 重量%浓度的盐酸水溶液中提高 13 倍。

[0182] 实施例 4

[0183] 通过喷雾干燥制备洛哌丁胺和聚合物 A 的盐

[0184] 将 36g 洛哌丁胺分散于 1464g 20%浓度聚合物 A 水溶液中同时搅拌 2 小时。在此期间,某些活性成分已进入溶液中。喷雾干燥前不久,将该分散体短时间地加热至 90℃,期间洛哌丁胺完全溶解。然后立即在以下条件下进行喷雾干燥:

[0185] 进口气体温度:200℃

[0186] 出口气体温度:103℃

[0187] 喷雾速率:9.5g/min

[0188] 获得干粉末。

[0189] 产物性能:

[0190] 残留水分:2.1% (g/g)

[0191] 作为溶解的洛哌丁胺测得的聚合物洛哌丁胺盐在水中的溶解度:17.0mg/ml

[0192] 实施例 5

[0193] 通过喷雾干燥制备洛哌丁胺和聚合物 B 的盐

[0194] 将 36g 洛哌丁胺分散于 1464g 20%浓度聚合物 B 水溶液中同时搅拌 2 小时。在此期间,某些活性成分已进入溶液中。喷雾干燥前不久,将该分散体短时间地加热至 90℃,期间洛哌丁胺完全溶解。然后立即在以下条件下进行喷雾干燥:

[0195] 进口气体温度:168℃

[0196] 出口气体温度:77℃

[0197] 喷雾速率:9.5g/min

- [0198] 获得干粉末。
- [0199] 产物性能：
- [0200] 残留水分 :6.1% (g/g)
- [0201] 作为溶解的洛哌丁胺测得的聚合物洛哌丁胺盐在水中的溶解度 :13.3mg/ml
- [0202] 实施例 6
- [0203] 通过喷雾干燥制备氟哌啶醇和聚合物 A 的盐
- [0204] 将 54g 氟哌啶醇分散于 1576g 20%浓度聚合物 A 水溶液中同时搅拌 2 小时。在此期间,某些活性成分已进入溶液中。喷雾干燥前不久,将该分散体短时间地加热至 90℃,期间氟哌啶醇完全溶解。然后立即在以下条件下进行喷雾干燥：
- [0205] 进口气体温度 :193℃
- [0206] 出口气体温度 :85℃
- [0207] 喷雾速率 :12.5g/min
- [0208] 获得干粉末。
- [0209] 产物性能：
- [0210] 残留水分 :2.0% (g/g)
- [0211] 作为溶解的氟哌啶醇测得的聚合物氟哌啶醇盐在水中的溶解度 :34.1mg/ml
- [0212] 实施例 7
- [0213] 通过喷雾干燥制备氟哌啶醇和聚合物 B 溶液的盐
- [0214] 将 58g 氟哌啶醇分散于 1692g 20%浓度聚合物 B 水溶液中同时搅拌 2 小时。在此期间,某些活性成分已进入溶液中。喷雾干燥前不久,将该分散体短时间地加热至 90℃,期间氟哌啶醇完全溶解。然后立即在以下条件下进行喷雾干燥：
- [0215] 进口气体温度 :173℃
- [0216] 出口气体温度 :91℃
- [0217] 喷雾速率 :8.7g/min
- [0218] 获得干粉末。
- [0219] 产物性能：
- [0220] 残留水分 :5.7% (g/g)
- [0221] 作为溶解的氟哌啶醇测得的聚合物氟哌啶醇盐在水中的溶解度 :17.3mg/ml
- [0222] 实施例 8
- [0223] 通过喷雾干燥制备桂利嗪和聚合物 A 的盐
- [0224] 将 24.5g 桂利嗪分散于 1725.5g 20%浓度聚合物 A 水溶液中同时搅拌 2 小时。在此期间,某些活性成分已进入溶液中。喷雾干燥前不久,将该分散体短时间地加热至 90℃,期间桂利嗪完全溶解。然后立即在以下条件下进行喷雾干燥：
- [0225] 进口气体温度 :177℃
- [0226] 出口气体温度 :95℃
- [0227] 喷雾速率 :17.6g/min
- [0228] 获得干粉末。
- [0229] 产物性能：
- [0230] 残留水分 :2.1% (g/g)

- [0231] 作为溶解的桂利嗪测得的聚合物桂利嗪盐在水中的溶解度 :7.9mg/ml
- [0232] 实施例 9
- [0233] 通过溶解于有机溶剂中并随后蒸发制备洛哌丁胺和聚合物 A 的盐
- [0234] 将 5g 洛哌丁胺溶解于 150g 30%浓度聚合物 A 的乙醇溶液中同时搅拌 2 小时。在旋转蒸发器上将该溶液蒸发至干。然后将所得固体研磨得到粉末。
- [0235] 产物性能 :
- [0236] 残留水分 :1.4% (g/g)
- [0237] 作为溶解的洛哌丁胺测得的聚合物洛哌丁胺盐在水中的溶解度 :15.9mg/ml
- [0238] 实施例 10
- [0239] 通过溶解于有机溶剂中并随后蒸发制备氟哌啶醇和聚合物 A 的盐
- [0240] 将 10g 氟哌啶醇溶解于 150g 30%浓度聚合物 A 的乙醇溶液中同时搅拌 2 小时。在 80℃下于旋转蒸发器上将该溶液蒸发至干。然后将所得固体研磨得到粉末。
- [0241] 产物性能 :
- [0242] 残留水分 :1.6% (g/g)
- [0243] 作为溶解的氟哌啶醇测得的聚合物氟哌啶醇盐在水中的溶解度 :25.4mg/ml
- [0244] 实施例 11
- [0245] 通过挤出制备洛哌丁胺和聚合物 A 的盐
- [0246] 首先在混合器中将 500g 洛哌丁胺和 4500g 聚合物 A 均匀混合,然后在 130℃下于双螺杆挤出机中进行挤出。停留时间为 3.5 分钟。然后将所得厚度为 2mm 的线股研磨得到粉末。
- [0247] 产物性能 :
- [0248] 残留水分 :1.4% (g/g)
- [0249] 作为溶解的洛哌丁胺测得的聚合物洛哌丁胺盐在水中的溶解度 :16.2mg/ml
- [0250] 实施例 12
- [0251] 通过挤出制备桂利嗪和聚合物 A 的盐
- [0252] 首先在混合器中将 700g 桂利嗪和 4500g 聚合物 A 均匀混合,然后在 135℃下于双螺杆挤出机中进行挤出。停留时间为 3.5 分钟。然后将所得厚度为 2mm 的线股研磨得到粉末。
- [0253] 产物性能 :
- [0254] 残留水分 :1.6% (g/g)
- [0255] 作为溶解的桂利嗪测得的聚合物桂利嗪盐在水中的溶解度 :7.2mg/ml
- [0256] 实施例 13
- [0257] 通过挤出制备法莫替丁和聚合物 G 的盐
- [0258] 首先在混合器中将 500g 法莫替丁、3500g 聚合物 3 和 800g 泊洛沙姆 188 均匀混合,然后在 140℃下于双螺杆挤出机中进行挤出。停留时间为 4 分钟。然后将所得厚度为 3mm 的线股研磨得到粉末。
- [0259] 产物性能 :
- [0260] 残留水分 :0.5% (g/g)
- [0261] 经研磨的粉末为无定形的。作为溶解的法莫替丁测得的聚合物法莫替丁盐在水中

的溶解度 :45.3mg/ml

[0262] 实施例 14

[0263] 通过挤出制备法莫替丁和聚合物 F 的盐

[0264] 首先在混合器中将 500g 法莫替丁和 4500g 聚合物 F 均匀混合,然后在 130°C 下于双螺杆挤出机中进行挤出。通过第二计量点供入 750g 的水。停留时间为 2 分钟。将所得厚度为 3mm 的线股进行粒化、干燥并然后研磨得到粉末。

[0265] 产物性能 :

[0266] 残留水分 :2.5% (g/g)

[0267] 经研磨的粉末为无定形的。作为溶解的法莫替丁测得的聚合物法莫替丁盐在水中的溶解度 :22.5mg/ml

[0268] 实施例 15

[0269] 通过挤出制备桂利嗪和聚合物 H 的盐

[0270] 首先在混合器中将 700g 桂利嗪、3000g 聚合物 H 和 1000g PEG 1500 均匀混合,然后在 140°C 下于双螺杆挤出机中进行挤出。停留时间为 2 分钟。然后将所得厚度为 2mm 的线股研磨得到粉末。

[0271] 产物性能 :

[0272] 残留水分 :0.5% (g/g)

[0273] 经研磨的粉末为无定形的。作为溶解的桂利嗪测得的聚合物桂利嗪盐在水中的溶解度 :9.3mg/ml

[0274] 实施例 16

[0275] 通过挤出制备桂利嗪和聚合物 E 的盐

[0276] 使用两个粉末计量仪将 600g 桂利嗪和 4500g 聚合物 E 以 1 : 10 的比率同时计量加入到双螺杆挤出机中。通过其它计量点供入 650g 的乙醇。在 125°C 下进行挤出,期间停留时间为 2 分钟。然后将所得厚度为 2mm 的线股研磨得到粉末。

[0277] 产物性能 :

[0278] 残留水分 :1.7% (g/g)

[0279] 经研磨的粉末为无定形的。作为溶解的桂利嗪测得的聚合物桂利嗪盐在水中的溶解度 :5.7mg/ml

[0280] 实施例 17

[0281] 通过挤出制备桂利嗪和聚合物 E 的盐

[0282] 首先在混合器中将 600g 桂利嗪和 4000g 聚合物 E 均匀混合,然后将其供入双螺杆挤出机中。通过其它计量点供入 800g 的丙二醇。在 115°C 下进行挤出,期间停留时间为 2 分钟。然后将所得厚度为 2mm 的线股研磨得到粉末。

[0283] 产物性能 :

[0284] 残留水分 :1.4% (g/g)

[0285] 经研磨的粉末为无定形的。作为溶解的桂利嗪测得的聚合物桂利嗪盐在水中的溶解度 :8.0mg/ml

[0286] 实施例 18

[0287] 制备具有洛哌丁胺和聚合物 A 的聚合物盐的片剂

[0288] 将 17g 实施例 11 的聚合物洛哌丁胺盐与 150g 微晶纤维素、118g 磷酸二钙、12g 交聚维酮和 3g 硬脂酸镁混合,并在偏心压片机上进行压缩从而得到具有以下性能的片剂。

[0289] 直径 :10mm

[0290] 重量 :300mg

[0291] 抗破裂性 :60N

[0292] 崩解 :33 秒

[0293] 在水中的活性成分释放 :15 分钟后 99%

[0294] 实施例 19

[0295] 制备具有氟哌啶醇和聚合物 A 的聚合物盐的片剂

[0296] 将 65g 实施例 4 的聚合物氟哌啶醇盐与 110g 微晶纤维素、110g 磷酸二钙、12g 交聚维酮和 3g 硬脂酸镁混合,并在旋转压片机上进行压缩从而得到具有以下性能的片剂。

[0297] 直径 :10mm

[0298] 重量 :300mg

[0299] 抗破裂性 :80N

[0300] 崩解 :68 秒

[0301] 在水中的活性成分释放 :15 分钟后 99%。