



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102046153 B

(45) 授权公告日 2015. 06. 17

(21) 申请号 200980120221. X

EP 1806339 A1, 2007. 07. 11,

(22) 申请日 2009. 05. 28

CN 101111245 A, 2008. 01. 23,

(30) 优先权数据

U. S. National Institutes of Health.

08009919. 5 2008. 05. 30 EP

《Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam》.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

《clinicaltrialsfeeds.org XP002572305

2010. 11. 30

Retrieved from the Internet :URL:http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00736931》. 2008,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/056570 2009. 05. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

VON ROSENSTIEL ET AL. 《Brivaracetam(UCB 34714)》. 《Neurotherapeutics》. 2007,

W02009/144286 EN 2009. 12. 03

(73) 专利权人 UCB 医药有限公司

审查员 丁伟

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 F·艾克曼 M·贝尔韦尔

D·法纳拉

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/00(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007141002 A1, 2007. 12. 13,

W0 2006090275 A1, 2006. 08. 31,

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

包含布立西坦的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含布立西坦作为活性成分的药物组合物, 本发明特别涉及延长释药制剂。

1. 片剂形式的药物组合物, 包含作为活性成分的布立西坦和在片芯内作为赋形剂的相对于片芯总重 5% -80% / 重量的羟丙基甲基纤维素, 该羟丙基甲基纤维素是在 2% 水溶液 (20℃) 中具有超过 100mPa. s 的粘度的形成亲水性凝胶的聚合物, 所述组合物还包含加工助剂作为片芯内的赋形剂。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 包含颗粒和外相, 所述颗粒包含布立西坦且所述外相包含羟丙基甲基纤维素。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 包含 20-60% / 重量的羟丙基甲基纤维素。

4. 权利要求 1-3 任一项的药物组合物, 其中片芯片剂的比表面积为 2mm^{-1} - 0.3mm^{-1} 。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 包含相对于片芯总重 0.0-1.5% / 重量的滑动剂。

6. 权利要求 1 的药物组合物, 包含相对于片芯总重 0.5-2.0% / 重量的润滑剂。

7. 权利要求 1 的药物组合物, 包含相对于片芯总重 1-70% / 重量的粘合剂。

8. 权利要求 7 的药物组合物, 包含作为粘合剂的水溶性聚合物, 其在 2% 水溶液中具有低于 500mPa. s 的粘度值。

9. 权利要求 1 的药物组合物, 包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

5.0-80.0% 羟丙基甲基纤维素,

0.0-75% 稀释剂,

0.0-80% 粘合剂,

0.0-3.0% 滑动剂, 和

0.0-5.5% 润滑剂。

10. 权利要求 1 的药物组合物, 包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

5.0-80% 羟丙基甲基纤维素,

0.0-75% 乳糖,

0.0-80% 微晶纤维素,

0.0-3.0% 无水胶态二氧化硅, 和

0.0-5.5% 硬脂酸镁,

该组合物通过直接压片制备。

11. 权利要求 1 的药物组合物, 包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

5.0-80% 羟丙基甲基纤维素,

0.0-80% 微晶纤维素,

0.0-40% 乳糖,

0.0-5% 聚乙烯吡咯烷酮,

0.0-3.0% 无水胶态二氧化硅, 和

0.0-5.5% 硬脂酸镁,

该组合物通过湿法制粒制备。

12. 权利要求 1 的药物组合物, 包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

5.0-80% 羟丙基甲基纤维素,

0.0-80% 微晶纤维素,

0.0-75% 乳糖,

0.0-40% 预胶化玉米淀粉,

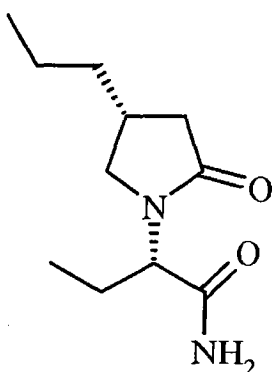
0.0-3.0%无水胶态二氧化硅,和
0.0-5.5%硬脂酸镁,
该组合物通过湿法制粒制备。

包含布立西坦的药物组合物

[0001] 本发明涉及包含布立西坦 (Brivaracetam) 的新的药物组合物。

[0002] 公开号 WO 01/62726 的国际专利申请公开了 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物及其制备方法,该文献特别公开了化合物 (2S)-2-[(4R)-2- 氧代 -4- 丙基 - 吡咯烷 -1- 基] 丁酰胺,已知其国际非专有名称为布立西坦。

[0003]



[0004] 布立西坦

[0005] 布立西坦有效治疗癫痫症。临床试验在具有难治性部分性癫痫发作的存在或不存在次发性泛发发作的成年患者 (16-65 岁) 辅助治疗中评价了布立西坦 (5、20、50 和 150mg/天) 的功效和安全性。

[0006] 目前寻求研发的可以口服给药的药物组合物的目的之一是用于控制药物活性物质释放,以便可以以每日少许几次剂量、理想的是以每日单次剂量给予它们。

[0007] 布立西坦是极易溶于水的活性成分 (约 700mg/ml), 并且显然无法缓慢释放药物。

[0008] 此外,另一个问题在于降低释放速率,同时对给予患者的药物剂型保持合理的大小。

[0009] 令人意外地发现能够精确地控制药物物质的释放速率,以便可以以每日少许几次剂量、且甚至是以每日单次剂量给予它们,且由此在对患者给药时提供至少 16 小时的治疗效果。

[0010] 考虑到将布立西坦分类为 BCS I, 所以得到的在缓冲水溶液介质中的体外溶出率 (USP<711> 仪器 n° 2) 必须在溶出 1 小时后显示药物释放不超过 40%, 溶出 4 小时后 35% -80%, 且溶出 16 小时后不低于 80%。优选溶出 1 小时后不超过 35%, 溶出 4 小时后 40% -75%, 且溶出 16 小时后不低于 80% 的特性。更优选溶出 1 小时后不超过 30%, 溶出 4 小时后 45% -70%, 且溶出 16 小时后不低于 80% 的特性。

[0011] 本发明涉及片剂形式的药物组合物, 包含作为活性成分的布立西坦和作为片芯内的赋形剂的相对于片芯总重 5% -80% / 重量的至少一种亲水性基质试剂。

[0012] 将本文所用的术语“活性成分”定义为具有治疗效果的物质。

[0013] 存在于本发明药物组合物中的活性成分的量可以根据所施用组合物的患者和所治疗的具体疾病的不同而改变。

[0014] 将本文所用的术语“片芯”定义为不包括包衣的药物组合物。除非另有书面表述,

否则全部百分比均以占片芯总重的 / 重量给出。

[0015] 将本文所用的术语“亲水性基质试剂”定义为接触水产生凝胶的药理学上可接受的赋形剂。“亲水性基质试剂”是属于水可分散的速率控制聚合物的材料。

[0016] 适合的形成亲水性凝胶的聚合物包括、但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素和聚氧化乙烯。就任何指定的聚合物类型而言,具有较高平均分子量的材料的应用提供了在任意指定浓度水溶液中的较高粘度;由此较高分子量的应用一般能够应用较少量的聚合物而得到所需的溶出延缓。所用聚合物通常是在 2% 水溶液 (20℃) 中产生超过 100mPa.s 粘度的那些聚合物,一般超过 250mPa.s,且优选超过 500mPa.s。优选的形成亲水性凝胶的聚合物选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和聚氧化乙烯。尤其优选具有 18-29% 甲氧基取代和 7-10% 羟丙基取代且具有至少 20,000g/mol 数均分子量的羟丙基甲基纤维素。这种聚合物包括由 Colorcon 以商品名 **Methocel[®] K4M**、**Methocel[®] K15M**、**Methocel[®] K100M** 和 **Polyox[®] WSR** 销售的那些聚合物。

[0017] 本发明可以使用的其他亲水性基质试剂的实例是:非纤维素多糖类(半乳甘露聚糖、瓜尔胶、卡罗布胶、阿拉伯树胶、梧桐胶、琼脂、预胶化淀粉、藻酸盐等);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯乙酸酯;丙烯酸聚合物例如基于交联丙烯酸的聚合物;和两种或多种所述试剂的混合物。亲水性基质试剂可以以单一化合物形式或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。

[0018] 本发明优选使用的亲水性基质试剂是羟丙基甲基纤维素,例如 **Methocel[®] K**, 或聚氧化乙烯,例如 **Polyox[®] WSR**。

[0019] 本发明的药物组合物通常包含相对于片芯总重 5-80% / 重量的亲水性基质试剂。

[0020] 本发明的药物组合物特别地包含 10-75% / 重量的亲水性基质试剂。

[0021] 本发明的药物组合物相对于片芯总重优选包含 15-70% / 重量的亲水性基质试剂;更优选 20.0-65% / 重量亲水性基质试剂;且最优选 20.0-60% / 重量亲水性基质试剂。

[0022] 片芯片剂 (core tablet) 的比表面积通常为 2mm^{-1} - 0.3mm^{-1} ,其优选为 1.7 - 0.5mm^{-1} ,其更优选为 1.3 - 0.6mm^{-1} 。应理解“表面积”是片芯片剂 (core tablet) 的表面与片芯片剂 (core tablet) 的体积之比。

[0023] 本发明的药物组合物还可以包含加工助剂例如滑动剂 (gliding agent)、润滑剂、稀释剂和粘合剂作为片芯内的赋形剂。

[0024] 将本文所用的术语“滑动剂”定义为改善粉末流动性且由此改善制粒机和压片机填充的试剂。滑动剂可以以单一化合物形式或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。

[0025] 滑动剂实例包括、但不限于滑石粉、淀粉、硬脂酸和无水胶态二氧化硅。本发明优选的滑动剂是无水胶态二氧化硅,例如 **Aerosil 200[®]**。

[0026] 本发明的药物组合物通常包含 0.0-3.0% / 重量滑动剂。本发明的药物组合物优选包含 0.0-1.5% / 重量滑动剂。

[0027] 本发明的药物组合物还可以包含润滑剂作为片芯内的赋形剂。

[0028] 将本文所用的术语“润滑剂”定义为能够减少粉末与冲头之间的粘着和颗粒之间的摩擦的试剂。润滑剂可以以单一化合物形式或化合物的混合物形式存在于药物组合物

中。

[0029] 润滑剂实例包括、但不限于滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、硬脂酸或聚乙二醇（也称作聚乙二醇或 PEG）。

[0030] 本发明优选的润滑剂是硬脂酸镁和聚乙二醇 6000。

[0031] 正如本领域技术人员可以理解的，聚乙二醇后面的数值“6000”意指聚乙二醇的平均分子量。

[0032] 本发明的药物组合物通常包含相对于片芯总重 0.0-5.50% / 重量润滑剂。

[0033] 本发明的药物组合物优选包含相对于片芯总重 0.0-3.50% / 重量润滑剂。

[0034] 本发明的药物组合物更优选包含相对于片芯总重 0.5-2.0% / 重量润滑剂。

[0035] 本发明的药物组合物还可以包含稀释剂作为片芯内的赋形剂。

[0036] 将本文所用的术语“稀释剂”定义为得到期望的片剂体积或重量的填充剂。稀释剂可以以单一化合物形式或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。如果稀释剂的特性足够，则它还可以在制剂中起功能性作用并且一种稀释剂可以去除一种或几种其他具体的加工助剂赋形剂。

[0037] 稀释剂实例包括、但不限于乳糖、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、葡萄糖、甘露糖醇、磷酸钠、磷酸钾、磷酸钙、果糖、麦芽糖、山梨糖醇或蔗糖。

[0038] 优选的稀释剂是微晶纤维素、乳糖和淀粉。

[0039] 本发明的药物组合物通常包含相对于片芯总重 0.0-75% / 重量稀释剂。

[0040] 本发明的药物组合物优选包含相对于片芯总重 0-60% / 重量稀释剂。

[0041] 本发明的药物组合物更优选包含相对于片芯总重 0-40% / 重量稀释剂。

[0042] 本发明的药物组合物还可以包含粘合剂作为片芯内的赋形剂。

[0043] 将本文所用的术语“粘合剂”定义为用于增加压制过程中颗粒内聚的试剂，以便得到具有确定硬度的片剂，或作为制粒过程中作为加工助剂起作用。粘合剂可以以单一化合物形式或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。

[0044] 当粘合剂是水溶性聚合物时，它通常在 2% 水溶液中显示低于 500mPa.s 的粘度值。水溶性粘合剂优选在 2% 水溶液（20℃）中显示低于 100mPa.s 的粘度值。

[0045] 粘合剂实例包括、但不限于淀粉、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、蔗糖、糊精、麦芽糖糊精、山梨糖醇、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、甲基纤维素、预胶化淀粉。

[0046] 优选的粘合剂是用于直接压片或干法制粒片剂的微晶纤维素和用于湿法制粒片剂的预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0047] 本发明的药物组合物通常包含相对于片芯总重 0.0-80% / 重量粘合剂。

[0048] 本发明的药物组合物优选包含相对于片芯总重 1-70% / 重量粘合剂。

[0049] 本发明的药物组合物更优选包含相对于片芯总重 2-60% / 重量粘合剂。

[0050] 在本发明的一个实施方案中，药物组合物包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

[0051] 5.0-80.0% 亲水性基质试剂，

[0052] 0.0-75% 稀释剂，

- [0053] 0.0-80%粘合剂，
- [0054] 0.0-3.0%滑动剂，和
- [0055] 0.0-5.50%润滑剂。
- [0056] 本发明特别涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0057] 10.0-75.0%亲水性基质试剂，
- [0058] 0.0-60%稀释剂，
- [0059] 1.0-70%粘合剂，
- [0060] 0.0-2.5%滑动剂，和
- [0061] 0.0-3.5%润滑剂。
- [0062] 本发明优选涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0063] 15.0-70%亲水性基质试剂，
- [0064] 0.0-40%稀释剂，
- [0065] 2.0-60%粘合剂，
- [0066] 0.0-2.0%滑动剂，和
- [0067] 0.4-1.3%润滑剂。
- [0068] 在用于直接压片片剂的一个具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0069] 5.0-80%羟丙基甲基纤维素，
- [0070] 0.0-75%乳糖，
- [0071] 0.0-80%微晶纤维素，
- [0072] 0.0-3.0%无水胶态二氧化硅，和
- [0073] 0.0-5.5%硬脂酸镁。
- [0074] 在用于直接压片片剂的一个具体的实施方案中，本发明通常涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0075] 10-75%羟丙基甲基纤维素，
- [0076] 0.0-60%乳糖，
- [0077] 1.0-70%微晶纤维素，
- [0078] 0.0-2.5%无水胶态二氧化硅，和
- [0079] 0.0-3.5%硬脂酸镁。
- [0080] 在用于直接压片片剂的一个具体的实施方案中，本发明特别涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0081] 25-60%羟丙基甲基纤维素
- [0082] 0.0-40%乳糖，
- [0083] 2.0-60%微晶纤维素，
- [0084] 0.0-2.0%无水胶态二氧化硅，和
- [0085] 0.4-1.3%硬脂酸镁。
- [0086] 在用于湿法制粒片剂的一个具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0087] 5.0-80%羟丙基甲基纤维素，

- [0088] 0-5%聚乙烯吡咯烷酮，
- [0089] 0.0-80%微晶纤维素，
- [0090] 0.0-40%乳糖，
- [0091] 0.0-3.0%无水胶态二氧化硅，和
- [0092] 0.0-5.5%硬脂酸镁。
- [0093] 在用于湿法制粒片剂的一个具体的实施方案中，本发明通常涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0094] 10-75%羟丙基甲基纤维素，
- [0095] 0-3%聚乙烯吡咯烷酮，
- [0096] 0.0-30%乳糖，
- [0097] 1.0-70%微晶纤维素，
- [0098] 0.0-2.5%无水胶态二氧化硅，和
- [0099] 0.0-3.5%硬脂酸镁。
- [0100] 在用于湿法制粒片剂的一个具体的实施方案中，本发明特别涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0101] 25-60%羟丙基甲基纤维素，
- [0102] 0-2%聚乙烯吡咯烷酮，
- [0103] 0.0-20%乳糖，
- [0104] 2.0-60%微晶纤维素，
- [0105] 0.0-2.0%无水胶态二氧化硅，和
- [0106] 0.4-1.3%硬脂酸镁。
- [0107] 在用于湿法制粒片剂的另一个具体的实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0108] 5.0-80%羟丙基甲基纤维素，
- [0109] 0.0-80%微晶纤维素，
- [0110] 0.0-75%乳糖，
- [0111] 0.0-40%预胶化玉米淀粉，
- [0112] 0.0-3.0%无水胶态二氧化硅，和
- [0113] 0.0-5.5%硬脂酸镁。
- [0114] 在用于湿法制粒片剂的一个具体的实施方案中，本发明通常涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重
- [0115] 10-75%羟丙基甲基纤维素，
- [0116] 1.0-70%微晶纤维素，
- [0117] 0.0-60%乳糖，
- [0118] 0.0-30%预胶化玉米淀粉，
- [0119] 0.0-2.5% / 重量无水胶态二氧化硅，和
- [0120] 0.0-3.5% / 重量硬脂酸镁。
- [0121] 在用于湿法制粒片剂的一个具体的实施方案中，本发明特别涉及药物组合物，其包含布立西坦作为活性成分和相对于片芯总重

- [0122] 25-60%羟丙基甲基纤维素，
[0123] 2.0-60%微晶纤维素，
[0124] 0.0-40%乳糖，
[0125] 0.0-20%预胶化玉米淀粉，
[0126] 0.0-2.0%无水胶态二氧化硅，和
[0127] 0.4-1.3%硬脂酸镁。

[0128] 可以通过本领域技术人员公知的常规方法的任意工艺制备本发明的药物组合物。方法的实例是直接压片、干法制粒、湿法制粒、熔融制粒。

[0129] 就湿法制粒法而言，可以将活性成分作为固体物质置于内相内，作为固体物质置于外相内，溶于液相或其混合物。可以将亲水性试剂作为固体物质掺入液相、内相或外相或其混合物。

[0130] 在本发明的一个具体的实施方案中，通过压制颗粒（内相）和其他赋形剂（外相）的混合物产生片剂。通过湿法制粒法、将布立西坦溶于纯化水溶液和将其喷入粉末床制备颗粒。

[0131] 通常，在一个具体的实施方案中，粉末床与水的重量比为 1.0-10.0，粉末床与布立西坦的重量比为 1.0-20.0，且溶液中布立西坦的浓度为 5% -45%（重量%）。

[0132] 特别地，在一个具体的实施方案中，粉末床与水的重量比为 1.0-5.0，粉末床与布立西坦的重量比为 2.0-10.0，且溶液中布立西坦的浓度为 15% -40%（重量%）。

[0133] 更特别地，在一个具体的实施方案中，粉末床与水的重量比为 1.2-2.5，粉末床与布立西坦的重量比为 2.5-5.0，且溶液中布立西坦的浓度为 20% -35%（重量%）。

[0134] 在本发明的一个具体的实施方案中，发现当与直接压片法相比时，湿法制粒法给药物溶出带来了令人意外的积极效果。这种令人意外的现象可以通过微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的协同作用来解释，因为布立西坦被精细地分散和 / 或截留在内相。因此，通过活性药物成分溶出生成较小的孔，并且其还扩散到微晶颗粒外。因此，布立西坦的溶出得到进一步减缓。

[0135] 因此，本发明涉及固体药物组合物，其包含颗粒和外相，所述颗粒包含作为活性成分的布立西坦，且所述外相包含相对于片芯总重 5% -80% / 重量的至少一种亲水性基质试剂。

[0136] 颗粒通常包含至少一种稀释剂、即如上述所定义的赋形剂。外相通常包含至少一种润滑剂、即如上述所定义的赋形剂。外相通常还可以包含至少一种滑动剂、即如上述所定义的赋形剂。外相通常还可以包含至少一种稀释剂、即如上述所定义的赋形剂。

[0137] 该方法还可以包含进一步的包衣步骤，其中将溶剂、优选纯化水加入到包衣衣料中并且将得到的混悬液喷在片芯上。

[0138] 本发明的另一个方面涉及包含布立西坦的用于治疗或预防疾病的药物组合物。

[0139] 所谓术语“疾病”，我们理解为选自如下的疾病：癫痫发生 (epileptogenesis)、癫痫症、惊厥、帕金森病、多巴胺替代疗法诱导的运动障碍、神经阻滞药施用诱导的迟发性运动障碍、亨廷顿舞蹈病和其他神经病，包括双相情感障碍、躁狂症、抑郁症、焦虑症、注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD)、偏头痛、丛集性头痛、三叉神经和其他神经痛、慢性疼痛、神经性疼痛、脑缺血症、心律失常、肌强直、可卡因和其他物质滥用（例如酒精、苯并二氮杂~~革~~类、阿

片类、大麻、巴比妥酸盐类、苯丙胺类、其他兴奋剂)、中风、肌阵挛、张力失常、运动障碍、震颤、特发性震颤、简单或复杂抽搐、图雷特综合征、多动腿综合征和其他运动障碍、新生儿脑出血、肌萎缩性侧索硬化、痉挛状态和退行性疾病、支气管哮喘、哮喘持续状态和过敏性支气管炎、哮喘综合征、支气管高反应性和支气管痉挛性综合征以及过敏性和血管舒缩性鼻炎和鼻结膜炎。

[0140] 本文所用的术语“治疗”包括治愈性治疗和预防性治疗。

[0141] 所谓“治愈”意指治疗目前的障碍或病症症状发作上的功效。

[0142] 所谓“预防”意指防止障碍或病症出现或复发。

[0143] 本发明还涉及通过使用所述药物组合物治疗人体患者的方法。

[0144] 本发明还涉及用作治愈所述疾病的药物的药物组合物。

[0145] 本发明还涉及所述药物组合物在制备用于所述疾病的治疗应用的药物中的用途。

[0146] 优选所述疾病主要选自癫痫症、帕金森病、运动障碍、偏头痛、颤动、特发性震颤、双相情感障碍、慢性痛、神经性疼痛或支气管、哮喘或过敏性疾病。更优选所述疾病是癫痫症。

[0147] 本发明还涉及意欲用于所述疾病的治疗应用的药物的制备方法，其特征在于使用本发明的药物组合物。

[0148] 本发明还涉及通过给予所述药物组合物治疗人以缓解疾病的方法。

[0149] 下列实施例仅用于示例目的，但不指定、也不应将它们视为以任何方式限定本发明。本领域技术人员可以理解可以在不超出本发明精神或范围的情况下对下列实施例进行常规改变和变型。

实施例

[0150] 实施例 1

[0151] 通过本发明的直接压片法制备具有如下片芯组成（表 1）的 300mg 圆形凸面片剂 A、B 和 C。

[0152] 表 1. 片剂 A、B 和 C 的片芯组成

[0153]

成分	片剂 A		片剂 B		片剂 C	
	mg	%	mg	%	mg	%
布立西坦	50	16.7	50	16.7	50	16.7
Methocel [®] K15 MCR	90	30	135	45	225	75
Tablettose [®] 80	103.7	34.6	73.7	24.6	13.7	4.6
Avicel [®] PH102	51.8	17.3	36.8	12.3	6.8	2.3
Aerosil [®] 200	1.5	0.5	1.5	0.5	1.5	0.5
硬脂酸镁	3	1	3	1	3	1
片剂直径(mm)	9		9		9	
比表面积(mm ⁻¹)	0.9		0.9		0.9	

[0154] 将以商品名**Methocel[®]**销售的羟丙基甲基纤维素用作亲水性基质试剂。化合物**Methocel[®] K15 M CRP**(商品名)也称作羟丙甲纤维素,为亲水性聚合物。2% (w/w) 化合物**Methocel[®] K 15M CRP**在水中的水溶液的粘度为约 15000mPa. s,为更好的聚合物水化率的目的优选 K 级(甲氧基和羟丙基含量)。

[0155] 乳糖是以商品名**Tablettose[®] 80**销售的,其用作填充剂。

[0156] 微晶纤维素是以商品名**Avicel[®] PH102**销售的,其用作片剂粘合剂。

[0157] 无水胶态二氧化硅是以商品名**Aerosil[®] 200**销售的,其用作滑动剂。

[0158] 硬脂酸镁用作润滑剂。

[0159] 片剂 A、B 和 C 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0160] 表 2: %计的结果

[0161]

时间小时	1.00.00	4.00.00	16.00.00
片剂 A	30	66	96
片剂 B	25	57	96
片剂 C	14	40	86

[0162] 根据 USP<711>(仪器 n° 2, 50rpm, 水介质 900mL)、在 16h 时间间隔内测定片剂 A、B 和 C 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0163] 实施例 2

[0164] 通过本发明的直接压片法制备具有如下片芯组成(表 3)的 300mg 圆形凸面片剂 D。

[0165] 表 3. 片剂 D 的片芯组成

[0166]

成分	片剂 D	
	mg	%
布立西坦	50	16.7
Polyox [®] WSR 303	135	45
Tablettose [®] 80	73.7	24.6
Avicel [®] PH102	38.6	12.3
Aerosil [®] 200	1.5	0.5
硬脂酸镁	3	1
片剂直径(mm)	9	
比表面积(mm ⁻¹)	0.9	

[0167] Polyox[®] WSR 303 是用作亲水性基质试剂的高分子量聚氧化乙烯的商标名。1% (w/w) 化合物Polyox[®] WSR 303 在水中的水溶液的粘度为约 10000mPa. s。

[0168] 乳糖是以商品名Tablettose[®] 80销售的,其用作填充剂。

[0169] 微晶纤维素是以商品名Avicel[®] PH102 销售的,其用作片剂粘合剂。

[0170] 无水胶态二氧化硅是以商品名Aerosil[®] 200销售的,其用作滑动剂。

[0171] 硬脂酸镁用作润滑剂。

[0172] 片剂 D 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0173] 表 4: %计的结果

[0174]

时间小时	1. 00. 00	4. 00. 00	16. 00. 00
片剂 D	25	58	97

[0175] 根据 USP<711>(仪器 n° 2,50rpm, 水介质 900mL)、在 16h 时间间隔内测定片剂 D 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0176] 实施例 3

[0177] 通过本发明的湿法制粒法制备具有如下片芯组成(表 5)的 500mg 圆形片剂 E 和 F。

[0178] 表 5

[0179]

成分		作用	片剂 E	片剂 F
内相	Lycatab [®] C	粘合剂	0	42.8mg
	Povidone [®] K30	粘合剂	8.0mg	0
	乳糖 100 目	填充剂	0	80.8mg
	Avicel [®] PH 112	粘合剂	209.5mg	40.4mg
制粒 溶液	布立西坦	活性成分	50mg	20mg
	水	湿法制粒液体	93ml	45ml
外相	Methocel [®] K15M CRP	亲水性聚合物	225mg	154.8mg
	硬脂酸镁	润滑剂	5mg	3.4mg
	Aerosil [®] 200	滑动剂	2.5mg	1.7mg
	表面积		0.7mm ⁻¹	0.9mm ⁻¹
	片剂重量		500mg	349.9mg

[0180] 制备以 3 个主要步骤进行：

[0181] 1. 将布立西坦溶于纯化水并且将多达适合的剂量喷在粉末床上。

[0182] 2. 然后将得到的颗粒干燥、研磨和与外相混合。

[0183] 3. 将颗粒压制成片剂。

[0184] 在商标Methocel[®]销售的羟丙基甲基纤维素用作亲水性基质试剂。化合物Methocel[®] K 15M CRP(商品名)也称作羟丙甲纤维素,为亲水性聚合物。2% (w/w) 化合物Methocel[®] K 15M CRP 在水中的水溶液的粘度为约 15000mPa. s,为更好的聚合物水化率的目的优选 K 级(甲氧基和羟丙基含量)。

[0185] 微晶纤维素是以商品名Avicel[®] PH112 销售的,其用作片剂粘合剂。

[0186] 乳糖 100 目用作填充剂。

[0187] 无水胶态二氧化硅是以商品名 Aerosil 200 销售的,其用作滑动剂。

[0188] Povidone[®] K30(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)和Lycatab[®] C(预胶化玉米淀粉)是粘合剂。

[0189] 片剂 E 和 F 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0190] 表 6 :以 % 计的结果

[0191]

时间 (小时)	1. 00. 00	4. 00. 00	16. 00. 00
片剂 E	21	47	90
片剂 F	22	51	88

[0192] 根据 USP<711>(仪器 n° 2,50rpm,水介质 900mL)、在 16h 时间间隔内测定片剂 E 和 F 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0193] 实施例 4

[0194] 通过本发明的湿法制粒法制备具有如下片芯组成（表 7）的 352mg 圆形片剂 G。

[0195] 表 7：片剂 G

[0196]

步骤	成分	作用	量/片
内相	Avicel [®] PH 102	粘合剂	169.2mg
制粒	布立西坦	活性成分	50.0mg
溶液	H ₂ O	湿法制粒液体	116.2mg
总计			219.2mg
最终颗粒			
内相	颗粒		219.2mg
外相	Methocel [®] K15M	亲水性聚合物	96.00mg
	Aerosil [®] 200	滑动剂	1.6mg
	Tablettose [®] 80	填充剂	32mg
	硬脂酸镁	润滑剂	3.2mg
总计			352.0mg

[0197] 制备以 3 个主要步骤进行：

[0198] 1. 将布立西坦溶于纯化水并且将多达适合的剂量喷在粉末床上。

[0199] 2. 然后将得到的颗粒干燥、研磨和与外相混合。

[0200] 3. 将颗粒压制成片剂。

[0201] 在商标 **Methocel[®]** 销售的羟丙基甲基纤维素用作亲水性基质试剂。化合物 **Methocel[®] K 15M CRP**（商品名）也称作羟丙甲纤维素，为亲水性聚合物。2%（w/w）化合物 **Methocel[®] K 15M CRP** 在水中的水溶液的粘度为约 15000mPa. s，为更好的聚合物水化率的目的优选 K 级（甲氧基和羟丙基含量）。

[0202] 微晶纤维素是以商品名 **Avicel[®] PH102** 销售的，其用作片剂粘合剂。

[0203] **Tablettose[®] 80** 是用作填充剂的一水合乳糖。

[0204] 无水胶态二氧化硅是以商品名 **Aerosil[®] 200** 销售的，其用作滑动剂。

[0205] 片剂 G 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0206] 表 8：%计的结果

[0207]

时间（小时）	1.00.00	4.00.00	16.00.00
片剂 G	25	56	96

[0208] 根据 USP<711>(仪器 n° 2, 50rpm, 水介质 900mL)、在 16h 时间间隔内测定片剂 G 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0209] 实施例 5

[0210] 通过本发明的湿法制粒法制备具有如下片芯组成(表 9)的 360mg 圆形片剂 H。

[0211] 表 9

[0212]

步骤	成分	作用	量/片
内相	Avicel [®] PH 102	粘合剂	169.2mg
喷雾溶液	布立西坦	活性成分	50.0mg
	H ₂ O	湿法制粒液体	116.2mg
总计			219.2mg
最终颗粒			
内相	颗粒		219.2mg
外相	Methocel [®] K15M	亲水性聚合物	106mg
	Aerosil [®] 200	滑动剂	1.8mg
	喷雾干燥的乳糖	填充剂	30mg
	硬脂酸镁	润滑剂	3.0mg
总计			360.00mg

[0213] 制备以 3 个主要步骤进行：

[0214] 1. 将布立西坦溶于纯化水并且将多达适合的剂量喷在粉末床上。

[0215] 2. 然后将得到的颗粒干燥、研磨和与外相混合。

[0216] 3. 将颗粒压制成片剂。

[0217] 在商标 **Methocel[®]** 销售的羟丙基甲基纤维素用作亲水性基质试剂。化合物 **Methocel[®] K15M CRP** (商品名) 也称作羟丙甲纤维素, 为亲水性聚合物。2% (w/w) 化合物 **Methocel[®] K 15M CRP** 在水中的水溶液的粘度为约 15000mPa. s, 为更好的聚合物水化率的目的优选 K 级 (甲氧基和羟丙基含量)。

[0218] 微晶纤维素是以商品名 **Avicel[®] PH102** 销售的, 其用作片剂粘合剂。

[0219] 喷雾干燥的乳糖用作填充剂。

[0220] 无水胶态二氧化硅是以商品名 **Aerosil[®] 200** 销售的, 其用作滑动剂。

[0221] 片剂 H 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0222] 表 10 : % 计的结果

[0223]

时间 (小时)	1.00.00	4.00.00	16.00.00
---------	---------	---------	----------

片剂 H	24	55	96
------	----	----	----

[0224] 根据 USP<711>(仪器 n° 2,50rpm,水介质 900mL)、在 16h 时间间隔内测定片剂 H 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0225] 用于片剂 G&H 的湿法制粒法和制剂得到了具有与片剂 B 类似的最终重量的片剂。令人意外的是,得到指定溶出特性所需的亲水性聚合物的所需水平为制剂 G 和 H 低于制剂 B 所需水平约 50%。

[0226] 当与直接压片法相比时,发现湿法制粒法给药物溶出带来了令人意外的积极效果。正如实施例 4 和 5 中片剂 G 和 H 所示,当与实施例 1 的片剂 B 相比时,亲水性聚合物的水平可以减少约 50%,同时保持等效的体外溶出特性。这一令人意外的现象可以通过微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的协同作用来解释,因为布立西坦被精细地分散和 / 或截留在内相。因此,通过活性药物成分溶出生成较小的孔,并且其还扩散到微晶颗粒外。因此,布立西坦的溶出得到进一步减缓。

[0227] 实施例 6

[0228] 通过本发明的湿法制粒法制备具有如下片芯组成(表 11)的 720mg 圆形片剂 I。

[0229] 表 11

[0230]

步骤	成分	作用	量/片
内相	Avicel® PH 102	粘合剂	338.4mg
喷雾	布立西坦	活性成分	100.0mg
溶液	H ₂ O	湿法制粒液体	232.4mg
总计			438.4mg
最终颗粒			
内相	颗粒		438.4mg
外相	Methocel® K15M	亲水性聚合物	212mg
	Aerosil® 200	滑动剂	3.6mg
	喷雾干燥的乳糖	填充剂	60mg
	硬脂酸镁	润滑剂	6.0mg
总计			720.0mg

[0231] 制备以 3 个主要步骤进行:

[0232] 1. 将布立西坦溶于纯化水并且将多达适合的剂量喷在粉末床上。

[0233] 2. 然后将得到的颗粒干燥、研磨和与外相混合。

[0234] 3. 将颗粒压制成片剂。

[0235] 在商标 Methocel® 销售的羟丙基甲基纤维素用作亲水性基质试剂。化合物 Methocel® K 15M CRP(商品名)也称作羟丙甲纤维素,为亲水性聚合物。2% (w/w) 化

合物**Methocel**[®] K 15M CRP 在水中的水溶液的粘度为约 15000mPa. s,为更好的聚合物水化率的目的优选 K 级（甲氧基和羟丙基含量）。

[0236] 微晶纤维素是以商品名**Avicel**[®] PH102 销售的,其用作片剂粘合剂。

[0237] 喷雾干燥的乳糖用作填充剂。

[0238] 无水胶态二氧化硅是以商品名**Aerosil**[®] 200销售的,其用作滑动剂。

[0239] 片剂 I 显示的布立西坦缓释符合体外溶出要求。

[0240] 表 12：%计的结果

[0241]

时间（小时）	1. 00. 00	4. 00. 00	16. 00. 00
片剂 I	22	47	89

[0242] 根据 USP<711>（仪器 n° 2,50rpm,水介质 900mL）、在 16h 时间间隔内测定片剂 I 的体外水中溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。