



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1819821 B

(45) 授权公告日 2010. 10. 13

(21) 申请号 03826750. 0

(22) 申请日 2003. 08. 08

(85) PCT申请进入国家阶段日
2006. 01. 05

(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2003/024700 2003. 08. 08

(87) PCT申请的公布数据
W02005/016318 EN 2005. 02. 24

(73) 专利权人 拜奥维尔实验室国际股份有限公
司

地址 巴巴多斯圣迈克尔

(72) 发明人 W·奥贝雷格尔 O·埃拉迪里 F·周
P·麦斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 段晓玲

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 9/32 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6143327 A, 2000. 11. 07, 摘要, 实施例
12.

US 6096341 A, 2000. 08. 01, 全文.

US 6033686 A, 2000. 03. 07, 全文.

CN 1352938 A, 2002. 06. 12, 全文.

审查员 李晓林

权利要求书 4 页 说明书 40 页 附图 14 页

(54) 发明名称

盐酸安非他酮的改良释放片剂

(57) 摘要

一种盐酸安非他酮的改良释放片剂, 它包含
(i) 包含有效量的盐酸安非他酮、粘合剂和润滑
剂的片芯; 和 (ii) 包绕所述片芯的控制释放包
衣; 和 (iii) 包绕所述控制释放包衣的湿气阻
挡层, 其中该改良释放片剂与 Wellbutrin® 或
Zyban®/Wellbutrin® SR 片剂是生物等效的。

1. 一种改良释放片剂,它包含:

(i) 包含有效量的安非他酮的药学上可接受的盐和常规赋形剂的片芯;

(ii) 包绕所述片芯的第一层控制释放包衣,其中所述控制释放包衣含有不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂和水溶性聚合物,而且其中不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例为 3:1:4 至 5:1:3;和

(iii) 包绕所述第一层控制释放包衣的湿气阻挡层,其中所述湿气阻挡层含有肠溶性聚合物、增塑剂和渗透增强剂,其中所述渗透增强剂占湿气阻挡层干重的 20%至 40%重量;

其中该改良释放片剂与Wellbutrin®或Zyban®/Wellbutrin® SR 片剂生物等效,并且显示这样的溶出度分布,即 2 小时后不超过 20%安非他酮量被释放,4 小时后 15%至 45%安非他酮量被释放,8 小时后 40%至 90%安非他酮量被释放和 16 小时后不少于 80%安非他酮量被释放。

2. 权利要求 1 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂在禁食状态下给予需要患者后 3 小时至 8 小时 (T_{max}) 之间提供血浆安非他酮的 C_{max} 。

3. 权利要求 2 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂在禁食状态下给予需要患者后 5 小时 (T_{max}) 时提供血浆安非他酮的 C_{max} 。

4. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述湿气阻挡层不具有通过肠溶衣片剂的 USP 测试定义的肠溶衣的功能,即放置在 0.1N HCl 中放置 1 小时从片芯释放的药物总量不超过 10%,而且在 pH6.8 缓冲液中放置 45 分钟时,药物释放量不少于 75%。

5. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述湿气阻挡层施加至控释包衣片剂导致总重量增加不超过片剂干重的 6%重量。

6. 权利要求 5 的改良释放片剂,其中所述湿气阻挡层施加至控释包衣片剂导致总重量增加不超过片剂干重的 2.5%重量。

7. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中肠溶性聚合物是丙烯酸聚合物。

8. 权利要求 7 的改良释放片剂,其中所述丙烯酸聚合物是 C 型甲基丙烯酸共聚物。

9. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其选自以下片剂:它包含 150mg 的所述安非他酮的药学上可接受的盐,且所述肠溶性聚合物的量占片剂干重的 1%至 3%,且为湿气阻挡层干重的 55%至 70%,或者它包含 300mg 的所述安非他酮的药学上可接受的盐,且所述肠溶性聚合物的量占片剂干重的 1.5%至 3.0%,且为湿气阻挡层干重的 30%至 90%。

10. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述肠溶性聚合物是Eudragit® L30D-55。

11. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,所述片剂显示这样的溶出度分布:

(a) 2 小时后 2%至 18%安非他酮的量被释放,4 小时后 21%至 37%安非他酮的量被释放,8 小时后 60%至 85%安非他酮的量被释放和 16 小时后不少于 93%安非他酮的量被释放,或者

(b) 2 小时后 4%至 8%安非他酮的量被释放,4 小时后 28%至 34%安非他酮的量被释放,8 小时后 68%至 74%安非他酮的量被释放和 16 小时后不少于 96%安非他酮的量被释放,或者

(c) 2 小时后 5% 安非他酮的量被释放, 4 小时后 32% 安非他酮的量被释放, 8 小时后 74% 安非他酮的量被释放和 16 小时后不少于 99% 安非他酮的量被释放。

12. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的改良释放片剂, 其中所述安非他酮的药学上可接受的盐是盐酸安非他酮。

13. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的改良释放片剂, 其中所述安非他酮占片芯的至少 94% 的重量。

14. 权利要求 1-3 中任一项权利要求的改良释放片剂, 其中所述常规赋形剂进一步包括粘合剂和润滑剂。

15. 权利要求 14 的改良释放片剂, 其中所述粘合剂占片芯干重的 1% 至 6% 重量。

16. 权利要求 15 的改良释放片剂, 其中所述粘合剂占片芯干重的 3% 重量。

17. 权利要求 14 的改良释放片剂, 其中所述粘合剂选自改性淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇及其任何组合。

18. 权利要求 14 的改良释放片剂, 其中所述润滑剂占片芯干重的 1% 至 6% 重量。

19. 权利要求 18 的改良释放片剂, 其中所述润滑剂占片芯干重的 3% 重量。

20. 权利要求 14 的改良释放片剂, 其中所述润滑剂选自甘油二十二烷酸酯、硬脂酸、氢化植物油及其任何组合。

21. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物占所述控制释放包衣干重的 35% 至 60% 重量。

22. 权利要求 21 的改良释放片剂, 其中所述不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物占所述控制释放包衣干重的 50% 重量。

23. 权利要求 21 的改良释放片剂, 其中所述不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物占所述控制释放包衣干重的 45% 重量。

24. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物选自纤维素醚、纤维素酯、聚乙烯醇及其任何组合。

25. 权利要求 24 的改良释放片剂, 其中所述纤维素醚选自 PR100 级乙基纤维素、PR20 级乙基纤维素及其任何组合。

26. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述增塑剂占所述控制释放包衣干重的 6% 至 30% 重量。

27. 权利要求 26 的改良释放片剂, 其中所述增塑剂占所述控制释放包衣干重的 12% 重量。

28. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述增塑剂选自多元醇、有机酯及其任何组合。

29. 权利要求 28 的改良释放片剂, 其中所述有机酯为油 / 甘油酯。

30. 权利要求 28 的改良释放片剂, 其中所述多元醇是聚乙二醇 1450。

31. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述水溶性聚合物占所述控制释放包衣干重的 25% 至 50% 重量。

32. 权利要求 31 的改良释放片剂, 其中所述水溶性聚合物占所述控制释放包衣干重的 43% 重量。

33. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂, 其中所述水溶性聚合物选自聚乙烯吡咯

烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素及其任何组合。

34. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例选自:

- (a) 4 : 1 : 3,
- (b) 7 : 2 : 6 至 19 : 5 : 18, 或
- (c) 13 : 4 : 12。

35. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中施加所述控制释放包衣后的重量增加选自:

- (a) 片芯干重的 3%至 30%,
- (b) 片芯干重的 13%至 16%,
- (c) 片芯干重的 8%至 10%,
- (d) 片芯干重的 15%, 或者
- (e) 片芯干重的 9%。

36. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述肠溶性聚合物占湿气阻挡层干重的 30%至 90%重量。

37. 权利要求 36 的改良释放片剂,其中所述肠溶性聚合物占湿气阻挡层干重的 66%重量。

38. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述湿气阻挡层中的增塑剂占湿气阻挡层干重的 1%至 30%重量。

39. 权利要求 38 的改良释放片剂,其中所述湿气阻挡层中的增塑剂占湿气阻挡层干重的 10%重量。

40. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述增塑剂是有机酯和多元醇的组合。

41. 权利要求 40 的改良释放片剂,其中所述增塑剂组合的比例是 1 份有机酯对 2 份多元醇。

42. 权利要求 40 的改良释放片剂,其中所述有机酯是枸橼酸三乙酯及所述多元醇是聚乙二醇 1450。

43. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述渗透增强剂占湿气阻挡层干重的 25%重量。

44. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述渗透增强剂选自二氧化硅、胶体硅、乳糖、聚乙二醇、氯化钠、氧化铝、胶体氧化铝、硅土、微晶纤维素及其任何组合。

45. 权利要求 1-3 中任一项的改良释放片剂,其中所述肠溶性聚合物、增塑剂和渗透增强剂的比例是 13 : 2 : 5。

46. 权利要求 12 的改良释放片剂,它包含:

- (i) 包含有效量的盐酸安非他酮和常规赋形剂的片芯;
- (ii) 包绕所述片芯的控制释放包衣,所述控制释放包衣包含不溶于水的水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂和水溶性聚合物;和

- (iii) 包绕所述控制释放包衣的湿气阻挡层,所述湿气阻挡层包含甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇 1450、枸橼酸三乙酯和二氧化硅,其中所述甲基丙烯酸共聚物占所述湿气阻挡层

干重的 66% 重量,所述聚乙二醇 1450 和枸橼酸三乙酯以 1 份枸橼酸三乙酯对 2 份聚乙二醇 1450 的比例占所述湿气阻挡层干重的 10% 重量,及所述二氧化硅占所述湿气阻挡层干重的 25% 重量,其中所述湿气阻挡层的用量不超过片剂干重的 2.5%,

所述改良释放片剂与 **Wellbutrin®** 或 **Zyban®/Wellbutrin®** SR 片剂生物等效,并且所述改良释放片剂在禁食状态下给予需要患者后 3 小时至 8 小时 ($T_{\max}$) 提供血浆安非他酮的 $C_{\max}$ 。

47. 权利要求 46 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂在禁食状态下给予需要患者后 5 小时 ($T_{\max}$) 提供血浆安非他酮的 $C_{\max}$ 。

48. 权利要求 46 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂与 **Wellbutrin®** 或 **Zyban®/Wellbutrin®** SR 生物等效,并且其中当所述改良释放片剂在禁食状态下给予需要患者 300mg 剂量的所述改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次或 $2 \times 150\text{mg}$ 剂量的所述改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次给药后 5 小时 ($T_{\max}$) 提供血浆 60ng/ml 至 280ng/ml 安非他酮的 $C_{\max}$ 。

49. 权利要求 48 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂与 **Wellbutrin®** 或 **Zyban®/Wellbutrin®** SR 片剂生物等效,并且其选自以下这样的改良释放片剂:当所述改良释放片剂是以 300mg 剂量每天一次或 $2 \times 150\text{mg}$ 剂量每天一次给予盐酸安非他酮片剂后显示安非他酮的 $AUC_{(0-t)}$ 为 800ng. hr/ml 至 2850ng. hr/ml,或者当所述改良释放片剂在禁食状态下给予时,在 300mg 剂量的所述改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次或 $2 \times 150\text{mg}$ 剂量的所述改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次给药后显示安非他酮的 $AUC_{(0-\infty)}$ 为 840ng. hr/ml 至 3000ng. hr/ml。

50. 权利要求 48 的改良释放片剂,其中所述改良释放片剂在以 $2 \times 150\text{mg}$ 剂量每天一次给予或 300mg 剂量每天一次给予有这样的给药需要的患者时不显示食物效应。

盐酸安非他酮的改良释放片剂

[0001] 发明领域

[0002] [0001] 本发明涉及安非他酮的药理学上可接受的盐,优选盐酸安非他酮的改良释放片剂。

[0003] 背景

[0004] [0002] 安非他酮是化学上与三环类、四环类、选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRIs)或其它已知的抗抑郁剂无关的抗抑郁药。虽然从该药物在体内的神经化学物质及行为模式来说其类似于精神兴奋剂,但临床上在处方剂量时其对人没有产生确实的兴奋剂样作用。它的结构接近于类似二乙胺苯酮的结构并与苯乙胺有关。它的化学名为(±)-1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮盐酸盐且其通用名为盐酸安非他酮。市场上可购买到立即释放形式(Wellbutrin®)及持续释放形式(Wellbutrin® SR 和 Zyban®)的盐酸安非他酮。Wellbutrin® SR 和 Zyban® 在化学及药理学上都是相同的。

[0005] [0003] 安非他酮抗抑郁作用的神经化学机制尚未明确。安非他酮不抑制单胺氧化酶。安非他酮影响神经用来相互传递信息的大脑内的化学物质。这些化学信使被称为神经递质。由神经释放的神经递质被释放它们的神经再次吸收以再使用(这称为重吸收)。许多专家认为神经递质之间释放量的失衡导致了抑郁。相信安非他酮是通过抑制神经递质多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的重吸收发挥作用,从而使更多多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素能将信息传递至其它神经。由于安非他酮主要作用于多巴胺,其作用没有 SSRIs(如帕罗西汀(Paxil®)、氟西汀(Prozac®)、舍曲林(Zoloft®))或三环抗抑郁药或 TCAs(如阿米替林(Elavil®)、丙米嗪(Tofranil®)、地昔帕明(Norpramin®))的参与,所以安非他酮是独一无二的。

[0006] [0004] Wellbutrin® 和 Wellbutrin® SR 用于治疗抑郁症。已经批准 Zyban® 可作为患者戒烟的辅助药物。Wellbutrin®, 安非他酮的立即释放制剂,一天三次给药,优选每次给药间隔 6 小时或更久。对于一天需要大于 300mg 安非他酮的患者,每次剂量应不超过 150mg。这需要一天片剂给药至少 4 次而每次剂量之间至少间隔 4 小时。立即释放制剂在约 45 分钟内释放大于 75% 安非他酮进入到溶解介质中,而安非他酮的主要副作用之一是发生癫痫发作,这看起来部分与安非他酮立即释放进入系统中明显相关。因此,应发展持续释放产品以避免发生癫痫发作。持续释放产品是每天两次给药。

[0007] [0005] 通常,在需要多重给药方案的药物治疗中患者的顺应性是个问题,尤其对抑郁患者来说更为棘手。虽然持续释放制剂简化了给药方案并增加了患者顺应性,但还有空间进一步简化给药方案及进一步改善患者对给药方案的坚持。发展被认可的稳定的每天一次的改良释放安非他酮制剂将成为本领域的进步。

[0008] [0006] 在现有技术中已描述了安非他酮的持续释放片剂形式。美国专利号

4,687,660 公开了由片芯及包衣形成的片剂：其中片芯包含与赋形剂及任选渗透增强剂一起的盐酸安非他酮；包衣包含不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物（例如乙酸纤维素），细孔成形剂（例如极细微的乳糖及碳酸钠），和任选所谓的水渗透增强剂（例如聚乙二醇）及再次任选增塑剂。

[0009] [0007] 美国专利号 5,358,970 及 5,427,798 描述了以基质 (matrix) 技术为基础的盐酸安非他酮的持续释放制剂。术语基质是指片剂中药物包埋在赋形剂内形成不崩解的片芯称为基质。药物通过该片芯扩散。由于盐酸安非他酮不稳定，所以上述两个专利中描述的产物需要稳定剂来获得充分的稳定性。该稳定剂是酸性化合物，优选盐酸半胱氨酸。基质系统的主要缺点是它们通常显示第一级释放分布。也就是说，最初位于片剂表面的药物颗粒将溶解并迅速释放药物。此后，离片剂表面越来越远的药物颗粒也溶解并通过在细孔内扩散释放至片剂的外部。因此，随着释放过程的进行将增加药物扩散的距离。通常优选获得 0 级或接近 0 级释放分布而不是第一级释放分布。0 级释放系统在规定的时段以恒定速率释放药物。其主要用于短半衰期的药物以便在较小的剂量下能保持血中活性药物化合物的恒定水平。

[0010] [0008] 据称美国专利号 6,589,553 和国际专利公布号 W002/062299 描述了每天给药一次的胶囊制剂，其中有两组包衣小丸，各自在不同 pH 下释放盐酸安非他酮。一组小丸被包衣以在相当于约 4.8 或更低的 pH 下释放药物。预期这组小丸在上消化道释放药物。另一组小丸被包衣以在 pH 为 7 或以上时释放药物。预期这组小丸在下消化道释放安非他酮。在一个显示的实施例中，安非他酮对 Zyban[®] 的相对生物利用度的 C_{max} 比值仅为 40% 和 AUC_{0-inf} 比值仅为 80%。在另一个显示的实施例中，根据 C_{max} 及 AUC_{0-inf} ，安非他酮对 Zyban[®] 的相对生物利用度仅分别为 48% 及 59%。文献进一步描述了引入第三组无包衣的活性小丸，据说其进一步改良及改善了安非他酮的释放。根据这些文献的图 3 及 4 所示的平均血浆浓度 - 时间分布并没有清楚地显示引入无包衣的活性小丸会产生每天给药一次的生物等效制剂（参考产品为 Zyban[®]）。而且，这两个文献均没有提供任何药物稳定性数据。

[0011] [0009] 美国专利号 6,033,686 描述了无稳定剂且无细孔成形剂的控制释放片剂，包含基本上由盐酸安非他酮、粘合剂及润滑剂组成的片芯；及包含不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂及水溶性聚合物的包衣。得自 '686 专利的产品是每天给药两次的产品。

[0012] [0010] 美国专利号 6,096,341 及 6,143,327 都涉及盐酸安非他酮的延迟释放制剂。'341 专利提供无稳定剂且无细孔成形剂的控制释放片剂，包含基本上由盐酸安非他酮、粘合剂及润滑剂组成的片芯；及基本由不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂及水溶性聚合物组成的包衣。'327 专利提供无稳定剂且无细孔成形剂的控制释放片剂，包含基本上由盐酸安非他酮、粘合剂及润滑剂组成的片芯；及基本上由不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂及水溶性聚合物组成的控制释放包衣和基本上由甲基丙烯酸聚合物及增塑剂组成的第二层包衣。但是 '327 专利中描述的制剂不符合 FDA's 的生物等效指南（见此处实施例 8）。

[0013] [0011] 目前市场上尚无被批准的稳定的每天一次的安非他酮剂型。因此，存在对安非他酮或其药学上可接受的盐的稳定的每天一次的生物等效 (bioequivalent) 制剂的

需要。

[0014] 定义

[0015] [0012] USP 将“改良释放剂型”定义为那些其选择时间过程和 / 或部位的药物释放特征以实现常规剂型不能提供的治疗或便利目的的剂型。延长释放剂型允许减少剂量频率或增加患者顺应性或治疗性能两倍。USP 认为控制释放、延缓释放 (prolonged release) 和持续释放与延长释放等术语可互换。因此, 术语“改良释放”、“控制释放”、“延缓释放”、“延长释放”和“持续释放”在此处互换使用。

[0016] [0013] 术语“安非他酮的药学上可接受的盐”包括患者生理学上可耐受的盐。通常这样的盐用无机酸或碱和 / 或有机酸或碱制备。这样的酸和碱的实例已为本领域普通技术人员所熟知。虽然其它药学上可接受的盐的用途也在本发明范围之内, 但本发明尤其注重盐酸安非他酮的用途。此处用术语“有效量”表示“药学上有效量”。“药学上有效量”是指安非他酮的药学上可接受的盐的量或数量, 当给药于患者时其有效引出适宜的生物效应。应当理解精确的治疗剂量取决于患者的年龄和病症及所治疗疾病的特性, 并将最后取决于主治医师的判断。

[0017] [0014] 此处用的术语“湿气阻挡层”是一种阻止或延迟湿气吸收的屏障。已知盐酸安非他酮高度吸湿, 因此尤其在高湿度条件下相当不稳定并随时间推移容易分解。湿气阻挡层成分的比例和用于控制释放包衣上的湿气阻挡层的量不属于 USP 对肠溶衣的规定和要求的范围之内。优选地, 湿气阻挡层由肠溶性和 / 或丙烯酸聚合物 (优选丙烯酸聚合物)、任选增塑剂和渗透增强剂组成。渗透增强剂是亲水性物质, 在包衣无物理性破裂的情况下允许水进入。湿气阻挡层还可包含其它常规惰性赋形剂, 这可促进此处描述的改良释放制剂的处理。

[0018] [0015] 此处所用“总杂质”指盐酸安非他酮降解作用产生的所有降解产物。“降解产物”包括那些在 USP 第 26 版 281 页列举的那些降解产物及在测定时色谱图上可出现峰的任何其它降解产物。

[0019] [0016] 本发明包含的改良释放片剂对于 Wellbutrin[®] 或 Zyban[®] / Wellbutrin[®] SR 片剂是生物等效的。术语“生物等效的”指在适当设计的研究中, 在相似条件下以相同摩尔剂量给药时在药物作用部位起效的药物等价物或药物代用品 (alternatives) 的活性成分或活性部分的比率和程度没有显著差异。只要比率存在预期的差异 (例如, 在某些延长释放剂型中), 那么如果来自各个产物的活性成分或部分在药物作用部位起效的程度无显著差异就可将某些药物等价物或药物代用品视为生物等效。这只在活性成分或部分在药物作用部位起效的比率的差异是预期中时适用并在提出的标签中反映, 对长期使用达到有效机体药物浓度并不是必需的, 并对药物来说被认为在医学上是无关重要的。

[0020] 发明概述

[0021] [0017] 本发明涉及安非他酮的药学上可接受的盐, 优选盐酸安非他酮的改良释放片剂。现有技术市场上可购买到的 Wellbutrin[®] 或 Zyban[®] / Wellbutrin[®] SR 片剂所不能提供的本发明改良释放片剂的优点是改良释放片剂允许每天给药一次的方案, 与现有技术的市场上可购买到的片剂是生物等效的且不显示食物对其的影响。

[0022] [0018] 根据本发明的一个方面,提供改良释放片剂,它包含 (i) 包含有效量的安非他酮的药学上可接受的盐、粘合剂、润滑剂的片芯;和 (ii) 包绕所述片芯的控制释放包衣;和 (iii) 包绕所述控制释放包衣的湿气阻挡层;和其中改良释放片剂是生物等效的并显示这样的溶出度分布,即约 2 小时后,不超过约 20%,优选约 2%至约 18%,更优选约 4%至约 8%,且最优选约 5%的盐酸安非他酮量被释放,约 4 小时后,约 15%至约 45%,优选约 21%至约 37%,更优选约 28%至约 34%,且最优选约 32%的盐酸安非他酮量被释放,约 8 小时后,约 40%至约 90%,优选约 60%至约 85%,更优选约 68%至约 74%,且最优选约 74%的盐酸安非他酮量被释放,约 16 小时后,不少于约 80%,优选不少于约 93%,更优选不少于约 96%,且最优选不少于约 99%的盐酸安非他酮量被释放。

[0023] [0019] 在一个实施方案中,湿气阻挡层不作为 USP 测试所限定的肠溶衣发挥作用,所述 USP 测试要求肠道分层包衣片剂在放置于 0.1N HCl 中 1 小时药物释放总量不超过 10%,在 pH 为 6.8 的缓冲液中 45 分钟药物释放总量不少于 75%。

[0024] [0020] 在本发明的一个实施方案中,安非他酮的药学上可接受的盐占片芯干重至少约 94%重量。优选地,本发明的改良释放片剂包含从约 50mg 至约 450mg 盐酸安非他酮。最优选地,本发明的片剂包含约 150mg 或 300mg 盐酸安非他酮。

[0025] [0021] 在本发明的另一个实施方案中,粘合剂的量优选占片芯干重的约 1%至约 6%且更优选约 3%重量。粘合剂优选聚乙烯醇。

[0026] [0022] 在本发明的另一个实施方案中,润滑剂优选占片芯干重的约 1%至约 6%且更优选约 3%重量。有助于本发明片剂的润滑剂可选自甘油二十二烷酸酯、硬脂酸、氢化植物油及其任何组合。优选的润滑剂是甘油二十二烷酸酯。

[0027] [0023] 在本发明的另一个实施方案中,控制释放包衣基本上由不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物组成并且占控制释放包衣干重的约 35%至约 60%重量。优选地,不溶于水、水可渗透的薄膜成形聚合物占 150mg 剂量的控制释放包衣干重的约 50%重量及占 300mg 剂量的控制释放包衣干重的约 45%重量。不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物可选自纤维素醚、纤维素酯、聚乙烯醇及其任何组合。优选不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物是乙基纤维素且可选自 PR 100 级乙基纤维素、PR 20 级乙基纤维素及其任何组合。优选不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物是 PR 100 级乙基纤维素。

[0028] [0024] 在本发明的另一个实施方案中,增塑剂占控制释放包衣干重的约 6%至约 30%且更优选约 12%重量。有助于本发明片剂的增塑剂可选自多元醇、有机酯、油/甘油酯及其任何组合。优选增塑剂是聚乙二醇 1450。

[0029] [0025] 在本发明的另一个实施方案中,水溶性聚合物占控制释放包衣干重的约 25%至约 50%重量。优选地,水溶性聚合物占控制释放包衣约 43%重量。水溶性聚合物可选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素及其任何组合。优选水溶性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。

[0030] [0026] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的 150mg 盐酸安非他酮改良释放片剂中不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例可从约 3:1:4 至约 5:1:3,优选比例为 4:1:3。

[0031] [0027] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的 300mg 盐酸安非他酮改良释放片剂中不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例可从约

7 : 2 : 6 至约 19 : 5 : 18, 优选比例为 13 : 4 : 12。

[0032] [0028] 在本发明的另一个实施方案中, 用控制释放包衣将片剂片芯包衣后重量增加可以在片剂片芯干重的约 3% 至约 30% 范围内变化。对本发明的 150mg 剂量改良释放片剂, 重量增加可以在片剂片芯干重的约 13% 至约 16% 范围内变化且优选重量增加为片剂片芯干重的约 15%。对本发明的 300mg 剂量改良释放片剂, 应用控制释放包衣后重量增加可以在片剂片芯干重的约 8% 至约 10% 范围内变化且优选重量增加 9%。

[0033] [0029] 在本发明的另一个实施方案中, 湿气阻挡层包含肠溶性聚合物和 / 或丙烯酸聚合物、增塑剂及渗透增强剂且比例为约 13 : 2 : 5。肠溶性聚合物和 / 或丙烯酸聚合物优选丙烯酸聚合物, 依次优选市场上可购买到的 Eudragit[®] L 30D-55 的甲基丙烯酸共聚物。虽然甲基丙烯酸共聚物的量可占湿气阻挡层干重的约 30% 至约 90% 重量, 但优选甲基丙烯酸共聚物的量占湿气阻挡层干重的约 66%。

[0034] [0030] 在本发明的另一个实施方案中, 增塑剂可选自多元醇、有机酯、油 / 甘油酯及其任何组合。用于湿气阻挡层的优选增塑剂是多元醇和有机酯的组合。在该合中优选的多元醇是聚乙二醇 1450 而优选的有机酯是枸橼酸三乙酯。有机酯与多元醇的比例优选为 1 : 2。优选增塑剂占湿气阻挡层干重的约 1% 至约 30% 且更优选约 10% 重量。

[0035] [0031] 在本发明的另一个实施方案中, 渗透增强剂是亲水性物质且可选自二氧化硅、胶体硅、乳糖、亲水聚合物、氯化钠、氧化铝、胶体氧化铝、硅土、微晶纤维素及其任何组合。渗透增强剂优选二氧化硅且占湿气阻挡层干重的约 20% 至约 40% 且更优选约 25% 重量。

[0036] [0032] 在本发明的另一个实施方案中, 应用湿气阻挡层以使湿气阻挡层应用后重量增加不超过本发明的 150mg 和 300mg 剂量改良释放片剂干重的约 6% 且优选不超过约 2.5%。

[0037] [0033] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明的改良释放片剂提供稳定的盐酸安非他酮制剂, 以便在 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH 贮存约 12 个月后至至少约 95% 且优选至少约 97.5% 且甚至 98.5% 或甚至 99% 盐酸安非他酮保持稳定。

[0038] [0034] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明的改良释放片剂提供稳定的盐酸安非他酮制剂, 以便在 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH 贮存约 18 个月后至至少约 95% 且优选至少约 97.5% 且甚至 98.5% 或甚至 99% 盐酸安非他酮保持稳定。

[0039] [0035] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂是与 Wellbutrin[®] 或 Zyban[®] / Wellbutrin[®] SR 片剂生物等效的且不显示食物的影响。

[0040] [0036] 在本发明的另一个方面, 湿气阻挡层基本上阻止或延迟湿气吸收进入片剂内, 从而增加盐酸安非他酮的稳定性。

[0041] 附图简述

[0042] [0037] 参照以下附图从以下详细的描述中进一步理解本发明, 其中 :

[0043] [0038] 图 1A 说明根据本发明的实施方案 150mg 剂量规格 (strength) 盐酸安非他酮改良释放片剂在 3 种不同释放速率下的溶出度分布。

[0044] [0039] 图 1B 说明根据本发明的实施方案 300mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂在 3 种不同释放速率下的溶出度分布。

[0045] [0040] 图 2A 说明根据本发明的实施方案贮存在 HDPE 瓶中 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下对相对响应因子 (RRF) 校正的 150mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂中总杂质含量的统计学分析 (7ct, 40cc 和 30ct, 100cc)。

[0046] [0041] 图 2B 说明根据本发明的实施方案贮存在 HDPE 瓶中 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下对相对响应因子 (RRF) 校正的 300mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂中总杂质含量的统计学分析 (7ct, 40cc 和 30ct, 100cc)。

[0047] [0042] 图 3A 说明根据本发明的实施方案, 给予 $2 \times 150\text{mg} (\text{q. d.})$ 和 $1 \times 300\text{mg} (\text{q. d.})$ 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后剂量规格等效研究的平均血浆安非他酮浓度。

[0048] [0043] 图 3B 说明根据本发明的实施方案, 给予 $2 \times 150\text{mg} (\text{q. d.})$ 和 $1 \times 300\text{mg} (\text{q. d.})$ 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后剂量规格等效研究的平均血浆羟基安非他酮浓度。

[0049] [0044] 图 3C 说明根据本发明的实施方案, 给予 $2 \times 150\text{mg} (\text{q. d.})$ 和 $1 \times 300\text{mg} (\text{q. d.})$ 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后剂量规格等效研究的平均血浆安非他酮苏氨酸醇 (threoamino alcohol) 浓度。

[0050] [0045] 图 3D 说明根据本发明的实施方案, 给予 $2 \times 150\text{mg} (\text{q. d.})$ 和 $1 \times 300\text{mg} (\text{q. d.})$ 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后剂量规格等效研究的平均血浆安非他酮赤氨酸醇 (erythroamino alcohol) 浓度。

[0051] [0046] 图 4A 说明根据本发明的实施方案将 150mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂单一剂量给药后食物对平均血浆安非他酮浓度的影响。

[0052] [0047] 图 4B 为图 4A 所示的平均血浆安非他酮浓度与现有技术 150mg Zyban[®] 片剂单一剂量给药后的平均血浆安非他酮浓度比较的图。

[0053] [0048] 图 4C 为根据本发明的实施方案单一剂量给予 150mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后的平均血浆羟基安非他酮浓度与现有技术 150mg Zyban[®] 片剂单一剂量给药后的平均血浆羟基安非他酮浓度比较的图。

[0054] [0049] 图 4D 为根据本发明的实施方案单一剂量给予 150mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后的平均血浆安非他酮苏氨酸醇浓度与现有技术 150mg Zyban[®] 片剂单一剂量给药后的平均血浆安非他酮苏氨酸醇浓度比较的图。

[0055] [0050] 图 4E 为根据本发明的实施方案单一剂量给予 150mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂后的平均血浆安非他酮赤氨酸醇浓度与现有技术 150mg Zyban[®] 片剂单一剂量给药后的平均血浆安非他酮赤氨酸醇浓度比较的图。

[0056] [0051] 图 5A 为食物对根据本发明的实施方案每天一次单一剂量给予 300mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂的平均血浆安非他酮浓度的影响的比较图。

[0057] [0052] 图 5B 为食物对根据本发明的实施方案每天一次单一剂量给予 300mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂的平均血浆羟基安非他酮浓度的影响的比较图。

[0058] [0053] 图 5C 为食物对根据本发明的实施方案每天一次单一剂量给予 300mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂的平均血浆安非他酮苏氨酸醇浓度的影响的比较图。

[0059] [0054] 图 5D 为食物对根据本发明的实施方案每天一次单一剂量给予 300mg 剂量规格的改良释放盐酸安非他酮片剂的平均血浆安非他酮赤氨醇浓度的影响的比较图。

[0060] [0055] 图 6A 为说明根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次多个剂量给药至处于禁食状态的患者后的平均稳态血浆安非他酮浓度的图。

[0061] [0056] 图 6B 为图 5A 所示的平均稳态血浆安非他酮浓度与现有技术 Wellbutrin[®] 片剂在禁食状态多次给药后的平均稳态血浆安非他酮浓度的比较图。

[0062] [0057] 图 6C 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次多个剂量给药至处于禁食状态的患者后的平均稳态血浆羟基安非他酮浓度与现有技术 Wellbutrin[®] 片剂在禁食状态多次给药后的平均稳态血浆羟基安非他酮浓度的比较图。

[0063] [0058] 图 6D 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次多个剂量给药至处于禁食状态的患者后的平均稳态血浆安非他酮苏氨醇浓度与现有技术 Wellbutrin[®] 片剂在禁食状态多次给药后的平均稳态血浆安非他酮苏氨醇浓度的比较图。

[0064] [0059] 图 6E 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次多个剂量给药至处于禁食状态的患者后的平均稳态血浆安非他酮赤氨醇浓度与现有技术 Wellbutrin[®] 片剂在禁食状态多次给药后的平均稳态血浆安非他酮赤氨醇浓度的比较图。

[0065] [0060] 图 7A 为说明在禁食状态下根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂每天一次多个剂量给药后的平均稳态血浆安非他酮浓度的图。

[0066] [0061] 图 7B 为图 7A 所示的平均稳态血浆安非他酮浓度与现有技术 150mg (b. i. d.) Zyban[®] 片剂在禁食状态下多次给药后的平均稳态血浆安非他酮浓度的比较图。

[0067] [0062] 图 7C 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂在禁食状态下每天一次多个剂量给药后的平均稳态血浆羟基安非他酮浓度与现有技术 150mg (b. i. d.) Zyban[®] 片剂在禁食状态下多次给药后的平均稳态血浆羟基安非他酮浓度的比较图。

[0068] [0063] 图 7D 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂在禁食状态下每天一次多个剂量给药后的平均稳态血浆安非他酮苏氨醇浓度与现有技术 150mg (b. i. d.) Zyban[®] 片剂在禁食状态下多次给药后的平均稳态血浆安非他酮苏氨醇浓度的比较图。

[0069] [0064] 图 7E 为根据本发明的实施方案将 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂在禁食状态下每天一次多个剂量给药后的平均稳态血浆安非他酮赤氨醇浓度与现有技术 150mg (b. i. d.) Zyban[®] 片剂在禁食状态下多次给药后的平均稳态血浆安非他酮赤氨醇浓度的比较图。

[0070] 发明详述

[0071] [0065] 此处描述的本发明涉及具有含安非他酮的药学上可接受的盐和常规赋形剂的片芯、所述片芯由控制释放包衣（控制安非他酮的药学上可接受的盐的释放）包绕及包绕在控制释放包衣外的湿气阻挡层的改良释放片剂。本发明的改良释放片剂是生物等效的。

[0072] [0066] 1. 片芯

[0073] [0067] 改良释放片剂的片芯包含有效量的安非他酮的药学上可接受的盐、粘合剂和润滑剂并且可包含其它常规惰性赋形剂。活性药物的量可占片剂干重的约 50% 至约 90% 重量，且优选占片剂干重的约 70% 至约 90% 重量。安非他酮的药学上可接受的盐优选是盐酸安非他酮。片剂包含盐酸安非他酮的量可从约 50mg 至约 450mg 范围内变化。优选地，片剂包含 150mg 或 300mg 盐酸安非他酮。对于 150mg 剂量片剂，盐酸安非他酮占片剂干重的约 78% 重量。对于 300mg 剂量，盐酸安非他酮的量占片剂干重约 83% 重量。对于本发明的 150mg 和 300mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂，盐酸安非他酮的量都占各自剂量干燥片芯的约 94% 重量。

[0074] [0068] 将粘合剂（有时也称为粘附剂）加入药物-填充混合物中以保证使具有需要的机械强度的粒料和片剂成形。粘合剂可以不同方式加入制剂中：(1) 作为干粉，在湿气凝聚作用前与其它成分混合，(2) 作为溶液，在湿气凝聚作用时作为凝聚液体使用，并可视为溶液粘合剂，和 (3) 作为干粉，在压紧前与其它成分混合。在这种形式中，粘合剂被视为干燥粘合剂。通常认为溶液粘合剂最有效，并因此是粘合剂掺入粒料中的最常见方式。用于此处的粘合剂是溶液粘合剂的形式。有助于片芯的粘合剂的非限制性实例包括水溶性聚合物例如改性淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素衍生物（例如羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和羟丙基纤维素 (HPC)）和聚乙烯醇。粘合剂的量可占片剂干重的约 0.5% 至约 15% 重量，优选占片剂干重的约 1% 至约 6% 重量，且最优选占片剂干重的约 3% 重量。对于 150mg 和 300mg 剂量片剂，粘合剂的量均优选占各自片芯干重的约 1% 至约 6% 重量且更优选占各自片芯干重的约 3% 重量。优选粘合剂是聚乙烯醇。

[0075] [0069] 将润滑剂加入药用制剂中以保证在固体和模具壁间产生低摩擦力下进行片剂的成形和脱出。压片时的高摩擦力可导致一系列问题，包括不充分的压片质量（成帽现象或甚至片剂脱出时分裂，和片剂边缘上垂直刮痕）和甚至可能终止生产。因此，在几乎所有片剂制剂包括此处描述的盐酸安非他酮片剂制剂中都加入润滑剂。有助于片芯的润滑剂的非限制性实例包括甘油二十二烷酸酯、硬脂酸、氢化植物油（例如氢化棉子油 (Stereotex[®])、氢化豆油 (Stereotex[®] HM) 和氢化豆油 & 蓖麻蜡 (Stereotex[®] K)、硬脂醇、亮氨酸和聚乙二醇 (MW4000 及更高)。润滑剂优选甘油二十二烷酸酯。润滑剂的量可占片剂干重的约 1% 至约 5% 重量，优选占片剂干重的约 2% 至约 3% 重量，且最优选占片剂干重的约 2.5% 重量。对于本发明的 150mg 和 300mg 剂量改良释放片剂，润滑剂在两种剂量中都占片剂干重约 2.5% 重量且优选占片芯干重的约 1% 至约 6% 重量且更优选占片芯干重的约 3% 重量。

[0076] [0070] 在此阶段，片芯制剂是导致在 1 小时内盐酸安非他酮 100% 溶出的立即释放制剂（数据未显示）。理想地片芯只包含有效药用量的安非他酮的药学上可接受的盐、粘合剂（优选聚乙烯醇）和润滑剂（优选甘油二十二烷酸酯）。但是，在必要时，可将符合本发明目的的附加的惰性赋形剂加入片芯制剂中。可加入附加的惰性赋形剂以促进此处描述

的盐酸安非他酮最终的改良释放剂型的制备和 / 或改善患者对该剂型的接受性。附加的惰性赋形剂已为本领域技术人员熟知并可见于相关文献,例如药用赋形剂手册中。这样的赋形剂的非限制性实例包括喷雾干燥乳糖、山梨醇、甘露醇及任何纤维素衍生物。

[0077] [0071] 优选压缩粒料以形成此处描述的通过湿制粒法制备的本发明改良释放片剂的片芯。基本上,湿法制粒包括常规在液体(溶液粘合剂)存在下搅拌粉末(活性药物)然后干燥。为形成最后被压缩进片剂片芯中的粒料,优选溶液粘合剂首先将盐酸安非他酮在制粒机中制粒,优选但并非必需流动床制粒机例如由 Glatt(德国)或 Aeromatic(瑞士)制造的流动床制粒机。粘合剂(优选聚乙烯醇)首先溶解或分散在合适的溶剂(优选水)中。然后溶液粘合剂从顶端喷在制粒机(优选流动床制粒机)内的药物上。或者,也可在常规或高度剪切混合器中进行制粒。如有必要,可在制粒步骤前将附加的惰性赋形剂例如填充剂与盐酸安非他酮混合。

[0078] [0072] 接着干燥形成的粒料,然后在粒料与润滑剂掺和之前过筛。优选地,干燥的粒料通过 1.4mm 目筛过筛。然后将过筛的粒料与润滑剂掺和,且如有必要,与可改善本发明的改良释放片剂加工方法的任何其它附加的惰性赋形剂掺和。粒料与润滑剂(且如有必要,与任何附加的惰性赋形剂,例如助流剂)的掺和,可在 V- 掺和器或任何其它合适的掺和装置中进行。助流剂改善粉末的流动性。在高速的片剂生产和直接压紧时这尤其重要。但是,由于对充分流动的要求很高,所以通常也在压片前将助流剂加入粒料中。接着将掺和的粒料压进成片剂中并在下文称为片剂片芯。可通过使用本领域技术人员熟知的标准技术和设备获得片剂片芯。理想地,但非必须,用适合于合适冲头的旋转压片机(也称为多点压片机)获得片剂片芯。

[0079] [0073] 2. 片剂包衣

[0080] [0074] 片剂片芯在 2 个阶段包衣。控制释放包衣直接用于片剂片芯表面且发挥作用以控制安非他酮的药理学上可接受的盐的释放。湿气阻挡层直接用于控制释放包衣表面以阻止或延迟吸湿。

[0081] [0075] 2.1 控制释放包衣

[0082] [0076] 控制释放包衣是包含不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物、增塑剂和水溶性聚合物的半渗透包衣。

[0083] [0077] 有助于控制释放包衣的不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的非限制性实例包括纤维素醚、纤维素酯和聚乙烯醇。优选不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物是乙基纤维素,且可选自 PR100 级乙基纤维素、PR20 级乙基纤维素及其任何组合。PR100 级乙基纤维素是优选的不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物。不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量可占片剂干重的约 1% 至约 8% 重量且优选占片剂干重的约 2% 至约 6% 重量。对于本发明的 150mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量可占片剂干重的约 3% 至约 6% 重量。优选地,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量占片剂干重约 6.3% 重量。从控制释放包衣本身来看,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量可占控制释放包衣干重的约 35% 至约 60% 重量。优选地,不溶于水的、水可渗透的聚合物的量占控制释放包衣干重约 50% 重量。对于本发明的 300mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量可占片剂干重的约 2% 至约 5% 重量。优选地,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物的量占片剂干

重约 3.6%重量。从控制释放包衣本身来看,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物占控制释放包衣干重的约 45%重量。

[0084] [0078] 通常将增塑剂加入薄膜包衣制剂中以改良聚合物的物理特性使其更有用。增塑剂的量及选择影响片剂的硬度并且甚至可能影响其溶出度或崩解特征,以及其物理和化学稳定性。增塑剂的一个重要特性是它们使包衣有弹性且易弯曲从而减小包衣脆性的能力。有助于此处描述的控制释放包衣的增塑剂的非限制性实例包括多元醇(例如不同分子量的聚乙二醇)、有机酯(例如邻苯二甲酸二乙酯或枸橼酸三乙酯)和油/甘油酯(例如分馏椰子油或蓖麻油)。控制释放包衣的增塑剂的量可占片剂干重的约 0.5%至约 2%重量。优选增塑剂是聚乙二醇 1450。对于本发明的 150mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,控制释放包衣中增塑剂的量可占片剂干重的约 1%至约 1.5%重量。优选地,增塑剂的量占片剂干重约 1.5%重量。对于本发明的 300mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,增塑剂的量可占片剂干重的约 0.5%至约 2%重量。对于 150mg 和 300mg 剂型,增塑剂优选占控制释放包衣干重的约 6%至约 30%重量且更优选占控制释放包衣干重约 12%重量。

[0085] [0079] 有助于控制释放包衣的水溶性聚合物的非限制性实例包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。优选水溶性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮,其量可占片剂干重的约 1.5%至约 6%重量。从控制释放包衣本身来看,水溶性聚合物的量可占控制释放包衣干重的约 25%至约 55%重量。对于本发明的 150mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,水溶性聚合物的量可占片剂干重的约 3%至约 5%重量或占控制释放包衣干重的约 25%至约 50%重量。对于本发明的 300mg 剂量盐酸安非他酮改良释放片剂,水溶性聚合物的量可占片剂干重的约 2%至约 5%重量或占控制释放包衣干重约 43%重量。

[0086] [0080] 此处描述的本发明的 150mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂中不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例可从约 3:1:4 至约 5:1:3 范围内变化。优选比例是约 4:1:3。对于此处描述的本发明的 300mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例可从约 7:2:6 至约 19:5:18 范围内变化。优选比例是约 13:4:12。

[0087] [0081] 通常,如下制备和应用控制释放包衣。使不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物(优选乙基纤维素)和增塑剂(优选聚乙二醇 1450)溶解在有机溶剂(例如乙醇和异丙醇的混合液)中。再加入增塑剂(优选聚乙烯吡咯烷酮)直至获得均匀的混合物。然后用片剂包衣器、流动床装置或任何其它本领域已知的合适的包衣装置将生成的控制释放包衣溶液喷洒在片剂片芯上,直至达到需要的重量增加。接着干燥包衣有控制释放包衣的片剂片芯,随后应用湿气阻挡层。

[0088] [0082] 本领域技术人员应理解,控制渗透性可控制盐酸安非他酮的释放和/或用于片剂片芯的包衣量。可通过改变不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物:增塑剂:水溶性聚合物的比例和/或用于片剂片芯的包衣量改变控制释放包衣的渗透性。通常用更大量不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物获得更加延长的释放。将其它赋形剂加入片剂片芯中也可改变控制释放包衣的渗透性。例如,如果需要片剂片芯进一步包含发泡剂,应当增加控制释放包衣中增塑剂的量以便包衣更圆滑,因为发泡剂施加在不够圆滑的包衣上的压力将使包衣破裂。而且,还可根据是否需要更快或更慢的溶出度和/或释放分布来改变不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物和水溶性聚合物的比例。

[0089] [0083] 根据溶出度或体内释放分布的需要,用控制释放包衣将片剂片芯包衣后的重量增加可占片剂片芯干重的约 3%至约 30%。对于本发明的 150mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,重量增加可占片剂片芯干重的约 13%至约 16%。优选地,重量增加占片剂片芯干重的约 15%。对于本发明的 300mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,重量增加可占片剂片芯干重的约 8%至约 10%。优选地,重量增加占片剂片芯干重约 9%。

[0090] [0084] 2.2 湿气阻挡层

[0091] [0085] 湿气阻挡层直接用于控制释放包衣上且包含肠溶性聚合物和 / 或丙烯酸聚合物、渗透增强剂和任选的增塑剂。

[0092] [0086] 肠溶性聚合物优选丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物优选 C 型甲基丙烯酸共聚物 [聚 (甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1 : 1], 市场上可购买的商品名称为 Eudragit[®]

(例如 Eudragit L 30 D-55)。甲基丙烯酸共聚物的量可占片剂干重的约 1%至约 3%且占湿气阻挡层干重的约 55%至约 70%。对于本发明的 150mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,甲基丙烯酸共聚物可占片剂干重的约 2%至约 3%。优选地,甲基丙烯酸共聚物的量占片剂干重的约 2.5%。从湿气阻挡层本身来看,甲基丙烯酸共聚物的量优选占湿气阻挡层干重的约 30%至约 90%重量且更优选占湿气阻挡层干重的约 66%。对于本发明的 300mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,甲基丙烯酸共聚物的量可占片剂干重的约 1.5%至约 3%。优选地,甲基丙烯酸共聚物的量占片剂干重约 2%重量。从包衣本身来看,甲基丙烯酸共聚物优选占本发明的 300mg 剂量改良释放片剂的湿气阻挡层干重的约 30%至约 90%且更优选占湿气阻挡层干重的约 66%。

[0093] [0087] 本领域已知甲基丙烯酸共聚物容易变脆,所以需要增塑剂。有助于此处描述的控制释放包衣的增塑剂的非限制性实例包括多元醇 (例如不同分子量的聚乙二醇)、有机酯 (例如邻苯二甲酸二乙酯或枸橼酸三乙酯) 和油 / 甘油酯 (例如分馏椰子油或蓖麻油)。优选增塑剂包含枸橼酸三乙酯和聚乙二醇 1450 的组合。枸橼酸三乙酯与聚乙二醇 1450 的比例为约 1 : 2。增塑剂的量可占片剂干重的约 0.2%至约 0.5%且优选从约 0.2%至约 0.4%。增塑剂占 150mg 片剂干重约 0.35%和占 300mg 片剂干重的约 0.2%至约 0.4%。从湿气阻挡层本身来看,对于本发明的 150mg 和 300mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,增塑剂都优选占湿气阻挡层干重的约 1%至约 30%重量且更优选占湿气阻挡层干重约 10%。本领域众所周知根据预期的主要功能,将用于片剂的赋形剂分成不同类型。但是,一种赋形剂可经一系列途径影响药物或片剂的整体特性,所以用于片剂制剂的许多物质可被描述为多功能的。因此,用于湿气阻挡层的增塑剂组合中的聚乙二醇 1450 不仅增加湿气阻挡层的亲水性,而且还用作助流剂。

[0094] [0088] 除聚乙二醇 1450 之外,渗透增强剂也用作助流剂并且也增加湿气阻挡层的亲水性。渗透增强剂是亲水性物质且可选自二氧化硅、胶体硅、乳糖、亲水聚合物、氯化钠、氧化铝、胶体氧化铝、硅土、微晶纤维素及其任何组合。二氧化硅是优选的渗透增强剂。渗透增强剂的量可占片剂干重的约 0.5%至约 1%重量且占湿气阻挡层干重约 25%重量。对于本发明的 150mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,渗透增强剂的量占片剂干重约 0.9%且占湿气阻挡层干重的约 20%至约 40%且优选约 25%重量。对于本发明的 300mg 剂量改良释放盐酸安非他酮片剂,渗透增强剂的量可占片剂干重的约 0.5%至约 1%重量且优选占湿气阻挡层干重的约 20%至约 40%且优选约 25%重量。

[0095] [0089] 甲基丙烯酸共聚物：增塑剂：渗透增强剂的比例优选约 13 : 2 : 5。

[0096] [0090] 通常，如下制备和应用湿气阻挡层。首先将增塑剂（优选聚乙二醇 1450 和枸橼酸三乙酯的组合）加入水中且混合均匀。然后过筛甲基丙烯酸共聚物（优选 Eudragit® L 30 D-55）且加入增塑剂混合物中且混合均匀。在单独的容器中使渗透增强剂（优选二氧化硅）溶于水中直至获得均匀的混合物。然后将增塑剂和甲基丙烯酸共聚物的混合物与渗透增强剂溶液合并且混合均匀。然后将生成的湿气阻挡层溶液用片剂包衣器、流动床装置或任何其它本领域已知的合适的包衣装置喷洒于包衣着控制释放包衣的片剂片芯上直至达到需要的重量增加。接着干燥湿气阻挡层包衣的片剂，然后包装。

[0097] [0091] 湿气阻挡层用于控制释放包衣的片剂片芯，以使重量增加占本发明的 150mg 和 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂的片剂干重不超过约 6% 且优选不超过约 2.5%。所用湿气阻挡层的量不引起此处描述的盐酸安非他酮改良释放片剂抵抗胃液且对药物释放特征无明显影响。

[0098] [0092] 此处用的湿气阻挡层无肠溶衣功能。即使本领域引用且将甲基丙烯酸共聚物，Eudragit® L 30 D-55，用于肠溶衣制剂，但其功能性因制剂不同和所用材料量的不同而不同。正如本领域已知的，当药物可能被胃液破坏或灭活或药物可能刺激胃粘膜时用肠溶衣。为符合肠溶衣的要求，如 USP 中描述的测试（方法 A 或 B）规定在酸性介质（0.1N HCl）中 2 小时后，至少 6 个实验中溶出的活性药物个体值不超过 10% 且在 pH 6.8 中 45 分钟后溶出不少于 75%。即使盐酸安非他酮既不负作用于酸性介质也不刺激胃粘膜，湿气阻挡层也不符合这种要求，原因如下：(1) 为获得含有 Eudragit® L 30 D-55 的薄膜的肠溶完整性，推荐以每剂量单位干燥聚合物为基础的约 6% 至约 8% 的重量增加。用于控制释放包衣片剂片芯上的 Eudragit® L 30 D-55 固体的量不超过 6% 且优选不超过 2.5%，(2) 如果要求肠溶完整性，在 2 小时时间点对成品（即湿气阻挡层包衣的片剂片芯）的溶出度测试就不限制不超过 20%，及 (3) 对最后 2 种包衣产品的分析测试表明该产品不符合 USP 测试方法定义的作为肠溶衣产品的所有测试要求。既然湿气阻挡层直接用于控制释放包衣上，那么就测试确定直接用于立即释放片剂片芯上的湿气阻挡层是否发挥肠溶衣作用。测试显示在 0.1N HCl 中 1 小时后超过 40% 盐酸安非他酮从片剂片芯释放并因此不属于 USP 对肠溶衣的定义之内（见实施例 2）。也可在加速条件（40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH）下开放的玻璃盘中 10 天用控制释放包衣和湿气阻挡层包衣各自包衣的片剂片芯的 Karl-Fischer (KF) 测试确定湿气量以证实湿气阻挡层的功能性（见实施例 2）。结果显示控制释放包衣的片剂片芯的湿气量高于湿气阻挡层包衣的片剂片芯的湿气量。这些数据综合确立湿气阻挡层作为包衣的功能性，其基本上阻止或延迟吸湿而不作为 USP 定义的肠溶衣。

[0099] [0093] 本发明的片剂提供无细孔成形剂的盐酸安非他酮的延长释放。上文制剂还提供稳定的盐酸安非他酮制剂，以便约 2 小时后不超过约 20%，优选约 2% 至约 18%，更优选约 4% 至约 8%，且最优选约 5% 盐酸安非他酮的量被释放，约 4 小时后，约 20% 至约 45%，优选约 21% 至约 37%，更优选约 28% 至约 34%，且最优选约 32% 盐酸安非他酮的量被释放，约 8 小时后，约 40% 至约 90%，优选约 60% 至约 85%，更优选约 68% 至约 74%，且最优选约 74% 盐酸安非他酮的量被释放，约 16 小时后，不少于约 80%，优选不少于约 93%，

更优选不少于约 96%，且最优选不少于约 99% 盐酸安非他酮的量被释放。

[0100] [0094] 在加速条件 ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$) 下经 6 个月和在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下经 12 个月及 18 个月的长期稳定性无论在 150mg 或是 300mg 剂型总杂质的评估测试中，都对此处描述的改良释放盐酸安非他酮片剂制剂的稳定性有明显的正面影响。稳定性测试显示片剂内总杂质减少的值（相对于 Wellbutrin SR）。

[0101] [0095] 例如在本发明的 150mg 和 300mg 剂量规格改良释放片剂的 7count, 40cc 和 30count, 100cc HDPE 瓶中，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下经至少 12 个月的长期稳定性试验中总杂质应不超过片剂中盐酸安非他酮量的约 2.5% 重量，优选不超过约 1.5%，且最优选不超过约 0.6%。在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下 18 个月的长期稳定性试验中，总杂质应不超过片剂中盐酸安非他酮量的约 2.5% 重量，优选不超过约 1.5%，且最优选不超过片剂中盐酸安非他酮量的约 0.7% 重量。因此，根据本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂在药房和药品柜通常遇到的湿度和温度条件（即室温和 35% -60% 湿度）下贮存 12 或 18 个月长期稳定性后包含至少约 95% w/w 且更优选至少 98% 或甚至至少 99% 未降解的盐酸安非他酮。因此，当用于药用制剂例如片剂时，在室温 ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) 下 35-60% 湿度中贮存 1 年后将保留至少 95% 效价且优选至少 98% 或甚至 99% 效价。例如如果片剂最初在制备时包含 300mg 盐酸安非他酮（标记量），贮存 1 年后片剂内将保持至少 285mg 且优选至少 294mg 或更多盐酸安非他酮。

[0102] [0096] 在加速条件下贮存在 7count, 40cc HDPE 瓶中至少 6 个月后，本发明的 150mg 剂量规格片剂构型的 KF 湿气量和盐酸安非他酮杂质总量应不超过约 1%。在相同加速条件下贮存在相同瓶和片剂构型中至少 6 个月后的 300mg 剂量规格的 KF 湿气量应不超过约 1% 且总杂质不超过约 0.6%。在加速条件下经至少 6 个月后贮存在 30count, 100cc HDPE 瓶中的 150mg 片剂构型的 KF 湿气量应不超过约 1% 且总杂质不超过约 1.2%。在相同条件下经相同时间在相同构型中贮存的 300mg 剂量规格片剂的 KF 湿气量应不超过约 1% 且总杂质不超过约 0.8%。当在加速条件下贮存在开放玻璃盘中时，本发明的 300mg 剂量规格改良释放片剂的 KF 湿气量 3 天后应不超过约 0.8% 且优选 10 天后不超过约 0.45%。当贮存在密封玻璃瓶中时 KF 湿气量 3 天后应不超过 0.45% 且优选 10 天后不超过约 0.4%。

[0103] [0097] 以下实施例说明本发明且不限本发明的范围。

[0104] 实施例 1

[0105] [0098] 1. 改良释放片剂制剂

[0106] [0099] 制备 150mg 和 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂各自的 3 种不同片芯制剂，如表 1 所示：

表 1						
片芯制剂						
成分	150 mg			300 mg		
	A (mg/%) ¹	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
盐酸安非他酮	150/81.1	150/82.4	150/79	300/79	300/87.6	300/83.5
粘合剂 ²	5.3/2.86	5.3/2.9	5.3/2.8	10.6/2.8	10.6/3.1	10.6/2.95
润滑剂 ³	4.7/2.54	4.7/2.58	4.7/2.46	9.4/2.48	9.4/2.74	9.4/2.61
纯净水 ⁴	*	*	*	*	*	*
片芯的总干重	160/86.48	160/87.91	160/83.77	320/84.43	320/93.47	320/89.02

[0107] ¹mg/%值表示该成分占片剂干重的比例

[0108] ² 聚乙烯醇

[0109] ³ 甘油二十二烷酸酯 (Compritol 888 AT0)

[0110] ⁴ 在干燥时蒸发

[0111] [0100] 首先水加热至 $60 \pm 5^\circ\text{C}$ 。接着使粘合剂（聚乙烯醇）均匀地溶解于水中，然后通过 0.7mm 目筛且允许其冷却至不超过约 30°C 。在流动床装置例如 Glatt GPCG1 流动床装置的顶端喷洒腔内放置盐酸安非他酮。将溶液粘合剂（即聚乙烯醇溶液）喷洒于盐酸

表 2	
制粒处理参数	
空气流(m^3/h)	2000-2500
泵流速(g/min)	150-250
入口温度	50°C - 70°C
出口温度	30°C - 50°C
喷洒压力(Bar)	3-5
产物温度	35°C - 50°C

安非他酮上,处理参数如表 2 所示:

[0112] [0101] 一旦制粒完成,就干燥粒料,然后将其冷却至不超过约 35°C 。然后使盐酸安非他酮粒料通过 1.4mm 目筛。

[0113] [0102] 然后在 V- 掺和器中将润滑剂（甘油二十二烷酸酯）与过筛的粒料一起掺和直至混合物混合均匀。用旋转压片机 (ManestyUnipress) 将生成的混合物压成片剂片芯中,对于 150mg 片剂片芯平均硬度从约 8Sc 至约 25Sc 且平均厚度从约 3.9mm 至约 4.5mm,对于 300mg 片剂片芯平均硬度从约 12Sc 至约 33Sc 且平均厚度从约 4.8mm 至约 5.4mm。两种剂量规格片剂片芯的脆性都不超过 0.8%。然后用表 3 所示的控制释放包衣制剂包衣片剂片

芯：

表 3						
控制释放包衣制剂						
成分	150 mg			300 mg		
	A (mg/%) ¹	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
不溶于水的、 水可渗透薄膜 成形聚合物 ²	10.26/5.55	5.63/3.1	12/6.28	19/5.01	6.71/1.96	13.05/3.63
水溶性聚合物 ³	5.64/3.05	7.5/4.1	9/4.7	18.06/4.77	6.37/1.86	12.40/3.45
增塑剂 ⁴	2.1/1.14	1.88/1.03	3/1.6	5.16/1.36	1.82/0.53	3.55/0.99
变性乙醇 95% ⁵	*	*	*	*	*	*
异丙醇 99% ⁵	*	*	*	*	*	*
控制释放包衣 的干重	18/9.73	15/8.24	24/12.56	42.22/11.14	14.9/4.35	29/8.07

[0114] ¹%值表示该成分占片剂干重的比例[0115] ² 乙基纤维素 100 (Ethocel[®])[0116] ³ 聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon[®] 90F)[0117] ⁴ 聚乙二醇 1450 (Carbowax[®])[0118] ⁵ 在干燥时蒸发

[0119] [0103] 将增塑剂 (聚乙二醇 1450) 和不溶于水的、水可渗透的薄膜成形聚合物 (乙基纤维素 100) 先后加入一部分变性乙醇和异丙醇混合物中。一旦混合, 就将水溶性聚合物逐渐加入上文的混合物中以避免形成大颗粒或团块。将溶液混合至均匀。然后将变性乙醇和异丙醇的剩余部分加入包衣混合物中且持续混合直至获得均匀溶液。然后使包衣溶液通过 DeBee 匀浆器 (喷口大小 7, 处理压力 8500±2000psi 及反压力 1000±250psi)。随后在片剂包衣器 (O' Hara 36 Side Vent) 中将均匀的包衣溶液喷洒于片剂片芯上, 处理参数如表 4 所示:

表 4		
控制释放包衣处理参数		
处理参数	150 mg 片剂片芯	300 mg 片剂片芯
转速(rpm)	5-15	5-15
废气温度(°C)	25 ± 40	25 ± 40
入口气体温度(°C)	300 ± 60	30 ± 60
喷洒率(g/min)	160-400	160-400
雾化气体压力(psi)	30-50	30-50
模型气体压力(psi)	20-40	20-40
空气流(CFM)	800-1100	800-1100

[0120] [0104] 用控制释放包衣溶液持续包衣片剂片芯直至 150mg 和 300mg 片剂片芯各自达到重量增加约 24mg(约 22 至约 26mg 的湿包衣范围)和重量增加约 29mg(约 27 至约 31mg 的湿包衣范围)。一旦达到需要的重量增加,就停止包衣并在约 35±2 °C 的入口气体温度下以约 2rpm 的转速干燥包衣的片剂片芯。接着用表 5 所示的湿气阻挡层制剂包衣干燥且冷却的包衣片剂片芯:

表 5						
湿气阻挡层制剂						
成分	150 mg			300 mg		
	A (mg/%) ¹	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
甲基丙烯酸 共聚物 ²	4.59/2.48	4.59/2.52	4.59/2.40	10.99/2.9	4.88/1.42	6.86/1.91
增塑剂组合 (D+E) ³	(D=0.46 E=0.23)	(D=0.46 E=0.23)	(D=0.46 E=0.23)	(D=1.1 E=0.56)	(D=0.49 E=0.25)	(D=0.69 E=0.25)
渗透增强剂 ⁴	0.69/0.38	0.69/0.38	0.69/0.36	1.66/0.44	0.74/0.21	1.04/0.29
纯净水 ⁵	1.72/0.93	1.72/0.95	1.72/0.90	4.11/1.08	1.83/0.53	2.57/0.71
	*	*	*	*	*	*
湿气阻挡层 的干重	7/3.78	7/3.85	7/3.66	16.76/4.42	7.45/2.18	10.47/2.91

[0121] ¹mg% 值表示该成分占片剂干重的总比例

[0122] ² 聚(甲基丙烯酸, 甲基丙烯酸甲酯) 1 : 1 (Eudragit[®] L30 D-55)

[0123] ³D = 聚乙二醇 1450 (Carbowax[®]), E = 枸橼酸三乙酯

[0124] ⁴ 二氧化硅 (Syloid[®] 244)

[0125] ⁵ 在干燥时蒸发

[0126] [0105] 首先使增塑剂组合(优选聚乙二醇 1450 和枸橼酸三乙酯)溶解于一部分

纯净水中并混合均匀。当混合增塑剂溶液时,在单独的容器中使甲基丙烯酸共聚物(优选 Eudragit[®] L 30 D-55)通过 0.3mm 目筛。接着将增塑剂溶液加入甲基丙烯酸共聚物中并混合直至获得均匀的溶液。当混合聚丙烯酸共聚物/增塑剂溶液时,使渗透增强剂(优选二氧化硅)溶解于剩余部分纯净水并用高剪切混合器混合直至悬浮液均匀。通过混合渗透增强剂溶液和甲基丙烯酸共聚物/增塑剂混合物获得最后的湿气阻挡层溶液。然后在包衣盘中将均匀的湿气阻挡层溶液喷洒于控制释放包衣片剂片芯上,处理参数如表 6 所示:

表 6		
湿气阻挡层处理参数		
处理参数	150 mg 片剂片芯	300 mg 片剂片芯
转速(rpm)	5-15	5-15
废气温度(°C)	25-40	25-40
入口气体温度(°C)	30-60	30-60
喷洒率(g/min)	160-400	160-400
雾化气体压力(psi)	30-50	30-50
模型气体压力(psi)	20-40	20-40
空气流(CFM)	800-1100	800-1100

[0127] [0106] 持续喷洒湿气阻挡层直至 150mg 和 300mg 剂量改良释放片剂各自达到重量增加约 7mg(约 6.3 至约 7.7mg 的湿包衣片剂范围)和重量增加约 10.5mg(约 9.5-11.5mg 的湿包衣片剂范围)。一旦达到需要的重量增加,就停止包衣并在约 $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的入口气体温度下以约 2rpm 的摇速干燥包衣的片剂。

[0128] [0107] 最后用片剂印刷机(Print International)以合适的黑墨水(例如 Opacode[®] S-1-8090 黑墨水)将包衣的片剂印上合适的标记。

[0129] [0108] 在以下溶出度条件下确定 3 种 150mg 和 300mg 剂量各自的溶出度分布:

[0130] 介质:900ml, 0.1N HCl

[0131] 方法:USP I 型装置(150mg 剂量)/USP II 型装置(300mg 剂量),在 37°C 和 75rpm

[0132] [0109] 表 7 显示的结果是包衣片剂内释放的占盐酸安非他酮总量的平均百分数:

表 7						
时间 (小时)	150 mg			300 mg		
	B	C	A	B'	C'	A'
0	0	0	0	0	0	0
1	1.7	0.1	0.3	15	1	0.15
2	21.2	4.2	6.4	33	9.5	3.5
3	40.6	19.5	17.5	48.5	23.5	11.5
4	56.2	35.1	28.7	62.5	36.5	20
5	69.2	49	39.7	73.5	48	29
6	80.1	61.4	49.9	83	58.5	38
7	88.1	72	56.7	90	67.5	46
8	93.1	80.9	68.7	94.5	75.5	54
9	95.7	88.1	77.6	97	82	62
10	97.1	92.6	84.6	98	87	69.5
11	98	95.1	89.7	99	90.5	76.5
12	98.7	96.7	92.7	99.5	93.5	82.5
13	99	97.7	94.6	100	95	87
14	99.4	98.6	95.9	100	96	91
15	99.6	99.2	96.6	100.5	96.5	93.5
16	99.9	99.6	97.2	100.5	97.5	95
17	100	99.9	97.6	100.5	98	96.5
				100.5	99	97
				101	99	97.5
				101	99	98.5
				101	100	98.5
				101	100	99
				101	99.5	99.5
				101	100	99.5

[0133] [0110] 150mg 和 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂的 3 种不同平均溶出度分布各自显示于图 1A 和 1B 中。选择 150mg 和 300mg 剂型的制剂 C 和 C' 以进行所有进一步的测试和制备。

[0134] [0111] 2. 改良释放片剂制剂的稳定性

[0135] [0112] 制剂中无稳定剂。为确定无稳定剂的盐酸安非他酮的稳定性，在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下经 6 个月加速条件和在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 下经 12 及 18 个月长期条件进行稳定性测试。在规定的时段结束时，用 HPLC 分析片剂来自盐酸安非他酮降解的杂质。降解产物包括那些在 USP (第 26 版, 281 页) 中列举的降解产物及出现在色谱图上的任何其它峰。150mg 和 300mg 剂型在加速和长期条件下的稳定性分析的结果如表 8、9 和 10 所示：

表 8								
加速条件($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RH}$)								
时间 (月)	150 mg ¹				300 mg ¹			
	湿气 ²	总杂质 ³	湿气 ²	总杂质 ³	湿气 ²	总杂质 ³	湿气 ²	总杂质 ³
1	0.67	0.63	0.93	0.63	0.7	0.50	0.57	0.63
3	0.6	0.80	0.8	0.86	0.7	0.70	0.67	0.84
6	1.0	1.09	1.0	1.22	1.0	0.98	0.9	1.20

[0136] ¹ 湿气和杂质值是 3 批的平均数

[0137] ^{2}KF 湿气量 (%)

[0138] 3 来自盐酸安非他酮分解的总杂质占分析开始时盐酸安非他酮的 %

表 9			
12 个月的长期稳定性($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$)			
	容许的界限	导出的数据	12 个月时片剂中 Amt.
总杂质	2.5%	1.5%	0.56%

表 10			
18 个月的长期稳定性($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$)			
	容许的界限	导出的数据	18 个月时片剂中 Amt.
总杂质	2.5%	1.5%	0.65%

[0139] [0113] 用统计学的终结分析 (expiry analysis) 评估各改良释放片剂剂量规格至 48 个月的稳定性数据。终结图在图 2A 和 2B 中表示。通过评估延伸至 48 个月的可信区间上限得出“推导的数据 (driven data)”规范。

[0140] 实施例 2

[0141] [0114] 1. 湿气阻挡层不是肠溶衣

[0142] [0115] 本研究的目的是显示本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂不是肠溶包衣的。改良释放制剂以含有盐酸安非他酮、粘合剂和润滑剂的片剂片芯为基础。用控制释放包衣将片剂片芯包衣,其功能是控制盐酸安非他酮释放。接着用基本上阻止或延迟吸湿的湿气阻挡层将控制释放包衣的片剂片芯包衣。

[0143] [0116] 用 USP 肠溶衣溶解条件方法 B(在 75rpm 篮)通过两期溶解过程以分光光度计测量药物的释放来评估片剂完整性。测试结果如表 11 和 12 所示:

表 11								
时间 (hr)	酸性期: 300 mg 改良释放盐酸安非他酮片剂溶出的 %							
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	均数	标准差
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.1	0.0	0.6	0.5	1.2	0.2	0.3	0.7
2	3.1	1.7	9.7	7.3	10.2	7.2	6.5	3.5

表 12								
时间 (hr)	缓冲期: 300 mg 改良释放盐酸安非他酮片剂溶出的%							
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	均数	标准差
1	21.8	20.3	19.2	21.2	21.6	20.3	20.7	1.0
2	35.2	34.6	32.4	34.9	33.9	32.9	34.0	1.1
3	45.0	45.1	43.3	45.5	42.8	43.5	44.2	1.2
4	53.2	55.0	51.1	53.1	50.6	51.2	52.3	1.7
5	59.6	64.6	57.2	59.5	58.0	57.4	59.4	2.8
6	64.7	70.7	62.2	65.1	66.7	62.7	65.3	3.1
7	69.1	75.1	66.6	69.4	71.7	67.1	69.8	3.2
8	74.4	78.1	70.1	73.0	75.8	71.8	73.9	2.9
9	78.8	80.1	73.2	75.8	77.6	75.7	76.9	2.5
10	81.6	81.5	75.5	77.7	78.6	77.8	78.8	2.4
11	83.2	82.5	77.2	79.3	79.5	79.1	80.1	2.3
12	84.1	83.1	78.0	80.6	80.0	79.9	81.0	2.3
13	84.6	83.7	78.4	81.3	80.2	80.4	81.4	2.3
14	84.9	84.0	78.6	81.5	80.2	80.8	81.7	2.4

[0144] [0117] 虽然在酸性 pH(0.1N HCl) 下, 约 7% 盐酸安非他酮在 2 小时内释放, 但在 pH 6.8 时约 21% 盐酸安非他酮在 1 小时内释放。因此, 本发明的改良释放片剂不符合 USP 对肠溶衣片剂的要求, 即在酸性介质 (0.1N HCl) 中 2 小时后溶出的活性药物单个值不超过 10% 且在 pH 6.8 缓冲液中 45 分钟后溶出不少于 75%。

[0145] [0118] 通过用湿气阻挡层直接包衣 150mg 片剂片芯进一步显示湿气阻挡层作为非肠溶包衣的功能性。表 13 显示溶出结果不符合 (在酸性介质中前 2 小时) 与 USP 对肠溶衣片剂的要求。

[0146] 介质: 900ml 0.1N HCl

[0147] 方法: USP I 型装置在 37 °C 在 75 rpm 下

表 13									
时间 (hr)	盐酸安非他酮溶出的%								
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	均数	标准差	%RSD
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	45.6	41.7	39.8	46.5	42.4	50.1	44.3	3.8	8.5
2	75.5	73.7	69.1	76.4	71.3	84.6	75.1	5.4	7.2
3	93.9	98.4	95.1	93.4	89.4	100.9	95.2	4.0	4.2
4	99.1	99.1	102.2	102.0	99.0	102.5	100.6	1.7	1.7
5	99.5	99.1	102.2	103.5	101.7	102.5	101.4	1.8	1.7

[0148] [0119] 由于在酸性介质中大量释放所以没有进行缓冲测试。

[0149] [0120] 2. 湿气阻挡层发挥基本上阻止或延迟吸湿的功能

[0150] [0121] 通过确定 300mg 片剂片芯的控制释放包衣片剂片芯或湿气阻挡层包衣片剂片芯的 Karl-Fischer 湿气量证实湿气阻挡层作为包衣基本上阻止或延迟吸湿的功能性。该制剂的制备如实施例 1 所描述。在加速条件 (40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH) 下, 将各自的包衣片剂单独放置于开放玻璃盘中 10 天。如表 14 所示, 控制释放包衣片剂片芯的湿气量高于湿气阻挡层包衣片剂片芯的湿气量。

表 14	
KF 湿气量%	
控制释放包衣片剂片芯	0.7
湿气阻挡层包衣片剂片芯	0.45

[0151] [0122] 表 13 和 14 中显示的数据说明湿气阻挡层不发挥如 USP 定义的肠溶衣功能。相反,数据说明湿气阻挡层发挥基本上阻止或延迟吸湿的包衣的功能性。

[0152] 实施例 3

[0153] [0123] 本研究的目的是探讨在禁食状态下 150mg 和 300mg 产物剂量的盐酸安非他酮改良释放片剂在以下的测试中的剂量规格等效性。对本发明的 2 种剂量 (150mg 和 300mg) 盐酸安非他酮改良释放片剂进行双向、交叉、公开标记、单一剂量、禁食的剂量规格等效研究。将本发明的改良释放片剂每天一次给药于正常健康不吸烟的男性和女性对象。

[0154] [0124] 研究设计包括禁食状态下 2 个时期、2 种治疗、单一剂量的交叉设计。用 3 周的清除期隔开研究的时期。共有 36 名对象 (男性 19 人,女性 17 人) 参与研究,其中 35 名对象 (男性 19 人,女性 16 人) 完成研究。按以下治疗给药于研究对象:

[0155] [0125] A) 禁食过夜至少 10 小时后,用 240ml 室温的温水送服本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂, $2 \times 150\text{mg}$ q. d.。

[0156] [0126] B) 禁食过夜至少 10 小时后,用 240ml 室温的温水送服本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂, $1 \times 300\text{mg}$ q. d.。

[0157] [0127] 以 $2 \times 150\text{mg}$ 每天一次和 $1 \times 300\text{mg}$ 每天一次剂型给药后经过 120 小时的时间段安非他酮及其代谢产物羟基安非他酮、安非他酮苏氨醇和安非他酮赤氨醇图解的平均血浆浓度 (ng/ml) 分布图各自如图 3A-D 所示。

[0158] [0128] 表 15a-d 提供 $2 \times 150\text{mg}$ 剂量规格片剂每天一次给药和 300mg 剂量规格片剂每天一次给药后的均数 ($\pm$ 标准差) 药代动力学数据:

表 15a (安非他酮)		
药代动力学参数 (均数 $\pm$ 标准差)	本发明的盐酸安非他酮 $2 \times 150\text{mg}$ 改良释放片剂 (n=35)	本发明的盐酸安非他酮 $1 \times 300\text{mg}$ 改良释放片剂(n=35)
$\text{AUC}_{0-4}(\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	1648.85 ± 475.34	1676.61 ± 474.09
$\text{AUC}_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	1702.69 ± 489.30	1728.34 ± 478.43
$C_{\max}(\text{ng}/\text{mL})$	150.11 ± 37.22	146.88 ± 47.61
$T_{\max}(\text{小时})$	4.99 ± 0.76	5.20 ± 0.88
$T_{1/2}(\text{小时})$	22.70 ± 7.42	21.84 ± 7.35
$K_{el}(\text{小时}^{-1})$	0.036 ± 0.017	0.037 ± 0.018
$\text{MRT}(\text{小时})$	22.28 ± 5.50	22.92 ± 5.50

表 15b (羟基安非他酮)		
药代动力学参数 (均数±标准差)	本发明的盐酸安非他酮 2 × 150 mg 改良释放片剂 (n=35)	本发明的盐酸安非他酮 1 × 300 mg 改良释放片剂 (n=35)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	22506.34 ± 9372.50	22380.32 ± 8740.47
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	23634.19 ± 10373.91	23498.81 ± 9584.58
C _{max} (ng/mL)	492.97 ± 182.28	479.23 ± 172.64
T _{max} (小时)	11.66 ± 5.64	14.06 ± 5.10
T _{1/2} (小时)	24.01 ± 4.85	24.09 ± 4.57
K _{e1} (小时 ⁻¹)	0.030 ± 0.007	0.030 ± 0.006
MRT (小时)	39.93 ± 6.94	41.18 ± 7.07
M/P 比值	13.4886 ± 5.3391	13.2966 ± 5.0489

[0159]

表 15c (安非他酮苏氨酸)		
药代动力学参数 (均数±标准差)	本发明的盐酸安非他酮 2 × 150 mg 改良释放片剂 (n=35)	本发明的盐酸安非他酮 1 × 300 mg 改良释放片剂 (n=35)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	7548.05 ± 3627.79	7262.88 ± 3083.24
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	9428.73 ± 4982.30	9091.33 ± 3926.24
C _{max} (ng/mL)	173.22 ± 60.80	162.24 ± 58.97
T _{max} (小时)	7.76 ± 2.65	8.47 ± 3.41
T _{1/2} (小时)	50.47 ± 16.76	51.51 ± 16.83
K _{e1} (小时 ⁻¹)	0.015 ± 0.005	0.015 ± 0.005
MRT (小时)	69.31 ± 22.44	71.33 ± 21.93
M/P 比值	5.4378 ± 2.1088	5.2774 ± 2.0478

表 15d (安非他酮赤氨醇)		
药代动力学参数 (均数 ± 标准差)	本发明的盐酸安非他酮 2 × 150 mg 延长释放片剂 (n=35)	本发明的盐酸安非他酮 1 × 300 mg 延长释放片剂 (n=35)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	1508.79 ± 601.87	1441.85 ± 495.53
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	1702.71 ± 777.29	1613.65 ± 623.69
C _{max} (ng/mL)	28.88 ± 6.54	27.52 ± 6.67
T _{max} (小时)	13.03 ± 3.48	15.24 ± 4.15
T _{1/2} (小时)	32.15 ± 8.65	32.12 ± 9.22
K _{el} (小时 ⁻¹)	0.023 ± 0.007	0.023 ± 0.006
MRT (小时)	51.60 ± 12.65	52.34 ± 13.44
M/P 比值	0.9985 ± 0.3678	0.9527 ± 0.3863

[0160] [0129] 表 16 概述对安非他酮及其代谢产物在禁食状态的 AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 和 C_{max} 进行自然对数转换的相对 (2×150mg (q. d.) vs. 1×300mg (q. d.)) 生物利用度分析结果：

表 16						
参数	安非他酮			羟基安非他酮		
	90% 可信区间	几何均数的 比值	对象自身 (intra- Subject) 的 CV	90%可信区 间	几何均数的 比值	对象自身的 CV
AUC _{0-t}	93.96% - 102.76%	98.26%	11.07%	94.42% - 106.07%	100.08%	14.37%
AUC _{0-inf}	93.97% - 102.88%	98.32%	11.19%	94.23% - 105.81%	99.85%	14.32%
C _{max}	97.77% - 110.30%	103.84%	14.90%	97.76% - 108.17%	102.84%	12.51%
参数	安非他酮苏氨醇			安非他酮赤氨醇		
	90% 可信区间	几何均数的 比值	对象自身 的 CV	90% 可信区间	几何均数的 比值	对象自身 的 CV
AUC _{0-t}	96.66% - 109.16%	102.72%	15.03%	96.83% - 110.30%	103.34%	16.09%
AUC _{0-inf}	94.87% - 108.57%	101.49%	16.66%	97.09% - 110.89%	103.76%	16.42%
C _{max}	100.06% - 114.03%	106.82%	16.16%	99.41% - 111.26%	105.17%	13.91%

[0161] [0130] 根据安非他酮及其代谢产物的药代动力学参数数据显示此处描述的本发明的每天一次两片给药的 150mg 剂量规格片剂和每天一次给药的 300mg 剂量规格片剂的改良释放片剂与在实施例 1 中是相互等效的。

[0162] 实施例 4

[0163] [0131] 在正常健康无吸烟的男性和女性对象中进行对此处及实施例 1 中描述的

盐酸安非他酮改良释放 150mg 片剂和 Zyban[®] 150mg 片剂的四种方式 (four-way)、交叉、公开标记、单一剂量、禁食和食物影响比较的生物利用度研究。设计本研究是为了评估此处及实施例 1 中描述的 150mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂给药后在进食和禁食状态下安非他酮的吸收率和程度。类似地,本研究还评估 150mg 剂量规格 Zyban[®] 片剂给药后在进食和禁食状态下安非他酮的吸收率和程度。

[0164] [0132] 研究设计遵循在禁食和进食状态 2 个时期、2 种治疗、单一剂量的交叉设计。用 2 周的清除期隔开研究时期。共有 35 名对象 (男性 24 人,女性 11 人) 参与研究,其中 32 名对象 (男性 22 人,女性 10 人) 完成研究。按以下治疗给药于研究对象:

[0165] [0133]A) 在禁食状态下给予本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂,150mg q. d.,

[0166] [0134]B) 在进食状态下给予本发明的改良释放盐酸安非他酮片剂,150mg q. d.,

[0167] [0135]C) 在禁食状态下给予 Zyban[®] 片剂 150mg q. d., 和

[0168] [0136]D) 在进食状态下给予 Zyban[®] 片剂 150mg q. d.。

[0169] [0137] 以本发明的改良释放片剂 1×150mg 每天一次和 Zyban[®] 剂型 1×150mg 每天一次给药后经过 72 小时的时间段安非他酮及其代谢产物羟基安非他酮、安非他酮苏氨醇和安非他酮赤氨醇的图解的平均血浆浓度 (ng/ml) 分布如图 4A-E 所示。

[0170] [0138] 表 17 提供在禁食和进食状态下,将本发明的 150mg 剂量规格改良释放片剂或市场上可购买到的现有技术 Zyban[®] 片剂给药后安非他酮及其代谢产物的均数 (± 标准差) 药代动力学数据:

表 17

药代动力学参数	几何均数 算术均数±标准差 (%CV)			
	盐酸安非他酮 150 mg 改良释放 片剂(禁食) (n=32)	本发明的盐酸安非他 酮 150 mg 改良释放 片剂(进食) (n=32)	Zyban®150 mg 片 剂(禁食) (n=32)	Zyban®150 mg 片剂 (进食) (n=32)
安非他酮				
AUC ₀₋₄ (ng.hr/mL)	825.1787 864.56±259.86 (30.06)	882.1834 918.59±271.21 (29.52)	840.5866 881.48±270.64 (30.70)	1002.9491 1048.50±306.63 (29.24)
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	886.1622* 923.43±263.01 (28.48)	926.4870* 966.18±290.02 (30.02)	884.2148* 929.01±291.01 (31.32)	1043.8802* 1092.41±326.05 (29.85)
C _{max} (ng/mL)	78.2884 81.78±24.47 (29.93)	73.1637 75.75±19.77 (26.10)	92.1115 96.96±31.38 (32.37)	124.3873 128.81±32.03 (24.87)
T _{max} (小时)†	5.13±1.13 (22.02)	6.59±2.18 (33.10)	3.04±0.77 (25.41)	3.88±1.01 (25.99)
t _{1/2} (小时)†	18.17±6.35* (34.97)	19.26±6.77* (35.15)	19.88±5.91* (29.75)	19.48±5.45* (27.99)
K _{el} (小时 ⁻¹)†	0.044±0.018* (41.996)	0.041±0.017* (42.214)	0.039±0.017* (42.096)	0.039±0.015* (38.386)
MRT _{0-inf} (小时)†	4.81±2.38* (49.43)	5.18±2.99* (57.81)	4.69±2.25* (47.93)	4.34±2.00* (46.08)
羟基安非他酮				
AUC ₀₋₄ (ng.hr/mL)	10745.045 12611.91± 8151.69 (64.63)	10939.113 12604.70± 7739.11 (61.40)	11514.933 12976.49± 6817.46 (52.54)	12975.263 14679.97± 8184.51 (55.75)
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	11209.310 13034.17± 8207.41 (62.97)	11383.270 13049.55± 7933.08 (60.79)	11910.790 13344.28± 6863.47 (51.43)	13397.186* 15129.56±8370.60 (55.33)
C _{max} (ng/mL)	222.2716 245.61± 119.94 (48.83)	230.4191 252.46±112.93 (44.73)	294.8008 316.89±125.90 (39.73)	301.9918 325.85±131.69 (40.42)
T _{max} (小时)†	15.22±6.14 (40.32)	15.38±4.35 (28.31)	6.04±1.18 (19.56)	7.19±2.91 (40.49)
t _{1/2} (小时)†	25.19±5.90 (23.42)	25.26±5.98 (23.67)	25.37±6.14 (24.21)	25.68±5.70* (22.18)
K _{el} (小时 ⁻¹)†	0.029±0.007 (25.285)	0.029±0.008 (26.635)	0.029±0.008 (27.142)	0.028±0.006* (22.223)

MRT _{0-inf} (小时)†	5.78 ± 4.17 (72.15)	5.78 ± 3.20 (55.43)	4.84 ± 2.22 (45.85)	4.01 ± 1.87* (46.57)
M/P 比 †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360
安非他酮苏氨酸				
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	4223.4179 4686.42 ± 2736.63 (58.39)	4397.5375 4969.37 ± 3229.17 (64.98)	4376.0423 4832.84 ± 2671.85 (55.29)	5042.7155 5478.16 ± 2694.10 (49.18)
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	4466.6770 5006.42 ± 3088.85 (61.70)	4702.2669 5360.00 ± 3691.31 (68.87)	4644.3189 5147.80 ± 2897.63 (56.29)	5346.5138 5853.85 ± 3083.18* (52.67)
C _{max} (ng/mL)	81.8673 88.43 ± 37.68 (42.61)	87.4966 93.97 ± 36.82 (39.18)	107.2111 112.12 ± 34.64 (30.90)	124.7860 130.65 ± 40.68 (31.13)
T _{max} (小时)†	10.03 ± 3.62 (36.12)	11.94 ± 3.39 (28.39)	5.76 ± 1.02 (17.65)	5.38 ± 0.95 (17.66)
t _{1/2} (小时)†	49.27 ± 14.83 (30.10)	50.94 ± 15.39 (30.22)	51.44 ± 14.06 (27.34)	52.82 ± 14.82* (28.05)
K _a (小时 ⁻¹)†	0.015 ± 0.005 (30.287)	0.015 ± 0.005 (30.636)	0.014 ± 0.004 (26.839)	0.014 ± 0.004* (31.030)
MRT _{0-inf} (小时)†	15.81 ± 12.98 (82.07)	17.89 ± 13.50 (75.49)	16.52 ± 12.41 (75.11)	18.23 ± 14.02* (76.92)
M/P 比 †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360
安非他酮赤氨酸				
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	615.3554 675.24 ± 321.49 (47.61)	662.8840 722.75 ± 341.87 (47.30)	666.6066 716.66 ± 300.64 (41.95)	766.3201 823.24 ± 320.87 (38.98)
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	711.3752 768.15 ± 333.66 (43.44)	754.6092 816.35 ± 372.52 (45.63)	750.7705 802.32 ± 315.77 (39.36)	839.2428 893.65 ± 330.20* (36.95)
C _{max} (ng/mL)	13.6946 14.17 ± 3.85 (27.14)	14.6158 15.04 ± 3.56 (23.69)	17.2653 17.55 ± 3.23 (18.39)	18.1560 18.50 ± 3.84 (20.76)
T _{max} (小时)†	15.57 ± 4.65	14.88 ± 3.09	6.85 ± 1.92	7.88 ± 3.83

	(29.90)	(20.74)	(28.04)	(48.57)
$t_{1/2}$ (小时)†	29.14 ± 8.77	30.39 ± 10.17	29.69 ± 9.37	$31.38 \pm 10.74^*$
	(30.09)	(33.47)	(31.57)	(34.23)
K_{el} (小时 ⁻¹)†	0.026 ± 0.007	0.025 ± 0.008	0.026 ± 0.009	$0.024 \pm 0.007^*$
	(28.240)	(31.201)	(34.415)	(30.060)
MRT_{0-inf} (小时)†	17.10 ± 6.30	16.94 ± 9.04	15.10 ± 5.65	$15.09 \pm 6.62^*$
	(36.87)	(53.39)	(37.44)	(43.89)
M/P 比 †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360

[0171] * $n = 31$

[0172] †表示算术均数 ± 标准差 (% CV)

[0173] [0139] 表 18 概述对安非他酮及其代谢产物在禁食和进食状态的 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 和 C_{max} 进行自然对数转换的相对 (本发明的改良释放片剂在禁食状态 vs. 进食状态) 生物利用度分析结果:

表 18						
参数	安非他酮			羟基安非他酮		
	90%可信区间	均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	均数的比值	对象自身的 CV
AUC_{0-t}	101.74% - 112.23%	106.852%	11.786%	95.30% - 109.76%	102.275%	16.971%
AUC_{0-inf}	100.18% - 109.60%	104.788%	10.533%	95.48% - 108.95%	101.993%	15.844%
C_{max}	86.58% - 100.13%	93.107%	17.470%	97.20% - 111.36%	104.043%	16.336%
参数	安非他酮苏氨酸			安非他酮赤氨酸		
	90%可信区间	均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	均数的比值	对象自身的 CV
AUC_{0-t}	98.77% - 109.74%	104.108%	12.646%	101.02% - 114.99%	107.780%	15.564%
AUC_{0-inf}	100.03% - 110.79%	105.274%	12.269%	100.49% - 112.09%	106.132%	13.127%
C_{max}	100.41% - 113.77%	106.884%	14.998%	101.23% - 112.49%	106.712%	12.662%

[0174] [0140] 表 18 中的数据显示安非他酮及其代谢产物的生物利用度未显示出食物的影响,即由禁食与进食状态比较 AUC_{0-inf} (适当和 AUC_{0-t}) 和 C_{max} 的几何均数比值的 90%可信区间都在 FDA 建议的 80-125% 范围内这个事实,证明在有或无食物的情况下含有盐酸安非他酮的本发明的改良释放片剂都是生物等效的。

[0175] 实施例 5

[0176] [0141] 在正常健康无吸烟的男性和女性对象中进行对本发明的 300mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂的双向、交叉、公开标记、单一剂量、食物影响、比较的生物利用度研究。

[0177] [0142] 设计本研究是为了评估在单一剂量条件下,食物对每日一次给予本发明的 300mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂的吸收率和程度的影响。研究设计遵循在禁食和进食状态 2 个时期、2 种治疗、单一剂量的交叉设计。用 2 周的清除期隔开研究时期。共

有 36 名对象（男性 26 人，女性 10 人）参与研究，其中 32 名对象（男性 23 人，女性 9 人）完成研究。按以下治疗给药于研究对象：

[0178] [0143]A) 禁食 10 小时后给予 $1 \times 300\text{mg}$ 改良释放片剂。

[0179] [0144]B) 完成摄取高脂早餐后给予 $1 \times 300\text{mg}$ 改良释放片剂。

[0180] [0145] 在进食和禁食状态下，将本发明的 $1 \times 300\text{mg}$ 每天一次改良释放片剂给药后经过 120 小时的时间段安非他酮及其代谢产物羟基安非他酮、安非他酮苏氨酸醇和安非他酮赤氨酸醇的图解的平均血浆浓度 (ng/ml) 分布图各自如图 5A-D 所示。

[0181] [0146] 表 19 提供在禁食和进食状态将本发明的 300mg 剂量规格改良释放片剂给药后安非他酮及其代谢产物的均数 ($\pm$ 标准差) 药代动力学数据：

表 19		
药代动力学参数	盐酸安非他酮 300 mg 改良释放片剂(进食) (n=31) 均数 $\pm$ 标准差	盐酸安非他酮 300 mg 改良释放片剂(禁食) (n=31) 均数 $\pm$ 标准差
安非他酮		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1775.45 $\pm$ 530.77	1628.38 $\pm$ 511.15
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	1832.54 $\pm$ 548.50	1678.36 $\pm$ 521.18
C_{max} (ng/mL)	138.36 $\pm$ 42.35	151.35 $\pm$ 48.87
T_{max} (小时)	6.16 $\pm$ 1.84	5.16 $\pm$ 0.86
$t_{1/2}$ (小时)	21.76 $\pm$ 5.85	21.21 $\pm$ 6.17
K_{el} (小时 $^{-1}$)	0.035 $\pm$ 0.011	0.036 $\pm$ 0.012
MRT (小时)	22.56 $\pm$ 4.60	21.58 $\pm$ 4.23
羟基安非他酮		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	19733.51 $\pm$ 9411.52	18938.84 $\pm$ 8387.21
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	20886.13 $\pm$ 10230.69	19852.73 $\pm$ 9049.54
C_{max} (ng/mL)	449.05 $\pm$ 181.73	409.79 $\pm$ 154.84
T_{max} (小时)	14.32 $\pm$ 3.18	13.71 $\pm$ 5.15
$t_{1/2}$ (小时)	24.11 $\pm$ 5.21	23.95 $\pm$ 4.84
K_{el} (小时 $^{-1}$)	0.030 $\pm$ 0.007	0.030 $\pm$ 0.007
MRT (小时)	42.03 $\pm$ 7.60	41.08 $\pm$ 6.13
M/P 比值	10.5919 $\pm$ 3.8325	11.3178 $\pm$ 4.6281
安非他酮苏氨酸醇		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	9769.69 $\pm$ 6136.11	9032.19 $\pm$ 6595.77
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	13280.57 $\pm$ 9398.23	11696.29 $\pm$ 9018.00
C_{max} (ng/mL)	208.39 $\pm$ 98.15	182.52 $\pm$ 99.62
T_{max} (小时)	12.26 $\pm$ 3.36	9.94 $\pm$ 4.84
$t_{1/2}$ (小时)	55.09 $\pm$ 17.66	55.25 $\pm$ 20.72
K_{el} (小时 $^{-1}$)	0.014 $\pm$ 0.004	0.014 $\pm$ 0.004
MRT (小时)	79.10 $\pm$ 25.10	78.60 $\pm$ 28.28
M/P 比值	6.9435 $\pm$ 3.8129	6.6417 $\pm$ 3.4215

安非他酮赤藓醇		
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	1803.45 ± 693.19	1634.56 ± 741.60
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	2116.01 ± 1026.23	1867.74 ± 971.96
C _{max} (ng/mL)	35.80 ± 9.13	31.03 ± 9.97
T _{max} (小时)	14.74 ± 2.71	14.16 ± 3.85
T _{1/2} (小时)	35.23 ± 12.03	33.89 ± 11.02
K _{el} (小时 ⁻¹)	0.021 ± 0.006	0.022 ± 0.006
MRT (小时)	57.78 ± 17.49	54.75 ± 14.45
M/P 比值	1.1322 ± 0.3876	1.0947 ± 0.3952

[0182] [0147] 表 20 概述对安非他酮及其代谢产物在进食和禁食状态的 AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 和 C_{max} 进行自然对数转换的相对（进食 vs. 禁食）生物利用度分析结果：

表 20						
参数	安非他酮			羟基安非他酮		
	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV
AUC _{0-t}	104.00% - 116.57%	110.10%	13.21%	96.27% - 111.84%	103.76%	17.36%
AUC _{0-inf}	104.18% - 116.49%	110.16%	12.93%	97.03% - 112.72%	104.58%	17.35%
C _{max}	84.49% - 100.86%	92.31%	20.50%	103.44% - 116.91%	109.97%	14.17%
参数	安非他酮苏氨酸			安非他酮赤藓醇		
	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV
AUC _{0-t}	104.31% - 121.18%	112.42%	17.36%	104.06% - 123.56%	113.39%	19.89%
AUC _{0-inf}	104.15% - 125.65%	114.39%	20.59%	105.26% - 126.61%	115.44%	21.39%
C _{max}	110.61% - 124.96%	117.57%	14.12%	110.14% - 126.40%	117.99%	15.94%

[0183] [0148] 表 20 中的数据 displays 来自本发明的 300mg 剂量规格改良释放盐酸安非他酮片剂的安非他酮及其代谢产物的生物利用度未显示出食物影响，由在进食与禁食状态比较 AUC_{0-inf}（适当时和 AUC_{0-t}）和 C_{max} 的几何均数比值的 90%可信区间都在 FDA 建议的 80-125% 范围内这个事实证明。

[0184] 实施例 6

[0185] [0149] 在正常健康无吸烟的男性和女性对象中进行对本发明的每天一次盐酸安非他酮 300mg 改良释放片剂与立即释放每天三次 Wellbutrin[®] 100mg 片剂的双向、交叉、稳态、多剂量、公开标记、禁食、比较的生物利用度研究。设计本研究是为了评估在稳态、禁食状态下本发明的每天一次 300mg 剂量规格改良释放片剂相对于市场上可购买的现有技术每天三次的立即释放 Wellbutrin[®] 片剂的生物利用度。

[0186] [0150] 研究设计为在禁食状态 2 个时期、2 种治疗、剂量增加、多剂量的交叉研究，用 2 周的清除期隔开 2 个研究时期。共有 40 名对象（男性 27 人，女性 13 人）参与研究，其中 30 名对象（男性 22 人，女性 8 人）完成研究。按以下剂量方案给药予研究对象：

[0187] [0151] A) 禁食过夜至少 10 小时后在第 1、2 和 3 天 (b. i. d.) 的 0.0 小时 (7:00AM

开始)用 240ml 室温的温开水送服 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。所有对象还在禁食至少 1 小时后在 12.0 小时用 240ml 室温的温开水送服第二次剂量的 1 片 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。在第 4-13 天,对象在禁食过夜至少 10 小时后在 0.0 小时 (7:00AM 开始)用 240ml 室温的温水送服一片本发明的 300mg 剂量规格盐酸安非他酮改良释放片剂。

[0188] [0152]B) 禁食过夜至少 10 小时后在第 1、2 和 3 天 (b. i. d.) 的 0.0 小时 (7:00AM 开始)用 240ml 室温的温开水送服 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。所有对象还在禁食至少 1 小时后在 12.0 小时用 240ml 室温的温开水送服第二次剂量的 1 片 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。在第 4-13 天,对象在禁食过夜至少 10 小时后在 0.0 小时 (7:00AM 开始)用 240ml 室温的温水送服 1 个 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。然后所有对象在禁食至少 1 小时后在 6.0 小时用 240ml 室温的温水送服第二次剂量的 1 片 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。所有对象还在禁食至少 1 小时后在 12.0 小时用 240ml 室温的温水送服第三次剂量的 1 片 Wellbutrin[®] 100mg 片剂。

[0189] [0153] 将本发明的 1×300mg 每天一次改良释放片剂和 Wellbutrin[®] 3×100mg 片剂给药后经过研究期安非他酮及其代谢产物羟基安非他酮、安非他酮苏氨醇和安非他酮赤氨醇图解的平均血浆浓度 (ng/ml) 分布图各自如图 6A-E 所示。

[0190] [0154] 表 21 提供将本发明的 300mg 剂量规格改良释放片剂每天一次或市场上可购买的现有技术 Wellbutrin[®] 100mg 片剂每天三次给药后安非他酮的均数 (± 标准差) 药

代动力学数据：

表 21		
药代动力学参数	本发明的盐酸安非他酮 300 mg 改良释放片剂 (n=30) (均数±标准差)	Wellbutrin®100 mg 片剂 (n=30) (均数±标准差)
安非他酮		
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	1612.04 ± 490.27	1791.98 ± 483.43
C _{max} (ng/mL)	167.50 ± 46.56	175.40 ± 56.03
C _{min} (ng/mL)	27.64 ± 10.73	34.06 ± 12.49
T _{max} (小时)	4.90 ± 0.89	1.60 ± 0.58
波动幅度(%)	212.56 ± 39.42	189.98 ± 38.99
C _{ave} (ng/mL)	67.17 ± 20.43	74.67 ± 20.14
摇摆度(%)	554.59 ± 193.21	439.58 ± 141.64
M/P 比值	12.92 ± 5.31	12.61 ± 5.11
羟基安非他酮		
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	20824.77 ± 7423.56	22456.08 ± 6889.20
C _{max} (ng/mL)	1095.64 ± 385.06	1156.34 ± 339.34
C _{min} (ng/mL)	722.23 ± 281.76	800.90 ± 262.97
T _{max} (小时)	7.30 ± 2.45	2.47 ± 0.83
波动幅度(%)	44.34 ± 16.57	40.78 ± 31.24
C _{ave} (ng/mL)	867.70 ± 309.32	935.67 ± 287.05
摇摆度(%)	54.65 ± 22.48	49.19 ± 40.60
M/P 比值	7.01 ± 1.84	6.91 ± 1.81
安非他酮苏氧醇		
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	10987.88 ± 3193.09	12051.42 ± 3107.48
C _{max} (ng/mL)	585.36 ± 155.83	629.81 ± 138.84
C _{min} (ng/mL)	364.42 ± 122.60	415.71 ± 122.32
T _{max} (小时)	7.83 ± 2.15	2.49 ± 0.81
波动幅度(%)	50.47 ± 17.22	45.25 ± 21.80
C _{ave} (ng/mL)	457.83 ± 133.05	502.14 ± 129.48
摇摆度(%)	65.68 ± 26.11	56.34 ± 29.48
M/P 比值	1.39 ± 0.44	1.36 ± 0.43
安非他酮赤氧醇		
AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	2145.70 ± 615.22	2353.73 ± 645.40
C _{max} (ng/mL)	109.07 ± 29.98	119.37 ± 26.82
C _{min} (ng/mL)	76.51 ± 25.69	85.59 ± 26.63
T _{max} (小时)	8.37 ± 2.04	2.40 ± 0.66
波动幅度(%)	38.11 ± 15.25	38.90 ± 33.91
C _{ave} (ng/mL)	89.40 ± 25.63	98.07 ± 26.89
摇摆度(%)	46.04 ± 20.70	46.18 ± 43.72
M/P 比值	1.39 ± 0.44	1.36 ± 0.43

[0191] 表 22 概述使用自然对数对安非他酮及其代谢产物的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 进行转换的相对 (本发明的改良释放片剂 v. Wellbutrin®) 生物利用度分析结果：

表 22						
参数	安非他酮			羟基安非他酮		
	90%可信区间	均数的 比值	对象自身的 CV	90%可信区间	均数的 比值	对象自身的 CV
AUC _{0-τ}	86.14%-92.64%	89.33%	8.27%	87.00%-95.42%	91.11%	10.49%
C _{max}	91.08%-103.00%	96.86%	13.97%	85.98%-99.90%	92.68%	17.04%
参数	安非他酮苏氨酸			安非他酮赤氨酸		
	90%可信区间	均数的 比值	对象自身的 CV	90%可信区间	均数的 比值	对象自身的 CV
AUC _{0-τ}	87.17%-94.21%	90.63%	8.82%	87.32%-94.66%	90.91%	9.16%
C _{max}	87.42%-97.28%	92.22%	12.13%	84.84%-95.89%	90.20%	13.91%

[0192] [0156] 表 21 和 22 的数据显示本发明的 300mg 剂量规格改良释放片剂每天一次给药与 100mg 剂量规格的立即释放 Wellbutrin[®] 片剂每天三次给药是生物等效的。

[0193] 实施例 7

[0194] [0157] 在正常健康无吸烟的男性和女性对象中进行对本发明的 300mg 改良释放盐酸安非他酮片剂与市场上可购买的现有技术 150mg Zyban[®] 产品的双向、稳态、交叉、公开标记、多剂量、禁食、比较的生物利用度研究。设计本研究是为了比较本发明的 300mg q. d. 剂型的改良释放盐酸安非他酮片剂与市场上可购买的现有技术 150mg b. i. d. Zyban[®] 片剂的生物利用度。

[0195] [0158] 研究设计遵循在禁食状态 2 个时期、2 种治疗、多剂量的交叉设计。用 2 周的清除期隔开研究时期。共有 54 名对象（男性 40 人，女性 14 人）参与研究，其中 49 名对象（男性 37 人，女性 12 人）完成研究。在研究的第 1-3 天将 150mg q. d. Zyban[®] 片剂给药于对象。第 4-17 天给予以下药物：

[0196] [0159] A) 本发明的 300mg q. d. 改良释放盐酸安非他酮片剂。

[0197] [0160] B) 150mg b. i. d. Zyban[®] 片剂。

[0198] [0161] 在禁食状态下，将本发明的 1×300mg 每天一次改良释放片剂和 2×150mg (b. i. d.) Zyban[®] 片剂给药后经过研究期安非他酮及其代谢产物羟基安非他酮、安非他酮苏氨酸和安非他酮赤氨酸图解的平均血浆浓度 (ng/ml) 分布图各自如图 7A-E 所示。

[0199] [0162] 表 23 提供将本发明的 300mg 剂量规格改良释放片剂每天一次或市场上可购买的现有技术 150mg b. i. d. Zyban[®] 片剂给药后安非他酮的均数 (± 标准差) 药代动

力学数据：

表 23		
药代动力学参数	几何均数 算术均数(%CV)	
	本发明的 300 mg 剂量规格改良释放盐酸安非他酮片剂 (n=49)	Zyban®150 mg 片剂 (n=49)
AUC_{0-7} (ng·hr/mL)	1412.4767 1464.21(28.12)	1561.9651 1617.72(26.94)
C_{max} (ng/mL)	143.9693 148.81(26.10)	135.9517 141.65(28.36)
C_{min} (ng/mL)	23.1224 24.50(35.46)	25.3277 26.85(35.28)
T_{max} (小时)*	4.92(17.03)	3.23(31.63)
波动幅度(%)*	207.65(20.47)	171.85(19.27)
摇摆度(%)*	551.15(37.98)	449.59(26.79)
C_{ave} (ng/mL)*	61.01(28.12)	67.41(26.94)
MRT 比值*	9.63(6.57)	10.23(2.90)
羟基安非他酮		
AUC_{0-7} (ng·hr/mL)	19688.697 21255.88(38.44)	21984.655 23792.58(39.17)
C_{max} (ng/mL)	1035.5625 1111.28(36.14)	1114.0976 1200.37(38.41)
C_{min} (ng/mL)	669.3453 731.59(41.72)	775.6489 847.91(42.12)
T_{max} (小时)*	6.61(34.52)	4.26(35.36)
波动幅度(%)*	44.42(35.50)	36.96(50.36)
摇摆度(%)*	56.77(47.41)	46.22(75.49)

C_{ave} (ng/mL)*	885.66(38.44)	991.36(39.17)
MRT(小时)*	11.43(2.87)	11.53(1.93)
M/P 比值*	14.538(43.310)	14.684(43.323)
安非他酮苏氨酸		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	9040.7734 9638.64(37.34)	10398.325 11100.02(38.42)
C_{max} (ng/mL)	494.6250 524.91(37.35)	542.8864 582.74(44.35)
C_{min} (ng/mL)	285.9451 311.93(43.69)	339.2713 370.23(45.18)
T_{max} (小时)*	7.74(35.60)	4.45(35.77)
波动幅度(%)*	55.31(32.09)	47.10(32.50)
摇摆度(%)*	75.80(43.62)	61.76(40.19)
C_{ave} (ng/mL)*	401.61(37.34)	462.50(38.42)
MRT(小时)*	11.63(2.85)	11.74(1.76)
M/P 比值*	6.609(29.472)	6.830(26.491)
安非他酮赤氨酸		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1784.5115 1875.33(31.95)	2033.8788 2125.14(30.18)
C_{max} (ng/mL)	92.4622 97.12(32.17)	101.5651 105.63(28.49)
C_{min} (ng/mL)	61.3442 65.30(36.05)	71.6863 75.83(34.19)
T_{max} (小时)*	8.31(38.42)	4.74(42.77)
波动幅度(%)*	41.87(43.18)	35.10(37.78)
摇摆度(%)*	53.00(54.46)	43.04(50.13)
C_{ave} (ng/mL)*	78.14(31.95)	88.15(30.18)
MRT(小时)*	11.73(2.63)	11.73(1.87)
M/P 比值*	1.298(27.168)	1.334(25.504)

[0200] * 表示算术均数 (% CV)

[0201] [0163] 表 24 概述使用自然对数对安非他酮及其代谢产物的 AUC_{0-t} 、 C_{max} 和 C_{min} 进行转换的相对 (本发明的改良释放片剂 v. Zyban[®]) 生物利用度分析结果:

表 24						
参数	安非他酮			羟基安非他酮		
	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV
$AUC_{0-\tau}$	87.19% - 93.93%	90.50%	10.98%	85.87% - 93.26%	89.49%	12.17%
C_{max}	99.25% - 113.46%	106.12%	19.73%	89.02% - 97.00%	92.93%	12.66%
C_{min}	85.77% - 97.00%	91.21%	18.14%	82.22% - 90.34%	86.19%	13.88%
参数	安非他酮苏氨酸			安非他酮赤氨酸		
	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV	90%可信区间	几何均数的比值	对象自身的 CV
$AUC_{0-\tau}$	83.91% - 90.09%	86.94%	10.47%	84.48% - 91.09%	87.72%	11.11%
C_{max}	86.76% - 95.78%	91.16%	14.59%	86.95% - 95.44%	91.10%	13.73%
C_{min}	80.45% - 88.16%	84.22%	13.49%	81.61% - 89.60%	85.51%	13.77%

[0202] [0164] 表 23 和 24 中数据显示本发明的 300mg (q. d.) 剂量规格改良释放盐酸安非他酮片剂与市场上可购买的现有技术 150mg b. i. d. 持续释放 Zyban[®] 片剂是生物等效的。

[0203] 实施例 8 (比较实施例)

[0204] [0165] 按美国专利号 6, 143, 327 所述制备 150mg 和 300mg 盐酸安非他酮制剂并用药代动力学参数和相对生物利用度评估生物等效性。片芯成分的比例、第一和第二层包衣制剂如表 25 所示：

成分	表 25			
	150 mg		300 mg	
	片芯			
成分	mg	占片芯的%	mg	占片芯的%
盐酸安非他酮	150.00	93.75	300.00	93.75
粘合剂 ¹	5.30	3.31	10.6	3.31
润滑剂 ²	4.70	2.94	9.40	2.94
纯净水 ³	110.00	*	220.00	*
片芯的总重量	160.00	100	320.00	100.00
第一层包衣				
不溶于水的、水可渗透的 薄膜成形聚合物 ⁴	10.96	60.8	14.40	60.00%
水溶性聚合物 ⁵	4.70	26.10	6.47	26.96
增塑剂 ⁶	2.34	13.01	3.13	13.04
乙醇 ³	190.00	*	230.50	*
异丙醇 99% ³	10.00	*	12.35	*
第一层包衣的总干重	18.00	100.00	24.00	100.00
第二层包衣				
甲基丙烯酸共聚物 ⁷	7.75	63.00	11.66	63.02
助流剂 ⁸	2.30	18.70	3.45	18.65
增塑剂 ⁹	2.25	18.30	3.39	18.32
纯净水 ³	48.00	*	72.20	*
第二层包衣的总干重	12.30	100.00	18.50	100.00

[0205] ¹ 聚乙烯醇

[0206] ² 甘油二十二烷酸酯 (Compritol 888 AT0)

[0207] ³ 在干燥时蒸发

[0208] ⁴ 乙基纤维素 100Premium(Ethocel[®])

[0209] ⁵ 聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon[®] 90F)

[0210] ⁶ 聚乙二醇 1450 (Carbowax[®])

[0211] ⁷ 聚(甲基丙烯酸, 甲基丙烯酸甲酯) 1 : 1 (Eudragit[®] L 30 D-55)

[0212] ⁸ 增塑剂是聚乙二醇 1450 和枸橼酸三乙酯以 2 : 1 比例的组合

[0213] ⁹ 二氧化硅 (Syloid[®] 244)

[0214] [0166] 按 '327 专利所指导的制备片剂。

[0215] [0167] 在正常健康吸烟和无吸烟的男性志愿者中进行对根据‘327 专利制备的盐酸安非他酮片剂 (2×150mg q. d.) (‘327 专利制剂’) 相对于市场上可购买的 Zyban[®] 持续释放片剂 (1×150mg b. i. d.) 和 Wellbutrin[®] 片剂 (t. i. d.) 的 3 向 (three-way)、多剂量、公开标记、禁食、比较的生物利用度试点研究。本研究的目的是评估在单一剂量或稳态禁食状态下‘327 制剂的 150mg 盐酸安非他酮 (2×150mg q. d.) 相对于 Zyban[®] 150mg 持续释放片剂 (1×150mg b. i. d.) 和 Wellbutrin[®] 100mg 片剂 (1×100mg t. i. d.) 的相对生物利用度。

[0216] [0168] 表 26 显示在单一剂量条件下安非他酮 (ng/ml) 的均数 (± 标准差) 血浆浓度 - 时间分布:

表 26			
样本时间 (小时)	‘327 专利的 2 × 150 mg 片剂(q.d.) (A)	Zyban 150 mg SR 片剂 (1 × 150 mg b.i.d.)(B)	Wellbutrin [®] 100 mg 片剂(3 × 100 mg t.i.d.)(C)
0.0	11.71 ± 3.55	8.25 ± 2.74	30.01 ± 17.82
1.0	11.08 ± 2.90	53.87 ± 14.58	113.91 ± 40.96
2.0	12.95 ± 4.38	75.96 ± 13.83	104.04 ± 20.62
4.0	60.60 ± 24.59	83.71 ± 12.49	58.45 ± 12.90
5.0	ND	ND	45.92 ± 10.65
6.0	98.23 ± 31.28	64.03 ± 13.95	85.54 ± 80.91
7.0	ND	ND	104.45 ± 39.11
8.0	82.63 ± 23.84	41.69 ± 7.81	ND
9.0	ND	ND	76.79 ± 15.73
11.0	ND	ND	50.28 ± 15.09
12.0	59.47 ± 18.45	21.50 ± 4.50	110.38 ± 71.29
13.0	ND	51.03 ± 34.38	120.69 ± 32.81
14.0	ND	84.04 ± 41.74	ND
15.0	ND	ND	75.30 ± 20.36
16.0	ND	86.15 ± 37.20	58.53 ± 15.44
18.0	32.46 ± 9.52	55.48 ± 13.29	ND
20.0	ND	ND	33.45 ± 7.40
24.0	20.21 ± 5.28	27.81 ± 7.77	24.14 ± 6.03

[0217] [0169] 表 27 提供在表 25 中显示的片剂给药后安非他酮的均数 (± 标准差) 药代

动力学数据：

表 27			
药代动力学参数 (均数 ± 标准差)	'327 制剂 (n=15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1154.65 ± 244.28	1301.05 ± 214.94	1622.89 ± 318.02
C _{max} (ng/mL)	103.77 ± 28.13	112.68 ± 37.06	163.10 ± 56.84
T _{max} (hrs)	6.40 ± 1.88	11.07 ± 5.85	6.87 ± 5.60

[0218] [0170] 表 28 概述使用自然对数对表 27 中显示的 AUC₀₋₂₄ (ng·hr/ml) 和 C_{max} (ng/ml) 进行转换的相对生物利用度分析结果：

表 28						
参数	AUC ₀₋₂₄			C _{max}		
	90%可信 区间	几何均数 的比值	对象自身 的 CV	90%可信 区间	几何均数 的比值	对象自身 的 CV
'327 制剂 vs. Zyban®	78%-99%	88%	23.65%	78%-111%	93%	31.44%
327 制剂 vs. Wellbutrin®	63%-80%	71%	38.79%	54%-76%	64%	52.35%

[0219] [0171] 表 29 显示表 25 中所示的片剂组合物的安非他酮 (ng/ml) 的均数 (± 标准差) 稳态的血浆浓度-时间分布：

表 29			
样本时间(小时)	'327 专利的片剂 2 × 150 mg (q.d.)	Zyban [®] 150 mg SR 片剂 (1 × 150 mg b.i.d.)	Wellbutrin [®] 100 mg 片剂 (3 × 100 mg t.i.d.)
0.0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
0.0	11.71 ± 3.55	8.25 ± 2.74	30.01 ± 17.82
0.0	20.21 ± 5.28	27.81 ± 7.77	24.14 ± 6.03
0.0	22.22 ± 5.80	34.12 ± 8.51	27.11 ± 8.31
0.0	21.58 ± 6.21	32.70 ± 9.94	27.33 ± 8.79
0.0	23.44 ± 8.31	31.96 ± 8.83	28.71 ± 11.05
1.0	21.47 ± 7.06	64.22 ± 18.93	112.09 ± 29.65
2.0	24.37 ± 8.77	90.76 ± 18.63	116.66 ± 27.01
4.0	87.61 ± 36.30	94.97 ± 19.30	61.94 ± 16.35
5.0	ND	ND	49.43 ± 13.56
6.0	101.39 ± 25.48	73.35 ± 17.94	85.34 ± 52.23
7.0	ND	ND	112.05 ± 46.38
8.0	77.06 ± 16.40	52.56 ± 11.74	ND
9.0	ND	ND	87.11 ± 23.77
11.0	ND	ND	55.49 ± 17.50
12.0	58.88 ± 16.23	31.23 ± 9.05	115.93 ± 53.59
13.0	ND	58.01 ± 21.81	117.74 ± 39.87
14.0	ND	105.36 ± 42.68	ND
15.0	ND	ND	74.33 ± 17.77
16.0	ND	93.55 ± 23.49	60.45 ± 14.56
18.0	34.69 ± 8.82	65.80 ± 14.61	ND
20.0	ND	ND	39.86 ± 12.55
24.0	23.30 ± 6.75	33.15 ± 9.39	29.49 ± 10.09
48.0	8.80 ± 4.20	12.02 ± 4.84	11.11 ± 4.68
72.0	4.61 ± 2.60	5.75 ± 3.06	5.59 ± 2.75
96.0	2.25 ± 1.82	3.03 ± 2.01	2.35 ± 1.45
120.0	1.01 ± 1.12	1.43 ± 1.44	1.35 ± 1.53

[0220] [0172] 表 30 显示在表 25 中所示的片剂给药后在稳态条件下安非他酮的均数(±标准差)药代动力学数据:

表 30			
药代动力学参数 (均数 ± 标准差)	'327 制剂 (n=15)	Zyban [®] (n=15)	Wellbutrin [®] (n=15)
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1251.45 ± 257.24	1554.77 ± 293.70	1728.31 ± 374.54
C _{max} (ng/mL)	112.24 ± 26.42	119.77 ± 27.76	156.19 ± 32.27
T _{max} (hrs)	5.33 ± 1.23	11.47 ± 5.04	9.00 ± 4.14

[0221] [0173] 表 31 概述对表 30 中显示的 AUC₀₋₂₄(ng·hr/mL) 和 C_{max}(ng/mL)(用自然对数进行转换)的相对生物利用度分析结果:

表 31						
参数	AUC ₀₋₂₄			C _{max}		
	90%可信 区间	几何均数 的比值	对象自身 的 CV	90%可信 区间	几何均数 的比值	对象自身 的 CV
327 制剂 vs. Zyban®	71%-91%	80%	20.06%	82%-108%	94%	22.65%
327 制剂 vs. Wellbutrin®	64%-82%	73%	20.06%	62%-82%	72%	22.65%

[0222] [0174] 药代动力学和相对生物利用度数据显示 ‘327 专利指导的制剂的 90%可信区间不属于 FDA 对生物等效产品所建议的 80% -125% 范围内。因此,数据显示 ‘327 专利制剂与市场上可购买的 Zyban® /Wellbutrin® SR 或 Wellbutrin® 片剂不是生物等效的。

盐酸安非他酮 150 mg 改良释放片剂溶出度

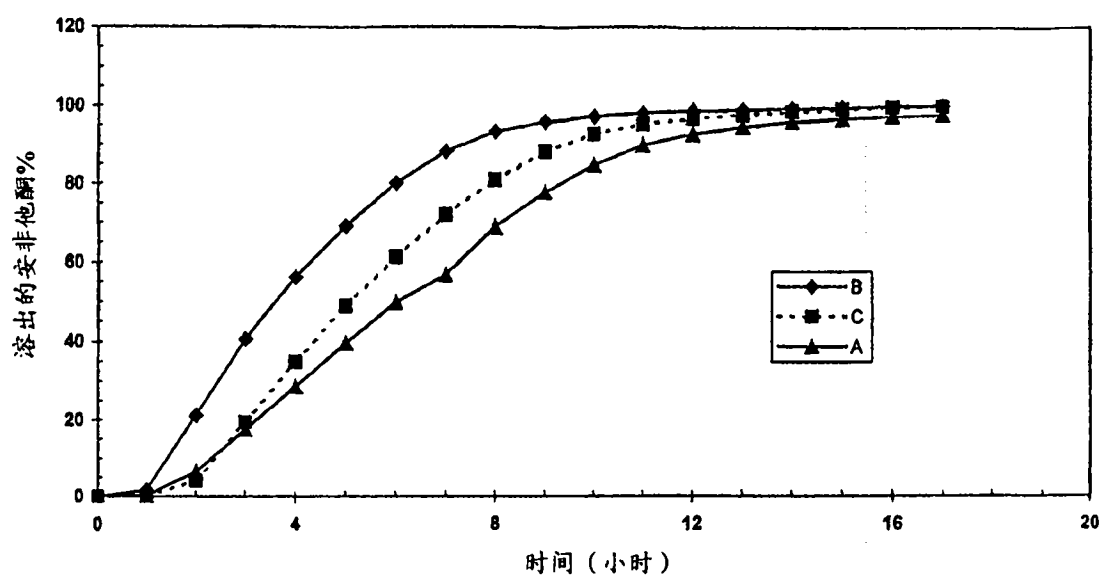


图 1A

盐酸安非他酮 300 mg 改良释放片剂溶出度

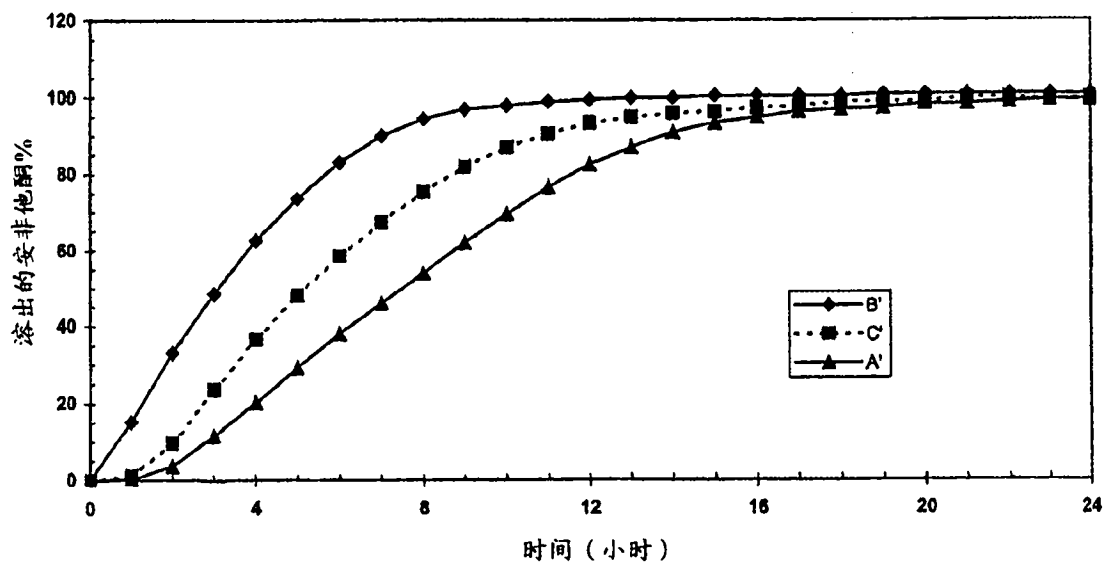


图 1B

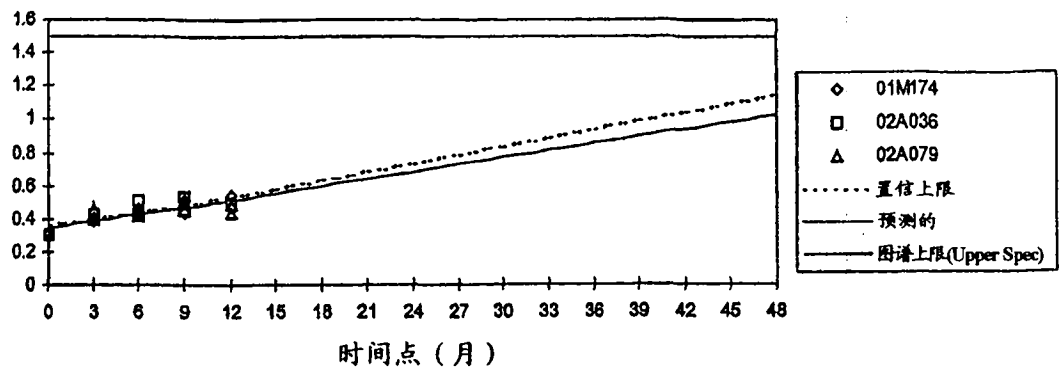


图 2A

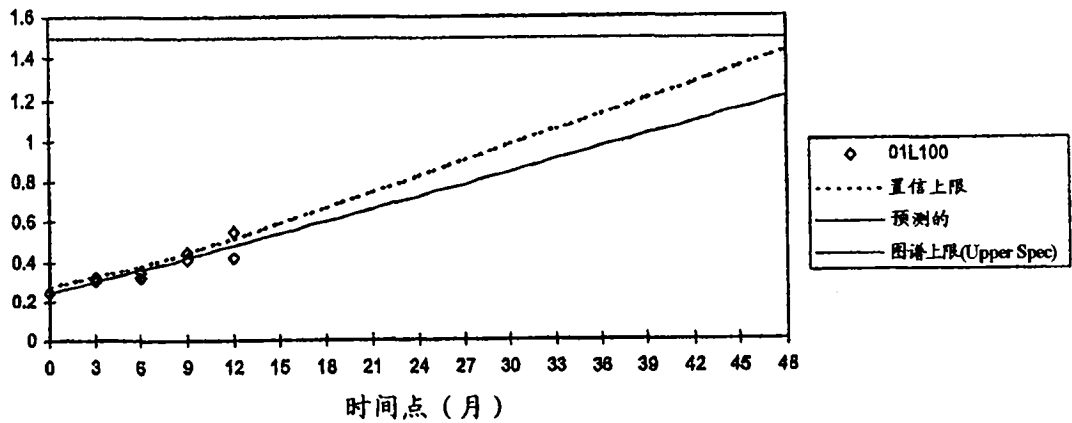


图 2B

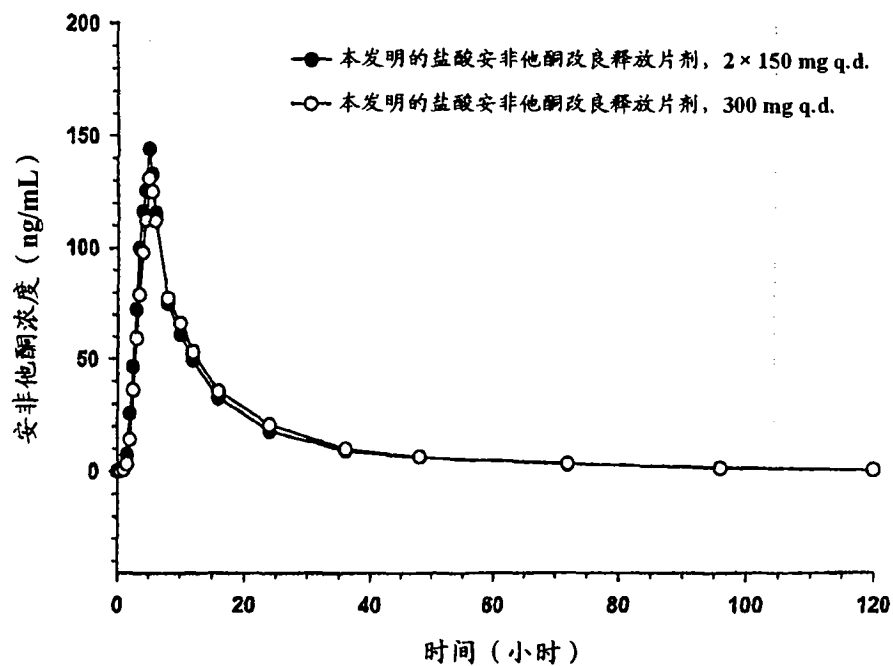


图 3A

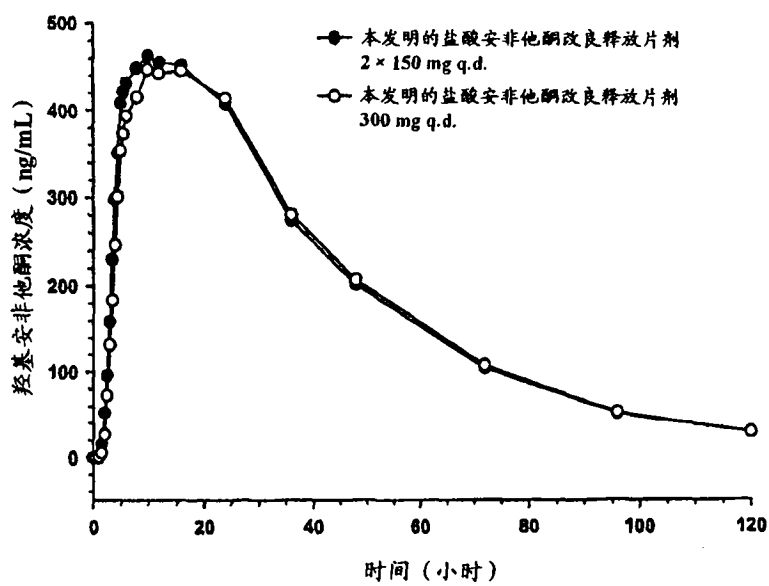


图 3B

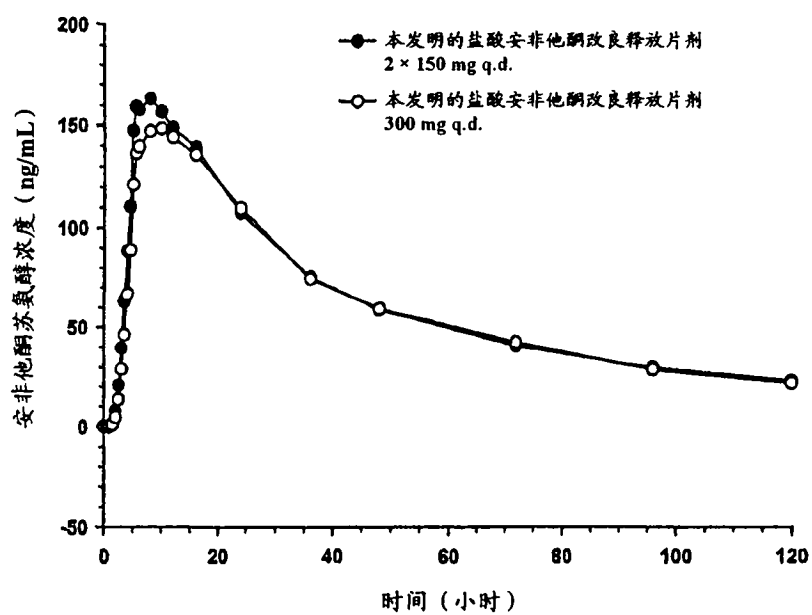


图 3C

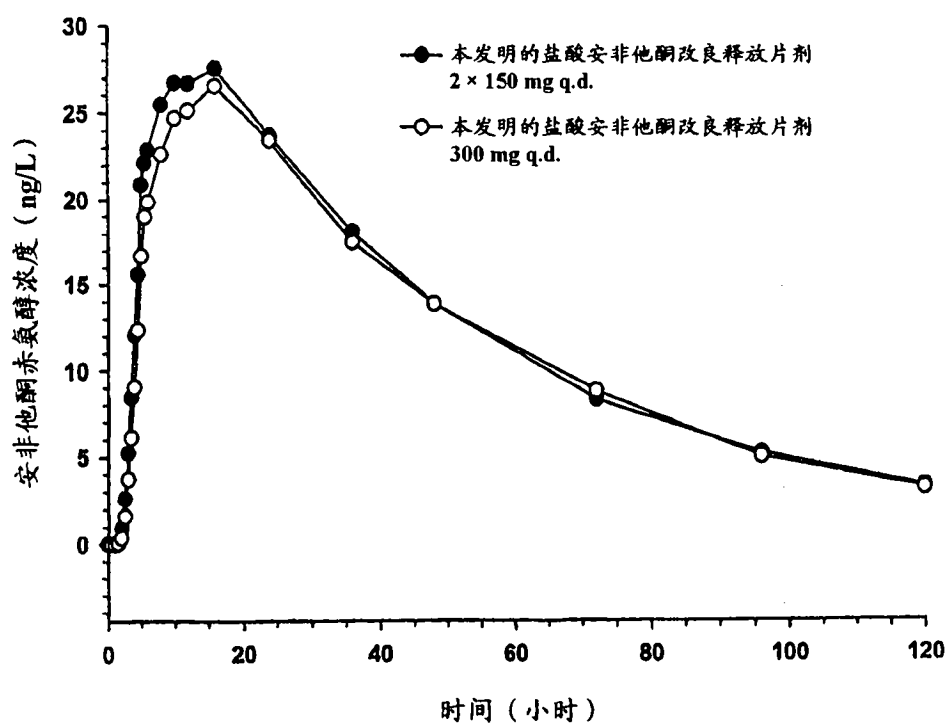


图 3D

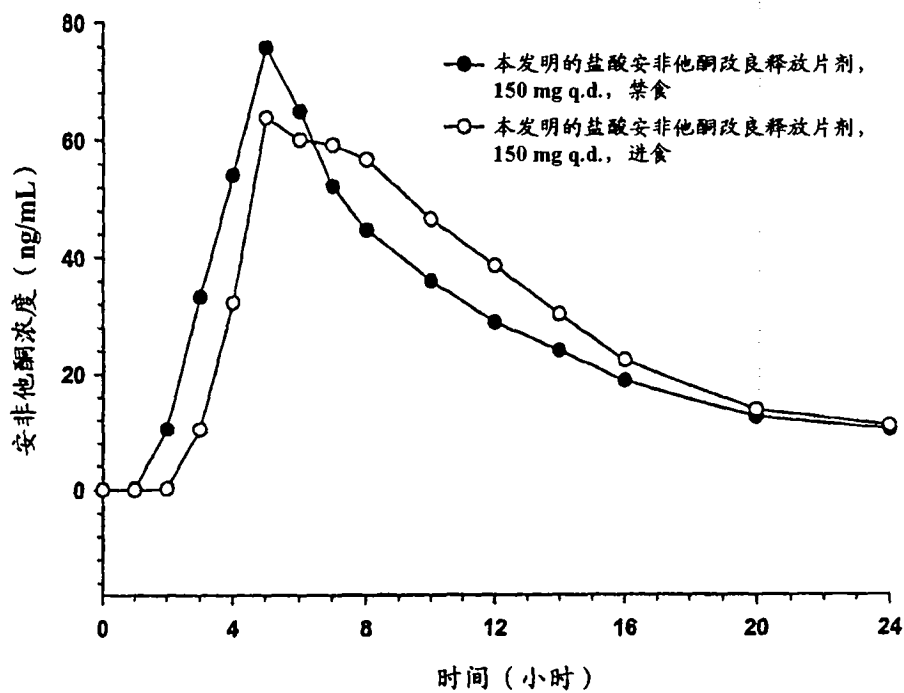


图 4A

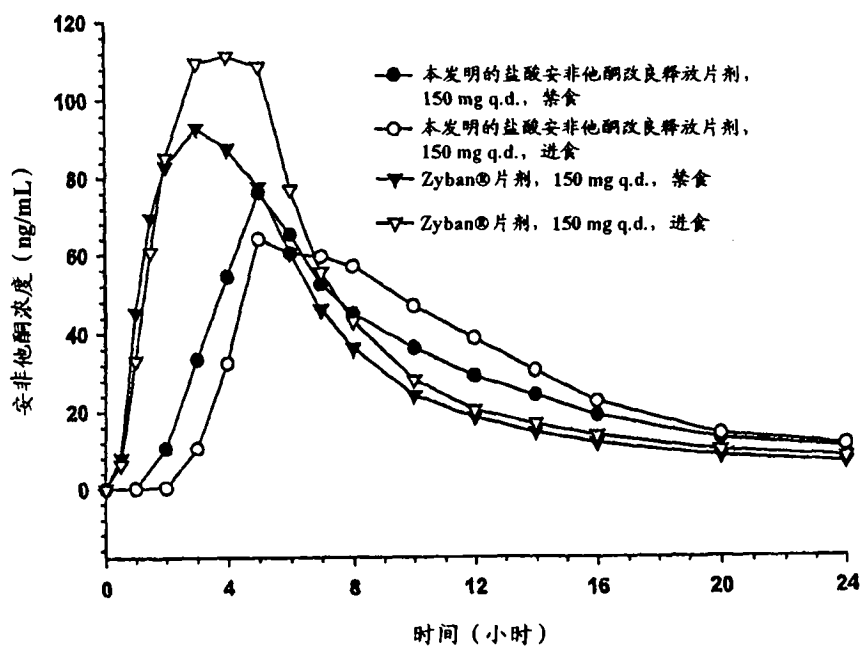


图 4B

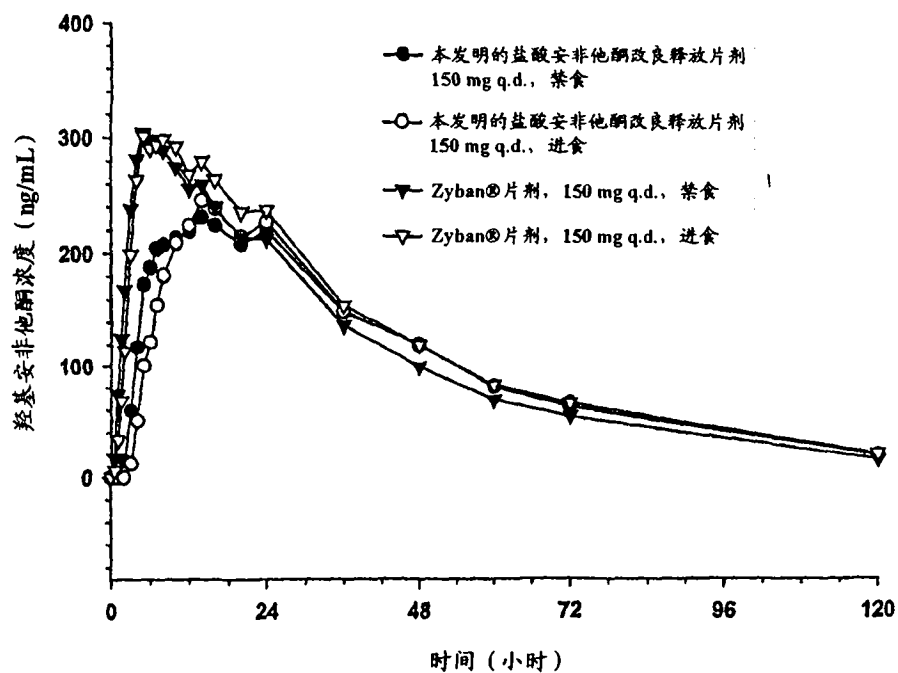


图 4C

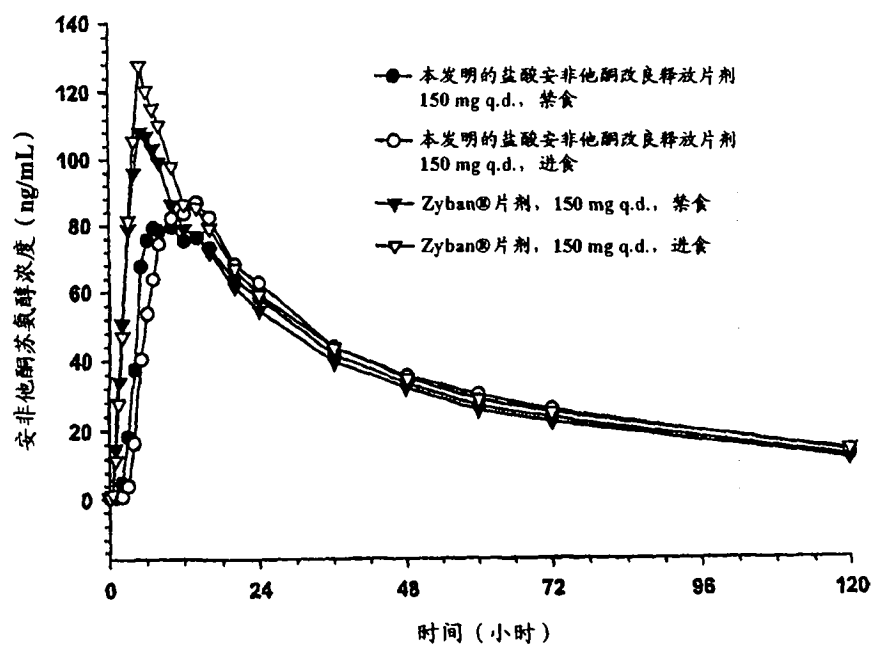


图 4D

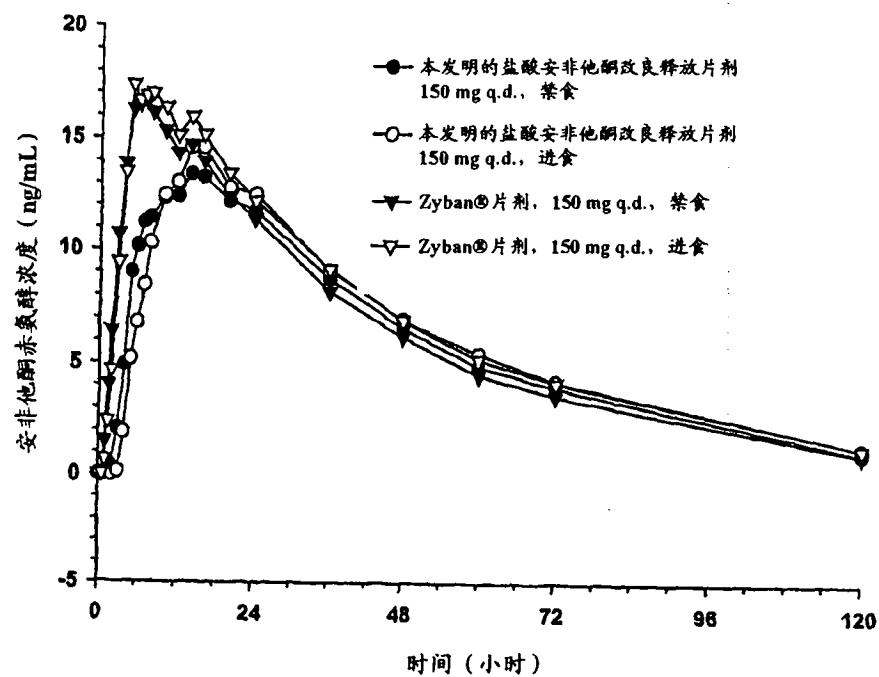


图 4E

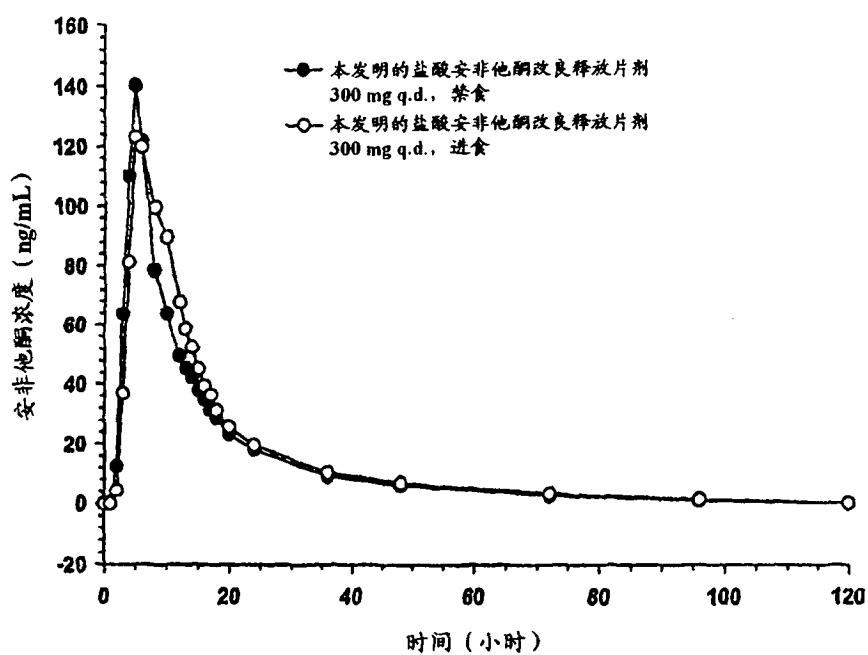


图 5A

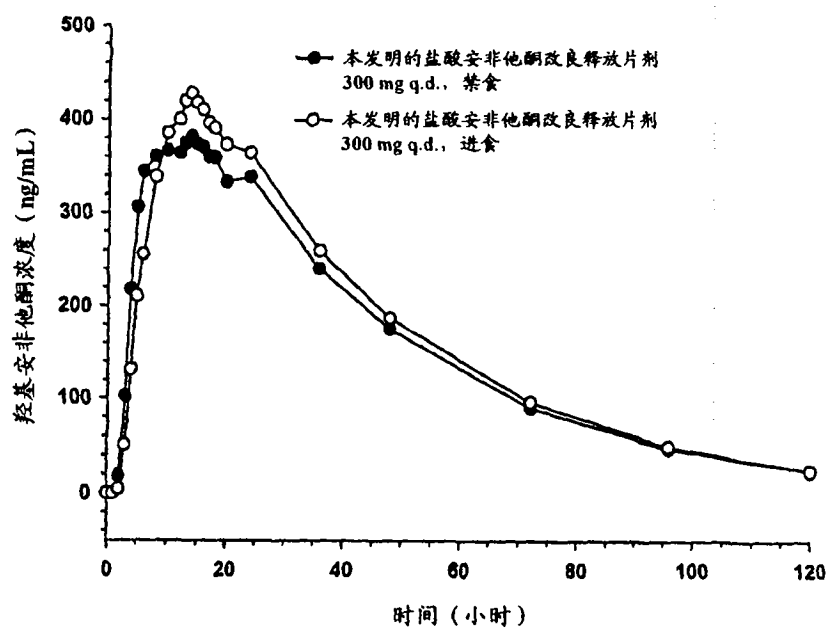


图 5B

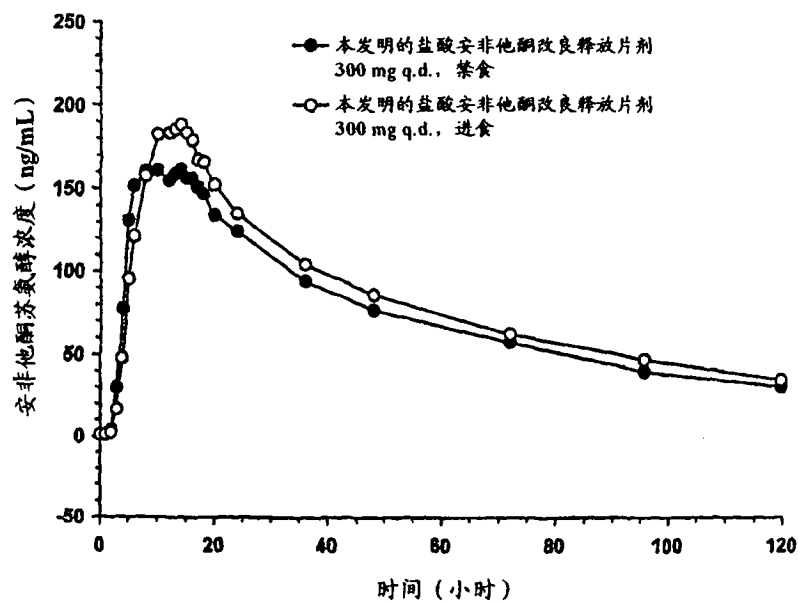


图 5C

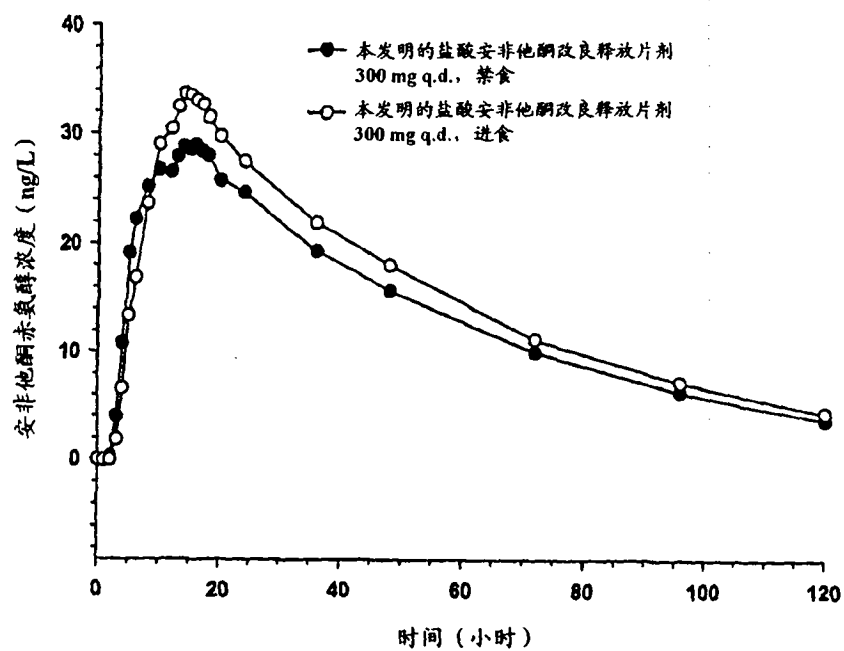


图 5D

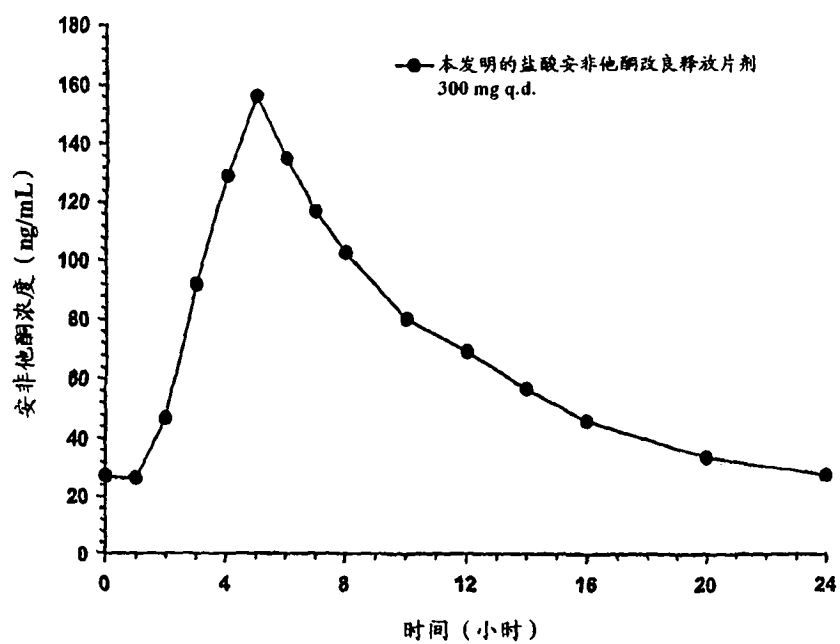


图 6A

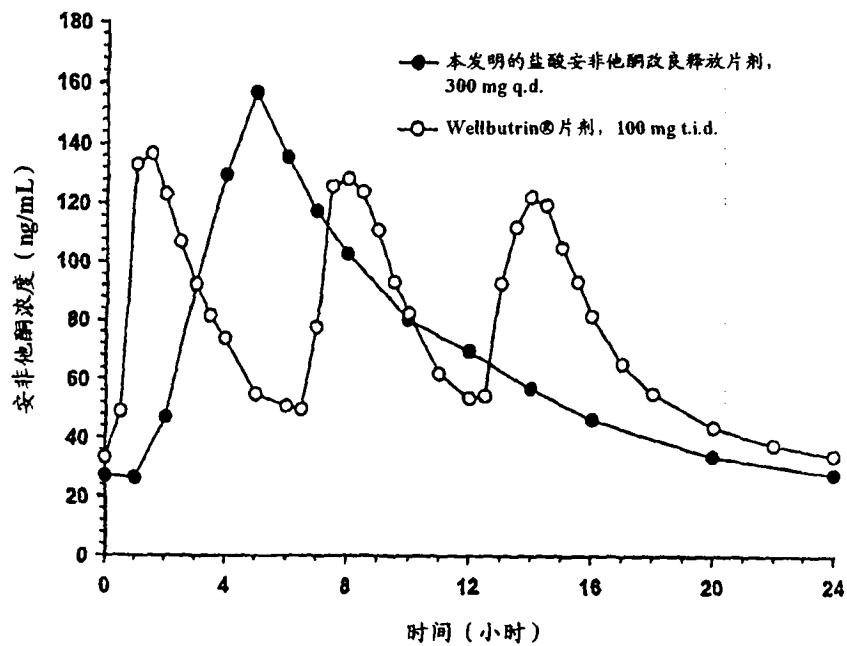


图 6B

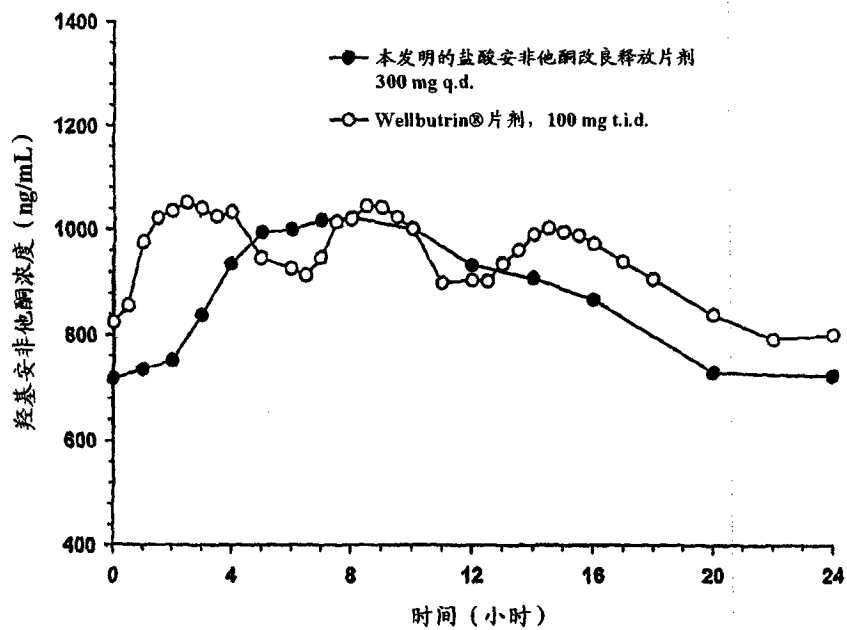


图 6C

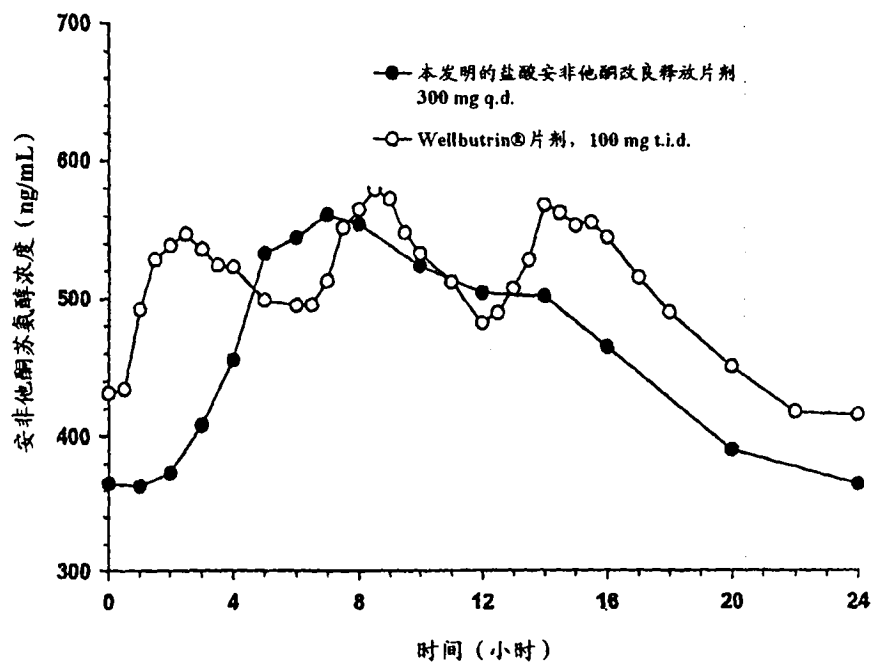


图 6D

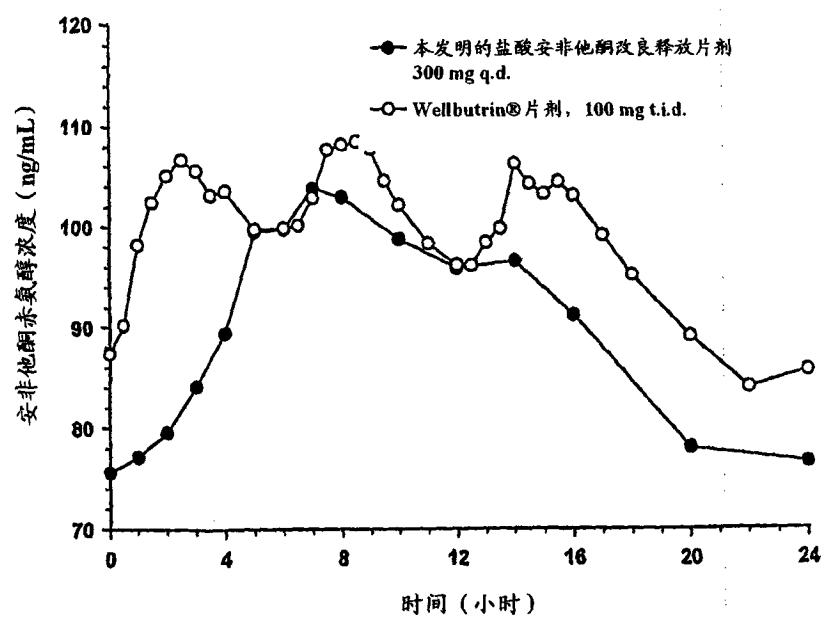


图 6E

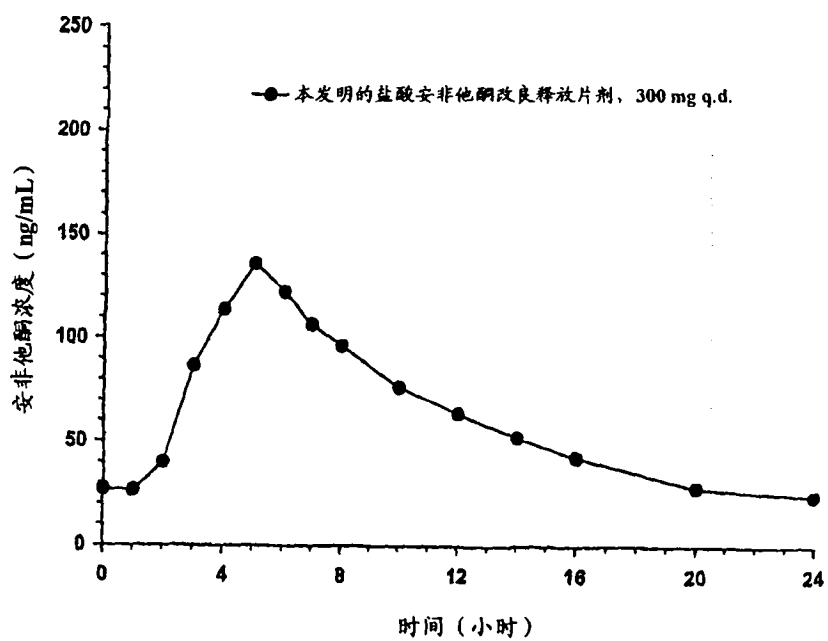


图 7A

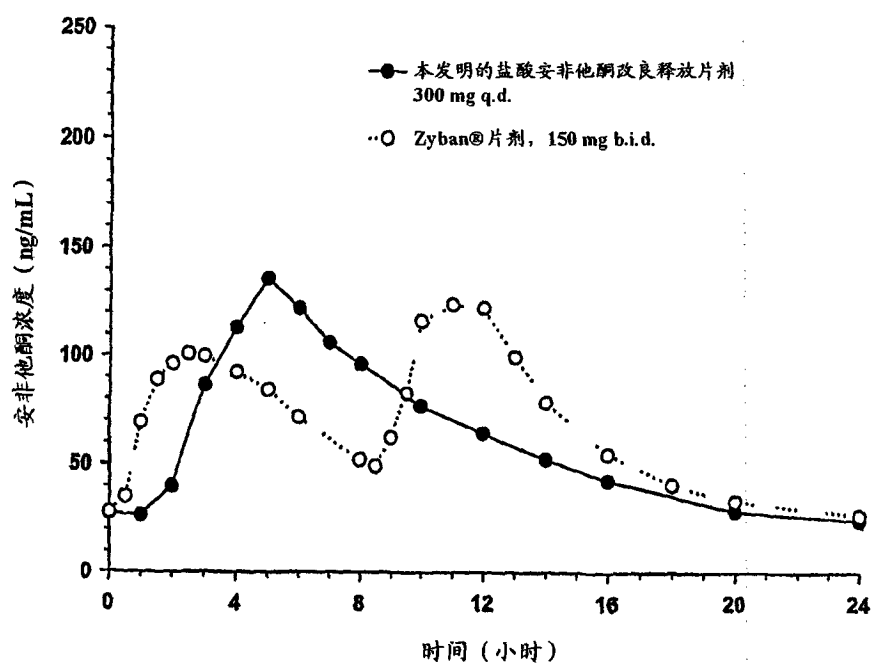


图 7B

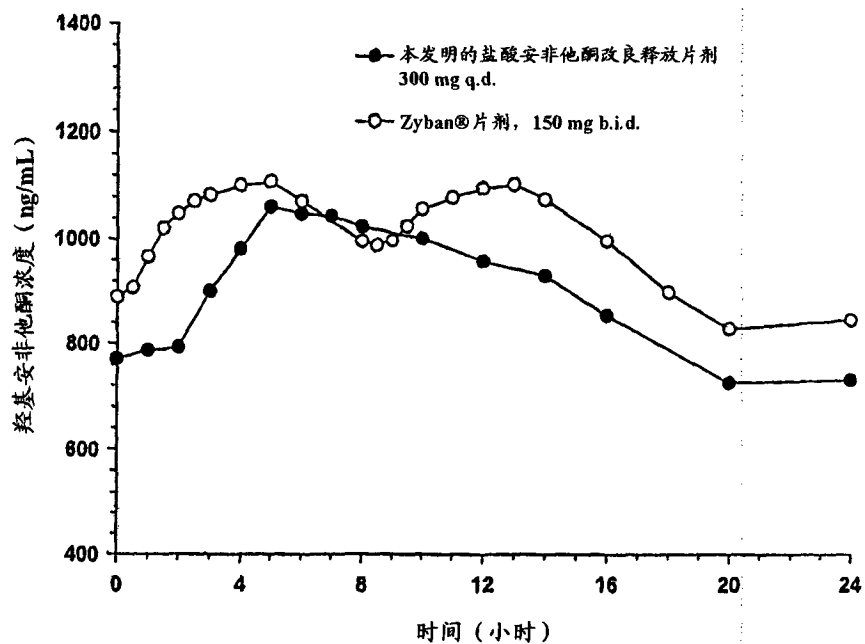


图 7C

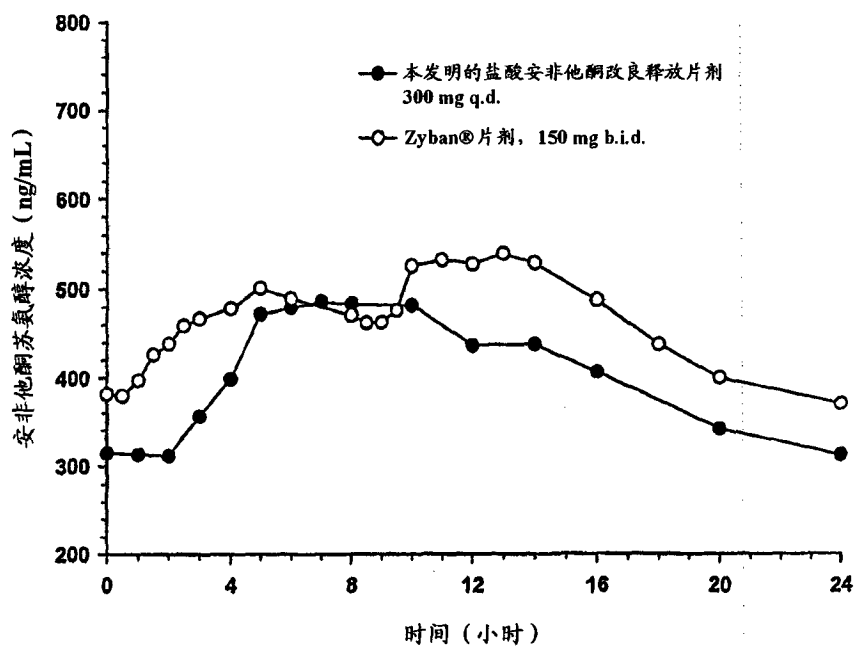


图 7D

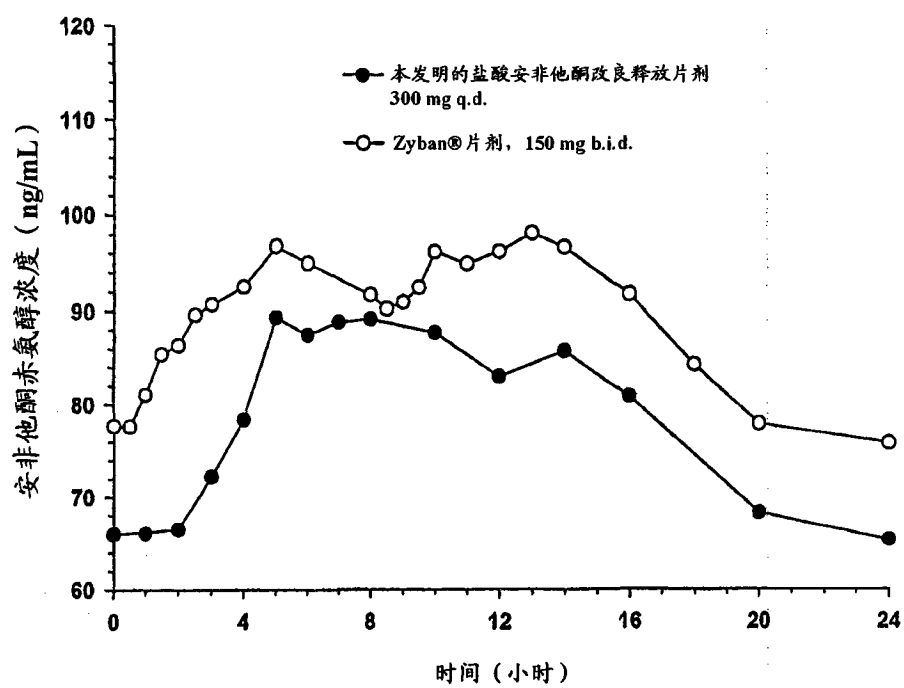


图 7E