



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1984682 B

(45) 授权公告日 2012.06.06

(21) 申请号 200580023954.3
(22) 申请日 2005.05.19
(30) 优先权数据
150557/2004 2004.05.20 JP
(85) PCT申请进入国家阶段日
2007.01.16
(86) PCT申请的申请数据
PCT/JP2005/009583 2005.05.19
(87) PCT申请的公布数据
W02005/113009 EN 2005.12.01
(73) 专利权人 大塚制药株式会社
地址 日本东京都
(72) 发明人 向井正志
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 刘冬 梁谋
(51) Int. Cl.
A61K 47/36(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)

(56) 对比文件
JP 8-325146 A, 1996.12.10, 实施例 1.
CN 1225017 A, 1999.08.04, 实施例 4.
US 6129932 A, 2000.10.10, 说明书第 6 栏
13-21、26-33 行, 第 7 栏 55-56 行, 实施例 6.
US 6303147 B1, 2001.10.16, 实施例 1-2, 说
明书第 1 栏 24-26 行, 第 2 栏 30 行至第 4 栏第 9
行.
CN 1488346 A, 2004.04.14, 实施例 1.
JP 2002-193792 A, 2002.07.10, 表 1.
US 6669957 B1, 2003.12.30, 权利要求 11.
EP 1161941 A1, 2001.12.12, 实施例 3-9.
JP 10-182701 A, 1998.07.07, 实施例 1-2,
说明书 0018 段.
US 6509040 B1, 2003.01.21, 实施例 5.

审查员 韦轶

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 2 页

(54) 发明名称
固体药物制剂

(57) 摘要

本发明提供一种固体药物制剂, 该固体药物制剂具有高物理强度并且当给药时更具有极佳的药物释放性质和赋形剂的消化性, 该制剂包含 (a) 活性药物成分和 (b) 10% -90% 重量的预胶化淀粉, 所述预胶化淀粉通过在制备过程中预胶化便宜又稳定的普通淀粉来制备。本发明还提供了制备该固体药物制剂的方法。

1. 一种固体药物制剂,其包含 (a) 活性药物成分、(b) 微晶纤维素和 (c) 按制剂总重量计占 10% -90%重量的预胶化淀粉,所述制剂通过下列步骤 (i) (ii) 和 (iii) 顺序制备:

(i) 将活性药物成分、微晶纤维素、选自玉米淀粉和马铃薯淀粉的起始普通淀粉及其他药物载体混合而制备起始组合物的步骤,

(ii) 通过挤压制粒技术对所述起始组合物制粒的步骤,及

(iii) 对制粒后的起始组合物进行热处理而实施淀粉预胶化的步骤。

2. 权利要求 1 的固体药物制剂,其中所述起始普通淀粉是玉米淀粉。

3. 权利要求 1 或 2 的固体药物制剂,该固体药物制剂是颗粒或粉末。

4. 权利要求 1 或 2 的固体药物制剂,该固体药物制剂是缓释制剂。

5. 权利要求 3 的固体药物制剂,该固体药物制剂是缓释制剂。

6. 权利要求 1 或 2 的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

7. 权利要求 3 的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

8. 权利要求 4 的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

9. 权利要求 5 的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

10. 权利要求 6 的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

11. 权利要求 7 的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

12. 权利要求 8 的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

13. 权利要求 9 的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

14. 一种用于制备固体药物制剂的方法,该方法包括下列顺序的步骤 (i)、(ii) 和 (iii):

(i) 将活性药物成分、微晶纤维素、选自玉米淀粉和马铃薯淀粉的起始普通淀粉及其他药物载体混合而制备起始组合物的步骤,

(ii) 通过挤压制粒技术对所述起始组合物制粒的步骤,及

(iii) 对制粒后的起始组合物进行热处理而实施淀粉预胶化的步骤。

固体药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种固体药物制剂,更具体而言,其涉及一种具有高度物理强度的固体药物制剂,当给药时药物释放性质和赋形剂的消化性极佳。本发明还提供一种用于制备这种固体药物制剂的方法。

背景技术

[0002] 固体药物制剂通常包含一种与药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,使用所述赋形剂而使更易于给药且也改善制剂的易成型性 (cf. JP-A-11-286456)。迄今,通常使用淀粉作为固体药物制剂的赋形剂。由于淀粉优良的稳定性和安全性且此外当它用作通过挤压制粒制备颗粒的载体时,由于其中水的保持力而改善颗粒的可塑性,且因而减轻了挤压制粒机筛网的负荷并使制粒步骤更易于操作,因此通常使用淀粉作为固体药物制剂的赋形剂。

[0003] 另一方面,淀粉具有其中微粒坚硬并在干燥状态下呈圆形的物理性质,因此当通常使用淀粉作为固体药物制剂的赋形剂时,形成的固体制剂物理强度较差。固体药物制剂的低强度可能引起固体制剂的断裂失败并因此导致产品的较低产率及其中包装步骤中低效率。因此,当使用普通淀粉作为固体药物制剂的赋形剂时需要改善固体药物制剂的物理强度。

[0004] 而且,使用普通淀粉作为赋形剂制备的固体药物制剂当给药时其药物释放性质也有缺陷,并因此也需要改良制剂以使药物在消化道快速释放。

[0005] 同时,已知预胶化淀粉(α -淀粉)具有与水混合变成糊状的性质,并且利用这种性质,制备固体药物制剂时通常加入少量预胶化淀粉作为粘合剂。这种预胶化淀粉相对于普通淀粉在消化道内消化性更好且在消化道内容易消化,因此优选将其加入到固体药物制剂中。

[0006] 然而,当预胶化淀粉作为赋形剂大量加入到固体药物制剂中,用湿法制粒时混合物变成糊状,导致难以制备固体药物制剂。此外,甚至当预胶化淀粉和活性药物成分的糊状混合物干燥时,其变为一种不令人满意的坚硬聚集的产物且难以粉碎用于制备药物制剂。

[0007] 据目前所知尚不能用预胶化淀粉通过水解制粒技术制备固体药物制剂,且仍未建立一种制备含有比例约 10%重量或更多的预胶化淀粉且具有所需强度的药物制剂的技术。

[0008] 发明公开

[0009] 本发明的一个目标是解决在含有作为赋形剂的预胶化淀粉的固体药物制剂中涉及到的上述问题。更详细的说,本发明的一个目标是提供一种固体药物制剂,通过使用便宜又安全的淀粉作为赋形剂,该固体药物制剂当给药时具有优良的物理强度并且具有优良的药物释放性质。本发明的进一步的目标是提供一种加入预胶化淀粉作为赋形剂的制备固体药物制剂的方法。

[0010] 作为本发明人深入研究的成果,发现当活性药物与普通淀粉混合制成混合物时,然后把淀粉预胶化处理,起始普通淀粉转变成 α -淀粉(α -淀粉),所得的固体药物制

剂具有高物理强度且给药时药物释放性质极佳并且赋形剂消化性也很好。在上述新发现基础上已经实现了本发明。

[0011] 因此,本发明提供一种含有作为粘合剂的预胶化淀粉(α -淀粉)的固体药物制剂,其中起始普通淀粉与活性成分及其它药学上可接受的载体制成药物组合物后预胶化,然后干燥,通过这种特定程序可得到所需固体药物组合物,该固体药物组合物具有极佳的性质而没有不利现象例如在湿法制粒步骤中发粘或在干燥步骤中形成坚硬聚集的产物。

[0012] 本发明包括固体药物制剂的下列特点。

[0013] 1. 一种固体药物制剂,包含(a)一种活性药物成分和(b)一种按制剂总重量计占10% -90%重量的预胶化淀粉。

[0014] 2. 上述1中阐明的固体药物制剂,它通过下列步骤(i)和(ii)制备:

[0015] (i) 将活性药物成分和起始普通淀粉混合而制备起始组合物的步骤,及

[0016] (ii) 将起始组合物实施淀粉预胶化步骤。

[0017] 3. 上述2中阐明的固体药物制剂,其中步骤(i)中制备的起始组合物进一步包含微晶纤维素并且通过挤压制粒技术制粒。

[0018] 4. 上述1-3中任一个阐明的固体药物制剂,其中起始淀粉是玉米淀粉。

[0019] 5. 上述1-4中任一个阐明的固体药物制剂,该固体药物制剂是颗粒或粉末。

[0020] 6. 上述1-5中任一个阐明的固体药物制剂,该固体药物制剂是缓释制剂。

[0021] 7. 上述1-6中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

[0022] 8. 上述1-7中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是生物药剂学分类系统中归为II类的药物。

[0023] 9. 上述1-8中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

[0024] 10. 一种固体药物制剂,它通过下列步骤(i)和(ii)制备:

[0025] (i) 将活性药物成分和起始普通淀粉混合而制备起始组合物的步骤,及

[0026] (ii) 将起始组合物实施淀粉预胶化的步骤。

[0027] 11. 上述10中阐明的固体药物制剂,它含有一种按制剂总重量计占10% -90%重量的预胶化淀粉。

[0028] 12. 上述10或11中阐明的固体药物制剂,其中步骤(i)中制备的起始组合物进一步包含微晶纤维素且通过挤压制粒技术制粒。

[0029] 13. 上述10-12中任一个阐明的固体药物制剂,其中起始淀粉是玉米淀粉。

[0030] 14. 上述10-13中任一个阐明的固体药物制剂,该固体药物制剂是颗粒或粉末。

[0031] 15. 上述10-14中任一个阐明的固体药物制剂,该固体药物制剂是缓释制剂。

[0032] 16. 上述10-15中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是难溶于水的药物。

[0033] 17. 上述10-16中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是生物药剂学分类系统中归为II类的药物。

[0034] 18. 上述10-17中任一个阐明的固体药物制剂,其中活性药物成分是西洛他唑。

[0035] 本发明进一步包括制备固体药物制剂的方法的下列特点。

[0036] 19. 一种制备固体药物制剂的方法,包括下列步骤(i)和(ii):

- [0037] (i) 将活性药物成分和起始普通淀粉混合而制备起始组合物的步骤, 及
- [0038] (ii) 将起始组合物实施淀粉预胶化的步骤。
- [0039] 20. 上述 19 中阐明的方法, 步骤 (ii) 后进一步包括干燥步骤 (iii)。
- [0040] 21. 上述 19 或 20 中阐明的方法, 其中步骤 (i) 中制备的起始组合物通过混合活性药物成分、普通淀粉和微晶纤维素制备并通过挤压制粒技术制粒。
- [0041] 22. 上述 19-21 中任一个阐明的方法, 其中固体药物制剂含有一种按制剂总重量计占 10% -90% 重量的预胶化淀粉。
- [0042] 23. 上述 19-22 中任一个阐明的方法, 其中起始淀粉是玉米淀粉。
- [0043] 24. 上述 19-23 中任一个阐明的方法, 其中固体药物制剂是颗粒或粉末。
- [0044] 25. 上述 19-24 中任一个阐明的方法, 其中固体药物制剂是缓释制剂。
- [0045] 26. 上述 19-25 中任一个阐明的方法, 其中活性药物成分为难溶于水的药物。
- [0046] 27. 上述 19-26 中任一个阐明的方法, 其中活性药物成分是生物药剂学分类系统中归为 II 类的药物。
- [0047] 28. 上述 19-27 中任一个阐明的方法, 其中活性药物成分是西洛他唑。
- [0048] 附图简述
- [0049] 图 1 显示实验 2 中测量的固体药物制剂 (在实施例 3 和 14 和参比实施例 4 中) 的溶出特征。
- [0050] 图 2 显示实验 4 测量的关于固体药物制剂 (在实施例 3、实施例 3 (Fed.) 和参比实施例 3 和 13 中) 西洛他唑平均血中浓度随时间的变化, 所述实施例 3 (Fed) 是指测试药物餐后给药。
- [0051] 图 3 显示实验 5 测量的关于固体药物制剂 (在实施例 23 和参比实施例 23 和 13 中) 西洛他唑平均血中浓度随时间的变化。
- [0052] 实施本发明的最佳模式
- [0053] 下面详细描述这种固体药物制剂及制备它的方法。
- [0054] 固体药物制剂
- [0055] 本发明的固体药物制剂包含 (a) 一种活性药物成分和 (b) 一种预胶化淀粉。
- [0056] 本发明的固体药物制剂通常含有按制剂总重量计占 10% -90% 的预胶化淀粉 (α -淀粉), 优选 20% -80%, 更优选 30% -70%。通过加入此范围的量的预胶化淀粉, 本发明的固体药物制剂具有所需性质例如制剂的高物理强度和所需有效性以及给药时活性成分在消化道内持续释放。
- [0057] 使用的起始淀粉不限于但包括任何传统的淀粉例如玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉, 可单独使用一种淀粉或联合使用两种或多种淀粉。在固体制剂制备中预胶化这些淀粉, 尤其以混合活性成分和其它药物载体的药物组合物形式预胶化这些淀粉。因此, 本发明的固体药物组合物含有通过预胶化上述传统淀粉得到的预胶化淀粉。预胶化淀粉可为部分预胶化的。在本说明书中的预胶化淀粉是指一种向其中加入水时变成糊状的产物 (cf. 日本药用赋形剂, YAKUJI NIPPON, LTD. 出版, 2003 年 8 月 8 日, 90-91 页)。
- [0058] 优选的预胶化淀粉是预胶化的玉米淀粉、预胶化的马铃薯淀粉和预胶化的小麦淀粉。因为传统玉米淀粉具有 10-30 μ m 的均匀粒径, 因此容易处理成所需制剂, 并因此它的

预胶化产物容易处理,更因为它相对其它淀粉具有低吸湿性质,因此尤其优选的预胶化淀粉是预胶化的玉米淀粉。

[0059] 加入到本发明的固体药物制剂的活性药物成分可为可口服给药的具有任何药物活性的任何种类药物。其可为水溶性药物或难溶于水的药物。药物的实例是加入到各种药物制剂中的药物例如用于呼吸器官的药物、用于消化器官的药物、心血管药物、用于中枢神经系统的药物、抗生素、化学治疗剂、抗肿瘤药、血小板聚集抑制剂、抗过敏药、维生素或营养素。优选的药物是难溶于水的药物。更优选的药物归入 II 类(高渗透性、低溶解度)在“根据生物药剂学分类系统用于直接释放含有一定有效部分/活性成分的固体剂型的体内生物利用度和生物等效性研究的弃权书(FDA 指导)(Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalents Studies for Immediate Release Solids Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on Biopharmaceutics Classification System)”中(在本说明书中,其偶尔可称为“生物药剂学分类系统”)。当难溶于水的药物制成缓释制剂时,给药时其可在消化道内逐渐且有效地释放活性药物,并因此显示出所需药物活性。

[0060] 这些药物可以单独使用或两种或多种药物联合使用。

[0061] 加入到本发明的固体药物制剂的药物的具体实例是茶碱、格雷沙星、喹酮心安、美喘清、雷巴米特、阿立哌唑、西洛他唑、扑热息痛、硝苯地平、酮基布洛芬、甲氧萘丙酸、双氯芬酸、依曲康唑、吡罗昔康、苯妥英或维拉帕米。其中优选的实例是西洛他唑、酮基布洛芬、甲氧萘丙酸、双氯芬酸、依曲康唑、吡罗昔康、苯妥英和维拉帕米,并且更优选西洛他唑。当它们制成缓释制剂时这些药物特别有益。

[0062] 这些药物可以适当的量加入到固体药物制剂中,其可根据药物的种类和效力、待治疗的病人的性别和年龄等而改变,但可例如按组合物总重量(干重)量的范围为约 0.01% -60% 重量,优选 0.1% -50% 重量,更优选 1% -50% 重量。

[0063] 除非它们产生任何副作用,否则可进一步向固体药物制剂中加入适当量的各种其它添加剂例如赋形剂、粘合剂、pH 调节剂、崩解剂、吸收促进剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、芳香剂等。

[0064] 这些添加剂为,例如赋形剂(例如乳糖、白糖、甘露醇、氯化钠、葡萄糖、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸盐);粘合剂(例如水、乙醇、单糖浆、葡萄糖水溶液、淀粉水溶液、明胶水溶液、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、虫胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、明胶、糊精、支链淀粉);pH 调节剂(例如枸橼酸、枸橼酸酐、枸橼酸钠、枸橼酸钠二水合物、无水磷酸氢二钠、无水磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠);崩解剂(例如羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(crosscarmellose sodium)、羧甲淀粉钠、交联聚维酮(crosspovidone));增塑剂(例如聚山梨醇酯 80);吸收促进剂(例如季铵碱、十二烷基硫酸钠);润滑剂(例如滑石粉、硬脂酸盐、聚乙二醇、胶体硅酸盐、蔗糖脂肪酸酯);着色剂(例如黄色氧化铁、黄色三氧化二铁、三氧化物、 β -胡萝卜素、氧化钛、食用色素例如食品蓝 1 号、叶绿素铜、核黄素);矫味剂(例如抗坏血酸、天冬酰苯丙氨酸甲酯、amacha、氯化钠、果糖、糖精、糖粉)。

[0065] 本发明的固体药物制剂可制成任何类型的固体制剂例如细粉、粉末、颗粒、片剂等。本发明的固体药物制剂可进一步制成包衣产品或胶囊。这些制剂中,优选颗粒或粉末。

[0066] 为了形成颗粒,优选向固体药物制剂中加入微晶纤维素。通过加入微晶纤维素,用传统调节球形技术容易使组合物形成球形,并因此易于通过挤压制粒技术制粒。除了使组合物形成球形外,其容易包装成胶囊。这种球形组合物可有效包衣也是有利的。按药物制剂总重量加入微晶纤维素的量可为 5% -90% 重量,优选 10% -80% 重量,更优选 20% -70% 重量。

[0067] 本发明的固体药物制剂可在消化道内逐渐释放活性药物成分。另外,药物制剂被淀粉酶消化并因此在小肠分解,从而通过到达消化道的下游通道使制剂中心区域含有的治疗成分可以充分释放。因此依据本发明,以上面提到的比例向固体药物制剂中加入预胶化淀粉,由此在消化道内固体药物制剂既满足活性成分的缓释性质又满足治疗成分高效释放要求。因此本发明的固体药物制剂可以消除设计的在消化道内逐渐溶解的传统缓释制剂的缺点,即活性药物成分在具有少量对溶解这种成分必需的含水液体(消化液)的消化道下游部分(即通过肠道后)难以溶解,因此制剂没有充分溶解释放活性成分便排除体外。

[0068] 制备方法

[0069] 可通过预胶化一种组合物制备本发明的固体药物制剂,该组合物包含一种活性药物成分和一种作为粘合剂的普通淀粉及任选的其它传统载体(例如起始组合物)。即可通过下列步骤(i)和(ii)制备固体药物制剂:

[0070] (i) 混合活性药物成分和原料普通淀粉及任选的其它传统载体而制备起始组合物的步骤,及

[0071] (ii) 起始组合物实施淀粉预胶化的步骤。

[0072] 步骤(i)中制备的起始组合物含有的组分除了在步骤(ii)预胶化转变成 α -淀粉的淀粉外保持同它们在最终固体药物制剂存在的一样。因此,在步骤(i)中,加入与其在最终固体药物制剂中相同量的活性药物成分、待预胶化的淀粉及其它任选组分(各种载体)以制备起始组合物。

[0073] 除上述组分外起始组合物优选含有水。按起始组合物总重量计,起始组合物中水的含量不限于特定范围,但通常是 30% -80% 重量,优选 40% -80% 重量,更优选 40% -70% 重量。通过加入上述范围的水,起始组合物易于形成所需形式并进一步有效实施以后的预胶化步骤。

[0074] 起始组合物可以是任何类型的固体组合物,例如细粉、粉末、颗粒、片剂等。甚至在步骤(ii)实施预胶化后可维持起始组合物的形状而形成所需含有预胶化淀粉(α -淀粉)的相同形状的固体药物制剂。因此,起始组合物优选形成与适合所需药物的最终产物相同的制剂形式。

[0075] 起始组合物制成所需形式的方法不限于但可通过一种传统方法制备。当固体药物制剂是颗粒形式时,在步骤(i)中优选向起始组合物中加入微晶纤维素并通过挤压制粒技术使组合物制粒。

[0076] 将如此得到的起始组合物进行下一步骤(ii),其中普通淀粉预胶化而转变成 α -淀粉。可通过传统的普通淀粉转变成 α -淀粉的方法实行预胶化。例如当起始组合物含有上面提到的水时,起始组合物实施热处理。可通过任何传统的加热处理实行这种热处理,例如用蒸气加热、用热空气干热、高频诱导加热、微波加热等。加热温度可依据加热方法改变,但通常范围是 75-100°C,优选 80-100°C。加热时间依据加热方法可由本领域熟练人

员适当的决定。

[0077] 此外,当起始组合物不含水时,起始组合物优选实施蒸气加热,例如通过向起始组合物喷射水然后用蒸气微波处理,淀粉转变成 α -淀粉。加热条件与上面提到的相同。

[0078] 当起始组合物含有微晶纤维素并且是用挤压制粒技术制备的颗粒形式时,颗粒呈均匀球形(高度球形),因此适合实施微波加热。当具有不平(凹凸的)表面的球形的起始组合物实施微波加热时,具有凸的表面的部分被首先加热并且水分从表面蒸馏出,因此预胶化完成效率低。另一方面,当具有高度球形的起始组合物实施微波加热时,起始组合物首先从内部加热因此在加热处理中表面保持水分很少蒸发,因此预胶化完成效率高。此外预胶化也可通过蒸气加热完成。

[0079] 因此,对起始组合物进行处理以使组合物中含有的淀粉预胶化从而产生所需含有预胶化淀粉(α -淀粉)的制剂。经预胶化所得的药物制剂含有水分,因此优选实施干燥而除去水分。可通过一种传统方法实行干燥,例如,通过保持在温度为 50-90°C 的干燥室内,优选 60-80°C。干燥时间依据药物制剂的形式和干燥温度等可任选由本领域熟练的人员决定。

[0080] 本发明的固体药物制剂可以通过上述步骤(i)和(ii)及任选的进一步干燥步骤得到的制品,即通过预胶化得到的制品,或可选择地它可以是一种制品,该制品通过任何通常用于制备药物制剂的传统方法对预胶化得到的固体制剂实施进一步处理步骤得到。

[0081] 例如,通过对预胶化得到的颗粒实施压片从而产生片剂形式的固体药物制剂。此外,固体药物制剂或进一步处理产物实施包衣从而产生包衣产品。另外,固体药物制剂或进一步处理产物装入胶囊而生成所需胶囊形式的固体药物制剂。

[0082] 发明效果

[0083] 本发明的固体药物制剂具有高物理强度,且易于高产率地制备,同时在制备步骤中较少出现断裂或分解。

[0084] 此外,本发明固体药物制剂具有在消化器官内以缓释性质有效释放的极佳性质因此给药时显示出所需药理活性,同时其具有高物理强度。

[0085] 此外,本发明的固体药物制剂包含一种作为赋形剂的预胶化淀粉(α -淀粉),其在消化道内被淀粉酶分解因此消化性极佳。

[0086] 另外,本发明提供一种容易制备固体药物制剂的方法,该固体药物制剂包含一种用传统方法难以得到的作为赋形剂的预胶化淀粉(α -淀粉)。

[0087] 本发明最佳实施模式

[0088] 本发明通过下列实施例和实验得以更详细说明,但不能解释为局限于此。

[0089] 实施例 1

[0090] 玉米淀粉(商品名“Nisshoku 玉米淀粉”,Nippon Shokuhin Kako K.K. 制造)(210g)、微晶纤维素(商品名“Avicel PH-301”,Asahi Kasei Corporation 制造)(30g)和西洛他唑(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 制造)(60g)混合且把混合物加入到加速混合器(kneader)中(型号:NSK-150,Okada Seiko K.K. 制造),并在搅拌下向其中加入纯净水(160g)而产生起始混合物(起始混合物实施例 1)。

[0091] 用装有圆顶模具的挤压制粒机(孔直径,0.6mm)(Dome Gran DG-L1,Fuji Powder Co. 制造)对起始混合物实施挤压制粒从而产生湿颗粒。湿颗粒用球化机(Murmerizer

QJ-400, Fuji Paudal 制造) 处理从而调整颗粒的形状和大小, 从而得到了湿颗粒的起始组合物 (起始组合物实施例 1)。

[0092] 用蒸气烘箱 (型号: NE-J630, Matsushita Electric Industrial Co., Ltd. 制造) 在 700W 对湿颗粒的起始组合物实施蒸气加热 6 分钟, 从而使玉米淀粉预胶化。经蒸气加热的颗粒在干燥烘箱内 60°C 下干燥 6 小时从而产生含有 20% 西洛他唑重量的颗粒形式的固体药物制剂 (制剂实施例 1)。

[0093] 参比制剂 1

[0094] 预胶化的玉米淀粉 (商品名, “Amycol”, Nichiden Kagaku K. K. 制造) (210g), 微晶纤维素 (商品名, “Avicel PH-301”, Asahi Kasei Corporation 制造) (30g) 和西洛他唑 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 制造) (60g) 混合并把混合物加入到加速混合器中 (型号: NSK-150, Okada Seiko K. K. 制造), 并在搅拌下向其中加入纯净水 (160g)。结果, 混合物在混合机内变成粘的、柔软的糖样材料, 因此所得的材料不能用于制备所需制剂。

[0095] 参比实施例 1

[0096] 湿颗粒的起始组合物 (起始组合物实施例 1) 没有实施预胶化处理直接在干燥烘箱内 60°C 下干燥 6 小时从而产生含有 20% 西洛他唑重量的颗粒形式的固体药物制剂 (参比制剂实施例 1)。

[0097] 实施例 2-11

[0098] 淀粉、微晶纤维素和表 1 和 2 列举的药物混合并把混合物加入到加速混合器中 (型号: NSK-150, Okada Seiko K. K. 制造), 并在搅拌下向其中加入纯净水 (150-220g) 从而产生起始组合物 (起始组合物实施例 2-11)。

[0099] 用装有圆顶模具的挤压制粒机 (孔径, 0.6mm) (Dome Gran DG-L1, Fuji Paudal Co. 制造) 对起始混合物实施挤压制粒从而产生湿颗粒。湿颗粒用球化机 (Murmerizer QJ-400, Fuji Paudal 制造) 处理从而调整颗粒的形状和大小, 从而得到了湿颗粒的起始组合物 (起始组合物实施例 2-11)。

[0100] 用蒸气烘箱 (型号: NE-J630, Matsushita Electric Industrial Co., Ltd. 制造) 在 700W 对湿颗粒的起始组合物实施蒸气加热 6 分钟, 从而使玉米淀粉预胶化。经蒸气加热的颗粒在干燥烘箱内 60°C 下干燥 6 小时从而产生颗粒形式的固体药物制剂 (制剂实施例 2-11)。

[0101] 表 1

[0102]

| | | 起始组合物实施例 | | | | | | |
|-------|-------|----------|------|------|------|------|------|------|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 淀粉 | 玉米淀粉 | 150g | 120g | 30g | 90g | - | - | - |
| | 马铃薯淀粉 | - | - | - | - | 210g | 120g | 30g |
| 微晶纤维素 | | 30g | 120g | 210g | 150g | 30g | 120g | 210g |
| 西洛他唑 | | 120g | 60g | 60g | 60g | 60g | 60g | 60g |

[0103] 表 2

[0104]

| | | 起始组合物实施例 | | |
|-------|-------|----------|------|------|
| | | 9 | 10 | 11 |
| 淀粉 | 玉米淀粉 | 30g | 120g | 210g |
| | 马铃薯淀粉 | - | - | - |
| 微晶纤维素 | | 210g | 120g | 30g |
| 药物 | 苯妥英 | 60g | 60g | 60g |
| | 茶碱 | - | - | 60g |

[0105] 参比实施例 2-11

[0106] 湿颗粒的起始组合物（起始组合物实施例 2-11）没有实施预胶化处理直接在干燥烘箱内 60℃ 下干燥 6 小时从而产生颗粒形式的固体药物制剂（参比制剂实施例 2-11）。

[0107] 实施例 12

[0108] 玉米淀粉（商品名“Nisshoku 玉米淀粉”，Nippon Shokuhin Kako K.K. 制造）（210g），微晶纤维素（商品名，“Avicel PH-301”，Asahi Kasei Corporation 制造）（30g）和西洛他唑（Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 制造）（60g）混合并把混合物加入到垂直制粒机中（型号：FM-VG-05P, Powrex Co. 制造），并在搅拌下向其中加入纯净水（160g）并把混合物制粒从而产生湿颗粒（起始组合物实施例 12）。

[0109] 用蒸气烘箱（型号：NE-J630, Matsushita Electric Industrial Co., Ltd. 制造）在 700W 对湿颗粒的起始组合物实施蒸气加热 6 分钟，从而使玉米淀粉预胶化。经蒸气加热的颗粒在干燥烘箱内 60℃ 下干燥 6 小时从而产生含有 20% 重量的西洛他唑的颗粒形式的固体药物制剂（制剂实施例 12）。

[0110] 实施例 13

[0111] 参比实施例 1 中制备的颗粒（20g）放在一张湿滤纸（filer paper）（直径，大约 11cm）上，并且颗粒的表面通过喷水浸湿。用蒸气烘箱（型号：NE-J630, Matsushita Electric Industrial Co., Ltd. 制造）在 700W 对所得的湿颗粒实施蒸气加热 3 分钟，从而使玉米淀粉预胶化。经蒸气加热的颗粒在干燥烘箱内 60℃ 下干燥 6 小时从而产生含有 20% 重量的西洛他唑的颗粒形式的固体药物制剂（制剂实施例 13）。

[0112] 实施例 14 和 15

[0113] 用实施例 13 中描述的相同方法处理参比实施例 3 和 7 中制备的颗粒（20g）从而产生含有 20% 重量的西洛他唑的颗粒形式的固体药物制剂（制剂实施例 14 和 15）。

[0114] 实施例 16-23

[0115] 除了使用表 3 列举的材料外，用实施例 2-11 描述的相同方法制备表 3 列举的所需固体药物制剂（制剂实施例 16-23）。

[0116] 表 3

[0117]

| 实施例 | Ex. 16 | Ex. 17 | Ex. 18 | Ex. 19 | Ex. 20 | Ex. 21 | Ex. 22 | Ex. 23 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 玉米淀粉 (g) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99 | 75 | 99 |
| 微晶纤维素 (g) | 100 | 80 | 80 | 80 | 80 | 51 | 51 | 51 |

| | | | | | | | | |
|----------|-----|------|------|------|------|-----|------|------|
| 添加剂 (g) | - | 20a) | 20b) | 20c) | 20d) | - | 24d) | 30d) |
| 西洛他唑 (g) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 150 | 150 | 150 |

[0118] a) 丙烯酸的共聚物 (丙烯酸树脂 L-30D55, Rohm 制造) (通过 LD 固体内含物的数量指示)

[0119] b) 丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (丙烯酸树脂 NE30D, Rohm 制造) (通过固体内含物的数量指示)

[0120] c) 乙基纤维素 (乙基纤维素水分散体, Asahi Kasei Corp. 制造) (通过固体内含物的数量指示)

[0121] d) α -淀粉 (Amycol, Nichiden Kagaku K. K. 制造)

[0122] 参比实施例 16-23

[0123] 湿颗粒的起始组合物 (在实施例 16-23 中程序制备) 没有实施预胶化处理直接在干燥烘箱内 60°C 下干燥 6 小时从而产生颗粒形式的固体药物制剂 (参比制剂实施例 16-23)。

[0124] 实验 1: 制剂强度评价

[0125] 关于实施例 1-2 和参比实施例 1-2 的颗粒形式的固体药物制剂, 通过使用它的一个颗粒 (直径, 大约 0.6mm) ($n = 3$) 用 Shimadzu AutoGraph (型号: AG-I, Shimadzu Corporation 制造) 测量制剂的强度。结果见表 4。在表中, 当颗粒破碎时给予制剂 (颗粒) 的负荷 (N) 指示强度。

[0126] 从实验结果可知, 实施例 1-2 的固体药物制剂相对于参比实施例 1-2 的固体药物制剂显示出 2-3 倍高的制剂强度, 这说明通过淀粉预胶化制剂的物理强度显著增加。

[0127] 表 4

[0128]

| | 实施例 1 | 实施例 2 | 参比实施例 1 | 参比实施例 2 |
|--------|-------|-------|---------|---------|
| 强度 (N) | 18.0 | 12.7 | 9.3 | 4.3 |

[0129] 实验 2: 药物释放性质评价

[0130] 关于实施例 3 和 14 及参比实施例 3 的颗粒形式的固体药物制剂, 评价药物释放性质。具体而言, 依据日本药典公开的用于测试溶出度 (50r. p. m.) 的搅拌桨方法, 即溶出试验第 2 法, 通过使用颗粒形式的固体药物制剂 (500mg) (实施例 3 和 14 及参比实施例 3) 和 0.3wt. % 十二烷基硫酸钠水溶液 (900ml) 作为洗脱溶剂测量了西洛他唑从制剂中溶出的比率 (溶出率, %), 其中测量了西洛他唑随时间推移的洗脱量。

[0131] 在这个测试中, 开始测试 4 小时后向溶出液体中加入淀粉酶 (活性, 20 单位 /mg 或更高, 商品名“ α -淀粉酶”, Wako Pure Chemical Industries, Limited 制造) (0.18g), 目的在于模仿在消化道内的液体。

[0132] 结果见附图 1。从实验结果可见, 实施例 3 和 14 及参比实施例 3 的制剂显示出相似的溶出行为直到加入淀粉酶。另一方面, 加入淀粉酶后, 实施例 3 和 14 的制剂溶出率显著增加, 但参比实施例 3 的制剂即使在加入淀粉酶后溶出率没有变化。

[0133] 根据上述实验结果,证实本发明的固体药物制剂在消化道内由于淀粉酶的作用具有快速溶出(释放)药物的性质,尤其当药物到达小肠以下的消化道时。

[0134] 实验 3:药物释放性质的评价(2)

[0135] 关于实施例 9 和参比实施例 9 的颗粒形式的固体药物制剂,评价了药物的释放性质。具体而言,依据日本药典公开的用于测试溶出度(50r. p. m.)的搅拌浆方法,即溶出试验第 2 法,通过使用颗粒形式的固体药物制剂(500mg)(实施例 9 和参比实施例 9)和含有淀粉酶(活性,20 单位/mg 或更高,商品名“ α -淀粉酶”,Wako Pure Chemical Industries, Limited 制造)(0.09g)的 0.5wt. % 十二烷基硫酸钠水溶液(900ml)作为洗脱溶剂测量了西洛他唑从制剂中溶出的比率(溶出率,%),其中开始实验后 4 小时测量洗脱的苯妥英的量。此外,为了比较,除使用不含淀粉酶的洗脱溶剂外重复上述程序,并且同样测量洗脱的苯妥英的比率

[0136] 结果见下表 5。从实验结果可见,参比实施例 9 的制剂中苯妥英的溶出率在含或不含淀粉酶的情况下彼此相似。另一方面,关于实施例 9 的制剂,洗脱溶剂不含淀粉酶时,苯妥英的溶出率与参比实施例 9 的制剂的苯妥英的溶出率相似,但洗脱溶剂含有淀粉酶时,实施例 9 的制剂溶出率显著增加,因此证实本发明的固体药物制剂由于消化道内淀粉酶的作用具有快速溶出(释放)药物的性质,尤其当药物到达小肠以下的消化道时。

[0137] 表 5

[0138]

| | 苯妥英溶出率 | | 有和无淀粉酶之间溶出率 差别[(b)-(a)](%) |
|---------|---------|---------|-------------------------------|
| | 无淀粉酶(a) | 有淀粉酶(b) | |
| 实施例 9 | 37.2 | 62.1 | 24.9 |
| 参比实施例 9 | 33.8 | 38.4 | 4.6 |

[0139] 实验 4:药物代谢动力学评价

[0140] 实施例 3 和参比实施例 3 中制备的含有 20wt. % 西洛他唑的颗粒(500mg;转变成西洛他唑,100mg)口服给与空腹状态的小猎犬(4),并随时间推移收集血,并测量收集血中西洛他唑浓度。此外,关于实施例 3 中制备的颗粒,也测试了动物进食后(n=4)给与试验产物并同样测量西洛他唑的浓度。

[0141] 独立的,一种市售的 Pretal 片剂[®](相当于西洛他唑 100mg,混有微晶纤维素、玉米淀粉、羧甲醚纤维素钙、羟丙基甲基纤维素和硬脂酸镁)(参比实施例 13)口服给与动物,并随时间推移收集血,并测量收集血中西洛他唑的浓度(n=4)。

[0142] 如附图 2 所示,比较了西洛他唑血药水平的变化,其中实施例 3(Fed)是指动物进食后给与试验产物。此外,药物代谢动力学参数(平均数 \pm SD)见表 6。

[0143] 表 6

[0144]

| | AUC _t (ng. hr/ml) | AUC _{∞} (ng. hr/ml) | C _{max} (ng/ml) |
|------------|------------------------------|--|--------------------------|
| 实施例 3 | 761 \pm 274(89%) | 824 \pm 286(94%) | 172 \pm 72(57%) |
| 实施例 3(Fed) | 784 \pm 131(92%) | 1030 \pm 202(116%) | 169 \pm 15(56%) |

| | | | |
|----------|------------------|------------------|------------------|
| 参比实施例 3 | 277 ± 146 (33%) | 326 ± 173 (37%) | 113 ± 101 (37%) |
| 参比实施例 13 | 852 ± 556 (100%) | 879 ± 570 (100%) | 302 ± 190 (100%) |

[0145] 在表中,加括号数值(%)的比率是与参比实施例 13 的值(100%)的比例。此外,缩写的术语意思如下。

[0146] AUC_t:血药水平与时间的相关性曲线的曲线下面积(梯形法)

[0147] AUC_∞:血药水平与时间至无穷大时相关性曲线的曲线下面积

[0148] C_{max}:最大血药水平

[0149] 从表 6 可知,参比实施例 3 的制剂相对参比实施例 13 的制剂可以抑制 C_{max},但它也减少 AUC。因此,参比实施例 3 的制剂仅减少药物的释放。另一方面,本发明的实施例 3 的制剂相对参比实施例 13 的产物(市售的“Pretal 片剂”)可以很好地抑制 57% C_{max} 但可以维持 94% AUC_∞,这意味着本发明的制剂显示出极佳的缓释性质。

[0150] 而且,从图 2 可知,参比实施例 3 的制剂减少 2 小时后西洛他唑的血药水平,这意味着这种制剂在消化道内具有较少的药物释放性质。另一方面,实施例 3 的制剂显示在消化道内西洛他唑持续释放因此持续维持所需西洛他唑的血药水平。当进食后给与动物实施例 3 的产物时,血中西洛他唑的浓度与空腹状态下给与试验产物的血中西洛他唑的浓度保持在相似水平,并且未观察到药物代谢动力学参数的显著变化。因此,本发明的产物的药物代谢动力学几乎不受饮食影响。

[0151] 实验 5:药物代谢动力学的评价(2)

[0152] 以实验 4 描述的不同方法,测试实施例 23 和参比实施例 23 制备的颗粒的药物代谢动力学。

[0153] 如附图 3 所示,比较了西洛他唑的血药水平的变化,此外,药物代谢动力学参数(平均数 ± SD)见表 7。

[0154] 表 7

[0155]

| | AUC _t (ng. hr/ml) | AUC _∞ (ng. hr/ml) | C _{max} (ng/ml) |
|----------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| 实施例 23 | 861 ± 192 (94%) | 968 ± 279 (102%) | 212 ± 24 (66%) |
| 参比实施例 23 | 322 ± 211 (35%) | 471 ± 351 (50%) | 106 ± 71 (33%) |
| 参比实施例 13 | 916 ± 663 (100%) | 947 ± 678 (100%) | 322 ± 227 (100%) |

[0156] 在表中,加括号数值(%)的比率是与参比实施例 13 的值(100%)的比例。此外,缩写的术语同表 6 提到的缩写的术语。

[0157] 从表 7 可知,参比实施例 23 的制剂相对参比实施例 13 的制剂可以抑制 C_{max},但它也减少 AUC。因此,参比实施例 23 的制剂仅减少药物的释放。另一方面,本发明的实施例 23 的制剂相对参比实施例 13 的产物(市售的“Pretal 片剂”)可以很好地抑制 66% C_{max} 但可以维持 AUC_∞ 与市售的产品(102%)相同,这意味着本发明的制剂显示出极佳的缓释性质。

[0158] 而且,从图 3 可知,参比实施例 23 的制剂减少西洛他唑 4 小时后的血药水平,这意味着这种制剂在消化道内具有较少的药物释放性质。另一方面,实施例 23 的制剂显示在消化道内西洛他唑持续释放因此持续维持所需西洛他唑的血药水平。

[0159] 根据实验 4 和 5 的结果,证实本发明的固体药物制剂可以在消化道内释放所需药物,并且尤其是在具有低溶出性质的难溶于水的药物在像消化道下游的少水区域的情况下,本发明的制剂即使进入消化道后仍可以释放药物并且它对制备缓释制剂是有用的。

[0160] 工业适用性

[0161] 本发明提供一种固体药物制剂,该固体药物制剂具有高物理强度并且当给药时更具有极佳的药物释放性质和赋形剂的消化性,通过使用一种便宜又稳定的普通淀粉作为赋形剂然后在制备这种制剂的程序中预胶化这种起始淀粉制备该固体药物制剂。

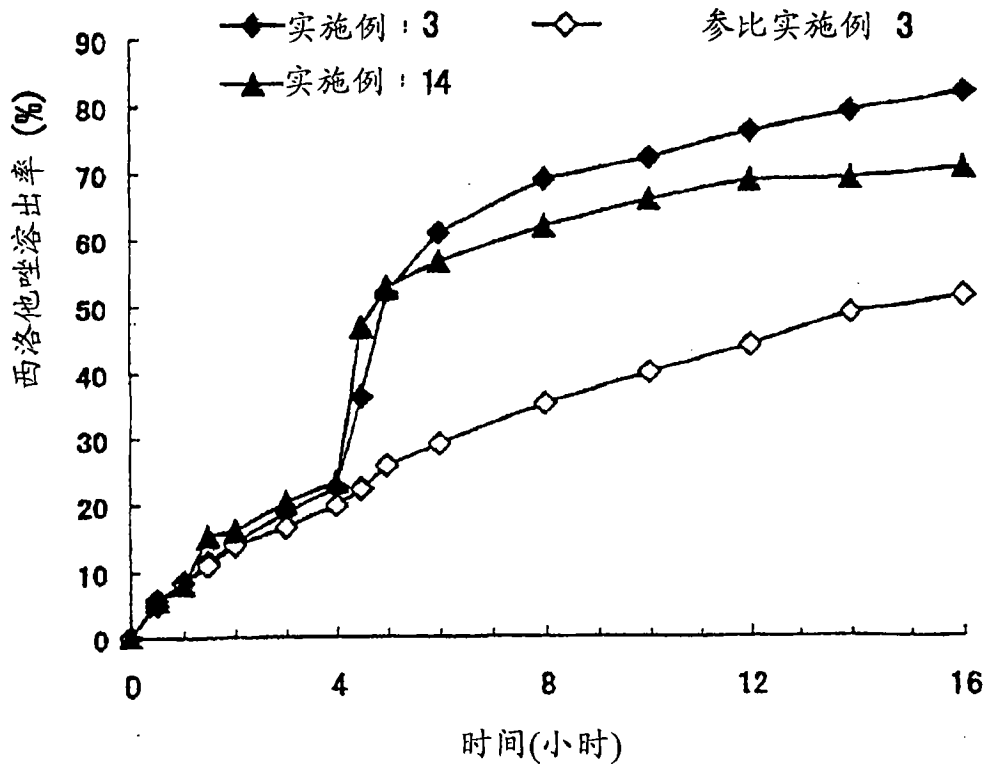


Fig. 1

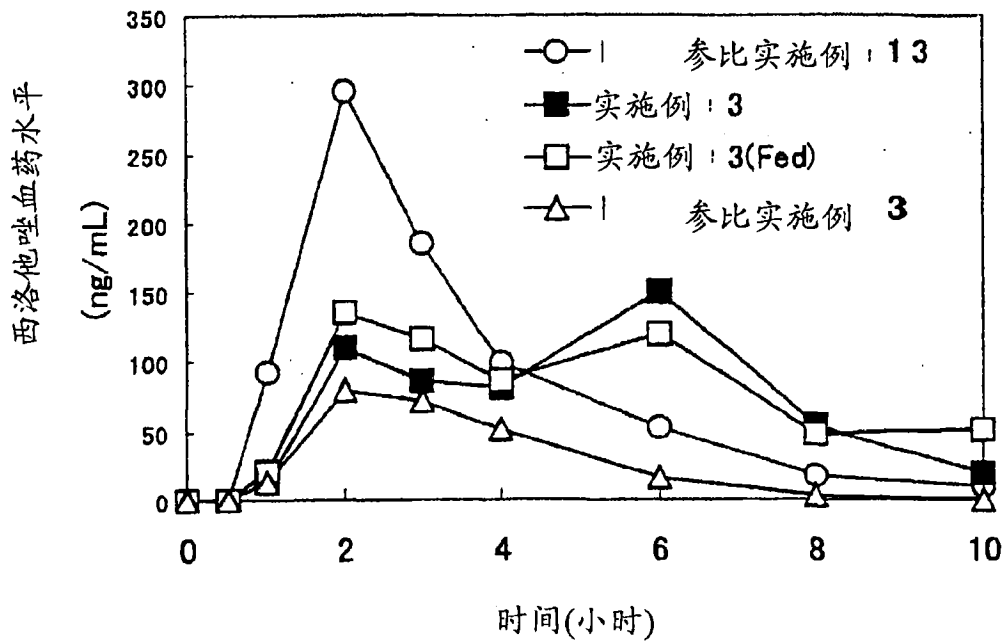


Fig. 2

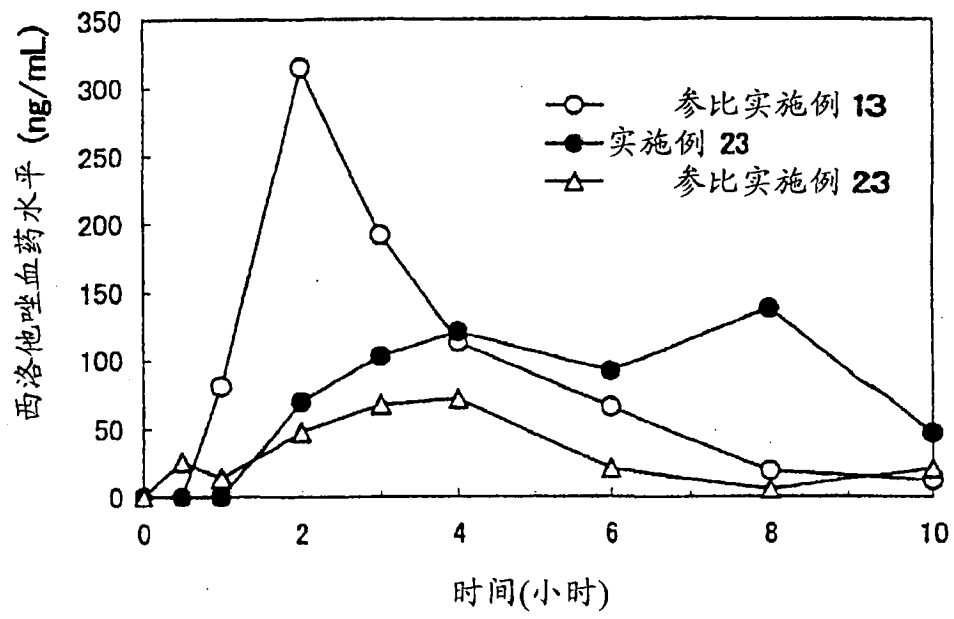


Fig. 3