

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610054111.6

[51] Int. Cl.

*A61K 31/195 (2006.01)*

*A61K 9/22 (2006.01)*

*A61K 9/52 (2006.01)*

*A61P 25/04 (2006.01)*

*A61P 25/08 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1857244A

[22] 申请日 2006.3.6

[21] 申请号 200610054111.6

[71] 申请人 重庆医药工业研究院有限责任公司

地址 400061 重庆市南岸区涂山路 565 号

共同申请人 上海复星医药（集团）股份有限公司

[72] 发明人 王立 牟才华 邓杰 樊斌

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

普瑞巴林缓释药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种普瑞巴林缓释药物组合物，包含有普瑞巴林或其可药用盐和至少一种释放速率控制材料的缓释药物组合物。组合物中普瑞巴林有效治疗量为 50 - 1000mg，该缓释组合物释放普瑞巴林的时间至少保持在 10 - 24 小时。本发明的缓释药物组合物主要用于治疗中枢神经系统疾病，如癫痫、焦虑症、神经性疼痛（糖尿病和疱疹所致的疼痛）等。

1. 一种普瑞巴林缓释组合物，包含普瑞巴林或其药物学上可接受的盐或其水合物和释放速率控制材料。
2. 如权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于普瑞巴林释放时间为 10~24 小时。
3. 权利要求 2 所述的缓释组合物，所说的普瑞巴林释放时间为 14~18 小时。
4. 权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于包含普瑞巴林 50mg 到 1000mg。
5. 权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于释放速率控制材料占该组合物重量的 5% 到 90%。
6. 权利要求 5 所述的缓释组合物，其特征在于释放速率控制材料占该组合物重量的 20% 到 60%。
7. 如权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于释放速率控制材料包括选自下列的一种或多种物质：纤维素聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯类、丙烯酸聚合物和共聚物、硬脂酸、藻酸盐、巴西棕榈蜡、鲸蜡、十六烷醇或十八烷醇。
8. 如权利要求 7 所述的缓释组合物，其特征在于释放速率控制材料包括选自下列的一种或多种物质：纤维素聚合物、藻酸盐、硬脂酸、巴西棕榈蜡或十八烷醇。
9. 如权利要求 8 所述的缓释组合物，其特征在于释放速率控制材料包括纤维素聚合物。
10. 如权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于进一步包括赋形剂，赋形剂包括稀释剂、粘合剂、助流剂或润滑剂或它们的任意组合。
11. 如权利要求 10 所述的缓释组合物，其特征在于稀释剂包括一种或多种选自下列的物质：淀粉、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇、木糖醇或山梨糖醇。
12. 如权利要求 10 所述的缓释组合物，其特征在于润滑剂包括一种或多种选自下列的物质：滑石粉、硬脂酸、硬脂酸钙或硬脂酸镁。
13. 如权利要求 10 所述的缓释组合物，其特征在于助流剂包括一种或多种选自下列的物质：滑石粉或二氧化硅或玉米淀粉。
14. 如权利要求 10 所述的缓释组合物，其特征在于粘合剂包括一种或多种选自下列的物质：聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯聚合物、淀粉、预胶化淀粉、糊精、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或海藻酸钠。
15. 如权利要求 1 所述的缓释组合物，其特征在于该组合物的制剂形式为片剂或胶囊。

## 普瑞巴林缓释药物组合物

### 发明领域

本发明涉及药物制剂领域，具体是指含有普瑞巴林和至少一种释放速率控制材料的缓释药物组合物。

### 发明背景

普瑞巴林(pregabalin)的化学名为((S)-3-(氨甲基)-5-甲基己酸)，是有效治疗神经痛和癫痫的 $\gamma$ -氨基丁酸类似物。WO9209560已公开了普瑞巴林的化学结构和用途(癫痫)。2004年12月以商品名Lyrica首次在英国上市，同年通过美国FDA批准，并于2005年在美国上市，主要用于治疗神经痛和辅助治疗癫痫。目前，本品上市剂型为25、50、75、100、150、200、300 mg/粒规格的普通胶囊，日常用剂量为150~600mg。虽然其确切的起效机制还不太明确，但有研究表明，普瑞巴林能够通过与位于中枢神经系统中神经元上的钙电压门通道的辅助压单元结合，从而降低中枢神经元的兴奋性。由于其疗效显著、安全性好、副作用轻微等特点，曾被誉为最有希望的癫痫治疗药。

一些神经痛和癫痫患者需要在很长的周期中服药，而其他患者也需要在一段有限时期内服药。每隔一定时间服药的重要性是众所周知的。但同样众所周知的是，并非所有患者都能记住或有条件在每天的相同时间服用适当剂量。因此，多剂量方案不仅不方便而且还会降低患者的顺应性。

普瑞巴林具有比较短的半衰期(约为6小时)，每天多次给药，这会导致药物的血药浓度产生明显波动。必须频繁给药以保持相当稳定的血药浓度。普瑞巴林的有效剂量是150~600mg/天，是以均分剂量给予的。普瑞巴林胶囊每天服用3次。这种治疗模式导致给药后血液中药浓度迅速升高，继而由于药物分布、代谢和排泄，药物浓度迅速降低。最高和最低血药浓度的差别大是传统剂型的主要缺点。为克服普瑞巴林的这些缺点，本发明人经反复研究，将普瑞巴林做成缓释制剂，可很好地解决波动有效血药浓度波动和多次给药的问题，减少给药次数，提高病人的顺应性，减少副作用。

### 发明内容

本发明提供了一种缓释药物组合物，其中包括普瑞巴林或其药学上可接受的盐或水合物和至少一种释放速率控制材料。该药物组合物的普瑞巴林释放时间长达至少10~24小时，优选为12~20小时，更优选为14~18小时。

本发明的缓释药物组合物中存在的释放速率控制材料的重量为5%~90% (按组合物的

重量计), 较优选 10%到 75% (按组合物的重量计), 更优选 20%到 60% (按组合物的重量计)。释放速率控制材料可以是一种或多种选自下列的物质: 纤维素聚合物、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯类、丙烯酸聚合物和共聚物、硬脂酸、藻酸盐、巴西棕榈蜡、鲸蜡、十六烷醇、十八烷醇。其中, 纤维素聚合物包括甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等常用种类。

本发明的缓释组合物可以进一步包括一种或多种赋形剂, 该赋形剂可以是稀释剂 (填充剂), 粘合剂, 助流剂, 润滑剂中的一种或多种。稀释剂可以是淀粉、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇、木糖醇或山梨糖醇中的一种或多种。润滑剂可以是滑石粉、硬脂酸、硬脂酸钙或硬脂酸镁中的一种或多种。助流剂可以是滑石粉、二氧化硅或玉米淀粉中的一种或多种。粘合剂可以是聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯聚合物、淀粉、预胶化淀粉、糊精、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或海藻酸钠中的一种或多种。

本发明的普瑞巴林的缓释药物组合物的制剂形式可以是片剂、胶囊、颗粒或小丸, 优选片剂或胶囊。

本发明的缓释药物组合物能在胃中释放普瑞巴林。通过扩散和溶蚀的组合作用释放普瑞巴林。释放速率控制材料在接触具有胃液性质的液体之后可溶胀形成聚合基质。

另一方面, 本发明提供了一种治疗病症的方法, 包括提供含有普瑞巴林和至少一种释放速率控制材料的口服缓释组合物, 该组合物 (制剂) 中的普瑞巴林释放时间长达至少 10~24 小时, 优选为 12~20 小时, 更优选为 14~18 小时, 用于治疗神经疾病, 如神经痛、癫痫、焦虑等。

#### 发明详述

根据以上说明, 合适的设计能解决传统剂型缺点的普瑞巴林的缓释制剂是合乎需要的。服用本组合物制剂的剂量是每天一次, 因此不需要频繁给药并能改善患者的顺应性。与传统剂型相比, 该缓释组合物能将有效血药浓度保持在具有普瑞巴林的血药浓度波动最小的治疗范围内。稳定的血药浓度将减轻副作用并提高疗效。最佳地, 合适设计的普瑞巴林缓释组合物应容易地制成制剂, 并能在延长的时间内保持有效的血药浓度。

为了达到上述目的, 本发明人开发了新颖的普瑞巴林缓释组合物, 能以减少的给药剂量和给药次数提供治疗水平的普瑞巴林。每天服用新颖的缓释组合物 (制剂) 一次与每天服用传统胶囊剂三次相比, 能产生相同的吸收速率和程度, 并在延长的时间内将普瑞巴林血药浓度保持在治疗范围内。

普瑞巴林的水溶性较好，在稀盐酸中易溶。要获得溶解度如此好的普瑞巴林缓释组合物，应该将包括可分散普瑞巴林的组合物配制在可溶胀的聚合物基质中。在胃液存在下，基质通过吸水而溶胀，并通过扩散和溶蚀的组合作用缓慢释放出掺入的普瑞巴林。首先，由于溶胀基质和胃液之间存在药物浓度梯度，导致药物从溶胀基质中扩散到周围液体中。其次，溶胀状态的聚合基质缓慢溶解或者从表面溶蚀，且释放药物。然而，溶胀状态的组合物（制剂）可在相当长的时间内保持其性状。

本发明的组合物，其中，普瑞巴林可以以游离形式、水合物形式(如一水合物)或任何其他药学上可接受的盐的形式存在，优选游离形式。每1剂普瑞巴林缓释组合物中，可含50毫克到1000毫克的普瑞巴林（按组合物重量计），较优选100毫克到600毫克（按组合物重量计），更优选150毫克到300毫克（按组合物重量计）。这里所说的每1剂按不同的剂型可为每1片、每1粒胶囊、每1粒小丸等等，依此类推。

通常，释放速率控制材料可以是亲水或疏水性的；特别合适的是在水介质中溶胀的材料。缓释组合物中释放速率控制材料相对普瑞巴林的量取决于要求释放药物的速率，材料的种类和分子量，以及配方中存在的其他赋形剂种类。合适的释放速率控制材料包括纤维素聚合物(如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素或它们的混合物)、聚乙烯基吡咯烷酮、乙酸乙烯酯共聚物、海藻酸盐、巴西棕榈蜡、硬脂酸、十八烷醇或它们的任意组合物。特别合适的释放速率控制材料为纤维素聚合物。

这里所述的缓释组合物可以进一步包括一种或多种赋形剂，该赋形剂可以是稀释剂（填充剂），粘合剂，助流剂，润滑剂中的一种或多种。稀释剂可以是淀粉、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇、木糖醇或山梨糖醇中的一种或多种。润滑剂可以是滑石粉、硬脂酸、硬脂酸钙或硬脂酸镁中的一种或多种。助流剂可以是滑石粉、二氧化硅或玉米淀粉中的一种或多种。粘合剂可以是聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯聚合物、淀粉、预胶化淀粉、糊精、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或海藻酸钠中的一种或多种。本发明的普瑞巴林缓释组合物按照以下步骤可以制备普瑞巴林缓释片剂（或胶囊）：

1. 在合适的混料机中，将普瑞巴林与释放速率控制材料和任选的其他赋形剂混合。
2. 用水或粘合剂溶液对步骤1中的混合物进行制粒。
3. 干燥并筛分颗粒。
4. 将筛分的颗粒与其他赋形剂混合，压制成片剂（或装入胶囊中制成胶囊剂）。

或者，可采用非水制粒法，直接压制，或干法制粒技术制备片剂或胶囊剂。直接压制时，先制备普瑞巴林，释放速率控制材料，稀释剂，粘合剂，润滑剂及助流剂的混合物，然后压制成片剂。干法制粒过程可以通过压实进行，或者通过制备普瑞巴林，释放速率控制材料和任选的其他赋形剂的混合物的压片预进行；对获得的材料（预压片）进行筛分；混合润滑剂

及助流剂并压制成片剂（或装入胶囊中制成胶囊剂）。

本发明的组合物的制剂形式，如片剂或胶囊，每天服用1次，每次1-2片或粒。

本发明的缓释药物组合物主要用于治疗中枢神经系统疾病，如癫痫、焦虑症、神经性疼痛(糖尿病和泡疹所致的疼痛)等。

#### 实施例方式

通过以下实施例对本发明进行进一步的说明，进一步理解本发明的普瑞巴林缓释组合物及其制备方法，但不限制本发明的范围。

本发明所有实施的处方见表1

表1 实施例处方组成

成分	用量 (g)							
	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8
普瑞巴林	900	600	600	300	300	150	150	450
羟丙基甲基纤维素	100	250	100	—	—	100	100	200
素								
羟丙基纤维素	—	—	—	120	250	—	—	—
巴西棕榈蜡	—	250	—	100	200	80	120	—
微晶纤维素	125	—	—	—	—	—	50	75
甘露醇	—	75	80	60	15	40	—	—
聚乙基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物	—	15	15	15	15	10	—	—
硬脂酸镁	7.5	15	15	20	20	10	20	15
二氧化硅	7.5	—	—	—	—	—	—	10
滑石粉	—	15	15		25	10	10	25
总重量	1140	1220	825	640	825	400	450	775

制成1000片或粒

#### 实施例1

在快速混料机中，将普瑞巴林与部分羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素混合均匀，并使用剩余部分羟丙基甲基纤维素的水溶液进行制粒。干燥湿物料，适当筛分，使用硬脂酸镁和二氧化硅润滑，并用压片机压制成片。

#### 实施例2

在快速混料机中，将普瑞巴林与部分羟丙基甲基纤维素和甘露醇混合均匀，并使用聚乙基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物和剩余部分羟丙基甲基纤维素的水溶液（或分散体）进行制粒。干燥湿物料，适当筛分，与硬脂酸镁和滑石粉混合，并用压片机压制成片。

### 实施例 3

制备方法同实施例 1。

### 实施例 4

在快速混料机中，将普瑞巴林与部分羟丙基纤维素和甘露醇混合均匀，并使用剩余部分羟丙基纤维素的水溶液（或分散体）进行制粒。干燥湿物料，适当筛分，与剩余赋形剂混合，并用压片机压制成片。

### 实施例 5

制备方法同实施 4

### 实施例 6

在快速混料机中，将普瑞巴林与部分羟丙基甲基纤维素和甘露醇混合均匀，并使用剩余部分羟丙基甲基纤维素的水溶液（或分散体）进行制粒。干燥湿物料，适当筛分，与剩余赋形剂混合，装入胶囊中，制成胶囊剂。

### 实施例 7

在快速混料机中，将普瑞巴林与羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素混合均匀，并通过干法制粒工艺进行制粒。适当筛分，与剩余赋形剂混合，并用压片机压制成片。

### 实施例 8

在快速混料机中，将普瑞巴林与羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素等所有辅料混合均匀，并用压片机直接压制成片。

### 实施例 9

#### 溶出度的测定

使用 ZRS—4 型药物智能溶出仪，照中国药典 2005 年版附录溶出度测定第二法（浆法）操作，用 0.1mol/L 盐酸（500 毫升）测试实施例 1~8 片剂或胶囊的溶出度。温度设定为  $37.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，搅拌速度设定为 50 转/分。以预定间隔时间取样 5mL，并补足介质。溶出度测定结果如下表所示。

表2 实施例1~8制剂的溶出度实验结果

时 间 (小时)	溶出度 (%)							
	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8
0.5	15	—	14	18	—	17	16	49
2	27	20	30	29	25	24	31	71
4	44	33	51	46	38	40	46	87
6	69	52	73	77	53	70	58	98
8	87	65	88	97	65	93	70	—
10	96	77	96	103	77	97	81	—
14	—	86	—	—	87	—	89	—
18	—	96	—	—	90	—	92	—

实施例8在6小时内几乎释放出所有药物,实施例1,3,4,6的制剂在10小时内几乎释放出所有药物,而实施例2,5,7的制剂在18小时内释放出约90%的药物。这些数据表明,本发明缓释组合物及工艺可有效调节普瑞巴林的释放时间,确保体内有效血药浓度维持在至少16小时以上。

虽然已经描述了本发明的若干特定形式,但显然在不违反本发明的原理和范围的情况下对本发明作出各种改进和组合,也属于本发明的范围。