



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104768552 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201380057382. 5 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2013. 09. 02 *A61K 31/485*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 9/20*(2006. 01)
2012-192783 2012. 09. 03 JP *A61K 9/26*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 47/10*(2006. 01)
2015. 04. 30 *A61K 47/14*(2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据 *A61K 47/26*(2006. 01)
PCT/JP2013/073519 2013. 09. 02 *A61K 47/38*(2006. 01)
(87) PCT国际申请的公布数据 *A61P 25/04*(2006. 01)
W02014/034929 JA 2014. 03. 06
(71) 申请人 第一三共株式会社
地址 日本东京都
(72) 发明人 矢田修一 矢野秀树 吉田和弘
福井幸子
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 赵胜宝 石克虎

权利要求书3页 说明书20页 附图6页

(54) 发明名称

含有盐酸氢吗啡酮的口服持续释放药物组合物

(57) 摘要

本发明解决提供含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物的口服给予的持续释放药物组合物的问题,所述组合物呈现可靠的主要药理学效果并且具有优良的制剂稳定性,用于避免过量释放主要药物,例如耐醇性。一种持续释放药物组合物,所述组合物含有:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径(D₅₀)为40 μm或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和(D) 糖,其中在所述组合物中所含的组分(C)与组分(B)的重量比(C)/(B)为11/3-3/11。

1. 一种持续释放药物组合物,所述组合物包含:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11。

2. 权利要求 1 的持续释放药物组合物,其中组分 (B) 的中值粒径 (D_{50}) 为 20 μm 或更小。

3. 权利要求 1 的持续释放药物组合物,其中组分 (B) 的中值粒径 (D_{50}) 为 10 μm 或更小,并且 D_{90} 为 20 μm 或更小。

4. 权利要求 1-3 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (B) 的含量为 5-75 重量%。

5. 权利要求 1-3 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (B) 的含量为 10-60 重量%。

6. 权利要求 1-5 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中,关于游离形式的盐酸氢吗啡酮或关于无水形式的盐酸羟考酮水合物的组分 (A) 的含量为 0.3-30 重量%。

7. 权利要求 1-6 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 的含量为 5-75 重量%。

8. 权利要求 1-6 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 的含量为 10-60 重量%。

9. 权利要求 1-8 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的含量比 (C)/(B) 为 10/4-7/7。

10. 权利要求 1-9 中任一项的持续释放药物组合物,其中所述羟丙基纤维素为粘度为 150-400 $\text{mPa}\cdot\text{S}$ 或 1000-4000 $\text{mPa}\cdot\text{S}$ 的羟丙基纤维素。

11. 权利要求 1-10 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (D) 为乳糖或糖醇。

12. 权利要求 11 的持续释放药物组合物,其中所述糖醇为甘露糖醇、木糖醇或赤藓糖醇。

13. 权利要求 1-12 中任一项的持续释放药物组合物,其中所述组合物为片剂形式。

14. 权利要求 1-12 中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下步骤制备:

(步骤):将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

15. 权利要求 1-12 中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下两个步骤制备:

(步骤1):将组分(A)、(B)、(C)和(D)以及添加剂混合,接着干法制粒,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤2):将在(步骤1)中制备的颗粒与添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

16. 权利要求1-12中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径(D_{50})为40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和(D) 糖,其中

在所述组合物中组分(C)与组分(B)的重量含量比(C)/(B)为11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下两个步骤制备:

(步骤1):将组分(B)、(C)和(D)混合,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤2):将在(步骤1)中制备的颗粒(粒状产物)、组分(A)和(D)以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

17. 权利要求14-16中任一项的持续释放药物组合物,其中所述添加剂为润滑剂。

18. 权利要求17的持续释放药物组合物,其中所述润滑剂为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。

19. 一种用于制备权利要求1-12中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径(D_{50})为40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和(D) 糖,其中

在所述组合物中组分(C)与组分(B)的重量含量比(C)/(B)为11/3-3/11,

所述制备方法包括以下步骤:

(步骤):将组分(A)、(B)、(C)和(D)以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

20. 一种用于制备权利要求1-12中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径(D_{50})为40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和(D) 糖,其中

在所述组合物中组分(C)与组分(B)的重量含量比(C)/(B)为11/3-3/11,

所述制备方法包括以下两个步骤:

(步骤1):将组分(A)、(B)、(C)和(D)以及添加剂混合,接着干法制粒,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤2):将在(步骤1)中制备的颗粒与添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

21. 一种用于制备权利要求1-12中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物,(B) 中值粒径(D_{50})为40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,(C) 羟丙基纤维素和(D) 糖,其中

在所述组合物中组分(C)与组分(B)的重量含量比(C)/(B)为11/3-3/11,

所述制备方法包括以下两个步骤:

(步骤1):将组分(B)、(C)和(D)混合,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤2):将在(步骤1)中制备的颗粒(粒状产物)、组分(A)和(D)以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

22. 权利要求19-21中任一项的制备方法,其中所述添加剂为润滑剂。

23. 权利要求22的制备方法,其中所述润滑剂为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。

24. 权利要求19-23中任一项的制备方法,其中所述方法为用于防止相关物质提高的方法。

含有盐酸氢吗啡酮的口服持续释放药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物的口服持续释放药物组合物,当口服给予一天一次或两次时,其可靠地呈现其主要药理学效果。

背景技术

[0002] 用于调节药物的血液浓度的持续释放制剂在主要药理学效果和不良反应之间的分离、改善依从性(例如,通过改善延长的效力降低的剂量的数量)、医疗经济性等方面是高度有用的。关于这一点,已报道一些技术用于持续释放制剂。同时,由于呈现主要药理学效果的化合物具有多种化学性质,已报道目的在于适应这些化合物的多样性的配制持续释放制剂的一些技术(参见例如,专利文献 1 和 2),虽然这些技术仍不足。

[0003] 麻醉止痛药氢吗啡酮(参见例如,非专利文献 1)具有有效的止痛效果,当口服给予后,呈现的止痛效果是羟考酮强度的 3.5 倍和是吗啡强度的 5 倍,并且作为注射剂时,是吗啡强度的 8 倍。此外,可将该药物给予对于服用提高剂量的现有药物具有困难的患者。出于这些原因,药物在全世界广泛使用并且也使用了很长的时间。与吗啡相比,已知氢吗啡酮和另一种麻醉止痛药羟考酮在阿片样物质-特异性不良反应(便秘、恶心或呕吐、痒、嗜眠、呼吸抑制等)方面高度耐受。已知羟考酮通过细胞色素 CYP450 (CYP3A4 或 CYP2D6) 经历代谢,因此需要小心其与抑制 CYP3A4 或 CYP2D6 的药物的组合使用。另一方面,比起羟考酮、芬太尼和吗啡,氢吗啡酮较少抑制细胞色素 CYP450 (CYP3A4 或 CYP2D6),有利地,不太可能与通过 CYP 代谢的药物相互作用。此外,其代谢物不具有止痛效果。因此,氢吗啡酮具有以下优点:例如,比起吗啡,该药物可以更安全地使用,即使对于肾功能劣化的患者,肾作为排泄路径起作用;该药物不呈现组胺释放作用;和比起吗啡,该药物具有较少的不良反应(痒)。

[0004] 在癌症治疗中,疼痛管理对于改善患者的 QOL 非常重要,并且还组成治疗的显著部分。氢吗啡酮或羟考酮在阿片样物质交替中为典型的海外使用的药物用于癌症疼痛,并且可能作为标准药物来控制患者的疼痛做出大的贡献。

[0005] 总的来说,在用于口服给予的持续释放制剂的设计中的问题是当由于在上胃肠道中食物的存在、胃肠活动性等等引起的机械应力使持续释放制剂塌陷时,药物的剂量倾泻(参见专利文献 3)。氢吗啡酮或羟考酮为碱性化合物和高度水溶性药物,因此容易可溶于中性含水溶液中,例如中性缓冲液。然而,麻醉止痛药的剂量倾泻,具有在一些情况下变为致命的不良反应的风险。剂量倾泻问题的解决方案为麻醉止痛药的持续释放制剂的决定性问题。根据研究结果,发现 Palladone (R) (先前已知的麻醉止痛药氢吗啡酮的持续释放制剂)当与醇共同服用时,引起由于持续释放制剂的破坏引起的剂量倾泻(参见例如,非专利文献 2)。因此,美国食品药品监督管理局 (FDA) 要求从市场撤回 Palladone (R) 的持续释放胶囊(参见 2005 年 7 月 13 日的 FDA 综合报道)。FDA 进一步警告患者当 Palladone (R) 与醇饮料共同服用可能招致致死的结果。针对该背景,需要含有麻醉止痛药(例如氢吗啡酮或羟考酮)作为主要药理学活性成分的醇-抗性持续释放制剂(持续释放药物组合物),而没有可能的剂量倾泻。

[0006] 引用列表

非专利文献

非专利文献 1:Expert Opin. Pharmacother.,2010,11(7),1207-1214

非专利文献 2:Drug Development and Industrial Pharmacy(药物开发和工业药剂学),33:1101-1111,2007

专利文献

专利文献 1:日本专利申请公布号 2006/507216

专利文献 2:日本专利申请公布号 2004/518676

专利文献 3:国际公布号 WO 2011-102504

发明概述

技术问题

本发明的一个目的是提供一种用于口服给予的持续释放药物组合物,所述组合物含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物作为主要药学活性成分,其避免由机械应力和醇的存在引起的药物的剂量倾泻,当口服给予一天一次或两次时,可靠地呈现其主要药理学效果,并且具有优良的稳定性。

[0007] 解决问题的方案

本发明人关于用于口服给予的持续释放药物组合物已进行勤奋的研究,所述组合物含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物作为主要药学活性成分。结果是,本发明人已发现持续释放药物组合物可避免在醇存在下药物的剂量倾泻并且满足延长的溶出度性质,所述组合物包含:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径(D_{50})为 $40\ \mu\text{m}$ 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(下文中,也缩写为 HPMCAS)、(C) 纤维素衍生物和 (D) 糖。本发明人进一步发现用于避免形成在持续释放药物组合物的储存期间,由于在持续释放药物组合物中的盐酸氢吗啡酮的时间-依赖性分解引起的相关物质的配制方法。基于这些发现,已完成本发明。

[0008] 具体地,本发明提供以下 (1)-(24):

(1) 一种持续释放药物组合物,所述组合物包含:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径(D_{50})为 $40\ \mu\text{m}$ 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11。

[0009] (2) 根据 (1) 的持续释放药物组合物,其中组分 (B) 的中值粒径(D_{50})为 $20\ \mu\text{m}$ 或更小。

[0010] (3) 根据 (1) 的持续释放药物组合物,其中组分 (B) 的中值粒径(D_{50})为 $10\ \mu\text{m}$ 或更小,并且 D_{90} 为 $20\ \mu\text{m}$ 或更小。

[0011] (4) 根据 (1)-(3) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (B) 的含量为 5-75 重量%。

[0012] (5) 根据 (1)-(3) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (B) 的含量为 10-60 重量%。

[0013] (6) 根据 (1)-(5) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中,组分 (A) 关于游离形式的盐酸氢吗啡酮或关于无水形式的盐酸羟考酮水合物的含量为 0.3-30

重量 %。

[0014] (7) 根据 (1)-(6) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 的含量为 5-75 重量 %。

[0015] (8) 根据 (1)-(6) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 的含量为 10-60 重量 %。

[0016] (9) 根据 (1)-(8) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的含量比 (C)/(B) 为 10/4-7/7。

[0017] (10) 根据 (1)-(9) 中任一项的持续释放药物组合物,其中所述羟丙基纤维素为粘度为 150-400 mPa·S 或 1000-4000 mPa·S 的羟丙基纤维素。

[0018] (11) 根据 (1)-(10) 中任一项的持续释放药物组合物,其中在所述组合物中组分 (D) 为乳糖或糖醇。

[0019] (12) 根据 (11) 的持续释放药物组合物,其中所述糖醇为甘露糖醇、木糖醇或赤藓糖醇。

[0020] (13) 根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物,其中所述组合物为片剂形式。

[0021] (14) 根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下步骤制备:

(步骤):将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0022] (15) 根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下两个步骤制备:

(步骤 1):将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加剂混合,接着干法制粒,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤 2):将在(步骤 1)中制备的颗粒与添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0023] (16) 根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述持续释放药物组合物通过以下两个步骤制备:

(步骤 1):将组分 (B)、(C) 和 (D) 混合,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤 2):将在(步骤 1)中制备的颗粒(粒状产物)、组分 (A) 和 (D) 以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0024] (17) 根据 (14)-(16) 中任一项的持续释放药物组合物,其中所述添加剂为润滑剂。

[0025] (18) 根据 (17) 的持续释放药物组合物,其中所述润滑剂为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。

[0026] (19) 一种用于制备根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述制备方法包括以下步骤:

(步骤):将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0027] (20) 一种用于制备根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述制备方法包括以下两个步骤:

(步骤 1):将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加剂混合,接着干法制粒,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤 2):将在(步骤 1)中制备的颗粒与添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0028] (21) 一种用于制备根据 (1)-(12) 中任一项的持续释放药物组合物的方法,所述组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 40 μm 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、(C) 羟丙基纤维素和 (D) 糖,其中

在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,

所述制备方法包括以下两个步骤:

(步骤 1):将组分 (B)、(C) 和 (D) 混合,以制备颗粒(粒状产物),和

(步骤 2):将在(步骤 1)中制备的颗粒(粒状产物)、组分 (A) 和 (D) 以及添加剂混合,接着模压,以制备片剂形式的持续释放药物组合物。

[0029] (22) 根据 (19)-(21) 中任一项的制备方法,其中所述添加剂为润滑剂。

[0030] (23) 根据 (22) 的制备方法,其中所述润滑剂为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。

[0031] (24) 根据 (19)-(23) 中任一项的制备方法,其中所述方法为用于防止相关物质提高的方法。

[0032] 本发明的有益效果

本发明可提供一种用于口服给予的持续释放药物组合物,所述组合物含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物作为主要药学活性成分。本发明的持续释放药物组合物具有有利的片剂强度,其防止在酸性溶液中、在机械应力下和在醇存在下引起的剂量倾泻,并且在

性溶液中具有有利的溶出度性质。因此,本发明的持续释放药物组合物有效用于保持其中包含的盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物从十二指肠通过小肠到下胃肠道的延长的溶出(释放)。另外,使用本发明的制备方法可防止相关物质的提高,并且可提供一种稳定性优良的含有氢吗啡酮或羟考酮的持续释放药物组合物。

[0033] 附图简述

[图1] 图1为显示来自在实施例2中制备的制剂4和5的每一种固体制剂的药物(A)在每一种测试介质中的时间-依赖性溶出度的图。

[0034] [图2] 图2为显示来自在实施例3中制备的制剂6和7的每一种固体制剂(片剂)的药物(A)在醇-补充和未补充的测试介质中的时间-依赖性溶出度的图。

[0035] [图3] 图3为显示来自在实施例4中制备的制剂8、9和10的每一种固体制剂(片剂)的药物(A)在测试介质(pH6.8,900mL,37°C,浆旋转速度为50rpm)中的时间-依赖性溶出度的图。

[0036] [图4] 图4为显示来自在实施例5中制备的制剂11的固体制剂的药物(A)在每一种测试介质中的时间-依赖性溶出度的图。

[0037] [图5] 图5为显示来自在实施例6中制备的制剂12的固体制剂(片剂)的药物(A)在醇-补充和未补充的测试介质中的时间-依赖性溶出度的图。

[0038] [图6] 图6为显示来自在实施例7中制备的制剂11(素片)和13(包衣片)的每一种片剂的药物(A)在每一种测试介质中的时间-依赖性溶出度的图。

[0039] 实施方案的描述

下文中,将详细描述本发明。

[0040] 在本发明中,“酸性溶液”指用于评价在上胃肠道(例如胃)中的溶出度性质的酸性溶出度测试介质。酸性溶出度测试介质的非限制性实例可包括:在日本药典中描述的JP第一溶出度测试流体;和在美国药典中描述的USP 0.1 N 盐酸、0.01 N 盐酸和不含酶的模拟胃流体。

[0041] 在本发明中,“中性溶液”指用于评价在小肠、大肠等中的药物溶出度性质的中性溶出度测试介质。中性溶出度测试介质的非限制性实例可包括溶出度测试介质(pH 6.8),例如:在日本药典中描述的JP第二溶出度测试流体和磷酸盐缓冲液(pH 6.8);在美国药典中描述的USP磷酸盐缓冲液(pH 6.8)和不含酶的模拟肠流体;和在欧洲药典中描述的磷酸盐缓冲液(pH 6.8)。

[0042] 通过在每一个国家的相应的药典等中描述的方法来制备前述溶出度测试介质。当采用的溶出度测试介质为缓冲溶液时,测试介质的pH的变化优选在每一种溶出介质限定的pH的±0.05内。

[0043] 使用酸性溶出介质来评价本发明的持续释放药物组合物在上胃肠道中的溶出度性质的浆法的实例可包括其中溶出度测试通过浆法进行的方法,旋转速度为50 rpm和200 rpm,在37 ± 0.5°C下2小时,在0.1 N 盐酸(900 mL)中。如上所述,当由于在上胃肠道中食物的存在、胃肠活动性等等引起的机械应力使制剂塌陷时,制剂中的氢吗啡酮或羟考酮呈现药物的剂量倾泻的问题。在酸性条件下,在2小时溶出度测试后,氢吗啡酮的平均百分溶出度比(在浆法中在200 rpm的旋转速度下的值/在浆法中在50 rpm的旋转速度下的值)优选为2.0或更低,更优选1.5或更低。

[0044] 使用中性溶出介质来评价在本发明的持续释放药物组合物的中性区域中的溶出度性质的浆法的实例可包括其中溶出度测试通过浆法进行的方法, 旋转速度为 50 rpm, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下, 在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8 ;900 mL) 中。在开始溶出度测试后 24 小时内, 氢吗啡酮或羟考酮在溶出度测试介质中的平均百分溶出度优选为溶出速率超过 85%。此外, 持续释放药物组合物更优选在开始溶出度测试后 2 小时, 呈现氢吗啡酮或羟考酮的平均百分溶出度为 50% 或更低, 并且在开始溶出度测试后 24 小时内, 高于 85%。

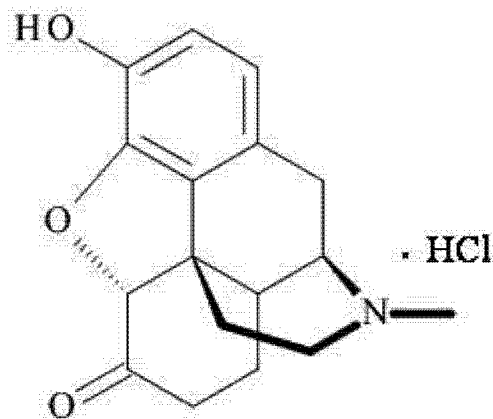
[0045] 在醇存在下, 本发明的持续释放药物组合物的溶出度测试根据浆法进行, 使用含有 40% 乙醇的酸性溶出介质。关于氢吗啡酮或羟考酮在含有 40% 乙醇的酸性溶出介质中的溶出度, 氢吗啡酮或羟考酮从不含乙醇的相应的酸性溶出介质的平均百分溶出度的差异可为 25% 或更低, 优选 20% 或更低, 更优选 15% 或更低。此外, 在 2 小时后, 在溶出度测试介质中, 氢吗啡酮或羟考酮的平均百分溶出度比 (含有 40% 乙醇的酸性溶出介质 / 酸性溶出介质) 优选为 2.0 或更低, 更优选 1.5 或更低。

[0046] 使用在后面描述的实施例中显示的条件 (测试介质、振动速率和测量时间) 可测量药物在溶液中的浓度。在溶出度测试中, 可使用 HPLC 方法等来计算氢吗啡酮或羟考酮在溶出度测试介质中的浓度, 以计算来自固体制剂的氢吗啡酮或羟考酮的平均百分溶出度和溶出时间。

[0047] 本文使用的 "平均百分溶出度" 指对于每一种类型的固体制剂, 由至少 2 个、优选 6 个、更优选 12 个固体制剂样品得到的百分溶出度值的平均数。

[0048] 用作本发明的 "组分 (A)" 的盐酸氢吗啡酮为下式 (I) 表示的化合物:

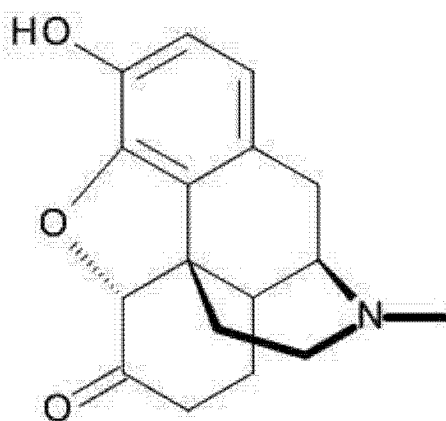
[式 1]



(I)

其游离形式 (游离碱) 为下式 (Ia) 表示的氢吗啡酮 (INN):

[式 2]

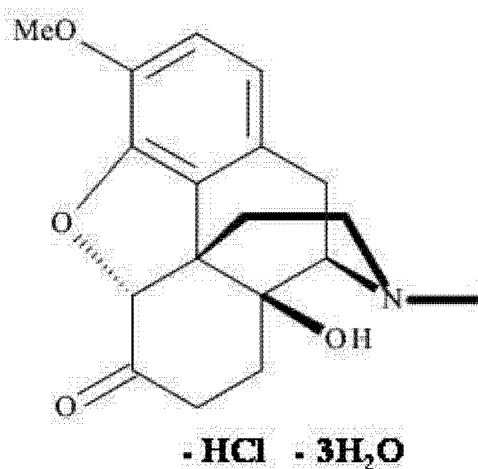


(Ia)

其也称为二氢吗啡酮。IUPAC系统名称为17-甲基-3-羟基-4,5 α -环氧吗啡烷-6-酮。氢吗啡酮为吗啡衍生物,并且该化合物分类为对阿片样物质 μ 受体起作用的用于神经性疼痛的麻醉止痛药。

[0049] 用作本发明的“组分(A)”的盐酸羟考酮水合物为下式(II)表示的盐酸羟考酮(INN)或盐酸羟考酮水合物(JAN;日本药典):

[式3]

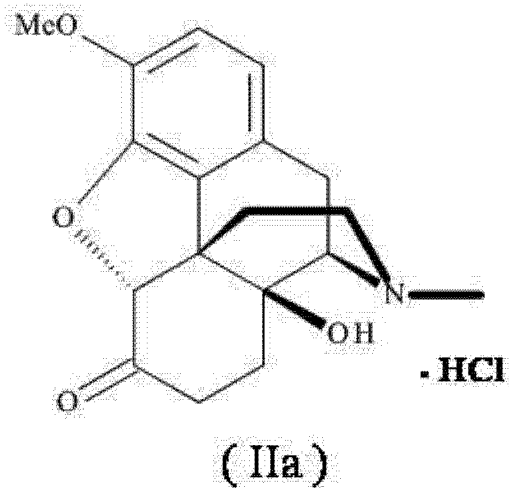


(II)

其化学名称为(5R)-4,5-环氧-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-酮单盐酸盐三水合物。与吗啡一样,该化合物分类为对阿片样物质 μ 受体起作用的用于神经性疼痛的麻醉止痛药。

[0050] 其无水形式用下式(IIa)表示:

[式4]



本发明的“乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS) (B)”作为在药物领域中使用的呈现 pH- 依赖性溶出度性质的聚合物基质而己知。pH- 依赖性聚合物基质可分为包肠溶衣基质和胃溶性基质。在本发明中,由于包肠溶衣基质在持续释放制剂中的功能而优选包肠溶衣基质,因为包肠溶衣基质几乎不溶于例如胃的 pH 环境,并且逐步溶于中性 pH 环境(例如小肠或大肠)中。

[0051] 本发明的“HPMCAS (B)”例如由 Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 作为 AQOAT(商品名)销售。HPMCAS(B) 作为基于 pH 溶出性质或粒径的级别例如 LF、MF、HF、LG、MG 和 HG 可得。优选 LF 级别的 HPMCAS (pH \geq 5.5 ;根据日本药物赋形剂)。

[0052] 本发明的 HPMCAS(B) 的粒径为 40 μ m 或更小的 D_{50} ,关于其平均粒径(中值粒径),优选 D_{50} 为 20 μ m 或更小,更优选 D_{50} 为 10 μ m 或更小。此外,其颗粒的累积分数为 90% 的 90% 累积粒径 D_{90} 优选为 20 μ m 或更小。当使用 HPMCAS 时,加入的 HPMCAS 的量优选为组合物的 5-75 重量%,更优选 10-60 重量%。

[0053] 可用于本发明的“羟丙基纤维素 (HPC) (C)”市售可得。例如根据 Nippon Soda Co.,Ltd. 的目录,可得到粒径不同的两种类型:常见产品(40- 目筛网通过率为 99%,400 微米或更小)和细粉末(100- 目筛网通过率为 99%,150 微米或更小)。常见产品适用于湿法制粒,而细粉末适用于直接压缩或干法制粒。对于每一种粒径,HPC 的可用的粘度级别[粘度值 (mPa·S), HPC 浓度为 2%,20 $^{\circ}$ C] 为 SSL (2.0-2.9)、SL (3.0-5.9)、L (6.0-10)、M (150-400) 和 H (1000-4000),以粘度上升的顺序。

[0054] “羟丙基纤维素(下文中,也缩写为 HPC) (C)”优选具有相应于细粉末的粒径(100- 目筛网通过率为 99%,150 微米或更小)和相应于级别 M (150-400 mPa·S) 或 H (1000-4000 mPa·S) 的粘度。另外,HPC 可用作本发明的持续释放药物组合物的粘合剂。当 HPC 用作粘合剂时,该 HPC 通常溶于水或有机溶剂(例如醇)中,并且作为溶液使用。在这种情况下,相应于常见产品的粒径对于羟丙基纤维素是可接受的,并且其粘度优选相应于级别 L (6.0-10.0)、SL (3.0-5.9) 和 SSL (2.0-2.9),更优选级别 SL (3.0-5.9) 的粘度。

[0055] 本发明的“糖 (D)”优选为乳糖或糖醇。

[0056] 本发明的乳糖包括所有乳糖水合物和乳糖无水物。优选乳糖水合物。糖醇优选为甘露糖醇、木糖醇和赤藓糖醇,特别优选甘露糖醇。

[0057] 本发明的持续释放药物组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸

氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 $40\ \mu\text{m}$ 或更小的 HPMCAS、(C) 羟丙基纤维素 (HPC) 和 (D) 糖, 其中在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11。本发明的持续释放药物组合物还可含有赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、着色剂、抛光剂等, 只要不削弱本发明的效果即可。

[0058] 本发明的赋形剂的实例包括: 糖衍生物, 例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和山梨糖醇; 淀粉衍生物, 例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、胶凝化淀粉、糊精、羧甲基淀粉和羧甲基淀粉钠; 预胶化淀粉; 纤维素衍生物, 例如结晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代的羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素和交联羧甲基纤维素钠; 阿拉伯胶; 右旋糖酐; 支链淀粉; 硅酸盐衍生物, 例如轻质无水硅酸、硅酸钙、硅酸水合物、合成的硅酸铝和偏硅酸铝镁; 磷酸盐衍生物, 例如磷酸二钙; 氯化物衍生物, 例如氯化钠; 碳酸盐衍生物, 例如碳酸钙; 硫酸盐衍生物, 例如硫酸钙; 和它们的混合物。

[0059] 本发明的崩解剂的实例包括己二酸、海藻酸、胶凝化淀粉、羧甲基淀粉钠、含水二氧化硅、柠檬酸钙、轻质无水硅酸、合成的硅酸铝、小麦淀粉、稻米淀粉、硬脂酸钙、玉米淀粉、黄耆胶粉末、马铃薯淀粉、羟丙基淀粉、预胶化淀粉、富马酸单钠、无水柠檬酸和磷酸二氢钙。

[0060] 本发明的粘合剂的实例包括麦芽糖糖浆粉末、阿拉伯胶、阿拉伯胶粉末、藻酸钠、丙二醇藻酸酯、水解的明胶粉末、水解的淀粉、轻质无水硅酸、果糖、含水二氧化硅、琼脂粉末、轻质无水硅酸、合成的硅酸铝、小麦粉、小麦淀粉、稻米粉、稻米淀粉、聚乙酸乙烯酯树脂、醋酸邻苯二甲酸纤维素、磺基琥珀酸二辛酯钠、二羟基氨基乙酸铝、酒石酸钾钠、水、蔗糖脂肪酸酯、纯化的明胶、明胶、D-山梨糖醇、糊精、淀粉、玉米淀粉、黄耆胶、黄耆胶粉末、浓缩的甘油、马铃薯淀粉、羟丙基淀粉、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、胡椒基丁醚、葡萄糖、预胶化淀粉、支链淀粉、聚乙烯醇(完全皂化的产物)、聚乙烯醇(部分皂化的产物)、聚磷酸钠、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0061] 本发明的流化剂的实例可包括含水二氧化硅、轻质无水硅酸、合成的硅酸铝、二氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石、玉米淀粉和偏硅酸铝镁。

[0062] 本发明的润滑剂的实例包括可可脂、巴西棕榈蜡、含水二氧化硅、干氢氧化铝凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、硬化油、合成的硅酸铝、白蜡、氧化镁、酒石酸钾钠、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂醇、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、鲸蜡醇、大豆硬化油、明胶、滑石、碳酸镁、沉淀碳酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、富马酸硬脂醇酯钠、蜂蜡、偏硅酸铝酸镁、月桂酸钠和硫酸镁。

[0063] 本发明的包衣基质的实例包括糖包衣基质、水溶性薄膜包衣基质、肠溶薄膜包衣基质和持续释放薄膜包衣基质。蔗糖用作糖-包衣基质。或者, 选自滑石、沉淀碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯基吡咯烷酮、支链淀粉等的一种或两种或更多种糖-包衣基质可单独使用或组合使用。水溶性薄膜包衣基质的实例包括: 纤维素衍生物, 例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠; 合成的聚合物, 例如聚乙烯基缩醛二乙基氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇和聚乙烯醇共聚物; 和多糖, 例如支链淀粉。肠溶薄膜包衣基质的实例包括: 纤维素衍生物, 例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素和醋酸邻苯二甲酸纤维素; 丙烯酸衍生物, 例如甲基丙烯酸共聚物 L、甲

基丙烯酸共聚物 LD 和甲基丙烯酸共聚物 S ;和天然产物,例如虫胶。持续释放薄膜包衣基质的实例包括:纤维素衍生物,例如乙基纤维素;和丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物乳液。两种或更多种这些包衣基质可以适当的比率混合使用。如果需要,本发明的持续释放药物组合物还可含有适当的药理学上可接受的添加剂,例如增塑剂、赋形剂、润滑剂、掩蔽剂、着色剂和防腐剂。

[0064] 本发明的着色剂的实例可包括黄色三氧化二铁、三氧化二铁、二氧化钛、橙子香精、氧化铁棕、 β -胡萝卜素、氧化铁黑、食品蓝 No. 1、食品蓝 No. 2、食品红 No. 2、食品红 No. 3、食品红 No. 102、食品黄 No. 4 和食品黄 No. 5。

[0065] 本发明的抛光剂的实例包括巴西棕榈蜡、硬化油、聚乙酸乙烯酯树脂、白蜡、二氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、硬脂酸镁、纯化的虫胶、纯化的石蜡/巴西棕榈蜡混合物、鲸蜡醇、滑石、彩色铝箔、白色虫胶、石蜡、聚维酮、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、蜂蜡、甘油单硬脂酸酯和松香。

[0066] 对本发明的持续释放药物组合物的剂型没有特别的限制,只要其固体制剂可口服给予受试者即可。然而,优选片剂或颗粒剂,更优选片剂。

[0067] 在下文,将描述本发明的另一实施方案。

[0068] 本发明的持续释放药物组合物为包含以下组分的持续释放药物组合物:(A) 盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物、(B) 中值粒径 (D_{50}) 为 $40\ \mu\text{m}$ 或更小的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、(C) 羟丙基纤维素 (HPC) 和 (D) 糖,其中在所述组合物中组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,所述持续释放药物组合物通过将 these 组分和任选添加的添加剂混合,接着模压而得到。

[0069] 本发明的持续释放药物组合物可通过以下来制备:将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加的添加剂混合,接着模压;将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加的添加剂混合,接着干法制粒,以制备颗粒(粒状产物),和模压制备的颗粒(粒状产物),以制备片剂;或由组分 (B)、(C) 和 (D) 制备颗粒(粒状产物),向颗粒(粒状产物)加入组分 (A) 和 (D) 以及添加剂,将它们混合,接着模压。对于模压,优选,将润滑剂作为添加剂加入到混合粉末或颗粒中,与之混合,接着压缩模制。在这种情况下,润滑剂优选为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。本发明还包括通过将组分 (A)、(B)、(C) 和 (D) 以及添加的添加剂混合,接着模压而得到的制剂的包衣的形式。含有组分 (B) 的组分可用于包衣。

[0070] 在本发明的持续释放药物组合物中,组分 (A) 的含量优选为 0.3-30 重量%的“盐酸氢吗啡酮”(关于游离形式的氢吗啡酮 (Ia)) 或 0.3-30 重量%的“盐酸羟考酮水合物”(关于无水形式的盐酸羟考酮 (IIa))。

[0071] 在本发明的持续释放药物组合物中,用作组分 (B) 的“HPMCAS”的优选的形式如以上提及的。HPMCAS 的级别优选为 HF、MF 或 LF,更优选 LF。

[0072] 在本发明的持续释放药物组合物中,用作组分 (B) 的 HPMCAS 呈现平均粒径 (D_{50}) 为 $40\ \mu\text{m}$ 或更小,优选 D_{50} 为 $20\ \mu\text{m}$ 或更小,更优选 D_{50} 为 $10\ \mu\text{m}$ 或更小。此外,其中颗粒的累积分数为 90% 的其 90% 累积粒径 D_{90} 优选为 $20\ \mu\text{m}$ 或更小。

[0073] 在本说明书中,术语“ D_{50} ”指相应于使用激光衍射-类型仪表 HELIOS (Japan Laser Corp.) 测定的累积分布曲线的中值的粒径,即,中值粒径。另外,在本说明书中,术语“ D_{90} ”指相应于使用 HELIOS 测定的 90% 的累积分布曲线的粒径。例如, D_{90} 为 $20\ \mu\text{m}$ 指 90% 的测

量的粉末的粒径为 20 μm 或更小,而其余的 10% 的粒径大于 20 μm 。

[0074] 在本发明的持续释放药物组合物中,组分 (B) 的含量优选为 5-75 重量%,更优选 10-60 重量%。

[0075] 在本发明的持续释放药物组合物中,用作组分 (C) 的“羟丙基纤维素 (HPC)”优选为细粉末 (100-目筛网通过率为 99%) 或级别 M (粘度:150-400 $\text{mPa}\cdot\text{S}$) 或 H (粘度:1000-4000 $\text{mPa}\cdot\text{S}$)。

[0076] 在本发明的持续释放药物组合物中,组分 (C) 的含量优选为 5-75 重量%,更优选 10-60 重量%。

[0077] 在本发明的持续释放药物组合物中,组分 (C) 与组分 (B) 的重量含量比 (C)/(B) 为 11/3-3/11,优选 10/4-7/7,更优选 10/4-8/6。

[0078] 可用于医疗应用的一般的包装形式可用于本发明的制剂。具体地,其实例包括塑料瓶包装、小瓶包装和 PTP 包装。包装形式可与干燥剂或脱氧剂组合使用。干燥剂的实例可包括合成的沸石 (Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd.)。脱氧剂的实例可包括 Pharmakeep(R) (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.)。

[0079] 此外,在本发明的持续释放药物组合物中, HPC 用作组分 (C), 并且还可用作粘合剂。用作粘合剂的 HPC 可为细粉末或常见产品,并且不局限于粘度,只要其可用作粘合剂即可。优选级别 L (6.0-10.0 $\text{mPa}\cdot\text{S}$)、SL (3.0-5.9 $\text{mPa}\cdot\text{S}$)、SSL (2.0-2.9 $\text{mPa}\cdot\text{S}$) 等,更优选级别 SL。

[0080] 在本发明的持续释放药物组合物中,用作组分 (D) 的“糖”优选为乳糖或糖醇。乳糖可为乳糖水合物或乳糖无水物,优选乳糖水合物。糖醇优选为甘露糖醇、木糖醇或赤藓糖醇,更优选甘露糖醇。

[0081] 在本发明的持续释放药物组合物中,组分 (D) 的含量优选为 2-40 重量%。

[0082] 本发明的持续释放药物组合物还可含有赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、着色剂、抛光剂等,只要不削弱本发明的效果即可。

[0083] 可采用以下给出的 (方法 A) 和 (方法 B) 作为用于制备本发明的持续释放药物组合物的方法。下文中,将描述这些方法。

[0084] (方法 A)

所用的制备方法为涉及将组分 (A)-(D) 混合,接着模压的直接压缩方法,或涉及将组分 (A)-(D) 混合,接着干法制粒和随后模压的方法。混合、制粒和模压可使用本领域公知的方法实施。对于模压,优选,润滑剂作为添加剂与混合粉末或颗粒混合,接着压缩模制。在这种情况下,润滑剂优选为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。组分 (A) 可用粉碎机粉碎和使用。本发明的持续释放药物组合物可包衣。本发明的包衣的持续释放药物组合物可通过在模压的片上喷包衣溶液来制备。包衣可使用本领域公知的方法实施。当本发明的制剂含有另外的添加剂时,可在混合、制粒、压缩和包衣步骤中的任一个中,向其中加入这些添加剂。

[0085] (方法 B)

用于制备本发明的制剂的优选的方法的另一个实例可包括制备方法 B,其包括以下两个步骤 (步骤 1) 和 (步骤 2):

(步骤 1):将组分 (B)、(C) 和 (D) 混合,接着湿法制粒,以制备颗粒 (粒状产物),和

(步骤 2):向在 (步骤 1) 中制备的颗粒 (粒状产物) 加入组分 (A) 和 (D) 以及添加

剂,将它们混合,接着模压,以制备片剂。组分(A)可用粉碎机粉碎和使用。

[0086] 在该上下文中,混合、湿法制粒和模压可使用本领域公知的方法实施。对于模压,优选,将润滑剂作为添加剂加入到颗粒中,与之混合,接着压缩模制。在这种情况下,润滑剂优选为富马酸硬脂醇酯钠或硬脂酸镁。本发明的持续释放药物组合物可包衣。本发明的包衣的持续释放药物组合物可通过在模压的片上喷包衣溶液来制备。包衣可使用本领域公知的方法实施。当本发明的持续释放药物组合物含有另外的添加剂时,可在混合、制粒、压缩和包衣步骤中的任一个中,向其中加入这些添加剂。

[0087] 下文中,将作为对照方法,描述通常使用的湿法制粒(流化床制粒)方法(方法C),以与用于制备本发明的持续释放药物组合物的方法相比较。

[0088] 将组分(B)-(D)加入到组分(A)中,与之混合,接着湿法制粒(流化床制粒)方法,以制备颗粒(粒状产物)。将这样制备的颗粒(粒状产物)与作为添加剂的润滑剂混合,接着模压。组分(A)可用粉碎机粉碎和使用。混合、制粒和模压可使用本领域公知的方法实施。

[0089] 作为评价通过这些制备方法(方法A)、(方法B)和(方法C)制备的每一种制剂的储存稳定性的结果,比起使用(方法A)或(方法B)制备的制剂所形成的,使用(方法C)制备的制剂通过盐酸氢吗啡酮的分解而形成更大水平的相关物质。相反,在(方法A)和(方法B)中制备的盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物的制剂中,未观察到相关物质的显著提高。因此,用于制备本发明的持续释放药物组合物的方法优选为(方法A)或(方法B),特别优选(方法B)。在该方面,特别优选(方法B),因为组分的颗粒混合物改善粉末的流动性,并且导致片剂质量很小的变化。此外,还优选该方法B,因为仅在(步骤2)中处理麻醉药组分(A);因此不需要在整个制备过程管理麻醉药。

[0090] 对本发明的制剂的形状没有特别的限制。然而,优选透镜、圆盘、圆的、椭圆的、杏仁、泪珠状或多边形(三角形或菱形)形状。

[0091] 含有组分(A)-(D)并且为通过(方法A)或(方法B)制备的固体组合物的本发明的持续释放药物组合物具有有利的强度,在每一种条件下(在酸性溶液中、在机械应力下和在醇存在下),其可避免组分(A)作为主要药学活性成分从固体组合物中的剂量倾泻,并且在溶液中具有有利的溶出度性质。因此,本发明的持续释放药物组合物有效用于保持其中包含的组分(A)的氢吗啡酮或羟考酮作为主要药学活性成分从十二指肠通过小肠到下胃肠道的延长的溶出。

实施例

[0092] 接着,将参考实施例来详细描述本发明。然而,本发明不打算以任何方式局限于这些实施例。

[0093] 在实施例中使用的缩写如下:

“HPC-SL”:羟丙基纤维素级别SL(由Nippon Soda Co.,Ltd.制备)

“HPC-H”:羟丙基纤维素级别H(由Nippon Soda Co.,Ltd.制备)

“HPMCAS-LF”:乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素级别LF(由Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.制备)

如下进行对在酸性或中性溶液中的溶出度性质的测试:

（在酸性溶液中的溶出度测试）

通过浆法进行溶出度测试, 旋转速度为 50 rpm, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下, 在 JP 第一溶出度测试流体 (900mL) 中。测量来自每一种固体组合物的药物在溶出介质中的时间-依赖性溶出度, 计算药物的平均百分溶出度。

[0094] （在中性溶液中的溶出度测试）

通过浆法进行溶出度测试, 旋转速度为 50 rpm, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下, 在 JP 第二溶出度测试流体 (900mL) 中。测量来自每一种固体组合物的药物在溶出介质中的时间-依赖性溶出度, 计算药物的平均百分溶出度。

[0095] （在 pH 4.0 的溶液中的溶出度测试）

通过浆法进行溶出度测试, 旋转速度为 50 rpm, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下, 在 pH 4.0 的乙酸盐缓冲液 (900mL) 中。测量来自每一种固体组合物的药物在溶出介质中的时间-依赖性溶出度, 计算药物的平均百分溶出度。

[0096] （在含有 40% 乙醇的酸性溶液中的溶出度测试）

通过浆法进行溶出度测试, 旋转速度为 50 rpm, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下, 在含有 40% 乙醇的 JP 第一溶出度测试流体 (900mL) 中。测量来自每一种固体组合物的药物在溶出介质中的时间-依赖性溶出度, 计算药物的平均百分溶出度。

[0097] （用于溶出度测试的定量条件）

检测器: 紫外光度计 (测量波长: 280 nm)

柱: 不锈钢管, 内径 4.6mm, 长 5cm, 填充 $5 \mu\text{m}$ 十八烷基甲硅烷基化的硅胶用于液相色谱法 (YMC-Pack Pro C18, 由 YMC Co., Ltd. 制备)

柱温: 约 40°C 的恒定温度

流动相: 含有十二烷基硫酸钠的乙酸溶液 / 乙腈混合溶液 (66/34)

流速: 经调节, 使得氢吗啡酮的保留时间为约 3 分钟 (5mL/分钟)

注射体积: 100 μL

注射器洗涤溶液: 甲醇 / 水混合溶液 (7/3)

样品冷却器温度: 20°C

（相关物质定量条件）

检测器: 紫外光度计 (测量波长: 284 nm)

柱: 不锈钢管, 内径 4.6mm, 长 25cm, 填充 $5 \mu\text{m}$ 十八烷基甲硅烷基化的硅胶用于液相色谱法 (Hypersil BDS C18, 由 Thermo Fisher Scientific K.K. 制备)

柱温: 室温

流动相: 含有十二烷基硫酸钠和二乙基胺的磷酸溶液 (pH=3) / 乙腈 / 甲醇混合溶液 (8/1/1)

流速: 经调节, 使得氢吗啡酮的保留时间为约 9 分钟 (约 0.9mL/分钟)

注射体积: 100 μL

注射器洗涤溶液: 水 / 乙腈混合溶液 (1/1)

样品冷却器温度: 20°C

（实施例 1）“固体组合物的制备 [(方法 A)、(方法 B) 和 (方法 C)] 和固体组合物的储存稳定性测试”

作为通过“直接压缩方法（方法A）”、“半直接压缩方法（方法B）”和“流化床制粒方法（方法C）”制备的氢吗啡酮 2-mg 片剂的储存稳定性测试，评价相关物质形成的速率。

[0098] < 制备固体组合物（表 1）>

制剂 1（方法 A）：将盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL、HPMCAS-LF 和富马酸硬脂醇酯钠混合，使用压片机压缩，以制备片剂。

[0099] 制剂 2（方法 B）：使用流化床造粒机使甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 制粒，随后干燥，尺寸调节，以得到颗粒。将颗粒与盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇和富马酸硬脂醇酯钠混合，使用压片机压缩，以制备片剂。

[0100] 制剂 3（方法 C）：使用流化床造粒机使盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 制粒，随后干燥，尺寸调节，以得到颗粒。将颗粒与富马酸硬脂醇酯钠混合，使用压片机压缩，以制备片剂。

[0101] < 固体组合物的储存稳定性测试 >

通过以上提及的方法定量相关物质。关于每一种制剂的储存稳定性测试的结果在表 2 中显示。

[0102] [表 1]

组分	组成(mg/片)		
	制剂 1(方法 A)	制剂 2(方法 B)	制剂 3(方法 C)
盐酸氢吗啡酮 (游离形式)	2.26 (2)	2.26 (2)	2.26 (2)
D-甘露糖醇	47.24	47.24	47.24
HPC-H	45	45	45
HPC-SL	4.5	4.5	4.5
HPMCAS-LF	45	45	45
富马酸硬脂醇酯钠	6	6	6
总计	150	150	150

[表 2]

储存条件/储存时间段/容器闭合系统	相关物质(总量)(%)		
	制剂 1(方法 A)	制剂 2(方法 B)	制剂 3(方法 C)
初始	0.45	0.42	0.50
40°C 75% RH/2W/塑料瓶	N.T.	0.48	1.07
40°C 75% RH/1M/塑料瓶	N.T.	0.40	2.35
60°C/2W/塑料瓶	0.55	0.93	3.58

< 测试结果 >

关于片剂稳定性,与制剂 1 和 2 的片剂相比,在制剂 3 的片剂中观察到相关物质显著提高。

[0103] (实施例 2) (通过半直接压缩方法 (方法 B) 制备的氢吗啡酮 2-mg 和 24-mg 片剂的溶出度测试和 2-mg 片剂的稳定性测试)

< 制备固体组合物 (表 3)>

制剂 4 和 5 “半直接压缩方法 (方法 B)” :将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合,随后使用流化床造粒机制粒,干燥,尺寸调节,以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇和富马酸硬脂醇酯钠并且与之混合,使用压片机压缩,以制备片剂。

[0104] < 在每一种测试介质中对溶出度性质的测试和储存稳定性测试 >

通过以上提及的方法实施在每一种测试介质中的溶出度测试和相关物质的定量。在每一种测试介质中对溶出度性质的测试的结果在图 1 中显示。储存稳定性测试的结果在表 4 中显示。

[0105] [表 3]

组分	组成(mg/片)	
	制剂 4: 2-mg 片剂	制剂 5: 24-mg 片剂
D-甘露糖醇	27.75	41.63
HPC-H	70	105
HPMCAS-LF	70	105
HPC-SL	6	9
D-甘露糖醇	15.99	0
盐酸氢吗啡酮 (游离形式)	2.26 (2)	27.07 (24)
富马酸硬脂醇酯钠	8	12
总计	200	300

[表 4]

关于制剂 4 (2-mg 片剂) 的稳定性测试的结果	
储存条件/储存时间段/容器闭合系统	相关物质(总量) (%)
初始	0.42
40°C 75% RH/3M/塑料瓶	0.50
40°C 75% RH/3M/小瓶	0.37
40°C 75% RH/3M/PTP	0.54

< 测试结果 >

得自制剂 4 和 5 的片剂的溶出行为在所有 pH 下呈现持续释放曲线。在制剂 4 的片剂的稳定性测试中,未观察到相关物质显著提高,并且制剂 4 的片剂呈现有利的稳定性。

[0106] (实施例 3) (醇对盐酸氢吗啡酮的溶出行为的影响)

<用于制备固体组合物的方法(表 5)>

制剂 6 和 7”半直接压缩方法(方法 B)”:将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合,随后使用流化床造粒机制粒,干燥,尺寸调节,以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇和富马酸硬脂醇酯钠并且与之混合,使用压片机模压压缩,以制备片剂。

[0107] <在醇-补充和未补充的测试介质中对溶出度性质的测试>

在醇-补充的测试介质中的溶出度测试通过以上提及的方法进行。溶出度测试的结果在图 2 中显示。

[0108] [表 5]

组分	组成(mg/片)	
	制剂 6: 6-mg 片剂	制剂 7: 24-mg 片剂
D-甘露糖醇	14	21
HPC-H	82	123
HPMCAS-LF	58	87
HPC-SL	6	9
D-甘露糖醇	25.23	20.93
盐酸氢吗啡酮 (游离形式)	6.767 (6)	27.07 (24)
富马酸硬脂醇酯钠	8	12
总计	200	300

<测试结果>

得自制剂 6 和 7 的片剂的溶出行为在存在和不存在醇之间没有显著差异,并且保持持续释放曲线。

[0109] (实施例 4) (HPC 和 HPMCAS 之间的比率)

<用于制备固体组合物的方法(表 6)>

制剂 8、9 和 10”半直接压缩方法(方法 B)”:将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合,随后使用流化床造粒机制粒,干燥,尺寸调节,以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸氢吗啡酮、甘露糖醇和富马酸硬脂醇酯钠并且与之混合,使用压片机模压压缩,以制备片剂。

[0110] <在中性测试介质中对溶出度性质的测试和储存稳定性测试>

关于制剂 8、9 和 10 的溶出度测试的结果在图 3 中显示。储存稳定性测试的结果在表 7 中显示。

[0111] [表 6]

组分	组成(mg/片)		
	制剂 8	制剂 9	制剂 10
	HPC:HPMCAS =11:3	HPC:HPMCAS =7:7	HPC:HPMCAS =3:11
盐酸羟考酮 (游离形式)	2.26 (2)	2.26 (2)	2.26 (2)
D-甘露糖醇	43.744	43.744	43.744
HPC-H	110	70	30
HPC-SL	6	6	6
HPMCAS-LF	30	70	110
富马酸硬脂醇酸钠	8	8	8
总计	200	200	200

[表 7]

关于制剂 8、9 和 10 的稳定性测试的结果			
储存条件/储存时间段/容器闭合系统	相关物质(总量)(%)		
	制剂 8	制剂 9	制剂 10
初始	0.37	0.26	0.38
60°C/2W/塑料瓶*	0.34	0.27	0.34

*:在脱氧剂存在下

< 测试结果 >

得自制剂 8、9 和 10 的片剂的溶出行为呈现持续释放曲线。在稳定性测试中,在任一种制剂中未观察到相关物质显著提高,并且这些制剂的片剂呈现有利的稳定性。

[0112] (实施例 5) (通过半直接压缩方法制备的盐酸羟考酮 5-mg 片剂的溶出度测试和稳定性测试)

< 制备固体组合物 (表 8) >

制剂 11" 半直接压缩方法 (方法 B)":将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合,随后使用流化床造粒机制粒,干燥,尺寸调节,以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸羟考酮水合物、甘露糖醇和硬脂酸镁并且与之混合,使用压片机压缩,以制备片剂。

[0113] < 在每一种测试介质中对溶出度性质的测试和储存稳定性测试 >

通过以上提及的方法实施在每一种测试介质中的溶出度测试和相关物质的定量。在每一种测试介质中对溶出度性质的测试的结果在图 4 中显示。储存稳定性测试的结果在表 9 中显示。

[0114] [表 8]

组分	组成(mg/片)
	制剂 11: 5-mg 片剂
D-甘露糖醇	27.53
HPC-H	36.9
HPMCAS-LF	26.1
HPC-SL	2.7
盐酸羟考酮水合物 (无水形式)	5.77 (5)
硬脂酸镁	1
总计	100

[表 9]

储存条件/储存时间段/容器闭合系统	相关物质(总量)(%)
	制剂 11: 5-mg 片剂
初始	0.12
40°C 75% RH/1M/PTP*	0.18
60°C/2W/PTP*	0.21

< 测试结果 >

得自制剂 11 的片剂的溶出行为在所有 pH 下呈现持续释放曲线。在制剂 11 的片剂的稳定性测试中,未观察到相关物质显著提高,并且制剂 11 的片剂呈现有利的稳定性。

[0115] (实施例 6) (醇对盐酸羟考酮水合物的溶出行为的影响)

< 用于制备固体组合物的方法 (表 10) >

制剂 12 (40-mg 片剂) “半直接压缩方法”:将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合,随后使用流化床造粒机制粒,干燥,尺寸调节,以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸羟考酮水合物、甘露糖醇和硬脂酸镁并且与之混合,使用压片机模压压缩,以制备片剂。

[0116] < 在醇 - 补充和未补充的测试介质中对溶出度性质的测试 >

在醇 - 补充的测试介质中的溶出度测试通过以上提及的方法进行。溶出度测试的结果在图 5 中显示。

[0117] [表 10]

组分	组成(mg/片)
	制剂 12: 40-mg 片剂
D-甘露糖醇	20.42
HPC-H	73.8
HPMCAS-LF	52.2
HPC-SL	5.4
盐酸羟考酮水合物 (无水形式)	46.18 (40)
硬脂酸镁	2
总计	200

< 测试结果 >

得自制剂 12 的片剂的溶出行为保持持续释放曲线,通过加入醇没有显著的溶出加速。

[0118] (实施例 7) (素片和包衣片之间的溶出度性质的比较)

< 用于制备固体组合物的方法 (表 11) >

制剂 11 (素片) “半直接压缩方法 (方法 B)”: 将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合, 随后使用流化床造粒机制粒, 干燥, 尺寸调节, 以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸羟考酮水合物、甘露糖醇和硬脂酸镁并且与之混合, 使用压片机模压压缩, 以制备片剂。

[0119] 制剂 13 (包衣片) “半直接压缩方法 (方法 B)”: 将甘露糖醇、HPC-H、HPC-SL 和 HPMCAS-LF 混合, 随后使用流化床造粒机制粒, 干燥, 尺寸调节, 以得到颗粒。将得到的颗粒补充盐酸羟考酮水合物、甘露糖醇和硬脂酸镁并且与之混合, 使用压片机模压压缩, 以制备片剂。使用包衣机器将素片用 OPADRY 包衣, 以制备包衣片。

[0120] < 在中性测试介质中对溶出度性质的测试 >

关于制剂 11 (素片) 和 13 (包衣片) 的溶出度测试的结果在图 6 中显示。

[0121] [表 11]

组分	组成(mg/片)	
	制剂 11: 素片	制剂 13: 包衣片
D-甘露糖醇	27.53	27.53
HPC-H	36.9	36.9
HPMCAS-LF	26.1	26.1
HPC-SL	2.7	2.7
盐酸羟考酮水合物 (无水形式)	5.77 (5)	5.77 (5)
硬脂酸镁	1	1
OPADRY	-	4
总计	100	104

< 测试结果 >

制剂 11(素片)和 13(包衣片)的片剂呈现基本类似的溶出行为,二者均为持续释放的溶出度曲线。

[0122] 工业适用性

本发明可用作含有盐酸氢吗啡酮或盐酸羟考酮水合物的持续释放药物组合物以及用于制备所述组合物的方法。

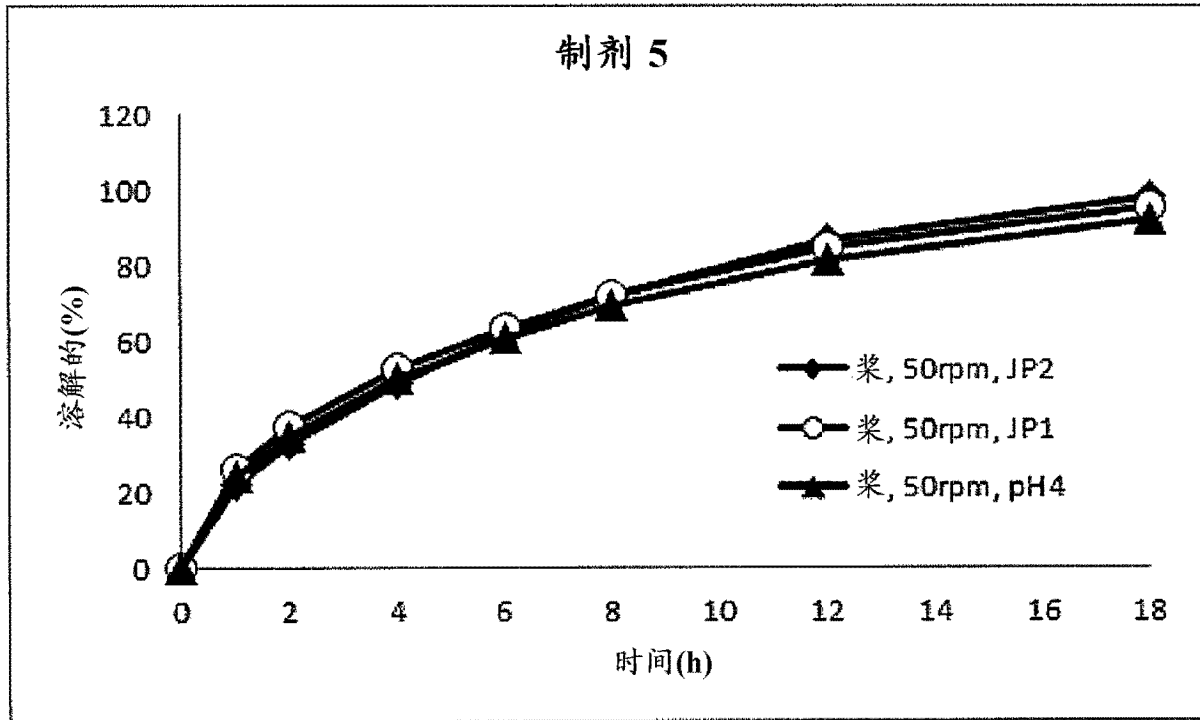
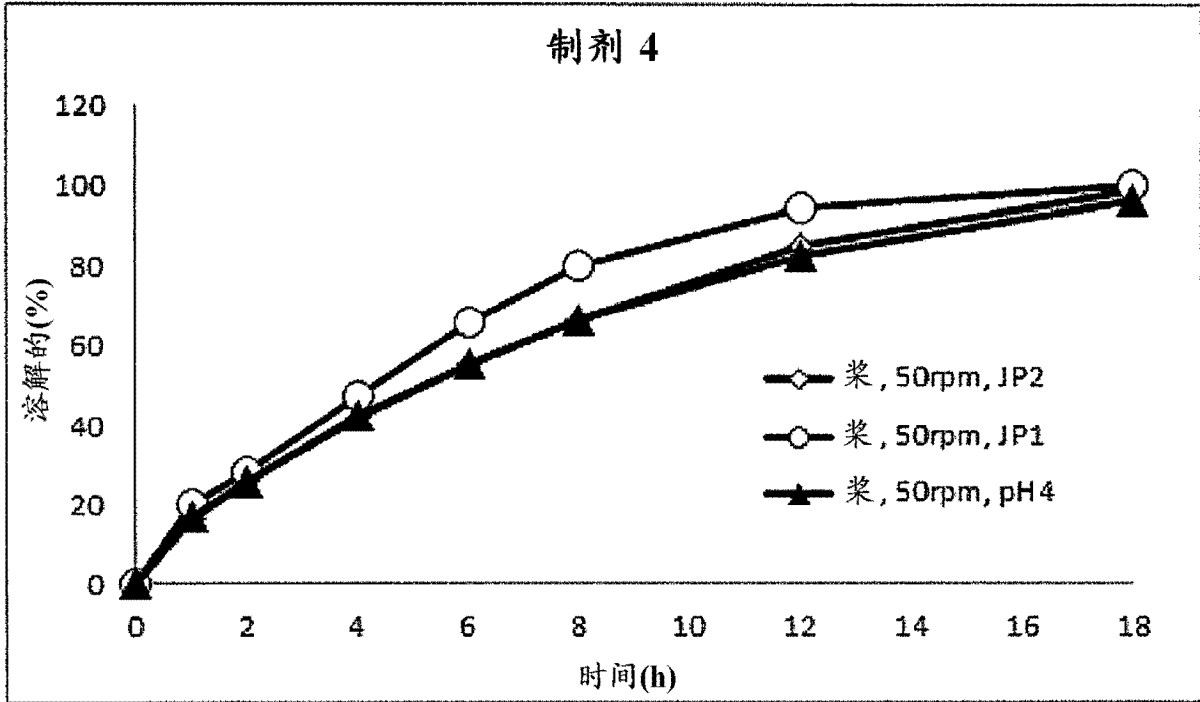


图 1

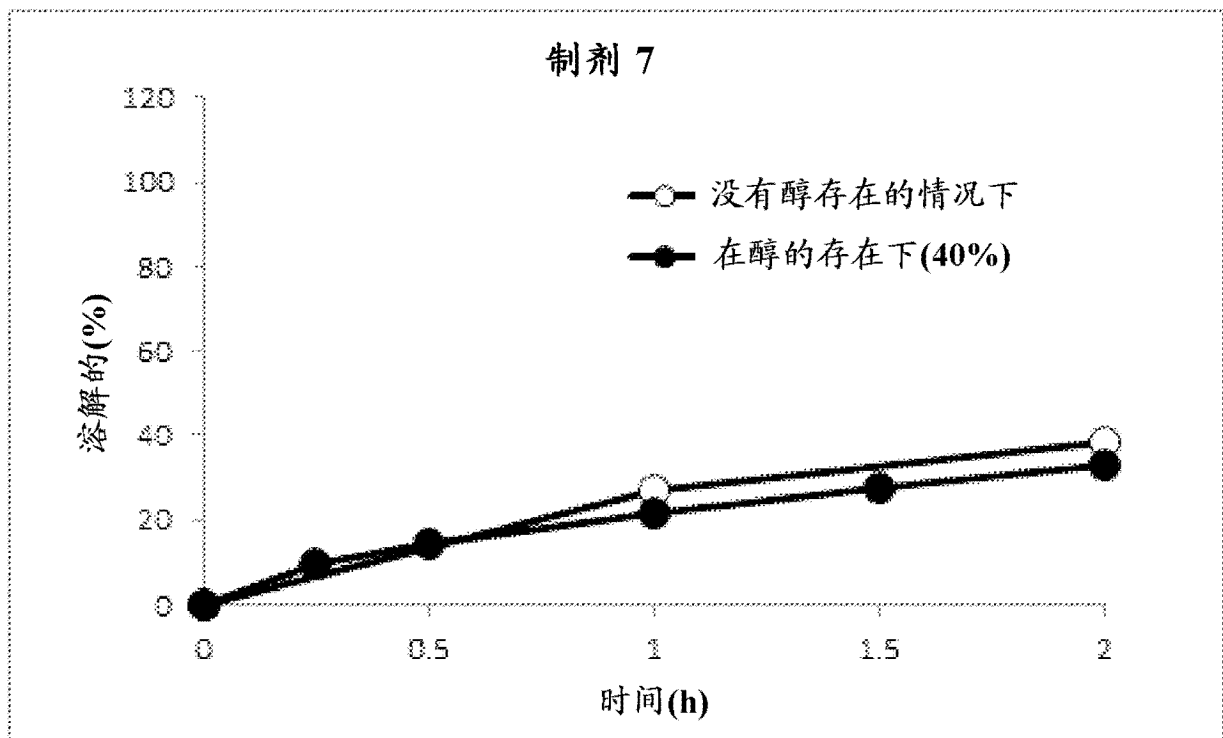
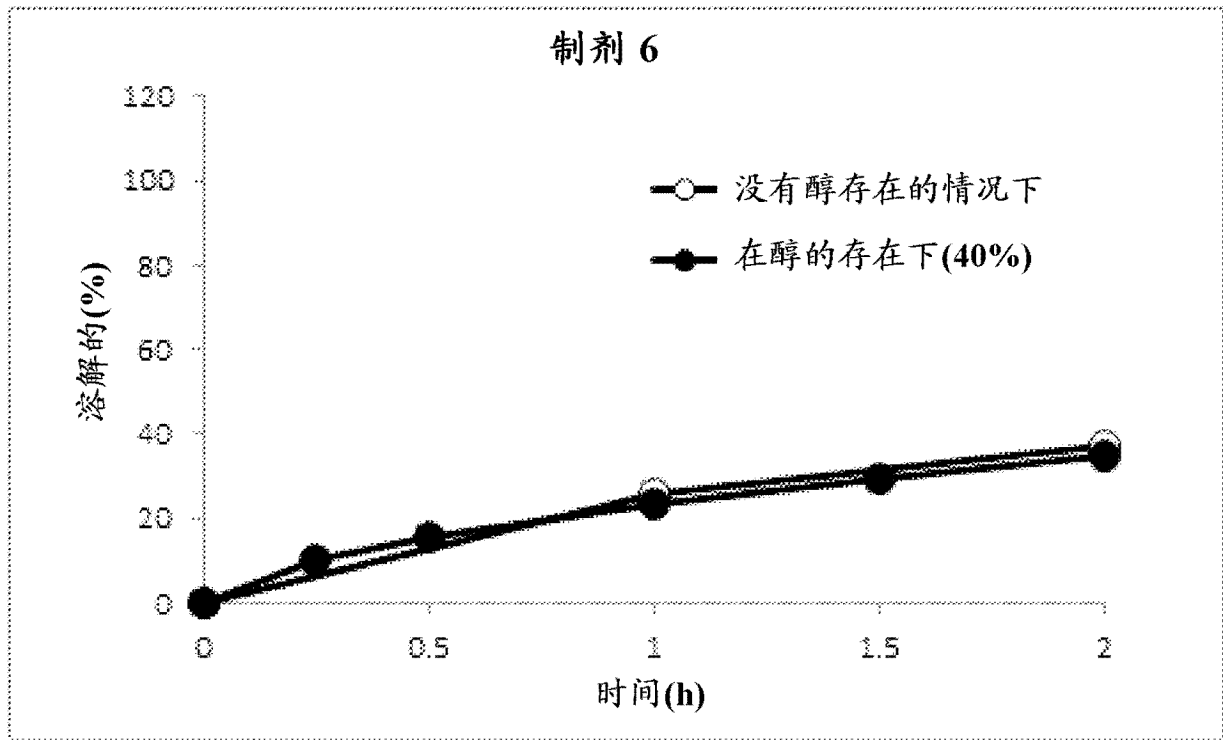


图 2

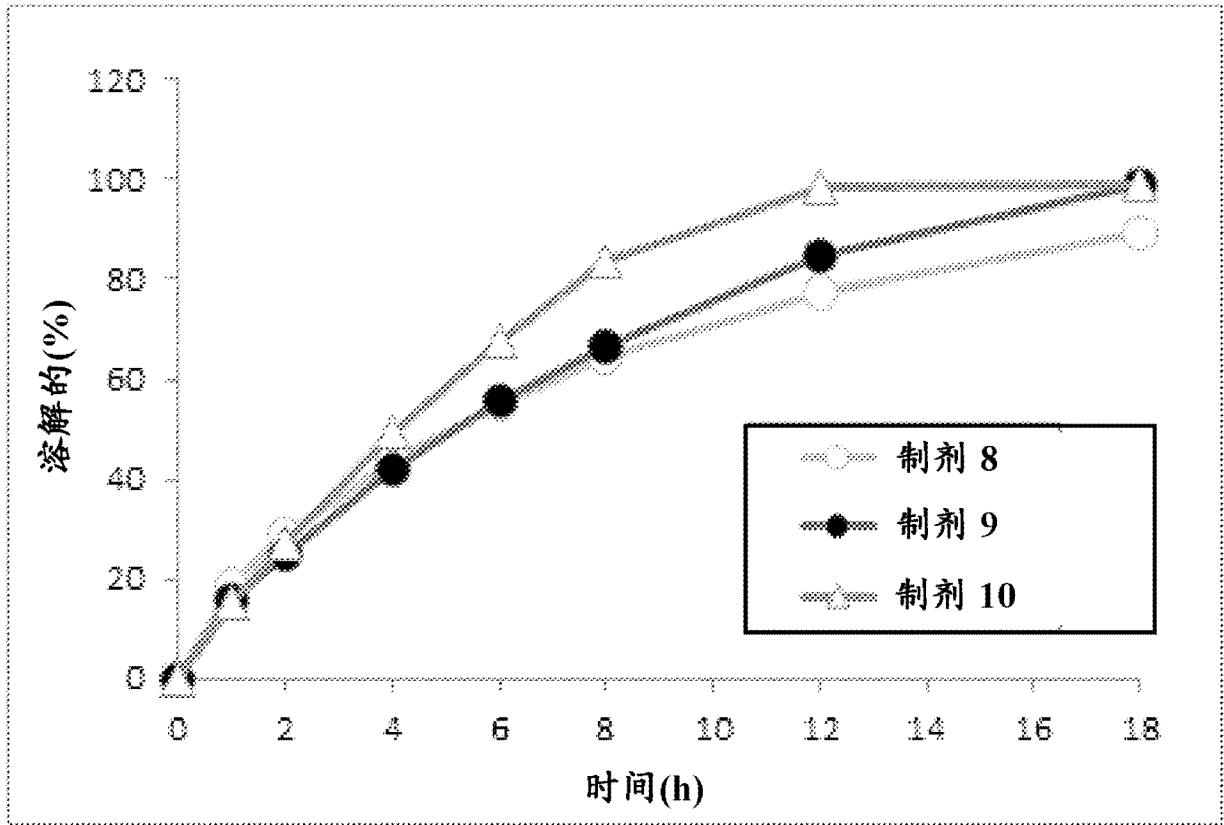


图 3

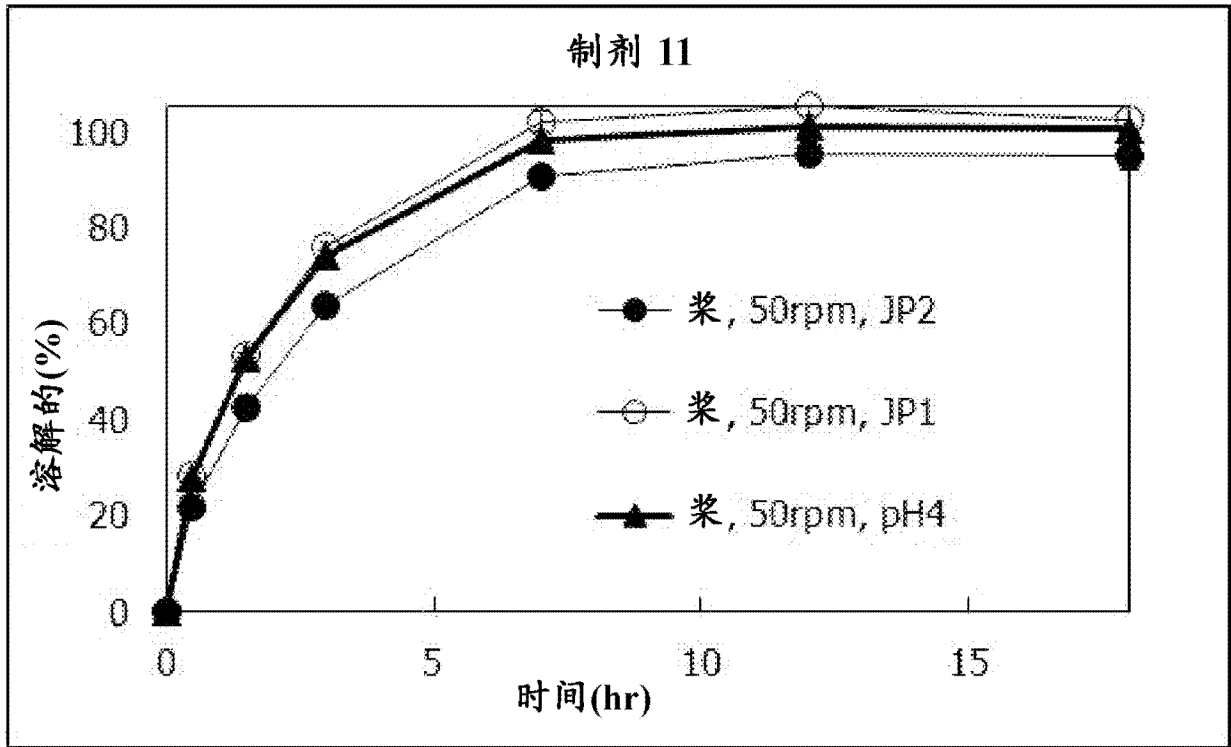


图 4

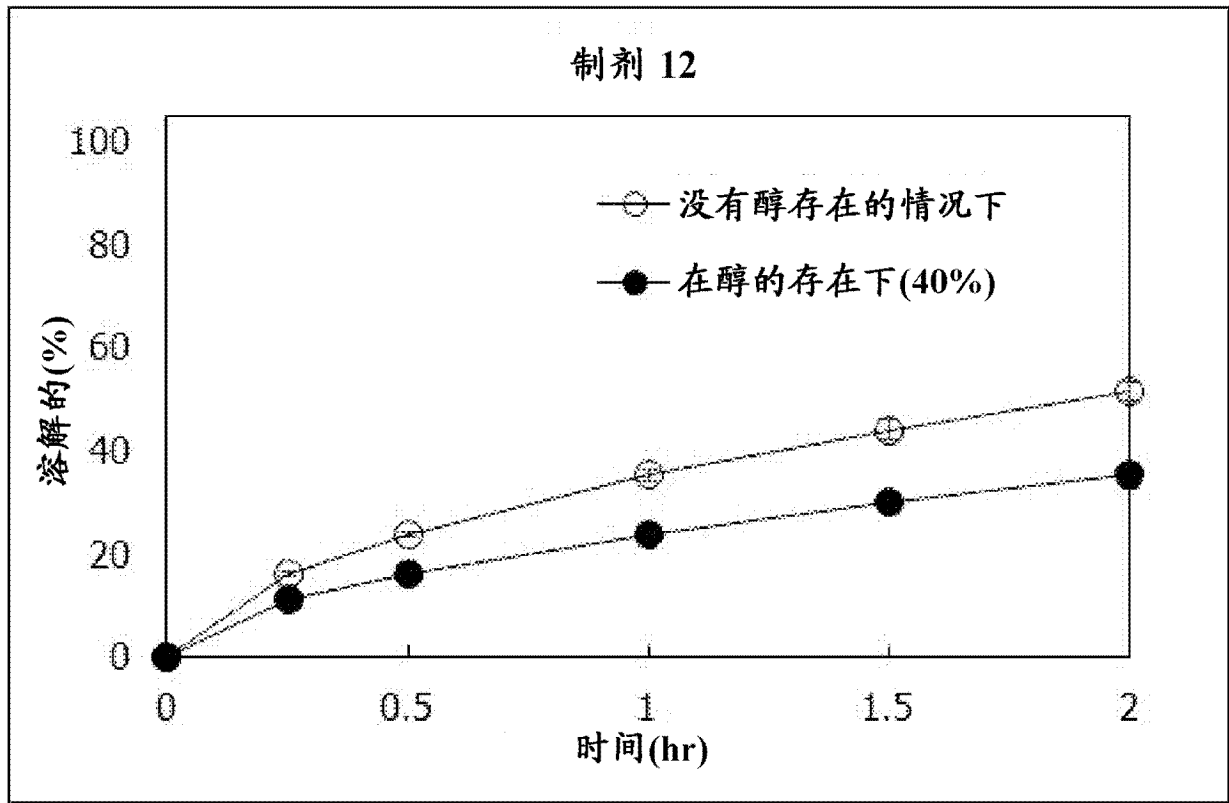


图 5

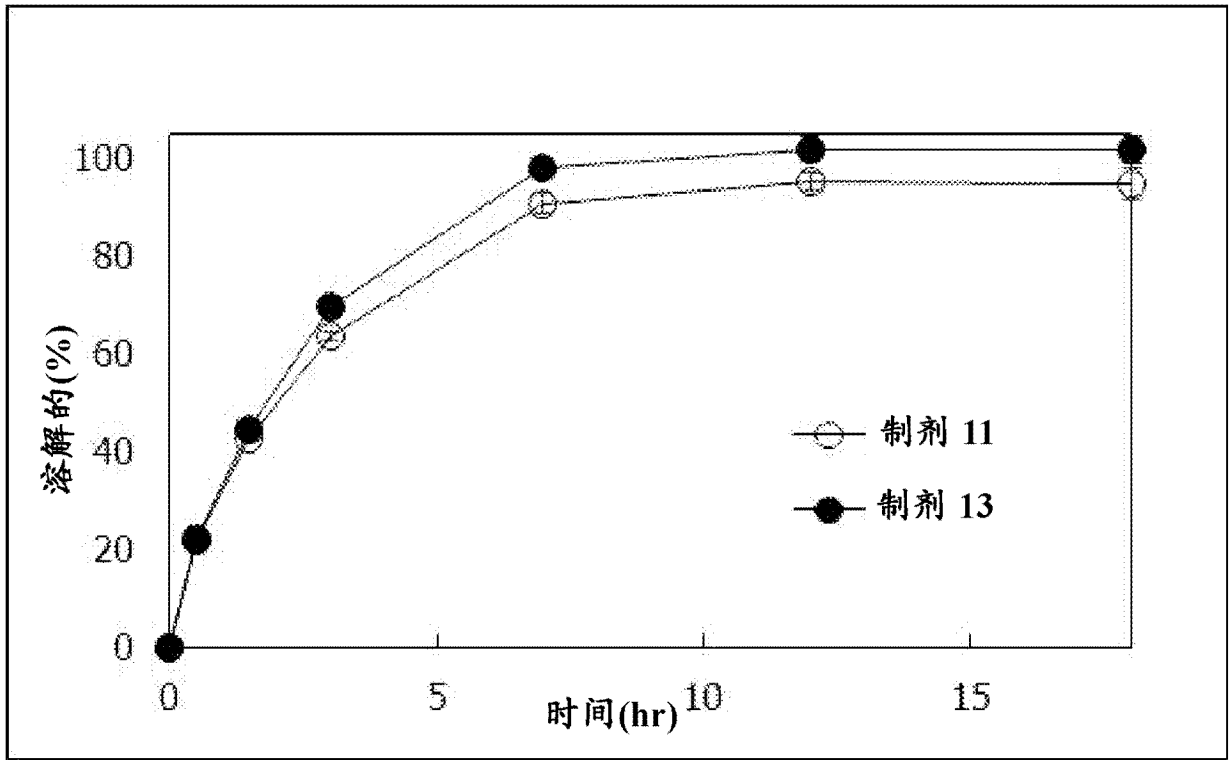


图 6