



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101951894 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 19

(21) 申请号 200980105203. 4

A61K 31/496 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 02. 11

A61K 9/48 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/50 (2006. 01)

08101599. 2 2008. 02. 13 EP

A61K 9/20 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/000941 2009. 02. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/100886 EN 2009. 08. 20

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 罗尔夫·斯蒂芬·布里克

朱莉亚·伯尼 卡尔·G·瓦格纳

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 54 页 附图 10 页

(54) 发明名称

氟班色林的制剂

(57) 摘要

本发明提供包含治疗有效量的氟班色林的药物释放系统。

1. 药物组合物,其包含无定形形式的氟班色林以及至少一种其它的赋形剂。
2. 权利要求 1 的药物组合物,其特征为该药物制剂中的氟班色林的 X 射线粉末衍射图显示无定形“晕圈”。
3. 权利要求 2 的药物组合物,其特征为该药物制剂中的氟班色林的 X 射线粉末衍射图显示无定形“晕圈”,且重叠有晶体氟班色林的衍射峰。
4. 药物释放系统,其包含以下各物或基本上由以下各物组成:
 - I) 核芯,其包含:
 - a) 作为活性成份的晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物;
 - b) 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂:标称粘度为 400 的甲基纤维素、标称粘度为 1500 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906;
 - c) 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其中氟班色林:pH 值调节剂重量比为 2:1 或更低;以及
 - d) 任选地一种或多种添加剂;
且在延长释放系统的情况下
 - e) 任选地一种或多种阻滞剂;和 / 或
 - II) 一层或多层阻滞层,其包含一种或多种阻滞剂,其包覆但不必须与活性成份直接接触。
5. 药物释放系统,其包含以下各物或基本上由以下各物组成:
 - I) 核芯,其包含:
 - a) 作为活性成份的晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物;
 - b) 一种或多种过饱和赋形剂,其选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2910 和羟丙甲纤维素 2906;
 - c) 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其中 pH 值调节剂含量占核芯重量的 45-90%;
 - d) 任选地一种或多种添加剂;
且在延长释放系统的情况下
 - e) 任选地一种或多种阻滞剂;和 / 或
 - II) 一层或多层阻滞层,其包含一种或多种阻滞剂,其包覆但不必须与活性成份直接接触。
6. 权利要求 5 的药物释放系统,其中所述一种或多种过饱和赋形剂选自标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素

2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906。

7. 权利要求 4 至 6 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述过饱和赋形剂含量占核芯重量的 0.3-40%。

8. 权利要求 4 至 6 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述过饱和赋形剂含量占核芯重量的 0.6-20%。

9. 权利要求 4 至 6 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述过饱和赋形剂含量占核芯重量的 1-15%。

10. 权利要求 4 至 6 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述过饱和赋形剂含量占核芯重量的 2-10%。

11. 权利要求 5 至 9 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述一种或多种 pH 值调节剂含量占核芯重量的 50-80%。

12. 权利要求 5 至 9 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述一种或多种 pH 值调节剂含量占核芯重量的 57-77%。

13. 权利要求 5 至 9 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述一种或多种 pH 值调节剂含量占核芯重量的 58-72%。

14. 权利要求 4 至 13 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述一种或多种 pH 值调节剂选自己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸和酒石酸,更优选为琥珀酸、酒石酸、乳酸和富马酸。

15. 权利要求 4 至 13 中一项或多项的药物释放系统,其特征在于所述一种或多种 pH 值调节剂选自 a) 酒石酸与乳酸, b) 酒石酸与富马酸, c) 酒石酸、乳酸和富马酸的组合。

16. 权利要求 1 至 15 中一项或多项的药物释放系统在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途:中枢神经系统障碍、情感障碍、焦虑症、睡眠障碍和性功能障碍(机能减退的性欲障碍;经前病症,如经前不安症、经前综合征、经前焦虑障碍;性厌恶障碍;性唤起障碍;性高潮障碍;性交痛障碍,如性交困难、阴道痉挛、非性交性交痛障碍;归因于一般医学病况的性功能障碍和物质诱发的性功能障碍)、精神病、精神分裂症、人格障碍、器质性精神障碍、儿童精神障碍、攻击性病症、与年龄相关的记忆缺陷、神经保护、神经变性疾病、多种原因的脑缺血症、神经性厌食、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、肥胖症、尿失禁、慢性疼痛和瓣膜性心脏病。

17. 前述权利要求中一项或多项的用途,其特征在于氟班色林的施用剂量范围为每天 0.1 至 400mg。

18. 前述权利要求中一项或多项的用途,其特征在于氟班色林在一段时间内连续每天施用一次或两次。

19. 前述权利要求中一项或多项的用途,其特征在于氟班色林在早晨和晚上施用。

20. 前述权利要求中一项或多项的用途,其特征在于氟班色林在一段时间内连续仅在晚上施用一次(50 或 100mg 氟班色林)。

21. 制备权利要求 1 至 13 中一项或多项的药物释放系统的方法,其特征在于该系统通过挤出法制备。

22. 权利要求 21 的方法,其特征在于该系统通过熔融挤出法制造。

23. 权利要求 22 的方法,其特征在于该熔融挤出法在 110℃至 170℃下进行。
24. 权利要求 22 的方法,其特征在于该熔融挤出法在 130℃至 150℃下进行。
25. 权利要求 21 或 22 的方法,其特征在于在制造过程期间未使用微晶纤维素。
26. 权利要求 21 至 25 中一项或多项的方法,其特征在于在制造过程期间未使用不具酸化或过饱和特性的增塑剂。
27. 制造权利要求 1 至 15 中一项或多项的药物释放系统的方法,其特征在于该系统通过喷雾干燥法制造。
28. 权利要求 26 的方法,其特征在于在制造过程期间未使用微晶纤维素。

氟班色林的制剂

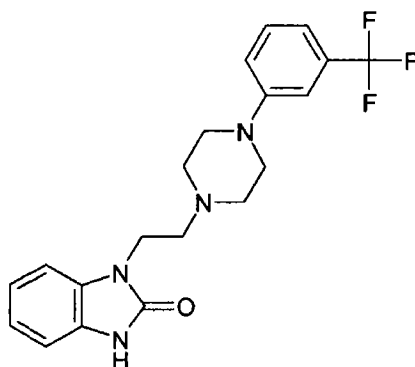
技术领域

[0001] 本发明涉及立即和延长释放药物系统 (immediate and extended release systems), 其包含晶体和 / 或无定形形式的氟班色林 (flibanserin) 或其药学上可接受的衍生物作为活性成份。此外, 本发明涉及立即和延长释放药物系统, 其包含作为活性成份的晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物、药学上可接受的 pH 值调节剂和过饱和剂, 及其制造方法。

[0002] 发明背景

[0003] 氟班色林为已知的苯并咪唑酮衍生物, 其分子式为 $C_{20}H_{21}F_3N_4O$, 化学名称为 1,3-二氢-1-[2-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1-哌嗪基]乙基]-2H-苯并咪唑-2-酮, 其已在 1992 年以其盐酸盐形式公开于 EP-A-526 434 中且具有以下化学结构式:

[0004]



[0005] 氟班色林为已知的突触后完全血清素 ($5-HT_{1A}$) 激动剂和 $5-HT_{2A}$ 拮抗剂。因此其为治疗多种疾病例如抑郁症、精神分裂症和焦虑症的有前景的治疗剂。

[0006] 在常规固体制剂中含有氟班色林的立即释放片剂 (例如, WO 03/097058 中所述) 具有良好耐受性, 但若每天一次方案为可行的且若可进一步减少副作用, 则可进一步改善患者的顺应性。此类氟班色林药物释放系统 (其不得不为延长释放系统) 应当不仅具有较高的患者顺应性的优势, 而且还应当通过降低平均最大氟班色林血浆浓度 C_{max} 从在引起不需要的副作用的可能性降低方面也是有利的。

[0007] 氟班色林在 0.1N HCl 中显示的溶解度为 6.2mg/ml, 且在 0.05M 磷酸盐缓冲液 pH 6.8 中显示的溶解度为 0.002mg/ml。氟班色林在较高 pH 值下的此极限溶解度由于以下原因使得难以开发出延长释放剂型或在一些情况下甚至难以开发出立即释放剂型。从酸性胃部 (其中生理溶液 pH 值通常为约 1-2) 至弱酸性十二指肠至基本上中性环境 (其中 pH 值在 5-8 范围) 的小肠存在天然的 pH 梯度。然而, 由于患者生理学所引起的低盐酸产生 (此百分比由年轻患者体内的约 2-10% 增加至年老患者体内的约 10 至 40%) 或共给药抗酸药 (如碱性试剂、 H_2 阻断剂或质子泵抑制剂), 亦存在非酸性胃部条件的情况。在那些情况下, 甚至是立即释放制剂 (IRF) 在胃部的溶出也可能为不完全的且吸收可能为不完全的或至少是被延迟。

[0008] 活性成份的溶出为口服摄入后吸收的先决条件。因此, 对于至少在某些生理 pH 值

条件下不良溶出的药物的最合适制剂为确保其溶出独立于胃肠道 (GIT) 中的生理 pH 值且在 GIT 中保持溶解状态足够长的时间从而使得在发生沉淀之前完全吸收的制剂。因此对于立即释放制剂而言相应的是:在 1 至 6 的 pH 值范围下发生溶出,且整个剂量在 200 至 250ml 体积维持过饱和。对于延长释放制剂而言,应当发生整个 GIT(是指至多 pH 7.5) 的溶出,但仅较少量的溶出随着释放持续数小时,且体积为 GIT 中的生理体积。

[0009] 因此本发明的目标为提供改良的立即释放和延长释放药物系统,其提供 pH 值非依赖性释放特性,从而改善氟班色林的生物利用度。此外,应当提供其制造方法。

发明内容

[0010] 令人惊奇地发现,若氟班色林以其无定形形式含于药物制剂中,则活性成份的溶出相较于含有晶体氟班色林的相同制剂可以得到改善。

[0011] 此外,发现通过将治疗有效量的以晶体形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物与至少一种药学上可接受的 pH 值调节剂及至少一种药学上可接受的过饱和赋形剂组合,氟班色林可以在胃肠道中存在的较高 pH 值下达到并保持过饱和状态,且溶出可通过使用无定形或部分无定形形式的氟班色林代替晶体形式的氟班色林进一步改良。可通过使用制造步骤如熔融挤出 (melt extrusion) 或喷雾干燥导致进一步改善溶出,这些步骤使得所有组份的充分混合。

[0012] 在本发明的意义中,若活性成份在远高于其在相同水性体系中的饱和溶解度的浓度下仍保持溶解状态,则发生过饱和。可以由所获得的溶解度(在使用本发明制剂时在溶出系统中)与活性成份在相同 pH 值的缓冲液中的溶解度的比率计算过饱和因子(例如,当剂量为 100mg,缓冲液体积为 200ml 且 80% 溶解于 pH 值 5.0 的磷酸盐缓冲液中时,所溶解的量为 $100 \times 0.8 / 200 = 0.4 \text{ mg/ml}$;因为氟班色林在 pH 值 5.0 的磷酸盐缓冲液中的溶解度为 0.01 mg/ml ,所以过饱和因子为 $0.4 / 0.01 = 40$)。

[0013] 已惊奇地发现,使用与药学上可接受的 pH 值调节剂适当组合的特定类型的甲基纤维素和特定类型的羟丙甲纤维素作为过饱和赋形剂,至少部分起到降低氟班色林在 GIT 下部中的溶解度同时在胃部保持足够缓慢释放的作用。此外,通过添加 pH 值调节剂来增强如氟班色林在高 pH 值释放介质中的药物释放,所述 pH 值调节剂在药物制剂之内或周围“未搅拌”层中的微环境中形成酸性 pH 值,从而因此改良药物的溶解度。因此,已令人惊奇地处理了在具有不同 pH 值环境的不同 GIT 部分之间建立合适平衡的难题。

[0014] 考虑到上述发现,本发明涉及用于立即释放的药物制剂(立即释放系统)或用于延长释放的药物制剂(延长释放系统),其包含晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明提供用于立即释放的药物制剂(立即释放系统)或用于延长释放的药物制剂(延长释放系统),其包含以下各物或基本上由以下各物组成:

[0016] 1) 核芯,其包含:

[0017] a) 作为活性成份的晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物;

[0018] b) 一种或多种过饱和赋形剂 (supersaturizing excipient),其选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2910 和羟丙甲纤维素 2906;

[0019] c) 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其中所述 pH 值调节剂占核芯重量的 45-90% ;

[0020] d) 任选地一种或多种添加剂 ;且在延长释放系统的情况下,

[0021] e) 任选地一种或多种阻滞剂 ;以及

[0022] 在延长释放系统的情况下,上述制剂可任选地包含 :

[0023] II) 一层或多层阻滞层 (retard layers),其包含一种或多种阻滞剂 (retarding agents),其包覆但不必须与活性成份直接接触。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明提供用于立即释放的药物制剂 (立即释放系统) 或用于延长释放的药物制剂 (延长释放系统),其包含以下各物或基本上由以下各物组成 :

[0025] I) 核芯,其包含 :

[0026] a) 作为活性成份的晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 ;

[0027] b) 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂 :标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906 ;

[0028] c) 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其中氟班色林 :pH 值调节剂的重量比为 2 : 1 或更低 ;

[0029] d) 任选地一种或多种添加剂 ;且在延长释放系统的情况下,

[0030] e) 任选地一种或多种阻滞剂 ;以及

[0031] 在延长释放系统的情况下,上述制剂可任选地包含 :

[0032] II) 一层或多层阻滞层,其包含一种或多种阻滞剂,其包覆但不必须与活性成份直接接触。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明提供用于立即释放的药物制剂 (立即释放系统) 或用于延长释放的药物制剂 (延长释放系统),其包含以下各物或基本上由以下各物组成 :

[0034] I) 核芯,其包含 :

[0035] a) 作为活性成份的晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 ;

[0036] b) 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂 :标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906 ;

[0037] c) 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其中所述 pH 值调节剂占核芯重量的

45-90% ;

[0038] d) 任选地一种或多种添加剂 ;且在延长释放系统的情况下,

[0039] e) 任选地一种或多种阻滞剂 ;以及

[0040] 在延长释放系统的情况下,上述制剂可任选地包含 :

[0041] II) 一层或多层阻滞层,其包含一种或多种阻滞剂,其包覆但不必须与活性成份直接接触。

[0042] 因此,若将本发明药物制剂设计为延长释放系统,则制剂除活性成份、过饱和剂、pH 值调节剂和任选的如下文定义的有关添加剂之外,还可在核芯中包含一种或多种阻滞剂(例如,均匀分布于基质片剂中 ;或作为个别层,没有包围全部量的活性成份)和 / 或一层或多层包含一种或多种阻滞剂的阻滞层,其在核芯周围包层以达成活性成份的延长释放。

[0043] 除此这些控制本发明的立即释放和延长释放药物系统中的氟班色林的所需的释放概况的功能性赋形剂的外,制剂中可任选地包含其它添加剂,如润滑剂、粘合剂、填充剂、味觉掩蔽膜涂层、甜味剂等。

[0044] 然而,令人惊奇的是,已发现若药物制剂根据下文所述的挤出法中的一种制造,则可能在不使用任何非功能性赋形剂(考虑到达成并保持活性成份的溶出)的情况下制造所述制剂,除了使用少量的硬脂酸镁或其它助流剂。

[0045] 因此,其提供用于立即释放或延长释放系统,尤其对于口服给药氟班色林,这保证活性成份独立于胃肠道生理 pH 值条件的较大程度的生物利用度。因此,本发明的氟班色林的立即或延长释放制剂提供接近于 pH 值非依赖性的药物释放行为。

[0046] 除了操作实例之外,或除非另有说明,否则所有在本说明书和权利要求中所用的表示成份的量、反应条件等的数字在所有情况下均应当理解由术语“约”修饰。本文所用的术语“约”是指大致、大约、粗略地或左右。术语“约”与数值范围结合使用,其通过使边界延伸超过和低于所述数值来修饰该范围。一般而言,本文使用术语“约”修饰以 10% 的变化高于以及低于所述值的数值。

[0047] 本发明中的术语“无定形氟班色林”或“以其无定形形式的氟班色林”或其类似术语应理解为涵盖所有形式的氟班色林,其中药物制剂中的氟班色林的 X 射线粉末衍射图显示无定形“晕圈(halo)”。在完全无定形化的情况下,在药物制剂中的氟班色林的 X 射线粉末衍射图中仅获得无定形“晕圈”。在仅达成部分无定形化的情况下,无定形“晕圈”重叠有晶体氟班色林的衍射峰。

[0048] 本发明中的术语“晶体氟班色林”或其类似术语应理解为定义完全晶体状态的氟班色林,亦即药物制剂中的晶体氟班色林的 X 射线粉末衍射图没有无定形“晕圈”。

[0049] 在不仅氟班色林而且亦有其它组合物成份以无定形形式使用的情况下,氟班色林的状态不管为晶体、无定形或部分无定形均可由 IR 光谱法或本领域技术人员已知的等效方法测定。

[0050] 用于表述本发明的“立即释放系统”或“延长释放系统”的术语“系统”应以其最广泛含义理解,其包含尤其适于口服给药的任何类型的配方、制剂或药物剂型。立即或延长释放系统可为丸粒(由丸粒分层或挤出产生)、片剂、基质片剂、多层片剂、微型片剂(mini tablet)、硬胶囊或液体填充胶囊的形式。系统可直接给药(例如以片剂形式)或可填入另一剂型中(如胶囊)。本发明的延长释放系统优选以片剂或多颗粒系统的形式提供。

[0051] 在本发明上下文中,术语“延长释放”应相对于“立即释放”加以理解。活性成份随时间逐渐地连续释放,有时较慢或有时较快,但实际上与 pH 值无关。详言之,该术语表明系统不会在口服给药后立即释放完全剂量的活性成份且制剂允许给药频率有所降低。

[0052] 除非另有说明,则本发明所用的术语“一种或多种”或“至少一种”代表 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 种或甚至更多种化合物。优选的实施方案包含 1、2 或 3 种所述化合物。更优选的实施方案包含 1 或 2 种所述化合物且甚至更优选的为包含一种所述化合物的实施方案。

[0053] 在本发明含义中,且除非另有说明,否则百分比值应理解为重量百分比且相对于核芯重量计算。然而,若使用术语“以最终制剂的重量计”,则百分比值应理解为以最终组合物重量计的百分比,最终组合物包括核芯和上文 II) 下提及的一层或多层在周围的包含一种或多种阻滞剂但不必须与活性成份直接接触的阻滞层。

[0054] 药物活性成份 (API)

[0055] 本发明的立即和延长释放系统所含有的药物活性成份为氟班色林。氟班色林可以游离碱的形式使用,或以其任何已知药理学上可接受的衍生物形式(亦即其药学上可接受的酸加成盐)和/或任选以其水合物和/或溶剂合物的形式使用。适宜的酸加成盐包括(例如)选自琥珀酸、氢溴酸、乙酸、富马酸、马来酸、甲磺酸、乳酸、磷酸、盐酸、硫酸、酒石酸和柠檬酸的酸的那些酸加成盐。亦可使用上述酸加成盐的混合物。上述酸加成盐中,优选的为盐酸盐和氢溴酸盐,尤其为盐酸盐。因此,术语“其药学上可接受的衍生物”若与氟班色林有关则包括呈其晶体和/或无定形形式的所有上述形式。此外,若在本发明中使用名称氟班色林,则应理解除非另有说明,则指晶体和/或无定形形式的氟班色林(除非另有说明)。氟班色林优选以无定形形式和/或晶体形式的游离碱形式使用。若使用游离碱的晶体形式,则优选以氟班色林多晶型 A 的形式使用,其表示特定多晶型形式的氟班色林游离碱。多晶型 A 及其制备方法公开于 WO 03/014079 A1 中,将其全部公开内容在此引入作为参考。

[0056] 氟班色林以适于显示各药物所需的药理学活性的量存在,该量为已知的且根据药物类型而变化。氟班色林优选以药学上有效的量存在(0.01mg 至 200mg,优选 0.1 至 150mg、0.1 至 150mg 或 0.1 至 50mg),然而,该量可视多种因素而定,例如患者的年龄和体重,以及疾病的性质及阶段。这在本领域的技术人员的能力范围内,且可参考关于组份的现有文献以达成最优选剂量。可每天施用的剂量范围为 0.1 至 400mg,优选 1.0 至 300mg,更优选 2 至 200mg 且甚至更优选 3 至 150mg。

[0057] 本发明的药物释放系统优选每天一次或两次向患者给药。此外,本发明的药物释放系统优选每天一次在晚上向患者给药。然而,若必要,则本发明的制剂可经一段时期连续每天给药两次或两次以上。

[0058] 在本发明的药物释放系统中,氟班色林含量优选为以核芯重量计 10 至 50% 的量,更优选为 20 至 35% 的量,最优选为 24 至 32% 的量。

[0059] 上文给出的剂量明确包括指定范围内的所有数值,即整数及分数两者。

[0060] 本发明的含有氟班色林的制剂可用于治疗患有下列疾病的患者:中枢神经系统障碍,尤其是情感障碍(例如抑郁症,如重度抑郁症、儿童抑郁症、心情恶劣、季节性情感障碍、心情恶劣障碍和轻度抑郁症;双相性精神障碍)、焦虑症(包括有或无广场恐怖症的惊

恐性障碍、无惊恐性障碍病史的广场恐怖症、特定恐怖症（单纯恐怖症）、社交恐怖症（社交焦虑障碍）、强迫性障碍（OCD）、创伤后应激障碍、急性应激障碍、一般焦虑症和未另列出的焦虑症）、睡眠障碍和性功能障碍（例如机能减退的性欲障碍、经前病症（如经前不安症、经前综合征、经前焦虑障碍）；性厌恶障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性交痛障碍（如性交困难、阴道痉挛、非性交性性交痛障碍）；归因于一般医学病况的性功能障碍和物质诱发的性功能障碍）、精神病、精神分裂症（包括混乱型、僵直型、妄想型、未分化型、残余型精神分裂症，分裂情感性精神障碍，精神分裂症样精神障碍，妄想症，短时精神障碍，分享性精神障碍，由一般医学病状引起的精神障碍，物质诱发的精神障碍和未另列出的精神障碍）、人格障碍、器质性精神障碍、儿童精神障碍、攻击性病症、与年龄相关的记忆缺陷；用于神经保护、治疗和/或预防各种起源的神经变性疾病以及大脑局部缺血（例如癫痫症、低血糖症、低氧症、缺氧症、脑外伤、脑水肿、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿舞蹈病、阿耳茨海默病、低血压、心肌梗塞、脑压（颅内压升高）、缺血性及出血性中风（中风）、心脏停止期间全脑缺血、糖尿病性多发性神经病、耳鸣、周产期窒息、心肌肥大（心肌增厚）及心肌能不全（心肌疲软））；神经性厌食（包括暴食/清除型神经性厌食及限制型神经性厌食）、注意力缺陷伴多动障碍（ADHD）（包括组合为主型 ADHD、注意缺陷为主型 ADHD 及过动冲动为主型 ADHD）、肥胖症（包括外源性肥胖、高胰岛素血性肥胖、增生性肥胖、垂体性肥胖、发育不全性肥胖、甲状腺低能性肥胖、下丘脑性肥胖、症状性肥胖、幼儿肥胖、上体肥胖、食饵性肥胖、性腺机能减退性肥胖及中心型肥胖）、尿失禁（包括膀胱过动综合征、尿急、急迫性尿失禁、压力性尿失禁、混合性尿失禁）、慢性疼痛（包括神经痛、糖尿病性神经病、带状疱疹后神经痛（PHN）、腕隧道综合征（CTS）、HIV 神经病、幻肢痛、复杂区域疼痛综合征（CPRS）、三叉神经痛、手术介入（例如术后镇痛）、糖尿病性血管病、胰岛炎相关的毛细血管抵抗性或糖尿病性症状、心绞痛相关的疼痛、月经相关的疼痛、癌症相关的疼痛、牙痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、颞下颌关节综合征、肌筋膜疼痛肌肉损伤、肌肉纤维疼痛综合征、骨骼及关节疼痛（骨关节炎）、类风湿性关节炎、由烧伤相关的外伤引起的类风湿性关节炎及水肿、由骨关节炎、骨质疏松症、骨转移或未知原因引起的扭伤或骨折性骨骼疼痛、痛风、纤维组织炎、肌筋膜疼痛、胸廓出口综合征、上背痛或下背痛（其中背痛由全身性、区域性或原发性脊椎疾病（神经根病）所引起）、骨盆疼痛、心源性胸痛、非心源性胸痛、脊髓损伤（SCI）相关的疼痛、中枢性中风后疼痛、癌症神经病、AIDS 疼痛、镰状细胞疼痛及老年性疼痛）、瓣膜性心脏病（包括瓣膜狭窄、瓣膜性回流、瓣膜之一闭锁、二尖瓣脱垂），优选为机能减退的性欲障碍（HSDD）。

[0061] 因此，在另一方面中，本发明包含如上文及下文所述的药物制剂或药物释放系统，其用于治疗人类或非人类动物体的方法，优选治疗上述疾病和病症的方法中使用。

[0062] 本发明亦涉及如上文及下文所述的药物组合物、药物制剂或药物释放系统，其用于制造优选用于向有此治疗需要的哺乳动物口服给药、优选用于治疗上文所述疾病和病症的药物剂型。

[0063] 作为功能赋形剂的 pH 值调节剂 (A)

[0064] 根据本发明，术语“pH 值调节剂”并不限于有机酸，而是可使用能提供酸性 pH 值的任何药学上可接受的化学物质。一般而言，pH 值调节剂可选自一种或多种药理学上可接受的有机或无机酸和/或其缓冲液或混合物。然而，优选使用有机酸。

[0065] 药学上可接受的有机酸可优选选自：乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬酰胺、天冬氨

酸、苯磺酸（苯磺酸盐）、苯甲酸、对溴苯磺酸、樟脑磺酸、碳酸、 γ -羧基谷氨酸、柠檬酸、半胱氨酸、乙磺酸、富马酸（尤其顺式-富马酸和/或反式-富马酸）、葡糖酸、谷氨酸、戊二酸、L-谷氨酰胺、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙基磺酸、异亮氨酸、乳酸、L-亮氨酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸（甲磺酸盐）、甲硫氨酸、粘康酸（mucinic acid）、硝酸、鸟氨酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、丝氨酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、酪氨酸、谷氨酸、缬氨酸及其衍生物和混合物。以上清单不具有限制性特征，本领域技术人员熟悉其它的实例。

[0066] 优选的为己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸和酒石酸，更优选的为琥珀酸、酒石酸、乳酸和富马酸。

[0067] 已令人惊奇地发现使用酒石酸与乳酸的组合或酒石酸与富马酸的组合或酒石酸、乳酸和富马酸的组合具有改善制剂溶出的优势，且另外显示制剂的略微延缓作用，从而在一些情况下不必使用其它的阻滞剂。若采用熔融挤出，则乳酸另外用作增塑剂。

[0068] 因此，尤其优选的为包含酒石酸与乳酸的组合或酒石酸与富马酸的组合或酒石酸、乳酸和富马酸的组合的那些实施方案。

[0069] pH 值调节剂优选以核芯重量计 45-90%，更优选 50-80%，最优选 55-77%，尤其 58-72% 的量存在。

[0070] 应注意本文给定的值范围明确包括指定范围内的所有数值，即整数和分数两者。

[0071] 过饱和赋形剂（SSE）

[0072] 即使通过添加 pH 值调节剂达成 API 的溶出，但是若 API 在胃排空后在上胃肠道中约 5 至 6.5 的较高 pH 值下沉淀，则仍无法获得足够的吸收。已令人惊奇地发现，熟知作为粘合剂、成膜剂、阻滞剂等纤维素衍生物（如甲基纤维素和羟丙甲纤维素）适于达成并维持氟班色林的过饱和（这在以前是未知的）。

[0073] 甲基纤维素和羟丙甲纤维素（例如，可以商标名 Methocel 获得）以具有不同级别的取代类型（导致不同粘度）的多种不同类型获得。举例而言，甲基纤维素（为纤维素甲基醚）以具有不同粘度（例如，15、400、1500 和 4000cP）的不同级别获得。羟丙甲纤维素（HPMC）为以不同取代类型获得的甲基纤维素丙二醇醚。举例而言，对于 1828 型 HPMC 而言，根据 USP，甲氧基含量必需介于 16.5 与 20% 之间，且羟基丙氧基含量必需介于 23 与 32% 之间（在 105°C 下干燥 2 小时后）。对于 2208 型 HPMC 而言，根据 USP II，甲氧基含量必需介于 19 与 24% 之间，且羟基丙氧基含量必需介于 4 与 12% 之间。对于 2906 型 HPMC 而言，根据 USP，甲氧基含量必需介于 27 与 30% 之间，且羟基丙氧基含量必需介于 4 与 7.5% 之间。对于 2910 型 HPMC 而言，根据 USP，甲氧基含量必需介于 28 与 30% 之间，且羟基丙氧基含量必需介于 7 与 12% 之间。HPMC 的所有那些变体以介于 3 与 100000cP（2% 水溶液；w/v，20°C）之间变化的不同标称粘度获得。

[0074] 本发明的立即或延长释放系统的可与氟班色林组合使用以达成 pH 值非依赖性释放的过饱和赋形剂为一种或多种甲基纤维素和/或一种或多种选自羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2910、羟丙甲纤维素 2906 的羟丙甲纤维素。

[0075] 在本发明的另一方面中，本发明的立即或延长释放系统的可与氟班色林组合使用以达成 pH 值非依赖性释放的过饱和赋形剂为选自下列的一种或多种甲基纤维素和/或一种或多种羟丙甲纤维素：标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP

的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906。

[0076] 在本发明的另一方面中,本发明的立即或延长释放系统的可与氟班色林组合使用以达成 pH 值非依赖性释放的过饱和赋形剂为选自下列的一种或多种甲基纤维素和 / 或一种或多种羟丙甲纤维素:标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910 和标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906。

[0077] 根据本发明用于术语“标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208”的术语“标称粘度”涵盖如 USP 11/NF 所定义粘度范围约 4000cP(2%水溶液;w/v, 20℃)的羟丙甲纤维素,在此情况下其为 3000-5600cP(2%水溶液;w/v, 20℃)。对于本发明的其它羟丙甲纤维素和甲基纤维素,使用相应的范围。

[0078] 过饱和赋形剂优选以核芯重量计 0.3-40%,更优选 0.6-20%,最优选 1-15%,尤其 2-10%的量存在。

[0079] 作为阻滞剂的 pH 值非依赖性聚合物(I-ER)

[0080] 根据本发明,立即或延长释放系统的 pH 值非依赖性聚合物并没有限制;可使用具有与环境 pH 值无关的溶解特征的任何药学上可接受的聚合物。

[0081] 本发明的一种或多种 pH 值非依赖性聚合物包含烷基纤维素,如甲基纤维素、乙基纤维素;羟基烷基纤维素,例如羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素和羟基丁基纤维素;羟基烷基烷基纤维素,如羟基乙基甲基纤维素和羟基丙基甲基纤维素;羧基烷基纤维素酯;其它天然、半合成或合成的二糖、寡糖和多糖,如半乳甘露聚糖、黄耆胶、琼脂、瓜尔胶和多聚果糖;甲基丙烯酸铵共聚物;聚乙烯醇;聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物;聚乙烯醇与聚乙烯吡咯烷酮的组合;聚氧化烯,如聚氧化乙烯和聚氧化丙烯;氧化乙烯与氧化丙烯的共聚物;以及其衍生物及混合物;优选为纤维素醚衍生物,如羟丙甲纤维素和羟基丙基纤维素,最优选为羟丙甲纤维素,例如 Methocel 醚。在此情况下,若使用本发明的羟丙甲纤维素和甲基纤维素,则其不仅可用作过饱和剂而且亦可用作 pH 值非依赖性聚合物。

[0082] 本发明的术语“衍生物”意欲包括由作为基础系统提及的化合物衍生的任何化合物,例如通过以一或多个官能团取代而衍生。此属于本领域技术人员的常识。

[0083] pH 值非依赖性聚合物可单独使用或与两种或两种以上 pH 值非依赖性聚合物组合使用或可与 pH 值依赖性聚合物组合。pH 值非依赖性聚合物可以最终制剂重量计 0.5-50%,优选 1-30%,更优选 2-15%及最优选 2.5-10%的量存在。

[0084] 作为阻滞剂的 pH 值依赖性聚合物(D-ER)

[0085] 根据本发明,延长释放系统的 pH 值依赖性聚合物也没有限制。可使用具有 pH 值依赖性溶解度的任何药学上可接受的聚合物,在聚合物溶解度在高 pH 值介质(pH 值约 4 以上)中相较于低 pH 值介质(pH 约为 1-2)更优选的意义上,该聚合物优选为在高 pH 值介质中具有高溶解度且在低 pH 值介质中具有低溶解度的聚合物。

[0086] 本发明的 pH 值依赖性聚合物包含丙烯酸聚合产物、甲基丙烯酸共聚物、海藻酸盐、角叉菜胶、阿拉伯胶、黄胞胶、壳多糖衍生物（如脱乙酰壳多糖）、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、邻苯二甲酸酯（如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯）、偏苯三酸酯（如偏苯三酸乙酸纤维素）、虫胶及其衍生物及混合物；优选为甲基丙烯酸共聚物，如聚（甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯）1：1（Eudragit® L 100-55）、聚（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯）1：1（Eudragit® L 100）、聚（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯）1：2（Eudragit® S）和海藻酸盐（如 Protanal®）；最优选使用 Eudragit® L 及 Protanal®。

[0087] pH 值依赖性聚合物可单独使用或与两种或两种以上 pH 值依赖性聚合物和 / 或一种或多种 pH 值非依赖性聚合物组合使用。pH 值依赖性聚合物和 pH 值非依赖性聚合物可以最终制剂重量计 0.1-25%，更优选 0.25-15%，最优选 0.5-10%，尤其 0.6-8% 的量存在。

[0088] 在本发明的延长释放系统的一个实施方案中，本发明所用的术语“一种或多种”或“至少一种”代表 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 种或甚至更多种化合物。优选的实施方案包含 1 种 D-ER 和 / 或 I-ER 或 2 种或 3 种 D-ER 和 / 或 I-ER 的混合物。在另一个实施方案中，本发明的延长释放系统包含 2 种 D-ER 和 / 或 I-ER 的混合物。

[0089] 用于本发明的延长释放系统的聚合物（亦即至少一种 pH 值依赖性聚合物以及没有 pH 值非依赖性聚合物或至少一种 pH 值非依赖性聚合物）的选择对氟班色林的释放具有影响以建立所需的释放概况。尽管所呈现的活性物质具有 pH 值依赖性溶解度，但本发明延长释放系统的释放概况几乎与 pH 值无关或释放在较高 pH 值下变得甚至更快以补偿降低的溶解度及下部胃肠道中正在降低的吸收性，从而产生改良的生物利用度。

[0090] 前述本发明的立即和延长释放系统亦可任选地包含一种或多种添加剂，例如载体；工艺助剂，如润滑剂、助流剂、制粒剂、防结块剂（anti-caking）、凝聚抑制剂、抗粘剂（antiadherent）、抗粘着剂（anti-tacking）、防粘剂（anti-sticking agent）、香料、芳香剂、染料或着色剂、防腐剂、增塑剂、湿润剂、甜味剂、螯合剂、稳定剂、增溶剂、抗氧化剂、填充剂、稀释剂等。举例而言，这些药学上可接受的制剂试剂存在以促进制剂的制造、可压缩性、外观和 / 或口味。亦可包括本领域中已知的其它添加剂。以上清单不具有限制性特征，本领域技术人员熟悉其它的实例。

[0091] 润滑剂（L）

[0092] 可使用润滑剂或凝聚抑制剂以（例如）通过防止粘着于上冲杆（“采集”）或下冲杆（“粘附”）的表面而增强剂型自设备的释放，该剂型在该设备上形成。这些材料亦可具有抗粘或助流特性。优选的润滑剂为（例如）硬脂酸以及其盐，包括硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯，尤其是硬脂酸镁；聚乙二醇（所有类型的不同分子量的 PEG）；富马酸；甘油酯，如山嵛酸甘油酯（Compritol® 888）、Dynasan® 118 或 Boeson® VP。

[0093] 防粘（助流）剂（G）

[0094] 可使用抗粘着剂、防粘剂或助流剂或改良流动性的试剂从而在制造过程之前或在制造过程中改良粉末的流动特性并减少结块。在该赋形剂中，可例示性地提及二氧化硅，尤其是胶体二氧化硅（例如 Aerosil®、Cab-O-Sil®）；硬脂酸以及其盐，包括硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁；硅酸镁、硅酸钙、三硅酸镁和滑石。优选地助流剂为胶体二氧化

硅和滑石。

[0095] 粘合剂 (B)

[0096] 作为粘合剂,可能使用药学中通常使用的任何粘合剂。例示性地提及天然存在或部分或全部合成的聚合物,其选自:阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、卡波姆(carbomer)、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、邻苯二甲酸乙酸纤维素、长角豆胶(ceratonia)、脱乙酰壳多糖、糖粉(confectionar's sugar)、共聚维酮、聚维酮、棉籽油、葡萄糖结合剂(dextrate)、糊精、右旋糖、聚右旋糖、糊精-麦芽糖复合剂(maltodextrin)、麦芽糖;纤维素及其衍生物,如微晶纤维素、乙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基乙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、羧甲基纤维素;淀粉及其衍生物,如预胶凝淀粉、羟基丙基淀粉、玉米淀粉;明胶、山嵛酸甘油酯、黄蓍胶、瓜尔胶、氢化植物油、菊糖、乳糖、葡萄糖、硅酸镁铝、泊洛沙姆(poloxamer)、聚卡波非(polycarbophils)、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、N-乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇、海藻酸盐(如海藻酸钠)、明胶、蔗糖、向日葵油、玉米蛋白(zein) 以及其衍生物及混合物。

[0097] 尤其优选的粘合剂为阿拉伯胶、羟基丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、N-乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的共聚物或这些聚合物的组合。以上清单不具有限制性特征,本领域技术人员熟悉其它的实例。

[0098] 作为其他的添加剂,可示例性地给出以下非限制性实例:

[0099] 防腐剂 (P)

[0100] - 防腐剂,优选为抗菌防腐剂,如苯扎氯铵、苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和山梨酸;

[0101] 甜味剂 (SW)

[0102] - 甜味剂,如乙酰氨基磺酸钾、阿力甜、阿斯巴甜糖(aspartame)、可压缩糖(compressible sugar)、糖粉、右旋糖、赤藻糖醇、果糖、甘油、菊糖、异麦芽糖(isomalt)、乳糖醇、液体葡萄糖、麦芽糖醇、麦芽糖醇溶液、麦芽糖、甘露糖醇、新橙皮苷二氢查尔酮(neospheridin dihydrochalcone)、聚右旋糖、糖精、糖精钠、环拉酸钠、山梨糖醇、三氯蔗糖(sucralose)、蔗糖、祝马丁(thaumatin)、海藻糖、木糖醇;

[0103] 用于熔融挤出(melt extrusion)的可熔融或液体赋形剂(ME)

[0104] 适宜的为具有低于150℃的熔点或软化温度的赋形剂。然而,尤其优选的赋形剂为如分子量为1000至7000000的聚乙二醇(PEG)和聚氧化乙烯(POE);泊洛沙姆型;中链至长链脂肪醇和酸及其衍生物;蜡如Cutina HR或巴西棕榈蜡(Carnaubawax)。MW > 100000的PEG衍生物和蜡另外可用作阻滞剂。适宜的液体为部分(PL)中所述的液体增塑剂。可用于熔融挤出的优选液体赋形剂为乳酸。在使用乳酸的情况下,此亦可用作增塑剂和/或pH值调节剂。

[0105] 分离剂 (SA)

[0106] - 分离剂如滑石、硬脂酸镁或硅酸起到防止颗粒在制造过程中聚集的作用。

[0107] 增塑剂 (PL)

[0108] - 增塑剂优选不存在于延长释放系统(其通常不含无增塑剂);然而,在一些罕见情况下或在立即释放系统的情况下,增塑剂可选自(例如)柠檬酸酯,如柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯;苯甲酸苯甲酯;蓖麻油;邻苯二甲

酸酯,如邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯;二甲聚硅氧烷(dimeticon);分馏椰子油(fractionated coconut oil);氯丁醇;糊精;癸二酸酯,如癸二酸二丁酯;甘油;甘油衍生物,如单硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯(三醋精(triacetin))、乙酰化单甘油酯;甘露糖醇;矿物油;羊毛脂醇;棕榈酸;2-吡咯烷酮;山梨糖醇;硬脂酸;三乙醇胺;聚乙二醇(所有类型的不同分子量的PEG和POE);及丙二醇;及其衍生物及混合物;

[0109] 颜料(PI)

[0110] -尤其适用的颜料为二氧化钛、靛胭脂(indigo carmine)、氧化铁颜料(如氧化铁红及氧化铁黄),和一些铝色淀(aluminium lake)以及颜料黑、颜料白、颜料黄、日落黄、日落黄色淀(sunset yellow lake)、喹啉黄色淀等。

[0111] 本发明的立即或延长释放系统另外包含一种或多种具有稀释或填充特性的赋形剂(填充剂或稀释剂)。填充剂或稀释剂为经设计以在药物剂量本身不足以产生剂型的所需容积时补足此容积的惰性化合物。

[0112] 填充剂和/或稀释剂(FD)

[0113] 适宜的填充剂或稀释剂可选自(例如)乳糖,尤其是乳糖单水合物;滑石;淀粉及衍生物,如预胶凝淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、灭菌玉米淀粉(sterilizable maize);氯化钠、碳酸钙、磷酸钙(尤其是磷酸氢钙)、硫酸钙、磷酸二钙或磷酸三钙、碳酸镁、氧化镁;纤维素及衍生物,如粉状纤维素、微晶纤维素或硅化微晶纤维素(silicified micocrystalline)、醋酸纤维素;糖及衍生物,如糖粉、果糖、蔗糖、葡萄糖结合剂、糊精、D-山梨糖醇磺基丁醚 β -环糊精、右旋糖、聚右旋糖、海藻糖、麦芽糖、麦芽糖醇、甘露糖醇、糊精-麦芽糖复合剂、山梨糖醇、菊糖、木糖醇、赤藻糖醇、异麦芽糖、高岭土和乳糖醇。

[0114] 螯合剂(CH)

[0115] 可添加的可能螯合剂为乙二胺四乙酸(edetic acid)、乙二胺四乙酸二钾、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙二钠、乙二胺四乙酸三钠、麦芽糖醇等。

[0116] 当然,添加剂可具有一种以上功能,为此可将其分类为一类以上的添加剂。举例而言,玉米淀粉或预胶凝淀粉可同时赋予若干功能如膨胀聚合物、填充剂、助流剂等。然而,本领域技术人员已知该等若干功能,且能够根据其预定用途选择添加剂。

[0117] 用于最终涂层的赋形剂(EFC)

[0118] 所得的延长释放系统可最终使用涂层涂覆,该涂层优选具有药学上已知的成膜剂和任选地添加剂。这可通过常规方法进行。涂层起到如下作用:掩蔽药物味道,使得(例如)片剂更易于吞咽,在封装入(例如)胶囊期间降低任何增加的磨损,增加存放期和/或作为进一步扩散屏障,在一些情况下,其可改良剂型的外观。然而,在若干情况下,延长释放涂层对于上文提及的任务是足够的。

[0119] 延长释放系统可根据本领域中熟知的程序用糖涂覆,或可由制剂化学家通常使用的众多聚合成膜剂中的任一种涂覆。适宜的成膜剂包括(例如)海藻酸铵;脱乙酰壳多糖;马来酸氯非那敏(chlorpheniramine maleate);共聚维酮;邻苯二甲酸酯,如邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯;癸二酸二丁酯;乳酸乙酯;烷基纤维素及其衍生物,如乙基纤维素、甲基纤

纤维素；明胶；羟基烷基纤维素及其衍生物，如羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素；羟基烷基纤维素及其衍生物，如羟丙甲纤维素（羟基丙基甲基纤维素）、琥珀酸乙酸羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素；糊精-麦芽糖复合剂；碳酸钙；聚右旋糖；聚乙二醇（所有类型的不同分子量的 PEG）；聚氧化乙烯；丙烯酸及甲基丙烯酸及其酯的聚合物及共聚物；或这些聚合物的组合，如聚甲基丙烯酸酯、聚（甲基乙烯基醚/马来酸酐）、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯；柠檬酸三乙酯；香兰素；虫胶；以及其衍生物及混合物。

[0120] 尤其优选的成膜剂为羟基丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、丙烯酸及甲基丙烯酸及其酯的聚合物及共聚物，或这些聚合物的组合。优选地，聚合物为聚（甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯）1：1（Eudragit® L 100-55 或 Eudragit® L 30D-55）；聚（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯）1：1（Eudragit® L 100）；聚（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯）1：2（Eudragit® S）；琥珀酸乙酸羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素（HPMCP 50 或 55）、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素（Aquacoate® CPD）、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯（Sureteric®）及虫胶。

[0121] 若需要，则可存在其它适宜的添加剂、赋形剂、稀释剂、载体、工艺助剂。

[0122] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0123]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	0.3-40%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	45-90%
其它添加剂	添加至100%

[0124] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0125]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	0.6-20%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	45-90%
其它添加剂	添加至100%

[0126] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0127]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	1-15%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	45-90%
其它添加剂	添加至100%

[0128]

[0129] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0130]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	2-10%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	45-90%
其它添加剂	添加至100%

[0131] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0132]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	0.3-40%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	50-80%
其它添加剂	添加至100%

[0133] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0134]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂；	0.6-20%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂；	50-80%
其它添加剂	添加至100%

[0135] 根据一个实施方案，本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：

[0136]

晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
-------------------------------	--------

[0137]

一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	1-15%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	50-80%
其它添加剂	添加至100%

[0138] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0139]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	2-10%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	50-80%
其它添加剂	添加至100%

[0140] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0141]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.3-40%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	55-77%
其它添加剂	添加至100%

[0142] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0143]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.6-20%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	55-77%
其它添加剂	添加至100%

[0144] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0145]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	1-15%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	55-77%
其它添加剂	添加至100%

[0146] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0147]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	2-10%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	55-77%
其它添加剂	添加至100%

[0148] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0149]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.3-40%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	58-72%
其它添加剂	添加至100%

[0150] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0151]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.6-20%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	58-72%
其它添加剂	添加至100%

[0152] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0153]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	1-15%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	58-72%
其它添加剂	添加至100%

[0154] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0155]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	2-10%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂;	58-72%
其它添加剂	添加至100%

[0156] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0157]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.3-40%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂, 氟班色林: pH值调节剂的重量比为2:1或更低;	
其它添加剂	添加至100%

[0158] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0159]

晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	0.6-20%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂, 氟班色林: pH值调节剂的重量比为2:1或更低;	
其它添加剂	添加至100%

[0160]

[0161] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0162]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	1-15%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂, 氟班色林: pH值调节剂的重量比为2:1或更低;	
其它添加剂	添加至100%

[0163] 根据一个实施方案,本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0164]

晶体和/或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物	10-50%
一种或多种选自甲基纤维素、羟丙甲纤维素2208、羟丙甲纤维素2910及羟丙甲纤维素2906的过饱和赋形剂;	2-10%
一种或多种药学上可接受的pH值调节剂, 氟班色林: pH值调节剂的重量比为2:1或更低;	
其它添加剂	添加至100%

[0165] 本发明的另一实施方案由任一个上述实施方案所定义,其中所述一种或多种过饱和赋形剂选自标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906。

[0166] 本发明的其它实施方案由任一上述实施方案所定义,其包含一种或多种选自下列的过饱和赋形剂:甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2910 及羟丙甲纤维素 2906,或一种或多种选自下列的过饱和赋形剂:标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906;其中该一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂选自富马酸、乳酸及酒石酸。尤其优选的为包含酒石酸与乳酸的组合或酒石酸与富马酸的组合或酒石酸、乳酸及富马酸的组合的那些实施方案。

[0167] 本发明的另一实施方案由任一上述实施方案所定义,其中所述一种或多种过饱和赋形剂选自标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910 和标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906。

[0168] 本发明的其它实施方案由任一上述实施方案所定义,其包含一种或多种选自标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910 和标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906 的过饱和赋形剂,其中所述一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂选自富马酸、乳酸和酒石酸。尤其优选的为包含酒石酸与乳酸的组合或酒石酸与富马酸的组合或酒石酸、乳酸及富马酸的组合的那些实施方案。

[0169] 因此,优选本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0170] 晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 10-50%

[0171] 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂:标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、2-10%

[0172] 标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标

[0173] 称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素

[0174] 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟丙

[0175] 甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP

[0176] 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度

[0177] 为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2910、

[0178] 标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤

[0179] 维素 2906;

[0180] 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,其选自富马酸、乳酸及酒石 58-72%

[0181] 酸,或酒石酸与乳酸的组合,或酒石酸与富马酸的组合,或酒石酸、乳

[0182] 酸及富马酸的组合;

[0183] 其它添加剂 添加至 100%

[0184] 因此,优选本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成:

[0185] 晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 10-50%

[0186] 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂:标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、2-10%

[0187] 标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 1500cP 的甲基纤维素、标

[0188] 称粘度为 4000cP 的甲基纤维素、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素

[0189] 2208、标称粘度为 15000cP 的羟丙甲纤维素 2208、标称粘度为 3cP 的羟

[0190] 丙甲纤维素 2910、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 6cP

[0191] 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 15cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘

[0192] 度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2910、标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素

[0193] 2910、标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟

[0194] 丙甲纤维素 2906;

[0195] 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂,氟班色林:pH 值调节剂的重量

[0196] 比为 2:1 或更低;其中 pH 值调节剂选自富马酸、乳酸及酒石酸,或酒石

[0197] 酸与乳酸的组合,或酒石酸与富马酸的组合,或酒石酸、乳酸及富马

- [0198] 酸的组合；
- [0199] 其它添加剂 添加至 100%
- [0200] 晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 10-50%
- [0201] 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂：标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、2-10%
- [0202] 标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、
- [0203] 标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910 及标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维素
- [0204] 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906；
- [0205] 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂，其选自富马酸、乳酸及酒石 58-72%
- [0206] 酸，或酒石酸与乳酸的组合，或酒石酸与富马酸的组合，或酒石酸、乳
- [0207] 酸及富马酸的组合；
- [0208] 其它添加剂 添加至 100%
- [0209] 因此，优选本发明的释放系统包含以下各物或由以下各物组成：
- [0210] 晶体和 / 或无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物 10-50%
- [0211] 一种或多种选自下列的过饱和赋形剂：标称粘度为 15cP 的甲基纤维素、2-10%
- [0212] 标称粘度为 400cP 的甲基纤维素、标称粘度为 5cP 的羟丙甲纤维素 2910、
- [0213] 标称粘度为 6cP 的羟丙甲纤维素 2910 及标称粘度为 50cP 的羟丙甲纤维
- [0214] 素 2906 和标称粘度为 4000cP 的羟丙甲纤维素 2906；
- [0215] 一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂，氟班色林：pH 值调节剂的重量
- [0216] 比为 2：1 或更低；其中 pH 值调节剂选自富马酸、乳酸及酒石酸，或酒石
- [0217] 酸与乳酸的组合，或酒石酸与富马酸的组合，或酒石酸、乳酸及富马
- [0218] 酸的组合；
- [0219] 其它添加剂 添加至 100%
- [0220] 本发明的其它实施方案涉及任一上述实施方案，除了上文列出的成份之外，其亦包含一种或多种药学上可接受的 pH 值依赖性和 / 或 pH 值非依赖性聚合物以致使氟班色林延长释放。所述聚合物（阻滞剂）可内含于核芯（例如，均匀分布于基质片剂中；或作为个别层，没有包围全部量的活性成份）和 / 或一层或多层包含一种或多种阻滞剂的阻滞层中，该层在核芯周围层化以达成活性成份的延长释放。
- [0221] pH 值依赖性聚合物和 pH 非值依赖性聚合物可以最终制剂重量计 0.1-25%，优选 0.25-15%，最优选 0.5-10%，尤其 0.6-8% 的量存在。
- [0222] 优选地，本发明的延长释放系统包含选自 Eudragit® S 及邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 HP 55 的聚合物，并且组合有防粘剂如滑石和成孔剂如柠檬酸三乙酯。
- [0223] 本发明的制剂可为便于局部给药或给药至外部排泄体腔（例如，鼻子、肺、口、耳、胃、直肠或阴道）的任何形式。典型的给药形式包括（但不限于）片剂、口含片剂（buccal tablets）、锭剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、口香糖（chewing gum）、凝胶、粉剂、颗粒剂、糖浆及分粉剂，但优选胶囊和片剂。
- [0224] 因此本发明的另一目标为口服立即或延长释放药物系统，尤其胶囊和片剂，如供吞咽的片剂、双层片剂、三层片剂、漂浮片剂（floating tablets）、糖衣片剂、包衣片剂、可

咀嚼片剂、基质片剂、丸剂或胶囊。

[0225] 本发明的制剂可由本领域技术人员熟知的方法制备,例如通过湿法制粒法(wet granulation)、直接压制法(direct compression)或滚筒压制法(roller compaction)的片剂制造法可用于制造立即或延长释放系统。替代物为多颗粒(multiparticulate)例如丸粒,其通过层化法(layering processes)、滚转粒化法(rotor pelletization)、在高剪切混合器中粒化或挤出而制造。亦适宜的方法为活性成份和功能赋形剂的喷雾干燥,此可产生无定形活性成份。

[0226] 若作为本发明的目标的立即或延长释放系统为片剂,则其优选应具有圆形或椭圆形形状。在圆形形状的情况下,其尺寸优选应介于 5mm 与 12mm 直径之间,且在椭圆形形状的情况下,介于 6×12mm 与 10×20mm 之间。其重量优选应介于 50mg 与 1000mg 之间。

[0227] 本发明的立即或延长释放系统可具有任何适宜的尺寸和形状,例如圆形、椭圆形、多边形或枕形,且任选具有非功能性表面标记。

[0228] 本发明的立即或延长释放系统在储存时仍足够稳定。仅在给药制剂系统后,pH 值调节剂才溶解,并产生活性物质可溶解于其中的微环境。

[0229] 对于延长释放制剂而言,可通过向制剂的组成中添加延缓赋形剂(基质系统)达成延缓,或可通过向立即或适度延长释放制剂上喷雾延缓漆(扩散涂层)达成延缓。总之,尽管此两种机制可组合,但优选替代物为具有扩散涂层的基质片剂及多颗粒,其一般制造方法描述于下文中。

[0230] 片剂基质系统的制备

[0231] 如上文已提及,本发明的立即或延长释放系统可由本领域技术人员熟知的方法制备,例如可采用制造片剂的湿法或熔融制粒法、直接压制法或滚筒压制法制造立即或延长释放系统。

[0232] 在立即释放制剂的情况下,基质片剂含有用于达成并维持过饱和的功能组份 API、A、SSE,以及任选地一种或多种添加剂,例如润滑剂、防粘剂、粘合剂、防腐剂、甜味剂、用于熔融挤出的可熔融赋形剂、分离剂、增塑剂、颜料、填充剂、稀释剂、螯合剂、用于最终涂层的赋形剂等。

[0233] 如上文已表明,若使用 / 制造无定形氟班色林以代替晶体氟班色林,则可改良溶出。

[0234] 在延长释放制剂的情况下,基质片剂含有用于达成并维持过饱和的功能组份 API、A、SSE;达成延长释放特性的赋形剂 I-ER 和 / 或 D-ER;及任选地一种或多种添加剂,例如润滑剂、防粘剂、粘合剂、防腐剂、甜味剂、用于熔融挤出的可熔融赋形剂、分离剂、增塑剂、颜料、填充剂、稀释剂、螯合剂、用于最终涂层的赋形剂等。

[0235] 本领域技术人员不需过度负担,即可很容易地制造此类片剂。

[0236] 亦可能具有双层片剂,其具有一层氟班色林的立即释放层和一层氟班色林的延长释放层。

[0237] 获得延长释放片剂的另一技术为在立即或适度延长释放片剂上喷雾延缓漆。因此可使活性成份甚至更依“定制”形式释放,其精确符合口服摄取后血浆含量应达平坦图形的要求。

[0238] 丸粒

[0239] 本发明制剂亦涵盖丸粒制剂。举例而言,本发明提供(但不限于)具有以下例示组成的丸粒制剂,其用于给药(尤其口服给药)氟班色林,其包含:

[0240] A) 核芯物质,其含有一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂或由一种或多种药学上可接受的 pH 值调节剂组成;

[0241] B) 任选地隔离层(insulating layer),

[0242] C) 层,其包含氟班色林和过饱和赋形剂或由氟班色林和过饱和赋形剂组成;

[0243] D) 在延长释放制剂的情况下,层,优选表示控制释放层,其含有一种或多种药学上可接受的聚合物或由一种或多种药学上可接受的聚合物组成,该聚合物具有阴离子或非离子性基团,优选具有 pH 值依赖性溶解度。

[0244] 核芯物质含有至少一种如上文定义的 pH 值调节剂。由于 pH 值调节剂在配制上文所述的释放系统时与氟班色林空间上分离,因此其当储存时仍保持稳定,防止了 pH 值调节剂与氟班色林之间的不需要的相互作用。仅在口服给药本发明的立即或延长释放系统后, pH 值调节剂才溶解,并产生氟班色林可溶解于其中的微环境。

[0245] 药学上可接受的 pH 值调节剂在核芯物质中的含量一般介于 80% 与 100% 之间。

[0246] 可为球形的核芯物质优选具有 0.1-5mm、更优选 0.2-2mm 且最优选 0.4-0.8mm 的平均直径。该核芯可通过本领域中已知的技术来制造,如直接加压、挤出并随后成型,优选为圆形;例如以板或旋转粒化机湿法或干式制粒或直接粒化;或通过使粉末粘合,如使粉末层覆于小球体(糖丸(nonpareil))上。不含氟班色林的核芯可为均质的或可具有层状结构或本领域技术人员已知的任何其它构造。

[0247] 此外,核芯任选经隔离层涂覆。在涂布其它层之前向核芯物质涂覆基于药学上可接受的水溶性聚合物的隔离层/移动性降低层可为有利的,原因有二:

[0248] I) 增加完工核芯产品物质的耐久性。

[0249] II) 降低 pH 值调节剂的移动性并控制 pH 值调节剂与活性医药成份之间的相互作用。

[0250] 最适宜的为水溶性聚合物,包括阿拉伯胶或选自烷基纤维素及其衍生物的部分或完全合成的聚合物。可通过本领域中已知的常规技术制造隔离层。

[0251] 在核芯上或在后一层上使用任选隔离层的情况下,根据本领域技术人员已知的方法涂布包含氟班色林和过饱和剂的层。

[0252] 活性物质层含有氟班色林(如 API 中所定义)以及优选地一种或多种过饱和赋形剂(如 SSE 中所定义),若需要,亦含有粘合剂(如 B 中所定义)和/或任选地一种或多种其它赋形剂(例如如上文所述用作助流剂的滑石)。若需要改良氟班色林的溶出,则呈无定形形式的 API 可与上文提及的赋形剂以悬浮液形式一起喷雾至核芯上或任选隔离层上。

[0253] 此层的组成及施用量基于氟班色林与 pH 值调节剂及过饱和赋形剂的最适宜关系。

[0254] 任选地,可适用于“洋葱”原理,通过喷雾(例如)活性物质与过饱和赋形剂的层(总质量的 1/3),接着含有酸性粘合剂及助流剂的层(总质量的 1/2)、活性物质及过饱和赋形剂的另一层(总质量的 1/3)、含有酸性粘合剂及助流剂的另一层(总质量的 1/2)及最后活性物质及过饱和赋形剂的另一层(总质量的 1/3)。

[0255] 若期望制造延长释放制剂,则可向包含氟班色林的层上涂布延长释放涂层。此延长释放层包含作为阻滞剂的一种或多种 pH 值依赖性或非依赖性聚合物或其混合物(I-ER 和 / 或 D-ER) 以及任选地其它水溶性聚合物(用作成孔剂)。此聚合物不受本发明限制。可使用具有阴离子或非离子性基团的任何类型的药学上可接受的聚合物。

[0256] 在本发明的控制释放系统的优选实施方案中,该阻滞层包含选自 Eudragit® S 及邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 HP 55 的聚合物,以及防粘剂如滑石和成孔剂如柠檬酸三乙酯。

[0257] 可根据常规已知的方法制备本发明的释放系统。

[0258] 若起始材料为通过挤出法制造的氟班色林丸粒,则仅采用根据已知方法涂布的延长释放涂层。

[0259] 挤出

[0260] 前面所述的丸粒层化提供如下优点,即使与药物不相容的赋形剂(例如,酸)亦可掺入至制剂中,因为各层在储存期间是彼此物理分离的。然而,因为氟班色林为极稳定化合物且与本发明的赋形剂相容,所以亦可通过更简单制造模式获得极有效剂型。因此,简单制造模式如湿法或熔融挤出的为制备丸粒的甚至更优选剂型。

[0261] 适于湿法挤出的制剂通常含有 25-30%微晶纤维素以达成可良好挤出的混合物,其可在挤出过程后通过滚圆机破碎并成型为圆形丸粒。此方法的弊端在于由于微晶纤维素的含量(对于溶出及过饱和无效),可达成的药物负荷的减少。已相当出乎意料地发现,当将部分的过饱和剂溶解并对于湿法挤出而言在溶液中用作湿润剂时,不添加微晶纤维素即产生挤出物为可行的。因此,考虑到溶出和过饱和,含有 100%活性成份和功能赋形剂的制剂为可行的,在一些产生粘性挤出物的情况下,已相当出乎意料地发现少量(约 1 重量%)胶体二氧化硅(Aerosil)可相当有效地降低粘性。

[0262] 对于熔融挤出而言,通常需要约 20%增塑剂以获得可挤出物质。此方法的弊端为由于增塑剂的含量(对于溶出和过饱和无效),可达成的药物负荷减少。已相当出乎意料地发现,若使用热塑性或可溶性酸或固体酸与液体酸的组合或若施用达成延长释放特性的可熔融赋形剂,则不添加标准增塑剂即制造挤出物是可行的。因此,考虑到溶出、过饱和和延长释放,含有 100%活性成份和功能赋形剂的制剂是可行的。此外,甚至更出乎意料的是,酸与过饱和剂的特殊组合产生与在高 pH 值下溶出有关的协同作用。相当出乎意料的是,在挤出桶中部加热至约 120°C -160°C 导致溶出的进一步改良。这可能是由于氟班色林(若以晶体形式使用)转换为其无定形态以及甚至氟班色林与赋形剂进一步改良的混合(若在挤出过程期间发生真实熔融)引起。

[0263] 在下文中更详细描述本发明的湿法挤出法。

[0264] 将所有固体组份称重至适宜的容器中,接着在合适的仪器(例如,Turbula 或 Cube 混合器)中充分混合。若施用大块材料(如,粉末状酒石酸),则(例如)通过 800 μ m 筛对混合物进行筛分以获得均匀混合物。接着,将此混合物使用合适的进料器配送至挤出机中。优选的挤出机为双螺杆挤出机,但其它挤出机如单螺杆挤出机或筛网型挤出机也是合适的。液体(为水或过饱和赋形剂溶液)亦可通过具有精确配料特征的合适泵配送至挤出机中(替代方法将为在挤出之前混合固体与液体,将其强制用于筛网型挤出机),接着将材料经直径为 0.5 至 3mm,优选为 0.6 至 1.4mm,最优选为 0.6-0.8mm 的模具挤出。挤出物通过弦切(face cut)系统在模具前部切割或通过切粒机或其它适宜的设备随后切割。接着

通过滚圆机将材料成型为圆球,接着将其在合适的干燥器中干燥。若需要,则接着将材料通过合适的筛来筛分以移除挤出物在滚圆期间破裂产生的过细颗粒或由挤出物凝聚产生的过大颗粒。适宜的颗粒尺寸为 0.5-2mm,更优选 0.6-1.4mm,最优选 0.8-1.2mm。

[0265] 最终丸粒可作为立即释放制剂或基质延长释放丸粒直接填入胶囊中,或通过向丸粒上喷雾延缓漆进一步加工,或通过将丸粒与适当赋形剂组合通过制片方法制造片剂。所得片剂可为立即释放、延长基质片剂(若在制片及挤出中使用延缓赋形剂),或延长释放片剂(通过向片剂上喷雾延缓漆而形成)。

[0266] 若最终目标为片剂,则挤出物亦可在干燥后研磨,接着与合适的赋形剂加工成片剂。

[0267] 在下文中更详细描述本发明的熔融挤出法。

[0268] 将所有固体组份称重至适宜的容器中,接着在合适的设备(例如,Turbula 或 Cube 混合器)中充分混合。若施用大块材料(如,粉末状酒石酸),则(例如)通过 800 μ m 筛对混合物进行筛分以获得均匀混合物。接着,将此混合物使用合适的进料器配送至挤出机中,将其加热至达到总物质的塑化的温度。此温度通常为增塑剂熔点以下约 3 至 10 $^{\circ}$ C,有时应以实验方式确定最合适的温度(若施用增塑剂混合物或固体与液体增塑剂的混合物时)。优选地,该方法中待使用的温度介于 110 $^{\circ}$ C 与 170 $^{\circ}$ C 之间,甚至更优选为 130 $^{\circ}$ C 至 150 $^{\circ}$ C,这导致挤出材料在桶中部的真实熔融。为了获得适宜的丸粒、片剂或颗粒剂,模具处的温度必需介于 70 $^{\circ}$ C 与 120 $^{\circ}$ C 之间。优选地,挤出机为双螺杆挤出机,但只要温度控制可行,其它挤出机如单螺杆挤出机也可以。材料直径为 0.5 至 3mm,优选为 0.6 至 1.4mm,最优选为 0.6-0.8mm 的模具挤出。挤出物通过弦切系统在模具前部切割或通过切粒机或其它合适的设备随后切割。接着将材料在使得挤出物软化但仍避免粘结的合适温度下通过滚圆机成型为圆球。在许多情况下,适宜的温度为比挤出温度低 3-10 $^{\circ}$ C 的温度。就吸湿性挤出物而言,可能必需在合适的干燥器中干燥。若需要,则接着将材料通过合适的筛来筛分以移除挤出物在滚圆期间破裂产生的过细颗粒或由挤出物凝聚产生的过大颗粒。适宜的颗粒尺寸为 0.5-2mm,更优选 0.6-1.4mm,最优选 0.8-1.2mm。

[0269] 若模具具有 3-6mm 厚且宽度与置于模具下方的 Calender 系统相符的裂缝,则熔融挤出亦可直接产生片剂。Calender 由两个具有所需片剂尺寸的开口的相对旋转圆筒组成。亦致使直接形成片剂的其它方法(例如,容积配料系统)亦可行。

[0270] 最终丸粒可以立即释放制剂或基质延长释放丸粒直接填入胶囊中,或通过向丸粒上喷雾延缓漆进一步加工,或通过将丸粒与合适的赋形剂组合通过制片方法制造片剂。所得片剂可为立即释放、延长基质片剂(若在制片和挤出中使用延缓赋形剂)或延长释放片剂(通过向片剂上喷雾延缓漆而形成)。

[0271] 若最终目标为片剂,则挤出物亦可在干燥后研磨,接着与适当赋形剂加工成片剂。

[0272] 通过喷雾干燥获得的制剂

[0273] 通过将所有材料溶解于水或合适有机溶剂或其混合物中且随后喷雾干燥来获得活性成份与功能性赋形剂的最精细混合物,因为此举导致分子分散物,在一些情况下获得比晶体物质更加可溶的无定形活性成份。

[0274] 因为氟班色林在水中的溶解度甚至与酸一起时的溶解度亦很有限,所以必需使用有机溶剂。然而,多数本发明的过饱和赋形剂在有机溶剂中的溶解度极低。出乎意料地发

现,若将活性成份与酸溶解于 6 : 3 : 1 比率的四氢呋喃 (THF)、异丙醇与水的混合物中,并将 Methocel 溶解于比率 9 : 1 的异丙醇与水中,并然后在喷雾干燥之前混合,则不发生沉淀。喷雾干燥的材料含有无定形形式的氟班色林,此致使溶出得到改良。

[0275] 喷雾干燥可在合适的干燥器中进行,例如用于小规模 of Buechi 290 喷雾干燥器。喷雾干燥可在 120-140°C 的入口温度及约 200g 溶液 / 小时的喷雾速率下进行。

[0276] 所获得的喷雾干燥粉末可用于进一步加工 (如采用滚筒压制或湿法制粒的湿法或熔融挤出、丸粒层化或制片) 以改良如先前段落中所述的喷雾干燥粉末等的不良流动性。

[0277] 通过熔融获得的制剂

[0278] 亦通过将纯氟班色林或氟班色林与聚合物的混合物熔融至约 165°C 的温度 (氟班色林的熔点为 161°C), 随后在板间距离为 1mm 的金属板之间迅速冷却来达成无定形氟班色林的制备。所获得的玻璃状材料含有无定形形式的氟班色林 (参见图 16 和 17), 接着研磨且通过标准制造程序进一步加工为挤出物或片剂。

[0279] 封装

[0280] 如果本发明目标立即或延长释放系统为胶囊, 则其优选将具有介于 5 与 0 之间的胶囊尺寸。胶囊则包含颗粒剂形式的延长释放药物系统, 其在化学及物理组成上与片剂核芯相应但尺寸较小。

[0281] 当使用平均直径为 0.4-1.5mm 的核芯物质时, 上述方法产生 (例如) 含有氟班色林的丸粒, 然后可将其封装于胶囊中。为此, 可将许多对应于所需剂量的这些单元在标准胶囊填充机中封装至胶囊中。适宜的硬胶囊包括 (例如) 硬明胶胶囊或羟丙甲纤维素 (HPMC) 的硬胶囊。或者, 可将这些单元与适宜的粘合剂一起压制成可于胃中崩解从而释放所涂覆丸粒的片剂。

[0282] 立即或延长释放系统可封装于本领域中熟知的小瓶或泡罩包装中。此类泡罩包装为由聚氯乙烯或聚氯亚乙烯制成的包装。铝泡罩包装也是可以的。小瓶可由 (例如) 聚丙烯或聚乙烯制成。任选地可在小瓶中使用干燥剂, 如硅胶或分子筛。其它已知的封装材料也是可以的。

[0283] 可将本发明的立即和延长释放系统封装入容器中, 伴随有提供如剂量及给药信息、禁忌、注意事项、药物相互作用及不良反应的有关信息的封装插页。

[0284] 因此, 本发明亦涉及适于工业规模的药物包装, 其包含容器、本发明的立即或延长释放系统。

附图说明

[0285] 图 1 显示的为使用参考实施例和本发明的实施例在 pH 6.0 下获得的溶出曲线的比较。

[0286] 图 2 显示的为本发明制剂 (实施例 ExB01-B17) 相较于参考物 (Ref05) 的溶出概况。

[0287] 图 3 显示的为具有大量酸的本发明制剂在 pH 6.8 下的溶出概况。

[0288] 图 4 显示的为本发明的涂覆的延长释放丸粒相较于未涂覆的丸粒在 pH6.0 下的溶出概况。

[0289] 图 5 显示的为本发明的涂覆的延长释放丸粒相较于未涂覆的丸粒在 pH6.8 下的溶出概况。

[0290] 图 6 显示的为本发明的基质延长释放丸粒的溶出概况。

[0291] 图 7 显示的为基质延长释放丸粒相较于本发明的具有相同量的酒石酸和过饱和剂 Methocel A4 的涂覆的延长释放丸粒的溶出概况。

[0292] 图 8 显示的为通过根据本发明使用压延技术 (calendar technology) 直接挤出 (实施例 E) 或使用研磨的挤出物压实制片 (实施例 F) 制备的基质立即和延长释放片剂的溶出概况。

[0293] 图 9 显示的为本发明的通过滚筒压制法制造的基质立即和延长释放片剂相较于参考物的溶出概况。

[0294] 图 10 显示的为基质立即释放片剂的溶出概况, 该片剂通过将本发明的相同组成直接压制、湿法挤出然后制片、在 80°C 下压延挤出, 并在桶中部在 150°C 下压延挤出及在 90°C 下在压延模具中压延挤出制备。

[0295] 图 11 显示的为图 10 中所述的制剂在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。

[0296] 图 12 显示的为基质立即释放片剂的溶出概况, 该片剂通过将本发明的相同组成在 80°C 下压延挤出及在桶中部在 150°C 下压延挤出及在 90°C 下在压延模具中压延挤出制备。

[0297] 图 13 显示的为基质片剂的溶出概况, 该基质片剂通过在不具有及具有不同的高粘性纤维素衍生物情况下将本发明组成在桶中部在 140°C 下压延挤出制备。

[0298] 图 14 显示的为颗粒剂的溶出概况, 该颗粒剂通过将纯氟班色林或氟班色林 (90%) 与不同聚合物 (10%) 的混合物熔融至约 165° 的温度获得。

[0299] 图 15 显示的为颗粒剂的溶出概况, 该颗粒剂通过将纯氟班色林或氟班色林 (90%) 与聚维酮 VA 64 的不同比率混合物熔融至约 165° 的温度获得。

[0300] 图 16 显示的为图 14 中所述的制剂在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。

[0301] 图 17 显示的为图 15 中所述的制剂在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。

[0302] 图 18 显示的为制剂 Ex K01 和 Ex K03 在制造后以及在室温下储存 2 个月 after 在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。

[0303] 根据本发明的一个实施方案, 提供活性物质氟班色林的基本上 pH 值非依赖性释放, 氟班色林为弱碱性, 并在 pH 1 至 pH 7.5 的范围内会显示 pH 值依赖性溶解度特征。亦即, 氟班色林在酸性条件下具有较大的溶解度, 且在中性及碱性条件下具有较小的溶解度。因此, 本发明提供引起生物利用度显著改良的氟班色林释放特征的变化, 如图 1 所示, 当口服药时该生物利用度与胃肠道中的 pH 值无关。

[0304] 图 1 中所述的制剂的组成在表图 1a 中给出。

[0305] 表图 1a : (所有量的单位均克)

批次	Ref 01	Ref 02	Ref 03	Ref 04	Ex B01	Ex B02	Ex B03
氟班色林	100	100	100	100	100	100	100
富马酸							50
酒石酸		100			110	240	170
乳酸					10		20
琥珀酸				94			
Methocel F4M					20		20
Methocel A4C			20	40		40	
泊洛沙姆 188						30	
微晶纤维素	100						
总计	200.0	200.0	120.0	234.0	240.0	410.0	360.0
%酸	0.0	50.0	0.0	40.2	50.0	58.5	66.7
%过饱和剂	0.0	0.0	16.7	17.1	8.3	9.8	5.6

[0307] 表图 1b：

批次	ref01	ref02	ref03	ref04	B01	B02	B03
% max	1.3	14.4	0.7	8.1	37.6	62.9	82.7
% AURC	1.3	9.8	0.5	7.1	35.6	59.5	59.3
% AURC_L/E	1.2	0.8	1.6	1.4	1.1	1.2	2.4

[0309] % max 代表溶出测试期间的最高释放

[0310] % AURC 代表溶出测试期间释放曲线下面积相较于 100% 释放的 AURC 的比率。

[0311] % AURC_L/E 代表溶出测试晚期和早期时间跨度期间释放曲线下面积的比率，在此情况下 % AURC_L 使用 60-120 分钟的时间跨度且 % AURC_E 使用 0-60 分钟的时间跨度。

[0312] 详细的解释在 AII 溶出部分给出。

[0313] 图 1 和表图 1b (显示表图 1a 中所给出的制剂的溶出参数) 显示不含酸的制剂 ref 01 和 ref 03 几乎不显示释放。含有 50% 酒石酸的 Ref 02 显示 14.4% 的最大释放，然而由于不存在过饱和剂其降至 9%。Ref 04 含有 40% 琥珀酸和足够量的过饱和剂，但由于酸的亚最佳量和种类，因此溶出仅为约 8%。Ex B01 含有与 ref 02 相同百分比的酸，但亦含有适宜的过饱和剂。这使得在 % max 上增加到约三倍 (其在溶出测试持续期间保持)，正如 % AURC 上增加到四倍那样明显。

[0314] Ex B02 包含 58.5% 酒石酸且含有合适的过饱和剂。这使得在 % max 上增加到 4.4 倍 (其在溶出测试持续期间保持)，正如 % AURC 上增加到六倍那样明显。相较于 ExB01，得到的 % max 增加到 1.7 倍 (其在溶出测试持续期间保持)。

[0315] Ex B03 显示包含酸的组合的制剂，并且含有合适的过饱和剂。这使得得到的 % max 增加到 5.7 倍 (此在溶出测试未达到)、% AURC 增加到 6 倍。相较于 Ex B01，得到的 % max 增加到 2.2 倍且 % AURC 增加到 1.7 倍。然而，最出乎意料的是酸的最优化量及组合不仅在 % max 上有优势，而且得到了延长释放作用：Ex B02 在 10 分钟时已接近 % max，Ex B03 在 10 分钟时仅释放约 25%，且溶出持续增加。因为 Ex B03 含有与 Ex B01 相同过饱和剂，而 Ex B01 显示比 Ex B02 甚至更快的溶出，所以延长释放看似是由酸而非过饱和剂引起。

[0316] 图 2 显示的为本发明制剂 (表 B1 的实施例 Ex B01-Ex B16) 相较于参考物 (含有邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 55 作为“过饱和剂” (Ref 05)) 的溶出概况。所有的制剂含有 10 份氟班色林、11 份酒石酸、1 份乳酸和 2 份过饱和剂。

[0317] 最相关的溶出参数在表图 2 中给出：

[0318] 表图 2：

[0319]

批次	Ex B01	Ex B04	Ex B05	Ex B06	Ex B07	Ex B08	Ex B09	Ex B10
%max	37.6	38.5	36.2	40.0	33.5	34.0	49.4	35.6
% AURC	35.6	32.4	35.0	38.4	32.3	33.0	40.8	33.6
批次	Ex B11	Ex B12	Ex B13	Ex B14	Ex B15	Ex B16	Ref05	
%max	33.3	33.9	30.5	35.2	32.2	33.0	16.8	
% AURC	31.0	32.4	26.7	33.7	29.7	31.0	14.4	

[0320] 显然,图 2 中的制剂 Ex B01-Ex B16 中所用的所有 Methocel 是适宜的,且显著优于 ref 05, ref 05 中为邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 55。在 Methocel 中, Methocel A4M 和 Methocel E3 在这些条件下稍微优于其它 Methocel。

[0321] 在图 3 中显示的为具有大量酸的本发明制剂在 pH 6.8 下的溶出概况。所有制剂 (参见表 B1) 含有 10 份氟班色林、5 份富马酸、17 份酒石酸、2 份乳酸和 2 份过饱和剂。

[0322] 最相关的溶出参数在表图 3 中给出：

[0323] 表图 3：

[0324]

批次	ExB18	ExB22	ExB23	ExB19	ExB24	ExB03	ExB21	ExB25	ExB26
%max	74.2	81.5	78.5	76.0	73.5	91.9	69.1	56.4	55.2
% AURC	54.5	67.1	64.4	63.3	56.7	81.8	53.2	42.4	42.9

[0325] 显然,此表中显示的所有制剂即使在此高 pH 值下亦显示出足够的溶出。若考虑到活性成份的极差溶解度,它们显著良好地溶解。

[0326] 图 4 显示的为本发明的涂覆的延长释放丸粒相较于未涂覆的丸粒在 pH 6.0 下的溶出概况。如在表 D 中给出,所有涂覆的丸粒含有根据 Ex B02 的挤出丸粒但具有不同的延缓漆。所有涂覆丸粒的释放均比未涂覆的丸粒慢。如所预期,含有大量 HPMCP55 且因此在此 pH 6.0 下溶解的 Ex D03 尽管具有较厚的涂层,但其释放比 Ex D02 快。Ex D02 比 Ex D01 释放得快,这与延缓漆的厚度相对应。

[0327] 图 5 显示的为图 4 中已描述的相同涂覆的延长释放丸粒的溶出概况,但此次是在表 D 中给出的 pH 6.8 下进行。显然,即使在活性成份溶解度极低的此种高 pH 值下,亦发生足够的溶出。

[0328] 图 6 显示的为本发明的基质延长释放丸粒 (参见表 B2) 的溶出概况。ExBE06 显示释放的最大延长以及最高的最终释放。这再次表明三种 pH 值调节剂的组合对于延长释放制剂也是适宜的。

[0329] 图 7 显示的为本发明的基质延长释放丸粒相较于具有相同量酒石酸和过饱和剂 Methocel A4 的涂覆的延长释放丸粒 (参见表 D, Ex D1-Ex D3) 的溶出概况。Ex BE04 对应于 Ex D01 (高 Eudragit S 量,低 HPMCP55 量)。Ex BE05 对应于 Ex D03 (低 Eudragit S 量,高 HPMCP55 量),显然,在两种情况下,含有较高量 Eudragit S 的制剂显示比较高量 HPMCP55 预期较慢的释放,但制剂类型亦对释放模式具有一定影响。

[0330] 图 8 显示的为通过根据本发明以压延技术直接挤出 (实施例 Ex E01-Ex E03) 或以经研磨挤出物压实制片 (参见表 F) 制备的基质立即和延长释放片剂的溶出概况。Ex E01-Ex E03 组成 (按照 Ex B03) 相同,Ex E01 的片剂厚度为 5mm, Ex E02 的厚度为 3mm 且

Ex E03 的厚度为 1.5mm, 显然, 实施例 E 直径的降低导致溶出速率增加, 且最终溶出类似且较高。通过加入崩解剂 (实施例 Ex F02), 获得了比在两活性成份层之间具有崩解剂的 3 层片剂 (实施例 ExF02) 更快的溶出。Ex F01 比具有崩解剂的片剂慢。实施例 E 的最终释放略微高于实施例 F。

[0331] 图 9 显示的为根据本发明通过滚筒压制制造的基质立即和延长释放片剂 (Ex H03-Ex H06) 相较于参考物 (Ex H01-Ex H02) 的溶出概况。显然, Ex H03 与 Ex H06 之间且相较于参考制剂的相对排序类似于挤出物, 然而, 所有批次的溶出一定程度上低于挤出物, 明显低于 Ex G05。

[0332] 图 10 显示的为基质立即释放片剂的溶出概况, 该片剂通过将本发明的相同组成直接压制 (A)、湿法挤出继之以制片 (B)、在 80°C 下压延挤出 (C) 和在桶中部在 150°C 下压延挤出及在 90°C 下在压延模具中压延挤出 (D) 制备。

[0333] 组成 (实施例 Ex E01 ; 量以百分比给出) 为 :

[0334]

氟班色林	富马酸	酒石酸	乳酸	Methocel F4M
25.7	12.9	44.6	5.0	11.9

[0335] 此相当出乎意料地证实溶出改良是由无定形状态所引起的, 且亦由 150°C 下的熔融过程引起, 此使得释放更加迅速且几乎达到完全溶出。

[0336] 图 11 显示的为图 10 中所述的制剂在 X 射线粉末衍射系统中所获得的图像 ; 该制剂为通过将本发明的相同组成直接压制 (A)、湿法挤出继之以制片 (B)、在 80°C 下压延挤出 (C) 及在桶中部在 140°C 下压延挤出及在 90°C 下在压延模具中压延挤出 (D) 制备的基质立即释放片剂。显然, 通过直接压制获得的制剂代表晶体形式, 因为存在典型的氟班色林峰, 而通过在 80°C 或 150°C 下在桶中部湿法挤出或熔融挤出获得的制剂没有显示出典型的氟班色林峰, 且因此证实其含有无定形形式的氟班色林。由于测量是在储存若干月之后进行的, 所以给出了得到无定形状态的稳定性, 即使这些制剂中不含有任何通常用于稳定化的聚合物 (例如, 聚维酮)。

[0337] 图 12 显示的为基质立即释放片剂的溶出概况, 该片剂通过将本发明的相同组成在 80°C 下压延挤出且在桶中部在 150°C 下压延挤出及在 90°C 下在压延模具中压延挤出制备。

[0338] 组成 (实施例 Ex E06 ; 量以百分比给出) 为 :

[0339]

图 12	氟班色林	富马酸	酒石酸	乳酸	Methocel A4C
	25.7	12.9	44.6	5.0	11.9

[0340] 显然, 释放性能排序仍然为在 150°C 下挤出 >> 在 80°C 下挤出。两制剂皆含有无定形状态的氟班色林。再次确证了采用达成完全熔融且因此亦达成完全均相系统的温度的

巨大影响。

[0341] 图 13 显示的为通过在不具有及具有不同量及种类的高粘性纤维素衍生物情况下,将本发明组成在桶中部在 150℃ 下压延挤出制造的基质片剂的溶出概况。显然,通过添加少量的高粘性纤维素,可达成宽范围的延缓。因此,可仅使用适度量且在单个制造步骤内达成获得最佳体内效力的所需特性。

[0342] 下表中给出在 pH 5.5 下达成 25%、50% 和 75% 溶出的时间的比较,这证实了宽范围的溶出概况。

[0343]	溶出时间	Ex E01	Ex E02	Ex E03	Ex E04	Ex E05
	25%	0.22	1.00	1.70	2.40	1.90
	50%	0.45	2.25	3.75	3.00	4.25
	75%	0.90	4.50	6.75	8.50	10.00

[0344] 图 14 显示的为颗粒剂的溶出概况,该颗粒剂通过将纯氟班色林或氟班色林(90%)与不同聚合物(10%)的混合物熔融至约 165° 的温度获得。显然,泊洛沙姆 VA 64 显示的溶出优于其它聚合物。

[0345] 图 15 显示的为颗粒剂的溶出概况,该颗粒剂通过将纯氟班色林或氟班色林与聚维酮 VA 64 的不同比率混合物熔融至约 165° 的温度获得。显然,随着聚维酮 VA 64 的量逐渐增加,溶出得到改良,但显著改良需要 90% 聚合物。然而,溶出仍比在 150℃ 的温度下的最佳熔融挤出低得多,例如根据实施例 Ex E01 和 Ex E06 制备的片剂。

[0346] 图 16 显示的为图 14 中所述的制剂在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。显然,图像的形状表明仅有无定形态。

[0347] 图 17 显示的为图 15 中所述的制剂在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。显然,图像的形状表明仅有无定形态。

[0348] 图 18 显示的为实施例 Ex K01(上部)和 Ex K03(下部)在制造后不久以及在储存 2 个月 after 在 x 射线粉末衍射系统中所获得的图像。显然,图像的形状表明在之间制造后两种制剂仅有无定形态。储存 2 个月 after,Ex K03 仍为无定形态,而使用纯氟班色林(Ex K01)显著地发生显著重结晶,如图像中显著的峰所证明。

[0349] 可将作为活性成份的无定形形式的氟班色林或其药学上可接受的衍生物掺入至固体、液体或喷雾形式的常规药物制剂中。组合物可(例如)以适于口服、直肠、肠胃外给药的形式或适于经鼻吸入的形式存在;优选的形式包括(例如)胶囊、片剂、包衣片剂、安瓿、栓剂和鼻喷雾剂。

[0350] 活性成份可掺入常规用于药物组合物的赋形剂或载体中,所述赋形剂或载体为例如滑石、阿拉伯胶、乳糖、明胶、硬脂酸镁、玉米淀粉、水性或非水性载体、聚乙烯吡咯烷酮、半合成的脂肪酸甘油酯、苯扎氯铵、磷酸钠、EDTA、聚山梨醇酯 80 或上文所述的其它赋形剂。

[0351] 以下实施例示例性地说明本发明,对其范围并不构成限制。

实施例

[0352] 本发明的药物组合物可根据本专利申请实验部分中详细描述的步骤制备:

[0353] A0) 含有无定形氟班色林的膜包衣片剂的制备:

[0354] A0. 1) 所用仪器：

[0355] 本发明药物组合物的制备方法中使用以下仪器：

[0356] 用于制粒液体和膜包衣悬浮液的具有 Ekato 搅拌器和 Ultra Turrax 的混合容器；

[0357] 高剪切混合器 / 制粒机（例如，Diosna P 400）；

[0358] 湿式筛选机（例如，Alexanderwerk）；

[0359] 流化床干燥器（例如，Glatt WSG 15）；

[0360] 干式筛选机（例如，Quadro Comil AS 197）；

[0361] 自由下落混合机（例如，Servolift 1201 或容器混合器）；

[0362] 旋转制片机（例如，Fette P 1200）；

[0363] 涂膜机（例如，Glatt GC 1250）；

[0364] A0. 2) 方法说明：

[0365] 作为第一步，制备用于湿法制粒过程的制粒液体。将纯水加入至适宜的混合容器中，并加热至约 80℃。接着搅拌加入羟丙甲纤维素（Methocel E5Prem）和 / 或其它湿润粘合组份，并将该分散液冷却至室温。若需要，将液体静置过夜（完全溶解 / 减少起泡），并在使用前搅拌。若需要，以纯水补偿任何重量损失。此制粒液体的干物质（固体内容物）优选在 4-6% 范围内。

[0366] 对于制粒过程而言，按顺序加入精细研磨及筛分的乳糖单水合物、微粉化品质的所需量的无定形氟班色林（视剂量强度而定）和微晶纤维素（Avicel PH 101），使用叶轮及切碎机叶片均匀混合约 4 分钟。随后，手动或经喷嘴添加制粒液体，且再次使用叶轮及切碎机叶片将湿物质制粒约 2-3 分钟。将高剪切混合器 / 制粒机排空后，将湿颗粒剂经 3.0mm 筛孔大小筛湿式筛分以破坏大凝聚体。将湿式筛分的物质转移至常规的流化床干燥器（或者盘式干燥器），并在约 100℃ 的入口空气温度下干燥直至排出空气温度（或者产物温度）达到约 50℃（45-55℃）。颗粒中残余的湿气根据干燥时的损失应当在 0.5-1.5% 范围内。接着干燥颗粒藉助于 Comil 筛分机使用 2mm 锉磨筛干式筛分。最后，将经筛分的粒子加入适宜的自由下落混合机（例如，容器混合器）中，添加交联羧甲基纤维素钠（Croscarmellose sodium，商品名：Ac-Di-Sol）和硬脂酸镁，并将组份在 10rpm 的混合速率下混合 10-20 分钟，优选 15 分钟直至均匀。

[0367] 将最终制片混合物在适宜的制片机（例如，旋转制片机）上使用合适的工具压制为各个目标重量的所需剂量强度的氟班色林片剂（例如，在 50mg 片剂情况下：9mm 圆形物，双凸面，具有斜面边缘；或在 100mg 片剂情况下：14×6.8mm 椭圆形）。必需遵照不同工具尺寸的预定硬度规格以达成所需的药物溶出特性和产品性质。

[0368] 因为药物氟班色林为苦味的且是轻微光敏感性的，所以向片剂核芯涂布保护膜涂层以达成稳定且对消费者友好的产品。为此，通过将纯水加入适宜的混合容器中，并藉助于高强度搅拌器溶解聚乙二醇 6000 及接着羟丙甲纤维素来制备涂层悬浮液。在随后步骤中，将二氧化钛、滑石及氧化铁红（在有色膜片剂的情况下）的水性浆料倒入成膜聚合物溶液中并搅拌。

[0369] 该涂层悬浮液的干物质在 10-15%，优选约 12-13% 范围内。

[0370] 将上文制备的片剂核芯加入至适宜的涂膜机（例如，具有 36" 盘的 Accela Cota，或具有穿孔盘和顶部喷雾系统的 Glatt GC 1250 涂膜机）中，并预热至约 50℃ 的温度。达到

此产品温度后,借助于一或多个喷嘴在约 2 巴的喷雾压力、约 4kg/h 的喷雾速率(在 Accela Cota 情况下)、约 60-85℃的入口空气温度下将涂层悬浮液喷雾至核芯上。重要的是在喷雾期间将产品温度控制并保持在 48-52℃之间以获得高质量的膜涂层。完成喷雾后,将膜包衣片剂冷却至约 30℃,随后将仪器排空。涂膜的总加工时间在 2-3 小时范围内。

[0371] 进行了所有加工中及质量控制后,散装的膜包衣片剂现准备好初步封装成各个市售包装(例如,PVC/PVDC 泡罩包装或 HDPE 小瓶)。

[0372] 可类似于上文 A0.1 和 A0.2 中所述的制备方法获得以下膜包衣片剂。

[0373] 实施例 A0.3- 组成

[0374] 核芯

[0375]

组成	mg/ 片
氟班色林(无定形)	25.000
乳糖单水合物	71.720
微晶纤维素	23.905
HPMC(Methocel E5)	1.250
羧甲基纤维素钠	2.500
硬脂酸镁	0.625

[0376] 包衣

[0377]

组成	mg/ 片
HPMC(Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化钛	0.600
滑石	0.514
氧化铁红	0.026

[0378]

总膜包衣片剂	128.000
--------	---------

[0379] 实施例 A0.4- 组成

[0380] 核芯

[0381]

组成	mg/ 片
氟班色林（无定形）	50.000
乳糖单水合物	143.440
微晶纤维素	47.810
HPMC（例如 Pharmacoat 606）	2.500
羧甲基纤维素钠	5.000
硬脂酸镁	1.250

[0382] 包衣

[0383]

组成	mg/ 片
HPMC（例如 PhaHnacoat 606）	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.000
滑石	0.857
氧化铁红	0.043
总膜包衣片剂	255.000

[0384]

[0385] 实施例 A0.5- 组成

[0386] 核芯

[0387]

组成	mg/ 片
氟班色林（无定形）	100.000
乳糖单水合物	171.080
微晶纤维素	57.020
HPMC（例如 Methocel E5）	3.400

羧甲基纤维素钠	6.800
硬脂酸镁	1.700

[0388] 包衣

[0389]

组成	mg/ 片
HPMC (例如 Methocel E5)	3.360
聚乙二醇 6000	0.980
二氧化钛	1.400
滑石	1.200
氧化铁红	0.060

[0390]

总膜包衣片剂	347.000
--------	---------

[0391] 实施例 A0.6- 组成

[0392] 核芯

[0393]

组成	mg/ 片
氟班色林 (无定形)	2.000
无水磷酸氢钙	61.010
微晶纤维素	61.010
HPMC (Methocel E5)	1.950
羧甲基纤维素钠	2.600
胶体二氧化硅	0.650
硬脂酸镁	0.780

[0394] 包衣

[0395]

组成	mg/ 片
HPMC (Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化钛	0.600
滑石	0.514
氧化铁红	0.026

[0396]

[0397]

总膜包衣片剂	133.000
--------	---------

[0398] 实施例 A0.7- 组成

[0399] 核芯

[0400]

组成	mg/ 片
氟班色林（无定形）	100.000
无水磷酸氢钙	69.750
微晶纤维素	69.750
HPMC (例如 Methocel E5)	2.750
羧甲基纤维素钠	5.000
胶体二氧化硅	1.250
硬脂酸镁	1.500

[0401] 包衣

[0402]

组成	mg/ 片
HPMC (例如 Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.043
滑石	0.857

[0403]

总膜包衣片剂	255.000
--------	---------

[0404] 实施例 A0.8- 组成

[0405] 核芯

[0406]

组成	mg/ 片
氟班色林 (无定形)	20.000
乳糖单水合物	130.000
微晶纤维素	43.100
羟基丙基纤维素 (例如 Klucel LF)	1.900
淀粉羟乙酸钠	4.000
硬脂酸镁	1.000

[0407]

[0408] 包衣

[0409]

组成	mg/ 片
HPMC (例如 Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.043
滑石	0.857

[0410]

总膜包衣片剂	205.000
--------	---------

[0411] AI) 最适宜酸和过饱和赋形剂的选择

[0412] 识别最适宜的过饱和剂的类别及类别内的最适宜赋形剂的方法如下进行：

[0413] 通过将预先溶解的活性成份与 pH 值调节剂及达成过饱和的赋形剂溶液混合进行制剂的制备。通过添加 pH 值使活性物质溶解度最小的缓冲液，并通过使用自动化微型溶解装置每隔 5 分钟以 UV 测量吸收 30 分钟来测试过饱和行为的保持。因此可获得尤其高的样本产量。

[0414] 对于测定最优选组成，通过将预先制备的溶液一起移液至小容器中来形成制剂。因为氟班色林在水中的溶解度即使在酸性条件下亦很低，所以将 1g 氟班色林和 0.25g 酒石酸溶解于 30ml 四氢呋喃、15ml 异丙醇与 5ml 水的混合物中，得到 20mg/ml 氟班色林和 5mg/ml 酒石酸的浓度。将赋形剂以 10mg/ml 的浓度溶解于水中。

[0415] 将含有氟班色林和酒石酸的 500 μ l 溶液和含有潜在过饱和剂的 400 μ l 溶液（在参考标准的情况下，添加不含有过饱和剂的水）强烈混合，并接着直接转移至释放容器中，该容器含有调节至 37℃ 的 19.1ml 缓冲液。在类似于常规桨式溶出测试系统的微型化设备中使用标准溶出软件测定沉淀。在 3 至 28 分钟每隔 5 分钟进行测量。

[0416] 显然，不同赋形剂的过饱和和作用完全不同。因为难以进行大量曲线的比较，所以开发了专用的评估模式：计算研究时间间隔的曲线下面积，且作为 100% 溶出的面积的百分比给出。此百分比反映可供吸收的活性成份的量。通过将所有结果以升序排序，可识别出最适宜的赋形剂。表 A 中给出实施例 A1-A23 的制剂的结果。

[0417] 表 A：按实施例 A1-A23 的排序顺序的 % AURC 的百分比

[0418]

实施例	过饱和赋形剂	% AURC
ex A04	Kollidon K25	26.7
ex A21	Natrosol HX	26.9
ex A01	无	27.2
ex A02	PEG6000	27.4
ex A03	Plur F68	27.5
ex A23	Tween 80	29.3
ex A22	羟基丙基纤维素	29.4
ex A20	Carbopol 971	30.9
ex A05	Kollidon va64	32.3
ex A11	Methocel K15 MCR	44.2
ex A08	Meth K100 MCR	44.7
ex A15	Methocel E3	46.4
ex A12	Methocel F4M	46.8
ex A14	Methocel E4MCR	46.9
ex A13	Methocel E15LV	46.9
ex A17	Methocel E6	47.0
ex A16	Methocel E5	48.3
ex A06	Methocel A15LV	49.2
ex A19	Methocel K100LV	49.8
ex A07	Methocel A4C	51.4
ex A10	Methocel F50	52.7
ex A09	Methocel A4M EP	53.6
ex A18	Methocel A15C	54.1

[0419] 表 A 显示出若干种对其他活性成份显示良好过饱和作用的赋形剂对氟班色林完全无效,因为对参考实施例 A01 而言不存在明显差异,而 Methocel 相当有效。若将 50%改良用作标记,则 14 种赋形剂显示优异的过饱和作用,且 4 种赋形剂显示几乎 2 倍于参考物的 AUC。显然,表示甲基纤维素、羟丙甲纤维素 2208、羟丙甲纤维素 2906 和羟丙甲纤维素 2910 的所有 Methocel 类型是有效的。因此,这些类别代表适宜的过饱和剂,并用于开发最优化的固体制剂。因为固体制剂的溶出视许多不同因素而定,所以 Methocel 根据固体制剂的相对排序不必与溶出测试所获得的排序相同,在固体制剂的最优化期间对所有 Methocel 类型进行研究。

[0420] AII) 溶出

[0421] 本发明制剂的溶出通过针对人体内吸收推测的专门溶出测试表征,此对于常规溶出测试而言是不可能的:

[0422] 常规溶出测试采用 500 或 900ml 的非生理学高体积,且在下沉条件下进行,意味着活性成份完全可溶。对于在 $\text{pH} > 3$ 情况下不良溶解的药物(如氟班色林)而言,在非酸性胃部及发生吸收的 GIT 情况下体内情形可能完全不同,这些测试条件从不反映真实情形。

[0423] 对于本发明制剂所采用的溶出测试更接近于口服药物摄取的情形:

[0424] • 使用 200ml 的体积,这反映水以及药物的量,(例如)在 I 期研究中

[0425] • 将缓冲液系统的 pH 值调节至活性成份溶解度最小时的值

[0426] 如果在这些条件下获得高溶出作用(其反映体内情形中的最差情况的情景),则口服药物摄取后在患者体内亦将发生溶出和吸收。因为氟班色林的预期剂量为 50-100mg,所以使用 0.5mg/ml 的浓度。

[0427] 下文给出本发明赋形剂对 $\text{pH} \geq 5$ 下体外溶出的影响,这对于口服摄取后的吸收是重要的。溶出在设备 USP II(桨法)中在 60rpm 下或在具有类似特征的微型化桨式设备中进行。缓冲液为 pH 5.0、5.5、6.0 的 0.05M 磷酸盐缓冲液和 pH 6.8 下的 0.02M 磷酸盐缓冲液。通过在 278nm 下使用 Agilent®软件的 UV 测量进行释放的测定。

[0428] 因为难以比较大量溶出概况,所以通过将信息精简为参数如最大释放(% max)且计算释放曲线下面积(AURC)来进行比较。若面积随溶出时间作为 AURC 与 100%释放的 AURC 的百分比给出,则获得与溶出评价的时间跨度无关的图(% AURC)。% AURC 代表溶出测试期间的平均溶出。

[0429] 对于立即释放制剂而言,% AURC 为制剂排序的最可靠参数。

[0430] 对于延长释放制剂而言,% AURC 对于制剂排序而言较不可靠,因为降低% AURC 的缓慢释放是有利的。因此,不仅计算溶出测试的完全时间跨度的% AURC,而且亦计算“早期”及“晚期”时间跨度的% AURC。晚期与早期% AURC(% AURC_{L/E})的高比率以及可接受的总% AURC 代表了适宜的延长释放制剂。因为适宜的时间跨度视释放特征而定,所以将给出个别图的细节。

[0431] 实施例 B:通过熔融挤出制造的填入胶囊的立即释放丸粒和基质延长释放丸粒

[0432] 在以下实施例中,一般经过 5 个步骤制备本发明的立即或延长释放熔融挤出丸粒:

[0433] 步骤 1):研磨、筛分赋形剂

[0434] 步骤 2):制备混合物

[0435] 步骤 3) :熔融挤出

[0436] 步骤 4) :切割,并滚圆成球形丸粒

[0437] 步骤 5) :填入胶囊中

[0438] 下文所述的仪器可由满足相同或类似特征的其它部件替换。

[0439] 步骤 1) :研磨、筛分一些赋形剂

[0440] 将粒径 $> 500 \mu\text{m}$ 的赋形剂 (例如泊洛沙姆 188) 使用筛目孔径为 $500 \mu\text{m}$ 的 Retsch mill ZM 200 在 6000rpm 下研磨,接着经孔径 $500 \mu\text{m}$ 的筛进行筛分,随后制造挤出物。若施用大块材料 (如,粉末状酒石酸),则将其经孔径 $800 \mu\text{m}$ 的筛进行筛分。

[0441] 步骤 2) :制备混合物

[0442] 将熔融挤出物的所有组份 (氟班色林、一种或多种酸 [若使用乳酸,则将其滴入粉末混合物中]、一种或多种过饱和赋形剂、任选地增塑剂和 / 或延长释放聚合物) 称重 (各量在表 B1 中以克 / 批次为单位给出) 至适宜的容器中,接着在 Turbula T2C 混合器中充分混合。接着将混合物经 $800 \mu\text{m}$ 筛进行筛分以获得均匀混合物。

[0443] 步骤 3) :熔融挤出

[0444] 将自步骤 2 获得的混合物使用 Thretec ZD 12F 双螺杆进料器配送至 16mm Haake PolyLab TW 16 双螺杆挤出机中,其中 L : D (桶长度与螺杆直径) 比为 24 : 1,将桶温度调节至 75°C ,此致使总物质塑化,并因此适于挤出。将材料使用 250rpm 的螺杆旋转速度经具有两个 1mm 直径的水平开口的模具挤出。将挤出物束在直接置于模具下方的输送带上冷却以避免粘附。在输送带末端,挤出物处于室温下且为固体,并且不再粘附。

[0445] 步骤 4) :切割,并滚圆成球形丸粒

[0446] 通过 Vorwerk 公司的 Thermomix 切割机以每段 250g 切割挤出物。速度设定为 7,切割时间为 10 秒。接着,在 75°C 及 500rpm 的旋转速度下通过直径 250mm 的 Gabler 滚圆机将材料成型为圆球。接着通过 0.8 及 1.25mm 的筛来筛分材料,将尺寸介于 0.8 与 1.25mm 之间的部分用于填入胶囊中。

[0447] 可根据前述方法制备以下丸粒 (各量在表 B1 或 B2 中以克 / 批次为单位给出) :

[0448] 表 B1 :通过熔融挤出制备的立即释放丸粒

[0449]

实施例	B01	B02	B03	B04	B05	B06	B07	B08	B09	B10
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸			50							
酒石酸	110	240	170	110	110	110	110	110	110	110
乳酸	10		20	10	10	10	10	10	10	10
琥珀酸										
Methocel A15LV										20
Methocel A4C		40								
Methocel A15C										
Methocel A4M EP									20	
Methocel E3					20					
Methocel E6								20		
Methocel E5						20				
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP							20			
Methocel F50										
Methocel F4M	20		20							
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR				20						
Methocel K100 MCR										
PEG 6000										
泊洛沙姆 188		30								
胶体二氧化硅										
总计	240	410	360	240	240	240	240	240	240	240

[0450]

实施例	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸							50	50	50	50
酒石酸	110	110	110	110	110	110	170	170	170	170
乳酸	10	10	10	10	10	10	20	20	20	20
琥珀酸										
Methocel A15LV										
Methocel A4C		20					20			
Methocel A15C	20									20
Methocel A4M EP										
Methocel E3										
Methocel E6									20	
Methocel E5										
Methocel E15LV				20						
Methocel E4MEP										
Methocel F50						20				
Methocel F4M										
Methocel K100LV					20					
Methocel K15 MCR								20		
Methocel K100 MCR			20							
PEG 6000										
泊洛沙姆 188										
胶体二氧化硅										
总计	240	240	240	240	240	240	360	360	360	360

[0451]

实施例	B21	B22	B23	B24	B25	B26	B27	B28	B29	B30
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
琥珀酸										
Methocel A15LV	20									
Methocel A4C										
Methocel A15C										
Methocel A4M EP		20								
Methocel E3			20							
Methocel E6										20
Methocel E5				20						
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP					20			20		
Methocel F50										
Methocel F4M						20			20	
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR							20			
PEG 6000										
泊洛沙姆 188								10	10	10
胶体二氧化硅										
总计	360	360	360	360	360	360	360	370	370	370

[0452]

实施例	B31	B32	B33	B34	B35	B36	B37	B38	B39	B40
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸										
酒石酸	220	220	220	220	220	240	240	240	240	240
乳酸	20	20	20	20	20					
琥珀酸										
Methocel A15LV										20
Methocel A4C										
Methocel A15C					20				20	
Methocel A4M EP				20				20		
Methocel E3										
Methocel E6			20				20			
Methocel E5										
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP	20									
Methocel F50										
Methocel F4M		20				20				
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR										
PEG 6000										
泊洛沙姆 188										
胶体二氧化硅										
总计	360	360	360	360	360	360	360	360	360	360

[0453]

实施例	B41	B42	B43	B44	B45	B46	B47	B48	B49	B50
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸		50	50	50	50	50				
酒石酸	240	170	170	170	170	170	240	100	100	100
乳酸		20	20	20	20	20				
琥珀酸										
Methocel A15LV	20									
Methocel A4C							40			
Methocel A15C								20		
Methocel A4M EP										
Methocel E3									20	
Methocel E6				20						
Methocel E5										
Methocel E15LV										
Methocel E4MEP		20			20					
Methocel F50										
Methocel F4M			20			20				20
Methocel K100LV										
Methocel K15 MCR										
Methocel K100 MCR										
PEG 6000		10	10	10						
泊洛沙姆 188										
胶体二氧化硅					20	20	20			
总计	360	370	370	370	380	380	400	220	220	220

[0454] 表 B2 :通过熔融挤出制备的延长释放丸粒

[0455]

实施例	Ex BE01	Ex BE02	Ex BE03	Ex BE04	Ex BE05	Ex BE06	Ex BE07	Ex BE08
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸						50	50	50
酒石酸	240		240	240	240	170	170	170
乳酸						20	20	20
琥珀酸		240						
Methocel A4C				40	40			
Methocel A15C	20	20	20			20		
Methocel E6								
Methocel E5								
Methocel E4MEP							20	20
Methocel F50								
Methocel F4M								
泊洛沙姆 188					30			
Cutina HR	20	20					15	
巴西棕榈蜡	60	60					45	
Gelucire 44/14			40					
Polyox N12K								40
Carbopol 971								
Eudragit S				23.72	4.04	23.72		
HP 55				4.48	14.66	4.48		
总计	440	440	400	408.2	428.7	388.2	420	400

[0456]

实施例	Ex BE09	Ex BE10	Ex BE11	Ex BE12	Ex BE13	Ex BE14	Ex BE15
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100
富马酸	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20
琥珀酸							
Methocel A4C			20	20	20		
Methocel A15C							
Methocel E6						20	20
Methocel E5							
Methocel E4MEP	20	20					
Methocel F50							
Methocel F4M							
泊洛沙姆 188							
Cutina HR							
巴西棕榈蜡							
Gelucire 44/14							
Polyox N12K			40			40	
Carbopol 971	40			40			40
Eudragit S		23.72			23.72		
HP 55		4.48			4.48		
总计	400	388.2	400	400	388.2	400	400

[0457]

实施例	Ex BE16	Ex BE17	Ex BE18	Ex BE19	Ex BE20	Ex BE21	Ex BE22
BIMT 17 BS	100	100	100	100	100	100	100
富马酸	50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	170	170	170	170	170	170	170
乳酸	20	20	20	20	20	20	20
琥珀酸							
Methocel A4C							
Methocel A15C							
Methocel E6	20						
Methocel E5							
Methocel E4MEP							
Methocel F50					20	20	20
Methocel F4M		20	20	20			
泊洛沙姆 188							
Cutina HR							
巴西棕榈蜡							
Gelucire 44/14							
Polyox N12K		40			40		
Carbopol 971			40			40	
Eudragit S	23.72			23.72			23.72
HP 55	4.48			4.48			4.48
总计	388.2	400	400	388.2	400	400	388.2

[0458] 步骤 5): 填入胶囊中

[0459] 向步骤 4 获得的丸粒中, 添加量为丸粒重量的 0.5% 的滑石 (例如, 若使用 200g 丸粒, 则滑石的量为 1g), 接着在 Turbula T2C 混合器中进行混合 5 分钟。接着使用帽内 (In-cap) 胶囊填充机将胶囊自动填充至 0 尺寸 HPMC 或硬明胶胶囊中。通过 Mocon AB-Plus 分选机分选出不正确填充的胶囊。

[0460] 实施例 C: 通过湿法挤出制造用于填入胶囊的立即释放丸粒和基质延长释放丸粒

[0461] 在以下实施例中, 一般经过 4 个步骤制备本发明的立即或延长释放熔融挤出丸

粒：

[0462] 步骤 1) :制备混合物

[0463] 步骤 2) :湿法挤出

[0464] 步骤 3) :切割,并滚圆成球形丸粒

[0465] 步骤 4) :填入胶囊中

[0466] 下文所述的仪器可改用符合相同或类似特征的其它部件替换。

[0467] 步骤 1) :制备混合物

[0468] 将熔融挤出物的所有组份(氟班色林、一种或多种酸[若使用乳酸,则将其滴入粉末混合物中]、一种或多种过饱和赋形剂、任选地增塑剂和/或延长释放聚合物)称重(各用量出示在表 B1 或 B2 中,以克/批次表示)至 Thermomix 混合器的容器中,接着以速度 5 充分混合 30 秒。接着向混合物中添加适于湿法挤出法的适量水,并以速度 7 再混合 60 秒。因为一些组份溶解缓慢,导致粘度变化,所以在存放 15 分钟后重复混合。

[0469] 步骤 2) :湿法挤出

[0470] 将自步骤 1 获得的混合物使用 Thretec ZD 12 F 双螺杆进料器配送至 16mm Haake PolyLab TW 16 双螺杆挤出机中,其中 L:D 比为 24:1,桶温度为室温。将材料使用 120rpm 的螺杆旋转速度经具有两个 1mm 直径的水平开口的模具挤出。挤出物束落在直接位于模具下方的输送带上。为了避免粘附,将加温至约 50℃ 的空气吹送至带上。在输送带末端,挤出物表面已干燥且不再粘附。

[0471] 步骤 3) :干燥、切割,并滚圆成球形丸粒

[0472] 将挤出物在 50℃ 干燥 12 小时。接着通过 Vorwerk 公司的 Thermomix 切割机,依每段 200g 切割挤出物。速度设定为 7,切割时间为 10 秒。接着在 75℃ 及 500rpm 的旋转速度下,使用直径 250mm 的 Gabler 滚圆机将材料成型为圆球。接着通过 0.8 及 1.25mm 的筛网筛分材料,将尺寸介于 0.8 与 1.25mm 之间的部分用于填入胶囊中。

[0473] 根据前述方法,可制备具有表 B1 和 B2 中出示的组成但任选另含有占总质量 1.5 重量%的胶体二氧化硅的丸粒。

[0474] 实施例 D:通过熔融或湿法挤出制备延长释放丸粒,且随后将延缓漆喷雾至丸粒上,填入胶囊

[0475] 在以下实施例中,一般经过 6 个步骤制备本发明的立即或延长释放熔融挤出丸粒：

[0476] 步骤 1) :制备混合物；

[0477] 步骤 2) :制备粘合溶液

[0478] 步骤 3) :熔融挤出

[0479] 步骤 4) :切割,并滚圆成球形丸粒

[0480] 步骤 5) :将延长释放涂层喷雾至丸粒上

[0481] 步骤 6) :填入胶囊中

[0482] 步骤 1) 至 4) 和步骤 6) 与实施例 B 中所述的步骤 1) 至 4) 和 5) 相同,仅另外施加步骤 5)。

[0483] 步骤 5) :将延长释放涂层喷雾至丸粒上

[0484] 5a) 制备 pH 值依赖性聚合物的色淀溶液 (lake solution)

[0485] 将异丙醇和丙酮装入适宜的反应容器中,接着分批添加 Eudragit S100 和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 55,并通过搅拌分散于此溶液中,直至发生完全溶解。接着缓慢添加水和柠檬酸三乙酯以保持溶液澄清。接着在搅拌下添加滑石。溶剂及赋形剂的量以克为单位在表 D 中给出。在喷雾期间亦连续搅拌溶液。

[0486] 5b) 制备 pH 值非依赖性聚合物的色淀溶液

[0487] 将异丙醇和水装入适宜的反应容器中,接着分批添加乙基纤维素和 PEG6000,并通过搅拌分散于此溶液中,直至发生完全溶解。接着在搅拌下添加滑石。溶剂和赋形剂的量以克为单位在表 D 中给出。在喷雾期间亦连续搅拌溶液。

[0488] 5c) 喷雾所获得的色淀溶液

[0489] 将自步骤 5a) 或 5b) 获得的色淀溶液喷雾至熔融挤出丸粒上(丸粒的量以克为单位在表 D 中给出)。为此目的,将丸粒置于安装有空气入口及排气装置的适宜的 Huettlin Microlab 中。在约 45°C 的空气入口温度下,以连续操作使用色淀溶液喷雾产物,且喷洒以产生大致为球形的颗粒。使用以下条件:

[0490] 入口空气量:优选 12m³/h

[0491] 喷雾速率: 0.3-1.5g/分钟(喷雾期间速率逐渐增加)

[0492] 喷雾压力: 0.6 巴

[0493] 微环境: 0.3 巴

[0494] 喷嘴直径: 0.8mm

[0495] 喷雾时间: 约 1.5h

[0496] 产物温度: 30-35°C

[0497] 接着将所获得的基本上为球形的产物在 40°C 于合适的干燥装置中干燥 12 小时。产物使用具有标称筛孔大小为 0.8 与 1.25mm 的穿孔板的合适筛选机将分级,将介于 0.8 与 1.25mm 之间的部分用于胶囊填充。

[0498] 可根据前述方法,下列丸粒使用根据表 B1 中所述的实施例通过熔融挤出或湿法挤出制备的起始丸粒制备:

[0499] 表 D 延缓漆的组成(起始丸粒以含有 100g 活性成份的量使用,表中的数字单位为克表示)

[0500] 表 D:

[0501]

实施例	Ex D1	Ex D2	Ex D3	Ex D4	Ex D5	Ex D6	Ex D7	Ex D8
Eudragit L								4.5
Eudragit S	23.8	9.5	4	36	6	4	1	23.8
Eudragit RS								
邻苯二甲酸羟丙								
甲纤维素 HP 50								
邻苯二甲酸羟丙								
甲纤维素 HP 55	4.5	1.8	14.7	7.5	1.2	14.7	4	
乙基纤维素								
柠檬酸三乙酯	4.6	1.8	3.4	7.5	1.2	3.4	0.8	4.6
滑石	4.1	8	13	6	1	5	2	4.1
聚维酮 K17		1.3	2.2			2.2	0.5	
PEG 6000								
总漆固体	37	21.1	35.1	57	9.4	27.1	7.8	32.5
丙酮	160	52	210	240	40	210	60	160
异丙醇	240	80	530	360	60	530	90	240
乙醇(95%)								
水	6	5	66	9	1.5	66	2	6

[0502]

实施例	Ex D9	Ex D10	Ex D11	Ex D12	Ex D13	Ex D14	Ex D15
Eudragit L	1.8	14.7					
Eudragit S	9.5	4	23.8	9.5	4		
Eudragit RS							
邻苯二甲酸羟丙							
甲纤维素 HP 50			4.5	1.8	14.7		
邻苯二甲酸羟丙							
甲纤维素 HP 55							
乙基纤维素						16	12
柠檬酸三乙酯	1.8	3.4	4.6	1.8	3.4	3	2
滑石	8	13	4.1	8	13		
聚维酮 K17	1.3	2.2		1.3	2.2	3	2
PEG 6000							
总漆固体	19.3	20.4	37	21.1	35.1	19	14
丙酮	52	210	160	52	210		
异丙醇	80	530	240	80	530		
乙醇(95%)						220	160
水	5	66	6	5	66	120	90

实施例	Ex D16	Ex D17	Ex D18	Ex D19	Ex D20	Ex D21	Ex D22
Eudragit L							
Eudragit S					23.8	9.5	4
Eudragit RS					6	2	1
邻苯二甲酸羟丙 甲纤维素 HP 50							
邻苯二甲酸羟丙 甲纤维素 HP 55							
[0503] 乙基纤维素	8	16	12	8			
柠檬酸三乙酯	1	3	2	1	1.2	3.4	0.8
滑石					1	5	2
聚维酮 K17	2					2.2	0.5
PEG 6000		3	2	2			
总漆固体	9	19	14	9	32	19.9	7.8
丙酮					0	210	60
异丙醇					0	530	90
乙醇(95%)	110	220	160	110			
水	60	120	90	60	15	66	2

[0504] 实施例 E :通过熔融或湿法挤出制造的延长释放基质片剂

[0505] 在以下实施例中,一般经过以下步骤制备本发明的立即或延长释放基质片剂:

[0506] 步骤 1):研磨、筛分赋形剂(仅熔融挤出)

[0507] 步骤 2):制备混合物

[0508] 步骤 3):使用具有水平裂缝的模具湿法或熔融挤出

[0509] 步骤 4):通过压延系统形成片剂

[0510] 步骤 5):片剂的"平滑(smoothing)"

[0511] 步骤 6):封装入小瓶或泡罩包装中

[0512] 下文所述的仪器可由满足相同或类似特征的其它部件替换。

[0513] 步骤 1)-3) 与实施例 B&C 中所述的步骤相同,仅有的差异在于使用具有水平裂缝的模具代替具有孔的模具(其产生具有根据模具孔的直径的圆形挤出物束)。此产生具有均一宽度及厚度的平坦挤出物,将其直接进料至置于模具下方的压延机中。

[0514] 步骤 4)

[0515] 压延机由两个具有相同尺寸的相对旋转圆筒组成,在该两个圆筒上含有为所制造片剂尺寸及形状的一半的开口列。两个圆筒的距离为约 0.2mm,两个圆筒的开口相同且以使开口位置相同导致形成圆形形状或椭圆形形状的对称片剂的方式调节圆筒。压延机位置在模具前部下方。必需根据所挤出材料的量调节旋转速度从而达成挤出及片剂形成的连续步骤。

[0516] 步骤 5):片剂的"平滑"

[0517] 因为圆筒之间的距离不可能调节为 0,所以在片剂之间存在挤出物薄膜(约 0.2mm)。通过滚圆法(在低速度下进行以避免损坏片剂)或在旋转盘中将其移除。

[0518] 根据前述方法,可制备根据表 B1&B2 中给出的组成的延长释放片剂。释放速率视片剂厚度和赋形剂组成而定(参见图 8&13)。通过在桶中部在 150℃ 下以及在模具中在 80℃ 下熔融挤出制备的片剂的组成以及步骤 4&5 中所述的压延系统在表 E 中给出。

[0519] 表 E:

[0520]

	氟班色林	富马酸	酒石酸	乳酸	Methocel K 100 MCR	Methocel K 15 MCR	Methocel E4MCR	Methocel F4M	Methocel A4C
Ex E01	25.7	12.9	44.6	5.0				11.9	
Ex E02	24.8	12.4	42.9	4.8		3.8		11.4	
Ex E03	24.8	12.4	42.9	4.8	3.8			11.4	
Ex E04	23.0	11.5	39.8	4.4		10.6		10.6	
Ex E05	23.9	11.9	41.3	4.6	7.3			11.0	
Ex E06	25.7	12.9	44.6	5.0					11.9

[0521] 实施例 F :由熔融或湿润挤出物制备的立即和延长释放基质片剂

[0522] 在以下实施例中,一般经过以下步骤制备本发明的立即或延长释放基质片剂:

[0523] 步骤 1):研磨挤出物

[0524] 步骤 2):制备主要混合物

[0525] 步骤 3):制备最终混合物

[0526] 步骤 4):制片

[0527] 步骤 5):填入小瓶中或泡罩包装

[0528] 下文所述的仪器可由满足相同或类似特征的其它部件替换。

[0529] 步骤 1):挤出物的制备和研磨

[0530] 可在输送带末端冷却后直接使用熔融挤出物,这意谓着不用切割和滚圆(实施例 B 的步骤 3)

[0531] 可在干燥后直接使用湿润挤出物,这意谓着不用切割和滚圆(实施例 C 的步骤 3 的第一部分)

[0532] 使用筛目孔径 1.1mm 的 Retsch ZM 200 研磨机在 6000rpm 下研磨挤出物。使用 100 μ m 及 700 μ m 的筛来筛分所得粉末,进一步加工 100-700 μ m 的部分。

[0533] 步骤 2):制备主要混合物

[0534] 向 200g 自步骤 1 获得的颗粒剂中添加表 F 中所列的赋形剂(硬脂酸镁除外;如以克为单位的重量),并混合 5 分钟。随后筛分所获得的混合物(筛目孔径 0.8mm)。

[0535] 步骤 3):制备最终混合物

[0536] 向上文步骤 2 中获得的主要混合物中添加草本来源的预筛分(筛目孔径 0.5mm)硬脂酸镁(表 G 中所列的以克为单位的量),并混合 3 分钟。

[0537] 步骤 4):制片

[0538] 在适宜的压片设备中,对上文步骤 3 中获得的最终混合物压制以获得所需片剂。一般采用过程中控制(In Process Controls, IPC)。

[0539] 可根据前述方法制备以下片剂:

[0540] 如上文所述研磨由实施例 B 或 C 制备的挤出物(赋形剂如表 B1 中所列)。对于进一步加工而言,使用表 F 中所列的赋形剂。

[0541] 表 F

实施例	批次 颗粒剂	量 颗粒剂	AcDiSol	Kollidon CL	Avicel PH 101	硬脂酸镁	总计
[0542]	Ex F01	Ex B03	200			1.5	201.5
	Ex F02	Ex B03	200	40		1.8	241.8
	Ex F04	Ex B03	200	20		1.7	221.7
	Ex F05	Ex B03	200	10		1.6	211.6
	Ex F06	Ex B03	200	40		1.8	241.8
	Ex F07	Ex B03	200	20		1.7	221.7
	Ex F08	Ex B03	200	10		1.6	211.6
	Ex F09	Ex B03	200	40	50	2.0	292.0
	Ex F10	Ex B03	200	20	50	1.9	271.9
	Ex F11	Ex B03	200	10	50	1.7	261.7
	Ex F12	Ex B03	200	40	50	2.0	292.0
	Ex F13	Ex B03	200	20	50	1.9	271.9
	Ex F14	Ex B03	200	10	50	1.7	261.7

[0543] 实施例 G :通过喷雾干燥制备立即或延长释放制剂,且随后转换为丸粒或片剂

[0544] 在以下实施例中,一般经过 5 个步骤制备本发明的立即或延长释放制剂:

[0545] 步骤 1):制备含有活性成份和一种或多种酸的溶液;

[0546] 步骤 2):制备含有过饱和赋形剂的溶液

[0547] 步骤 3):喷雾干燥

[0548] 步骤 4a):喷雾干燥材料的湿法或熔融挤出

[0549] 步骤 5a):填入胶囊中

[0550] 步骤 4b):使用喷雾干燥的材料制备片剂。

[0551] 步骤 5b):填入小瓶或泡罩包装中

[0552] 步骤 1):制备含有活性成份和一种或多种酸的溶液;

[0553] 在搅拌下,将 50g 微粉化氟班色林和表 H1 中给出的量的酸溶解于 100g 水、300g 异丙醇和 600g 四氢呋喃的混合物中。接着,在搅拌下悬浮表 H1 中给出的量的胶体二氧化硅。

[0554] 步骤 2):制备含有过饱和赋形剂的溶液

[0555] 在搅拌下,将表 H1 中给出的量的过饱和赋形剂缓慢添加至 100g 异丙醇中。当获得均匀悬浮液时,在搅拌下添加 900g 水,并搅拌直至获得均匀溶液。

[0556] 步骤 3):喷雾干燥

[0557] 在即将喷雾干燥前,在搅拌下将步骤 2) 的溶液缓慢添加至步骤 1) 的悬浮液中。接着将此溶液以 2-8g/ 分钟的速率(速率随时间增加,并调节至 65-70℃ 的出口空气温度)泵送至 290 型 Buechi 喷雾干燥器的 0.7mm 喷嘴中,入口空气温度为 140℃,吸气器效率为最大值的 75%,出口空气温度介于 65-70℃ 之间。喷雾后切断所有溶液加热,且当出口空气温度低于 40℃ 时,使喷雾干燥器停止,并可在旋风器底部自容器对喷雾干燥的材料进行取样。

[0558] 步骤 4a):湿法或熔融挤出喷雾干燥的材料

[0559] 若采用熔融挤出,则根据实施例 B 的步骤 3-5 挤出步骤 3 的喷雾干燥的粉末。在湿法挤出情况下,根据实施例 C 的步骤 2)-4) 进行加工。

[0560] 步骤 5a): 填入胶囊中

[0561] 步骤 5a 与实施例 B 的步骤 5) 相同。

[0562] 步骤 4b): 使用喷雾干燥的材料制备片剂。

[0563] 向自步骤 3 获得的喷雾干燥的材料中添加表 G 中所列的赋形剂 (硬脂酸镁除外; 重量以克为单位), 并混合 5 分钟。随后筛分所获得的混合物 (筛目孔径 0.8mm)。

[0564] 接着添加草本来源的预筛分 (筛目孔径 0.5mm) 硬脂酸镁 (表 G 中所列的以克为单位的量), 并混合 3 分钟。

[0565] 在适宜的压片设备中, 对上文获得的最终混合物压制以获得所需的片剂。一般采用过程中控制 (IPC)。

[0566] 用于喷雾干燥的赋形剂与表 B1 中所列的相同。对于进一步加工而言, 使用表 G 中所列的赋形剂。

[0567] 可根据前述方法制备以下片剂:

[0568] 表 G

实施例	颗粒剂	颗粒剂	AcDiSol	Kollidon CL	Avicel PH 101	硬脂酸镁	总计
[0569]	Ex G01	Ex B03	100			0.75	100.8
	Ex G02	Ex B02	100	20		0.90	120.9
	Ex G03	Ex B02	100	10		0.85	110.9
	Ex G04	Ex B02	100	5		0.80	105.8
	Ex G05	Ex B02	100			0.75	100.8
	Ex G06	Ex B03	100	10		0.85	110.9
	Ex G07	Ex B03	100	5		0.80	105.8
	Ex G08	Ex B03	100	20	25	1.00	146.0
	Ex G09	Ex B03	100	10	25	0.95	136.0
	Ex G10	Ex B03	100	5	25	0.85	130.9
	Ex G11	Ex B03	100	20	25	1.00	146.0
	Ex G12	Ex B03	100	10	25	0.95	136.0
	Ex G13	Ex B03	100	5	25	0.85	130.9

[0570] 步骤 5b): 填入小瓶或泡罩包装中

[0571] 可根据本领域技术人员已知的方法将片剂填入泡罩包装或小瓶中。

[0572] 实施例 H: 通过滚筒压制制备的立即和延长释放基质片剂

[0573] 在以下实施例中, 一般经过 5 个步骤制备本发明的延长释放系统:

[0574] 步骤 1): 制备预混合物;

[0575] 步骤 2): 制备用于压制的混合物;

[0576] 步骤 3): 进行滚筒压制;

[0577] 步骤 4): 制备最终混合物; 和

[0578] 步骤 5): 制备片剂。

[0579] 该步骤在下文中将详细描述:

[0580] 1. 预混合物

[0581] 将氟班色林与表 I 中所列的所有赋形剂 (硬脂酸镁除外, 数字的单位为克) 在常

用混合机或混合器中混合 5 分钟。

[0582] 2. 用于压制的混合物

[0583] 向上文步骤 1 中获得的预混合物添加草本来源的预筛分（筛目孔径 0.5mm）硬脂酸镁（表 I 中所列的量的 1/3），并在常用混合机或混合器中混合 3 分钟。

[0584] 3. 滚筒压制

[0585] 将上文步骤 2 中获得的混合物进行本领域技术人员已知的滚筒压制方法步骤。

[0586] 4. 最终混合物

[0587] 向上文步骤 3 中获得的混合物中添加草本来源的预筛分（筛目孔径 0.5mm）硬脂酸镁（表 I 中所列的量的 2/3），并混合 3 分钟。

[0588] 5. 片剂

[0589] 在适宜的压片设备中，对上文步骤 4 中获得的最终混合物压制以获得所需的片剂。一般采用过程中控制（IPC）。

[0590] 可根据前述方法制备以下片剂：

[0591] 表 H

实施例	Ex H01	Ex H02	Ex H03	Ex H04	Ex H05	Ex H06	Ex H07	Ex H08	Ex H09
氟班色林	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸									
酒石酸		100	100	100	200	200	240	240	240
Methocel E6									
Methocel E4MCR									20
Methocel F4M								20	
Methocel A4MEP							20		
Methocel A15 LV						20			
Methocel A15C				20	20				
Methocel A4C			20						
硬脂酸镁	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Avicel pH101	120	20	20	20	20	20	20	20	20
Aerosil	10	10	10	10	10	10	10	10	10
总计	232.3	232.3	252.3	252.3	352.3	352.3	392.3	392.3	392.3

实施例	Ex H10	Ex H11	Ex H12	Ex H13	Ex H14	Ex H15	Ex H16	Ex H17	Ex H18
氟班色林	100	100	100	100	100	100	100	100	100
富马酸			50	50	50	50	50	50	50
酒石酸	240	240	190	190	190	190	190	190	190
Methocel E6	20						20		
Methocel E4MCR						20			
Methocel F4M					20				
Methocel A4MEP				20					
Methocel A15 LV			20						
Methocel A15C		20						20	
Methocel A4C									
硬脂酸镁	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Avicel pH101	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Aerosil	10	10	10	10	10	10	10	10	10
总计	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	392.3	372.3

[0594] 实施例 I：通过湿法制粒制备的立即和延长释放基质片剂

[0595] 在以下实施例中，一般经过 5 个步骤制备本发明的立即和延长释放系统：

[0596] 步骤 1)：制备粘合剂溶液

[0597] 步骤 2)：进行湿法制粒；

[0598] 步骤 3):干燥、研磨及筛分

[0599] 步骤 4):制备最终混合物;以及

[0600] 步骤 5):制备片剂。

[0601] 该步骤在下文中将详细描述:

[0602] 1. 预混合物

[0603] 在搅拌下,将聚维酮(表 J 中所列的量)缓慢添加至水(表 J 中所列的量)中,直至达成完全溶解。

[0604] 2. 进行湿法制粒

[0605] 将氟班色林与表 I 中所列的所有赋形剂(硬脂酸镁和聚维酮除外,数字的单位为克)在常用制粒系统(例如,罐尺寸 11 的 Diosna P1/6)中混合 2 分钟,其中搅拌器速度为 200rpm,且切碎机速度为 800rpm。接着将粘合剂溶液使用搅拌器速度 200rpm 及切碎机速度 800rpm 经 30 秒添加,并继续搅拌,直至流通增加,表明制粒完成。

[0606] 3. 干燥、研磨及筛分

[0607] 将上文步骤 2 中获得的颗粒剂以本领域技术人员已知的方法干燥、研磨及筛分。

[0608] 4. 最终混合物

[0609] 向上文步骤 3 中获得的颗粒剂中添加草本来源的预筛分(筛目孔径 0.5mm)硬脂酸镁(表 J 中所列的量),并混合 3 分钟。

[0610] 5. 片剂

[0611] 在适宜的压片设备中,对上文步骤 4 中获得的最终混合物压制以获得所需的片剂。一般采用过程中控制(IPC)。

[0612] 根据表 H 中所列的组成的片剂可根据前述方法制备。除表 H 中的赋形剂的外,亦将粘合剂如聚维酮 K 25 的(量为除硬脂酸镁之外的总质量的 8%)溶解于合适量的水中,且用作用于湿法制粒的粘合剂溶液。

[0613] 实施例 J:通过丸粒层化制备的立即和延长释放丸粒

[0614] 在以下实施例中,一般经过 5 个步骤制备本发明的立即和延长释放系统:

[0615] 步骤 1):制备含有 pH 值调节剂的核芯物质;

[0616] 步骤 2):制备第一隔离层;

[0617] 步骤 3):制备含有活性物质和过饱和剂的第二层;

[0618] 步骤 4):制备第三层;

[0619] 步骤 5):封装入胶囊中。

[0620] 该步骤在下文中将详细描述:

[0621] 步骤 1) 制备含有 pH 值调节剂的核芯物质

[0622] 核芯物质可通过本领域技术人员已知的方法将不同酸或其混合物湿法或熔融挤出或将粉末状酸在球形酸晶体上层化来制备。

[0623] 步骤 2) 分离含有酸的核芯物质

[0624] 将 0.5 份羟丙甲纤维素溶于 10.1 份 96%乙醇中。另外,通过搅拌将 0.5 份滑石以及 0.01 份聚二甲基硅氧烷分散于羟丙甲纤维素/乙醇溶液中。在流化床处理装置中将此隔离分散液喷雾至酸核芯(步骤 1)上,在 35-40°C 的空气进口温度下通过床下喷雾法以羟丙甲纤维素/滑石分散液喷雾 21 重量份含有酒石酸的核芯物质。接着将分离的含有酒石

酸的核芯物质在循环空气干燥器中在 40℃干燥 8 小时。为了移除团块,将干燥的分离的含酸核芯物质经标称筛孔大小 1.0mm 的筛网筛分。将部分材料(粒径小于 1mm)进一步加工。

[0625] 步骤 3) 制备含有活性物质和过饱和剂的第二层

[0626] 1. 制备色淀溶液

[0627] 将异丙醇(如表 J 中所指示的量)装入适宜的反应容器中,接着在搅拌下逐份添加聚维酮(粘合剂;如表 J 中所指示的量)。当达成完全溶解时,通过搅拌将氟班色林、过饱和剂和滑石(如表 J 中所指示的量)分散于此溶液中。将溶液在室温下搅拌过夜。获得色淀溶液。

[0628] 2. 喷雾所获得的色淀溶液

[0629] 接着将色淀溶液喷雾至步骤 2) 中获得的产物上。为此目的,将产物置于适宜的涂覆设备中(例如,安装有空气入口及排气装置的 Huettlin Microlab)。在约 25℃的空气入口温度下,以连续操作使用色淀溶液喷雾产物,且喷洒以产生大致为球形的颗粒。使用以下条件:

[0630] 入口空气量: 12m³/h

[0631] 喷雾速率: 0.5-2g/分钟

[0632] 喷雾压力: 0.6 巴

[0633] 微环境: 0.3 巴

[0634] 喷嘴直径: 0.6mm

[0635] 喷雾时间: 约 2h

[0636] 产物温度: 30-35℃

[0637] 接着将所获得的基本上为球形的产物在 40℃于合适的干燥装置中干燥 12 小时。使用具有标称筛孔大小为 1.25mm 的穿孔板的合适筛选机将产物分级。

[0638] 步骤 4a) 制备 pH 值依赖性聚合物的色淀溶液

[0639] 将异丙醇和丙酮装入适宜的反应容器中,接着分批添加 Eudragit S100 和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 55,并通过搅拌分散于此溶液中,直至发生完全溶解。接着缓慢添加水和柠檬酸三乙酯以保持溶液澄清。接着在搅拌下添加滑石。溶剂和赋形剂的量以克为单位在表 C 中给出。在喷雾期间亦连续搅拌溶液。

[0640] 步骤 4b) 制备 pH 值非依赖性聚合物的色淀溶液

[0641] 将异丙醇和水装入适宜的反应容器中,接着分批添加乙基纤维素及 PEG6000,并通过搅拌分散于此溶液中,直至发生完全溶解。接着在搅拌下添加滑石。溶剂和赋形剂的量以克为单位在表 C 中给出。在喷雾期间亦连续搅拌溶液。

[0642] 步骤 4c) 喷雾所获得的色淀溶液

[0643] 将自步骤 4a) 或 4b) 获得的色淀溶液喷雾至熔融挤出丸粒上(丸粒的量以克为单位在表 J 中给出)。为此目的,将丸粒置于安装有空气入口及排气装置的合适 Huettlin Microlab 中。在约 45℃的空气入口温度下,以连续操作使用色淀溶液喷雾产物,且喷洒以产生大致为球形的颗粒。使用以下条件:

[0644] 入口空气量: 优选 12m³/h

[0645] 喷雾速率: 0.3-1.5g/分钟(喷雾期间速率逐渐增加)

[0646] 喷雾压力: 0.6 巴

[0647] 微环境： 0.3 巴

[0648] 喷嘴直径： 0.8mm

[0649] 喷雾时间： 约 1.5h

[0650] 产物温度： 30-35℃

[0651] 接着将所获得的基本上为球形的产物在 40℃ 于合适干燥装置中干燥 12 小时。使用具有标称筛孔大小为 0.8 与 1.25mm 的穿孔板的合适筛选机将产物分级, 将介于 0.8 与 1.25mm 之间的部分用于胶囊填充。

[0652] 可根据前述方法制备以下丸粒：

[0653] 表 J

实施例	Ex J01	Ex J02	Ex J03	Ex J04	Ex J05	Ex J06
起始物中的酸	tartaric	tartaric	tartaric	tartaric	tartaric	fum/tart
起始丸粒量	200	200	240	240	240	240
氟班色林	150	150	100	100	100	100
Methocel E6			30			30
Methocel E4MCR				30		
Methocel F4M	30					
Methocel A4MEP					30	
Methocel A15 LV						
Methocel A15C						
Methocel A4C		30				
聚维酮 K25	20	20	20	20	20	20
滑石	15	15	15	15	15	15
异丙醇	350	350	350	350	350	350
固体总量	415	415	405	405	405	405

实施例	Ex J07	Ex J08	Ex J09	Ex J10	Ex J11	Ex J12
起始物中的酸	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart	fum/tart
起始丸粒量	240	240	240	240	240	240
氟班色林	100	100	100	100	100	100
Methocel E6						
Methocel E4MCR	30					
Methocel F4M		30				
Methocel A4MEP			30			
Methocel A15 LV				30		
Methocel A15C					30	
Methocel A4C						30
聚维酮 K25	20	20	20	20	20	20
滑石	15	15	15	15	15	15
异丙醇	350	350	350	350	350	350
固体总量	405	405	405	405	405	405

[0656] tartaric = 酒石酸初始丸粒

[0657] fum/tart = 由 20% 富马酸与 80% 酒石酸组成的初始丸粒

[0658] 接着将所获得的基本上为球形的产物在 40℃ 于合适的干燥装置中干燥 12 小时。使用具有标称筛孔大小为 1.25mm 的穿孔板的合适筛选机将产物分级。

[0659] 实施例 K : 通过熔融法制备的含有无定形氟班色林的立即释放颗粒剂

[0660] 将氟班色林或氟班色林与聚合物的混合物在约 165℃ 的温度（氟班色林熔点为 161℃）下熔融，随后在板间距离为 1mm 的金属板之间迅速冷却。接着将所得玻璃状板研磨成约 0.8mm 平均尺寸的颗粒剂。

[0661] 组成在表 K 中给出

[0662] 表 K

批次	BMT 17	聚维酮 K90	聚维酮 VA 64	Methocel F4M	Eudragit E 100
Ex K01	100.0				
Ex K02	90.0	10.0			
Ex K03	90.0		10.0		
Ex K04	90.0			10.0	
Ex K05	100.0				
Ex K06	90.0		10.0		
Ex K07	90.0			10.0	
Ex K08	90.0				10.0
Ex K09	90.0				10.0
Ex K10	75.0		25.0		
Ex K11	50.0		50.0		
Ex K12	25.0		75.0		
Ex K13	10.0		90.0		

[0664] 自图 18 显而易见，纯氟班色林的无定形状态 (Ex K01) 相当不稳定，而仅 10% 聚合物的含量 (Ex K03) 对于无定形状态的稳定是足够的。制剂 Ex K02 和 Ex K04 获得相同的稳定化结果。

[0665] 实施例 L :X 射线粉末衍射

[0666] 使用透射模式的 STOE-STADI P- 衍射仪产生 X 射线粉末图，该衍射仪安装有位置灵敏检测器 (PSD) 及作为 X 射线源的 Cu 阳极（以单色 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射， $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ，40kV，40mA）。在分析之前研磨样本，并封装于两个乙酸酯箔之间（零背景箔）。使用 0.02° 2θ 的步长，所测量的扫描范围为 $3-40^\circ$ $2-\theta$ 。

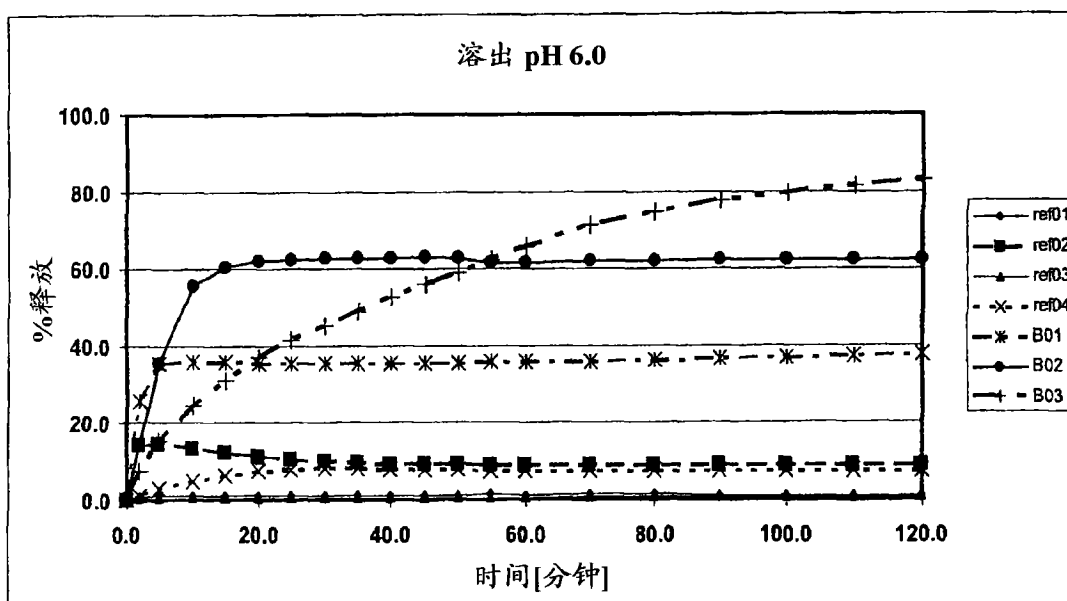


图 1

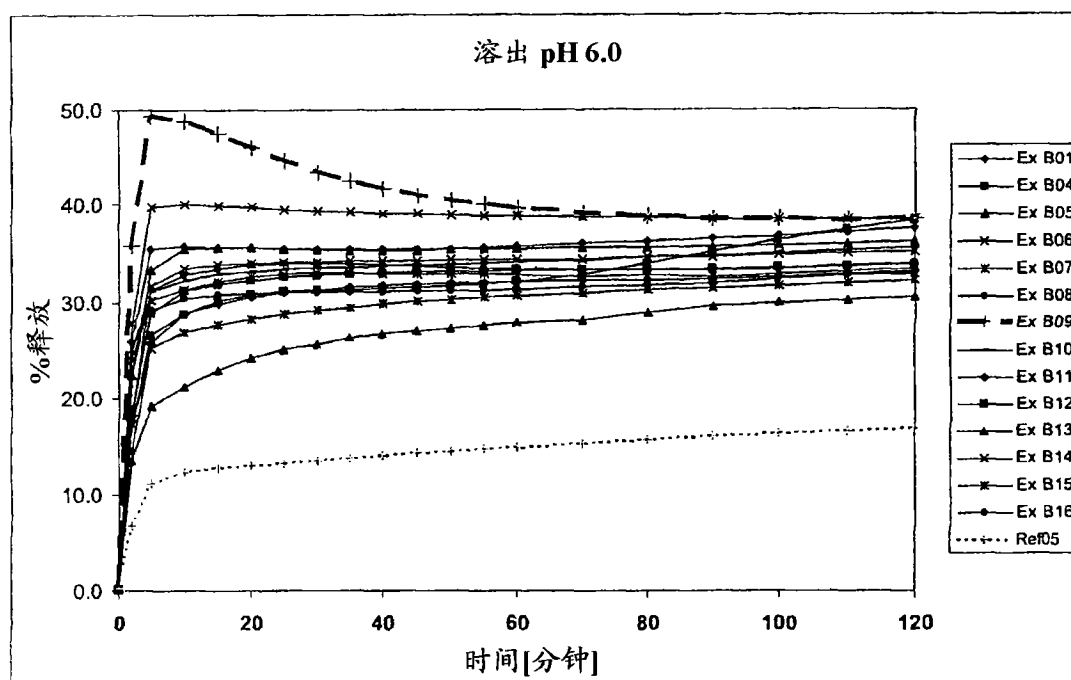


图 2

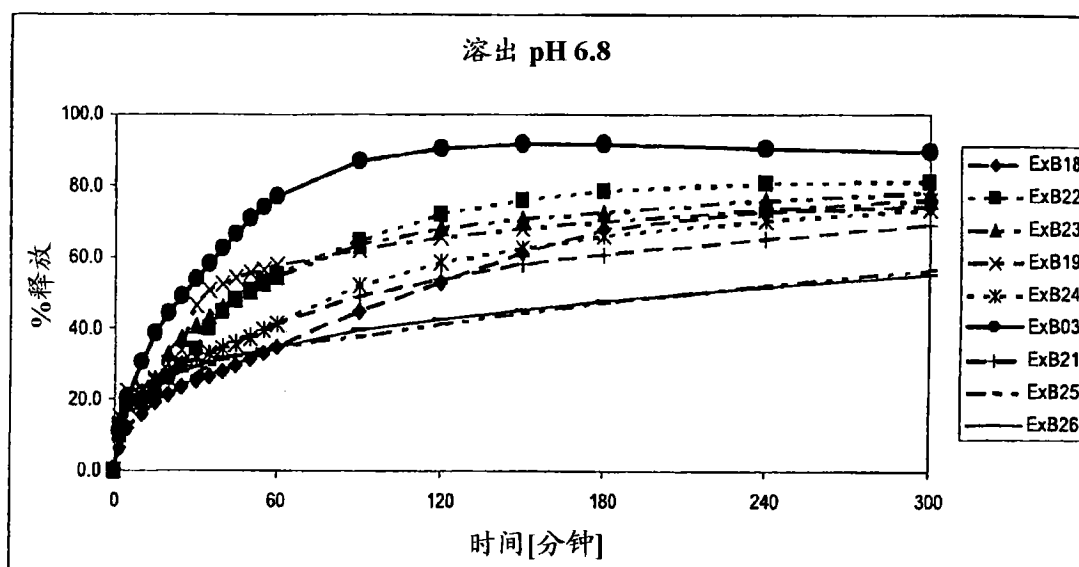


图 3

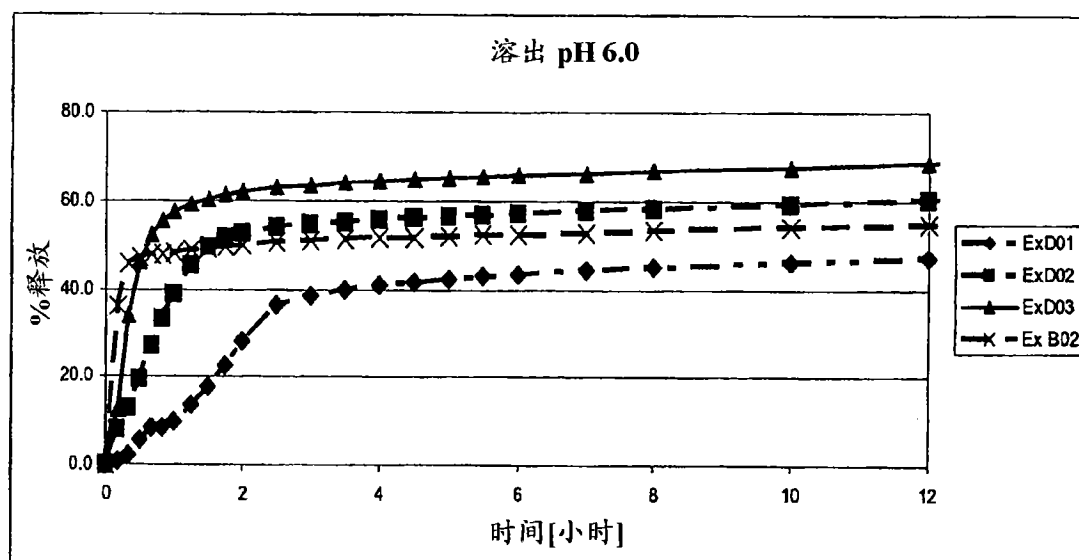


图 4

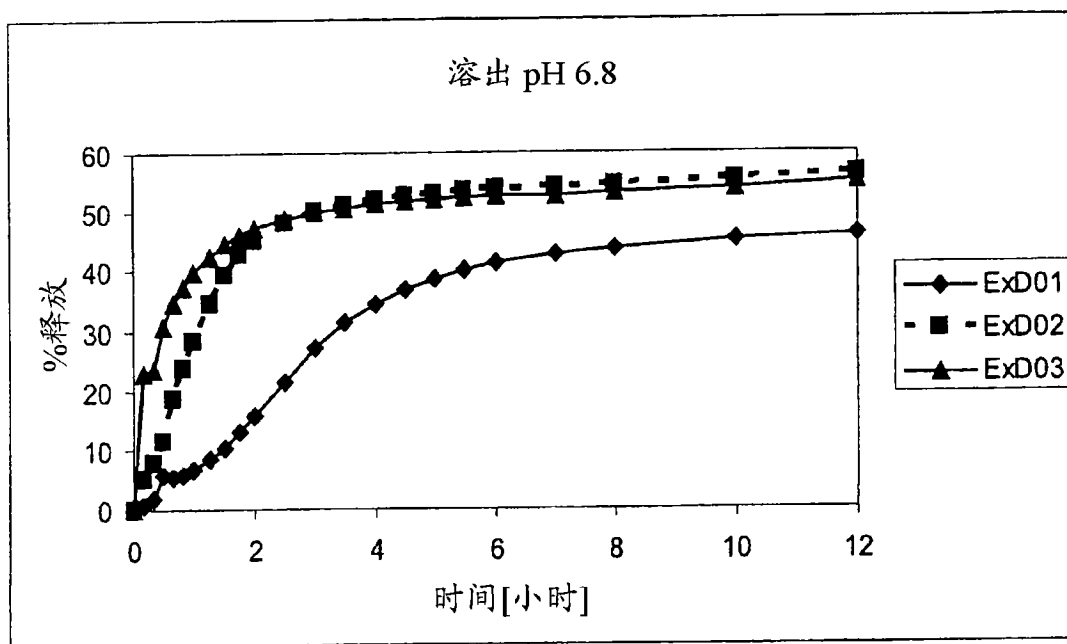


图 5

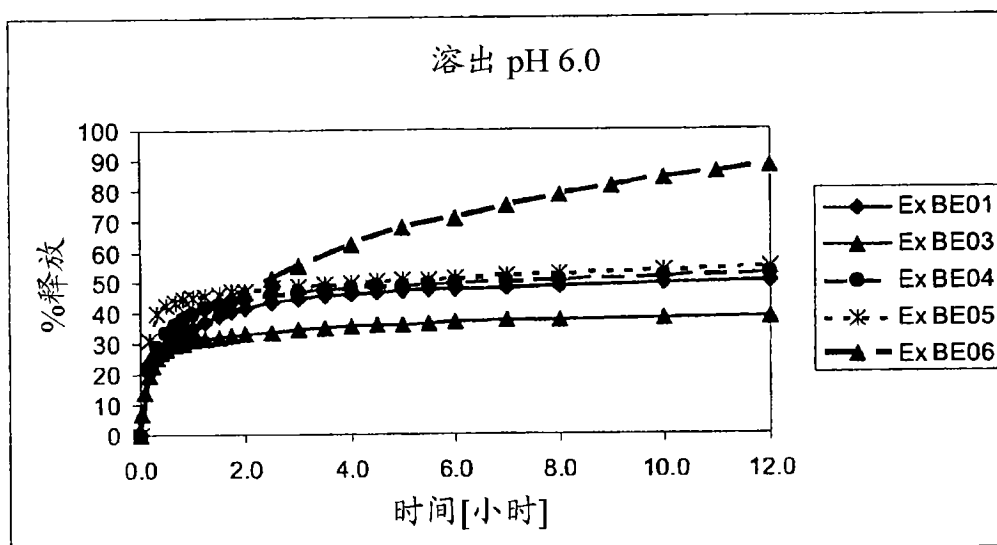


图 6

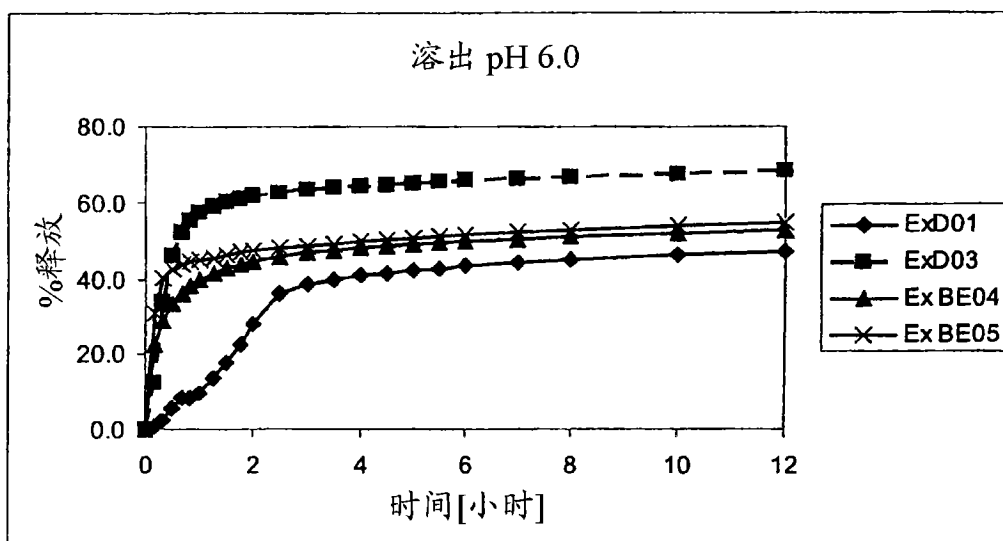


图 7

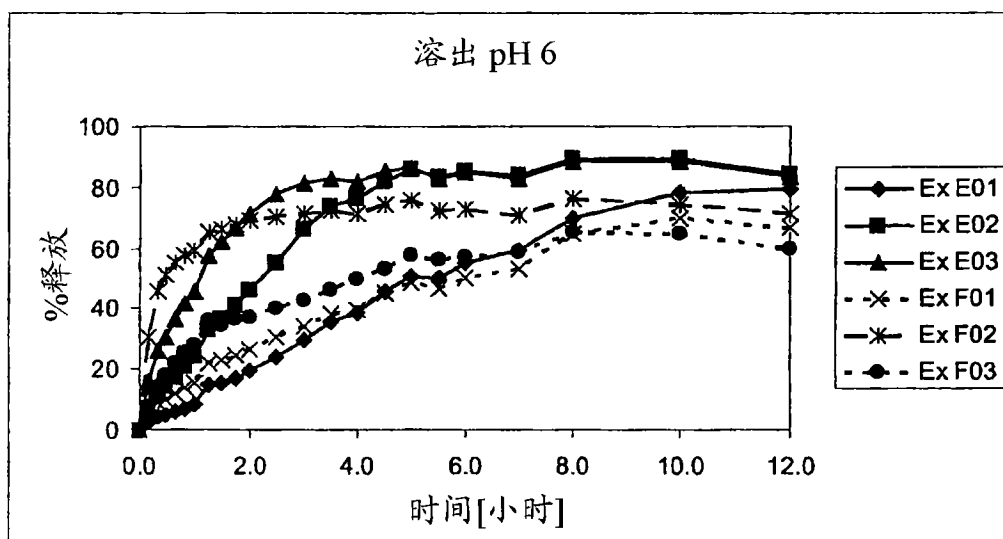


图 8

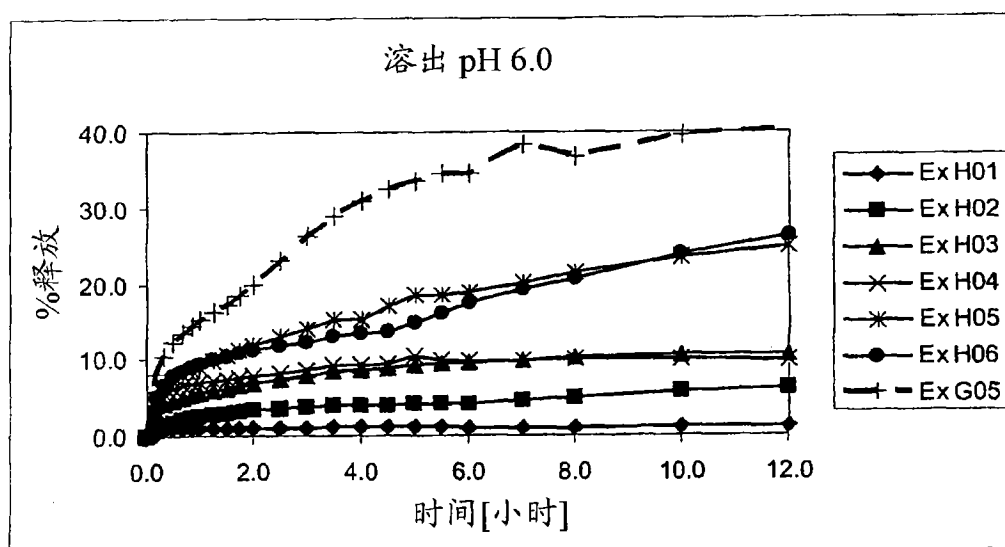


图 9

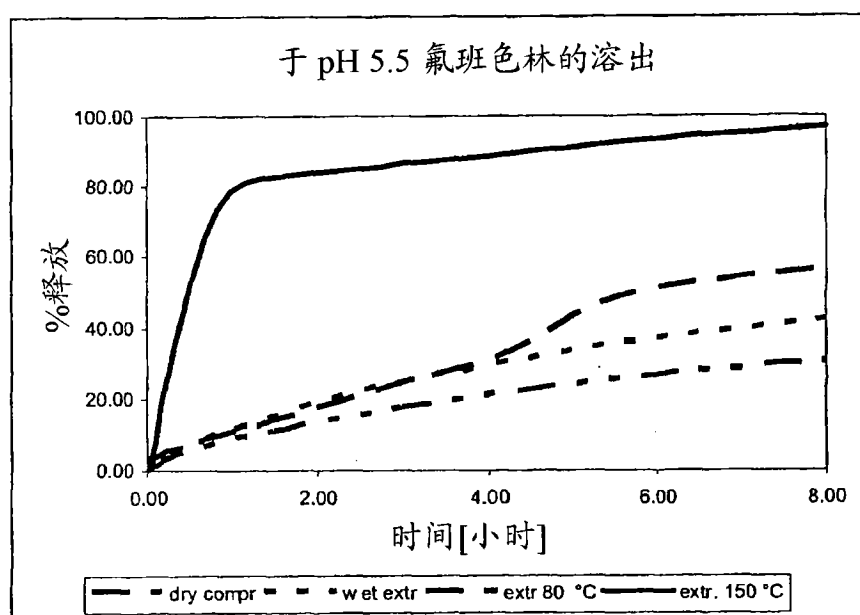


图 10

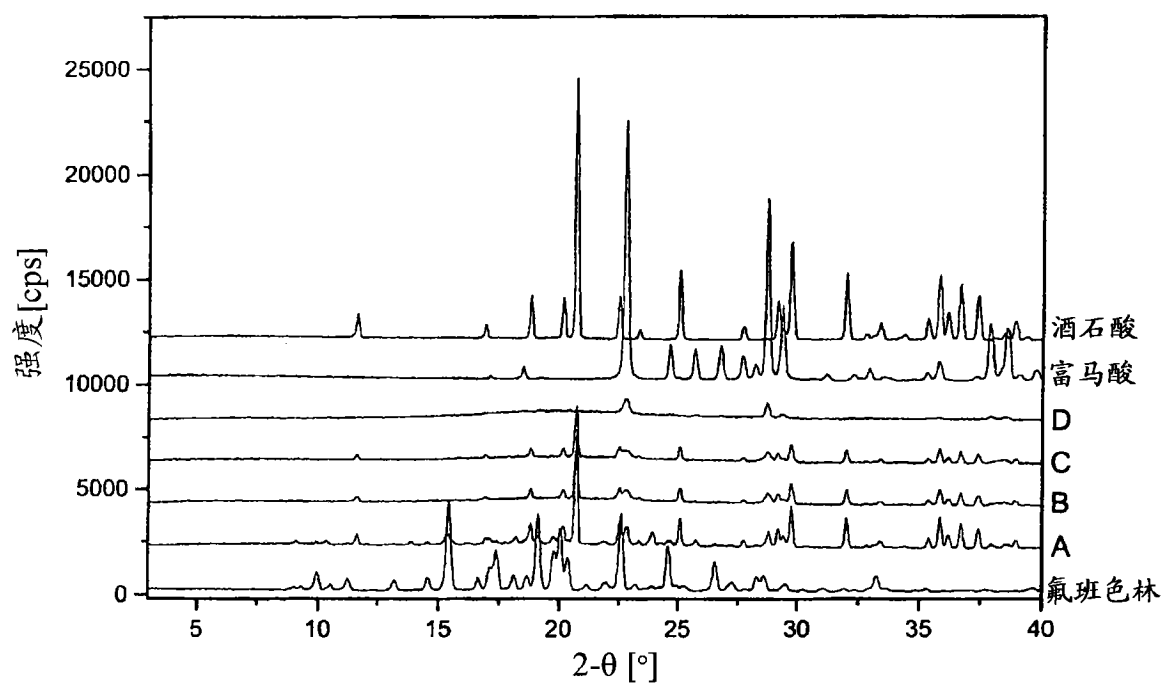


图 11

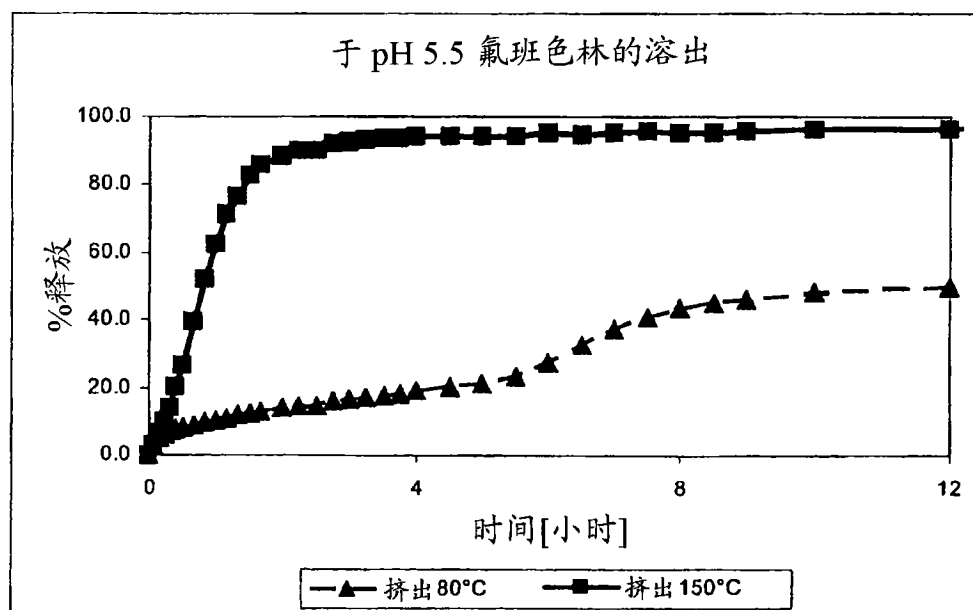


图 12

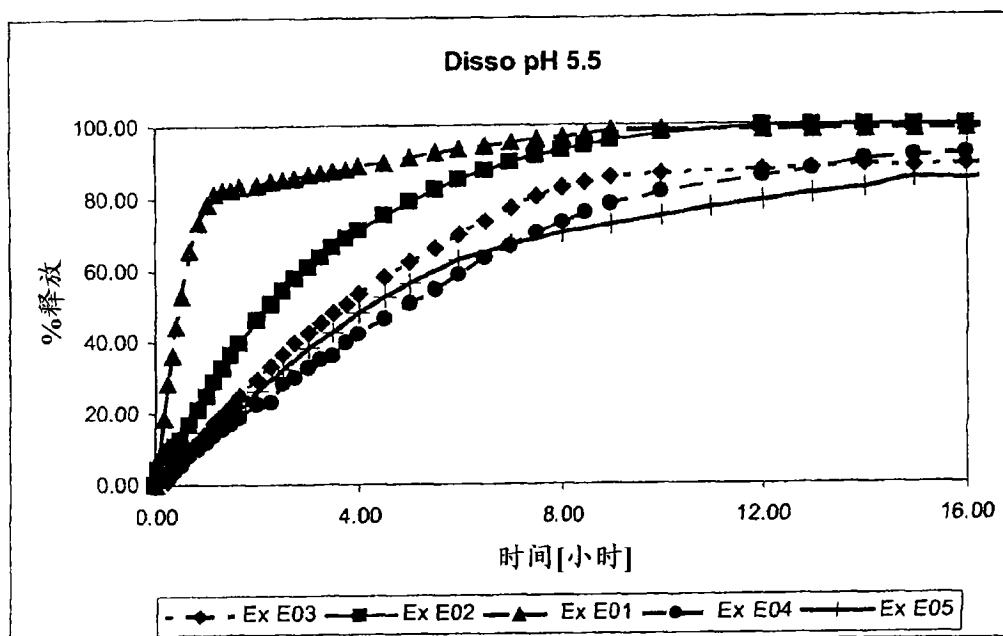


图 13

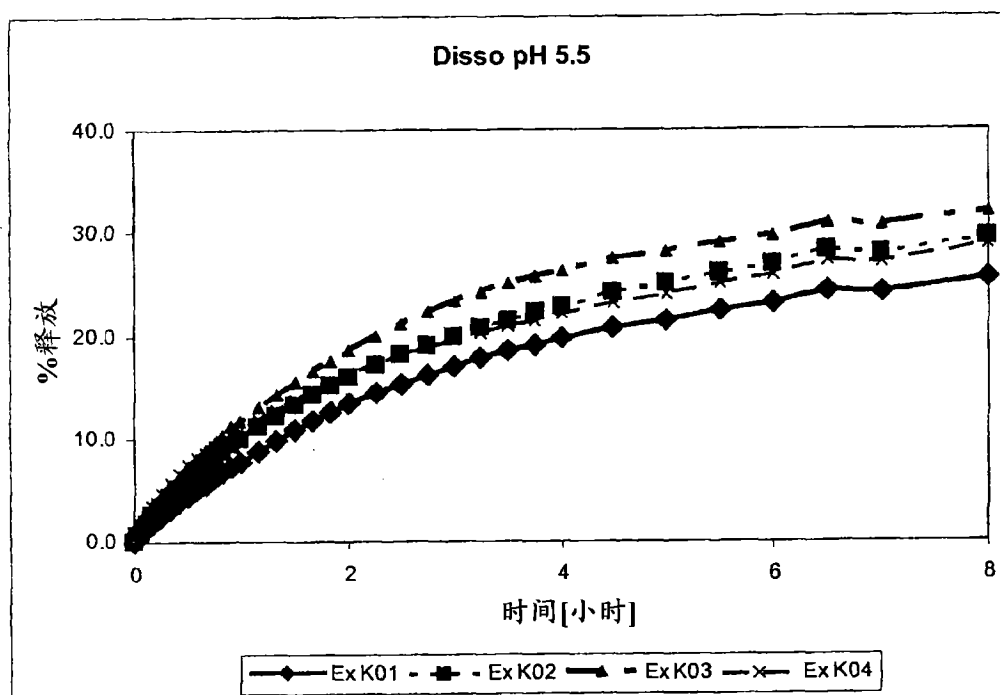


图 14

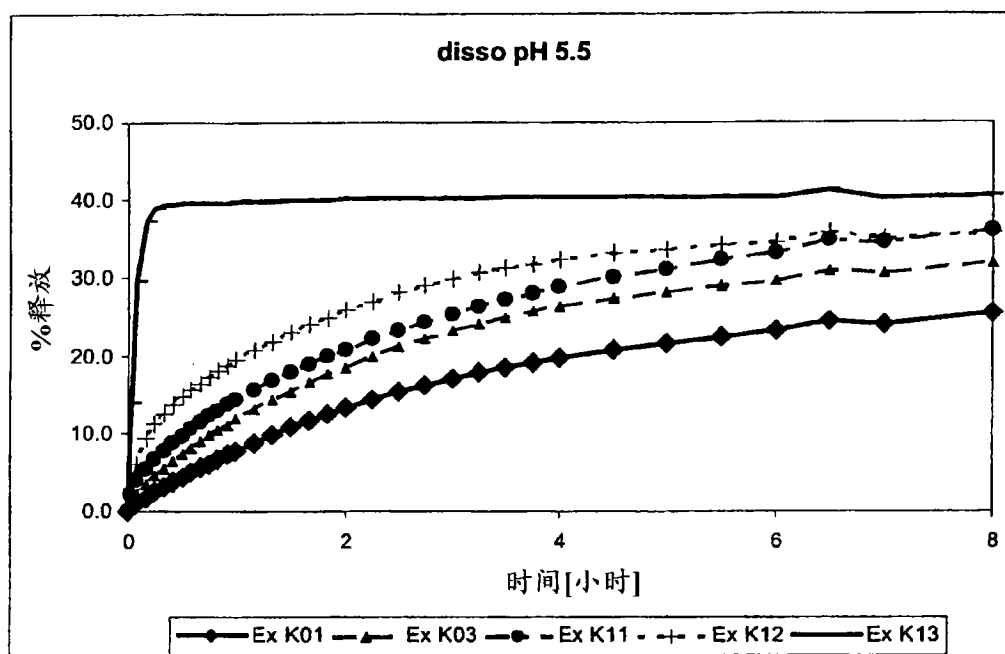


图 15

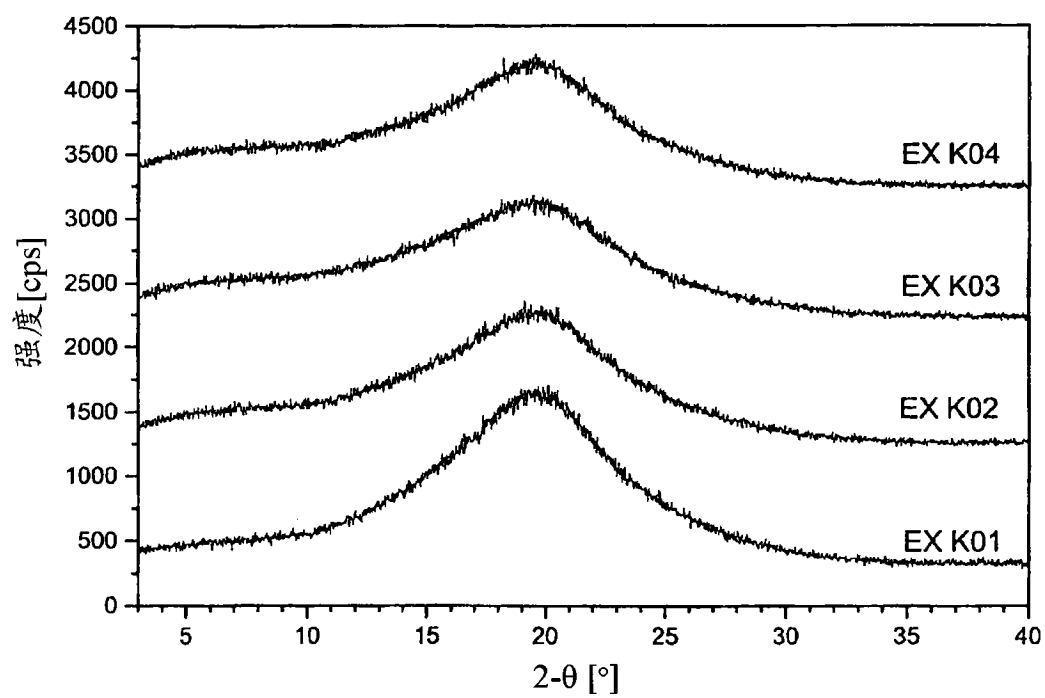


图 16

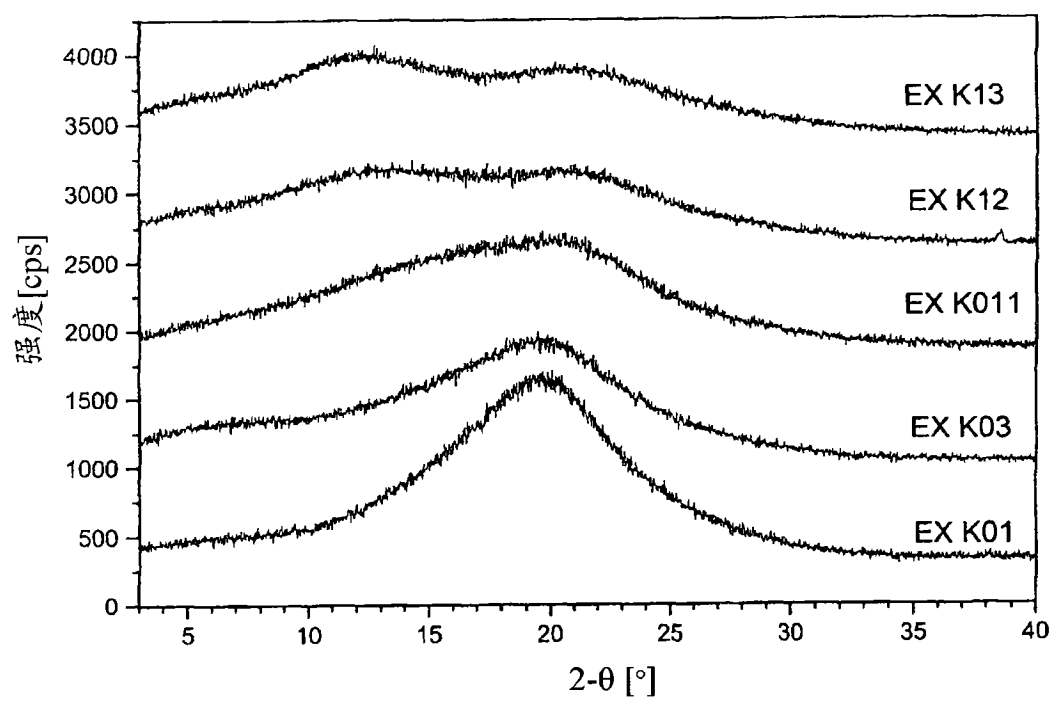


图 17

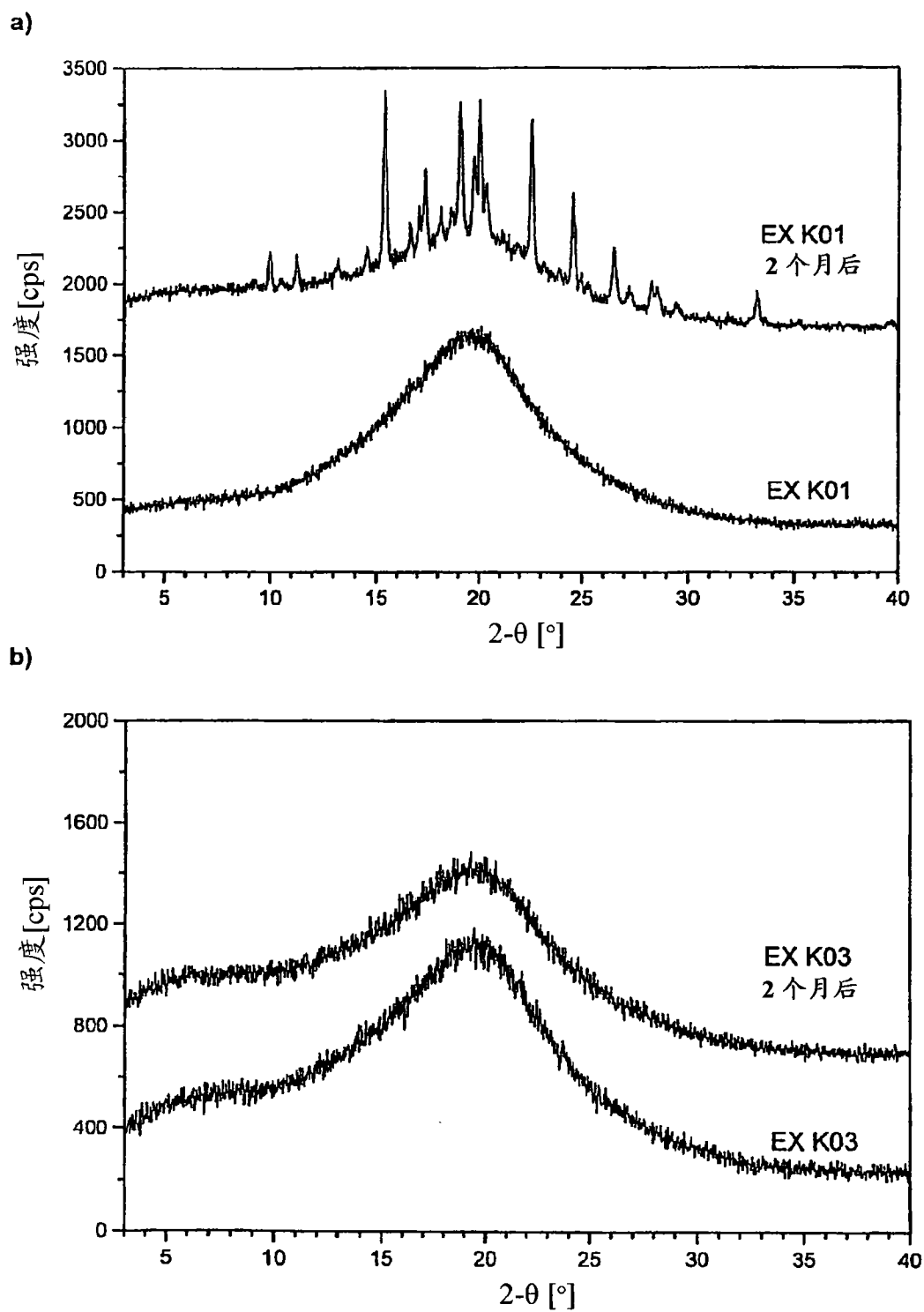


图 18