

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年8月8日 (08.08.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/160220 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

盘永健(PAN, Yongjian); 中国江苏省泰州市中国医药城五期厂房G106栋, Jiangsu 225316 (CN)。

(74) 代理人:北京百欧知识产权代理事务所(普通合伙)(BEIJING BIO INTELLECTUAL PROPERTY & PARTNERS); 中国北京市朝阳区霄云路霄云里6号三层315室, Beijing 100125 (CN)。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2024/074852

(22) 国际申请日:

2024年1月31日 (31.01.2024)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202310094041.0 2023年2月2日 (02.02.2023) CN

(71) 申请人:泰州越洋医药开发有限公司(TAIZHOU OVERSEAS PHARMACEUTICALS, LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市中国医药城五期厂房G106栋, Jiangsu 225316 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

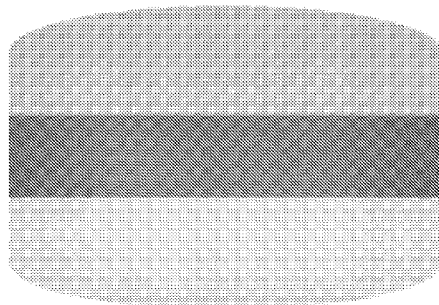
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚

(72) 发明人:叶小妹(YE, Xiaomei); 中国江苏省泰州市中国医药城五期厂房G106栋, Jiangsu 225316 (CN)。

(54) Title: BRIVARACETAM DOUBLE-RELEASE THREE-LAYER TABLET AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种布立西坦双释三层片及其制备方法

图 1



(57) Abstract: A brivaracetam double-release three-layer tablet and a preparation method therefor, relating to the pharmaceutical technology. The tablet is prepared by stacking three layers of an immediate-release layer, a blocking layer and a sustained-release layer, wherein the blocking layer does not contain drugs and is positioned in the middle, at least 75% of the area of the side of each of the immediate-release layer and the sustained-release layer in contact with the blocking layer is covered by the blocking layer, and a sustained-release material in the blocking layer comprises a waxy sustained-release material. The tablet can significantly improve the release characteristics of brivaracetam, improve the drug compliance and safety, and optimize the therapeutic effect of the drug.

(57) 摘要: 一种布立西坦双释三层片剂及其制备方法, 属于制药技术, 其特征在于, 由速释层、阻滞层和缓释层三层叠加制成; 其中阻滞层不含药, 且位于中间; 速释层及缓释层各自与阻滞层接触的一面的至少75%的区域被所述阻滞层覆盖, 且所述阻滞层中的缓释材料含有蜡质类缓释材料; 所述片剂能显著改善布立西坦药物的释放特性、提高用药顺应性和安全性、优化该药物的治疗效果。



(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于发明人身份(细则4.17(i))
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

说明书

发明名称: 一种布立西坦双释三层片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制药技术, 特别是一种布立西坦双释三层片及其制备方法

背景技术

[0002] 布立西坦(brivaracetam), 化学名称为(2S) - 2 - [(4R) - 2 - 氧代 - 4 - 丙基四氢-1H - 吡咯-1-基]丁酰胺((2S)-2-[(4R) - 2 - oxo - 4 - propyltetrahydro - 1H - pyrrol - 1 - yl]butanamide), 分子式为 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ 。布立西坦是一种有效治疗癫痫症的药物, 临床上作为4岁及以上部分发作型的癫痫患者的单药治疗。布立西坦属于易溶水和弱酸性液体, 其在体内有效血药浓度维持时间较短, 现有上市布立西坦片剂和口服溶液, 都需要一天两次给药。

[0003] 对布立西坦的释放行为进行研究的现有报道中, 如CN106692095A, CN201510202995, CN114028343A公开了布立西坦速释制剂, 这类制剂与已上市制剂缺点一致, 药物释放速率过快, 血药浓度波动大不易控制, 不良反应明显, 毒副作用大, 给药次数多, 顺应性较差; 而CN113908153A和CN102046153B公开了布立西坦缓释制剂, 这类制剂虽持续时间较长, 但起效较慢、治疗效果有限。

[0004] 发明内容

[0005] 为改善布立西坦药物的释放特性、提高用药顺应性和安全性、优化该药物的治疗效果, 本发明提供了一种布立西坦片剂及其制备工艺。

[0006] 本发明的第一方面, 提供一种布立西坦双释三层片剂, 其特征在于, 由速释层、阻滞层和缓释层三层叠加制成; 其中, 阻滞层不含药, 且位于中间; 速释层及缓释层各自与阻滞层接触的一面的至少60%的区域被所述阻滞层覆盖;

[0007] 且所述阻滞层中的缓释材料含有蜡质类缓释材料; 所述原料药选自布立西坦、布立西坦的药学上可接受的配合物、布立西坦的药学上可接受的盐、布立西坦的药学上可接受的溶剂化物和布瓦西坦的药学上可接受的水合物、左乙拉西坦的其他相关结构衍生物中的一种、两种或更多种;

- [0008] 所述片剂具有以下特性：在浆法，50rpm，以及pH1.2、pH4.5、pH6.8或水介质中，投片半小时原料药溶出不低于25%、2小时原料药溶出30~65%、6小时溶出不低于65%、14小时溶出不低于80%，小于100%；且投片半小时之后呈零级释放。
- [0009] 所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述速释层中原料药含量占原料药总量的20~35%，优选占25~30%；所述缓释层原料药含量占原料药总量的65~80%，优选占70~75%。
- [0010] 优选地，在所述速释层的处方中：
- [0011] 崩解剂在速释层中的重量比例的2%~7.5%，优选5%；；所述崩解剂采用交联羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和低取代羟丙基纤维素中的一种或多种。该选择确保在肠胃环境下，速释部分迅速释放并起效。
- [0012] 填充剂在速释层中的重量比例为40~85%，采用乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、玉米淀粉中的一种或多种；优选地，所述填充剂采用无水磷酸氢钙和玉米淀粉的组合，或者微晶纤维素和乳糖的组合；优选地，微晶纤维素和乳糖的组合中二者重量比例为1:1~1:3，最优为1:1。该选择保障速释层颗粒有较好的可压性流动性，获得一致性良好的片剂。
- [0013] 粘合剂在速释层中的重量比例3~8%，且粘合剂选用羟丙基纤维素或聚维酮K30水溶液。
- [0014] 优选地，所述蜡质类缓释材料选自山嵛酸甘油酯，巴西棕榈蜡和十六醇中的一种或多种；
- [0015] 优选地，所述阻滞层中的所述缓释材料由蜡质类缓释材料和溶胀型缓释材料组成，其中蜡质类缓释材料与溶胀型缓释材料的重量比例为0.4~0.8，优选重量比例为0.5~0.7；且二者质量之和在阻滞层处方中所占比例大于等于60%；
- [0016] 所述溶胀型缓释材料选自瓜尔胶、菜胶、海藻胶、羟丙甲纤维素、羟甲基纤维素或羟乙基纤维素中的一种或多种。
- [0017] 优选地，所述阻滞层厚度大于等于1mm；优选厚度为1~3mm；
- [0018] 优选地，填充剂在阻滞层中所占比例为15~30%，优选20~27%；选用乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙或甘露醇；优选微晶纤维素和乳糖；粘合剂选用羟

丙基纤维素或聚维酮K30水溶液，粘合剂占阻滞层处方量的6%~15%，保障制备过程中恰好的流动性。

[0019] 优选地，所述缓释层的处方中，包含活性成分、缓释材料、填充剂、助流剂、润滑剂；

[0020] 其中缓释材料占处方量的20%~60%，优选最优25~40%；所述缓释材料采用HPMC K15M，HPMC K4M，HPMC K750，HPMC K100M、HPMC K100LV，尤特奇®L100-55，山嵛酸甘油酯，黄原胶中的任一种或两种；进一步优选HPMC K100M和尤特奇®L100-55的组合，或HPMC K4M和尤特奇®L100-55的组合，或HPMC K100M。

[0021] 所述填充剂占缓释层层重35~65%，采用微晶纤维素、乳糖、无水磷酸氢钙、玉米淀粉等一种或多种。经研究本发明发现该参数选择确保处方的可压性和流动性以及压片后足够的孔隙率。

[0022] 上述任一布立西坦双释三层片剂，还具有薄膜包衣，包衣材料选用胃溶型包衣粉，包衣增重为2%~5%，优选3%。

[0023] 上述任一布立西坦双释三层片剂中，在所述速释层的处方或所述缓释层的处方中，原料药含量均不高于20%。经研究本发明发现采用该参数，能确保保障原料药被辅料充分分散，可有效避免压片过程中因API熔点低，受压溶解粘冲。

[0024] 本发明的另一方面，提供上述任一布立西坦双释三层片剂的制备工艺，其特征在于，步骤a、称取速释层处方量所需的原料布立西坦、崩解剂、填充剂，进行混合；加入粘合剂，进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得速释层总混颗粒；

[0025] 步骤b、称取缓释层处方量所需的缓释材料和填充剂，进行混合；以雾化加液方式加入适量纯化水进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得缓释层总混颗粒；

[0026] 步骤c、称取阻滞层处方量所需的缓释材料和填充剂，进行混合；加入粘合剂，进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得阻滞层总混颗粒；

- [0027] 进一步地，步骤a中的总混为取部分速释层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余速释层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得速释层总混颗粒；
- [0028] 进一步地，步骤b中的总混为取部分缓释层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余缓释层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得缓释层总混颗粒；
- [0029] 进一步地，步骤c中的总混为取部分阻滞层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余阻滞层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得阻滞层总混颗粒；
- [0030] 优选地，还包括压片步骤，压片顺序为缓释层、阻滞层、速释层。
- [0031] 与现有技术相比，本发明技术方案具有的优点。
- [0032] 1.结构上，既含速释部分，又含缓释部分，可达到现有布立西坦速释制剂迅速起效的效果，也可达到普通缓释制剂长时间平缓释放的效果，从而减少给药次数，提高患者顺应性，降低血药浓度波动过大引起的不良反应发生率。
- [0033] 与现有布立西坦缓释制剂技术相比，本发明研发了专用的阻滞层处方，配置速释层和缓释层之间，使得本发明中的缓释层相比于普通缓释制剂少一个释放面，该阻滞层能够确保缓释层的释放更平稳、达到零级释放的效果。
- [0034] 2.API分布方面，本发明速释API：缓释API=20%~35%：65%~80%，可避免现有布立西坦速释制剂口服后血药峰浓度过高带来的副作用，也可避免现有布立西坦缓释片技术起效过慢的弊端。
- [0035] 3.速释层和缓释层API含量均不高于20%，确保原料药被辅料充分分散，可有效避免压片过程中因API熔点低，受压溶解粘冲，导致片重一致性或溶出一致性降低。
- [0036] 综上，测试结果显示，本发明提供的片剂都能够在半小时内原料药溶出不低于25%、2小时原料药溶出30~60%、6小时溶出不低于60%、14小时溶出不低于80%，小于100%；投片半小时之后呈零级释放，具有良好的溶出一致性，片重一致性，兼顾快速起效和长时间平缓释放起效，一天一次给药即可实现药物治疗有效性。

附图说明

- [0037] 图1实施例1~7与对比例1~8的片剂结构；
- [0038] 图2实施例1与对比例1布立西坦溶出图；
- [0039] 图3实施例2与对比例2布立西坦溶出图；
- [0040] 图4实施例3与对比例3的布立西坦溶出偏差图；
- [0041] 图5实施例4与对比例5布立西坦溶出图；
- [0042] 图6实施例4与对比例6布立西坦溶出图；
- [0043] 图7实施例5与对比例7布立西坦溶出图。

具体实施方式

- [0044] 以下结合示例性实施方式对本发明的技术方案进行详细说明，但不应该理解为对本发明所请求的保护范围的限制。
- [0045] 实施例1~7.本发明示例性处方
- [0046] 对应实施例1~7的处方见表1~表7，制备方法步骤如下：
- [0047] 1.制备速释层总混颗粒、缓释层总混颗粒、阻滞层总混颗粒
- [0048] a、称取速释层处方量所需的原料布立西坦、崩解剂、填充剂，进行混合；加入粘合剂，进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得速释层总混颗粒。
- [0049] 其中总混为取部分速释层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余速释层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得速释层总混颗粒。
- [0050] b、称取缓释层处方量所需的缓释材料和填充剂，进行混合；以雾化加液方式加入适量纯化水进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得缓释层总混颗粒。其中总混为取部分缓释层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余缓释层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得缓释层总混颗粒。
- [0051] c、称取阻滞层处方量所需的缓释材料和填充剂，进行混合；加入粘合剂，进行湿法制粒，湿整粒后干燥，水分小于4.0%，进行干整粒，进行总混，得阻

滞层总混颗粒。其中，其中总混为取部分阻滞层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余阻滞层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得阻滞层总混颗粒。

[0052] 2.压片

[0053] 三层片压片顺序可为：缓释层>阻滞层>速释层，速释层>阻滞层>缓释层，阻滞层>缓释层>速释层；

[0054] 试验发现，以缓释层>阻滞层>速释层顺序压片所得三层片，一致硬度和体外溶出曲线溶出一致 性好。

[0055] 表1.实施例1处方

片层	原辅料	实施例 1	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	8.18	18
	交联羧甲基纤维素钠	4.55	10
	乳糖	54.55	120
	无水磷酸氢钙	25.00	55
	聚维酮 K30	6.00	13.2
	硬脂酸镁	1.14	2.5
	胶态二氧化硅	0.59	1.3
缓释层	布立西坦	18.67	40
	HPMC K100M	21.00	45
	尤特奇®L100-55	6.07	13
	无水磷酸氢钙	26.13	56
	微晶纤维素 PH101	26.60	57
	胶态二氧化硅	0.47	1
	硬脂酸镁	1.07	2.3
阻滞层	HPMC K4M	44.12	75
	乳糖	22.35	38
	巴西棕榈蜡	24.12	41
	聚维酮 K30	7.35	12.5
	胶态二氧化硅	1.06	1.8
	硬脂酸镁	1.00	1.7
薄膜 包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6

[0056] 表2.实施例2处方

片层	原辅料	实施例 2	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	5.45	12

	交联羧甲基淀粉钠	2.00	4.4
	玉米淀粉	52.27	115
	无水磷酸氢钙	30.91	68
	羟丙基纤维素	7.32	16.1
	富马硬质酸钠	1.36	3
	胶态二氧化硅	0.68	1.5
缓释层	布立西坦	17.04	38
	HPMC K100M	32.29	72
	无水磷酸氢钙	26.77	59.7
	玉米淀粉	22.33	49.8
	胶态二氧化硅	0.54	1.2
	富马硬质酸钠	1.03	2.3
阻滞层	瓜尔胶	47.06	80
	无水磷酸氢钙	20.59	35
	巴西棕榈蜡	23.53	40
	羟丙基纤维素	6.71	11.4
	胶态二氧化硅	1.12	1.9
	富马硬质酸钠	1.00	1.7
薄膜 包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6

[0057] 表3.实施例3处方

片层	原辅料	实施例 3	
		层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	8.18	18
	交联羧甲基淀粉钠	5.00	11
	玉米淀粉	54.41	119.7
	无水磷酸氢钙	25.91	57
	羟丙基纤维素	5.00	11
	富马硬质酸钠	1.00	2.2
	胶态二氧化硅	0.50	1.1
缓释层	布立西坦	19.70	52

	HPMC K4M	22.10	58.35
	尤特奇®L100-55	14.94	39.45
	无水磷酸氢钙	19.09	50.4
	玉米淀粉	22.86	60.35
	胶态二氧化硅	0.44	1.15
	富马硬质酸钠	0.87	2.3
阻滞层	瓜尔胶	42.41	72.1
	无水磷酸氢钙	21.18	36
	巴西棕榈蜡	24.41	41.5
	羟丙基纤维素	10.00	17
	胶态二氧化硅	1.00	1.7
	富马硬质酸钠	1.00	1.7
薄膜 包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6

[0058] 表4.实施例4处方

片层	原辅料	实施例 4	
		层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	12.84	28
	交联羧甲基淀粉钠	6.88	15
	玉米淀粉	46.24	100.8
	无水磷酸氢钙	28.58	62.3
	羟丙基纤维素	3.94	8.6
	富马硬质酸钠	1.01	2.2
	胶态二氧化硅	0.50	1.1
缓释层	布立西坦	16.11	72
	HPMC K100M	20.13	90
	尤特奇®L100-55	6.71	30
	无水磷酸氢钙	25.77	115.2
	玉米淀粉	29.17	130.4
	胶态二氧化硅	1.07	4.8
	富马硬质酸钠	1.03	4.6

阻滞层	HPMC K4M	35.88	61
	无水磷酸氢钙	26.06	44.3
	巴西棕榈蜡	28.24	48
	羟丙基纤维素	8.41	14.3
	胶态二氧化硅	0.71	1.2
	富马硬脂酸钠	0.71	1.2
薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	25.5

[0059] 表5.实施例5处方

片层	原辅料	实施例 5	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	11.31	25
	交联羧甲基淀粉钠	4.52	10
	玉米淀粉	52.49	116
	无水磷酸氢钙	26.24	58
	羟丙基纤维素	3.44	7.6
	富马硬脂酸钠	1.13	2.5
	胶态二氧化硅	0.86	1.9
缓释层	布立西坦	15.81	68
	HPMC K4M	20.70	89.025
	尤特奇®L100-55	16.20	69.675
	无水磷酸氢钙	20.53	88.3
	玉米淀粉	24.74	106.4
	胶态二氧化硅	0.74	3.2
	富马硬脂酸钠	1.26	5.4
阻滞层	HPMC K4M	41.18	70
	无水磷酸氢钙	23.53	40
	山嵛酸甘油酯	26.47	45
	羟丙基纤维素	7.71	13.1
	胶态二氧化硅	0.53	0.9
	富马硬脂酸钠	0.59	1

薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	25.5
------	-------------------------------	--------	------

[0060] 表6.实施例6处方

片层	原辅料	实施例 6	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	11.31	25
	交联羧甲基淀粉钠	4.52	10
	玉米淀粉	39.37	87
	无水磷酸氢钙	39.37	87
	羟丙基纤维素	3.44	7.6
	富马硬质酸钠	1.13	2.5
	胶态二氧化硅	0.86	1.9
缓释层	布立西坦	15.81	68
	HPMC K4M	20.70	89.025
	尤特奇®L100-55	16.20	69.675
	无水磷酸氢钙	20.53	88.3
	玉米淀粉	24.74	106.4
	胶态二氧化硅	0.74	3.2
	富马硬质酸钠	1.26	5.4
阻滞层	HPMC K4M	41.18	70
	无水磷酸氢钙	23.53	40
	山嵛酸甘油酯	26.47	45
	羟丙基纤维素	7.71	13.1
	胶态二氧化硅	0.53	0.9
	富马硬质酸钠	0.59	1
薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	25.5

[0061] 表7.实施例7处方

片层	原辅料	实施例 5	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)

速释层	布立西坦	11.31	25
	交联羧甲基淀粉钠	4.52	10
	玉米淀粉	59.05	130.5
	无水磷酸氢钙	19.68	43.5
	羟丙基纤维素	3.44	7.6
	富马硬脂酸钠	1.13	2.5
	胶态二氧化硅	0.86	1.9
缓释层	布立西坦	15.81	68
	HPMC K4M	20.70	89.025
	尤特奇®L100-55	16.20	69.675
	无水磷酸氢钙	20.53	88.3
	玉米淀粉	24.74	106.4
	胶态二氧化硅	0.74	3.2
	富马硬脂酸钠	1.26	5.4
阻滞层	HPMC K4M	41.18	70
	无水磷酸氢钙	23.53	40
	山萘酸甘油酯	26.47	45
	羟丙基纤维素	7.71	13.1
	胶态二氧化硅	0.53	0.9
	富马硬脂酸钠	0.59	1
薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	25.5

[0062] 二.测试

[0063] 性能测试:

[0064] 各阶段溶出度: 投片后0.5h, 2h, 6h, 14h, 18h的体外溶出度

[0065] 溶出一致性

[0066] 片重一致性

[0067] 体外溶出度, 采用浆法, 加沉降篮, 50rpm,pH6.4磷酸缓冲液。

[0068] 以下根据测试列出在研发中发现的对片剂的理化性质产生显著影响的因素及测试结果: 其中表8~表11列出了验证这些影响因素的对比例处方。

[0069] 对比例1

[0070] 表8.对比例1处方

片层	原辅料	对比例 1	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	8.18	18
	交联羧甲基纤维素钠	4.55	10
	乳糖	54.55	120
	无水磷酸氢钙	25.00	55
	聚维酮 K30	6.00	13.2
	硬脂酸镁	1.14	2.5
	胶态二氧化硅	0.59	1.3
缓释层	布立西坦	18.67	40
	羧甲基纤维素钠	27.06	58
	无水磷酸氢钙	26.13	56
	微晶纤维素 PH101	26.60	57
	胶态二氧化硅	0.47	1
	硬脂酸镁	1.07	2.3
阻滞层	HPMC K4M	44.12	75
	乳糖	22.35	38
	巴西棕榈蜡	24.12	41
	聚维酮 K30	7.35	12.5
	胶态二氧化硅	1.06	1.8
	硬脂酸镁	1.00	1.7
薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6

[0071] 其中，对比例1与实施例1的片剂相比，缓释层中采用的缓释材料为羧甲基纤维素钠。

[0072] 对比例2

[0073] 表9.对比例2处方

片层	原辅料	对比例 2	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)

速释层	布立西坦	2.73	6
	交联羧甲基淀粉钠	2.00	4.4
	玉米淀粉	55.00	121
	无水磷酸氢钙	30.91	68
	羟丙基纤维素	7.32	16.1
	富马硬脂酸钠	1.36	3
	胶态二氧化硅	0.68	1.5
缓释层	布立西坦	19.73	44
	HPMC K100M	39.29	72
	无水磷酸氢钙	26.77	59.7
	玉米淀粉	19.64	43.8
	胶态二氧化硅	0.54	1.2
	富马硬脂酸钠	1.03	2.3
阻滞层	瓜尔胶	47.06	80
	无水磷酸氢钙	20.59	35
	巴西棕榈蜡	23.53	40
	羟丙基纤维素	6.71	11.4
	胶态二氧化硅	1.12	1.9
	富马硬脂酸钠	1.00	1.7
薄膜包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6

[0074] 对比例2与实施例2的片剂相比，速释层原料药与片剂中原料药总量比例为12%，缓释层原料药与片剂中原料药总量比例在88%；

[0075] 对比例3~4

[0076] 表10.对比例3~4处方

片层	原辅料	对比例 3		对比例 4	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)	在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	8.18	18	20.33	25
	交联羧甲基淀粉钠	5.00	11	8.94	11
	玉米淀粉	54.41	119.7	29.02	35.7

	无水磷酸氢钙	25.91	57	30.08	37
	羟丙基纤维素	5.00	11	8.94	11
	富马硬脂酸钠	1.00	2.2	1.79	2.2
	胶态二氧化硅	0.50	1.1	0.89	1.1
缓释层	布立西坦	21.31	52	19.70	52
	HPMC K4M	23.91	58.35	22.10	58.35
	尤特奇®L100-55	16.17	39.45	14.94	39.45
	无水磷酸氢钙	16.56	40.4	19.09	50.4
	玉米淀粉	20.64	50.35	22.86	60.35
	胶态二氧化硅	0.47	1.15	0.44	1.15
	富马硬脂酸钠	0.94	2.3	0.87	2.3
阻滞层	瓜尔胶	42.41	72.1	42.41	72.1
	无水磷酸氢钙	21.18	36	21.18	36
	巴西棕榈蜡	24.41	41.5	24.41	41.5
	羟丙基纤维素	10.00	17	10.00	17
	胶态二氧化硅	1.00	1.7	1.00	1.7
	富马硬脂酸钠	1.00	1.7	1.00	1.7
薄膜 包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	18.6	100.00	18.6

[0077] 其中对比例3与实施例3的片剂相比，缓释层原料药占缓释层处方总量的比例大于20%；对比例4与实施例3的片剂相比，速释层原料药占速释层处方总量的比例大于20%；

[0078] 对比例5~6

[0079] 表11.对比例5~6处方

片层	原辅料	对比例 5		对比例 6	
		在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)	在层处方中的比例%(w/w)	单位处方量(mg/片)
速释层	布立西坦	12.84	28	12.84	28
	交联羧甲基淀粉钠	6.88	15	6.88	15
	玉米淀粉	46.24	100.8	46.24	100.8
	无水磷酸氢钙	28.58	62.3	28.58	62.3
	羟丙基纤维素	3.94	8.6	3.94	8.6

	富马硬脂酸钠	1.01	2.2	1.01	2.2
	胶态二氧化硅	0.50	1.1	0.50	1.1
缓释层	布立西坦	16.11	72	16.11	7
	HPMC K100M	20.13	90	20.13	90
	尤特奇®L100-55	6.71	30	6.71	30
	无水磷酸氢钙	25.77	115.2	25.77	115.2
	玉米淀粉	29.17	130.4	29.17	130.4
	胶态二氧化硅	1.07	4.8	1.07	4.8
	富马硬脂酸钠	1.03	4.6	1.03	4.6
阻滞层	HPMC K4M	54.12	92.00	29.41	50
	无水磷酸氢钙	26.06	44.3	43.12	73.3
	巴西棕榈蜡	10.00	17.00	17.65	30
	羟丙基纤维素	8.41	14.3	8.41	14.3
	胶态二氧化硅	0.71	1.2	0.71	1.2
	富马硬脂酸钠	0.71	1.2	0.71	1.2
薄膜 包衣	Opadry® II 85F38197-CN Yellow	100.00	25.50	100.00	25.5

[0080] 其中，对比例5与实施例4的片剂相比，按重量计，阻滞层蜡质(巴西棕榈蜡)与HPMC比值为0.18；对比例6与实施例4的片剂相比，阻滞层蜡质(巴西棕榈蜡)+HPMC的总量在阻滞层中比例为47.06%。

[0081] 对比例7

[0082] 对比例7与实施例5不同在于，对比例7取实施例5制得的阻滞层总颗粒压制厚度为0.8mm的阻滞层，处方与实施例5一致。

[0083] 对比例8

[0084] 对比例8和实施例5、实施例6、实施例7的不同在于，对比例8速释层的微晶纤维素和乳糖的比为1：4，其余与实施例5、实施例6、实施例7一致。

[0085] 2.1缓释材料的影响

[0086] 对比例1与实施例1中实施例1的区别仅在于缓释材料不同。

[0087] 实施例1与对比例1的布立西坦溶出曲线如图2。

[0088] 溶出特性：如图2所示，换成羧甲基纤维素钠后，各阶段溶出度都有所降低，尤其在第6小时之后对比例1明显低于实施例1，这会导致缓释阶段血药浓度偏低，难以达到药效。

[0089] 实施例1半小时原料药溶出不低于25%、2小时原料药溶出30~65%、6小时溶出不低于65%、14小时溶出不低于80%，且小于100%；且投片半小时之后呈零级释放。

[0090] 2.2 API在缓释层和速释层中的分配比例的影响

[0091] 对比例2与实施例2的区别仅仅在于速释层和缓释层中API比例不同，其它辅料完全一致。对比例2中：速释层原料药与片剂中原料药总量比例为12% (低于20%)，缓释层原料药与片剂中原料药总量比例为88% (高于80%)；

[0092] 实施例2与对比例2的布立西坦溶出曲线如图3。

[0093] 溶出特性：如图3所示，速释层中API降低后，投片2小时之后才达到25%以上，不能起到投药快速起效的作用。

[0094] 而实施例2片剂2半小时原料药溶出度30%、2小时原料药溶出30~60%、6小时溶出不低于65%、14小时溶出不低于80%，小于100%；且投片半小时之后呈零级释放。

[0095] 2.3缓释层中API含量的影响

[0096] 对比例3与实施例3相比差别仅在于：缓释层中API与辅料的比列，对比例3中降低了填充剂含量使得API含量比例从19.7%提高到21.31%，稍微高于20%。

[0097] 随机取实施例3和对比例3各6片片剂，分别进行溶出实验。实施例3的溶出数据如下表12,对比例3溶出数据见表13。

[0098] 表12.实施例3，浆法50rpm，PH6.4，900ml,n=6片，溶出度和溶出偏差

布立西坦溶出度%-时间 点(h)	0.0	0.50	2.00	6.00	14.00	18.00
片 1	0.0	42.2	57.7	74.7	93.0	94.6
片 2	0.0	41.0	58.3	78.3	97.7	98.9
片 3	0.0	40.6	56.3	79.0	98.0	99.8
片 4	0.0	40.5	61.4	81.2	97.2	98.3
片 5	0.0	44.0	61.6	80.1	97.7	99.3
片 6	0.0	41.8	59.9	84.2	101.9	101.7
RSD%	0.0	3.15	3.60	3.95	2.90	2.37

[0099] 表13.对比例3，浆法50rpm，PH6.4，900ml,n=6片，溶出度和溶出偏差

布瓦西坦溶出度%- 时间点(h)	0.0	0.50	2.00	6.00	14.00	18.00
片 1	0.0	44.1	65.4	86.4	103.3	105.5
片 2	0.0	48.4	66.2	90.3	107.4	109.0
片 3	0.0	49.6	71.3	96.7	104.4	104.2
片 4	0.0	48.1	68.2	95.3	104.1	104.8
片 5	0.0	45.8	64.6	88.6	105.1	106.1
片 6	0.0	60.7	81.5	103.5	104.7	106.8
RSD%	0.0	11.85	9.11	6.75	1.32	1.59

[0100] 同时对比两类药片的溶出偏差曲线如图4。

[0101] 如表13所示，对比例3中的药片均达不到本发明中的要求：半小时原料药溶出不低于25%、2小时原料药溶出30~65%、6小时溶出不低于65%、14小时溶出不低于80%，小于100%；且投片半小时之后呈零级释放

[0102] 如图4所示，可以看出，对比例3的溶出偏差RSD较大。

[0103] 可以确定缓释层中API的绝对含量不变，但是填充剂含量降低时，会显著影响药片溶出特性，相应影响血药浓度，即药物有效性、稳定性和安全性。

[0104] 2.4速释层中API含量的影响

[0105] 对比例4与实施例3相比差别仅在于，对比例4中速释层处方中API高于20%。

[0106] 测试显示，片重一致性明显低于实施例3。

[0107] 表14.

布立西坦缓释片溶出三层 片片重差异	连续压 10 片，片重差异对比	
	实施例 3 片重差异%	对比例 4 片重差异%
	0.24	6.80

[0108] 本发明发现，如对比例4与实施例3的配方及表14所示，当速释层中API含量越高，层重越小，片重一致性越差。

[0109] 2.5阻滞层缓释材料构成比例的影响

[0110] 对比例5与实施例4的区别仅在于阻滞层缓释材料中蜡质类与溶胀类缓释材料的比值低于0.5。

[0111] 溶出度数据如图5所示。

[0112] 如图5所示，当阻滞层缓释材料中蜡质类物质与溶胀类缓释材料的比值降低后，影响最明显的是各阶段溶出比例都显著高于实施例4的片剂，会导致前期血药浓度偏高同时药物作用时间缩短。

[0113] 2.6阻滞层缓释材料含量的影响

[0114] 对比例6与实施例4即片剂4的区别仅在于阻滞层缓释材料在阻滞层比值低于60%(实施例4中的比例为64.12%)，即提高了填充剂及其他辅料的比例。

[0115] 溶出度数据如图6所示。

[0116] 如图6所示，当阻滞层缓释材料总比例降低后，各阶段溶出比例都显著高于实施例4的片剂，溶出曲线在3小时后之后即趋于平坦，会导致释药前期血药浓度偏高，而后血药浓度又不能达到有效水平，不能真正兼顾到快速起效+长时间有效，实际上有效时间缩短。

[0117] 2.7阻滞层厚度的影响

[0118] 对比例7中与实施例5区别在于，对比例7阻滞层厚度为0.08mm，实施例5阻滞层厚度为2mm；

[0119] 测试结果如图7所示：

[0120] 如图7所示，阻滞层质量比重降低对片剂溶出特性的影响主要是导致溶出太快，会导致前期血药浓度过高，有效时间缩短。

[0121] 2.8速释层微晶纤维素和乳糖的比值的影响

[0122] 对比例8与实施例5、实施例6、实施例7区别在于速释层的微晶纤维素和乳糖的比值不同，但速释层微晶纤维素与乳糖的总量不变。对比例8微晶纤维素和乳糖的比值为1：4，实施例5微晶纤维素和乳糖的比值为1：2，实施例6微晶纤维素和乳糖的比值为1：1，实施例7微晶纤维素和乳糖的比值为1：3。

[0123] 速释层颗粒的流动性如表15所示：

[0124] 表15.

	实施例 5	实施例 6	实施例 7	对比例 8
休止角°	36.9	36	35.3	44.7
豪斯纳比	1.16	1.13	1.22	1.41

[0125] 粉体堆积斜面与底部水平面所夹锐角叫做休止角。休止角越大，摩擦系数越大，粉体的流动性越差。一般认为休止角小于 40° 时粉体的流动性良好；豪斯纳比是指粉体的振实密度与松装密度之比。豪斯纳比越大，粉体的流动性越差。豪斯纳比大于1.35时，粉体的流动性差。如表15所示，对比例8的速释层颗粒经过粉体检测，休止角为 44.7° ，大于 40° ，豪斯纳比为1.41，大于1.35，粉体流动性差，而实施例5、实施例6、实施例7合格。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种布立西坦双释三层片剂，其特征在于，由速释层、阻滞层和缓释层三层叠加制成；其中
- 阻滞层不含药，且位于中间；速释层及缓释层各自与阻滞层接触的一面的至少60%的区域被所述阻滞层覆盖；
- 且所述阻滞层中的缓释材料含有蜡质类缓释材料；
- 所述原料药选自布立西坦、布立西坦的药学上可接受的配合物、布立西坦的药学上可接受的盐、布立西坦的药学上可接受的溶剂化物和布立西坦的药学上可接受的水合物、左乙拉西坦的其他相关结构衍生物中的一种、两种或更多种；
- 所述片剂具有以下特性：在浆法，50rpm，以及pH1.2、pH4.5、pH6.8或水介质中，投片半小时原料药溶出不低于25%、2小时原料药溶出30~65%、6小时溶出不低于65%、14小时溶出不低于80%但小于100%；且投片半小时之后体外呈零级释放。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述速释层中原料药含量占原料药总量的20~35%或25~30%；所述缓释层原料药含量占原料药总量的65~80%或70~75%。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，在所述速释层的处方中：
- 崩解剂在速释层中的重量比例的2%~7.5%或5%，且崩解剂采用交联羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和低取代羟丙基纤维素中的一种或多种；
- 填充剂在速释层中的重量比例为40~85%，且填充剂采用乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、玉米淀粉中的一种或多种；
- 粘合剂在速释层中的重量比例3~8%，且粘合剂选用羟丙基纤维素或聚维酮K30水溶液。

- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述填充剂采用无水磷酸氢钙与玉米淀粉的组合，或者微晶纤维素与乳糖的组合。
- [权利要求 5] 根据权利要求3所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述微晶纤维素和乳糖的组合中二者重量比例为1:1 ~ 1:3。 细则 26,
16.04.2024
- [权利要求 6] 根据权利要求1所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述蜡质类缓释材料选自山嵛酸甘油酯，巴西棕榈蜡和十六醇中的一种或多种。 细则 26,
16.04.2024
- [权利要求 7] 根据权利要求1所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述阻滞层中的所述缓释材料由蜡质类缓释材料和溶胀型缓释材料组成，其中蜡质类缓释材料与溶胀型缓释材料的重量比例为0.4 ~ 0.8或0.5 ~ 0.7；且二者质量之和在阻滞层处方中所占比例大于等于60%；
其中所述溶胀型缓释材料选自瓜尔胶、菜胶、海藻胶、羟丙甲纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素的一种或多种。
- [权利要求 8] 根据权利要求7所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述阻滞层厚度大于1mm或等于1 ~ 3mm。
- [权利要求 9] 根据权利要求8所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，填充剂在阻滞层中所占比例为15 ~ 30%或20 ~ 27%，所述填充剂选用乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙或甘露醇；
粘合剂占阻滞层处方量的6 ~ 15%，选用羟丙基纤维素或聚维酮K30水溶液。
- [权利要求 10] 根据权利要求1所述的布立西坦双释三层片剂，其特征在于，所述缓释层的处方中，包含活性成分、缓释材料、填充剂、助流剂、润滑剂；
其中所述缓释材料占处方量的20% ~ 60%或25 ~ 40%；

所述缓释材料采用HPMC K15M, HPMC K4M, HPMC K750, HPMC K100M、HPMC K100LV, 尤特奇®L100-55, 山嵛酸甘油酯, 黄原胶中的任一种或两种;

[权利要求 11] 根据权利要求10所述的布立西坦双释三层片剂, 其特征在于, 所述缓释材料采用HPMC K100M和尤特奇®L100-55的组合, 或HPMC K4M和尤特奇®L100-55的组合, 或HPMC K100M;

所述填充剂占缓释层层重的35~65%, 所述填充剂采用微晶纤维素、乳糖、无水磷酸氢钙、玉米淀粉等一种或多种。

[权利要求 12] 根据权利要求1~11任一所述的布立西坦双释三层片剂, 其特征在于, 在所述速释层的处方或所述缓释层的处方中, 原料药含量均不高于20%。

[权利要求 13] 根据权利要求1~11任一所述的布立西坦双释三层片剂, 其特征在于, 还具有薄膜包衣, 包衣材料选用胃溶型包衣粉, 包衣增重为2%~5%或3%。

[权利要求 14] 权利要求1-13任一布立西坦双释三层片剂的制备工艺, 其特征在于, 采用以下步骤:

步骤a、称取速释层处方量所需的原料布立西坦、崩解剂、填充剂, 进行混合; 加入粘合剂, 进行湿法制粒, 湿整粒后干燥, 水分小于4.0%, 进行干整粒, 进行总混, 得速释层总混颗粒;

步骤b、称取缓释层处方量所需的缓释材料和填充剂, 进行混合; 以雾化加液方式加入适量纯化水进行湿法制粒, 湿整粒后干燥, 水分小于4.0%, 进行干整粒, 进行总混, 得缓释层总混颗粒;

步骤c、称取阻滞层处方量所需的缓释材料和填充剂, 进行混合; 加入粘合剂, 进行湿法制粒, 湿整粒后干燥, 水分小于4.0%, 进行干整粒, 进行总混, 得阻滞层总混颗粒。

[权利要求 15] 根据权利要求14所述的制备工艺, 其中

步骤a中的总混为取部分速释层干颗粒与处方量的助流剂混合后, 过筛, 然后与其余速释层干颗粒预混; 取部分预混合物与处方量的

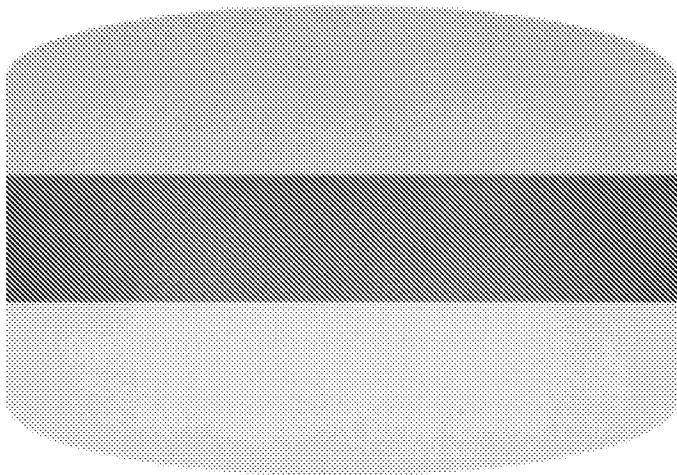
润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得速释层总混颗粒；

步骤b中的总混为取部分缓释层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余缓释层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得缓释层总混颗粒；

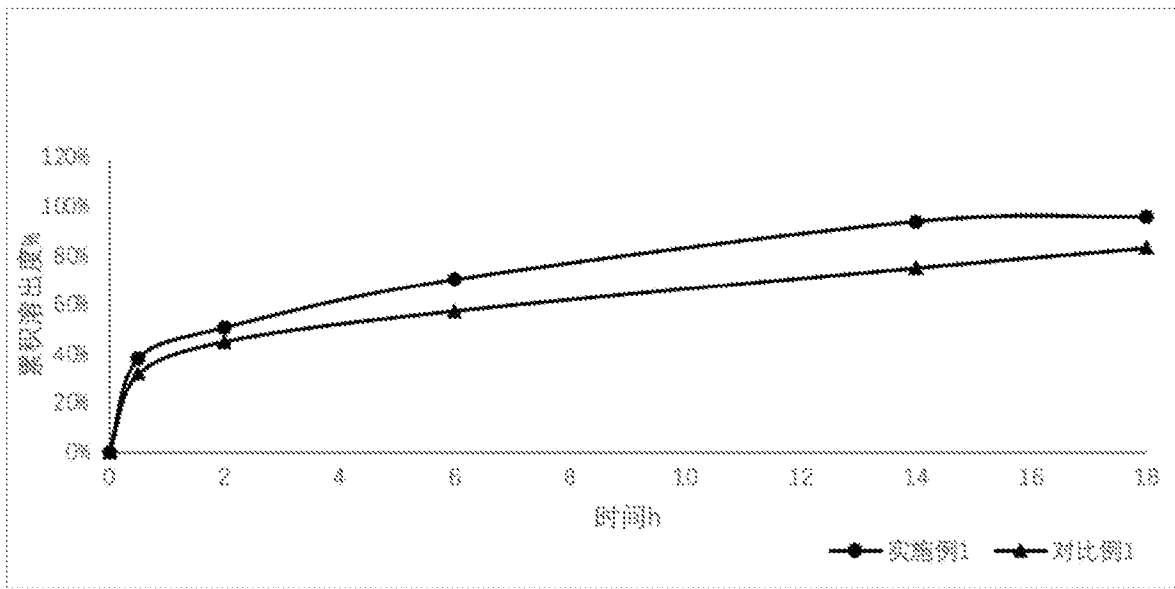
步骤c中的总混为取部分阻滞层干颗粒与处方量的助流剂混合后，过筛，然后与其余阻滞层干颗粒预混；取部分预混合物与处方量的润滑剂混合后，过筛，然后与其余预混合物进行总混，得阻滞层总混颗粒。

[权利要求 16] 根据权利要求14所述的制备工艺，其中，还包括压片步骤，压片顺序为缓释层、阻滞层、速释层。

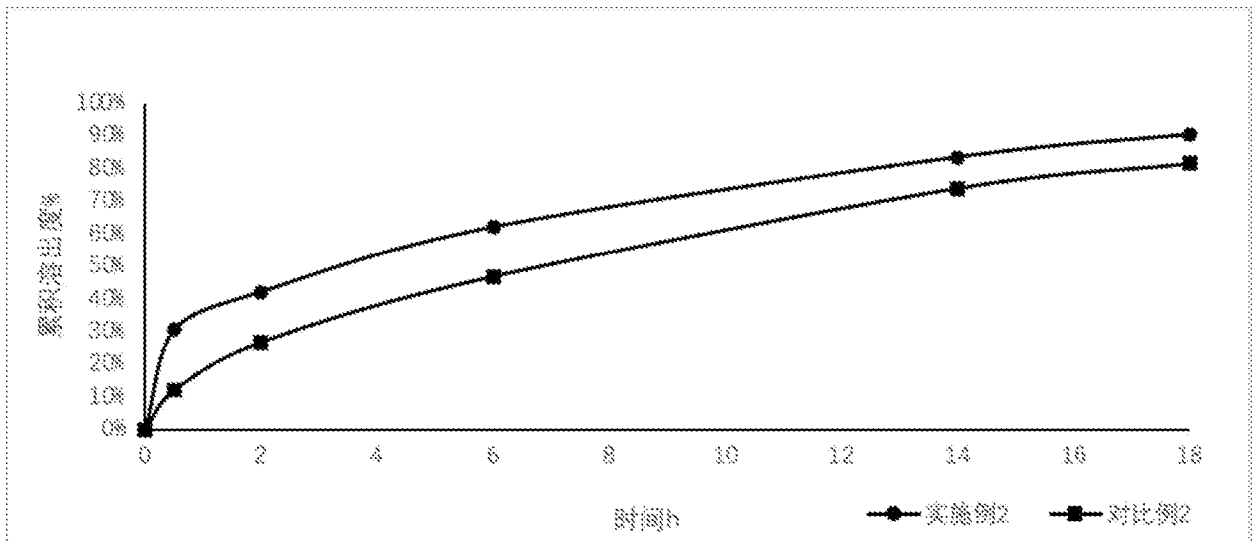
[图 1]



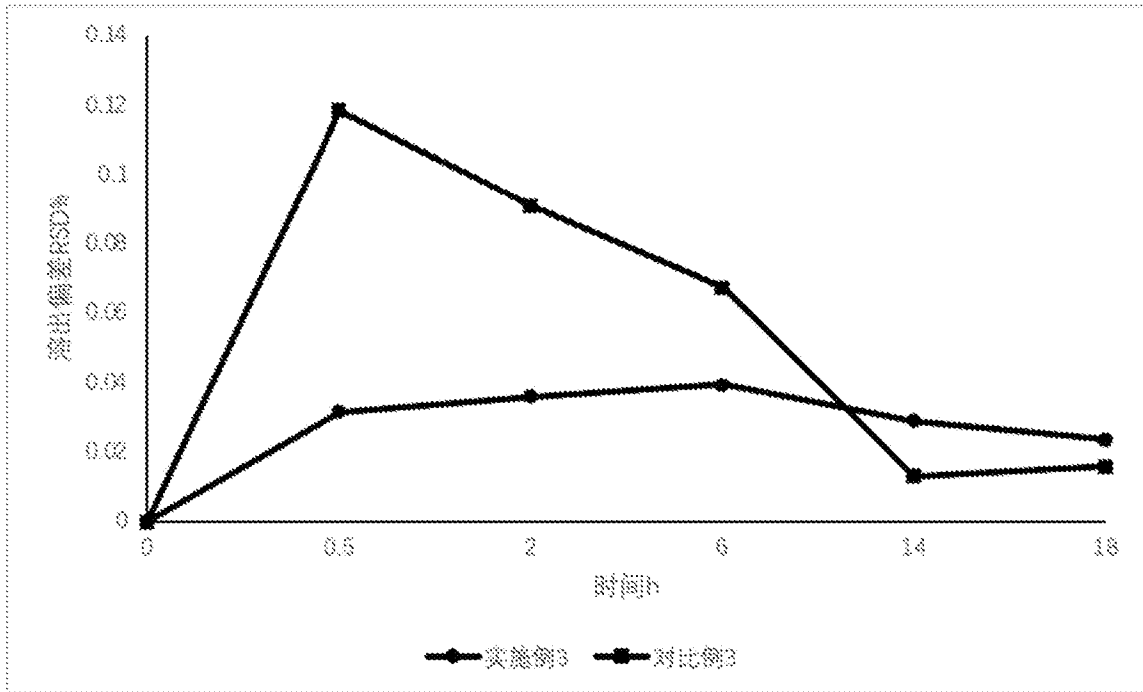
[图 2]



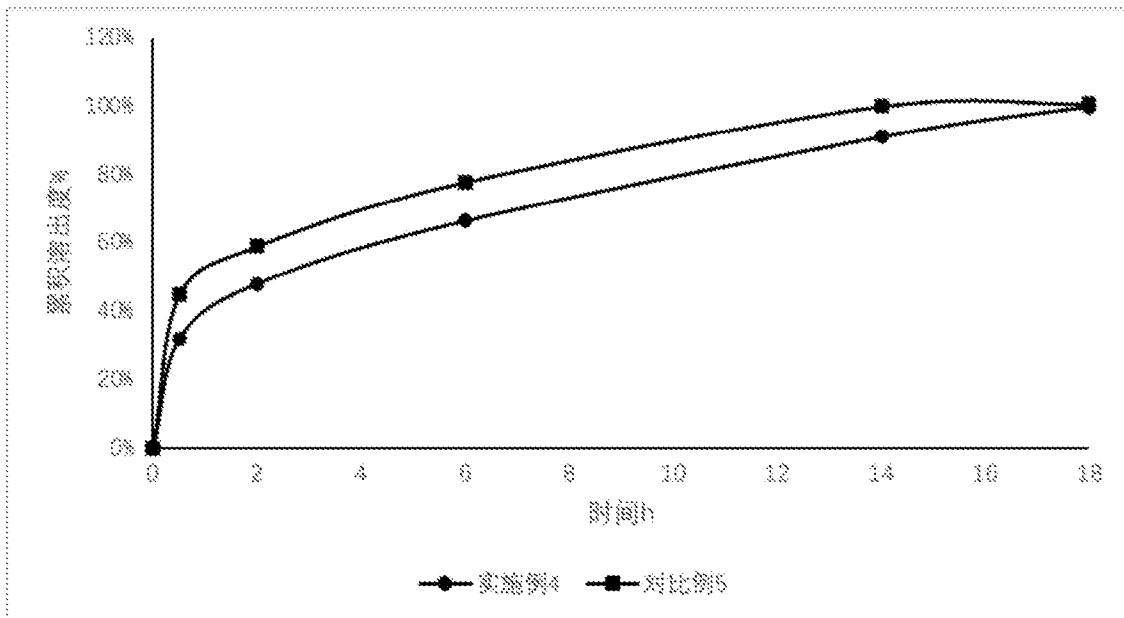
[图 3]



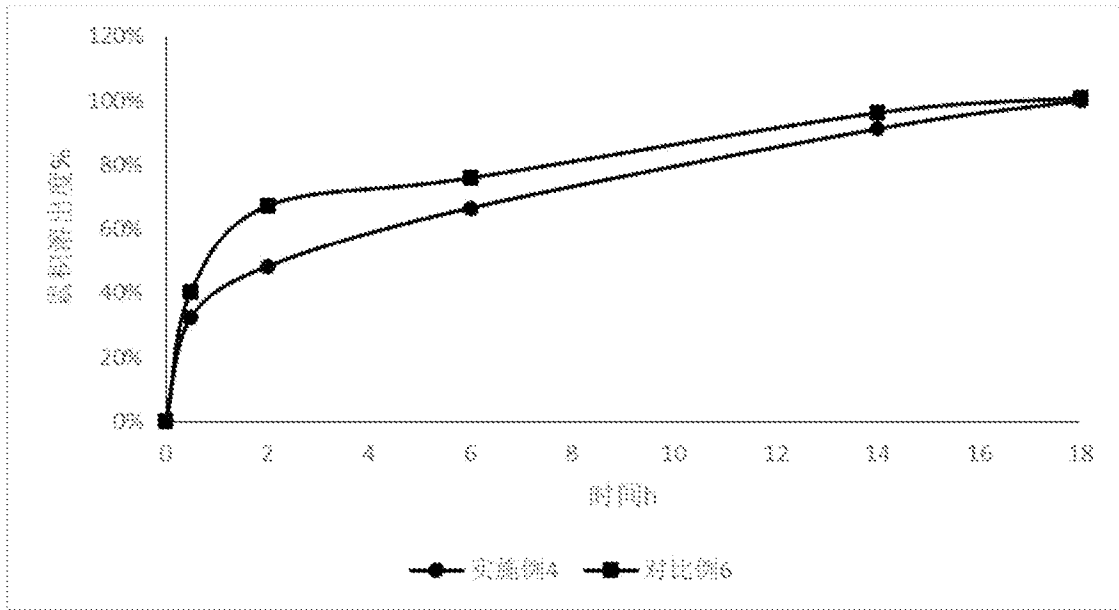
[图 4]



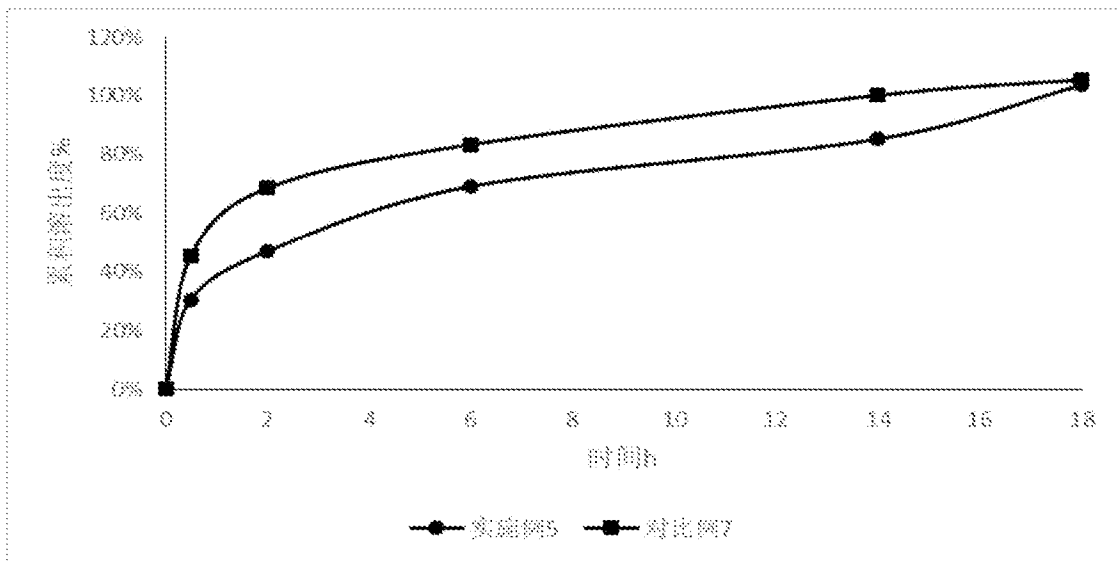
[图 5]



[图 6]



[图 7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/074852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/22(2006.01)i; A61K31/4015(2006.01)i; A61K47/32(2006.01)i; A61K47/38(2006.01)i; A61K47/26(2006.01)i; A61K47/02(2006.01)i; A61K47/04(2006.01)i; A61K47/12(2006.01)i; A61K47/44(2017.01)i; A61K47/36(2006.01)i; A61P25/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX; ENTXTX; VCN; CJFD; DWPI; CNKI; WFNPL; NPTXT; NPABS; Web of Science; STNext; 读秀, DUXIU; 布立西坦, 布瓦西坦, 三层, 速释, 常释, 阻滞, 缓释, 延释, 长释, 控释, 持续释放, brivaracetam, Briviact, Trilayered, immediate release, normal release, retarded, sustained release, extended release, long release, controlled release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 115192572 A (CHENGDU TONGDAO HUIYI BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 18 October 2022 (2022-10-18) description, paragraphs [0010] and [0011]	1-16
A	CN 102961354 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY et al.) 13 March 2013 (2013-03-13) description, and abstract	1-16
A	CN 104188930 A (TAIZHOU OVERSEAS PHARMACEUTICAL LTD.) 10 December 2014 (2014-12-10) description, and abstract	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 06 May 2024	Date of mailing of the international search report 13 May 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/074852

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 115192572 A	18 October 2022	None	
CN 102961354 A	13 March 2013	None	
CN 104188930 A	10 December 2014	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K9/22(2006.01)i; A61K31/4015(2006.01)i; A61K47/32(2006.01)i; A61K47/38(2006.01)i; A61K47/26(2006.01)i; A61K47/02(2006.01)i; A61K47/04(2006.01)i; A61K47/12(2006.01)i; A61K47/44(2017.01)i; A61K47/36(2006.01)i; A61P25/08(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT; ENTXTC; VCN; CJFD; DWPI; CNKI; WFNPL; NPTXT; NPABS; Web of Science; STNext; 读秀; 布立西坦, 布瓦西坦, 三层, 速释, 常释, 阻滞, 缓释, 延释, 长释, 控释, 持续释放, brivaracetam, Briviact, Trilayered, immediate release, normal release, retarded, sustained release, extended release, long release, controlled release</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 115192572 A (成都同道慧宜生物医药科技有限公司) 2022年10月18日 (2022 - 10 - 18) 说明书第[0010]、[0011]段</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102961354 A (中国药科大学等) 2013年3月13日 (2013 - 03 - 13) 说明书摘要</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104188930 A (泰州越洋医药开发有限公司) 2014年12月10日 (2014 - 12 - 10) 说明书摘要</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 115192572 A (成都同道慧宜生物医药科技有限公司) 2022年10月18日 (2022 - 10 - 18) 说明书第[0010]、[0011]段	1-16	A	CN 102961354 A (中国药科大学等) 2013年3月13日 (2013 - 03 - 13) 说明书摘要	1-16	A	CN 104188930 A (泰州越洋医药开发有限公司) 2014年12月10日 (2014 - 12 - 10) 说明书摘要	1-16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 115192572 A (成都同道慧宜生物医药科技有限公司) 2022年10月18日 (2022 - 10 - 18) 说明书第[0010]、[0011]段	1-16												
A	CN 102961354 A (中国药科大学等) 2013年3月13日 (2013 - 03 - 13) 说明书摘要	1-16												
A	CN 104188930 A (泰州越洋医药开发有限公司) 2014年12月10日 (2014 - 12 - 10) 说明书摘要	1-16												
国际检索实际完成的日期	2024年5月6日	国际检索报告邮寄日期	2024年5月13日											
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	齐洁 电话号码 (+86) 0512-88996496											

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/074852

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 115192572 A	2022年10月18日	无	
CN 102961354 A	2013年3月13日	无	
CN 104188930 A	2014年12月10日	无	