



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107028908 A

(43)申请公布日 2017.08.11

(21)申请号 201610873739.2

A61K 9/26(2006.01)

(22)申请日 2009.10.23

A61K 47/10(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 47/36(2006.01)

61/108618 2008.10.27 US

A61K 47/38(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61K 31/167(2006.01)

200980153650.7 2009.10.23

A61K 31/485(2006.01)

(71)申请人 阿尔扎公司

A61P 29/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 19/08(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

(72)发明人 W.戴 L.董 T.蔡 S.J.黄

J.H.金 D.H.李

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 黄希贵

(51)Int.Cl.

A61K 9/22(2006.01)

权利要求书3页 说明书32页 附图20页

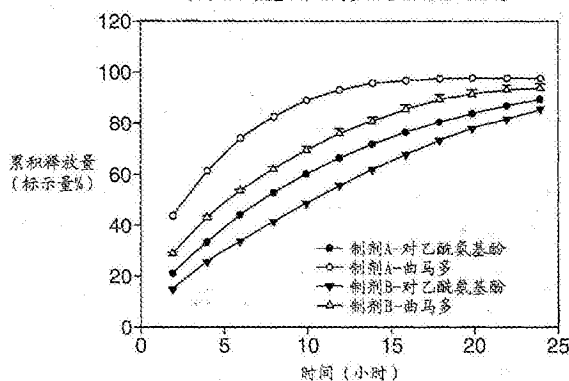
(54)发明名称

对乙酰氨基酚/曲马多口服延释剂型

(57)摘要

本发明涉及对乙酰氨基酚/曲马多口服延释剂型。本发明公开了对乙酰氨基酚和曲马多的延释口服剂型。所述剂型包括对乙酰氨基酚和采用阴离子聚合物形成的曲马多复合物一起的组合物。所述曲马多复合物提供曲马多的持续释放，以得到对乙酰氨基酚和曲马多的同步(协同)释放曲线。

含有曲马多复合物和不含曲马多复合物的骨架
中对乙酰氨基酚/曲马多组合物的释放曲线



1. 一种药物组合物,其包含对乙酰氨基酚和复合曲马多材料,并且在溶解时表现出协同持续释放,从而导致随时间推移的协同的曲马多累积释放和对乙酰氨基酚累积释放,其中所述复合曲马多材料使用角叉菜胶复合,其中曲马多和角叉菜胶之间的离子相互作用使曲马多缓慢释放,以导致对乙酰氨基酚和曲马多的协同释放。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述复合曲马多材料使用角叉菜胶和曲马多盐复合。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在曲马多和对乙酰氨基酚两者的整个周期中,所述持续释放的周期为4小时至12小时。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中就曲马多材料和对乙酰氨基酚两者而言,所述持续释放的周期为10小时或更长。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在所述持续释放中,当曲马多的累积释放重量百分数为40重量%时,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异小于25重量%。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在所述持续释放中,从曲马多的累积释放重量百分数为40重量%时开始,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异从未大于20重量%。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在所述持续释放中,从曲马多的累积释放重量百分数为40重量%时开始,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异从未大于10重量%。

8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中在所述持续释放中,在至少12小时的持续释放中的第一小时之后,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异从未大于10重量%。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述持续释放累积释放通过美国药典仪器II (USP II) 桨法,在37°C、50rpm/900ml下,在不含酶的pH 6.8的模拟肠液溶解介质中体外测定。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物包含连接到速释层的延释组合物层,所述延释组合物包含对乙酰氨基酚和所述复合曲马多材料,所述速释层包含对乙酰氨基酚和大多数未复合的曲马多材料。

11. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物包含连接到速释层的延释组合物层,所述延释组合物包含崩解剂、对乙酰氨基酚和所述复合曲马多材料,所述复合曲马多材料为 λ -角叉菜胶和盐酸曲马多的复合物,所述速释层包含亲水性聚合物延释剂、对乙酰氨基酚和大多数未复合的曲马多材料。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物延释剂为选自多糖或其衍生物、琼脂、琼脂糖、树胶;并且所述延释组合物包含羟丙基甲基纤维素和填充剂。

13. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物包含与速释层相邻的延释组合物层,所述延释组合物包含崩解剂载体、对乙酰氨基酚和所述复合曲马多材料,所述复合曲马多材料为 λ -角叉菜胶和盐酸曲马多的复合物,所述速释层包含亲水性聚合物延释剂、对乙酰氨基酚和大多数未复合的曲马多材料。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中在所述延释组合物中,对乙酰氨基酚和复

合曲马多材料中的曲马多材料的重量比例为1:1至20:1。

15. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中在所述延释组合物中,对乙酰氨基酚和复合曲马多材料中的曲马多材料的重量比例为5:1至10:1。

16. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中包含对乙酰氨基酚和复合曲马多材料的所述药物组合物为层,并且所述层中的对乙酰氨基酚和曲马多两者均以非Fickian方式释放。

17. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中包含对乙酰氨基酚和复合曲马多材料的所述药物组合物为层,并且所述层中的对乙酰氨基酚和曲马多两者均以这种方式释放: Korsmeyer方程中曲马多的释放指数 n 为约0.5至0.7,而对乙酰氨基酚的释放指数 n 为0.6至0.9。

18. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中包含对乙酰氨基酚和复合曲马多材料的所述药物组合物为层,并且所述层中的对乙酰氨基酚和曲马多两者均以这种方式释放: 对乙酰氨基酚的 T_{80} 与曲马多的 T_{80} 的比率介于0.9至1.1之间, T_{80} 为8小时或更长。

19. 一种制备药物组合物剂型的方法,其包括:

形成复合曲马多材料;

形成包含所述复合曲马多材料和对乙酰氨基酚的压缩形式,所述压缩形式在应用中溶解时表现出协同持续释放,导致随时间推移的协同的曲马多累积释放和对乙酰氨基酚累积释放,其中所述复合曲马多材料使用角叉菜胶复合,其中曲马多和角叉菜胶之间的离子相互作用使曲马多缓慢释放,以导致对乙酰氨基酚和曲马多的协同释放。

20. 根据权利要求19所述的方法,其包括使用曲马多盐和角叉菜胶来形成所述复合曲马多材料。

21. 根据权利要求19所述的方法,其包括使用曲马多盐和角叉菜胶来形成作为糊剂的所述复合曲马多材料,干燥所述糊剂并由此形成颗粒剂。

22. 根据权利要求19所述的方法,其包括使用曲马多盐和角叉菜胶来形成作为糊剂的所述复合曲马多材料,干燥所述糊剂,由此形成颗粒剂并压制所述颗粒剂,以形成所述压缩形式。

23. 根据权利要求19所述的方法,其包括使用曲马多盐和 λ -角叉菜胶来形成所述复合曲马多材料,由此形成颗粒剂,压制所述颗粒剂以形成所述压缩形式,并在所述压缩形式上形成附加层,所述附加层包含亲水性聚合物延释剂、对乙酰氨基酚和大多数未复合的曲马多材料。

24. 根据权利要求23所述的方法,其包括使用重量比例为1:1至20:1的对乙酰氨基酚与所述曲马多材料,以形成所述压缩形式。

25. 根据权利要求23所述的方法,包括使用重量比例为5:1至10:1的对乙酰氨基酚与所述曲马多材料,以形成所述压缩形式。

26. 根据权利要求23所述的方法,使得在所述持续释放中,当曲马多的累积释放重量百分数为40重量%时,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异为小于25重量%。

27. 根据权利要求23所述的方法,其中在所述持续释放中,从曲马多的累积释放重量百分数为40重量%时开始,对乙酰氨基酚的累积释放重量百分数与曲马多的所述累积释放重量百分数的差异从未大于20重量%。

28. 根据权利要求19所述的方法,其包括使用至少两种不同的羟丙基甲基纤维素来制备所述压缩形式。

29. 复合曲马多材料在生产用于治疗疼痛的药物中的用途,其中所述药物含有复合曲马多材料和对乙酰氨基酚,所述药物在患者口服所述药物后表现出曲马多和对乙酰氨基酚的协同持续释放,从而导致随时间推移的协同的曲马多累积释放和对乙酰氨基酚累积释放,其中所述复合曲马多材料使用角叉菜胶复合,其中曲马多和角叉菜胶之间的离子相互作用使曲马多缓慢释放,以导致对乙酰氨基酚和曲马多的协同释放。

对乙酰氨基酚/曲马多口服延释剂型

[0001] 本申请是申请日为2009年10月23日,申请号为200980153650.7,发明名称为“对乙酰氨基酚/曲马多口服延释剂型”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及药物延释。具体地讲,本发明涉及对乙酰氨基酚和曲马多组合的延释剂型。

背景技术

[0003] 慢性疼痛(诸如背部痛和骨关节炎突发性疼痛)是重大健康问题,它引起患者剧痛、经济生产力的重大损失、以及极大地增加整个社会的直接和间接成本。估计在美国有大约60%至80%的成年人在其一生中有时遭受慢性下背部疼痛。目前,伴随着许多国家的人口老龄化,慢性疼痛受到了越来越多的关注。非甾体抗炎药(NSAID)常用于治疗慢性疼痛,但功效有限。此外,NSAID通常与重大健康风险(包括胃肠道损害、溃疡、出血、甚至死亡)相关。因此,需要改善这些慢性疼痛的医疗效果。

[0004] 曲马多(2-(二甲氨基甲基)-1-(3-甲氧苯基)-环己-1-醇, $C_{16}H_{25}NO_2$)是一种中枢作用性镇痛药,而NSAID为外周作用性镇痛药。曲马多的作用方式尚未得到全面地理解,但根据体内结果提出双重机制:母体分子及其代谢物与 μ 型阿片受体结合,以及对去甲肾上腺素和血清素再摄取的弱抑制作用。对乙酰氨基酚(N-(4-羟基苯基)乙酰胺, $C_8H_9NO_2$) (或“APAP”),如众所周知的TYLENOL牌,多年来已成为治疗慢性疼痛的首选止痛药。尽管APAP的作用机制尚不明确,但它似乎也是中枢介导的,涉及对中枢神经系统中前列腺素合成的选择性抑制、对N-甲基-D-天冬氨酸盐或P物质介导的一氧化氮合成的抑制、以及对脊髓中前列腺素E2释放的抑制。

[0005] 曲马多和APAP已组合给药。美国专利RE39221描述了该组合采用的曲马多材料和APAP两者的量比有必要达到相同的止痛效果所单独采用的曲马多材料和APAP中的任一者的量更少。Ortho-McNeil Pharmaceutical开发了有专利的曲马多/APAP(37.5/325mg)组合(ULTRACET)口服速释剂型,已在2001年经FDA批准用于急性疼痛治疗。该产品未表现出与NSAID的使用相关的副作用,诸如胃肠道溃疡或出血。另外,临床试验已证明该组合的协同增强效应,其可提供比APAP更长的持续作用时间以及比曲马多更快的起效时间。ULTRACET必须每4至6小时服用一次。

[0006] 对乙酰氨基酚(或本文的APAP)(分子量151.163g/mol)和曲马多(本文可称为TRD)(分子量263.375g/mol)为弱碱,其pKa值分别为9.38和9.41。APAP的水溶解度为约14mg/ml,而盐酸曲马多可任意溶于水中。口服后,APAP和盐酸曲马多被迅速吸收,并且两种药物均发生明显的首过代谢。虽然APAP在药物剂型给药之后的吸收主要在小肠中进行,但它似乎也具有良好的结肠吸收。APAP的延释(ER)口服剂型(TYLENOL[®] ER,由McNeil Consumer Healthcare制成)于1995年上市销售。该双层骨架片剂由速释层中325mg的APAP和延释层中另外的325mg的APAP组成。APAP的延释通过控制药物在亲水性聚合物骨架中的扩散实现。

[0007] 关于曲马多, 盐酸曲马多的现有延释剂型 ULTRAM[®] ER 和盐酸曲马多的 CONTRAMID[®] OAD 的生物利用率意味着其在下胃肠道中具有合格的吸收性。这两种产品采用一天给药一次的方便形式, 就能在 24 小时内有效地控制疼痛。ULTRAM[®] ER 产品具有由半渗透聚合物和水溶性渗透增强剂的混合物包衣的芯。盐酸曲马多从片剂的分度释放通过控制包衣膜而实现。CONTRAMID[®] OAD 为压制包衣骨架片剂。芯骨架为交联的高直链淀粉, 可提供缓释, 而压制包衣则赋予释放相对较快的特性。

[0008] 然而, 开发 APAP/ 盐酸曲马多组合的延释剂型面临技术挑战, 要么采用 TYLENOL[®] ER 所用的亲水性聚合物骨架方法, 要么采用 ULTRAM[®] ER 和 CONTRAMID[®] OAD 所用的片剂包衣方法。对于类似盐酸曲马多的高度水溶性药物, 采用亲水性骨架体系常观察到由于溶解的药物透过亲水性凝胶网络的迅速扩散而导致不期望的药物破裂。另外, 两种药物水溶性的极大差别使得用包衣提供延释以实现 APAP 和盐酸曲马多两者的同步释放变得不切实际。已尝试提供 APAP 和曲马多的延释, 如 W02004026308 和美国专利公布 US20040131671。然而却难以实现良好协同释放。所需要的是可实现较长时间内曲马多和 APAP 的同步 (或协同) 释放的二者的延释剂型, 其中两种药物的累积释放重量百分数差别不大。本文引用的所有参考文献、专利和专利公开均全文以引用方式并入本文。

发明内容

[0009] 本发明提供使 APAP 和曲马多给药时间延长的方法和剂型。在本发明的剂型中, 介于曲马多和阴离子聚合物之间的药物/ 聚合物离子相互作用使曲马多缓慢释放, 以致 APAP 和曲马多的协同释放。

[0010] 在一个方面, 本发明提供含 APAP 和复合曲马多材料的药物组合物, 该组合物在患者口服溶解时表现出协同的持续释放, 从而导致随时间推移的协同的曲马多累积释放和 APAP 累积释放。该组合物可为片剂或片剂的一部分, 在胃肠道中时缓慢分解并以协同释放模式释放曲马多和 APAP。优选地, 该组合物包含复合曲马多材料, 并且优选地使用角叉菜胶完成复合。曲马多优选地为曲马多盐、更优选地为其盐酸 (HCl) 盐。

[0011] 在另一方面, 包含复合曲马多材料和 APAP 的该组合物使得在持续给药的整个期间持续释放的周期为 4 小时至 12 小时、尤其是 6 小时以上至 12 小时, 据此为曲马多和 APAP 两者设计该剂型。要注意的是, 当药品经主管部门 (如 USFDA) 批准用于治疗患者时, 该剂型即被批准用于按给药周期间隔进行周期性给药。因此, 剂型的专利申请和批准应规定剂型设计的给药周期。

[0012] 在一个方面, 本发明提供制备药物组合物剂型的方法, 其中该方法包括形成复合曲马多材料和形成包含复合曲马多材料和 APAP 的压片形式 (compacted form) 的步骤。该压片形式在患者口服时表现出协同的持续释放, 从而导致随时间推移的协同的曲马多累积释放和 APAP 累积释放。组合物可为片剂或片剂的一部分 (诸如一层), 可提供曲马多和 APAP 的持续、协同延释 (ER)。在一个方面, 剂型可为双层片剂, 其中两层以叠层方式贴在一起: 一层为含 APAP 和曲马多复合物的延释 (ER) 层, 一层为含 APAP 和非复合曲马多的速释 (IR) 层。在另一方面, 剂型可含有包含 APAP 和曲马多复合物的 ER 材料, 其四面被含 APAP 和非复合曲马多的 IR 层围绕或被夹在两层 IR 层之间。

[0013] 在一个方面,本发明提供了使用复合曲马多材料制备用于治疗疼痛的药物、以及用该药物治疗疼痛的方法。该药物包含复合曲马多材料和APAP,该药物在患者口服溶解时表现出曲马多和APAP的协同持续释放,从而导致曲马多和APAP随时间推移协同累积释放。

[0014] 我们发现某些阴离子聚合物,尤其是角叉菜胶可降低药物溶解度和扩散率或溶解度,从而导致曲马多的持续延释。因此,APAP和曲马多与角叉菜胶的复合材料的组合产生曲马多的持续释放,就药物的累积释放百分数而言,曲马多的该种持续释放与APAP的释放曲线十分匹配。两种药物在一段延长时期内的协同给药具有超过此前可用剂型的显著优点,其中此前可用剂型往往需要频繁给药并造成APAP和曲马多的血药浓度大幅波动。延释制剂中药物的释放取决于两种不同药物的控释,如不加以控制,则两种药物的其中一种通常比另一种释放更快。出人意料的是释放迅速的药物可推迟其释放以匹配释放相对较慢药物的释放。因此,令人惊奇的是使用所选的阴离子复合聚合物(尤其是角叉菜胶)使我们能够实现APAP和曲马多的释放十分匹配的延释。我们发现复合体可更改释放动力学,将其从Fickian扩散(在Korsmeyer方程中 n 为约0.45)更改为更接近零级释放(在Korsmeyer方程中 n 接近1),同时也降低了释放速率。因此,使曲马多与角叉菜胶(尤其是 λ -角叉菜胶复合)将减小曲马多和APAP的释放速率差距,从而使它们的释放速率同步。该制剂可优选地包含两种其他的赋形剂PEO和HPMC K4M,它们与复合剂角叉菜胶一起作为延释剂。没有PEO,则该复合混合物由于层合和/或顶裂作用而更难压成片剂,并且压片时难以达到合适的硬度。另外,即使药物与角叉菜胶的复合作用同步,不含PEO的压制ER片剂在溶解方面比含有PEO的压制ER片剂表现出更少的零级动力学特性。因此,PEO有助于得到APAP和曲马多接近零级的释放动力学,并且也有助于得到更好的可压性和可制造性。还发现HPMC K4M有助于增大片剂的可压性、并改善APAP和曲马多两者的持续释放性。

附图说明

[0015] 图1A示出根据本发明的APAP和曲马多双层片剂剂型的部分截面图。

[0016] 图1B示出根据本发明的APAP和曲马多片剂剂型的另一个实施例的剖视图,其中ER层被IR层围绕。

[0017] 图1C示出根据本发明的APAP和曲马多片剂剂型的另一个实施例的剖视图,其中ER层被夹在IR材料层之间。

[0018] 图2示出在骨架中的APAP/曲马多组合的释放曲线,在该骨架中曲马多为复合和非复合的。

[0019] 图3、图4和图5分别示出制剂C、D和E的释放曲线,这三种制剂具有不同量的羟丙基甲基纤维素K4M(HPMC K4M)。

[0020] 图6示出APAP的 T_{80} 和曲马多的持续时间比率,以示出HPMC的影响。

[0021] 图7a和图7b分别示出组合物F和G中曲马多和APAP的释放曲线,示出具有和不具有曲马多和角叉菜胶的复合物的影响。

[0022] 图8为4种制剂(F-No. 2至F-No. 5)中APAP的释放曲线图,其中这4种制剂具有填充剂,诸如乳糖、AEROSIL和聚环氧乙烷。

[0023] 图9为图8的4种制剂(F-No. 2至F-No. 5)中盐酸曲马多的释放曲线图,其中这4种制剂具有填充剂,诸如乳糖、AEROSIL和聚环氧乙烷。

- [0024] 图10为图8的4种制剂(F-No.2至F-No.5)中APAP的释放曲线图,其中这4种制剂具有填充剂,诸如乳糖、AEROSIL和聚环氧乙烷,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0025] 图11为图8的4种制剂(F-No.2至F-No.5)中盐酸曲马多的释放曲线图,其中这4种制剂具有填充剂,诸如乳糖、AEROSIL和聚环氧乙烷,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0026] 图12为制剂F-No.6中的APAP和盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0027] 图13为制剂F-No.6中的APAP和盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0028] 图14为制剂F-No.7和制剂F-No.8中的APAP的释放曲线图。
- [0029] 图15为制剂F-No.7和制剂F-No.8中的盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0030] 图16为制剂F-No.7和制剂F-No.8中的APAP的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0031] 图17为制剂F-No.7和制剂F-No.8中的盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0032] 图18为制剂F-No.7、制剂F-No.9和制剂F-No.10中的APAP的释放曲线图。
- [0033] 图19为制剂F-No.7、制剂F-No.9和制剂F-No.10中的盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0034] 图20为制剂F-No.7、制剂F-No.9和制剂F-No.10中的APAP的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0035] 图21为制剂F-No.7、制剂F-No.9和制剂F-No.10中的盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0036] 图22为制剂F-No.10、制剂F-No.11和制剂F-No.12中的APAP的释放曲线图。
- [0037] 图23为制剂F-No.10、制剂F-No.11和制剂F-No.12中的盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0038] 图24为制剂F-No.10、制剂F-No.11和制剂F-No.12中的APAP的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0039] 图25为制剂F-No.10、制剂F-No.11和制剂F-No.12中的盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0040] 图26为在不同pH的缓冲液和蒸馏水中制剂F-No.10的APAP的释放曲线图。
- [0041] 图27为在不同pH的缓冲液和蒸馏水中制剂F-No.10的盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0042] 图28为在不同pH的缓冲液和蒸馏水中制剂F-No.10的APAP的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0043] 图29为在不同pH的缓冲液和蒸馏水中制剂F-No.10的盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0044] 图30为以不同速度(rpm)搅拌溶解时制剂F-No.7的APAP的释放曲线图。
- [0045] 图31为以不同速度(rpm)搅拌溶解时制剂F-No.7的盐酸曲马多的释放曲线图。
- [0046] 图32为以不同速度(rpm)搅拌溶解时制剂F-No.7的APAP的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0047] 图33为以不同速度(rpm)搅拌溶解时制剂F-No.7的盐酸曲马多的释放曲线图,并假设为IR和ER的双层剂型。
- [0048] 图34示出前2个小时在pH 1.2的缓冲液中而第2至12小时在pH 6.8的缓冲液中、且以50rpm的速度搅拌的F-No.13中的(a) APAP和(b) 盐酸曲马多的溶解曲线。

[0049] 图35示出用于制备F-No.13的双层片剂实施例的生产工艺流程图。

[0050] 图36示出多次口服ULTRACET片剂和本发明的ER片剂后曲马多的平均血药浓度-时间曲线的部分图示。

[0051] 图37示出多次口服ULTRACET片剂和本发明的ER片剂后APAP的平均血药浓度-时间曲线的部分图示。

具体实施方式

[0052] 本发明涉及通过患者口服可实现APAP和曲马多协同递送的剂型。更具体地讲,本发明涉及通过胃肠道在延长的给药时间内向患者给药可实现APAP和曲马多协同递送的剂型,其中在给药期间剂型分解并且药物在较长期间内逐渐释放。

[0053] 在描述本发明时,将采用以下术语,并旨在按以下说明对这些术语进行定义。如本说明书和所附权利要求中所用,除非文本上下文另有明确说明,否则单数形式“一个”和“所述”包括复数含义。

[0054] 如本文所用,除非上下文另有规定,否则术语“曲马多”可指曲马多碱、曲马多盐或曲马多衍生物,它们具有通过离子相互作用与角叉菜胶复合的阳离子特性。本文中提到的曲马多的量是指盐酸曲马多当量。

[0055] “生物活性剂”就其广义而言应理解为旨在产生某些生物学的、有益的、治疗的或其他预期效果(诸如促渗、减轻疼痛和避孕)的任何材料。如本文中所示,术语“药物”是指旨在产生某些生物学的、有益的、治疗的或其他预期效果的任何材料。

[0056] 图1A为双层片剂(即具有两层的片剂)的示意性横截面艺术再现。在双层片剂中,两层可直接紧密接触,诸如其中一层位于另一层的顶部上。在实施例中,片剂20包括延释(ER)层24(包含曲马多复合物粒子28),其与紧接的一层速释(IR)层22连接在一起。该剂型只具有含活性药物成分(API)(APAP和曲马多)的两层。在另一个实施例中,图1A所示结构可为图1B所示形式的整个横截面的一部分。该形式可为传统的药丸形状、细长的片剂形状、球形、黄瓜形状等,除非另外规定词语“片剂”具有特别含义,为方便起见,本文称为“片剂”。在图1B所示形式中,片剂30包括延释(ER)层24(包含曲马多复合物粒子28),其外包紧接的速释(IR)层22。因此,ER材料可为被IR层所围绕的芯(优选地为层状或片剂形状)。另外,该片剂可具有夹在两层IR层之间的ER层,如图1C所示片剂40。任何形式的片剂附加包括外包衣(或涂层,但图1A-1C中未示出)。外包衣可围绕IR层22和任何不被IR层所围绕的ER材料。

[0057] 在一个方面,本发明的剂型包括在一段时间内以延释方式缓慢释放APAP和曲马多的固体压片形式。例如,该固体压片剂型可为双层片剂的一层或被快释(或速释)外层所围绕的芯。通常,该固体压片形式包括缓慢释放曲马多活性部分进入胃肠道并且被吸收的复合曲马多材料。角叉菜胶与碱性药物的复合物形成在Aguzzi et al.,“Influence of Complex solubility on Formulations based on Lambda Carrageenan and Basic Drugs”,AAPS PharmSciTech 2002;3(3) Article27(Aguzzi等人,《美国药学科学家协会药物科技期刊》,2002年,第3卷第3期第27篇论文《复合物溶解度对基于 λ -角叉菜胶和碱性药物的制剂的影响》)中有所描述。

[0058] 该复合曲马多材料包括可为曲马多碱或其盐或酯的曲马多材料。该曲马多材料为(1R,2R或1S,2S)-(二甲基氨基甲基)-1-(3-甲氧苯基)-环己醇(曲马多)、其N-氧化物衍生

物(“曲马多N-氧化物”)、及其O-去甲基衍生物(“O-去甲基曲马多”)中的任何一种或它们的混合物。它也包括各个立体异构体、立体异构体的混合物,包括消旋混合物、胺的药用盐(诸如盐酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐)、曲马多材料的溶剂化物和多晶型物。曲马多可从Grunenthal商购获得。制备曲马多的方法是本领域已知的,如在美国专利No.3,652,589和RE39221中有所描述,二者均以引用方式并入本文。通过将曲马多在O-去甲基反应条件下处理为游离碱,如使之与强碱(诸如NaOH或KOH)、苯硫酚和二甘醇(DEG)在加热到回流条件下反应,而制备O-去甲基曲马多。参见Wildes et al., J. Org. Chem., 36, 721 (1971) (Wildes等人,《有机化学期刊》,1971年,第36卷第721页)。优选地将盐酸曲马多作为曲马多材料,用于与阴离子聚合物复合。可以设想的是,使用曲马多碱或与曲马多有关的不同盐(诸如曲马多的不同卤盐等)对曲马多与角叉菜胶的复合物形成不会有太大影响,并从而不会导致所得ER片剂释放速率的显著差异。因此,本领域技术人员根据本文的描述,无需进行过多的实验,就能够调整配方。

[0059] 复合的聚合物为水溶性、凝胶形成和阴离子的聚合物;它们包含侧链基团,诸如硫酸根、羧酸根、磷酸根或其他带负电的基团,以与阳离子药物相互作用。优选地,该复合的聚合物为含侧链阴离子基团的多糖基材料(换句话说,为阴离子多糖,尤其是硫酸化多糖)。尤其优选的为角叉菜胶。角叉菜胶为从海藻中提取的硫酸化多糖。通常,角叉菜胶的类型包括k、ι和λ,所有类型都可在室温下与水形成凝胶。不同类型的角叉菜胶可形成不同柔软性或韧性的凝胶。λ-角叉菜胶与碱性药物的复合已在Aguzzi et al. (AAPS PharmSciTech 2002;3 (3) Article 27) (Aguzzi等人,《美国药学科学家协会药物科技期刊》,2002年,第3卷第3期第27篇论文)中有所描述,该文献以引用方式并入本文。

[0060] 该复合聚合物为生物相容性和无毒的聚合物。它们的分子量足够高,从而可用活性剂制备凝胶。虽然不希望局限于特定理论,但据信阳离子药物与阴离子聚合物的阴离子侧链基团相互作用,并引起聚合物股链之间的静电相互作用,从而导致聚合物股链以减缓曲马多渗透极性溶剂(如水)的方式排列。通常,λ-角叉菜胶的分子量为介于100,000道尔顿至500,000道尔顿之间。λ-角叉菜胶可按粘度分为两类经商购获得。一种为得自FMC的VISCARIN[®] GP 109(低粘度,在37°C和20s⁻¹的剪切速率下测得的粘度为约760厘泊),另一种为VISCARIN[®] GP 209(高密度,在37°C和20s⁻¹的剪切速率下测得的粘度为约1600厘泊)。在本研究中,已经发现的是VISCARIN[®] GP 109更为有效。角叉菜胶的优选等级为分子量低的λ-角叉菜胶。也可使用其他角叉菜胶,诸如k-角叉菜胶。λ-角叉菜胶与类似的k型和ι型角叉菜胶比较,其特征在于硫酸根基团的数量最多。已经证明λ-角叉菜胶可与极易溶药物发生强烈相互作用,并且已表明它与曲马多发生很好的相互作用。下表示出角叉菜胶作为曲马多的复合剂在延迟曲马多释放方面的有效性。

[0061] 表1:与λ-角叉菜胶复合以减小释放持续时间差(T₈₀比率)

骨架		A (未复合)	B (λ)	C (k)	D (EC)	
[0062]		对乙酰氨基酚	17.7	20.0	17.6	18.8
	T_{80} (h)	曲马多	7.3	14.3	8.6	8.7
	T_{80} 比率		2.4	1.4	2.0	2.2
		对乙酰氨基酚	0.658	0.708	0.524	0.672
	n	曲马多	0.471	0.542	0.437	0.439

[0063] 如上表1所示, λ -角叉菜胶的 T_{80} 比率最小(1.4)。 T_{80} 意味着当APAP(如果药物为曲马多,则类似地指曲马多)的累积溶解达到80%时的时间。 T_{80} 比率意味着APAP的 T_{80} /曲马多的 T_{80} 。在 λ -角叉菜胶制剂中 T_{80} 比率最小(1.4)意味着在该制剂中两种活性药用成分(API)(即药物)之间的溶解时间差被最有效地缩短。作为比较, T_{80} 比率对于含k-角叉菜胶的制剂为2.0,对于含乙基纤维素(EC)的制剂为2.2,而对于非复合物制剂为2.4。因此,乙基纤维素也可充当延释剂,但它不如角叉菜胶有效。 λ -角叉菜胶的扩散指数 n (如下所述)也表现出更接近零级的特性。

[0064] 可用于与曲马多复合的其他阴离子材料包括藻酸、羧甲基纤维素等。然而,此类其他阴离子材料具有弱于角叉菜胶的复合力。其他硫酸化或磺化多糖或聚合物(包括硫酸葡聚糖或强阳离子交换树脂(AMBERLITE IRP69))可为用于与曲马多复合的阴离子材料。

[0065] 在形成曲马多复合物的过程中,曲马多材料与阴离子聚合材料(诸如角叉菜胶)的重量比率为通常在约1:0.1至约1:100的范围内,优选地在约1:0.5至约1:10的范围内。

[0066] 在压制的固体剂型中,APAP和曲马多材料通常以如下重量比率存在:APAP与曲马多材料的重量比率为约20:1至1:1、优选地为约5:1至10:1、甚至更优选地为约6:1至9:1。另外,在速释(IR)层中,APAP和曲马多材料通常以如下重量比率存在:APAP与曲马多材料的重量比率为约20:1至1:1、优选地为约5:1至18:1、更优选地为约10:1至16:1。我们已发现,当APAP与曲马多的比率在上述范围内时,能够得到两种药物在单个片剂中以非常接近的重量%累积释放率协同递送,从而得到从给药的第一个小时内持续至延长递送的约12小时显著超过30重量%的累积释放。

[0067] 可用于连接到ER材料的IR层可包含APAP、曲马多和赋形剂(诸如崩解剂、粘结剂和填充剂)。可使用诸如硬脂酸镁、粉状纤维素、玉米淀粉、糊化淀粉、淀粉钠之类的材料。易溶粘结剂(诸如糊化淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、树胶等)有助于暂时地将不同成分结合在一起,直到制剂进入水相环境。此类粘结剂将迅速溶解,并使IR层相隔,从而释放药物。崩解剂(诸如羟基乙酸淀粉钠、粉状纤维素、纤维状纤维素和粉状二氧化硅)有助于该层快速相隔,并使粘结剂溶解更为均匀。也可使用诸如硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠的润滑剂。

[0068] 在考虑ER层而不考虑其紧邻的IR层的条件下,能够实现以下释放,使得当曲马多的累积释放为40重量%时,APAP的累积释放为小于25重量%,不同于曲马多的累积释放。也能够实现以下释放,使得在持续释放过程中,从曲马多的累积释放为40重量%开始,APAP的累积释放重量%从来不大于20重量%,不同于曲马多的累积释放重量%。也能够实现以下释放,使得当曲马多的累积释放(按重量%计)为40重量%时,APAP的累积释放(按重量%计)从来不大于10重量%,不同于曲马多的累积释放(按重量%计)。还能够在持续释放过程中实现在至少12小时持续释放的第一个小时后,APAP的累积释放重量%从来不大于10重

量%，不同于曲马多的累积释放重量%。该持续释放的累积释放度可根据美国药典仪器II (USP II) 浆法在以下条件下进行测定：体外实验，37℃，50rpm/900ml，溶解于pH 6.8的缓冲溶液(标准USP模拟肠液，但无酶)。

[0069] 根据本发明的片剂的一部分(诸如双层片剂层中的一层)优选地通过对粒子进行压片制备，其中粒子或颗粒包含活性药物成分和可能存在的其他赋形剂。先将延释层材料压成致密单元，再用速释层包覆等，诸如图1A中所示。这些粒子的平均粒径优选地为约30 μ 至3000 μ 、更优选地为约100 μ 至1000 μ 、并且最优选地为约150 μ 至400 μ 。术语“粒径”通常是指当粒子不为球形时粒子的较大尺寸。

[0070] 优选的是，曲马多复合物具有粒径为约30 μ 至3000 μ 的粒度，所述粒径更优选地为约100 μ 至900 μ 、并且最优选地为约150 μ 至300 μ 。

[0071] 延释层或芯可包含各种水不溶性材料作为赋形剂。此类水不溶性材料的实例包括可为疏水性聚合物的聚合物。可用的水不溶性材料的实例包括，但不限于，乙基纤维素、丁基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素等等中的一种或多种。

[0072] 可通过结合活性药物成分和能够限制活性成分释放的至少一种试剂、及其他成分来制备ER层或芯。例如，ER层或芯可以包含多种赋形剂，包括稀释剂、助流剂、粘结剂、成粒溶剂、粒化剂、抗聚集剂、缓冲剂、润滑剂。例如，可选的稀释剂可包括糖(诸如蔗糖、乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、淀粉、微晶纤维素、山梨醇、麦芽糖糊精)、钙盐和钠盐(诸如磷酸钙、硫酸钙、硫酸钠或类似无水硫酸盐、乳酸钙)、其他乳糖材料(诸如无水乳糖和一水乳糖)中的一种或多种。一种优选的稀释剂为乳糖。

[0073] 可使用粘结剂将材料(诸如ER材料中的材料)粘结在一起。合适的粘结剂可包括以下示例性材料中的一种或多种：聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、山梨醇、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素、聚乙二醇、阿拉伯树胶、明胶、琼脂、聚环氧乙烷(PEO)等。HPMC优选地用于制剂中，因为其往往有助于延长释放时间。HPMC E5具有远低于HPMC K4M的分子量，并用作粘结剂。用于HPMC E5的2%溶液的粘度为约5厘泊，而用于HPMC K4M的2%溶液的粘度为约4000厘泊。由于粘度上的差别，所以HPMC E5优选地作为用于速释(IR)制粒的粘结剂，而HPMC K4M优选地用于延释制剂。另一种优选的材料为聚环氧乙烷。在制剂的药物释放过程中，首先，水渗透到聚合物中；然后响应水渗透而发生聚合物链的松弛。因此，当材料溶胀时，药物分子扩散透过聚合物。类似HPMC和PEO的粘结剂也具有形成凝胶的性能，该凝胶阻止液体渗透到药物，使得药物从制剂中的释放被阻释。由于HPMC和PEO具有高分子量和粘度，所以它们可用于延释制剂。

[0074] 润滑剂和抗聚集剂包括，但不限于，滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、胶态二氧化硅、硬脂酸、蜡、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁和DL-亮氨酸中的一种或多种。可用的润滑剂为二氧化硅材料，如AEROSIL，其为市售的胶态二氧化硅，即粒度为约15nm的亚显微结构热解法二氧化硅。

[0075] 任选地，可以将一层或多层外包衣施用到片剂上，从而在包装、处理和辅助吞服期间得到保护。此类外包衣优选地迅速破裂，以使速释层能够迅速释放其中的活性成分。该包衣可包含一种或多种片剂包衣材料。合适的包衣材料包括明胶、糖类(如单糖、二糖、多糖(诸如淀粉)、纤维素衍生物)。其他可用的包衣材料包括多元醇，诸如木糖醇、甘露糖醇、山梨醇、聚亚烷基二醇等等。此类包衣材料及其使用方法是本领域的技术人员已知的。可用的

包衣材料的实例为SURELEASE和OPADRY (二者均得自Colorcon (West Point, Pa., USA))。片剂包衣的设备和方法是片剂制备领域中熟知的。蜡质材料 (诸如卡洛巴蜡) 还可任选地用作表面抛光剂, 从而得到更加光亮的表面。

[0076] 制备本发明片剂的方法在形成片剂的过程中采用传统技术。在一个方面, 延释层由延释材料形成, 然后用速释层覆盖, 再任选地用一层或多层外包衣覆盖。ER材料也可为片剂的芯。ER材料可通过将成分粒子一起压成紧凑形式而形成。优选地, 本发明的紧凑形式实施例的硬度为约4KP/cm²至20KP/cm²。另外, 可通过用一种或多种合适技术的工艺制粒而形成成分的粒状或颗粒状的形式, 所述制粒技术的工艺可以包括在下列不同种类的制粒机中制粒: 低剪切制粒机、流化床制粒机、高剪切制粒机等等。

[0077] 可以通过本领域已知的任何手段来制备本发明的片剂。用于片剂生产的常规方法包括直接压片法 (“干混”)、干法制粒后压片和湿法制粒后干燥并压片。

[0078] 优选地, 通过直接压片法形成片剂或片剂的层, 所述直接压片法涉及将活性成分的共混物直接压片。例如, 在共混后将粉末共混物填充到压片机 (诸如旋转式压片机) 的冲模腔中, 从而将材料压成片剂形式。如本文所用, 片剂可为具有圆角矩形横截面的传统细长形、球形、盘丸形等等。将材料压成硬度优选地介于约2KP和6KP之间的片剂形状, 当片剂干燥时该硬度的优选值为约4KP。在本发明中, IR或ER层或片剂通过湿法制粒压片, 其硬度为6KP或更大。

[0079] 在制备粒子或颗粒后, 对于待压粒子, 可在充分的条件下干燥材料, 从而得到水分优选地不大于0.5重量%的颗粒剂。在本发明中, IR和ER颗粒的LOD (干燥失重) 范围导致干燥后水分含量为1.0%至3.0%。材料可在约50℃的优选温度下干燥。干燥温度范围为约40℃至50℃, 优选地干燥合适长度的时间 (如12-16小时), 以移除液体, 诸如溶剂和/或水。在实验室级下, 干燥时间为12-16小时。在工业规模下, 干燥时间可更短, 如使用流化床干燥机干燥约0.5至2小时。

[0080] 在双层片剂中, 一层可沉积到另一层上, 如, IR材料层可沉积或连接到ER层上, 反之亦然。相似地, 可用相同方法形成ER层夹在两层IR材料之间的剂型。相似地, IR材料包覆层可沉积到芯上, 以形成IR层包覆ER芯的ER片剂, 以使得该片剂可为患者的治疗和减轻症状提供速释和持续释放。

[0081] 在片剂生产过程中, 形成具有多层的片剂或在固体芯上具有包覆层的片剂的设备和方法为本领域所熟知。例如, 延释芯上的速释层可通过多种制粒方法实现。另外, 双层片剂可使用双层压片机制备。形成双层片剂的一种方法是将用于一层的颗粒剂或粒子 (如ER材料) 压成层, 然后将用于另一层的颗粒剂或粒子 (如IR材料) 压在其上, 以形成双层片剂状结构。要形成三层片剂, 可将第三层 (如IR层) 压到双层片剂状结构的所选侧 (如ER侧) 上。

[0082] 一般地, 对于本发明的完整片剂的活性成分, 片剂ER芯中的APAP为约30重量%至90重量%、优选地为约40重量%至80重量%、更优选地为约50重量%至70重量%。另一方面, 片剂ER芯中的曲马多通常为约30重量%至100重量%、优选地为约50重量%至90重量%、更优选地为约60重量%至80重量%。邻近ER层的IR层中可存在活性成分APAP和曲马多的平衡, 从而得到药物血清含量的快速上升, 从而达到治疗效果。

[0083] 步骤和设备

[0084] 下文示出可用于制备、评价和使用本发明剂型的典型示例性设备和步骤。提到了

λ -角叉菜胶作为示例性实例。通过湿法制粒制备骨架片剂。下文提供的表格中给出了不同制剂的详细组成。通常,在制备剂型的过程中,将盐酸曲马多溶解于60%乙醇溶液中(1:1.5,w/v),并通过将 λ -角叉菜胶缓慢添加到所得的盐酸曲马多溶液并使用搅拌器在广口容器中混合,来制备复合物。然后,将预混合的APAP/HPMC粉末和该复合物混合,以得到均匀的润湿糊剂。用1.0mm目筛网筛分该糊剂,然后在45°C下干燥过夜。使干燥的颗粒经1.0mm目筛网过筛,然后与形成骨架的聚合物和其他赋形剂(包括硬脂酸镁)混合。使用装配有19.5mm×8.5mm椭圆形冲头和模座的旋转式压片机将这些颗粒压成每一片大约重600mg的片剂。压力为大约20KN,片剂硬度和厚度分别为大约7-10KP和3.9mm。所有制剂均在室温下存储于气密容器中,以用于进一步研究。

[0085] 使用K5SS混合机(Kitchen Aid,USA)混合并捏合活性成分和赋形剂。使用AR400型FGS(Erweka,Germany)制粒机粒化并筛分化合物。使用ZP198旋转式压片机(Shanghai Tianhe Pharmaceutical Machinery Co.,Ltd.,China)分别压片。使用VK7000(VANKEL,Germany)溶解系统进行压片的体外溶解测试,并使用SHIMADZU的LC-10A HPLC进行定量分析。溶解度测试仪可用于USP I方法(转篮法)和USP II方法(桨法)两者。有关溶解度的USP方法的描述可见于The United States Pharmacopeia,30th ed.,pp.277-284,The United States Pharmacopeial Convention,Rockville,MD(2007)(美国药典第30版,第277-284页,美国药典委员会(Rockville,MD)(2007年))中的“Dissolution”(溶解度)。本领域已知,溶解度测试诸如USP I和USP II可对药物在患者胃肠道内的体内溶解度做出合理预测。由于成功的体外/体内相关性,所以FDA已将USP溶解度增加为用于开发口服制剂所需的测试之一。参见例如(1) Dressman, Jennifer B.; Amidon, Gordon L.; Reppas, Christos.; Shah, Vinod P., Abstract of “Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms”, Pharmaceutical Research (1998), 15 (1), 11-22, Plenum Publishing Corp. (Dressman, Jennifer B., Amidon, Gordon L., Reppas, Christos, Shah, Vinod P., “溶解度测试作为用于口服药物吸收的预测工具: 速释剂型”摘要,《药学研究杂志》,1998年第15卷第1期,第11-22页,Plenum Publishing Corp.); (2) Shah, Vinod P., Abstract of “The role of dissolution testing in the regulation of pharmaceuticals: the FDA perspective”, Pharmaceutical Dissolution Testing, (2005), 81-96, Taylor&Francis, Boca Raton, Florida (Shah, Vinod P., “制药法规中溶解度测试的作用: FDA视角”摘要,《药物溶解度测试》,2005年,第81-96页, Taylor&Francis (Boca Raton, Florida)); 以及(3) Uppoor, V.R.S., Abstract of “Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations”, Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, FDA, CDER, Rockville, MD, USA, Journal of Controlled Release (2001), 72 (1-3), 127-132, Elsevier Science Ireland Ltd. (Uppoor, V.R.S., “有关体外(溶解度)/体内(生物利用率)相关性的法规展望”摘要,临床药理学和生物制药学办公室, FDA, CDER (Rockville, MD, USA), 《药物控释杂志》,2001年第72卷第1-3期,第127-132页, Elsevier Science Ireland Ltd.)。

[0086] 典型的角叉菜胶是 λ -角叉菜胶。 λ -角叉菜胶(VISCARIN[®] GP109、VISCARIN[®] GP209) 得自FMC BioPolymers。HPMC 2910 (METHOCEL[®] K4M)、HPMC 2208

(METHOCEL™E5、METHOCEL™E15) 以及聚环氧乙烷 (POLYOX® WSR N12K) 由COLORCON提供。

[0087] 使用VK7000溶解系统,根据USP II方法(浆法),在50-100rpm/900ml、37±0.5℃以及溶解介质(pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8缓冲液和蒸馏水,根据USP制备)的条件下进行预制骨架片剂的体外药物释放研究,周期为12小时。pH 6.8缓冲液与不含酶的USP模拟肠液(SIF)组成相同;pH 1.2缓冲液与不含酶的USP模拟胃液(SGF)组成相同;pH 4.0缓冲液是用0.05mol/l乙酸和0.05mol/l乙酸钠制备并调节至pH 4.0。定期用0.45μm的膜过滤溶解介质样品(pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8缓冲液和蒸馏水),释放介质中的盐酸曲马多和APAP二者的浓度均通过HPLC测定,测定条件如下。使用Xterra RP8(4.6×5.0mm,5μm,Waters(USA))作为用于HPLC分析的色谱柱,并使用0.5%的NaCl水溶液/甲醇(85/15)溶液作为流动相。流动相的流速为1ml/min,注射体积为10μl。使用SHIMADZU SPD-10A紫外检测器作为检测器,将检测波长设置在275nm。

[0088] 使用由参考标准品构成的合适的校正曲线计算样品中的药物含量。将指定时间周期的药物溶解度绘制为释放百分数-时间曲线。溶解度数据根据以下熟知的指数方程(数学建模中的Korsmeyer方程)拟合,本领域用该方程描述聚合物体系中的药物释放行为。

$$[0089] \quad M_t/M_\infty = kt^n$$

[0090] 其中 M_t/M_∞ 为时间 t 的药物释放分数; k 为合并大分子聚合物体系和药物的释放速率常数,而释放指数的大小“ n ”为释药机制的扩散指数表征。对于片剂的 n 值, $n=0.45$ 指示经典的Fickian (Case I, 扩散药物控释), $0.45 < n < 0.89$ 指示非Fickian (不规则药物扩散和聚合物溶蚀释放), $n=0.89$ 指示Case II (零级溶蚀控释), 而 $n > 0.89$ 指示超Case II型释放。不规则传送(非Fickian)是指扩散型和溶蚀型药物控释二者的组合。

[0091] 也使用了与模型无关的方法(即溶解效率(DE)和平均溶解时间(MDT))来比较制备的制剂当中释药程度和速率的差值,并将曲线差值转变为单值:

$$[0092] \quad DE (\%) = 100 \times \frac{\text{溶解曲线下的面积 (至 } 0-12h)}{(100\% \times 12h)}$$

[0092]

$$(100\% \times 12h)$$

[0093] 其定义为最多到特定时间 t 时溶解曲线下的面积,表示为在相同时间内100%溶解描述的矩形面积的百分数。MDT是溶解速率的量度:MDT越大,释放速率越小。

$$[0094] \quad MDT = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} t_{mid} \times \Delta M}{\sum_{i=1}^{i=n} \Delta M}$$

[0095] 其中 i 是溶解样品号变量, n 是溶解样品号, t_{mid} 是介于取样时间 i 和 $i-1$ 之间的中点的时间,而 ΔM 是介于 i 和 $i-1$ 之间的溶解药物量。

[0096] 实例

[0097] 在以下实例中,使用盐酸曲马多,即外消旋的顺式-(2-(二甲基氨基)-1-(3-甲氧苯基)-环己烷-1-醇, $C_{16}H_{25}NO_2$) HCl, 来形成复合物。在对盐酸曲马多进行的旋光度测试中,线性偏振光中不存在旋转。然而,由于复合是曲马多的阳离子性能与具有硫酸基团的角叉菜胶的相互作用,因此可预料盐酸曲马多的其他对映体可类似地与角叉菜胶复合。

[0098] 实例1:曲马多复合物的制备

[0099] 首先,将1克盐酸曲马多溶解于2ml去离子水中。所得药物溶液具有酸性pH。然后,向药物溶液中加入0.8g的 λ -角叉菜胶(VISCARIN GP-1 09,得自FMC),并使用一套研钵/研杵研磨约5分钟,以形成曲马多复合物糊剂。将该糊剂置于烘箱中于40℃下干燥过夜。然后使用一套研钵/研杵研磨干燥的复合物,随后让其经40目筛网过筛。使用HPLC测定复合物中曲马多的含量。曲马多与角叉菜胶的目标重量比率为1.0/0.8。

[0100] 实例2:曲马多复合物的制备

[0101] 在该实例中重复实例1的复合物制备步骤,不同的是曲马多与角叉菜胶的比率为1.01/1.0。

[0102] 实例3:曲马多复合物的制备

[0103] 在该实例中重复实例1的复合物制备步骤,不同的是曲马多与角叉菜胶的比率为1.01/1.25。

[0104] 实例4:复合与非复合曲马多的释放

[0105] 首先,使表2中所列赋形剂经40目筛网过筛。然后,根据表2中所示组合物,将实例1制备的曲马多复合物或游离曲马多与那些过筛的赋形剂干混在一起。使用9/32英寸模具,在约1公吨压片压力下,将量为600mg的每一份干混材料压成片剂。1公吨压力对应于57Mpa。

[0106] 表2:组合物A和B(重量%)

[0107]

组分	A	B
盐酸曲马多	112.5	
APAP	54.2	54.2
HPMC K4M	15.0	15.0
MCC	17.3	7.3
硬脂酸镁	1.0	1.0
实例1的复合物		22.5

[0108] 曲马多和APAP二者的释放曲线均使用USP I方法在模拟肠液(标准pH 6.8 USP,不含酶)中以50rpm的搅拌速度测定。释放介质中的曲马多和APAP的浓度使用HPLC方法(Waters XTerra RP8,5 μ m,4.6 \times 50mm;流动相为85:15(v/v)的0.5%NaCl水溶液:MeOH)测定。图2示出骨架中的APAP/曲马多组合的释放曲线,在该骨架中曲马多为复合和非复合的。带黑圆数据点的曲线为制剂A的APAP数据,空心圆圈为制剂A的曲马多数据,黑三角形为制剂B的APAP数据,空心三角形为制剂B的曲马多数据。该数据表明,曲马多的释放速率远快于APAP,其T₈₀(定义为释放80%药物的时间)分别为7.3小时和17.7小时。这两种药物之间存在释放持续时间差,T₈₀比率为2.4。对于制剂B(其中曲马多与角叉菜胶复合),释放持续时间差明显降低。T₈₀比率从2.4减小至1.4,p值<0.0001。因此,与角叉菜胶复合延迟了曲马多的释放。参见上述表1。

[0109] 实例5:HPMC的影响

[0110] 该实例重复了实例4中所示的片剂制备步骤和释放方法,不同的是改变了片剂的组成,从而得到宽泛范围的释放持续时间。表3示出所用的片剂的组成。

[0111] 表3:组合物C、D和E:不同的HPMC K4M含量(重量%)

[0112]

组分	C	D	E
实例1的复合物	22.5	22.5	22.5
APAP	54.2	54.2	54.2
HPMC K4M	10.0	5.0	0.0
乳糖	12.3	17.3	22.3
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0

[0113] 图3、图4和图5分别示出制剂C、D和E的释放曲线,这些制剂具有不同量的羟丙基甲基纤维素K4M(HPMC K4M)。黑色圆点为APAP数据,空心圆图为曲马多数据。图6中绘制了APAP的 T_{80} 和曲马多的持续时间比率。黑色圆点为APAP数据,空心圆图为曲马多数据。图6示出,对于含有曲马多复合物的制剂,HPMC含量极大地影响APAP的释放持续时间(HPMC含量增大, T_{80} 增大),但对持续时间比率无显著影响。

[0114] 实例6:复合曲马多的影响

[0115] 表4组合物F(非复合)和G(复合),示出重量%

[0116]

组分	F	G
盐酸曲马多		12.5
APAP	54.2	54.2
HPMC E5	5.0	
HPMC K4M		10.0
乳糖	11.7	22.3
硬脂酸镁	1.0	1.0
实例3的复合物	28.1	

[0117] 制备步骤与上述实例4中所述相同,使用根据表4的制剂F和G。图7a和图7b分别示出组合物F和G中曲马多和APAP的释放曲线。黑色圆点为APAP数据,空心圆圈为曲马多数据。这两种制剂具有相似的APAP T_{80} 曲线,而曲马多释放曲线的差别较大。复合后(制剂F),实现了曲马多和APAP的同步释放,释放持续时间比为1.1。此外,与非复合曲马多0.502的扩散释放指数(n)相比,复合曲马多的扩散释放指数为0.731。n值增大指示曲马多释放变得更接近于零级(恒定速率)递送。

[0118] 实例7:速释材料

[0119] 该实例中重复实例4的相同片剂制备步骤,不同的是制剂为根据表5的速释(IR)材料的制剂。在干混成分前先将其通过40目筛网,以确保混合均匀。使用0.75英寸×0.32英寸囊片模具,在CAVER压片机提供的约1公吨压力(对应于57Mpa)下制备速释片,其中365.2mg组合物被压成IR片剂。每一片IR片剂含有325mg的APAP。片剂表明快速崩解,并在不到15分

钟内有超过95%的APAP溶解于模拟胃液(SGF)中(即,标准pH1.5USP,不含酶,按USP II方法标准步骤完成溶解)。因此,该结果表明,可形成应当快速释放APAP的IR材料。该材料可用作连接到延释组合物的IR层,该延释组合物包含APAP和复合曲马多,如图1A、图1B和图1C所示。作为片剂的外层,其应当类似迅速地崩解并释放药物。在该现有实验中,IR层22不含曲马多,但APAP是仅有的活性镇痛成分。然而,因为IR材料溶解的太快,所以没有理由认为含有曲马多会明显延长释药时间。与ER材料(在数小时内释放APAP和曲马多)相比,含有APAP和曲马多的IR层应当在几分钟内溶解。

[0120] 表5:速释材料的组成

组分	重量%
APAP	89.0
HPMC E5	5.0
羟基乙酸淀粉钠 (PRIMOJEL)	5.0
硬脂酸镁	1.0

[0122] 实例8:HPMC E5对硬度的影响

[0123] 根据表6A给出的配方,使用各种HPMC E5比例制备制剂F-No.01A-03A,以表明HPMC E5对片剂可压性的影响。HPMC E5的含量越高,片剂的硬度越大。因此,向ER层颗粒中加入10mg的HPMC E5可用于制备硬度合适(如,约6KP至12KP)的片剂。

[0124] 表6A:用于表明HPMC E5对可压性的影响的组成。

[0125]

成分 (mg)	F-No.01A	F-No.02A	F-No.03A
盐酸曲马多	56.25	56.25	56.25
APAP	390	390	390
λ -C(GP-109)	70.4	70.4	70.4
HPMC E5	0	5	10
硬脂酸镁	5.2	5.3	5.3
总计	521.85	526.95	531.95
硬度 (KP)	2-5	6-9	7-11

[0126] 实例9:复合骨架片剂的其它实例

[0127] 通过湿法制粒制备骨架片剂。表6B和表6C中给出了各种制剂的详细组成。将盐酸曲马多溶解于60%乙醇溶液中(1:1.5,w/v),并通过将 λ -角叉菜胶缓慢添加到所得的盐酸曲马多溶液中并使用搅拌器在广口容器中混合,来制备复合物。然后,将预混合的APAP/HPMC粉末和该复合物混合,得到均匀的润湿糊剂。用1.0mm目筛网筛分该糊剂,然后在45°C下干燥过夜。使干燥的颗粒经1.0mm目筛网过筛,然后与形成骨架的聚合物和其他赋形剂(包括硬脂酸镁)混合。使用装配有19.5mm \times 8.5mm椭圆形冲头和模座的旋转式压片机将这些颗粒压成每一片大约重600mg的片剂。压力为大约20KN,片剂硬度和厚度分别为大约7-

10KP和3.9mm。所有制剂均在室温下存储于气密容器中,以用于进一步研究。通过加入恰当的赋形剂,该片剂制备方法也可适于制备含有以下实例中的成分的片剂。

[0128] 表6B:制剂F.No.1至F.No.5的组成

[0129]

成分 (mg)	F-No.1	F-No.2	F-No.3	F-No.4	F-No.5
APAP	390	390	390	390	390
盐酸曲马多	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25
λ -C (GP-109)	70.4	70.4	70.4	70.4	70.4
λ -C (GP-209)	0	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	10	10
HPMC E15		0	0	0	0
POLYOX WSR N12K	0	0	0	67.35	33.675
HPMC K4M	67.35	50	50	0	33.675
乳糖	0	27.35	0	0	0
AEROSIL 200	0	0	27.35	0	0
硬脂酸镁	6	6	6	6	6
总重	600	600	600	600	600

[0130] 表6C:制剂F.No.6至F.No.12的组成

成分(mg)	F-No.6	F-No.7	F-No.8	F-No.9	F-No.10	F-No.11	F-No.12
APAP	390	390	390	390	390	390	390
盐酸曲马多	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25	56.25
λ -C (GP-109)	70.4	71		71	71	71	71
λ -C (GP-209)	0	0	71	0	0	0	0
HPMC E5	10	0	0	0	0	0	0
HPMC E15	0	10	10	10	10	10	10
POLYOX WSR N12K	30	30	30	30	30	20	50
HPMC K4M	30	30	30	25	20	20	20
乳糖	7.5	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75	6.75
AEROSIL 200	0	0	0	0	0	0	0
硬脂酸镁	6	6	6	6	6	6	6
总重	600	600	600	595	590	580	610

[0131] 实例10:延释赋形剂

[0132] 可使用亲水性聚合物(诸如聚环氧乙烷(PEO))和羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为赋形剂,以用于释放片剂制剂的改性。该片剂可用上述实例9的方法制备,该方法为本领域的技术人员所了解。一旦接触液体,这些聚合物就应当与水化合并溶胀,从而形成水凝胶层,

该水凝胶层可控制液体进一步渗透到片剂骨架中以及药物从中溶解。因此,通过扩散、溶蚀或这两者的组合可实现药物从此类聚合物骨架中释放。以各种含量的HPMC和PEO以及 λ -角叉菜胶/盐酸曲马多复合物配制ER层骨架片剂,以实现大约10-12小时的释放持续时间,用于一日两次给药,参见表7(包括针对APAP的表7A和针对盐酸曲马多的表7B)。所用的PEO为得自DOW化学公司的POLYOX WSR N12K。对于POLYOX WSR N-12K-NF,其分子量(MW)为大约1,000,000,在25℃下其2%溶液的粘度范围为400-800厘泊。表7列出了得自不同经验方程的每一种骨架片剂制剂的溶解参数。如该表所示,所有制剂的相关系数值(R^2)都足够高(>0.97)以通过Korsmeyer模型来评价药物的溶解行为,并发现“n”和k值随聚合物的类型和浓度而变化。由各种骨架确定的释放指数“n”值,对于APAP在0.43至0.88的范围内变化,对于盐酸曲马多在0.46至0.66的范围内变化,从而指示出扩散和溶蚀机制的联合作用。当单独采用HPMC K4M作为F-No.1中的延释剂时,片剂硬度相对较低(小于3KP),这造成压片困难。然而,向制剂中加入乳糖或AEROSIL 200作为片剂填充剂,能够增补合适的压片性质(F-No.2&3)。

[0133] 表7A:APAP的体外释药和溶解参数

[0134]

	扩散指数 (n)	释放速率常数 (k)	相关系数 (R ²)	MDT (h)	DE%
F-No. 2	0.4301	0.2738	0.9744	4.57	57.57
F-No. 3	0.6156	0.1336	0.9912	5.05	39.41
F-No. 4	0.7933	0.1290	0.9946	5.25	51.85
F-No. 5	0.8655	0.0848	0.9990	5.84	39.34
F-No. 6	0.7739	0.1170	0.9967	5.19	46.29
F-No. 7	0.7549	0.1255	0.9962	5.40	47.92
F-No. 7 (75rpm)	0.6146	0.1994	0.9874	4.82	59.28
F-No. 7 (100rpm)	0.6349	0.2080	0.9861	4.33	64.41
F-No. 8	0.7501	0.1342	0.9966	5.28	49.96
F-No. 9	0.8840	0.0972	0.9972	5.31	46.21
F-No. 10	0.7075	0.1513	0.9968	5.14	52.57
F-No. 10 (pH 1.2)	0.7847	0.1877	0.9907	3.29	69.04
F-No. 10 (pH 4.0)	0.6884	0.1860	0.9890	4.43	63.62
F-No. 10 (DW)	0.7856	0.1755	0.9919	3.97	68.46
F-No. 11	0.6014	0.1994	0.9880	4.92	56.94
F-No. 12	0.6418	0.1534	0.9932	5.12	46.87

[0135] 表7B:盐酸曲马多的体外释药和溶解参数

[0136]

	扩散指数 (<i>n</i>)	释放速率常数 (<i>k</i>)	相关系数 (<i>R</i> ²)	MDT (h)	DE%
F-No. 2	0.4662	0.2869	0.9993	3.59	61.86
F-No. 3	0.5823	0.2247	0.9983	4.33	60.04
F-No. 4	0.5986	0.2133	0.9966	4.18	59.65
F-No. 5	0.6325	0.1822	0.9909	4.90	54.59
F-No. 6	0.5694	0.2075	0.9977	4.33	54.91
F-No. 7	0.6076	0.2171	0.9995	4.28	60.87
F-No. 7 (75rpm)	0.5070	0.2757	0.9974	3.43	64.18
F-No. 7 (100rpm)	0.5123	0.2909	0.9952	3.21	68.24
F-No. 8	0.5814	0.2217	0.9965	4.16	59.63
F-No. 9	0.6601	0.1964	0.9957	4.22	60.47
F-No. 10	0.5677	0.2415	0.9984	3.99	63.09
F-No. 10 (pH 1.2)	0.6394	0.2919	0.9949	2.50	77.70
F-No. 10 (pH 4.0)	0.5822	0.2793	0.9944	3.39	74.35
F-No. 10 (DW)	0.6548	0.2474	0.9816	3.31	74.38
F-No. 11	0.4969	0.2817	0.9986	3.58	64.51
F-No. 12	0.5283	0.2321	0.9994	4.03	56.30

[0137] 当单独采用HPMC K4M作为F-No.1中的延释剂时,片剂硬度相对较低,这造成压片困难。然而,向制剂中加入乳糖或AEROSIL 200作为片剂填充剂,能够增补合适的压片性质(F-No.2&3)。也测试了将PEO单独用作延释剂、以及将HPMC K4M和PEO联合用作延释剂的作用(F-No.4&5)。在pH 6.8的缓冲溶液(模拟肠液,不含酶)中,以50rpm的搅拌速度完成溶解。图8和图9示出随时间变化的F-No.2-5的溶解百分数。

[0138] 假定不同骨架片剂制剂(F-No.2-5)的IR层内容物为(a) APAP和(b) 盐酸曲马多,它们在pH 6.8缓冲液中于50rpm的搅拌速度下的模拟释放曲线在图10和图11中示出(与图8和图9相比,其为假定不具有IR层的数据)。数据以平均值±标准偏差(*n*=3)表示。菱形数据点表示F-No.2数据。圆形数据点表示F-No.3数据。三角形数据点表示F-No.4数据。正方形数据点表示F-No.5数据。如上述实例4所示,可形成应当快速释放APAP的IR材料,以快速提高释放的活性成分的量。相似地,也形成了快速释放APAP和曲马多的IR材料。现已证实,如果使用IR材料层来形成具有ER材料层的双层结构,则通过假定APAP和曲马多的释放时间可忽略不计,那么APAP和曲马多的释放可近似一致。图1B和图1C的结构应相似地从IR层快速释放药物。图10和图11示出假定片剂具有图8和图9那些组合物的ER层、以及与ER材料相连的IR层且任一层作为外层或作为双层结构的一层的模拟释放曲线。累积释放百分数计算的是整体(如双层)片剂中APAP(和曲马多)释放总量的百分比。图10和图11表明,对于制剂而言,IR/ER(如双层)片剂中APAP的累积释放百分数与曲马多的累积释放百分数非常接近。因此,通过复合可获得APAP和盐酸曲马多的协同延释。

[0139] 该结果也表明,联合使用PEO和HPMC K4M作为延释剂(F-No.5)示出上述骨架当中

的最小DE%和最大MDT,从而指示出更高的药物延释能力。

[0140] PEO的用途

[0141] 制剂F-No.5和F-No.6表明,使用HPMC K4M和PEO的优点是获得较小的DE%和较大的MDT。(F-No.6)含有比率为1:1的HPMC K4M和PEO。图12示出APAP和盐酸曲马多的累积释放曲线的对比。图13示出F-No.6的具有IR外层和ER芯的双层片剂的模拟释放曲线,其由图12的数据计算得出。在图12和图13中,菱形数据点表示APAP数据。正方形数据点表示曲马多数据。图12中APAP和盐酸曲马多的释放显然符合Korsmeyer模型(相关性 R^2 分别等于0.9967和0.9977)。从释放指数(对于APAP和盐酸曲马多, n 分别为0.7739和0.5694)看,释放机制似乎为不规则传送(非Fickian)。数据示出适合延释的基本上恒定的释放速率。能够得到恒定的释放速率的延释剂型很可能反映了药物扩散和聚合物溶蚀二者的总和。因为放入溶解介质后,在骨架中溶胀和溶蚀两者同时发生,从而得到基本上恒定的释放。在此类情况下,由于溶胀增加的扩散路径长度被骨架的连续溶蚀所抵消,恒定释放得以发生。

[0142] 不同等级的 λ -角叉菜胶

[0143] 图14示出APAP的累积释放量曲线,图15示出延释制剂F-No.7和F-No.8中盐酸曲马多对于时间的累积量曲线,这两种制剂含有不同等级的 λ -角叉菜胶。菱形数据点表示F-No.7数据。正方形数据点表示F-No.8数据。未观察到含有不同等级的 λ -角叉菜胶(VISCARIN[®]GP-109和VISCARIN[®]GP-209)的骨架之间存在药物释放速率的显著差异,从而指示出它们与盐酸曲马多的复合能力几乎没有差别。图16和图17示出分别根据图14和图15的数据计算的模拟双层片剂的累积药物释放。同样,盐酸曲马多的释放曲线与APAP的非常接近,从而表明具有制剂F-No.7和F-No.8延释芯的双层剂型可产生两种药物的协同延释。

[0144] HPMC K4M的影响

[0145] 通过固定PEO的量(30mg)同时改变HPMC K4M所占比例,将F-No.7、F-No.9和F-No.10配制为ER材料,来研究延释剂对释药曲线的影响。所有制剂均表现出超过10-12小时的释放。图18示出APAP的累积释放量曲线,图19示出延释制剂F-No.7、F-No.9和F-No.10中盐酸曲马多对于时间的累积量曲线。图20和图21示出分别根据图18和图19的数据计算的模拟双层片剂的累积药物释放。菱形数据点表示F-No.7数据。正方形数据点表示F-No.9数据。三角形数据点表示F-No.10数据。该结果表明,增加HPMC K4M含量略微延迟了药物释放。同样,盐酸曲马多的释放曲线与APAP的非常接近,从而表明具有制剂F-No.7、F-No.9和F-No.10延释芯的双层剂型可产生两种药物的协同延释。

[0146] PEO的影响

[0147] 通过固定HPMC K4M的量(20mg)同时改变PEO所占比例,将F-No.10、F-No.11和F-No.12配制为ER材料,来研究延释剂对释药曲线的影响。所有制剂均表现出超过10-12小时的释放。图22示出APAP的累积释放量曲线,图23示出延释制剂F-No.10、F-No.11和F-No.12中盐酸曲马多相对于时间的累积量曲线。图24和图25示出分别根据图22和图23的数据计算的模拟双层片剂的累积药物释放。菱形数据点表示F-No.11数据。正方形数据点表示F-No.10数据。三角形数据点表示F-No.12数据。该结果表明,增加PEO含量略微延迟了药物释放。同样,盐酸曲马多的累积释放曲线与APAP的非常接近,从而表明具有制剂F-No.10、F-No.11和F-No.12延释芯的双层剂型可产生两种药物的协同延释。

[0148] pH的影响

[0149] 为研究溶解流体的pH对药物从亲水性骨架释放的速率的影响,用pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8的缓冲液和蒸馏水研究制剂F-No.10在50rpm时的溶解速率。图26和27分别示出APAP和盐酸曲马多的数据。菱形数据点表示pH 1.2数据。正方形数据点表示4.0数据。三角形数据点表示pH 6.8数据。圆形数据点表示蒸馏水(DW)数据。对于制剂F-No.10, APAP和盐酸曲马多两者的释放速率在酸性pH下均较快,这与酸性条件下其MDT值较低而DE%值较高是一致的。该结果可以归因于酸性介质中凝胶层在片剂芯周围形成前,骨架片剂的表面溶蚀或崩解作用,从而导致药物更快释放。pH 6.8曲线比其他曲线更慢。所有ER样品在第一小时内的释放均较慢,从而指示出片剂经过胃时,此类制剂只会释放一小部分药物。图28和图29示出不同pH的缓冲液和蒸馏水中模拟双层片剂的累积药物释放,分别根据图26和图27的数据计算。同样,该结果表明可配制APAP和曲马多协同释放的剂型。

[0150] 搅拌速度(rpm)的影响

[0151] 以50rpm、75rpm和100rpm的搅拌速度进行溶解,研究由制剂F-No.7制备的示例性ER材料。图30和图31分别示出APAP和盐酸曲马多的数据。菱形数据点表示50rpm数据。正方形数据点表示75rpm数据。三角形数据点表示100rpm数据。在较高的每分钟转数下,药物从骨架释放的总体速率显著较高,这是由F-No.7在100rpm时比在50rpm时具有更小的MDT(APAP为4.33h, 盐酸曲马多为3.21h)和更高的DE%(APAP为64.41%, 盐酸曲马多为68.24%)所确定,其在50rpm时APAP的MDT为5.40h而盐酸曲马多的为4.28h, APAP的DE%为47.92%而盐酸曲马多的为60.87%。通常,亲水性聚合物与液体接触时可产生水凝胶层;药物溶解表现为扩散和溶蚀的组合,其中药物扩散占主导。然而,较高的每分钟转数将比聚合物水合作用导致更多的骨架溶蚀,进而促进更多药物扩散和溶解。图32和图33示出分别根据图30和图31的数据计算的模拟双层片剂的累积药物释放。同样,该结果表明可配制APAP和曲马多协同释放的剂型。

[0152] 双层片剂的体外延释

[0153] 根据上述结果,按照表8中所示制剂F-No.13的组成来制备具有IR层以及压制的盐酸曲马多复合物和APAP层的双层片剂,采用的方法为实例9的方法,以形成ER层并在其上沉积IR层。在将IR压片材料和ER压片材料同时进料到双层压片机的时候,通过使用双层压片机将IR层和ER层压在一起来完成该压片操作。用于压制材料以形成双层或多层片剂的很多压片机是已知的,并常用于制备片剂。本领域的技术人员可使用典型的压片机(如Carver压片机)制备本发明的双层片剂。制剂F-No.13的片剂在中试38kg批次中制备。表8也示出紧邻ER材料层的IR层的组成。如表8所示,具有IR层和ER层的片芯上也提供任选的包衣。

[0154] 表8

成分(mg)	F-No. 13
IR 层	
APAP	260
盐酸曲马多	17
粉状纤维素	20.30
预胶化淀粉	5.05
羟基乙酸淀粉钠	5.05
玉米淀粉	20.30
硬脂酸镁	1.65
IR 层总重	329.35
ER 层	
APAP	390
盐酸曲马多	58
λ -C (GP-109)	72.5
HPMC E15	10
POPYOX WSR N12K	30
HPMC K4M	30
硬脂酸镁	5.96
ER 层总重	596.46
包衣层	
OPADRY	25
卡洛巴蜡	0.04
包衣层总重	25.04
片剂总重	950.85

[0155]

[0156] 表9示出用于制备制剂F-No.13双层片剂的三个中试批次的实际制备数据。用于三个中试制备批次的制剂产生符合验收标准并表示一类长效耐用产品的片剂。在将表中所示相应层其他成分混合时加入水和/或乙醇。然后压制混合后的材料以形成相应层。在干燥片剂的干燥过程中移除水和乙醇。这些片剂也与实验室级下和制剂开发阶段评估的片剂性能相匹配。

[0157] 表9:用于三个制备批次的实际量

[0158]

成分	单位制 剂 (mg/片)	批量	实际批量		
			批号 001	批号 002	批号 003
速释层					
APAP	260.0	31kg 200g	31kg 200g	31kg 200g	31kg 200g
盐酸曲马多	17.0	2kg 040g	2kg 040.1g	2kg 040.1g	2kg 040.4g
粉状纤维素	20.3	2kg 436g	2kg 436g	2kg 436g	2kg 436g
羟基乙酸淀粉钠	5.05	606g	606.03g	606.02g	606.02g
预胶化玉米淀粉	5.05	606g	606.04g	606.05g	606g
玉米淀粉	20.3	2kg 436g	2kg 436g	2kg 436.1g	2kg 436.1g
硬脂酸镁	1.65	198g	198.04g	198.03g	198.01g
纯化水*	-	30kg 754g	30kg 754g	30kg 754g	30kg 754g
IR 重量			329.4 毫克/片	39.5 千克/批	

[0159] *水分在干燥过程中被移除,并且不在成品中出现。

[0160]

成分	单位制剂 (毫克/片)	批量	实际批量		
			批号 001	批号 002	批号 003
延释层					
APAP	390.0	46kg 800g	46kg 800g	46kg 800g	46kg 800g
盐酸曲马多	58.0	6kg 960g	6kg 960g	6kg 960g	6kg 960g
羟丙甲纤维素 2910, 15mPas (HPMC E15)	10.0	1kg 200g	1kg 200.14g	1kg 200.1g	1kg 200.10g
λ-角叉菜胶 (VISCARIN 109)	72.5	8kg 700g	8kg 700g	8kg 700.1g	8kg 700.2g
羟丙甲纤维素 2208, 2903mPas (HPMC K4M)	30.0	3kg 600g	3kg 600g	3kg 600g	3kg 600g
聚环氧乙烷 (POLYOX WSR N12K)	30.0	3kg 600g	3kg 600.1g	3kg 600.1g	3kg 600.1g
硬脂酸镁	5.96	15.2g	715.2g	715.2g	715.2g
纯化水*	-	2kg 880g	2kg 880g	2kg 880g	2kg 880g
无水乙醇**	-	4kg 320g	4kg 320g	4kg 320g	4kg 320.3g
ER 重量			596.5 毫克/片	71.6 千克/批; ER+IR=111.1 千克/ 批	

[0161] *水分在制粒过程中被移除,并且不在成品中出现。

[0162] **乙醇在制粒过程中被移除,并且不在成品中出现。

[0163]

成分	单位制剂 (毫克/片)	批量	实际批量		
			批号 001	批号 002	批号 003
包衣层					
OPADRY 黄 YS-1-6370-G ***	25.0	3kg 600g	3kg 600g	3kg 600g	3kg 600g
卡洛巴蜡	0.041	4.92g	4.92g	4.92g	4.92g
纯化水****	-	25kg 168g	25kg 168g	25kg 168g	25kg 168g

[0164] ***由于包衣过程会出现损失,所以对数值进行了调整。该批次所需实际量包括20%的允许过量(3kg---->3.6kg)。

[0165] ****水分在包衣过程中被移除,并且不在成品中出现。

[0166] 使用流化床制粒制备方法制备IR层,并且使用高剪切混合机制粒法制备ER层,进行干燥、筛分和混合步骤及随后的压片。最后对压片进行膜包衣。制备过程中使用的主要设备概述如下:制粒:高剪切混合制粒机,流化床制粒机;干燥:流化床制粒机;研磨:振动筛;混合:V形混合器;压片机:TMI双层压片机;包衣:高效包衣机。图35示出片剂的制备工艺流程图。

[0167] 在制备IR颗粒时,首先制备粘结剂溶液。将IR材料(APAP、盐酸曲马多、粉状纤维素、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠)转移到流化床制粒机中并预混合。将所需量的粘结剂溶液喷涂到材料上,使用流化床制粒机形成材料颗粒。颗粒干燥后与硬脂酸镁一起通过筛分研磨机,以实现期望的粒度。使用V形混合器混合所得IR颗粒。在制备ER颗粒时,将盐酸曲马多溶解于60%乙醇溶液中,添加 λ -角叉菜胶形成复合物。在SuperMixer制粒机中预混合APAP与HPMC E15。使用高剪切混合机将曲马多复合物糊剂和APAP/HPMC E15一起制粒。将润湿颗粒通过筛分机,以实现期望的粒度。在流化床干燥机中干燥颗粒。将干燥颗粒连同其他试剂(HPMC K4M、POLYOX)以及硬脂酸镁一起通过筛分机,然后混合形成ER共混物。使用合适的双层压片机(如TMI双层压片机或等同设备)和压印片剂模具(49组上模和下模),以约925.8mg的重量将IR共混物和ER共混物压为片剂。制备了三批次(批)片剂。用于制备片剂的模具中冲头的尺寸特征为:长度19.05mm、宽度7.62mm、曲线半径5.5mm。在纯化水中混合适量OPADRY黄YS-1-6370-G,制备包衣流体(液体)。将待包衣片剂(片芯)装入包衣锅。在包衣锅中加热片芯,并使用合适的包衣机(如高效包衣机或等同设备)用包衣流体包衣。喷涂结束后,保持包衣锅旋转,以确保片剂干燥。将卡洛巴蜡在整个旋转片剂床上喷洒。包衣流体可能是所有成分充分溶解于溶剂中的溶液,或其可含有一些分散在流体中的粒状成分。包衣流体为本领域所熟知,并且本领域的技术人员将了解到,根据本文所公开的实例可使用何种替代品。

[0168] 片剂制备过程中使用的主要设备概述如下:

[0169] 1. 制粒:高剪切混合制粒机(Supermixer:30kg)

[0170] 流化床制粒机(Glatt WSG 30:30kg)

[0171] 2. 干燥:流化床制粒机(Glatt WSG 30:30kg)

- [0172] 3. 研磨: 振动筛
 [0173] 4. 混合: V形混合器 (100L)
 [0174] 5. 压片机: TMI压片机
 [0175] 6. 包衣: 包衣锅 (30kg)

[0176] 表10示出用于制备批次001、002和003中片剂的上述设备的参数。在干燥过程中, 片剂被干燥到目标干燥后水分重量百分数 (MaFD) 为1重量%至3重量%。本领域的技术人员将了解到, 如何在表10的参数条件下使用上述设备制备片剂。在表10中, “设置” 参数值用于每一批次, 并且可能略有不同 (如表中所示)。

[0177] 表10: 设备的工艺参数

[0178]	工艺	主要设备	工艺参数				
			项目	设置	实际		
					批次 001	批次 002	批次 003

高剪切制粒	预混合	Super-mixer	叶轮速度 时间	472rpm 5min	472rpm 5min	472rpm 5min	472rpm 5min
	制粒		叶轮速度 混合时间 安培端值	472rpm 35s 13.7A	472rpm 35s 13.7A	472rpm 35s 13.8A	472rpm 35s 13.8A
			乙醇溶液 添加量	N/A ml	N/A ml	N/A ml	N/A ml
干燥		Glatt WSG 30	入口气流 (CFM) 入口温度 (60℃) 出口温度 振摇间隔 振摇持续时间 干燥结束 耗时	1500-2000 55-65℃ (60℃) 40-50℃ 1min 10s MafD: 1.0% 至 3.0%	60℃ 47℃	60℃ 47℃	60℃ 47℃
研磨		Fitz-mi II	速度 筛孔尺寸	中 1.5mm	中 1.5mm	中 1.5mm	中 1.5mm
终混		V 型混合 器	混合时间 混合速度	时间 15min 14rpm	时间 15min 14rpm	时间 15min 14rpm	时间 15min 14rpm
压片		TMI 压片机	机器速度	32rpm	32rpm	32rpm	32rpm

[0179]

		1号或 2号	工位数	49 工位	49 工位	49 工位	49 工位	
			冲头尺寸	19.05/7.62 mm	相同	相同	相同	
			片剂重量	925.81mg± 5%	相同	相同	相同	
							相同	
[0180]	膜包衣	预热	包衣锅	入口温度	70-80℃ (75℃)	80℃	80℃	80℃
				出口温度	40-50℃ (45℃)	50℃	50℃	50℃
				时间	20-30min	20min	20min	20min
		包衣		旋转速度	4-6rpm	5rpm	5rpm	5rpm
				入口温度	70-80℃ (75℃)	80℃	80℃	80℃
				出口温度	40-50℃ (45℃)	50℃	50℃	50℃
				喷枪数	2 ea			
				喷嘴直径	1.0mm			
				距离	15-20cm			
				喷涂速率	160-200g/min	180g/min	180g/min	180g/min
				喷涂压力	4巴	4巴	4巴	4巴
			时间	80-130min	141min	146min	148min	

[0181] 表11示出用于批次001、002和003的延释片剂的速度释(IR)颗粒基于筛目的粒度分布。

[0182] 表11: IR颗粒的粒度分布(重量%)

[0183]

	筛目	批次 001	批次 002	批次 003
粒度分布 (重量%)	#18	2.21	0.42	0.18
	#20	0.97	0.41	0.60
	#35	12.57	4.57	6.36
	#60	47.07	45.85	30.43
	#100	15.97	23.57	24.38
	#140	7.43	2.54	12.83
	#200	9.91	12.25	9.85
	盘	3.86	10.41	15.38

[0184] 最终片剂的重量为约951毫克/片。制备的片剂重量为约114千克/批。

[0185] 在上述F-No.13片剂中,IR层为约3.14mm厚,ER层为约3.82mm厚,总厚度为6.96mm。在上述条件下,素片的硬度平均值为 8.5 ± 1 KP,脆碎度小于1% (0.23%)。图34示出F-No.13(包衣片)的溶解曲线。菱形数据点表示APAP数据。正方形数据点表示曲马多数据。所有测定点(n=6)的相对标准偏差(CV)值小于7%。从第一小时至第十二小时,APAP的累积释放重量百分数与曲马多的非常接近(相差不到10%)。从第二小时至第八小时,相差不到5%。结果表明所制备的多层剂型可提供APAP和曲马多的协同释放。在本实施例中,曲马多和APAP的释放速率非常接近。APAP对曲马多的 T_{60} 、 T_{70} 、 T_{80} 、 T_{90} 比率小于2,事实上小于1.5并且基本接近1。从释放速率实验结果显而易见的是,在双层片剂中,IR层将(在数分钟内,如15分钟)崩解并快速释放药物。与ER层8小时或更长的释放时间相比,IR层的药物释放时间极短。因此,可以合理地假定双层片剂中ER层的药物释放速率与体外溶解测试(其中仅测试了ER层)中ER层的药物释放速率相似。因为F-No.13的ER层与F-No.7的几乎相同,ER层中APAP的释放指数n将为约0.75,曲马多的为约0.6。

[0186] 已经发现的是,将曲马多与阴离子聚合物(优选角叉菜胶)复合形成片剂中的延释层可提供非Fickian和/或Case II溶蚀控释,因此能够进行与APAP的协同释放。为比较不同片剂的性能,优选地使用USP II(桨法)仪器,通过体外试验,以下列方法测定MDT、 T_{80} 以及Korsmeyer方程中的释放指数n。桨叶距容器内底面25mm。溶解介质为根据USP方法(USP SIF,不含酶)制备的pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液,在50rpm/900ml、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下完成溶解。每隔一定时间采集溶解介质样品,以0.45 μ 膜滤器过滤,释放介质中盐酸曲马多和APAP的浓度均由HPLC测定,使用含水缓冲液/甲醇溶液作为流动相。流动相(pH 2.7缓冲液:甲醇=73:27)通过0.45微米Millipore滤器(HAWP04700)或等同设备过滤,并通过喷氦脱气。溶解标准品(100%)37.5/325mg通过如下方式制备:精密称量36.11/纯mg($\pm 1\%$)对乙酰氨基酚,加入50ml容量瓶,倒入10.0ml盐酸曲马多储备液,用pH 6.8磷酸盐缓冲液溶解并稀释到容量瓶体积。盐酸曲马多储备液通过如下方式制备:称量41.66/纯mg($\pm 1\%$)盐酸曲马多,加入100ml容量瓶,用pH 6.8磷酸盐缓冲液溶解并稀释到容量瓶体积。HPLC色谱柱为SUPELCO LC-8-DB 150 \times 4.6mm;5 μ m。注射体积为10 μ l,流速为2.5ml/min,运行时间为16分钟;APAP保留时间:大约1.2min;盐酸曲马多保留时间:大约4.0min。检测器为Waters 490可编程紫外检测器或等同设备(APAP 280nm-1.0AUFS;盐酸曲马多215nm-0.5AUFS)。柱温为约35 $^\circ\text{C}$ 。USP

II方法为标准方法。本领域技术人员可参考药典了解USP II方法。

[0187] 样品中药物标示量(记为La)的百分数可通过下式计算

$$A_{sam} \times C_{std}$$

[0188] 溶解 La % = $\frac{A_{sam} \times C_{std}}{A_{std} \times C_{t100}} \times 100$

$$A_{std} \times C_{t100}$$

[0189] 其中 A_{sam} =用于样品的盐酸曲马多或对乙酰氨基酚的峰面积,

[0190] A_{std} =用于标准品的盐酸曲马多或对乙酰氨基酚的峰面积,

[0191] C_{std} =标准品浓度,以mg/ml表示,

[0192] C_{t100} =理论100%浓度,以mg/ml表示,

[0193] La=盐酸曲马多或APAP的标示量。

[0194] 在本发明中,就ER层而言,可得到Korsmeyer方程中曲马多的释放指数n约大于0.45、甚至大于0.7、以及甚至大于0.85。优选地,APAP的释放指数n为约0.46至1、更优选地为约0.6至0.9、更优选地为约0.6至0.8。优选地,曲马多的释放指数n为约0.46至0.7、更优选地为约0.5至0.7、更优选地为0.5至0.65。

[0195] 也可实现双层片剂中APAP对曲马多的 T_{80} 比值接近1。优选地, T_{80} 比率为约小于2、优选地为约小于1.5、还更优选地为约介于1.5和1之间。更优选的是 T_{80} 比率为介于0.9和1.1之间。还优选的是 T_{80} 为约8至12小时、更优选地为约10至12小时。表12示出F-No.13的 T_{80} 数据。

[0196] 表12:F-No.13片剂的 T_{80} 数据

[0197]

时间	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
T_{80}	1.096	1.009	1.007	0.997	0.995	0.998	1.002	1.010	1.021	1.032	1.042	1.047

[0198] 双层片剂的体内延释

[0199] 比较了韩国健康男性志愿者对延释片(根据表9中所述中试制剂制备)和品牌制剂曲马多/APAP组合(ULTRACET)的相对生物利用率和其他药动学性质。ULTRACET片剂含有37.5mg的盐酸曲马多和325mg的APAP。此类ULTRACET片剂可商购获得。片剂中的非活性成分为粉状纤维素、预胶化玉米淀粉、羟基乙酸淀粉钠、淀粉、纯化水、硬脂酸镁、OPADRY® Light Yellow以及卡洛巴蜡。ULTRACET片剂的标签描述和用途可见于如USFDA NDA No.021123(该标签于2004年4月16日获得批准,OMP 2003)中描述该片剂及其用途的标签,其以引用方式全文并入本文。

[0200] 在禁食条件下,对韩国健康男性志愿者进行了多剂量、双处理、两周期、两顺序随机交叉研究,下表13所示研究周期之间的洗脱期为4天。

[0201] 表13

[0202]

顺序	人数N	第一周期(4天)	第二周期(4天)
顺序1(AB)	6	ULTRACET(A)	ER片剂(B)
顺序2(BA)	6	ER片剂(B)	ULTRACET(A)

[0203] 筛选后,在给药顺序的起点,按照第一周期对每一个人给予选定药物4天,接下来4

天洗脱期不给药,然后按照第二周期给药4天。给药后4天对个体进行随访,记录个体的血样数据。在顺序给药期间,按照表13分别口服市售ULTRACET片剂(表13中标为A)和ER片剂(表13中标为B)14次(间隔6小时)和7次(间隔12小时)。给药后根据预设时间间隔采集血样。

[0204] 使用表13的数据测定片剂中药物的生物利用率。如本文所用,术语“生物利用率”是指从药品中吸收活性成分或活性部分并在作用位点处起效的速率和程度。速率和程度通过药动学参数,诸如药物的血液或血浆峰浓度(C_{max})和血液或血浆药物浓度-时间曲线下的面积(AUC)确定。

[0205] 在药动学中,术语“AUC”是指曲线下的面积,其通过绘制受试者体内的有益药剂血清浓度相对于时间的曲线而获得,如从给药开始的时间到给药开始后的时间“t”进行测定。对于稳态给药,AUC_{ss}是采取持久定期给药的给药周期时的曲线下的面积。通过分析患者血清样品可获得AUC。

[0206] 如本文所用,术语“ C_{max} ”是指药物的血液或血浆峰浓度。时间“ t_{max} ”是指达到药物的血液或血浆峰浓度的时间。术语“ $t_{1/2}$ ”是半衰期,并且是指药物血药浓度衰减一半所耗费的时间。

[0207] 血浆APAP/曲马多浓度采用经过验证的LC/MS/MS方法测定。生成了每一位志愿者的血药浓度-时间曲线,其中给药后第一天的主要参数(C_{max} 、 T_{max} 、AUC_{0-12hr})和稳态阶段的次要参数($C_{max(ss)}$ 、 $T_{max(ss)}$ 、AUC_{0-12h,ss}}和 $t_{1/2}$)用WINNONLIN[®]5.2.1(Pharsight Co,CA,USA)通过非房室模型分析而测定。例如,生物等效性由韩国和美国食品药品监督管理局制定的法规要求定义(生物等效性验收范围0.80-1.25)。要与市售ULTRACET片剂达到生物等效性,在 $\alpha=0.05$ 时,新型ER片剂对相同剂量强度ULTRACET片剂的稳态平均 C_{max} 的比率的90%置信区间(CI)需要在80%至125%内(即0.8至1.25);而新型ER片剂对市售ULTRACET片剂的平均AUC_{ss}的比率的90%置信区间(CI)需要在80%至125%内。

[0208] 共有12名志愿者完成了该研究。志愿者的平均年龄为 24.4 ± 5.2 岁,平均体重为 65.1 ± 6.0 kg。下面的表14和表15示出市售ULTRACET片剂和本发明的ER片剂给药之后曲马多的药动学参数平均值(+标准偏差)。

[0209] 表14:曲马多的药动学参数

[0210]

参数	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	平均值	标准偏差	变异系数 (%)	平均值	标准偏差	变异系数 (%)
T_{max} (h)	1.0 [1.0 – 3.5] ¹⁾			4.0 [2.0 – 6.0] ¹⁾		
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	206.13	29.06	14.1	179.30	28.88	16.1
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	1380.1	207.6	15.0	1501.0	307.9	20.5
$T_{max,ss}$ (h)	1.0 [0.5 – 2.0] ¹⁾			3.0 [1.0 – 4.0] ¹⁾		
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	351.81	55.86	15.9	305.64	53.21	17.4
$AUC_{0-12h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	2789.0	507.7	18.2	2638.7	469.1	17.8
$t_{1/2}$ (h)	7.08	1.94	27.4	7.01	0.96	13.7

[0211] ¹⁾中值[最小值-最大值][0212] 表15:曲马多的 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-12h,ss}$ 比较

[0213]

参数	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	几何平均数差值 (90% CI)	几何平均数比率 ³⁾ (90% CI)
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	351.81 ± 55.86 ¹⁾	305.64 ± 53.21 ¹⁾	-0.144 (-0.227 – -0.061)	0.87 (0.80 – 0.94)
	5.85 ± 0.15 ²⁾	5.71 ± 0.18 ²⁾		
$AUC_{0-12h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	2789.0 ± 507.7 ¹⁾	2638.7 ± 469.1 ¹⁾	-0.054 (-0.094 – -0.014)	0.95 (0.91 – 0.99)
	7.92 ± 0.18 ²⁾	7.86 ± 0.17 ²⁾		

[0214] ¹⁾算术平均数±标准偏差;[0215] ²⁾对数变换几何平均数±标准偏差;[0216] ³⁾ER对ULTRACET的几何平均数比率。算术值由实际个体数据获得。然而,生物等效性由90%置信区间的几何平均数差值确定,因此从算术平均数转换出几何平均数。

[0217] 图36部分示出多次口服ULTRACET片剂和本发明的ER片剂后曲马多的平均血药浓度-时间曲线。图中误差线表示标准偏差。带实心圆数据点的曲线表示ER数据,示出约每12小时出现的峰值。带空心圆圈数据点的曲线表示ULTRACET数据,示出约每6小时出现的峰值。

[0218] 下面的表16和表17示出市售ULTRACET片剂和本发明的ER片剂给药之后APAP的药动学参数平均值(+标准偏差)。

[0219] 表16: APAP的药动学参数

[0220]

参数	ULTRACET (N=12)			ER (N=12)		
	平均值	标准偏差	变异系数(%)	平均值	标准偏差	变异系数(%)
T_{max} (h)	0.5 [0.5 - 1.5] ¹⁾			0.5 [0.5 - 2.0] ¹⁾		
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	7388.1	2022.7	27.4	6574.8	1100.4	16.7
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	33780.6	6262.5	18.5	35294.3	7222.9	20.5
$T_{max,ss}$ (h)	0.5 [0.5 - 1.5] ¹⁾			0.5 [0.5 - 2.0] ¹⁾		
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	8180.8	2025.1	24.8	6853.9	1290.0	18.8
$AUC_{0-12h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	42635.0	8711.2	20.4	40394.3	10127.7	25.1
$t_{1/2}$ (h)	5.21	1.01	19.4	6.67	2.37	35.5

[0221] ¹⁾中值[最小值-最大值][0222] 表17: APAP的 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-12h,ss}$ 比较

[0223]

参数	ULTRACET (N=12)	ER (N=12)	几何平均数差值 (90% CI)	几何平均数比率 ³⁾ (90% CI)
$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/L}$)	8180.8 ± 2025.1 ¹⁾	6853.9 ± 1290.0 ¹⁾	-0.164	0.85
	8.98 ± 0.26 ²⁾	8.82 ± 0.19 ²⁾	(-0.270 - -0.059)	(0.76 - 0.94)
$AUC_{0-12h,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	42635.0 ± 8711.2 ¹⁾	40394.3 ± 10127.7 ¹⁾	-0.065 (-0.119 - -0.011)	0.94
	10.64 ± 0.23 ²⁾	10.57 ± 0.28 ²⁾		(0.89 - 0.99)

[0224] ¹⁾算术平均数±标准偏差;[0225] ²⁾对数变换几何平均数±标准偏差;[0226] ³⁾ER对ULTRACET的几何平均数比率。

[0227] 图37部分示出多次口服ULTRACET片剂和本发明的ER片剂后APAP的平均血药浓度-时间曲线。图中误差线表示标准偏差。带实心圆数据点的曲线表示ER数据,示出约每12小时出现的峰值。带空心圆圈数据点的曲线表示ULTRACET数据,示出约每6小时出现的峰值。

[0228] 上述体内研究的方差数据(包括图36和图37的数据)分析表明,制剂、周期或顺序对所研究的药动学参数无明显影响。 $C_{max,ss}$ 和 $AUC_{0-12h(ss)}$ 值的处理比率的90%置信区间对于曲马多为0.87和0.95,对于APAP为0.85和0.94。所有数据均在0.80至1.25的标准生物等效性验收范围内。在对所选群体的健康志愿者进行的这项体内研究中,市售ULTRACET片剂和新型延释制剂的 $C_{max,ss}$ 和 $AUC_{0-12h,ss}$ 不具有统计学上的显著差异,可见它们具有生物等效性。

此外,两种制剂的耐受性均良好。该研究中无不良事件记录。因此,据显示本发明的新型ER制剂与市售ULTRACET片剂具有体内生物等效性,因此可以以市售ULTRACET片剂的相同生物等效方式,为人类疼痛治疗提供有效疗效。

[0229] 除非另外指明,否则本发明的实施将使用本领域技术人员在药品开发中使用的常规方法。已对本发明的实施例进行了具体描述。实施例旨在举例说明本发明的所有方面,而非对本发明进行限制。应当理解,在不脱离本发明范围的前提下,本领域技术人员可应用本文所公开方案的不同部分和组分的各种组合与排列。也可以想到,制剂中可包含其他生物活性剂和其他赋形剂。在描述某种物质中包含某些成分的情况下,还可以想到也可制备基本上由这些成分组成的物质。

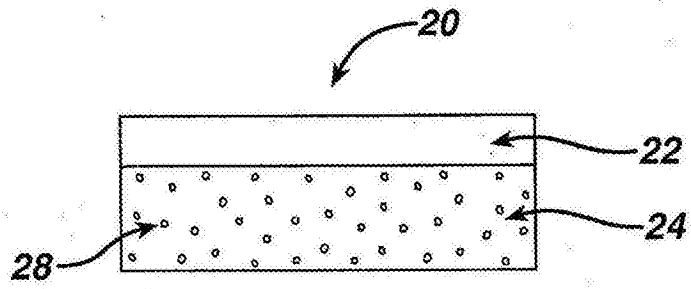


图1A

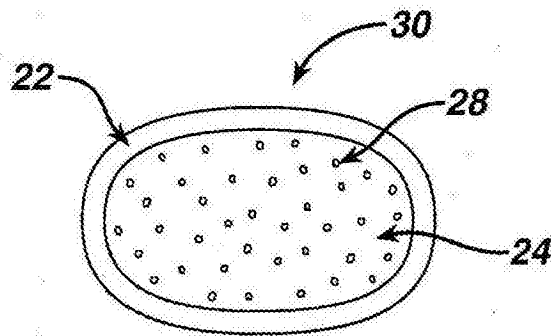


图1B

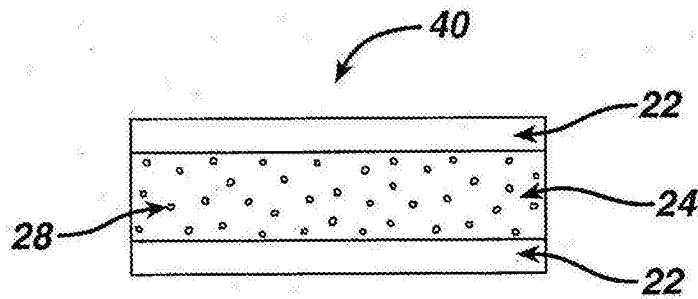


图1C

含有曲马多复合物和不含曲马多复合物的骨架
中对乙酰氨基酚/曲马多组合物的释放曲线

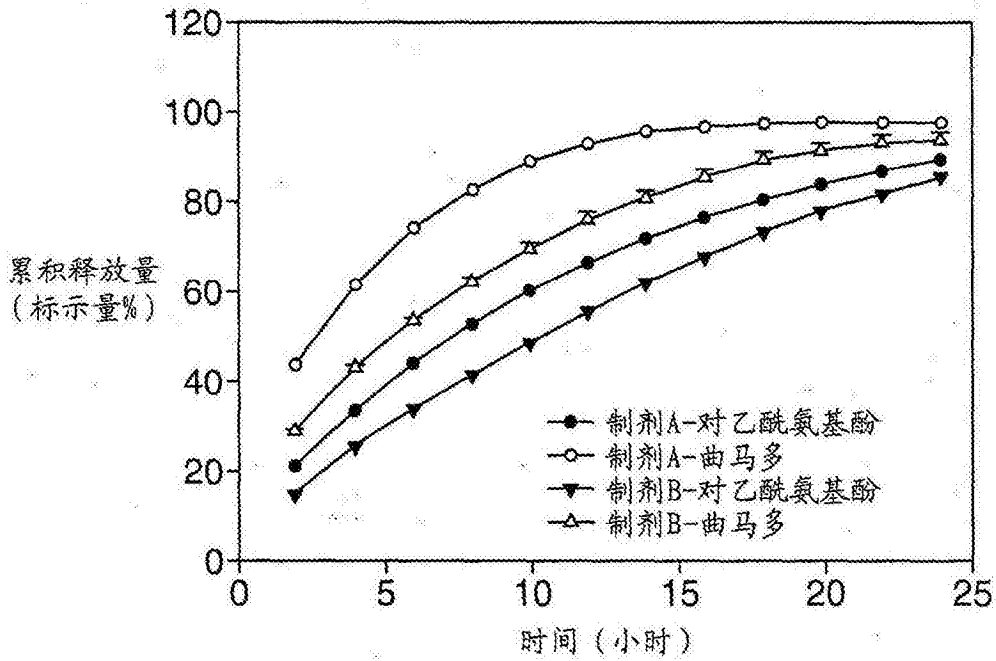


图2

骨架 (制剂C) 中对乙酰氨基酚/曲马多
组合物的释放曲线

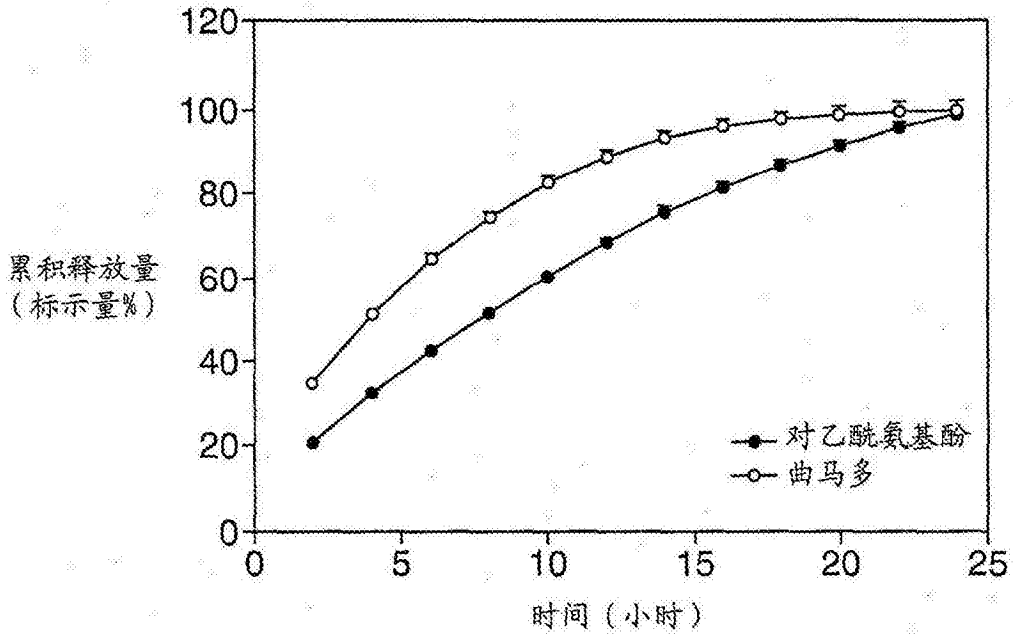


图3

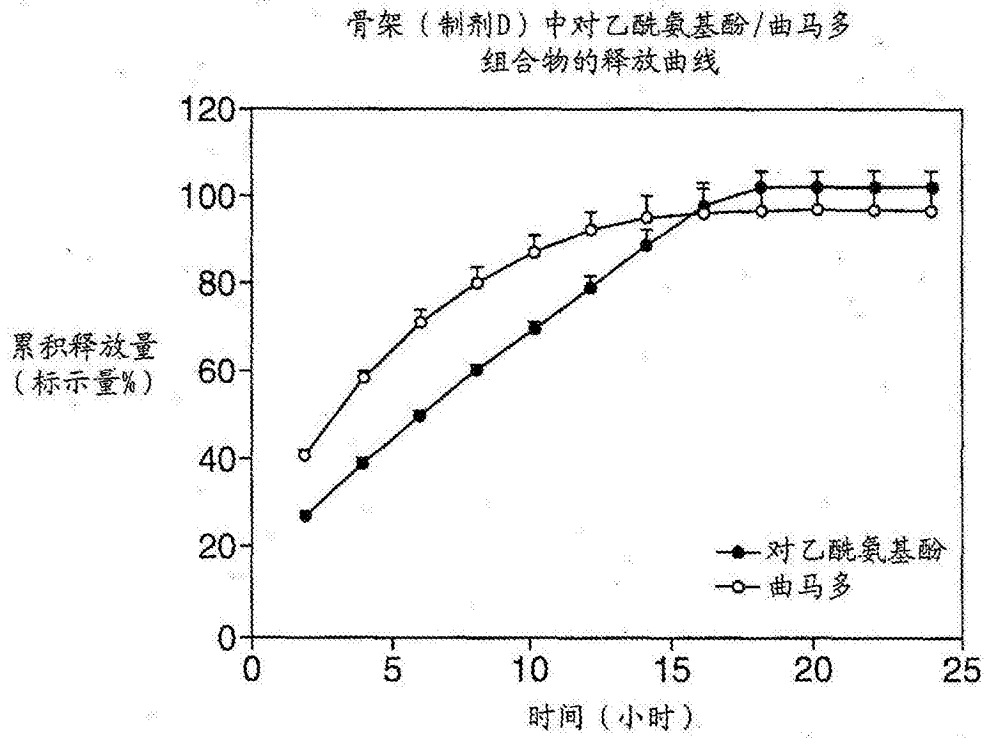


图4

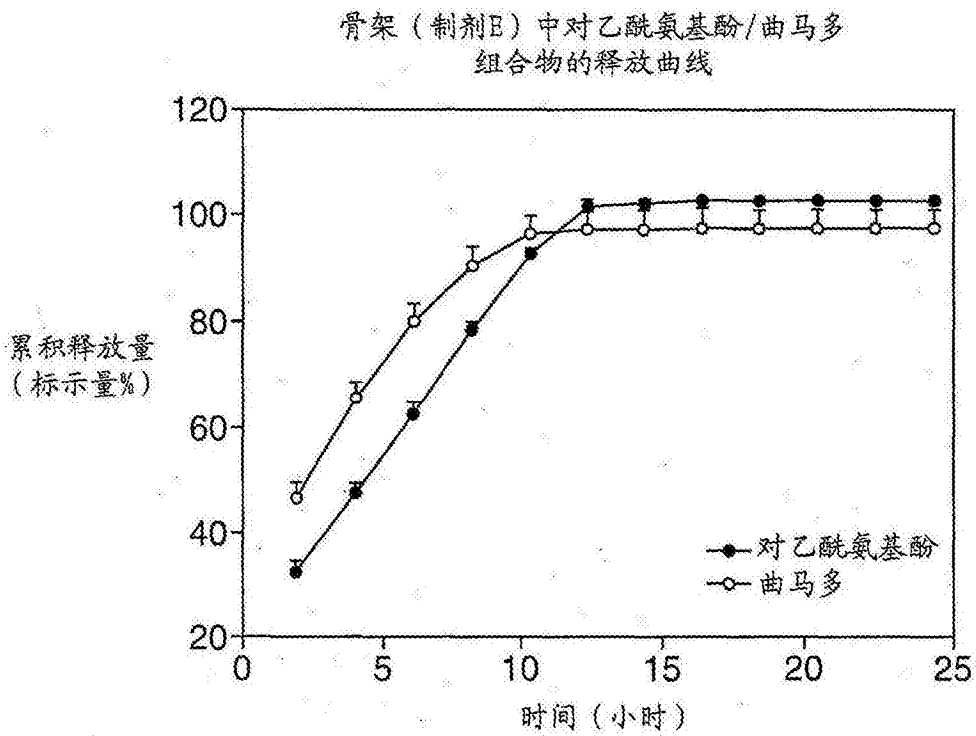


图5

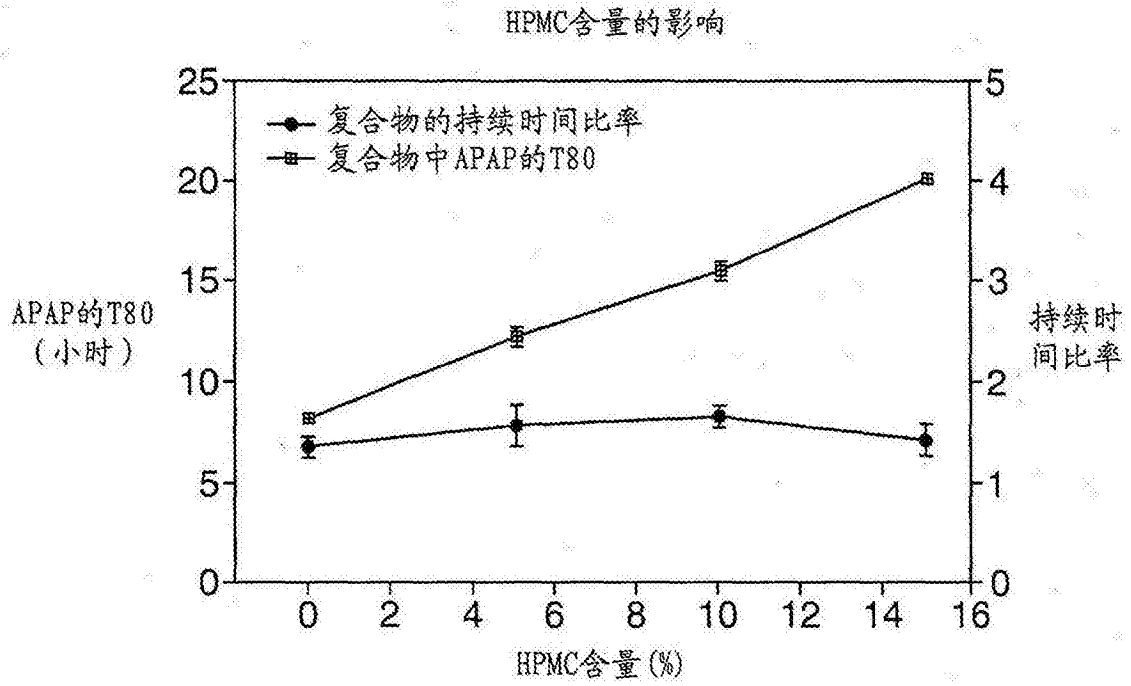


图6

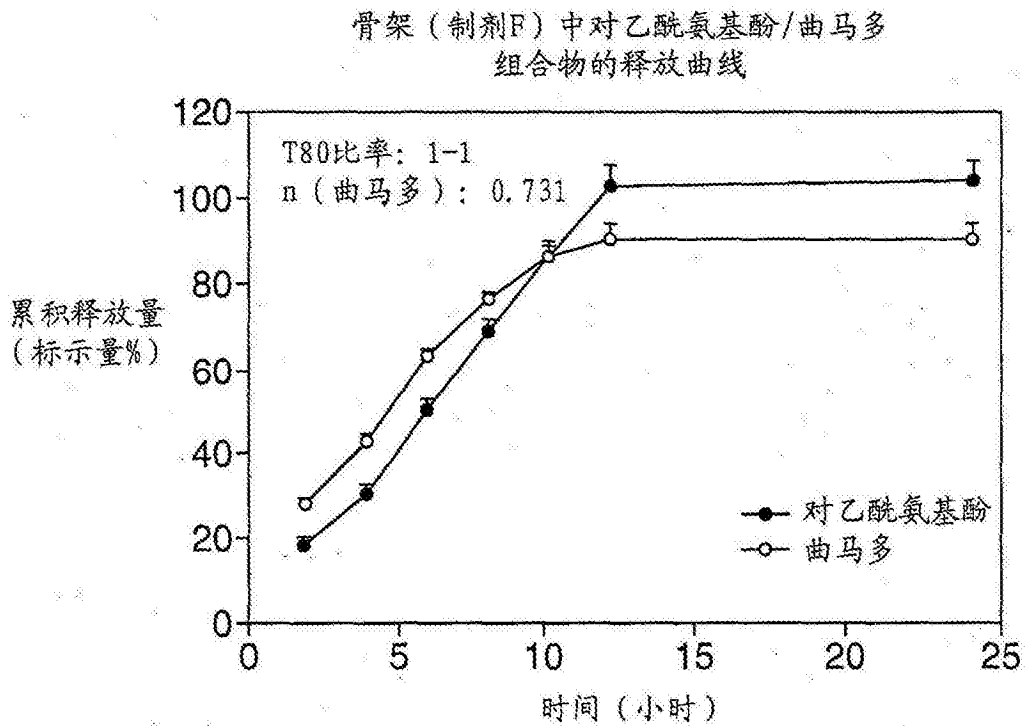


图7a

不含 λ -角叉菜胶的骨架(制剂G)中对乙酰氨基酚/曲马多组合物的释放曲线

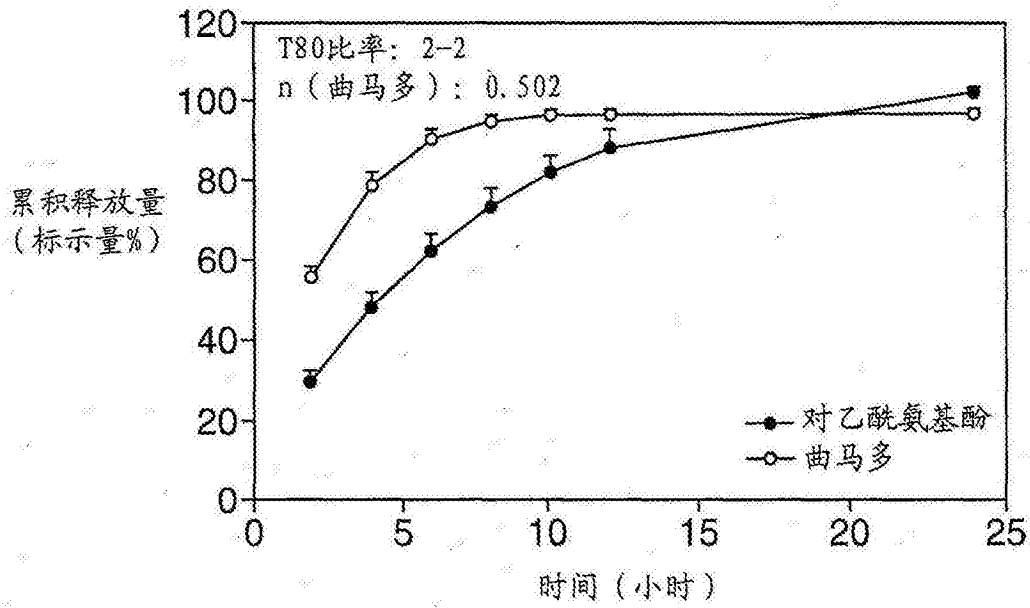


图7b

不同骨架片剂制剂(F-No. 2-5)中对乙酰氨基酚的体外释放

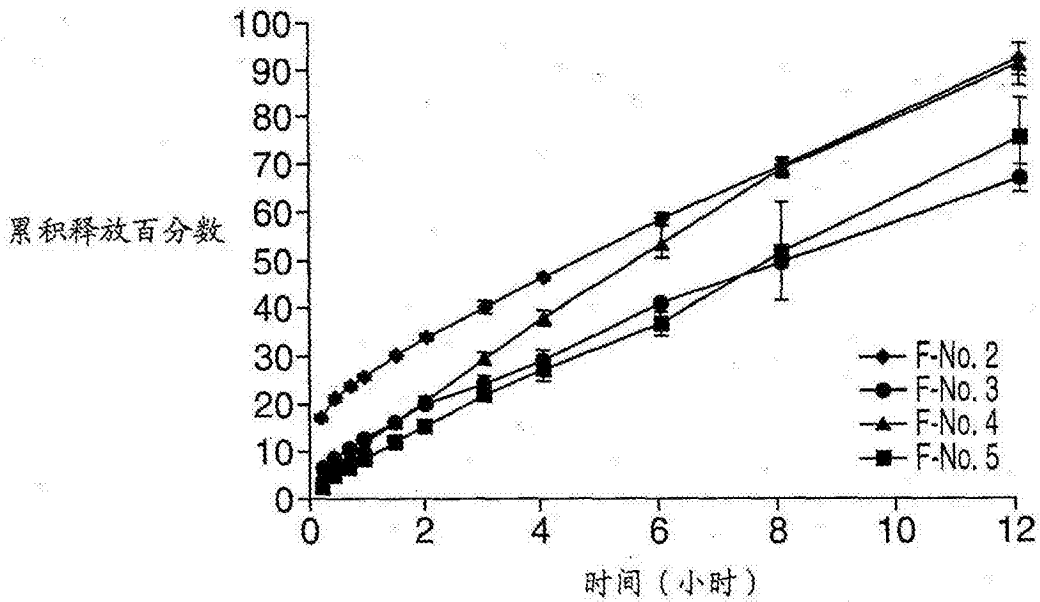


图8

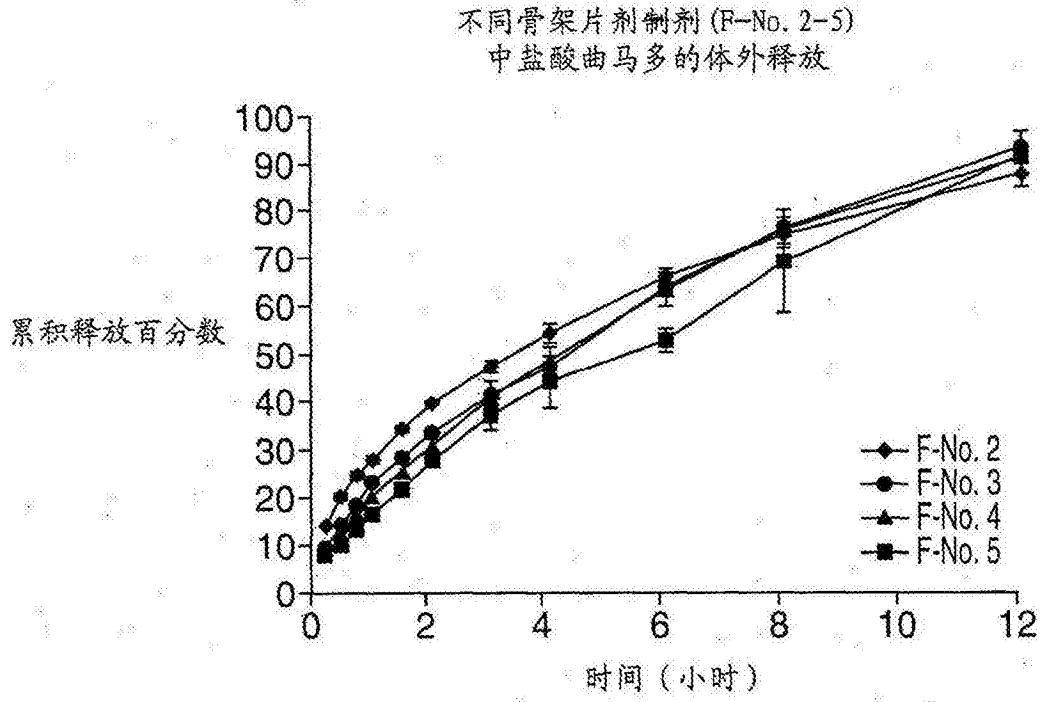


图9

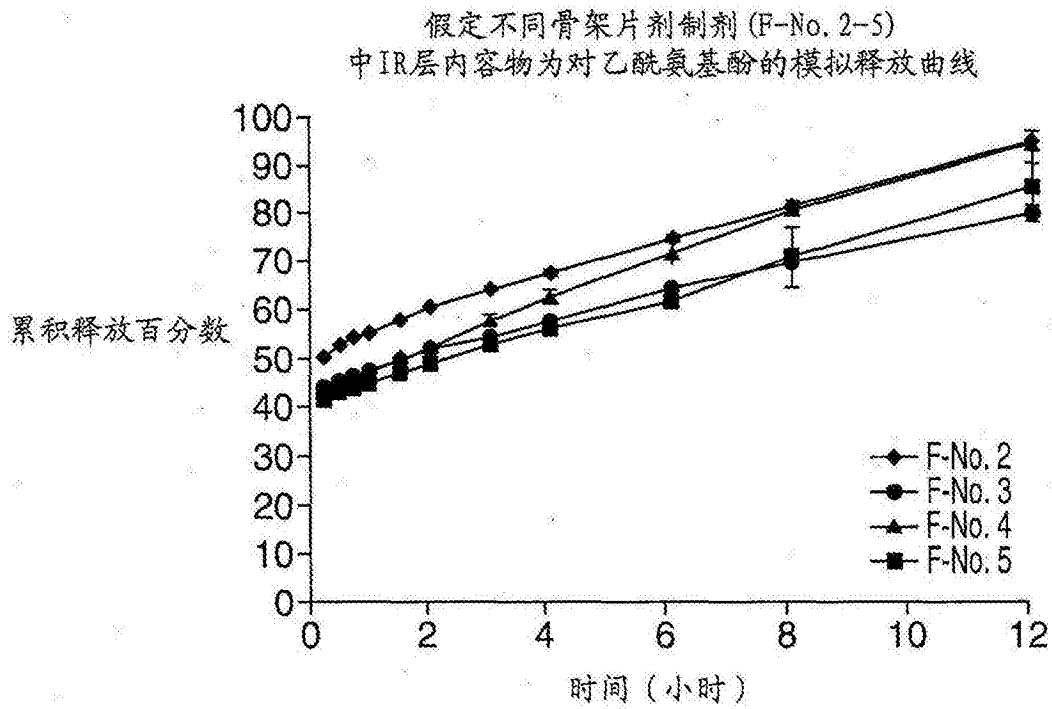


图10

假定不同骨架片剂制剂 (F-No. 2-5)
中IR层内容为盐酸曲马多的模拟释放曲线

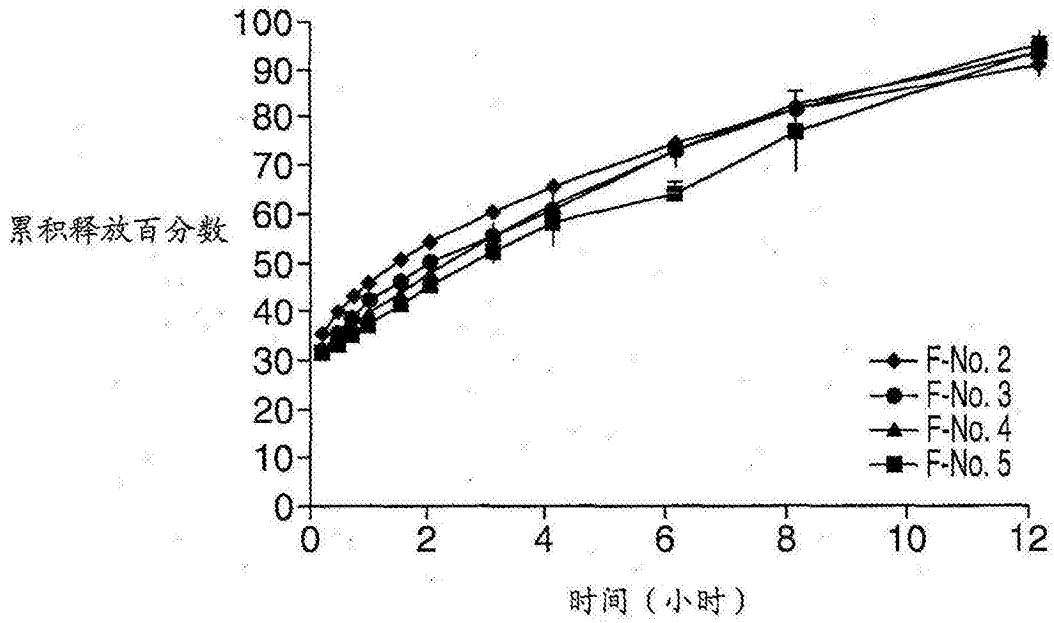


图11

F-No. 6中对乙酰氨基酚和盐酸曲马多的体外释放曲线

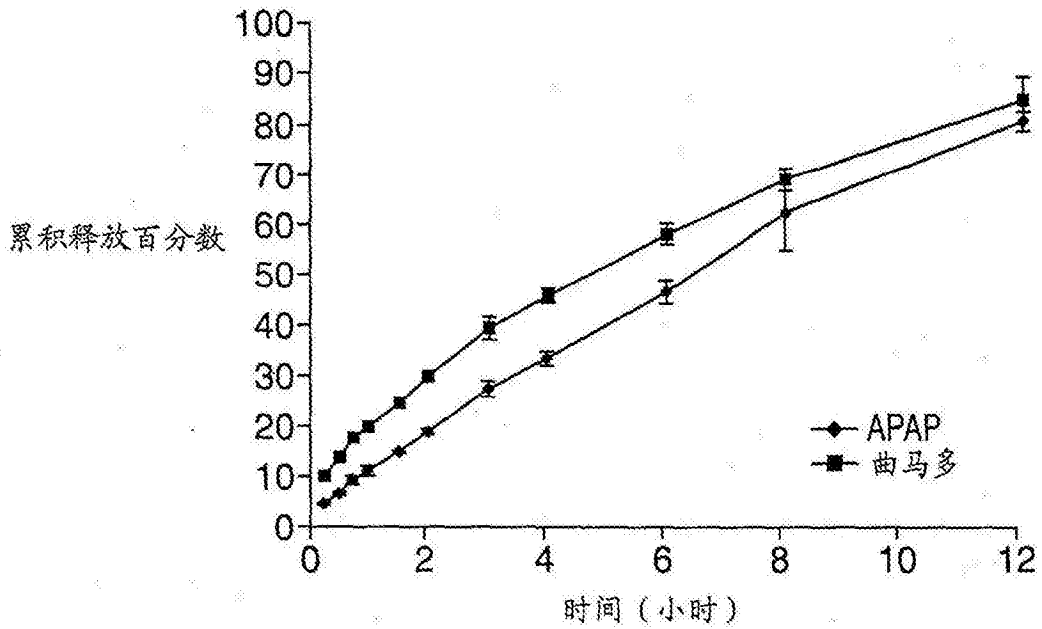


图12

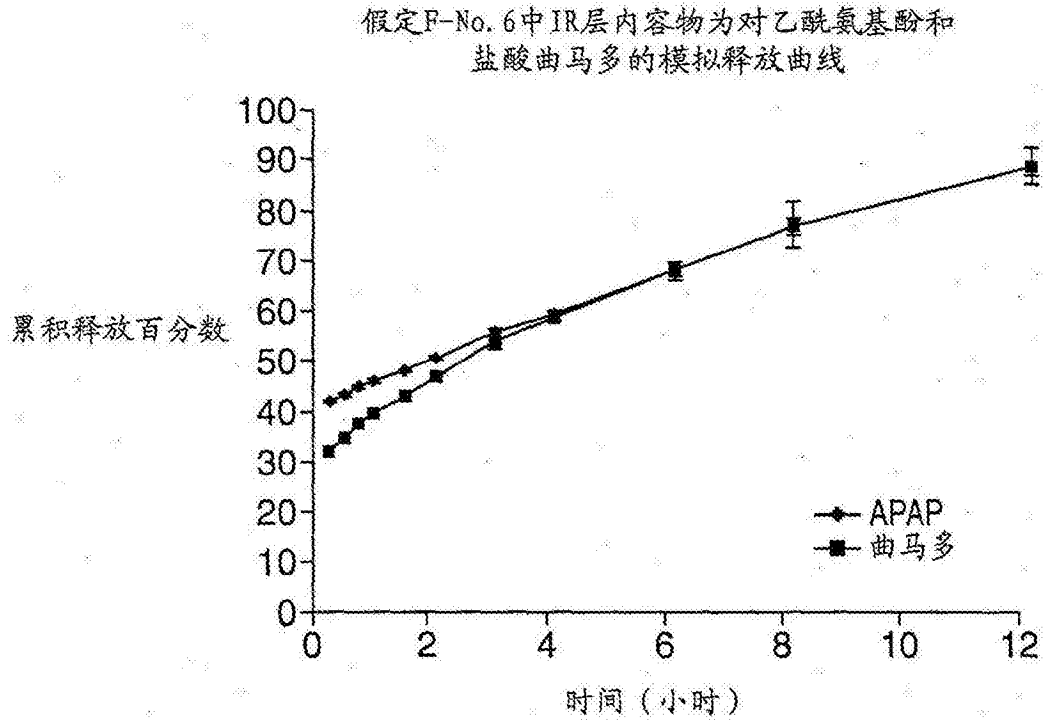


图13

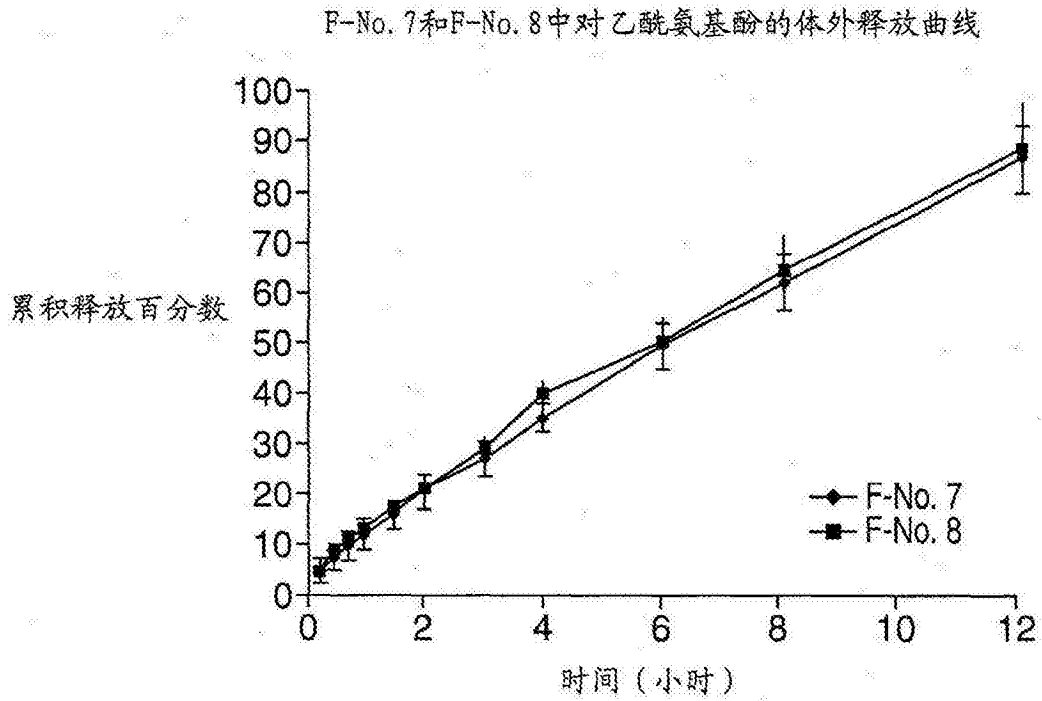


图14

F-No. 7和F-No. 8中盐酸曲马多的体外释放曲线

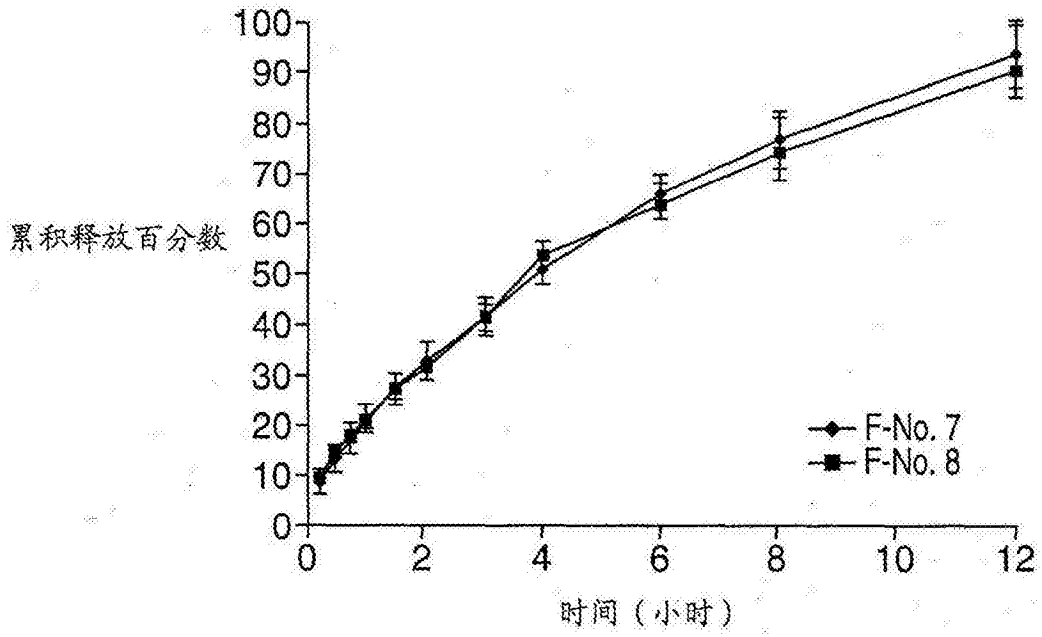


图15

假定F-No. 7和F-No. 8中IR层内容物为对乙酰氨基酚的模拟释放曲线

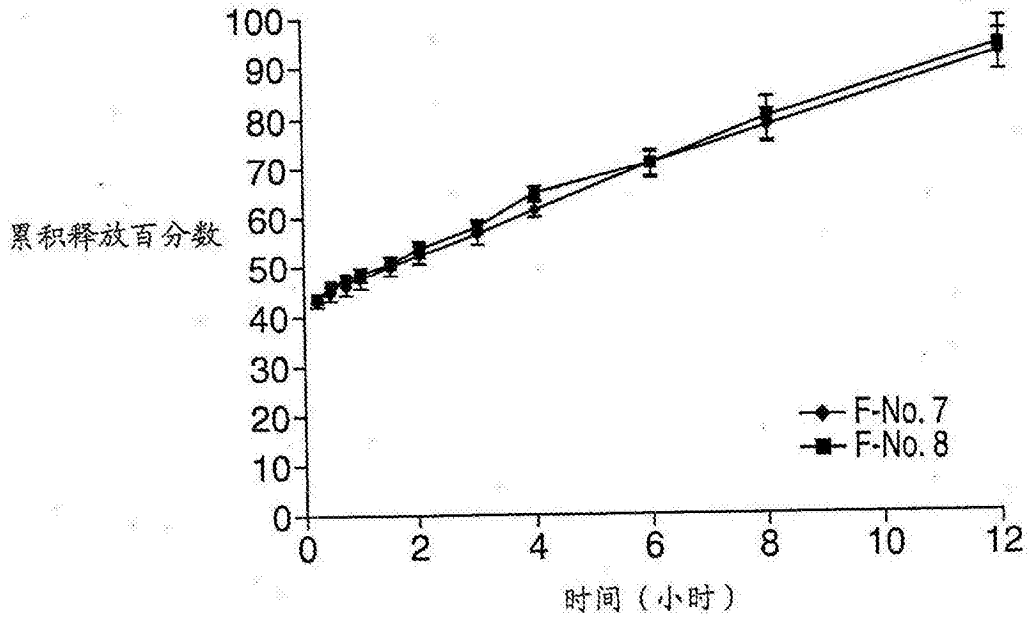


图16

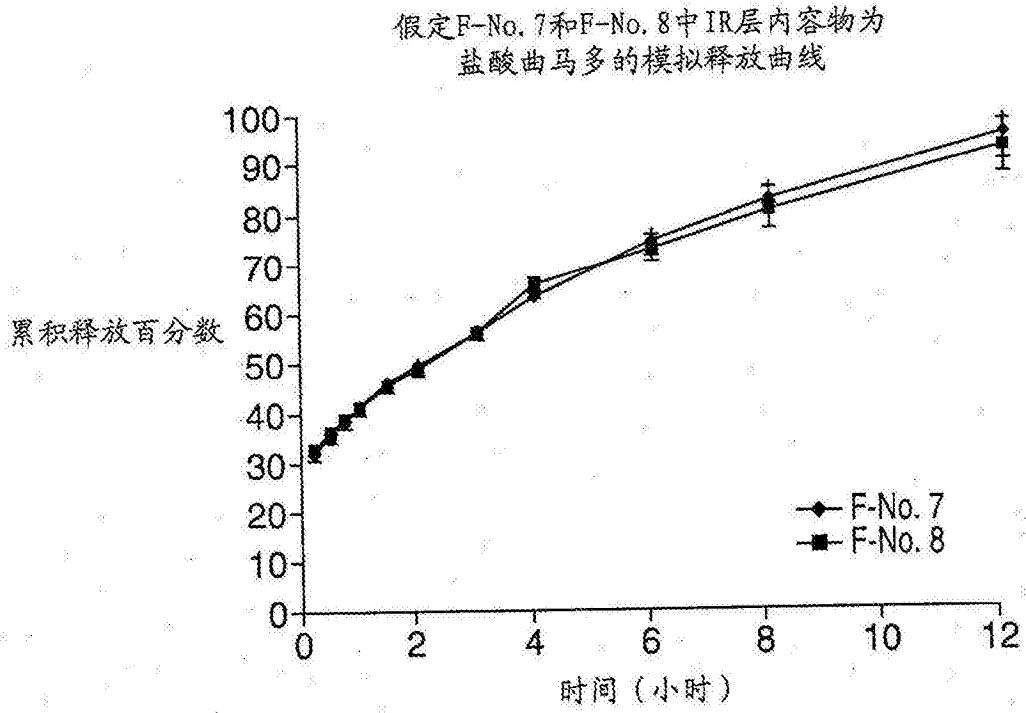


图17

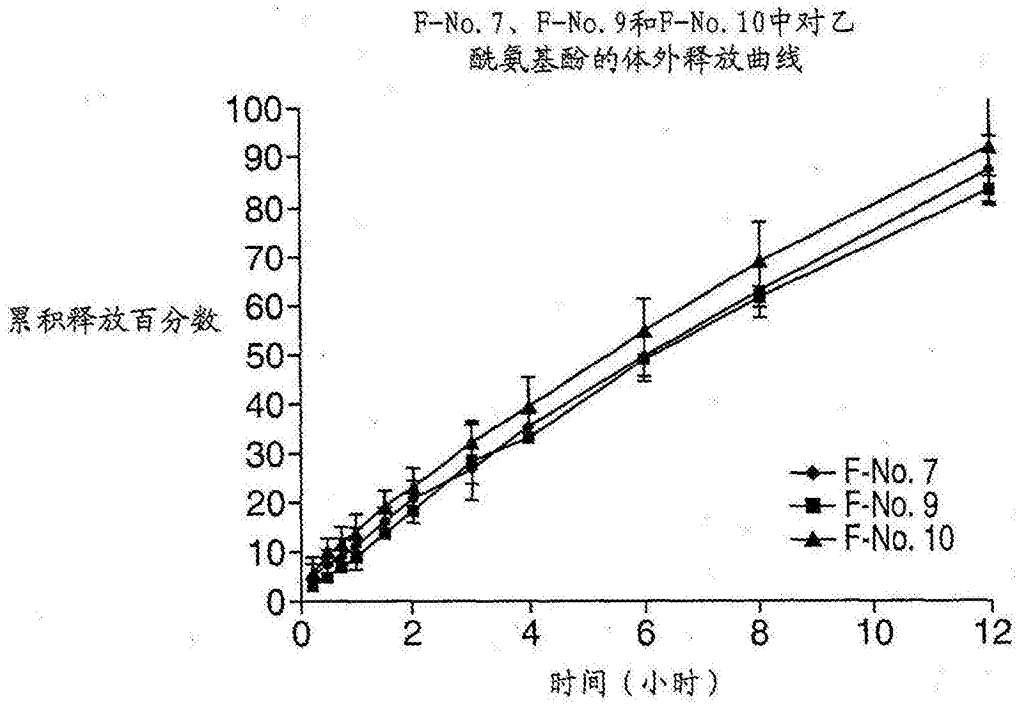


图18

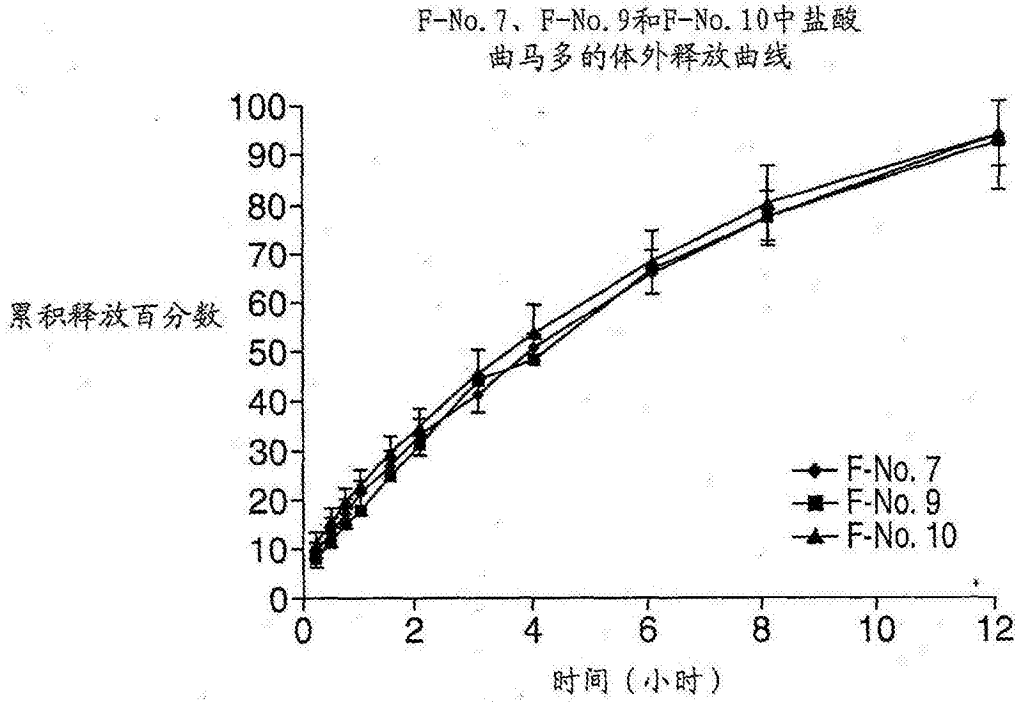


图19

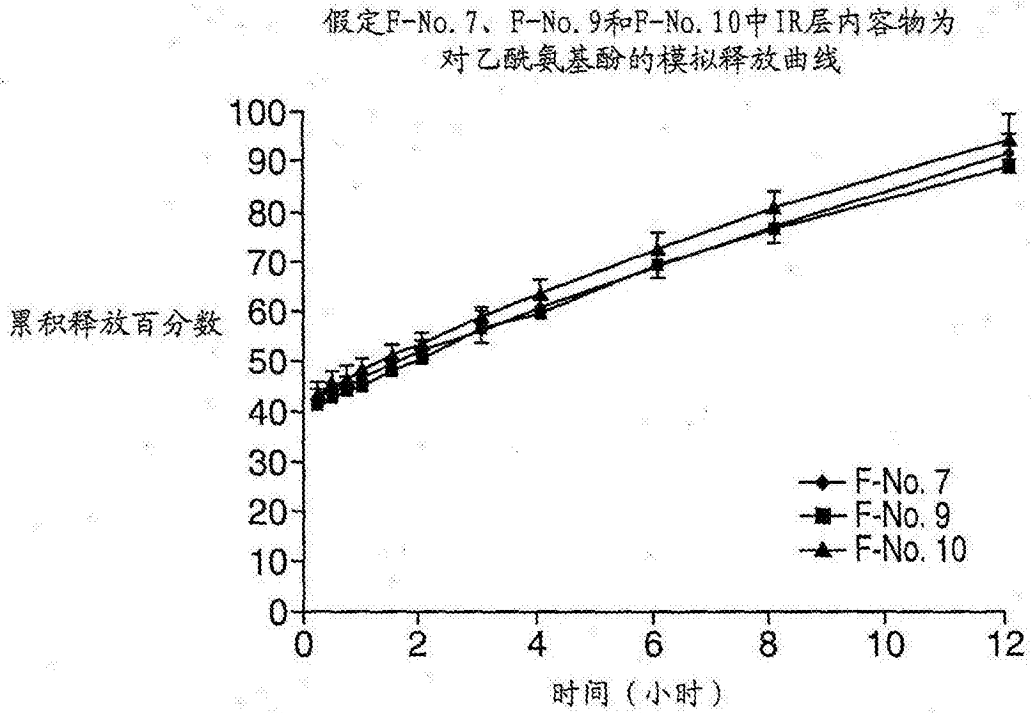


图20

假定F-No. 7、F-No. 9和F-No. 10中IR层内容物为
盐酸曲马多的模拟释放曲线

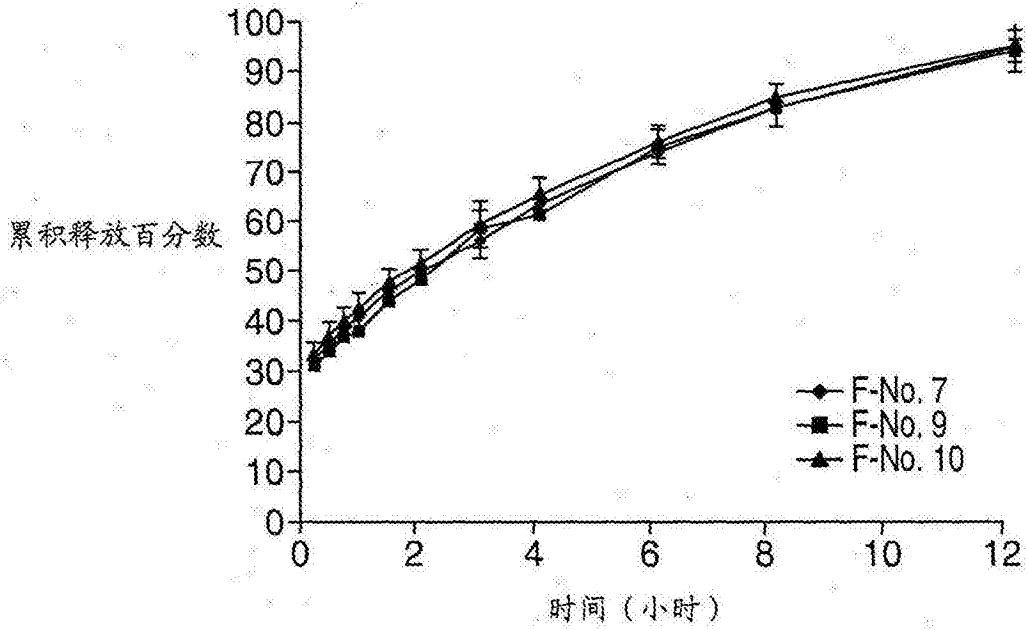


图21

F-No. 10、F-No. 11和F-No. 12中对乙
酰氨基酚的体外释放曲线

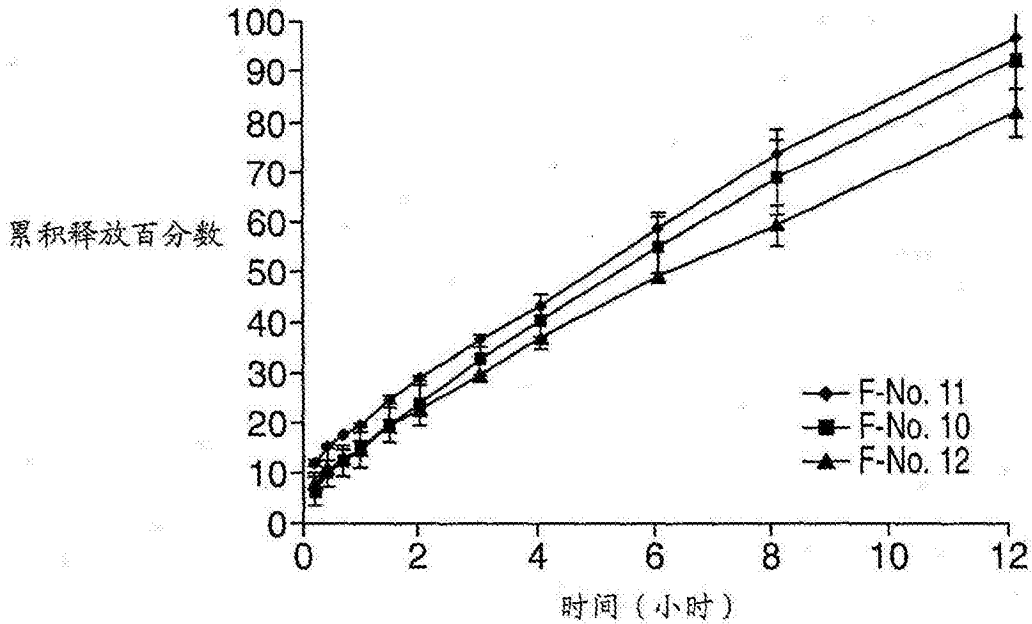


图22

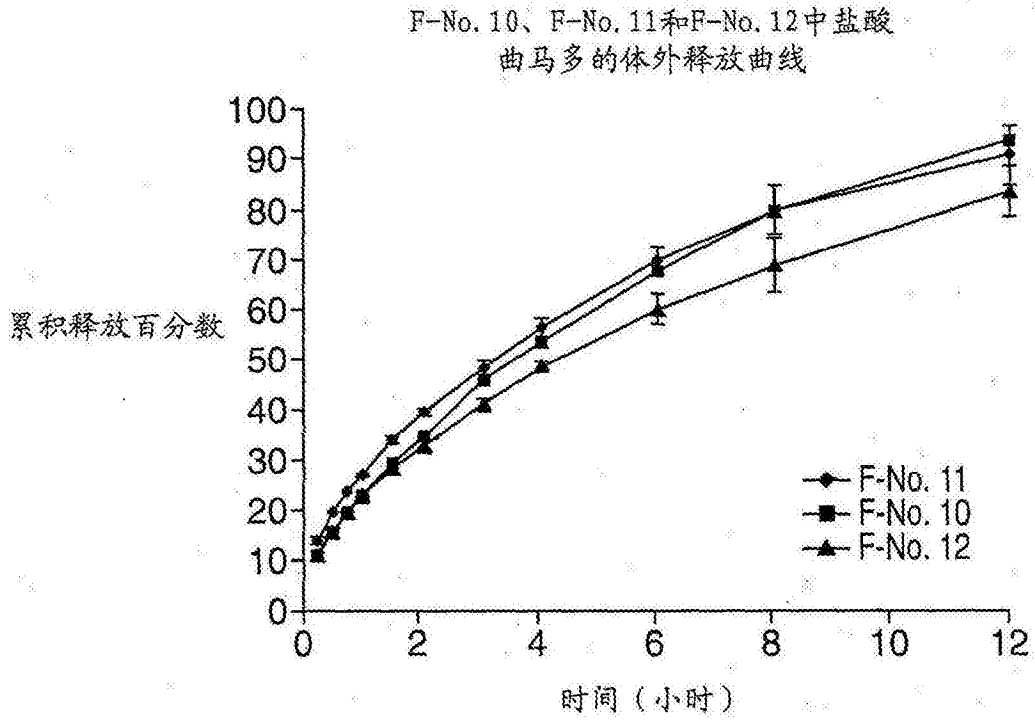


图23

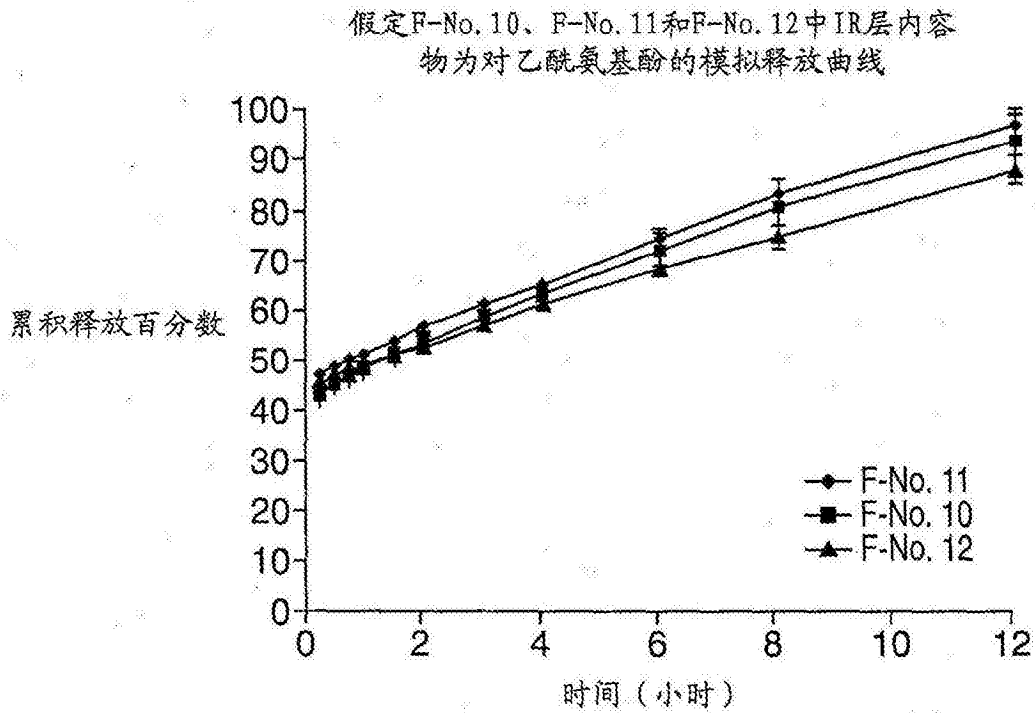


图24

假定F-No. 10、F-No. 11和F-No. 12中IR层内容物为盐酸曲马多的模拟释放曲线

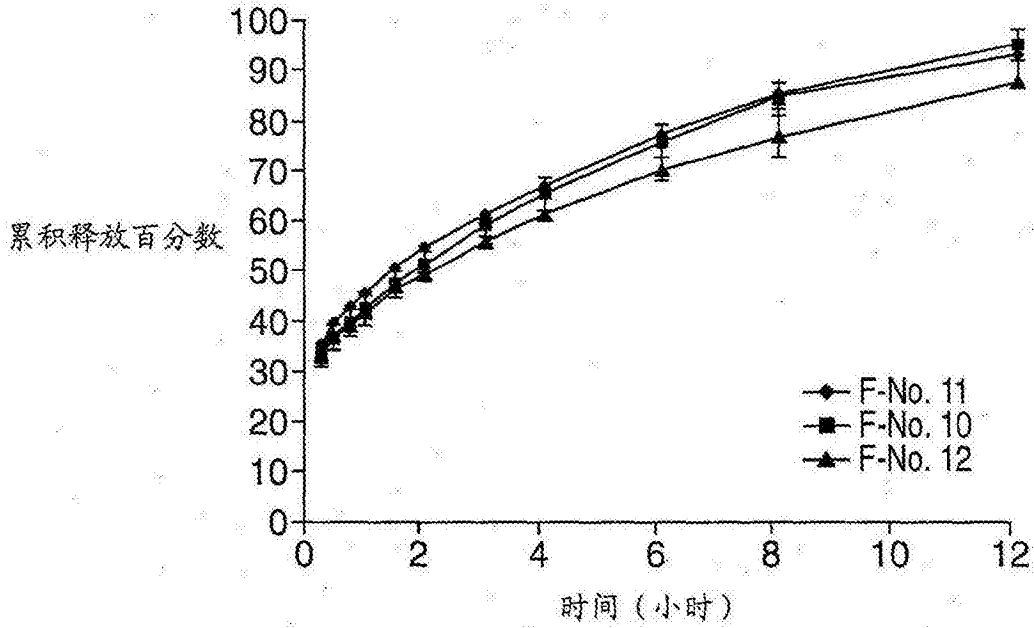


图25

F-No. 10中对乙酰氨基酚的体外释放曲线

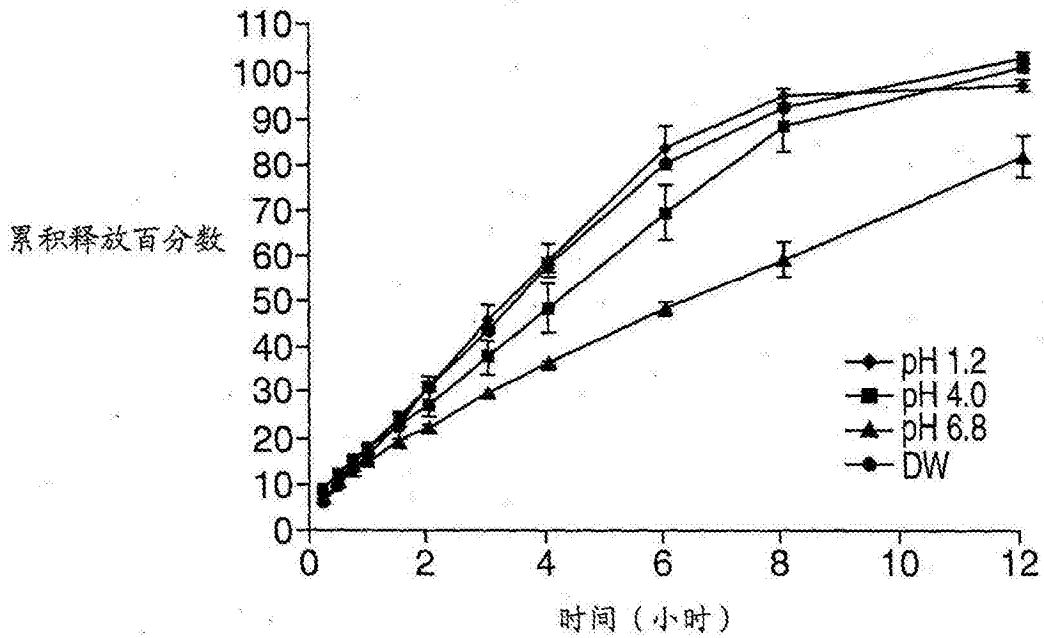


图26

F-No. 10中盐酸曲马多的体外释放曲线

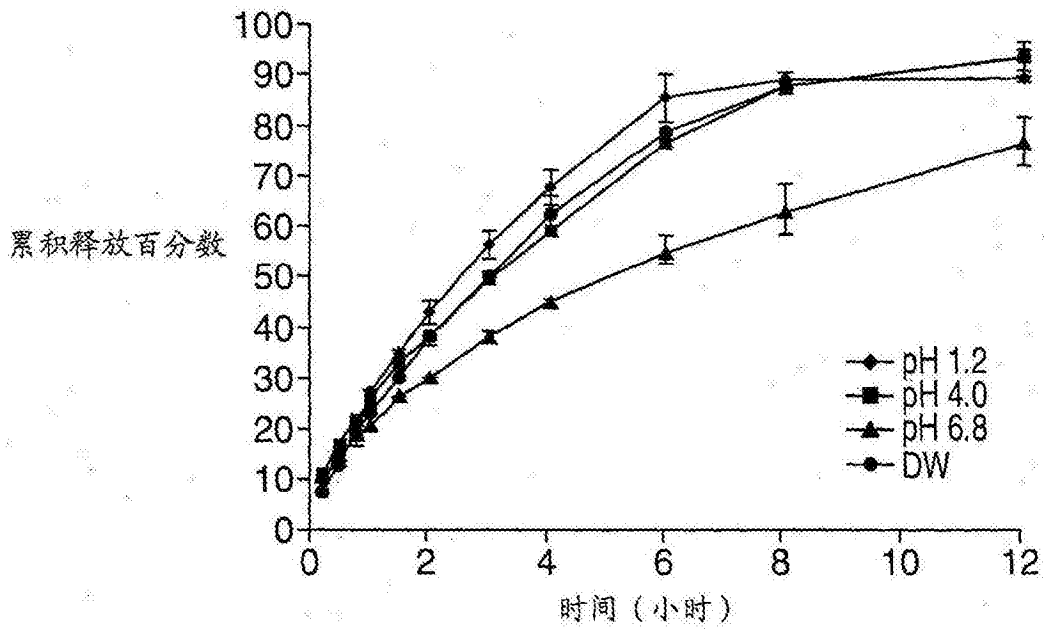


图27

假定F-No. 10中IR层内容物为对乙酰氨基酚的模拟释放曲线

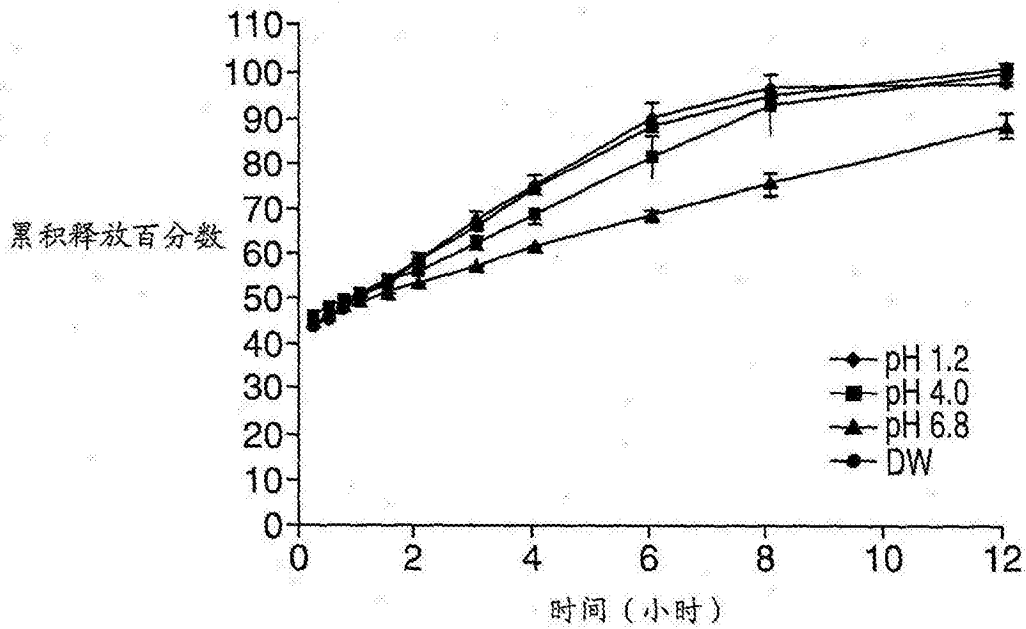


图28

假定F-No. 10中IR层内容物为盐酸曲马多的模拟释放曲线

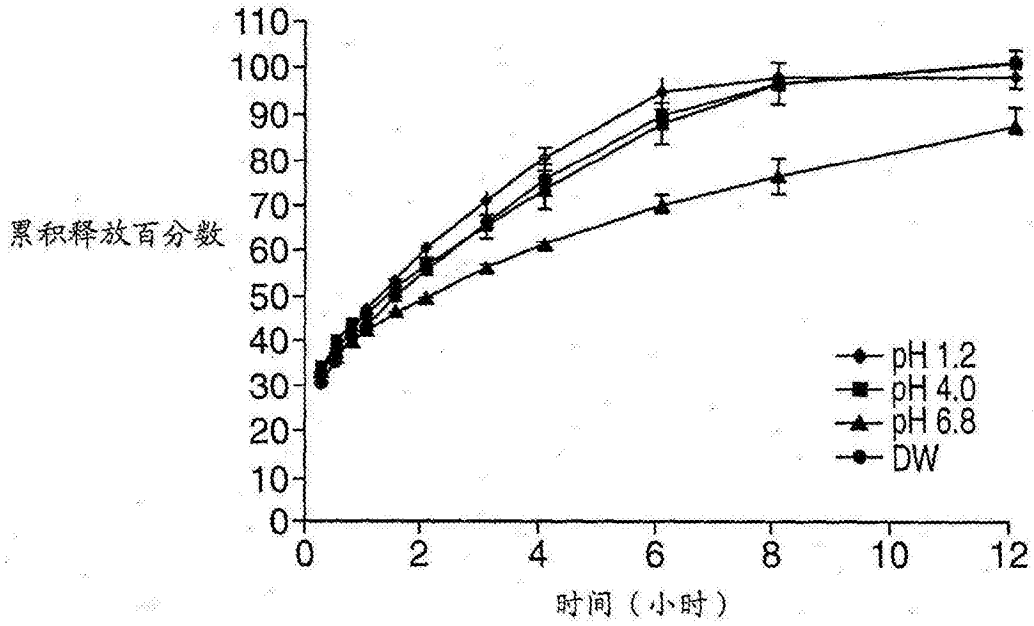


图29

在50rpm、75rpm和100rpm时F-No. 7中对乙酰氨基酚的体外释放曲线

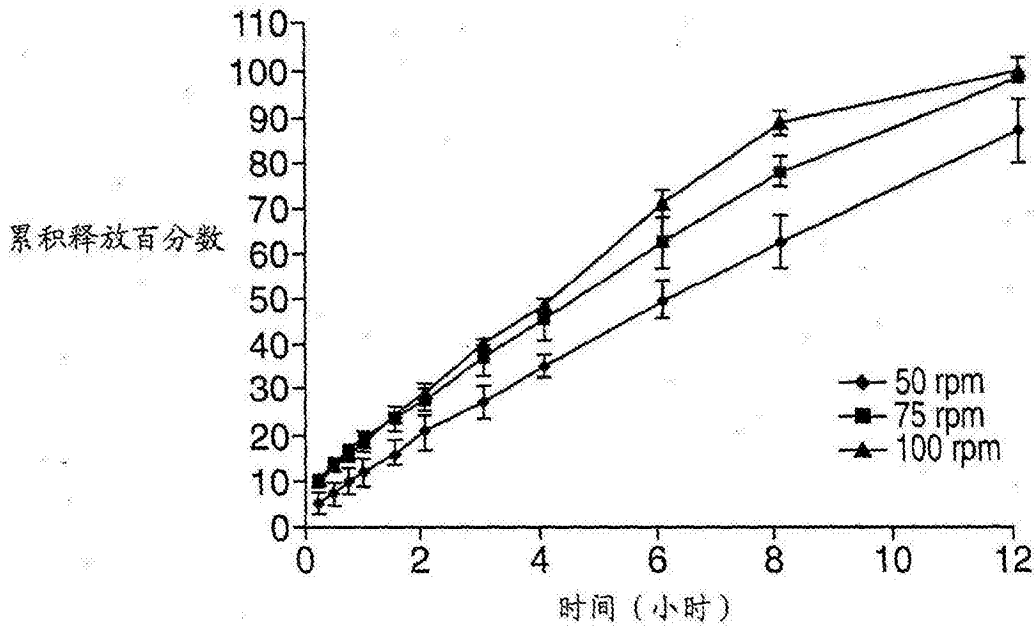


图30

在50rpm、75rpm和100rpm时F-No. 7中盐酸曲马多的体外释放曲线

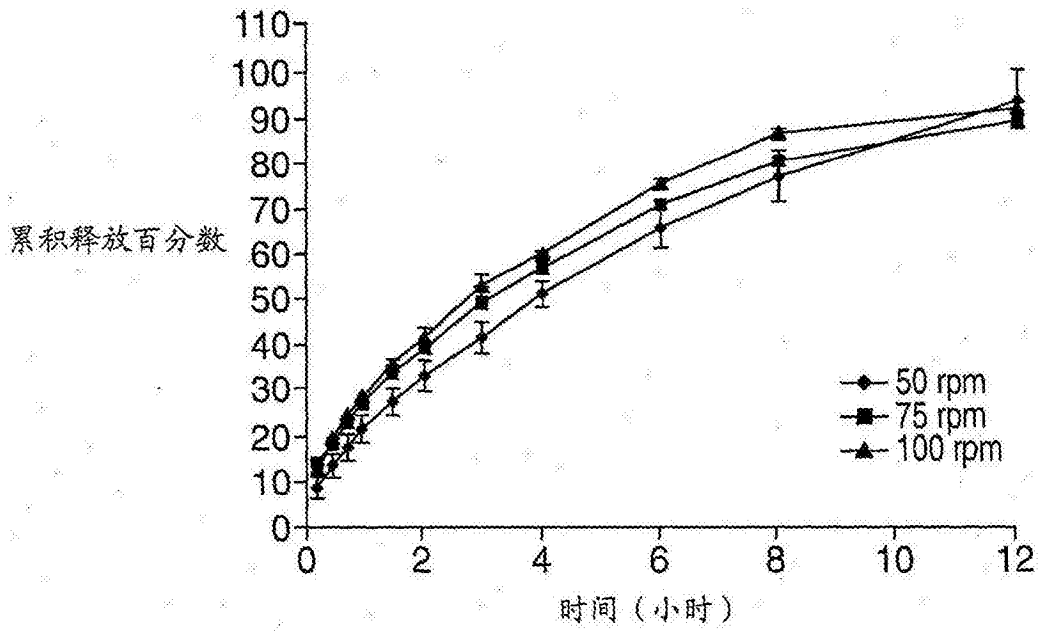


图31

在50rpm、75rpm和100rpm时假定F-No. 7中IR层内容为对乙酰氨基酚的模拟释放曲线

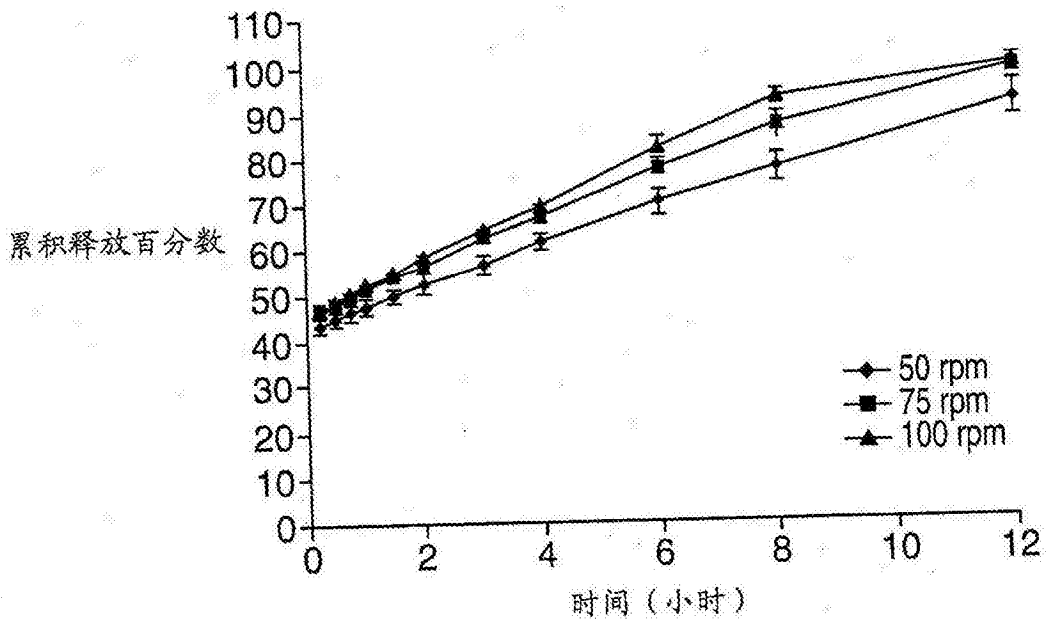


图32

在50rpm、75rpm和100rpm时假定F-No. 7中IR层内容物为盐酸曲马多的模拟释放曲线

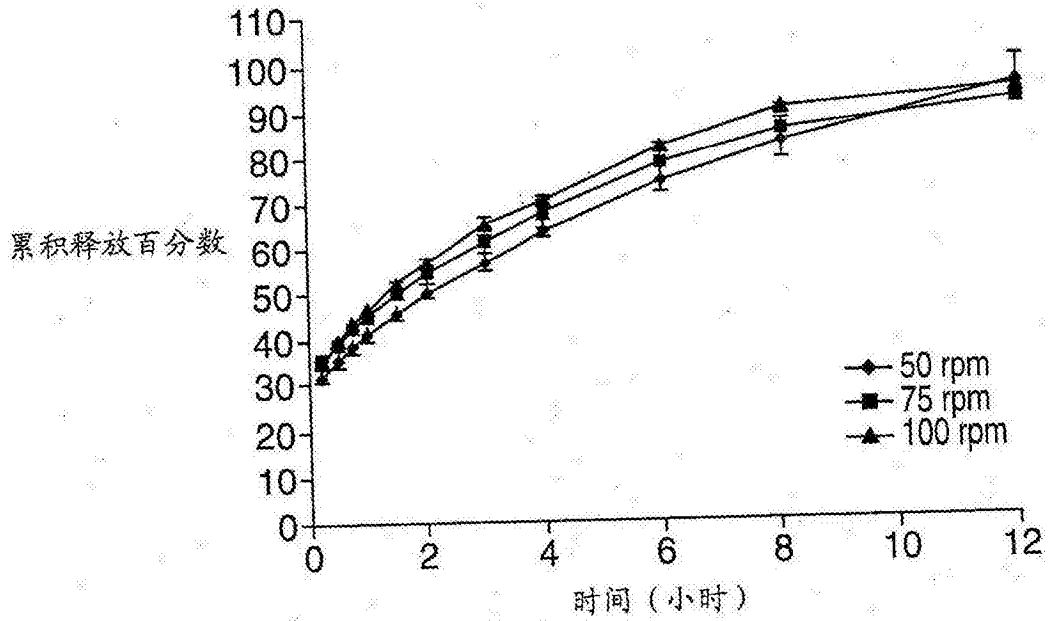


图33

前2小时在pH 1.2缓冲液中，从2至12小时在pH 6.8缓冲液中，在50rpm时F-No. 13中 (a) 对乙酰氨基酚和 (b) 盐酸曲马多的体外释放曲线

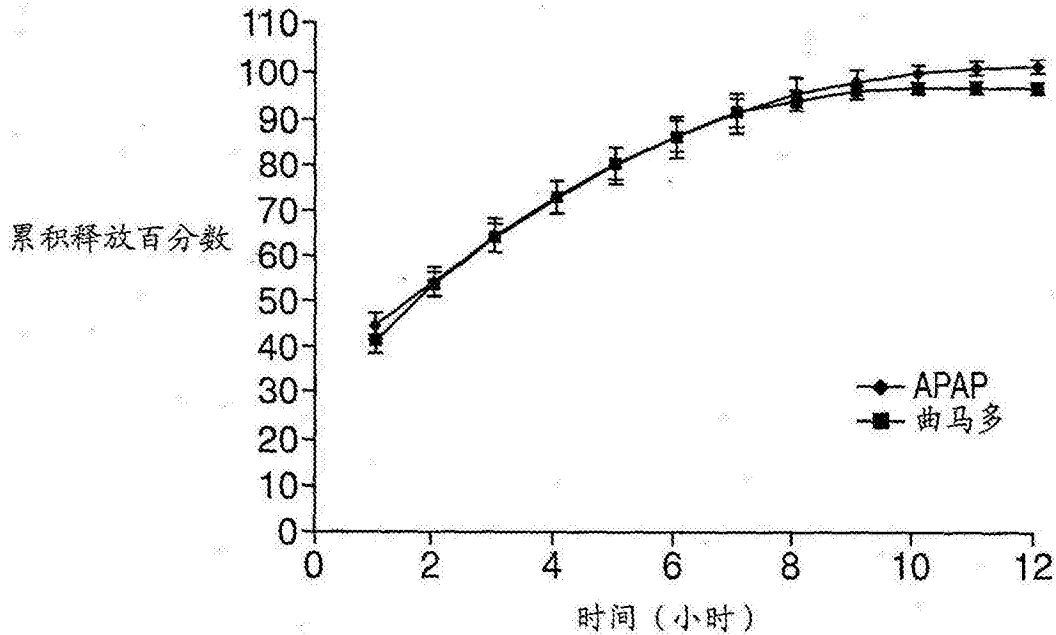


图34

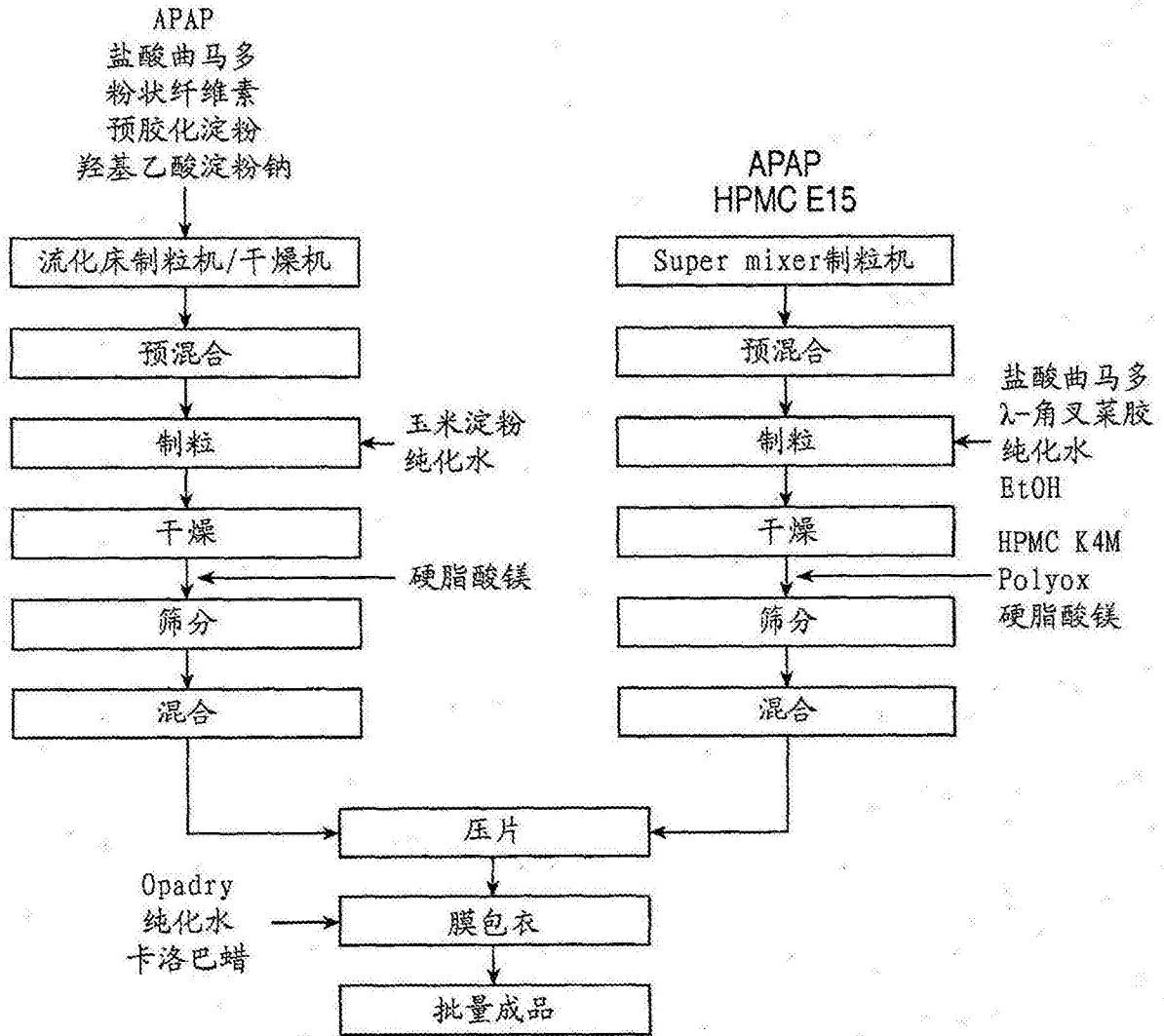


图35

曲马多平均血药浓度-时间曲线 (对数标度)

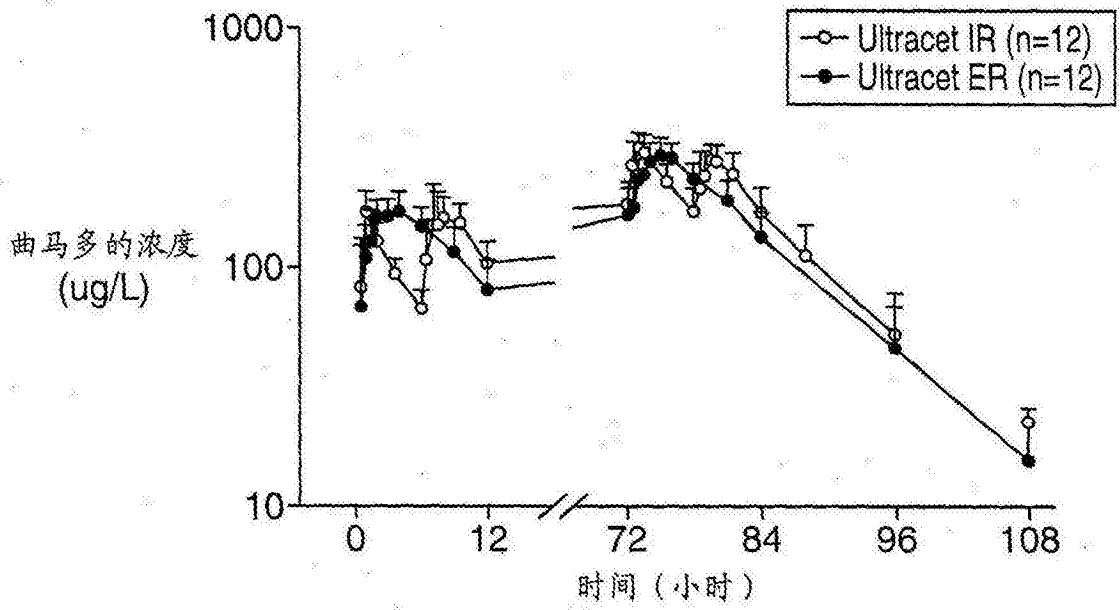


图36

对乙酰氨基酚平均血药浓度-时间曲线 (对数标度)

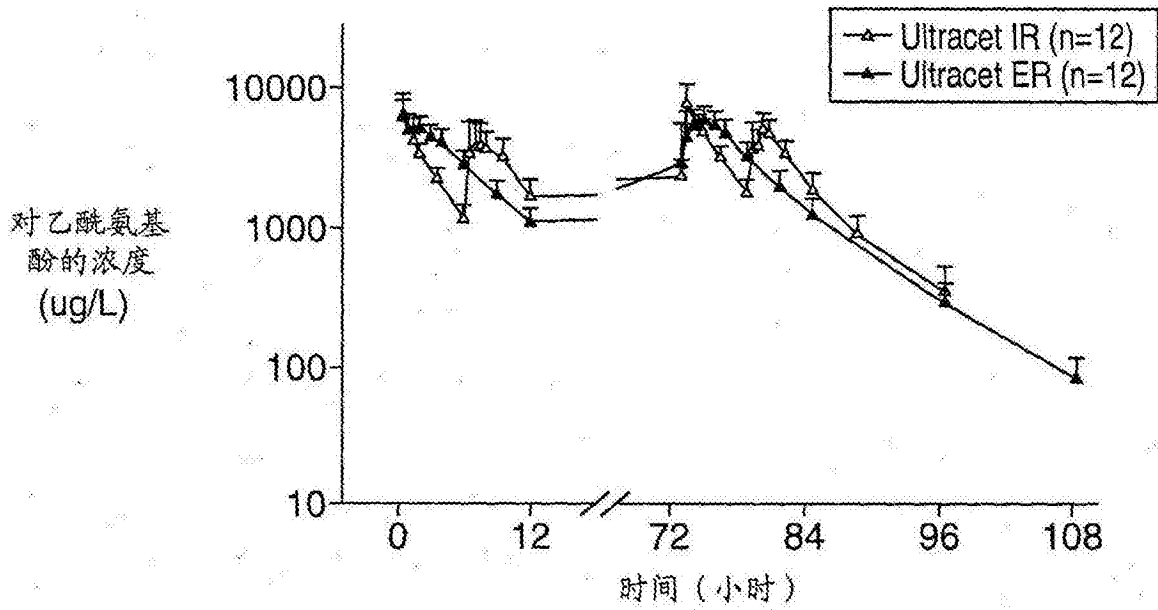


图37