



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115702888 B

(45) 授权公告日 2024.05.28

(21) 申请号 202110928594.2

A61K 31/485 (2006.01)

(22) 申请日 2021.08.13

A61K 9/22 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 9/32 (2006.01)

申请公布号 CN 115702888 A

A61P 23/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.02.17

(56) 对比文件

(73) 专利权人 合肥立方制药股份有限公司

CN 105878204 A, 2016.08.24

地址 230088 安徽省合肥市长江西路669号

US 2009175937 A1, 2009.07.09

立方厂区

US 5266331 A, 1993.11.30

WO 2006002884 A1, 2006.01.12

(72) 发明人 陈军 徐磊 苗青 何杰 刘锦平  
王长丹

审查员 甄静茹

(74) 专利代理机构 北京市隆安律师事务所

11323

专利代理师 刘东方

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006.01)

权利要求书3页 说明书16页 附图6页

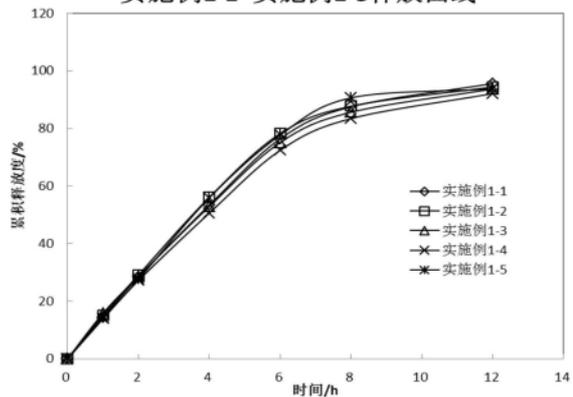
(54) 发明名称

一种盐酸羟考酮渗透泵缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂领域,具体提供一种防滥用型盐酸羟考酮的缓释片及其制备方法,本发明所述缓释片包含片芯、控释膜衣和薄膜衣,其中以占片芯重量的百分比计,所述片芯包含1%~60%盐酸羟考酮、25%~95%释放调节剂、0%~10%粘合剂和0.1%~5%润滑剂。本发明缓释片制剂通过控释膜包衣技术应用到防滥用领域,该制剂难以被破坏,制剂中的盐酸羟考酮难以被提取,更加有利于防止阿片类药物的滥用,且药物释放稳定,实现了更好的体内药动外释放曲线,可以减少药物的使用量。而且本发明缓释片制备方法工艺简单易行,创造性的使用了先包衣后熟化的工艺路线,解决了片剂熟化粘片的技术缺陷。

实施例1-1~实施例1-5释放曲线



1. 一种盐酸羟考酮缓释片,其特征在于,所述缓释片由片芯、控释包衣和薄膜衣组成,其中所述片芯包含以下成分,以占片芯重量的百分比计:

盐酸羟考酮	1%~60%
释放调节剂	80%~95%
粘合剂	5%~8% 和
润滑剂	0.1%~5%;

上述组分用量之和为100%,其中,

所述释放调节剂选自聚氧乙烯,所述聚氧乙烯为500万分子量的聚氧乙烯,或10万分子量的聚氧乙烯与500万分子量的聚氧乙烯的组合,其中所述10万与500万分子量聚氧乙烯的重量份比例为15:115~80:50;

所述粘合剂包括羟丙纤维素、聚维酮、或羟丙基甲基纤维素,或它们中两种或两种以上组合;

所述润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、或月桂醇硫酸钠,或它们中两种或两种以上组合;

所述控释膜衣的增重为片芯重量的5%~10%;所述薄膜衣的增重为片芯重量的1.0%~8.0%;

所述控释膜衣包含成膜材料、致孔剂和包衣溶剂;

所述成膜材料为醋酸纤维素,所述成膜材料的用量以控释膜衣的重量计为1.0%~6.0%;

所述致孔剂为PEG4000,所述致孔剂的用量以控释膜衣的重量计为0.1%~20%;

所述控释膜衣所用溶剂为丙酮,用量以控释膜衣的重量计为80.0%~95.0%;

所述控释膜衣通过激光打孔。

2. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述释放调节剂选自10万分子量的聚氧乙烯与500万分子量的聚氧乙烯的组合,其中所述10万与500万分子量聚氧乙烯的重量份比例为15:115、45:85或80:50。

3. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述的粘合剂为羟丙纤维素。

4. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述润滑剂的用量以片芯的重量计为0.1%~4%。

5. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述的润滑剂为硬脂酸镁。

6. 权利要求1-5任一所述缓释片的制备方法,其特征在于,所述方法包括以下步骤:

- 1) 干粉混合;
- 2) 压片;
- 3) 包控释膜衣,激光打孔;
- 4) 包薄膜包衣;
- 5) 熟化;
- 6) 冷却。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述方法进一步包括:

- 1) 干粉混合:将盐酸羟考酮与其他辅料混合均匀;

- 2) 压片:用旋转压片机压片,控制硬度80~150N,控制片厚4~4.8mm;
- 3) 控释膜包衣:用控释膜衣溶剂溶解成膜材料及致孔剂,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,控释膜衣的增重为片芯重量的5%~10%;控释膜包衣后用激光打孔机在片剂上下两面各打一个释药孔,孔径控制在0.2mm~0.8mm;
- 4) 薄膜包衣:用薄膜衣溶剂溶解包衣材料,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,薄膜包衣的增重为片芯重量的1.0%~8.0%;
- 5) 熟化:用干燥箱或包衣锅对薄膜衣片进行熟化处理,控制熟化温度为60~90℃;熟化时间为1~8小时;
- 6) 冷却:熟化后的薄膜衣片于常温下冷却。
8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述步骤1)进一步包括:将盐酸羟考酮与一半量的聚氧乙烯,及其他辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速30~200rpm;剪切转速300~4000rpm;混合1min~10min;再加入剩余聚氧乙烯,搅拌转速30~200rpm;剪切转速300~4000rpm;混合1min~10min。
9. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述润滑剂的用量以片芯的重量计为0.2%~2%。
10. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述控释膜衣的增重为片芯重量的6.0%~10.0%。
11. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述致孔剂的用量以控释膜衣的重量计为0.5%~15.0%。
12. 根据权利要求11所述的缓释片,其特征在于,所述致孔剂的用量以控释膜衣的重量计为0.5%~5.0%。
13. 根据权利要求11所述的缓释片,其特征在于,所述致孔剂的用量以控释膜衣的重量计为1.0%~4.0%。
14. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述薄膜衣的增重为片芯重量的3%~6%。
15. 根据权利要求1所述的缓释片,其特征在于,所述薄膜衣的增重为片芯重量的3.0~5.0%。
16. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述方法进一步包括:
  - 1) 干粉混合:将盐酸羟考酮与其他辅料混合均匀;
  - 2) 压片:用旋转压片机压片,控制硬度为90~140N,控制片厚为4.1~4.5mm;
  - 3) 控释膜包衣:用控释膜衣溶剂溶解成膜材料及致孔剂,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,控释膜衣的增重为片芯重量的5%~10%;控释膜包衣后用激光打孔机在片剂上下两面各打一个释药孔,孔径控制在0.4mm~0.8mm;
  - 4) 薄膜包衣:用薄膜衣溶剂溶解包衣材料,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,薄膜包衣的增重为片芯重量的1.0%~8.0%;
  - 5) 熟化:用干燥箱或包衣锅对薄膜衣片进行熟化处理,控制熟化温度为70~80℃;熟化时间为2~5小时;
  - 6) 冷却:熟化后的薄膜衣片于常温下冷却。
17. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述方法进一步包括:

- 1) 干粉混合:将盐酸羟考酮与其他辅料混合均匀;
- 2) 压片:用旋转压片机压片,控制硬度为90~140N,控制片厚4.1~4.5mm;
- 3) 控释膜包衣:用控释膜衣溶剂溶解成膜材料及致孔剂,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,控释膜衣的增重为片芯重量的6.0%~10.0%;控释膜包衣后用激光打孔机在片剂上下两面各打一个释药孔,孔径控制在0.6mm~0.8mm;
- 4) 薄膜包衣:用薄膜衣溶剂溶解包衣材料,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,薄膜包衣的增重为片芯重量的3%~6%;
- 5) 熟化:用干燥箱或包衣锅对薄膜衣片进行熟化处理,控制熟化温度为70~80℃;熟化时间为2~5小时;
- 6) 冷却:熟化后的薄膜衣片于常温下冷却。

18. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述步骤1)进一步包括:将盐酸羟考酮与一半量的聚氧乙烯,及其他辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速50~180rpm;剪切转速1000~3000rpm;混合2min~6min;再加入剩余聚氧乙烯,搅拌转速50~180rpm;剪切转速1000~3000rpm;混合2min~6min。

19. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,所述步骤1)进一步包括:将盐酸羟考酮与一半量的聚氧乙烯,及其他辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速110~180rpm;剪切转速2000~2800rpm;混合2~5min;再加入剩余聚氧乙烯,搅拌转速110~180rpm;剪切转速2000~2800rpm;混合2~5min。

## 一种盐酸羟考酮渗透泵缓释片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种防滥用型盐酸羟考酮缓释片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 盐酸羟考酮为麻醉药物,是从生物碱蒂巴因中提取的半合成阿片类药物,属于强阿片类药物,主要作为中重度疼痛的一线治疗,最早是癌痛治疗,后来拓展到慢性非癌痛的治疗。1917年该药物首次于德国问世,作为强效镇痛药在临床上应用已有80多年的历史,是列入联合国《1961年麻醉品单一公约》管制的品种,中国同样将其划入麻醉药品管制范围。

[0003] 盐酸羟考酮普通剂型有两个比较大的缺点:1、容易被滥用,羟考酮是一种阿片受体的完全激动剂,具有与吗啡相似的滥用倾向,属于麻醉性镇痛药物,与用于镇痛的吗啡和其它阿片类药物一样,存在滥用的可能。2、半衰期为3-4h,因此一天需要服用4-6次左右。

[0004] 商品名为 **Oxycontin<sup>®</sup>** (Purdue开发)的盐酸羟考酮缓释片已被FDA批准而商业化。它们是采用骨架(基质)型缓释片技术,利用基质在水中形成的亲水凝胶层而控制药物释放。从其产品专利(US8894988、US7674800)来看,说明书强调了制剂处方中聚氧乙烯的分子量及含量在制剂中作用,聚氧乙烯在加热过程中会发生熔融,重新冷却后形成高硬度状态,具有很好的防止物理破坏和化学破坏的能力。说明书中熟化工艺采用片芯直接加热熟化,在熟化过程中撒入硬脂酸镁作为抗黏剂,熟化完成之后再再进行包衣。这种设计的缺陷是片芯在熟化过程中易发生黏片和形变,且撒入硬脂酸镁操作极易造成各片所含硬脂酸镁量不均匀,进而对药品质量产生影响。该方法也不利于大批量生产,影响生产效率。

[0005] 专利CN 102657630 A公开了一种包含延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,所述制剂包含至少含有盐酸羟考酮和至少约80wt%的分子量为至少100万的聚环氧乙烷的组合物。但是,该专利无法防止口服途径的药物滥用,且有药物给药时间最少为12h的缺陷。本发明在保留聚氧乙烯基质的基础上,增加一层控释膜衣,不仅可以保留原有片芯基质的高硬度状态,而且可以为片芯增加一道防破坏屏障,大幅度提升片芯的开裂力,破坏片芯的难度也更大。控释膜衣同时可以调节药物的释放,使其释放更加平稳,对于阿片类药物而言,无法快速释放意味着无法通过口服途径的滥用。因此本发明可以更大程度上防止口服途径的滥用。

[0006] 李芳“阿片类药物防滥用技术创新成果简介”中公开了盐酸羟考酮缓释片中添加聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素使片剂在溶剂中成为胶状,以防止原料药被溶剂提取后用于静脉注射。专利CN 111465396 A公开了一种硫酸吗啡固体口服缓释药物剂型,包含硫酸吗啡、55%~95%分子量为60万至300万的聚环氧乙烷、0.1%~5%润滑剂优选硬脂酸镁、0.1%~2.5%助流剂优选胶体二氧化硅。但是,该文献、专利仍然无法解决通过口服途径的药物滥用。

[0007] 因此,有必要对现有技术进行进一步的改进,以使盐酸羟考酮缓释片制剂的防滥用、缓释效果更好,可以有效解决防止口服途径的药物滥用,并且可以减少药物使用频率,

改善药物释放行为,缓释效果更佳,从而使盐酸羟考酮的用药更加安全、有效。

### 发明内容

[0008] 针对以上技术问题,本发明提供一种改进的盐酸羟考酮缓释片制剂,通过先对缓释片片芯进行控释膜包衣、薄膜包衣,再进行高温熟化,得到质量良好的防滥用型盐酸羟考酮缓释片,具体提供一种盐酸羟考酮缓释片及其制备方法。

[0009] 本发明提供一种盐酸羟考酮缓释片,其包括片芯、控释膜衣和薄膜衣,其中,所述片芯包含以下成分,以占片芯重量的百分比计:

[0010]	盐酸羟考酮	1% ~ 60%	
	释放调节剂	25% ~ 90%	
	粘合剂	0% ~ 10%	和
	润滑剂	0.1% ~ 5%;	

[0011] 所述控释膜衣的增重为片芯重量的1% ~ 20%;所述薄膜衣的增重为片芯重量的1% ~ 15%。

[0012] 本发明中,作为实施方案之一,所述释放调节剂用量以片芯的重量计为50% ~ 95%,优选80% ~ 95%。

[0013] 作为实施方案之一,本发明所述释放调节剂选自聚氧乙烯,其中所述聚氧乙烯为10万或以上分子量的聚氧乙烯,优选10万 ~ 700万分子量的聚氧乙烯,或者上述10万 ~ 700万分子量中不同分子量的聚氧乙烯的组合;

[0014] 本发明中采用聚氧乙烯的示例性的例子、包括但不限于10万、20万、30万、40万、50万、60万、70万、80万、90万、100万、110万、120万、130万、140万、150万、160万、170万、180万、190万、200万、210万、220万、230万、240万、250万、260万、270万、280万、290万、300万、310万、320万、330万、340万、350万、360万、370万、380万、390万、400万、410万、420万、430万、440万、450万、460万、470万、480万、490万、500万、510万、520万、530万、540万、550万、560万、570万、580万、590万、600万、610万、620万、630万、640万、650万、660万、670万、680万、690万或700万的聚氧乙烯,或它们中不同分子量的聚氧乙烯的组合。

[0015] 作为实施方案之一,当使用单一分子量的聚氧乙烯时,本发明所述释放调节剂选自100万 ~ 700万分子量的聚氧乙烯,优选200万 ~ 700万分子量的聚氧乙烯,进一步优选400万 ~ 700万的聚氧乙烯,更进一步优选400万 ~ 600万分子量的聚氧乙烯;作为实施方案之一,本发明所述释放调节剂优选400万、500万、600万或700万分子量的聚氧乙烯,最佳为500万分子量的聚氧乙烯。

[0016] 作为实施方案之一,当使用不同分子量的聚氧乙烯的组合物时,可以为10万 ~ 100万、优选10万 ~ 50万分子量的聚氧乙烯与200万 ~ 700万分子量的聚氧乙烯,优选400万 ~ 700万的聚氧乙烯,进一步优选400万 ~ 600万分子量的聚氧乙烯,最佳500万分子量的聚氧乙烯进行组合;作为实施方案之一,其中在所述不同分子量的聚氧乙烯组合物中,200万 ~ 700万分子量的聚氧乙烯,优选400万 ~ 700万的聚氧乙烯,进一步优选400万 ~ 600万分子量的聚氧乙烯,最佳500万分子量的聚氧乙烯占比不少于15%,优选为少于50%,更优选不少于80%。

[0017] 作为实施方案之一,采用不同分子量的聚氧乙烯的组合物的示例,本发明所述释放调节剂为10万分子量与500万分量的聚氧乙烯的组合,其中10万分子量与500万分量的聚氧乙烯的重量份比例为15:115~110:20;优选15:115~80:50;作为示例性的说明,例如可以为15:115,45:85,80:50,或110:20。

[0018] 作为实施方案之一,本发明所述聚氧乙烯选自为200万~700万分子量以上的聚氧乙烯;作为本发明更进一步实施方案之一,所述聚氧乙烯为400万~700万分量的聚氧乙烯。本发明所述聚氧乙烯的来源不受任何限制,可以是来自市售、也可以由本领域技术人员结合现有技术进行制备。

[0019] 作为实施方案之一、本发明所述释放调节剂(聚氧乙烯)的用量以片芯重量计、其示例性的例子、包括但不限于40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%或90%。作为实施方案之一、所述聚氧乙烯的用量以片芯的重量计优选为50%~95%;进一步优选为80%~95%。

[0020] 本发明中,作为实施方案之一,所述粘合剂的用量以片芯的重量计为优选2%~8%,更优选5%~8%,作为示例性的说明,如为2%、3%、4%、5%、6%、7%或8%。

[0021] 本发明中,作为实施方案之一,所述的粘合剂包括但不限于淀粉、糊精、明胶、聚乙二醇、甲基纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、羟丙基甲基纤维素,或它们中两种或两种以上组合,优选羟丙纤维素。

[0022] 本发明中,作为实施方案之一、本发明所述粘合剂为羟丙纤维素时、所述羟丙纤维素可以为本领域各种类型的羟丙纤维素,其来源同样不受任何限制,可以来自市售、也可以由本领域技术人员根据现有技术的记载进行制备。作为本发明实施方案之一、所述粘合剂为羟丙纤维素HXF(Ashland),用量以片芯的重量计为0%~10%,优选2%~8%,更优选5%~8%,作为示例性的说明,如为2%、3%、4%、5%、6%、7%或8%。

[0023] 作为本发明实施方案之一,所述粘合剂还可以为羟丙甲纤维素或聚维酮。

[0024] 本发明中,作为实施方案之一,所述润滑剂的用量以片芯的重量计为0.1%~4%,优选0.2%~2%。

[0025] 作为本发明实施方案之一,所述润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁,或它们中两种或两种以上组合;优选硬脂酸镁。

[0026] 本发明中,作为实施方案之一,所述控释膜衣的增重为片芯重量的1.0%~20.0%,优选为3.0%~12.0%,更优选6.0%~10.0%,作为示例性的说明,如为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

[0027] 本发明中,作为实施方案之一,所述控释膜衣包含成膜材料、致孔剂和包衣溶剂。

[0028] 本发明中,作为实施方案之一,所述成膜材料为醋酸纤维素、乙基纤维素、乙烯-醋酸乙烯共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物,或它们中两种或两种以上组合,优选为醋酸纤维素,用量以控释膜衣的重量计为1%~30%,优选为1.0%~10.0%,更优选1.0%~6.0%,作为示例性的说明,如为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或10%。

[0029] 本发明中,作为实施方案之一,所述致孔剂为聚乙二醇(PEG4000)、聚维酮、羟丙甲

纤维素、聚山梨酯、失水山梨醇脂肪酸酯、聚乙烯醇、乳糖,或它们中两种或两种以上组合,优选为聚乙二醇(PEG4000),用量以控释膜衣的重量计为0.1%~20%,优选为0.5%~15.0%,更优选为1.0%~10.0%,进一步优选0.5%~5.0%,更进一步优选1.0%~4.0%,作为示例性的说明,如为1%、2%、3%或4%。

[0030] 本发明中,作为实施方案之一,所述控释膜衣溶剂选自丙酮、乙醇、或丙酮与乙醇的组合、或丙酮与甲醇的组合,或丙酮与水的混合物,或二氯甲烷与乙醇的混合物,优选丙酮,用量以控释膜衣的重量计为50%~95%,优选为80.0%~95.0%。

[0031] 作为本发明实施方案之一,本发明所述盐酸羟考酮缓释片还包括控释膜衣,其具有控制药物平稳释放的功能,在水中不溶。其具有良好的热稳定性,在高温熟化过程中不会出现质量变化,能够保护片芯不会出现变形。包衣完成后形成坚硬外壳保护片芯,使外力(物理、化学手段)难以破坏片芯,提取盐酸羟考酮。

[0032] 本发明中,作为实施方案之一,所述薄膜衣的增重为片芯重量的1.0%~8.0%,优选为3.0~6.0%,更优选3.0~5.0%,作为示例性的说明,如为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%或8%。

[0033] 作为本发明实施方案之一,本发明所述盐酸羟考酮缓释片还包括薄膜衣,其具有良好的水溶性,在水溶液中可以快速溶解,不会影响药物溶出与吸收。其具有较好的热稳定性,在高温熟化过程中不会出现质量变化,能够保护片芯不会出现变形。所述包衣材料包括但不限于胃溶型的薄膜包衣材料,具体种类可以由本领域技术人员根据本发明内容及结合本领域常识进行确定。

[0034] 作为本发明实施方案之一,可在片芯的外层包上一层控释膜衣,可以调控药物的释放,并且其坚硬的惰性材质可以对片芯形成保护,防止外界对片芯的物理、化学破坏,减少药物滥用情况。控释膜衣外裹覆一层薄膜包衣,其膜材可采用胃溶型的薄膜包衣材料,薄膜包衣的增重为片芯重量的1.0%~8.0%,优选为3.0~5.0%,作为示例性的说明,如为1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%或8%。

[0035] 薄膜包衣技术已为本领域技术人员所熟知,其工艺路线成熟,质量可控,薄膜衣不影响药物在体内和体外的释放。

[0036] 本发明盐酸羟考酮缓释片可以为本领域常用的各种片形、可选择例如圆形或异型片,片剂的形状以不影响药物释放、不产生释放残留为前提。

[0037] 本发明提供一种制备以上所述盐酸羟考酮渗透泵缓释片的制备方法,所述方法包括以下步骤:

[0038] 1) 干粉混合;

[0039] 2) 压片;

[0040] 3) 控释膜包衣;

[0041] 4) 薄膜包衣;

[0042] 5) 熟化;

[0043] 6) 冷却。

[0044] 本发明方法中,作为实施方案之一,所述方法进一步包括:

[0045] 1) 干粉混合:将盐酸羟考酮与其他辅料混合均匀;

[0046] 2) 压片:用旋转压片机压片,控制硬度70~160N,优选80~150N,更优选为90~

140N,控制片厚4~4.8mm,优选为4.1~4.5mm;

[0047] 3) 控释膜包衣:用控释膜衣溶剂溶解成膜材料及致孔剂,采用高效包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,控释膜衣的增重为片芯重量的1.0%~20.0%,优选为3.0%~12.0%,更优选6.0%~10.0%;控释膜包衣后用激光打孔机在片剂上下两面各打一个释药孔,孔径控制在0.2mm~0.8mm,优选0.4mm~0.8mm,进一步优选0.6mm~0.8mm(作为示例性的说明可以为0.4mm、0.6mm、0.6mm、0.7mm等);

[0048] 4) 薄膜包衣:用薄膜衣溶剂溶解包衣材料,采用高效或流化床包衣设备对片芯进行隔离包衣,控制包衣温度为20~50℃,薄膜包衣的增重为片芯重量的1%~15%,优选为1.0%~8.0%,更优选为3.0~6.0%,进一步优选3.0~5.0%;

[0049] 5) 熟化:用干燥箱或包衣锅对薄膜衣片进行熟化处理,控制熟化温度为60~90℃,优选为70~80℃;熟化时间为1~8小时,优选为2~5小时;

[0050] 6) 冷却:熟化后的薄膜衣片于常温下冷却,冷却时间1分钟~2小时。

[0051] 本发明方法中,作为实施方案之一,所述步骤1)进一步包括:将盐酸羟考酮与一半量的聚氧乙烯,及其他辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速30~200rpm,优选50~180rpm,更优选110~180rpm(作为示例性的说明可以为110rpm、120rpm、130rpm、140rpm、150rpm、160rpm、170rpm、180rpm);剪切转速300~4000rpm,优选1000~3000rpm,更优选2000~2800rpm;2700rpm,混合1min~3min10min,优选2min~6min,更优选2~5min;再加入剩余聚氧乙烯,搅拌转速30~200rpm,优选50~180rpm,更优选110~180rpm;剪切转速300~4000rpm,优选1000~3000rpm,更优选2000~2800rpm;混合1min~10min,优选2min~6min,更优选2~5min。

[0052] 作为实施方案之一、所述步骤3)中的控释膜衣溶剂选自控释膜衣所用溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷或水,或它们中两种或两种以上组合;作为实施方案之一,优选丙酮当是上述溶剂两种或两种以上组合时,作为实施方案之一,所述溶剂选自丙酮与乙醇的组合、丙酮与甲醇的组合、丙酮与水的混合物,丙酮与二氯甲烷的混合物,或二氯甲烷与乙醇的混合物,用量以控释膜衣的重量计为50%~90%,优选为60.0%~80.0%,更优选65.0%~75.0%。

[0053] 本发明创造性的在基质型片芯的外层包裹一层控释膜衣层,为片芯增加了一层物理屏障,且不改变片芯原有的高硬度特性,大幅度提升片芯的开裂力,片芯被压碎后滥用的可能性进一步降低。

[0054] 本发明盐酸羟考酮缓释片剂包括片芯、控释膜衣、薄膜衣;其利用聚氧乙烯具有较低的熔点(65℃~70℃),及熔融重新冷却后形成高硬度状态,具有很好的防止物理破坏和化学破坏的能力,并且不影响药物的缓释特性。因此,该发明可以有效的防止制剂被碾碎后通过鼻吸途径滥用,或防止制剂中盐酸羟考酮被提取,从而减少盐酸羟考酮的滥用,提高用药安全性。

[0055] 本发明进一步改进了盐酸羟考酮缓释片的制备工艺,现有技术中:

[0056] 1、由于片芯中含有大量的高分子聚氧乙烯,而聚氧乙烯遇热会发粘,当前的技术中使用包衣锅加热,将片芯直接熟化,即使在熟化过程中加入大量硬脂酸镁,并提高包衣锅转速,其结果也会产生严重的黏片或变形,影响产品质量;

[0057] 2、发明人经过试验对比,发现片芯经过控释膜包衣和薄膜包衣后,其熟化过程中

不再有黏片或变形现象,且薄膜衣不影响片芯的熟化效果和释放。

[0058] 经过试验对比发现、本发明缓释片可以实现更优越的熟化效果。

[0059] 本发明内容不仅在防滥用性方面可达到较现有技术更优越的防滥用效果,改善了药物的用药安全性;而且本发明在工艺方面也更可行,且解决了片芯直接熟化黏片及变形的问题。

### 附图说明

- [0060] 图1:实施例1-1~1-5释药行为曲线图;  
 [0061] 图2:实施例2-1~2-3释药行为曲线图;  
 [0062] 图3:实施例3-1~3-5释药行为曲线图;  
 [0063] 图4:实施例4~6释药行为曲线图;  
 [0064] 图5:对比实施例1~对比实施例2释药行为曲线图;  
 [0065] 图6:实施例1-3抗压性能图片;  
 [0066] 图7:实施例3-3抗压性能图片;  
 [0067] 图8:对比实施例1抗压性能图片;  
 [0068] 图9:对比实施例2抗压性能图片;  
 [0069] 图10:实施例1-3血药浓度-时间曲线图;  
 [0070] 图11: Oxycotin® 血药浓度-时间曲线图

### 具体实施方式

[0071] 本发明通过以下实施例和实验例进一步阐述本发明,但本发明并不受限于此。

[0072] 除非特别说明,以下实施例中采用的预混化薄膜包衣材料为Colocorn公司的胃溶型欧巴代 II 型(市售)。以下实施例仅用于说明本发明,并非用于限定本发明的实施范围。本领域技术人员在掌握本发明的主体构思和精神的条件下,在不违背该构思的前提下可以对技术方案进行适当调整,这些均在本发明的保护范围之内。

[0073] 在制备方法上,适宜的制备方式不仅包括以下实施例,本领域常规的压片、包衣等技术均可用于本发明。

[0074] 实施例1熟化条件

[0075] 1、片芯组成(mg/P)

[0076]	盐酸羟考酮	10
	PEO500 万	130
	羟丙纤维素	9
	硬脂酸镁	1
	总量	150

[0077] 干粉混合:将盐酸羟考酮、一半量的PEO 500万及其它辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合3min;再加入剩余PEO 500万,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合5min;

[0078] 压片:用浅凹冲模压片,置旋转压片机压片,控制硬度80~150N,控制片厚4.1~4.5mm。

[0079] 2、控释膜衣浆组成(%,w/w)

	醋酸纤维素	4
[0080]	聚乙二醇(PEG4000)	4
	丙酮	92

[0081] 将醋酸纤维素、聚乙二醇(PEG4000)用丙酮溶解,采用高效包衣设备对片芯进行连续包衣,包衣流量约100g/min,片床温度约30℃,直到得到控释膜衣层增重为片芯的9%即可。

[0082] 控释膜包衣后,使用激光打孔机在片剂上下两面打释药孔,孔径为0.5mm;

[0083] 3、薄膜包衣

[0084] 配制适当浓度的醇,将胃溶型欧巴代充分搅拌溶胀;使用高效包衣锅对片芯进行持续包衣;包衣液固含量控制在10%,包衣流量约80g/min,片床温度约30℃,直到得到包衣层增重为片芯的5%即可。

[0085] 4、熟化条件

[0086] 将薄膜包衣片平铺于筛网上,按照如下条件进行熟化:

[0087]	批号	实施例1-1	实施例1-2	实施例1-3	实施例1-4	实施例1-5
	熟化温度/℃	60	65	70	75	80
	熟化时间/min	120	120	120	120	120
	冷却时间/min	120	120	120	120	120

[0088] 实施例2控释膜衣增重

[0089] 1、片芯组成(mg/P)

	盐酸羟考酮	10
	PEO500万	130
[0090]	羟丙纤维素	9
	硬脂酸镁	1
	总量	150

[0091] 干粉混合:将盐酸羟考酮、一半量的PEO 500万及其它辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合3min;再加入剩余PEO 500万,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合5min;

[0092] 压片:用浅凹冲模压片,置旋转压片机压片,控制硬度10~20kg/m<sup>2</sup>,控制片厚4.1~4.5mm。

[0093] 2、控释膜衣组成(%,w/w)

	醋酸纤维素	4
[0094]	聚乙二醇(PEG4000)	4

[0095]	丙酮	92
--------	----	----

[0096] 将醋酸纤维素、聚乙二醇(PEG4000)用丙酮溶解,采用高效包衣设备对片芯进行连续包衣,包衣流量约100g/min,片床温度约30℃,

[0097] 控制包衣增重在如下范围。

[0098]	批号	实施例2-1	实施例2-2	实施例2-3
	包衣增重/%	10	8	5

[0099] 控释膜包衣后,使用激光打孔机在片剂上下两面打释药孔,孔径0.5mm;

[0100] 3、薄膜包衣

[0101] 配制适当浓度的醇,将胃溶型欧巴代充分搅拌溶胀;使用高效包衣锅对片芯进行持续包衣;包衣液固含量控制在10%,包衣流量约80g/min,片床温度约30℃,直到得到包衣层增重为片芯的5%即可。

[0102] 4、熟化条件

[0103] 将薄膜包衣片平铺于筛网上,置于70℃烘箱进行熟化,熟化时间120min(待烘箱温度达到70℃后开始计时),熟化结束后,取出样品于室温下冷却120min。

[0104] 实施例3片芯组成

[0105] 1、片芯组成 (mg/P)

[0106]	组份(%)/批号	实施例3-1	实施例3-2	实施例3-3	实施例3-4	实施例3-5
	盐酸羟考酮	10	10	10	10	10
	PEO 500万	130	115	85	50	20
	PEO10万	0	15	45	80	110
	羟丙纤维素	9	9	9	9	9
	硬脂酸镁	1	1	1	1	1
	总量	150	150	150	150	150

[0107] 干粉混合:将盐酸羟考酮、一半量的PEO 500万、一半量的PEO10万及其它辅料倒入湿法混合制粒机中,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合3min;再加入剩余PEO 500万,搅拌转速180rpm,剪切转速2700rpm,混合5min;

[0108] 压片:用浅凹冲模压片,置旋转压片机压片,控制硬度80~150N,控制片厚4.1~4.5mm。

[0109] 2、控释膜衣浆组成(% ,w/w)

[0110]	醋酸纤维素	4
	聚乙二醇 (PEG4000)	4
	丙酮	92

[0111] 将醋酸纤维素、聚乙二醇(PEG4000)用丙酮溶解,采用高效包衣设备对片芯进行连续包衣,包衣流量约100g/min,片床温度约30℃,直到得到控释膜衣层增重为片芯的8%即可。控释膜包衣后,使用激光打孔机在片剂上下两面打释药孔,孔径为0.5mm。

[0112] 3、薄膜包衣

[0113] 配制适当浓度的醇,将胃溶型欧巴代充分搅拌溶胀;使用高效包衣锅对片芯进行持续包衣;包衣液固含量控制在10%,包衣流量约80g/min,片床温度约30℃,控制包衣增重在5%范围。

[0114] 4、熟化条件

[0115] 将薄膜包衣片平铺于筛网上,置于70℃烘箱进行熟化,熟化时间120min(待烘箱温度达到70℃后开始计时),熟化结束后,取出样品于室温下冷却120min。

[0116] 实施例4

[0117] 片芯组成 (mg/P)

盐酸羟考酮	10
PEO 500 万	130
PVP	9

[0118] 硬脂酸镁 1

[0119] 总量 150

[0120] 2、生产工艺同实施例3,其中片剂上下两面打释药孔,孔径为0.4mm;

[0121] 3、熟化条件同实施例3。

[0122] 实施例5

[0123] 片芯组成 (mg/P)

盐酸羟考酮	10
PEO 500 万	130
HPMC	9
硬脂酸镁	1
总量	150

[0125] 2、生产工艺同实施例3,其中片剂上下两面打释药孔,孔径为0.6mm;

[0126] 3、熟化条件同实施例3。

[0127] 实施例6

[0128] 片芯组成 (mg/P)

盐酸羟考酮	10
PEO 500 万	130
HPC(HF)	9
硬脂酸镁	1
总量	150

[0130] 2、生产工艺同实施例3,其中片剂上下两面打释药孔,孔径为0.7mm;

[0131] 3、熟化条件同实施例3。

[0132] 4、本实施例所用HPC为Ashland公司生产,型号为HF。

[0133] 根据专利公开配方(参见专利公开号US8894988,实施例13.1)制成的释放速率与

**Oxycontin<sup>®</sup>**相一致的样品(对比实施例1)及**Oxycontin<sup>®</sup>**(生产批号DB421,10mg规格)

制剂,按照美国药典盐酸羟考酮缓释片项下TEST1释放条件,进行了释放曲线测试及释放均一性考察。

[0134] 对比实施例1

[0135] 片芯组成 (mg/P)

[0136]	盐酸羟考酮	10
	PEO 400 万	138.5
	硬脂酸镁	1.5
	总量	150

[0137] 干粉混合:将物料按如下顺序倒入patterson Kelly“V”型混合器:一半量的PEO 400万、盐酸羟考酮、剩下PEO 400万,混合5min;再加入硬脂酸镁,混合1min。

[0138] 压片:用浅凹冲模压片,置旋转压片机压片。

[0139] 熟化:将片芯置于24英寸compu-lab包衣锅中,设定锅转速7rpm,探针目标温度设定为75℃,当温度到达70℃作为熟化启点,熟化90min;熟化结束时,将硬脂酸镁加入到移动片芯中作为抗粘剂。包衣完成后在21~25℃条件下通风冷却。

[0140] 包衣增重4~6%。

[0141] 对比实施例2

[0142] 上市产品Oxycotin®,产品信息:规格10mg/tablet,批号:DB421。

[0143] 释放度测定

[0144] 操作:采用HPLC法,取本品,照释放度测定法USP药典盐酸羟考酮缓释片TEST1装置,以人工胃液(不加酶)为释放介质900ml,篮法,转速为100转/min,依法操作,经1、2、4、6、8、12小时,分别取溶液5ml,滤过,并及时补充相同温度、相同体积的释放介质。供试液于HPLC法254nm波长下检测释放量;另取盐酸羟考酮对照品,精密称定,加磷酸盐缓冲液溶解并定量稀释制成每1ml中约含0.1mg的溶液,作为对照品溶液,同法测定。

[0145] 将各实施例按以上释放度检测方法进行释放度评价。所测得各实施例释放度见表1;将各实施例释放度进行绘图,实施例1~实施例6结果见图1~图4;对比实施例1~对比实施例2见图5。

[0146] 表1:各实施例释放度数据(%)

[0147]

时间 (h)	1	2	4	6	8	12
实施例 1-1	14.0	28.1	51.1	75.6	83.6	94.4
	13.5	28.4	52.4	74.0	88.5	95.8
	14.6	27.0	49.8	76.1	90.5	95.9
	14.1	28.7	54.6	77.2	89.1	95.3
	15.5	28.8	54.1	78.4	85.8	94.1
	14.5	29.6	58.5	77.0	87.4	97.8
平均	14.4	28.4	53.4	76.4	87.5	95.6
释放度范围	13.5 ~ 15.5	27.0 ~ 29.6	49.8 ~ 58.5	74.0 ~ 78.4	83.6 ~ 90.5	94.1 ~ 97.8
实施例 1-2	15.9	28.8	58.6	80.1	88.1	95.5
	15.4	28.1	53.1	76.7	81.6	93.5
	15.1	28.0	57.7	77.9	84.5	94.4
	14.2	29.3	56.4	75.7	88.9	94.6
	15.1	29.8	57.2	79.4	87.7	93.7
	14.8	30.6	53.7	79.2	85.1	94.7
平均	15.1	29.1	56.1	78.2	86.0	94.4
释放度范围	14.2 ~ 15.9	28.0 ~ 30.6	53.1 ~ 58.6	75.7 ~ 80.1	81.6 ~ 95.1	93.5 ~ 95.5
实施例 1-3	14.0	27.4	53.4	74.6	84.1	91.4
	15.2	29.0	53.1	74.1	84.9	93.1
	16.1	28.0	51.8	73.9	85.1	94.1
	15.9	29.1	52.6	75.0	86.2	94.6
	16.9	30.2	53.3	77.0	88.1	94.5
	16.6	28.1	53.1	76.1	85.3	94.2
平均	15.8	28.6	52.9	75.1	85.6	93.7
释放度范围	14.0 ~ 16.9	27.4 ~ 30.2	51.8 ~ 53.4	73.9 ~ 77.0	84.1 ~ 88.1	91.4 ~ 94.6
实施例 1-4	14.1	26.7	50.4	71.6	81.9	92.4
	13.5	27.0	52.1	71.2	82.9	92.8
	13.6	27.0	49.6	71.9	81.1	91.4
	14.4	27.5	50.2	73.0	83.5	93.3
	14.4	28.2	51.3	73.9	85.6	90.9
	13.6	26.5	50.1	72.8	85.2	91.9
平均	13.9	27.2	50.6	72.4	83.4	92.1
释放度范围	13.5 ~ 14.4	26.5 ~ 28.2	49.6 ~ 52.1	71.2 ~ 73.9	81.1 ~ 85.6	90.9 ~ 93.3
实施例 1-5	13.9	27.7	54.4	76.6	90.1	94.6
	13.5	28.6	54.1	78.1	91.2	93.1
	14.9	27.0	54.9	79.2	91.0	94.2
	15.1	26.5	57.1	76.4	91.1	95.6
	14.2	26.5	56.2	78.7	91.6	92.5
	13.1	29.0	58.5	77.1	88.8	92.3

[0148]

平均	14.1	27.6	55.9	77.7	90.6	93.7
释放度范围	13.1 ~ 15.1	26.5 ~ 29.0	54.1 ~ 58.5	76.4 ~ 79.2	88.8 ~ 91.2	92.3 ~ 95.6
实施例 2-1	12.2	26.1	51.4	74.6	87.4	92.5
	12.1	27.2	51.7	76.9	88.1	91.7
	11.4	24.2	53.0	76.4	90.6	91.4
	13.2	25.2	54.9	75.4	88.1	94.6
	11.9	25.0	53.2	74.5	88.2	94.5
	13.5	25.5	52.5	76.2	89.4	93.4
平均	12.4	25.5	52.8	75.7	88.6	93.0
释放度范围	11.4 ~ 13.5	24.2 ~ 27.2	51.4 ~ 54.9	74.5 ~ 76.9	87.4 ~ 90.6	91.4 ~ 94.6
实施例 2-2	15.1	31.6	50.3	78.2	88.8	95.7
	14.6	30.1	54.1	75.2	89.3	96.1
	13.1	29.9	55.5	77.3	86.9	96.3
	14.0	25.0	49.9	77.6	89.9	94.7
	15.6	28.2	56.0	76.3	90.4	96.7
	15.3	26.1	55.1	77.1	88.1	95.2
平均	14.6	28.5	53.5	76.3	88.9	95.8
释放度范围	13.1 ~ 15.6	25.0 ~ 31.6	49.9 ~ 56.0	75.2 ~ 78.2	86.9 ~ 90.4	94.7 ~ 96.7
实施例 2-3	15.5	33.4	58.7	79.6	85.1	92.4
	16.9	31.1	57.9	79.1	90.5	95.8
	17.4	33.1	55.9	75.9	88.5	96.6
	16.5	33.8	59.5	77.4	89.5	95.3
	17.5	32.1	57.3	74.1	90.2	93.9
	16.5	32.5	54.9	76.9	92.1	96.8
平均	16.7	32.7	57.4	77.2	89.3	95.1
释放度范围	15.5 ~ 17.5	31.1 ~ 33.8	54.9 ~ 59.5	74.1 ~ 79.6	85.1 ~ 92.1	92.4 ~ 96.8
实施例 3-1	14.0	27.4	53.4	74.6	84.1	91.4
	15.2	29.0	53.1	74.1	84.9	93.1
	16.1	28.0	51.8	73.9	85.1	94.1
	15.9	29.1	52.6	75.0	86.2	94.6
	16.9	30.2	53.3	77.0	88.1	94.5
	16.6	28.1	53.1	76.1	85.3	94.2
平均	15.8	28.6	52.9	75.1	85.6	93.7
释放度范围	14.0 ~ 16.9	27.4 ~ 30.2	51.8 ~ 53.4	73.9 ~ 77.0	84.1 ~ 88.1	91.4 ~ 94.6
实施例 3-2	17	30.1	53.7	77.6	88.6	95.6
	16.0	29.1	54.8	71.9	86.8	95.8
	17.6	31.5	53.2	74.8	88.5	96.9
	16.8	31.2	55.8	78.9	89.5	96.2
	15.5	30.2	55.2	80.1	88.3	97.4
	17.9	28.3	58.7	77.1	85.3	96.6
平均	16.8	30.1	55.2	76.7	87.8	96.4
释放度范围	15.5 ~ 17.9	28.3 ~ 31.5	53.2 ~ 58.7	71.9 ~ 80.1	85.3 ~ 89.5	95.6 ~ 97.4
实施例 3-3	18.1	32.1	55.7	78.4	87.9	94.9
	16.3	27.1	52.8	70.9	88.5	96.3
	17.9	31.8	53.2	74.8	89.3	97.1

[0149]

	18.8	33.2	61.1	77.1	86.9	93.6
	17.7	31.5	57.6	79.1	90.3	95.3
	17.1	28.4	58.9	78.1	86.2	92.6
平均	17.7	30.7	57.2	76.4	87.8	95.0
释放度范围	16.3 ~ 18.8	27.1 ~ 33.2	52.8 ~ 61.1	70.9 ~ 79.1	86.2 ~ 90.3	92.6 ~ 97.1
	19.4	35.1	64.3	82.4	90.4	96.4
	17.6	29.0	57.0	76.2	87.2	95.0
实施例 3-4	15.6	31.6	57.8	75.2	89.7	98.9
	21.8	37.2	65.8	81.7	89.1	97.2
	22.5	37.4	59.2	75.6	89.8	97.4
平均	16.9	28.9	60.7	81.0	87.5	96.8
	19	33.2	60.8	78.7	88.6	97.0
释放度范围	15.6 ~ 22.5	28.9 ~ 37.4	57.0 ~ 65.8	75.2 ~ 82.4	87.2 ~ 90.4	95.0 ~ 98.9
	22.7	43.1	73.7	87.6	92.9	95.6
	23.6	45.1	78.8	92.9	93.6	95.8
实施例 3-5	24.6	41.5	71.2	90.5	94.5	96.9
	21.2	37.2	67.8	86.9	93.8	96.2
	25.5	44.2	70.4	89.5	95.3	97.4
平均	24.9	41.3	67.7	84.1	91.3	96.6
	23.8	42.1	71.6	88.6	93.6	96.4
释放度范围	21.2 ~ 25.5	37.2 ~ 45.1	67.7 ~ 78.8	84.1 ~ 90.5	91.3 ~ 95.3	95.6 ~ 97.4
	15.2	28.6	53.7	74.6	86.4	94.2
	16.2	29.3	56.3	79.9	86.9	96.7
实施例 4	16.9	30.6	54.2	75.6	87.6	96.0
	19.1	32.5	54.4	76.3	90.5	98.2
	17.5	30.4	56.2	78.1	88.9	97.1
平均	19.9	33.3	59.7	81.1	84.3	96.6
	17.5	30.8	55.8	77.6	87.4	96.5
释放度范围	15.2 ~ 19.9	28.6 ~ 33.3	53.7 ~ 59.7	74.6 ~ 81.1	84.3 ~ 90.5	94.2 ~ 98.2
	19.3	30.4	54.7	73.4	88.2	95.9
	16.2	29.6	50.8	70.9	87.7	97.1
实施例 5	16.4	32.0	56.2	76.8	86.1	98.9
	16.1	30.5	56.5	76.4	88.0	98.0
	17.5	28.4	50.2	75.1	88.9	96.2
平均	17.6	28.9	52.7	73.1	85.1	96.8
	17.2	30.0	53.5	74.3	87.3	97.2
释放度范围	16.1 ~ 19.3	28.4 ~ 32.0	50.2 ~ 56.5	70.9 ~ 76.8	85.1 ~ 88.9	95.9 ~ 98.9
	15.3	29.6	51.8	75.6	84.3	94.8
	16.9	28.2	56.8	72.1	83.8	93.4
实施例 6	17.8	30.4	57.5	74.2	84.4	96.8
	15.3	32.1	61.1	77.9	88.7	95.6
	16.5	29.0	53.6	71.5	83.1	97.1
平均	18.2	28.5	50.8	75.1	86.5	97.5
	16.7	29.6	55.3	74.4	85.1	95.9
释放度范围	15.3 ~ 18.2	28.2 ~ 32.1	50.8 ~ 61.1	71.5 ~ 77.9	83.1 ~ 88.7	93.4 ~ 97.5

	28.0	48.9	65.9	80.2	89.9	97.6
	28.2	42.6	67.6	82.0	92.6	95.4
对比实施例 1	28.6	42.8	64.8	81.1	91.3	96.7
	26.4	45.7	67.0	87.5	92.2	97.1
	26.7	46.4	70.2	80.6	91.3	96.9
平均	29.7	47.5	65.7	87.4	90.5	99.6
释放度范围	27.9	45.7	66.9	83.1	91.3	97.2
[0150]	26.4 ~ 29.7	42.6 ~ 48.9	64.8 ~ 70.2	80.2 ~ 87.5	89.9 ~ 92.6	95.4 ~ 99.6
	28.4	40.2	69.0	84.2	92.2	98.8
	28.1	47.5	70.4	83.8	91.1	97.2
对比实施例 2	27.9	42.4	63.1	83.6	90.7	96.0
	25.8	43.2	68.3	83.4	89.9	98.1
	26.7	49.3	65.4	85.7	89.4	96.4
平均	27.4	47.6	67.5	86.8	94.1	99.1
释放度范围	27.4	45.0	67.3	84.6	91.2	97.6
	25.8 ~ 28.4	40.2 ~ 49.3	63.1 ~ 70.4	83.4 ~ 86.8	89.4 ~ 94.1	96.0 ~ 99.1

[0151] 实验结果分析评价:

[0152] 实施例1-1 ~ 实施例1-5释放度结果无显著差异,结果表明,熟化温度对制剂释放度无显著影响。

[0153] 实施例2-1 ~ 实施例2-3释放度结果表明,随着控释膜衣增重增加,释放速率降低,在增重5% ~ 10%范围内,无显著性区别。

[0154] 实施例3-1 ~ 实施例3-5释放度结果表明,片芯中PE0500万占比在50%以上时,释放速率无显著区别;PE0500万占比为20%时,释放速率显著变快。

[0155] 实施例4、实施例5、实施例6释放结果显示,更换片芯中粘合剂种类,对释放度无显著影响。

[0156] 自研品与对比实施例1和对比实施例2相比,本发明实施例制备的样品的体外释放趋势更为平缓,有利于药物的平稳释放,在相同的使用剂量下,本发明中的产品可以起到更长时间的镇痛效果,从而可以减少药物的用药次数和使用剂量,可以减少市场上药物的流通量,通过非法途径获得本品的难度更大,从而减少滥用。减少用药次数同时可以提高患者的用药顺应性和安全性。

[0157] 片剂抗压性能测试

[0158] 将实施例与对比实施例所制备样品,用DTKJ-63型气动压力机(温州鼎腾自动化科技有限公司),设置压力400N,锤击次数为7次,观察锤击后样品的状态,包括完整情况、边缘裂缝大小等。抗压性能结果见图6 ~ 图9。

[0159] 与对比实施例1和对比实施例2相比,自研品(本发明实施例1-3、3-3制备的样品)锤击后完整度更好,边缘裂缝较少,裂缝更小,锤击对自研品的破坏更小。

[0160] 本发明中的自研品更难被压碎、破坏,其中的活性物质更难被提取,因此可以更大程度的减少药物滥用。相对于对比实施例,本发明在减少口服途径的滥用上效果更加明显。

[0161] 药代动力学研究

[0162] 1.1仪器

[0163] Analyst 1.5.1工作站(美国AB SCIEX公司);DGU-20A3在线脱气机、LC-20AD液相色谱输液泵、SIL-20AC可控温自动进样器、CTO-20AC柱温箱(日本岛津公司);AG-285电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);Genius 3型自动涡旋仪、高速冷冻离心机(赛默-飞

世尔科学仪器有限公司)。

[0164] 1.2药品与试剂

[0165] 受试制剂:盐酸羟考酮缓释片,规格:10mg/片(按照实施例1-3的制备);参比制剂:**Oxycotin®** (Purdue研制并生产,规格:10mg/片);盐酸羟考酮对照品(中国药品生物制品检定所)。甲醇(SIGMA公司,色谱纯);乙腈(SIGMA公司,色谱纯);醋酸铵(阿拉丁,色谱纯);水(双蒸水,自制)。

[0166] 1.3给药方案与血样采集

[0167] 健康成年Beagle犬8条,平均体重15.5kg(13.2~17.6kg)。每种制剂分别口服给药1片,于给药后0.25h、0.5h、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、4h、6h、8h、12h取静脉血3ml,5000rpm离心20min。

[0168] 1.4色谱、质谱条件

[0169] 色谱条件:辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以1.1g/L 1-庚烷磺酸钠缓冲液(用磷酸调至pH 2.0):乙腈:甲醇=700:100:200为流动相;检测波长为230nm;柱温为40℃;进样量:40μL。

[0170] 受试制剂的结果见表2;参比制剂的结果见表3,以及图10~11。其相对生物利用度为123.5%±14.2%。受试制剂的药代动力学参数ln(AUC<sub>0-t</sub>)90%置信区间在参比制剂的80%~125%范围内,ln(C<sub>max</sub>) 在参比制剂的75%~133%范围内,T<sub>max</sub>经非参数检验无显著性差异,受试制剂与参比制剂生物等效。

[0171] 表2 Beagle犬单次灌服试验制剂后试验制剂的血药浓度-时间曲线

受试 编码	实施例 1-3 制备样品, 10mg/tablet, 血药浓度-时间数据 (ng/mL) /时间(h)	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
1	0	0.96	4.23	6.28	11.2	16.42	18.41	11.12	9.43	8.49	5.29	2.16	
2	0	0.91	3.86	5.12	10.35	15.76	17.33	16.36	12.12	7.58	5.36	2.33	
3	0	0.43	3.39	4.3	9.68	14.39	17.54	17.02	13.56	10.24	5.61	0	
4	0	1.92	5.02	8.64	11.79	19.22	18.25	16.78	15.75	8.63	4.23	2.02	
5	0	0	5.63	7.43	12.88	15.61	21.29	18.45	12.84	8.82	3.89	1.96	
6	0	3.22	6.3	7.92	11.75	14.65	16.96	16.86	8.01	7.46	5.13	4.45	
7	0	0	7.95	9.66	16.17	20.25	14.51	14.94	10.62	8.07	4.27	2.06	
8	0	1.84	4.26	8.11	11.94	13.78	17.99	14.38	11.18	11.95	4.7	1.21	
Mean	0	1.16	5.08	7.18	11.97	16.26	17.79	15.74	11.69	8.91	4.81	2.02	
SD		1.11	1.50	1.82	1.96	2.32	1.87	2.25	2.44	1.50	0.63	1.24	

[0173] 表3 Beagle犬单次灌服试验制剂后参比制剂的血药浓度-时间曲线

受试 编码	Oxycotin®, 10mg/tablet, 批号: DB421, 血药浓度-时间数据 (ng/mL) /时间(h)	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	12
1	0	1.92	5.53	7.43	14.37	18.19	16.68	14.38	11.21	5.74	0	0	
2	0	3.63	6.72	6.94	11.45	17.42	12.93	14.16	11.75	8.34	4.29	0	
3	0	2.56	5.74	10.11	17.63	24.57	17.44	12.34	6.46	5.67	3.19	0.65	
4	0	1.48	2.56	10.81	9.74	17.35	16.97	9.85	9.31	4.26	0.78	0	
5	0	0	5.9	8.24	9.36	14.06	19.25	13.62	8.43	9.14	3.27	0	
6	0	4.09	7.21	9.12	12.55	21.44	16.12	10.09	9.15	8.55	4.84	1.32	

[0175]

7	0	3.28	6.87	7.71	12.8	16.54	20.39	13.46	12.25	9.6	1.06	0
8	0	2.24	5.8	8.87	14.67	18.4	17.26	14.99	10.08	4.3	0	0
Mean	0	2.40	5.79	8.65	12.82	18.50	17.13	12.86	9.83	6.95	2.18	0.25
SD		1.31	1.44	1.34	2.74	3.20	2.21	1.94	1.91	2.19	1.94	0.49

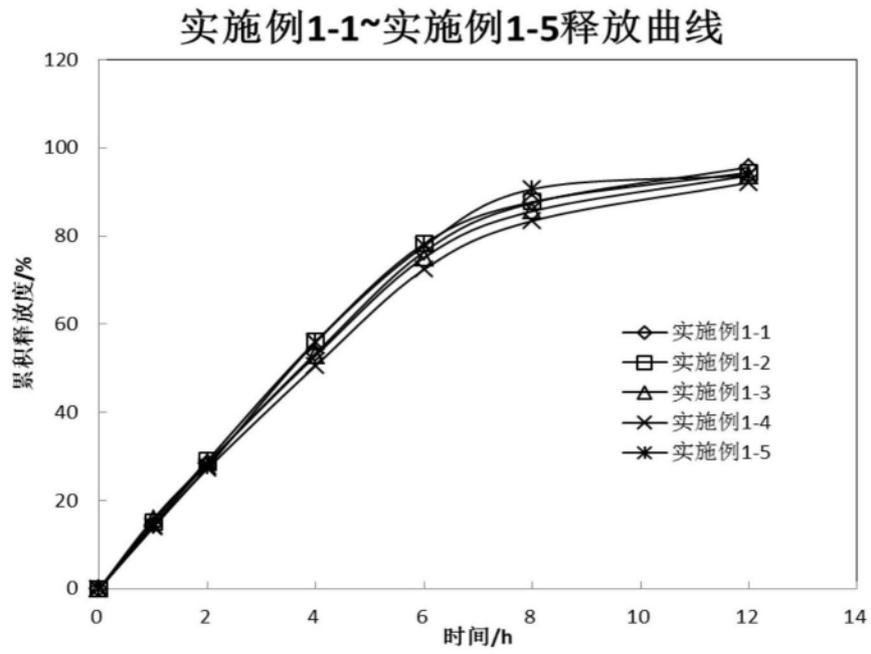


图1

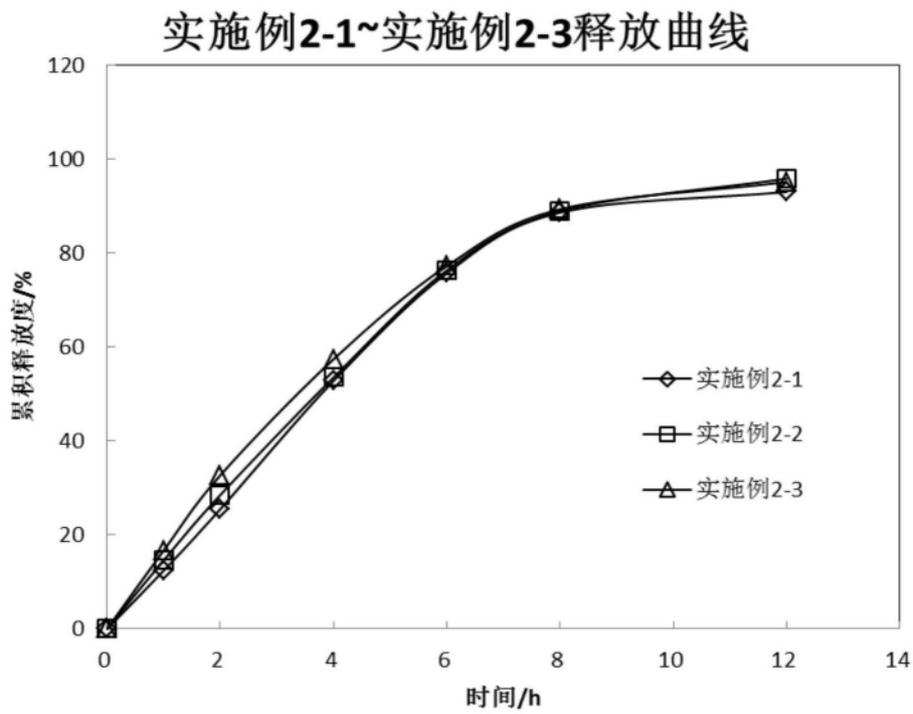


图2

实施例3-1~实施例3-5释放曲线

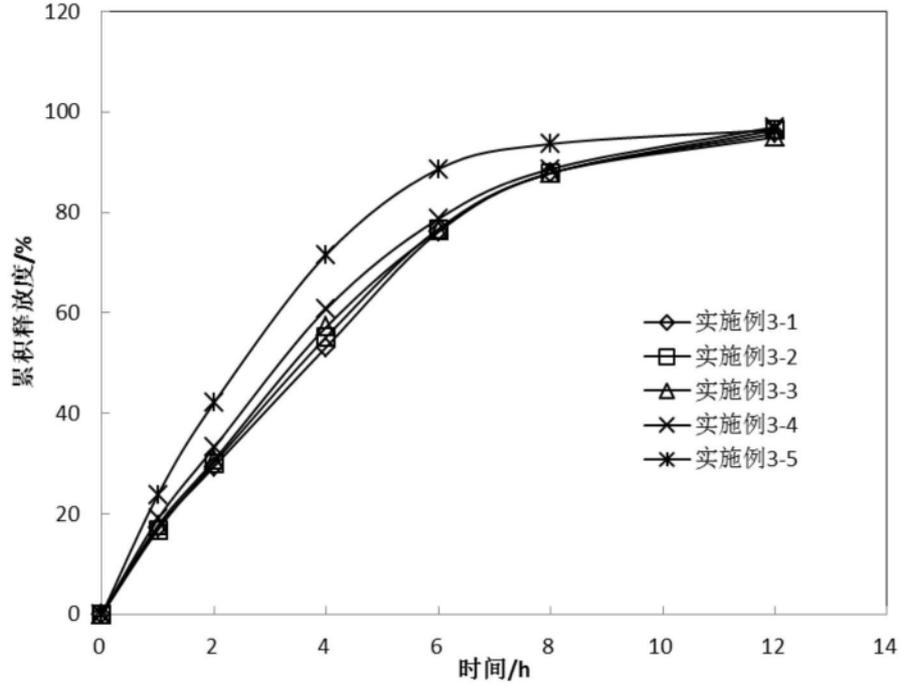


图3

实施例4~实施例6释放曲线

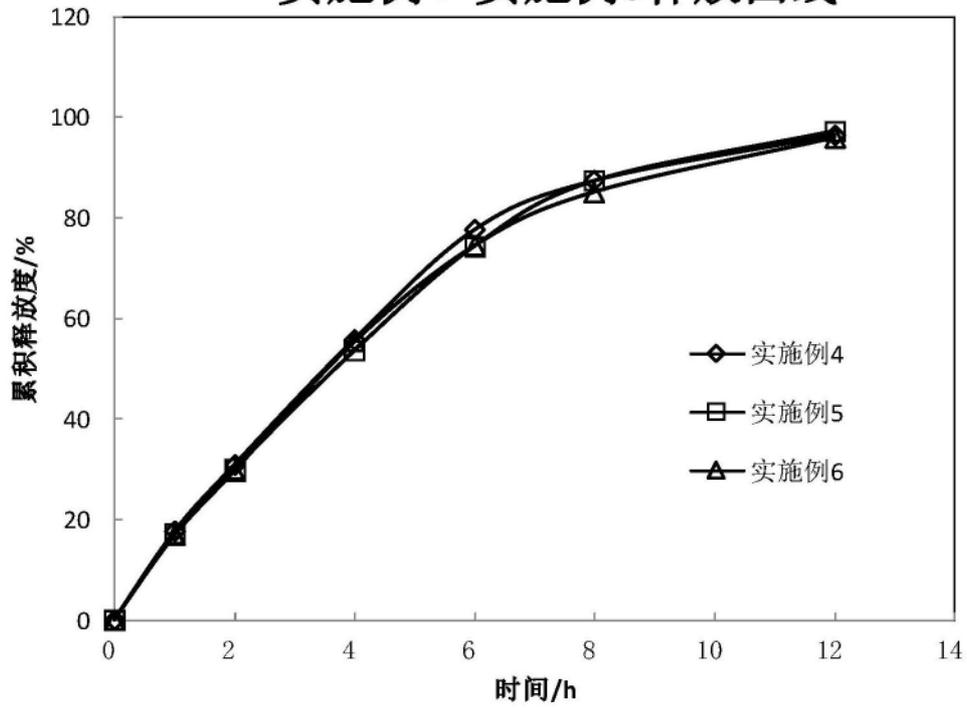


图4

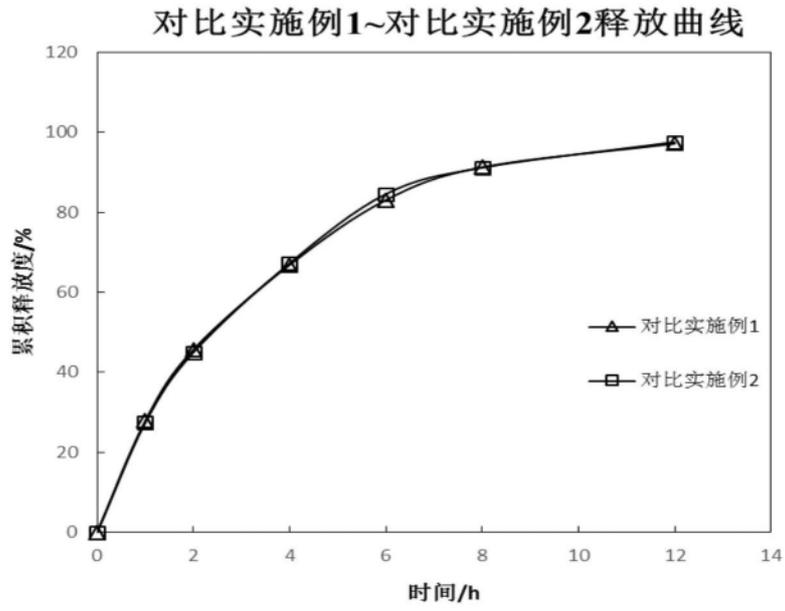


图5



图6



图7

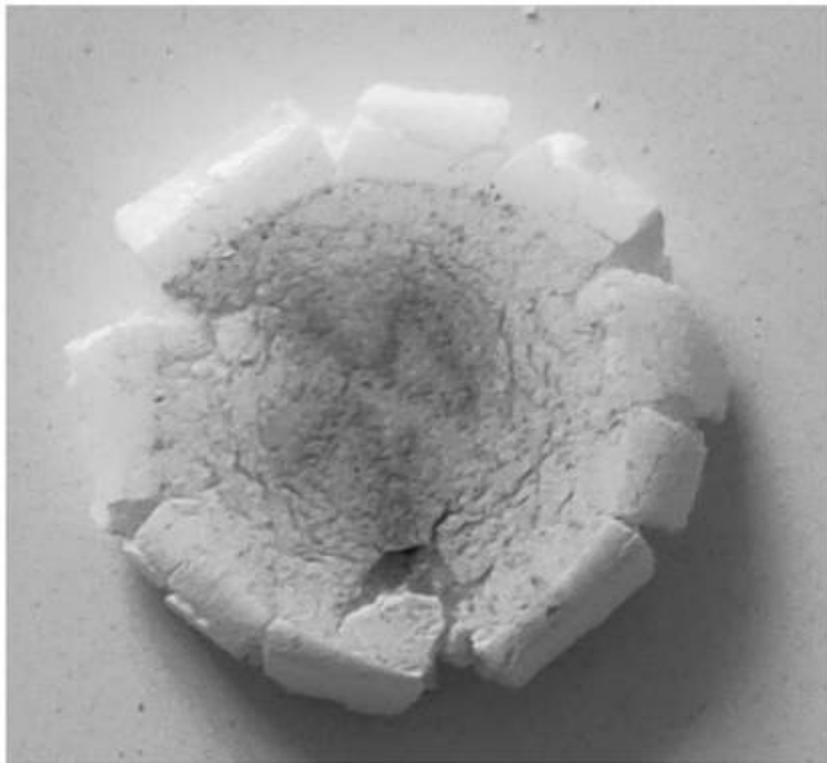


图8



图9

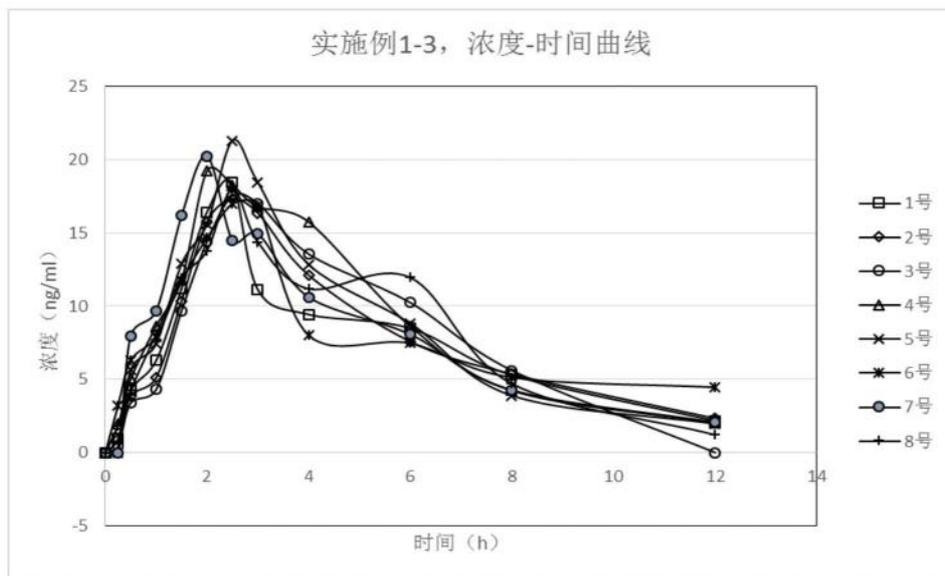


图10

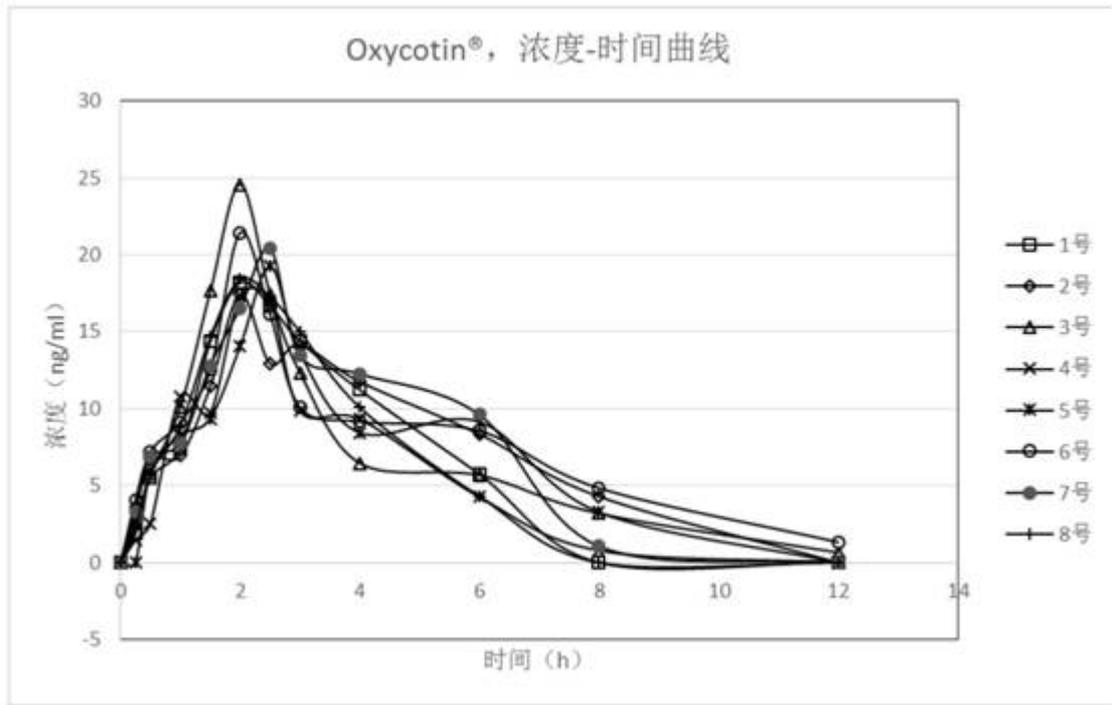


图11