

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/55

A61K 9/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98802497.7

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170542C

[22] 申请日 1998.2.12 [21] 申请号 98802497.7

[30] 优先权

[32] 1997.2.14 [33] CH [31] 331/1997

[86] 国际申请 PCT/EP1998/000794 1998.2.12

[87] 国际公布 WO1998/035681 英 1998.8.20

[85] 进入国家阶段日期 1999.8.12

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·施鲁特曼

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 奥卡西平包膜片剂

[57] 摘要

本发明涉及含奥卡西平的制剂，如包膜片剂及生产所述制剂的方法。包膜片剂包括含有治疗有效量的中值粒径为 $4 \sim 12 \mu\text{m}$ 的细碎奥卡西平的片剂核心和亲水性可渗透的外包衣层。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种制剂，含有中值粒径为 $2 \sim 12\mu\text{m}$ ，并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5% 的奥卡西平。

2、权利要求 1 的制剂，含有中值粒径为 $4 \sim 10\mu\text{m}$ 并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5% 的奥卡西平。

3、一种包膜片剂，含有中值粒径为 $2 \sim 12\mu\text{m}$ 并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5% 的奥卡西平。

4、权利要求 3 的包膜片剂，含有中值粒径为 $4 \sim 10\mu\text{m}$ 并且筛上的最大残留量至多为 5% 的奥卡西平。

5、一种包膜片剂，包括

a) 含治疗有效量的奥卡西平和适于生产颗粒的其他赋形剂的片剂核心，所述奥卡西平的中值粒径为 $4 \sim 12\mu\text{m}$ ，并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5%；和

b) 亲水性可渗透的外包衣层。

6、权利要求 5 的包膜片剂，它包括

a) 含治疗有效量的奥卡西平和适于生产干燥颗粒的其他赋形剂的片剂核心，所述奥卡西平的中值粒径为 $6 \sim 8\mu\text{m}$ 并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量为 2%。

7、权利要求 5 或 6 的包膜片剂，包含含有白色颜料、氧化铁颜料和任选其它赋形剂的亲水性可渗透的外包衣层作为组分 b)。

8、一种生产含奥卡西平的包膜片剂的方法，包括将中值粒径为 $2 \sim 12\mu\text{m}$ 并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5% 的奥卡西平和任选的其它赋形剂制成中心核以及用亲水性可渗透的外包衣层包衣所述核。

9、一种生产权利要求 3 的包膜片剂的方法，包括将奥卡西平细磨至中值粒径为 $2 \sim 12\mu\text{m}$ 并且 $40\mu\text{m}$ 筛上的最大残留量至多为 5%；掺入适于制粒的赋形剂；将活性成分制成颗粒；采用常规制片方法将该颗粒压制成片剂核心以及用亲水性可渗透的外包衣层包衣该核心。

10、权利要求 9 的方法，包括将具有 $2 \sim 12\mu\text{m}$ 的中值粒径，并且 $40\mu\text{m}$

筛上的最大残留至多为 5%的奥卡西平与适于制粒的赋形剂混合制成湿颗粒，用常规制片方法将该湿颗粒压制成片剂核心。

奥卡西平包膜片剂

本发明涉及奥卡西平(oxacarbazepine)制剂,尤其是包膜片剂及所述制剂的生产方法。

奥卡西平, 10, 11-二氢-10-氧代-5H-二苯并[b, f]吡庚因-5-甲酰胺, 与[®]Tegretol[(Novartis)卡马西平: 5H-二苯并[b, f]吡庚因-5-甲酰胺)]一样, 是治疗惊厥的首选药物。已知的剂型, 如片剂和液体制剂, 如悬浮液适于确保活性成分在血液中具有均匀的浓度, 在较长的治疗期间内有规律地重复给药的情况下尤其如此。虽然如此, 也总是需要开发新制剂, 以改善例如现有制剂的生物利用度和顺应性等。

EP 0646374 公开了一种带有含颜料的两层包衣(内层和外层)的奥卡西平制剂。外层含氧化铁。该双层包衣片剂避免了制剂在贮存过程中的非均匀变色。

尽管存在奥卡西平的已知剂型, 但仍需要提供改进的制剂。

我们现在发现了易于加工成剂型的奥卡西平制剂, 它们可改善奥卡西平的生物利用度并提高顺应性。

因此, 本发明一方面提供一种含奥卡西平的奥卡西平制剂, 奥卡西平优选是中值粒径为约 2~12 μ m, 优选 4~12 μ m, 更优选 4~10 μ m 并且 40 μ m 筛上的最大残留量至多为 5%, 如 2% 的细颗粒。

本发明的制剂可含有, 如口服给药的药物制剂中常用的可药用赋形剂。

在本发明的优选实施方案中, 制剂可以是包膜片剂的形式, 它包括

a) 含治疗有效量的奥卡西平和适于生产颗粒的其他赋形剂的片剂核心, 所述奥卡西平优选是中值粒径为约 2~12 μ m, 优选 4~12 μ m, 更优选 4~10 μ m 并且 40 μ m 筛上的最大残留量至多为 5%, 如 2% 的细颗粒; 和

b) 亲水性可渗透的外包衣层。

本发明的制剂，如包膜片剂使用细小粒径和粒径分布狭窄的奥卡西平，这样可相对容易地配制成剂型，例如固体口服剂型，如片剂。此外，细小的粒径和粒径分布狭窄还有益于提高奥卡西平的生物利用度。并且制得的制剂也符合所有常规要求，如具有贮存稳定性和色泽稳定性。

仅采用含颜料的单层包衣而无需含颜料的双层包衣可获得色泽稳定性。其优点是使得配制这些剂型的方法相对简单和有效。此外，例如对于给定剂量，如 300mg，包衣中需使用较少量的颜料，如氧化铁(当采用时)。

本发明在另一方面提供一种生产含奥卡西平的包膜片剂的方法，包括将中值粒径为约 2~12 μm ，优选 4~12 μm ，更优选 4~10 μm 并且 40 μm 筛上的最大残留量至多为 5%，如 2% 的奥卡西平和任选的其它赋形剂制成中心核以及用亲水性可渗透的外包衣层包衣所述核的步骤。

本发明优选提供一种生产含奥卡西平的包膜片剂的方法，包括将奥卡西平细磨至中值粒径为约 2~12 μm ，优选 4~12 μm ，更优选 4~10 μm 并且 40 μm 筛上的最大残留量至多为 5%，如 2%；掺入适于制粒的赋形剂；形成奥卡西平颗粒；采用常规制片方法将该颗粒压制成片剂核心以及用亲水性可渗透的外包衣层包衣该核心。

在本发明的范围内，上下文中采用的术语定义如下：

术语“包膜片剂”是指可经口服给药的单剂量固体剂型，它可采用常规制片方法将奥卡西平与常用制片赋形剂压制为片剂核心，随后包衣该核心来生产。片剂核心可采用常规制粒方法，如湿法或干法制粒来生产，任选将颗粒粉碎，随后压片并包衣。制粒的方法如 Voigt, loc. cit., 156~169 页所述。

用于生产颗粒的适宜赋形剂是例如任选具有流动调节特性的粉状填料，如滑石，二氧化硅，如 Syloid® 型 (Grace) 合成非晶形无水硅

酸, 如 SYLOID 244FP; 微晶纤维素, 如 Avicel[®]型 (FMC Corp.), 例如 AVICEL PH101, 102, 105, RC581 或 RC591、Emcocel[®]型 (Mendell Corp.) 或 Elcema[®]型 (Degussa); 碳水化合物, 如糖, 糖醇、淀粉或淀粉衍生物, 例如乳糖、右旋糖、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、土豆淀粉、玉米淀粉、米淀粉、小麦淀粉或支链淀粉; 磷酸三钙, 磷酸氢钙或三硅酸镁; 粘合剂, 如明胶、西黄蓍胶、琼脂、藻酸、纤维素醚, 例如甲基纤维素、羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素, 聚乙二醇或环氧乙烷均聚物, 尤其是聚合度约为 $2.0 \times 10^3 \sim 1.0 \times 10^5$ 和分子量约为 $1.0 \times 10^5 \sim 5.0 \times 10^6$ 的均聚物, 例如已知名称为 Polyox[®] (Union Carbide) 的赋形剂, 聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮 (povidones), 尤其是平均分子量为约 1000 并且聚合度为约 500 ~ 2500 的聚合物, 还有琼脂或明胶; 表面活性剂, 如烷基硫酸盐类阴离子表面活性剂, 如正十二烷基硫酸、正十四烷基硫酸、正十六烷基硫酸或正十八烷基硫酸的钠、钾或镁盐, 或者烷基醚硫酸盐类阴离子表面活性剂, 如正十二烷氧基乙基硫酸、正十四烷氧基乙基硫酸、正十六烷氧基乙基硫酸或正十八烷氧基乙基硫酸的钠、钾或镁盐, 或者链烷磺酸盐类阴离子表面活性剂, 如正十二烷基磺酸、正十四烷基磺酸、正十六烷基磺酸或正十八烷基磺酸的钠、钾或镁盐, 或者脂肪酸多元醇酯类的非离子表面活性剂, 例如单月桂酸、单油酸、单硬脂酸或单棕榈酸的脱水山梨醇酯、三硬脂酸或三油酸的脱水山梨醇酯, 脂肪酸多元醇酯的聚氧乙烯加合物, 例如聚氧乙烯单月桂酸、单油酸、单硬脂酸、单棕榈酸、三硬脂酸或三油酸的脱水山梨醇酯, 聚乙二醇脂肪酸酯, 如聚氧乙基硬脂酸酯、聚乙二醇 400 硬脂酸酯、聚乙二醇 2000 硬脂酸酯, 尤其是 Pluronic[®] (BWC) 或 Synperonic[®] (ICI) 型的氧化乙烯/氧化丙烯嵌段聚合物。

颗粒可采用本领域本身已知的方式生产, 例如使用已知的湿法制粒方法生产“拼合(built-up)”型颗粒或“破碎(broken-down)”型颗粒。

形成拼合型颗粒的方法可连续操作, 包括例如同时用制粒溶液喷

雾制粒物质并干燥，例如在转鼓制粒机、锅式制粒机、圆盘制粒机、流化床中通过喷雾干燥或喷雾固化进行；或者可不连续操作，例如在流化床中、在分批混合机或在喷雾干燥鼓中进行。

优选生产破碎型颗粒的方法，该方法可以不连续进行，其中先用制粒溶液使制粒物质形成湿团块，将该团块粉碎或使其形成所需粒径的颗粒，然后将颗粒干燥。适于制粒步骤的设备是行星式混合机、低或高剪切混合机，包括挤出机和球化机(spheroniser)在内的湿法制粒设备包括，例如 Loedige, Glatt, Diosna, Fielder, Collette, Aeschbach, Alexanderwerk, Ytron, Wyss&Probst, Werner&Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva 和 Gabler 公司的设备。

制粒物质由粉碎的，优选细粉碎的奥卡西平和上述提到的赋形剂，例如粉末填料，如 AVICEL 型微晶纤维素组成。AVICEL PH 102 特别适宜。根据所用的方法，制粒物质可以是预混物形式，或可通过将奥卡西平与一种或多种赋形剂混合或者将赋形剂混入奥卡西平中制得。优选将湿颗粒干燥，例如以所述方式在托盘式干燥器或流化床中进行干燥。

根据另一种方法，片剂核心使用所谓的压缩方法或干法制粒方法生产，其中将活性成分与赋形剂压缩形成相对较大的模制品，例如料块或料带，它们通过研磨粉碎，将粉碎的物质压缩制成片剂核心。

用于压缩方法的适宜赋形剂优选那些适用于常规直接压缩方法的赋形剂，例如干粘合剂，如淀粉，例如土豆、小麦和玉米淀粉，微晶纤维素，例如以 Avicel®, Filtrak®, Heweten®或 Pharmacel®商标市售的产品，高分散性二氧化硅，例如 Aerosil®, 甘露糖醇、乳糖和聚乙二醇，尤其是分子量为 4000~6000 的聚乙二醇、交联聚乙烯吡咯烷酮(Polyplasdone® XL 或 Kollidon® CL)、交联羧甲基纤维素(Acdisol®CMC-XL)、羧甲基纤维素[Nymcel®, 例如 ZSB-10, (Nyma)], 羟丙基甲基纤维素，例如合格的 HPMC603, 羧甲基淀粉[Explotab®(Mendell)或 Primojel®(Scholtens)]、微晶纤维素，

例如 Avicel® PH 102, 磷酸二钙, 例如 Emcompress®或滑石粉。加入少量润滑剂, 如硬脂酸镁也是有益的。

压缩形成片剂核心可在常规制片机, 例如 EK-0 Korsch 偏心制片机或旋转制片机中进行。片剂核心可以是各种形状的, 如圆形、卵形、椭圆形、圆柱形等和各种尺寸的, 这取决于奥卡西平的量。

奥卡西平是已知的。其制造和作为抗惊厥剂的治疗用途记载于德国专利 2011087 中, 该文献结合到本文中以供参考。制备该活性成分的一种工业有益方法记载于欧洲专利申请 0028028 中, 该文献结合到本文中以供参考。提供口服给药的市售剂型, 如含 300mg 和 600mg 活性成分的片剂。这些剂型的商标为®Trileptal (Novartis) 且已引入许多国家, 如丹麦、芬兰、奥地利和比利时。

奥卡西平的中值粒径为约 2~12 μ m, 优选 4~12 μ m, 更优选 4~10 μ m 并且 40 μ m 筛上的最大残量至多为 5%, 如 2%。在优选的方法中, 奥卡西平的中值粒径为约 4~12 μ m, 典型地为 6~8 μ m 并且 40 μ m 筛上的最大残留量至多为 5%, 如 2%。

适于测定中值粒径的是已知的粒径分析方法, 例如用光测量粒径, 例如光散射方法或浊度测量方法, 沉降方法, 例如使用 Andreassen 吸移管的吸移分析法、沉降刻度法、光沉降分析法或离心力场中的沉降法、脉冲法, 例如使用 Coulter 计数器或通过重力或离心力的分级。这些方法尤其记载于 Viogt, loc. cit., 64-79 页。

为生产奥卡西平颗粒, 如具有所需粒径的结晶, 可采用常规的粉碎和解凝集技术, 例如在空气喷射磨或冲击磨、球磨机、振动磨、乳钵磨或针磨中研磨。

亲水性可渗透外包衣层 b) 包含可渗透水和肠液的成膜材料, 它们可溶胀并可溶于或至少在一定程度上溶于这些液体中。

水可渗透的成膜材料是, 例如聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯吡咯烷酮和聚乙酸乙烯酯的共聚物与羟丙基甲基纤维素的亲水性混合物、虫胶与羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯酯或其与聚乙烯吡咯烷酮的共聚物的混合物, 或者水溶性纤维素衍生物, 例如羟丙基甲基纤维素和水不

溶性的乙基纤维素的混合物。

如果需要,可使用与其它额外的赋形剂混合的包衣组合物,这些赋形剂是例如滑石、二氧化硅,例如 Syloid®型(Grace)合成非晶形硅酸,如 SYLOID 244FP 或润湿剂,例如山梨酸酯或增塑剂,例如上述聚乙二醇。

亲水的部分醚化的纤维素衍生物优选作为弹性的成膜材料。

亲水的、部分醚化的纤维素衍生物是例如平均摩尔取代度(MS)高于一但低于三并且平均聚合度约为 100~5000 的纤维素的低级烷基醚。

取代度是每个葡萄糖单元中的羟基被低级烷氧基取代的度量。平均摩尔取代度(MS)是一种平均值,表示聚合物中每个葡萄糖单元中低级烷氧基的数量。

平均聚合度(DP)也是一种平均值,表示纤维素聚合物中葡萄糖单元的平均数量。

纤维素的低级烷基醚是,例如在形成纤维素链的葡萄糖单元的羟甲基(伯羟基)上被取代的纤维素衍生物,如果合适,取代也发生在第二和第三仲羟基上,所述取代基是 C_1-C_4 烷基,尤其是甲基或乙基,或者是取代的 C_1-C_4 烷基,例如 2-羟乙基、3-羟基-正丙基、羧甲基或 2-羧乙基。

适宜的纤维素低级烷基醚优选是在葡萄糖单元的羟甲基(伯羟基)上被所述 C_1-C_4 烷基或取代的 C_1-C_4 烷基取代并且在第二和如果合适第三仲羟基上被甲基或乙基取代的纤维素衍生物。适宜的纤维素低级烷基醚尤其是甲基纤维素、乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素(盐形式,例如钠盐形式)或甲基羧甲基纤维素(也是盐形式,例如钠盐形式)。

优选的纤维素低级烷基醚是乙基纤维素(DP: 约 150~1000, MS: 约 1.2~1.8),例如 Aquacoat®型(FMC Corp.),羟乙基纤维素(DP: 约 120~1200, MS: 约 1.2~2.5)和羟丙基纤维素(DP: 约 200~3000,

MS: 约 1.0 ~ 3.0)。

水可渗透的成膜材料也包括偏苯三酸乙酸纤维素 (CAT) 和甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯的 1:1 或 1:2 共聚物, 例如 EUDRAGIT L 和 S, 例如 EUDRAGIT L 12.5 或 S 1.25。

成膜材料可以如下材料的水分散体形式喷雾, 所述材料是可再分散的邻苯二甲酸乙酸纤维素 - CAP - (Aquateric®:FMC), 聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯 - PVAP - (Coateric®:Colorcon), 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 - HPMCP - (Aquacoat® HP 50 或 HP 55:Shin-Etsu) 或者尤其是被 C₁ - C₄ 烷基部分酯化的丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物。

EUDRAGIT L30D 型的被甲基和/或乙基部分酯化的丙烯酸/甲基丙烯酸的 1:1 共聚物或水分散的 EUDRAGIT L100-55 也是适宜的。

成膜材料可含有其它赋形剂, 例如增塑剂, 如柠檬酸三乙酯 (如 Citroflex®, Pfizer)、甘油三乙酸酯、各种邻苯二甲酸酯, 例如邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯、Myvacet® 型 (Eastman) 的混合的一或二甘油酯, 如 MYVACET 9-40、上述的聚乙二醇, 例如分子量约为 6000 ~ 8000 的聚乙二醇和 Pluronic® (BASF) 或 Synperonic® (ICI) 型的氧化乙烯/氧化丙烯嵌段共聚物; 粉状脱模剂, 如三硅酸镁、淀粉或 SYLOID 型的合成非晶形硅酸, 如 SYLOID 244FP。

亲水性可渗透的外包衣层 b) 含有白色颜料, 例如二氧化钛颜料, 优选与氧化铁颜料混合使用。氧化铁可以是三价或二价铁的氧化物, 优选任选为水合形式的三氧化二铁。当采用氧化铁时, 包衣中的用量取决于特定剂型的大小。氧化铁的用量可优选为每剂型, 如每片 0.1mg ~ 1.6mg, 更优选为 0.3mg ~ 0.9mg。

片剂核心可采用本领域本身已知的方式, 由常规包衣方法用亲水性可渗透的包衣组合物包衣。

例如将包衣组合物以所需量溶于或悬浮于水中。如果需要, 加入赋形剂, 如聚乙二醇。将该溶液或悬浮液与其它赋形剂, 例如滑石或二氧化硅, 例如 SYLOID 244FP 采用已知的方法, 如在流化床 (如采用 Aeromatic, Glatt, Wurster 或 Hüttlin (球包衣机) 系统) 中喷雾

包衣或者在包衣锅中按照已知的 Accela Cota 方法或者采用浸渍包衣法一起喷雾到片剂核心上。

优选采用含有羟丙基甲基纤维素 (HPMC 纤维素) 和颜料的水分散液进行喷雾。

本发明的制剂，如包膜片剂具有有益的抗惊厥作用，可用于单独或辅助治疗中以控制、预防或治疗癫痫发作、羊痫疯、持续癫痫、脑血管疾病、头部损伤和酒精戒除。

奥卡西平的精确剂量和给药的特定制剂取决于多种因素，如所治疗的适应症、所需治疗的时间长短和奥卡西平的释放速率。例如所需的奥卡西平量及其释放速率可通过体外或体内技术，测定血浆中特定活性成分浓度可维持治疗有效的可接受水平的时间长短来决定。

优选的方案包括对于单独治疗，150mg ~ 600mg，如 300mg 每日两次。1200 ~ 2400mg/日的剂量都可耐受。用于辅助治疗的优选方案包括 300mg/日的起始剂量。600 ~ 2400mg/日的剂量可耐受。

下列实施例将说明本发明。

实施例 1

配方

实施例 1	(mg)	(mg)	(mg)
片剂核心			
奥卡西平	150	300	600
Avicel PH 102	32.8	65.6	131.2
纤维素 HPM 603	4.2	8.4	16.8
聚乙烯吡咯烷酮	10	20	40
Aerosil 200	0.8	1.6	3.2
硬脂酸镁	2.2	4.4	8.8
	200	400	800

包衣:

聚乙二醇(PEG) 8000	0.832	1.331	2.162
纤维素 HPM 603	4.595	7.352	11.947
滑石粉	3.327	5.323	8.649
二氧化钛	0.935	1.496	2.431
黄色氧化铁	0.312	0.499	0.81
	10	16	26
总计	210	416	826

将 TRILEPTAL、纤维素 HPM 603(粘合剂)和 AVICEL PH 102(粘合剂、填料、崩解促进赋形剂)在混合机, 优选高速混合机(DIOSNA, LOEDIGE, FIELDER, GLATT 等)中混合。将水作为制粒液体加到该混合物中, 在混合机, 优选高速混合机中捏合, 直至获得适宜的稠度。或者事先可将粘合剂纤维素 HPM 溶于制粒液体, 水中。使用适宜的设备(ALEXANDER Reibschnitzler, QUADRO-COMILL)中制粒该湿颗粒和在流化床(AEROMATIC, GLATT)中干燥。往干燥的颗粒中加入 AVICEL PH 102、AEROSIL 200(流动调节剂)和聚乙烯吡咯烷酮 PXL(崩解剂)并在粉碎机(FREWITT, QUADRO-COMILL, FITZMILL)中粉碎和混合。最后, 加入硬脂酸镁(润滑剂)和混合(STOECKLIN 容器混合器, VRIECO 混合机)。或者, 可将润滑剂直接加到粉碎的物质中。将最终的混合物压制成 TRILEPTAL 片剂(偏心压机, 旋转压机: KILIAN, KORSCH, FETTE, MANESTY)。

用由纤维素 HPM 603(成膜剂)、黄色氧化铁 17268(颜料)、PEG 8000(成膜剂的增塑剂)、滑石粉(抗粘合剂, 遮盖剂)和二氧化钛(遮盖剂)组成的含水制剂在旋转包衣锅(ACCELA-COTA, GLATT, DRIACOATER, DUMOULIN)中包衣该片剂。或者, 可使用流化床或气悬设备进行包衣(AEROMATIC, GLATT, FREUND, HUETTLIN)。

实施例 2

	(mg)	(mg)	(mg)
片剂核心:			
奥卡西平	150.0	300.0	600.0
Avicel PH 102	28.8	57.5	115.0
纤维素 HPM 603	5.0	10.0	20.0
Nymcel ZSB 10	13.8	27.5	55.0
Aerosil 200	1.3	2.5	5.0
硬脂酸镁	2.3	4.5	9.0
总计:	201.0	402.0	804.0
包衣:			
聚乙二醇 (PEG) 8000	0.915	1.497	2.328
纤维素 HPM 603	5.054	8.269	12.865
滑石粉	3.659	5.988	9.314
二氧化钛	1.029	1.684	2.62
黄色氧化铁	0.343	0.561	0.873
	11	18	28
总量	212.0	420.0	832.0

将奥卡西平、纤维素 HPM 603 和 Avicel PH 102 在行星式混合机 (Aeschbach) 中混在一起。在行星式混合机中捏合之前往该混合物中加入乙醇, 然后捏合直至获得所需的稠度。之后按照实施例 1 的方法包衣片剂。

实施例 3

	(mg)	(mg)	(mg)
片剂核心:			
奥卡西平	150	300	600
Avicel PH 102	46	92	184
纤维素 HPM 603	6	12	24
聚乙烯吡咯烷酮	10	20	40
Aerosil 200	0.8	1.6	3.2
硬脂酸镁	2.2	4.4	8.8
总计:	215	430	860
包衣:			
聚乙二醇(PEG) 8000	0.915	1.497	2.328
纤维素 HPM 603	5.054	8.269	12.865
滑石粉	3.659	5.988	9.314
二氧化钛	1.029	1.684	2.62
黄色氧化铁	0.343	0.561	0.873
	11	18	28
总量	226	448	888

按照实施例 1 的方法配制, 得到包衣片剂。