



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00802513.4

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1228043C

[22] 申请日 2000.9.29 [21] 申请号 00802513.4

[30] 优先权

[32] 1999.9.30 [33] US [31] 60/157,200

[86] 国际申请 PCT/US2000/026871 2000.9.29

[87] 国际公布 WO2001/022940 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.2

[71] 专利权人 爱德华·孟岱尔股份有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 A·R·拜寄沃 T·W·麦克奥尔

刘利荣 S·拉布齐斯基

审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

权利要求书 4 页 说明书 48 页 附图 14 页

[54] 发明名称 用于高溶解度药物的缓释基质

[57] 摘要

本文公开了一种缓释口服固体剂型，包括治疗有效剂量的溶解度大于约 10g/L 的药物；pH 改善剂；和含有胶凝剂的缓释基质，所述的胶凝剂包括杂多糖胶和同多糖胶，当与环境液体接触时杂多糖胶和同多糖胶能交联，口服后所述的剂型对人类患者能缓释提供所述的药物。

1. 一种缓释口服固体剂型，其特征在于，包括：  
治疗有效剂量的溶解度大于 10g/L 的药物；
- 5       pH 改善剂，包含选自以下的有机酸及它们的混合：柠檬酸、丁二酸、反式丁烯二酸、羟基丁二酸、顺式丁烯二酸、戊二酸、乳酸；和  
含有胶凝剂的缓释颗粒，所述的胶凝剂包括杂多糖胶和同多糖胶，当与环境液体接触时杂多糖胶和同多糖胶能交联，口服后所述的剂型对人类患者缓释所述的药物，所述的 pH 改善剂协助从所述的剂型释放出所述的药物。
- 10       2. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，口服后能缓释所述的药物至少 12 小时。
3. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，口服后能缓释所述的药物至少 24 小时。
4. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物的溶解  
15       度大于 100g/L。
5. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物的溶解度大于 1000g/L。
6. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的剂型还含有选自单糖、二糖、多元醇及其混合物的惰性药用稀释剂。
- 20       7. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物与所述的胶凝剂的比例为 1：5 到 5：1。
8. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的剂型还包括可离子化的凝胶强度增强剂，当剂型与环境液体接触时，所述的可离子化的凝胶强度增强剂能与所述的胶凝剂交联并增加凝胶的强度，其中，所述可离子化的凝胶强度  
25       增强剂包括碱金属或碱土金属的硫酸盐、氯化物、硼酸盐、溴化物、柠檬酸盐、乙酸盐或乳酸盐。
9. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的杂多糖胶包括黄原胶，所述的同多糖胶包括刺槐豆胶。
10. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的 pH 改善剂  
30       存在的量为所述剂型重量的 1%—10%。
11. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的缓释颗粒还包括 1-20 重量% 疏水材料，所述疏水材料选自烷基纤维素、丙烯酸与异丁烯酸

酯的共聚物、蜡、紫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油，当所述疏水材料暴露于环境液体时，其量足以有效延缓胶体的水合。

12. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的剂型还含有 1-10 重量%微晶纤维素。

5 13. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物是钙通道阻断剂。

14. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物是地尔硫草，其存在的量为 60mg-300mg。

10 15. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的药物是解痉药。

16. 如权利要求 15 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的解痉药是奥昔布宁或其药学上可接受的盐，其存在的量是 2.5-50mg。

17. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的剂型是片剂。

15 18. 如权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的剂型是颗粒剂。

19. 如权利要求 18 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，一部分所述的药物在颗粒外。

20 20. 如权利要求 17 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，所述的片剂至少一部分表面以疏水材料包衣，因而增重为 1-20 重量%，其中所述疏水材料选自烷基纤维素、丙烯酸与异丁烯酸酯的共聚物、蜡、紫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油以及前述疏水材料的任意混合物。

25 21. 如权利要求 14 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，在口服所述的剂型 4-10 小时后，提供所述的地尔硫草的初始浓度高峰  $C_{max\#1}$ ，在口服剂型 10-16 小时后，出现第二次浓度高峰  $C_{max\#2}$ ，人类患者口服后至少 24 小时内所述的剂型提供治疗作用。

22. 如权利要求 21 所述的缓释口服固体剂型，其特征在于，每给予 240mg 地尔硫草，地尔硫草第一  $T_{max}$  时的最大血浆浓度  $C_{max\#1}$  为 50-100ng/ml，第二最大血浆浓度  $C_{max\#2}$  为 60-90ng/ml。

30 23. 权利要求 13 所述的缓释口服固体剂型的用途，其特征在于，用于制备治疗以下疾病患者的药剂：高血压、心绞痛、动脉瘤、心律失常和头痛。

24. 权利要求 16 所述的缓释口服固体剂型的用途，其特征在于，用于制备治

疗失禁用的药剂。

25. 一种制备权利要求 1 所述的缓释口服固体剂型的方法，其特征在于，所述的方法包括以下步骤：

5 a)制备含有胶凝剂的缓释颗粒，所述的胶凝剂包括杂多糖胶和同多糖胶，当与环境液体接触时杂多糖胶和同多糖胶能交联；然后

b)在所述的缓释颗粒中加入治疗有效量的溶解性高于 10g/l 的药物和 pH 改善剂，所述的 pH 改善剂包含协助从所述的剂型释放出药物以形成混合物的有机酸，所述有机酸选自柠檬酸、丁二酸、反式丁烯二酸、羟基丁二酸、顺式丁烯二酸、戊二酸、乳酸及其混合物；和

10 c)将步骤 b)的混合物颗粒化并压缩成固体剂型，当人类患者口服后所述的剂型就缓释出所述的药物。

26. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的缓释颗粒还含有至多 20 %重量的可离子化的凝胶强度增强剂，所述可离子化的凝胶强度增强剂包括碱金属或碱土金属的硫酸盐、氯化物、硼酸盐、溴化物、柠檬酸盐、乙酸盐或乳酸盐。

15 27. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的缓释颗粒还含有 1%到 89%重量的惰性稀释剂，所述惰性稀释剂选自单糖、二糖、多元醇及其混合物。

28. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的缓释颗粒还含有 1%到 20%重量的疏水材料，其中，所述疏水材料选自烷基纤维素、丙烯酸与异丁烯酸酯的共聚物、蜡、紫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油及其混合物。

20 29. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的缓释颗粒是干法制粒制备的。

30. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的缓释颗粒是湿式制粒法制备的。

25 31. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，口服后，所述剂型提供所述药物至少 12 小时的缓释。

32. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，口服后，所述剂型提供所述药物至少 24 小时的缓释。

33. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的药物的溶解度大于 100g/L。

30 34. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的药物的溶解度大于 1000g/L。

35. 如权利要求 25 所述的方法，其特征在于，所述的药物与所述的胶凝剂的比例为 1: 5 到 5: 1。

36. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的杂多糖胶包括黄原胶, 所述的同多糖胶包括刺槐豆胶。

37. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的剂型是颗粒剂。

38. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的 pH 改善剂存在的量为  
5 所述剂型重量的 1%—10%。

39. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的剂型还含有 1—10 重量%微晶纤维素。

40. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的药物是钙通道阻断剂。

10 41. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的药物是地尔硫草, 其存在的量为 60mg—300mg。

42. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的药物是解痉药。

43. 如权利要求 42 所述的方法, 其特征在于, 所述的解痉药是奥昔布宁或其药学上可接受的盐, 其存在的量是 2.5-50mg。

15 44. 如权利要求 25 所述的方法, 其特征在于, 所述的剂型是片剂。

45. 如权利要求 44 所述的方法, 其特征在于, 所述的片剂至少一部分表面以疏水材料包衣, 因而增重为 1—20 重量%。

46. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 在口服所述的剂型 4—10 小时后, 提供所述的地尔硫草的初始浓度高峰  $C_{max\#1}$ , 在口服剂型 10—16 小时  
20 后, 出现第二次浓度高峰  $C_{max\#2}$ , 人类患者口服后至少 24 小时内所述的剂型提供治疗作用。

47. 如权利要求 46 所述的方法, 其特征在于, 每给予 240mg 地尔硫草, 地尔硫草第一  $T_{max}$  时的最大血浆浓度  $C_{max\#1}$  为 50—100ng/ml, 第二最大血浆浓度  $C_{max\#2}$  为 60-90ng/ml。

25

## 用于高溶解度药物的缓释基质

## 5 发明背景

控释产品的优点是制药领域熟知的，其优点包括能够在比较长的时间内维持药物理想的血液水平，通过减少到达相同效果所需的给药次数而增加患者的顺应性。这些优点可通过许多方法实现。例如，已有人描述了各种用于控释药物的水凝胶，其中一些是合成的，但大部分是半合成或天然的。小部分含有合成和半合成材料。但一些系统需要特殊的加工和生产装置，且其中一些系统的药物释放容易变化。

口服控释送递系统应理想地调节至释放速率和特性能与生理和长期治疗（chronotherapeutic）的要求相符。

大体上，按释放机制将口服送递系统的释放速率分类，如零级、一级、二级、假一级等，虽然许多药物化合物释放药物是通过其他复杂的机制。

一级机制是指反应速率取决于反应底物浓度（并因此取决于反应物的一次方）的情况。在这种机制中，底物直接分解成一种或多种产物。

二级机制指由实验测得的反应速率是与两种反应物的浓度或一种反应物浓度的二次方成比例时发生的。

假一级反应通常定义为二级反应，但其表现现象是由一级机制支配的，发生于如当一种反应物大大过量或者与其他反应物相比处于恒定的浓度时。在这种情况下，由受控的物质确定反应速率。

零级机制指反应速率不取决于反应物（并因此取决于反应物的零次方）的情况，限制因素则为除反应物（如药物）浓度以外的因素。零级机制中的限制因素可能是如反应物的溶解度或光化学反应的光强度。

但如上所述，许多化学反应并非简单的零级、一级或二级等反应，而是两种或多种反应的组合。

另外，其他影响反应速率的因素包括温度、pH、食物作用的变化、对离子和离子强度的依赖性、对粘度的依赖性、腐蚀/侵蚀的可变性、含量均匀性问题、流速和重量均匀性问题、负载容量和机械强度问题、水解、光化分解、成分间的反应（如药物和制剂中其他成分，如缓冲剂、防腐剂等的相互作用）、低介电常数溶剂的浓度（当反应包括电荷相反的离子时）等。

虽然许多控释和缓释制剂是已知的，但当这些制剂包括某些高溶解度药物时，制剂就存在制剂困难。包括可溶性药物的缓释制剂易发生“剂量倾泄”。这通常发生为活性成分的释放受到延迟，但一旦引发释放，释放的速率特别高。这种升高的释放速率与血浆的波动相关，这可能导致治疗效果的减少或毒性的增加。

5 这是与缓释制剂应解决的相同的问题。

另外，通常不易预计特定的缓释制剂是否能提供可溶性至高溶解度的药物以所要求的缓释。发现通常需要进行大量试验以得到能提供这种药物（当摄入时）所要求的生物利用度的缓释制剂。

10 为了补偿与控释制剂相关的不可预测性，为高溶解度的药物提供理想的缓释，有时考虑提供双峰（bi-modal）或多相动力学。双峰或多相释放的特性为初始速度高，随后在剂型穿过吸收最大的小肠上部时速率较慢，最后在剂型进入吸收比之前少的肠的更远端时速率较高。

15 认为双峰释放是有利的有许多原因，包括（但不限于）双峰释放让制剂通过迅速起作用（当制剂处于胃时）以补偿肠胃道药物吸收速率的变化，并通过提供相对迅速的释放速率（如当制剂位于大肠时）补偿相对慢的吸收。

目前已有许多不同的方式来提供双峰释放制剂。

20 例如，国际公开号 WO/87/00044 描述了具有所述双峰释放特征的治疗剂。WO 87/00044 描述了用于固体制剂形式治疗活性药物的载体基质，据信能产生双峰控释特性，初始迅速释放药物后，在一段时间中基本恒定的释放药物，其后释放的速率比先前观察到的恒定速率快。载体基质包括双峰羟丙基甲基纤维素醚，其中甲氧基含量为 19—30%、羟基丙氧基含量为 4—12%，粘度为 40—19,000cps，平均分子量为 20,000—140,000，且按照本文所述的分析方法证明其具有双峰释放特性。这种双峰羟丙基甲基纤维素占制剂总质量的 5—99%，取决于活性成分和所需药物释放的时间长短。

25 A.C.Shah 等人，“用于口服药物送递的具有双峰控释特性的凝胶—基质系统”，*Journal of Controlled Release*,9(1989),第 169—175 页，进一步报道了某些“类型”的羟丙基甲基纤维素醚，发现它们具有双峰药物释放特性。但在该研究中，发现一系列羟丙基甲基纤维素醚聚合物从聚合物—药物骨架片提供的双峰和非双峰释放特性，其结果似取决于聚合物的供应商（并因此取决于，如制作的方法、离子组分、取代基分布的变化、或各分子量组分的分配）。

30 P.Giunchedi 等人，“从‘多单元’亲水基质脉动吸收酮洛芬”，*International Journal of Pharmaceutics*, 77(1991),第 177—181 页，描述了酮洛芬的长期释放

(extended release) 制剂, 其包括由同一组合物的四种亲水基质构成的多单元制剂, 各含有 50mg 药物且是用羟丙基甲基纤维素 (Methocel.RTM) 制备的, 并置于胶囊中。据报道得到了波动的血浆水平(在给药后的第 2 和第 8 小时有 2 个峰), 尽管体外测试的结果是药物释放相当恒定。

5 U.Conte 等人, “一种新型的布洛芬脉冲释放的口服剂型”, *Drug Development And Industrial Pharmacy*, 15 (14-16), 第 2583-2596 页 (1989), 报道了由一种三层片剂(其中两层含有药物, 中间层作为将药物层分开的控制元件)得到脉冲的释放模式。所述的控制元件是水可溶胀聚合物(羟丙基甲基纤维素)的混合物。不透水聚合物的外膜包裹片剂。在药物层中包括超崩解剂(淀粉羟基乙酸钠和交联的聚乙烯吡咯烷酮)。

10 K.A.Kahn 等人, “Brufen Retard—一种布洛芬 SR 骨架片剂的制剂方面和体内表现”, *Proced.Intern.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater.*,18(1991),*Controlled Release Society, Inc.*,描述了一种含 800mg 布洛芬的制剂, 据说可提供双峰释放模式。其中所用的释放阻滞剂是黄原胶。将组分与合适含量的黄原胶混合, 然后压成片剂并包薄膜。所含黄原胶的量对药物释放的速率起负作用。而药物颗粒尺寸的增加

15 或每片膜包衣的量对药物释放的速率无明显作用。虽然黄原胶颗粒尺寸的增加将导致更明显的突释作用, 但运用膜包衣克服了这种突释作用。假设初始迅速释放药物与形成的凝胶层变化相关, 其中颗粒越大, 凝胶形成的速度越慢, 且在粘附的骨架形成前坍塌。

20 在我们的美国专利 No.4,994,276、5,128,143 和 5,135,757 (本文纳入作为参考) 报道了由协同的杂分散的多糖(如杂多糖(如黄原胶)与能和杂多糖交联的多糖胶(如刺槐豆胶)的混合)构成的控释赋形剂, 能用直接压片然后添加药物和润滑剂粉末用常规的湿式制粒法, 或两者合用将其加工成口服固体制剂。如此加工产生的药物的释放机制按照零级或一级机制。

25 我们的美国专利 No.5,472,711 和 5,478,574 (本文纳入作为参考) 报道了一种在体外能提供多相或双相控释治疗活性药物的制剂, 是通过将有效剂量的药理学上可接受的表面活性剂与上述赋形剂混合。

30 本发明所用的高溶解度药物的例子是地尔硫草, 它是一种具有钙拮抗剂活性的苯并噻嗪衍生物。地尔硫草被广泛用于治疗高血压和心绞痛。因此, 人们非常关注能提供可接受的释放特性的缓释地尔硫草的制备。例如, 美国专利 No.4,894,240 和 5,364,620(Geoghegan 等人)公开了适用于每日口服一次的地尔硫草丸剂。这种制剂以地尔硫草为核心结合有机酸, 并以不溶解的多层膜包裹。这种

膜让丸剂以一定的速率释放地尔硫草，从而在给药后 24 小时能受控的吸收。

本领域还有其他制备缓释地尔硫草制剂的已知方法。例如，美国专利 No.5,419,917(Chen 等人)描述了一种组合物，用药用有效的可离子化化合物控制水凝胶释放地尔硫草的速率。

- 5            本发明使用的另一种高溶解度的药物是奥昔布宁。奥昔布宁广泛用于治疗泌尿系疾病，如活动亢进的膀胱。我们的美国专利 No.5,399,359 公开了一种奥昔布宁缓释制剂，其所含的药用有效剂量的奥昔布宁分散在缓释基质中，此缓释基质由胶凝剂和有效剂量的药学上可接受的水溶性阳离子交联剂构成，当制剂与环境中的液体（如胃肠液和惰性稀释液）接触时，交联剂与胶凝剂交联。

10

发明目的和发明概述

本发明的一个目的是提供一种用于溶解至高度溶解的治疗活性药物的生物可利用的缓释制剂。

- 15            本发明的另一目的是提供一种用于溶解至高度溶解的药物的能多相或双相控释的制剂。

本发明的另一目的是提供一种制备用于溶解至高度溶解的治疗活性药物的生物可利用的缓释制剂的方法。

本发明的另一目的是提供一种缓释基质，可用于制备溶解至高度溶解的治疗活性药物的缓释口服固体剂型。

- 20            本发明的另一目的是提供一种缓释基质，当与药物混合时，适用于提供缓释制剂，所提供的该药物的治疗有效血液水平达如 12 或 24 小时。

本发明的另一目的是提供一种地尔硫草缓释基质制剂，其提供的血浆特性与可购得的缓释制剂（如 Cardizem CD）类似。

- 25            本发明的另一目的是提供一种奥昔布宁缓释基质制剂，其提供的血浆特性与可购得的缓释制剂（如 Ditropan XL）类似。

上述以及其他目的可通过本发明得以实现，部分是涉及惊人地发现：将 pH 改善剂加入剂型（包括胶凝剂），便利从剂型释放药物并提供高的生物利用度。

- 30            在一些实施例中，缓释口服固体剂型包括治疗有效剂量的溶解度大于约 10g/L 的药物，pH 改善剂，和含有胶凝剂的缓释基质，所述的胶凝剂包括杂多糖胶和同多糖胶，当与环境液体接触时同多糖胶能与杂多糖胶交联。较佳地，剂型提供的药物缓释至少约为 12 小时，较佳地至少约为 24 小时。

在一些实施例中，剂型还包括 a) 药学上可接受的表面活性剂，其能提供药物

的多相释放；b)惰性稀释剂，选自如单糖、双糖、多元醇或它们的混合；c)疏水材料，使胶凝剂的水合变慢；和/或 d)有效剂量的药学上可接受的可离子化的凝胶强度增强剂，适用于当控释制剂与环境液体接触时改善从形成的凝胶释放的速率。在一优选实施例中，本发明的制剂包括片剂。

- 5           在本发明的一优选实施例中，药物与胶凝剂的比例较佳地约为 10: 1 到 1: 10，更佳的约是 5: 1 到 1: 5，优选的约是 1.25: 1 到 2: 1。

本发明还涉及提供在水中有高溶解度的药物的缓释制剂的方法，所述的方法包括一种基质，所述的基质包括胶凝剂，胶凝剂含有杂多糖胶和同多糖胶（当与环境液体接触时，杂多糖胶能与同多糖胶交联）；任意的可离子化的凝胶强度增  
10 强剂，任意的惰性药用稀释剂；和任意的疏水材料，此后加入溶解高度的药物、pH 改善剂和任意的药学上可接受的表面活性剂。然后将得到的混合物制成片剂，使得到的产品中药物与胶凝剂的比例约为 10: 1 到 1: 10，较佳地约为 5: 1 到 1: 5，更佳的约为 1.25: 1 到 2: 1，如此当片剂与环境液体接触时产生凝胶基质，且各片剂含有治疗有效剂量的药物。如此得到的片剂提供的药物治疗有效血液水平至  
15 少约为 12 小时，更佳的是约为 24 小时。

本发明还涉及提供口服上述口服用固体剂型对患者进行治疗的方法。

在本发明的优选实施例中，可从预粒化的缓释赋形剂制备基质，赋形剂包括  
20 如约 10—99%（重量）胶凝剂，约 0—20%（重量）可离子化的凝胶强度增强剂，约 1—89%（重量）惰性药用稀释剂，和约 1—20%（重量）疏水物质。

- 20           在其他优选实施例中，在添加药物之前，将基质和惰性稀释剂的混合物粒化，所含的疏水物质的分散体或溶液的量足以使基质的水合变慢而不使其瓦解。

在本发明的其他优选实施例中，在将赋形剂粒化的过程中加入第一部分药物，颗粒外或粒化步骤后加入第二部分药物。这种实例提供的是一种初始迅速释放的药物。

- 25           在优选实施例中，药物是高度溶解的，即溶解度大于约 100g/L。

在其他优选实施例中，药物包括钙通道阻断剂，较佳地是苯并噻嗪，更佳地是地尔硫草或其药学上可接受的盐。

在其他优选实施例中，药物包括解痉药，较佳地为奥昔布宁或其药学上可接受的盐。

- 30           对本发明的目的而言“缓释”指以受控的速率从制剂释放出治疗活性药物，从而在一段长时间内（如至少约为 12 小时或至少约为 24 小时）维持该药物的治疗有效血液水平（但低于毒性水平）。

对本发明的目的而言“生物可利用的”指从缓释制剂吸收治疗活性药物，且药物在体内的药物作用预定位置可被利用，较佳地约为参考标准品的 80%（基于 AUC 比较）。

“可溶解”指治疗活性药物的水溶解度大于约 10 克每升（g/L）。

5 “高溶解度”指治疗活性药物的水溶解度大于约 100 克每升（g/L）。

对本发明的目的而言术语“环境液体”包括如水溶液或胃肠液。

对本发明的目的而言术语“pH 改善剂”指任何减少药物离子化的物质，从而便利从水凝胶基质释放出药物到溶液。

10 对本发明的目的而言术语“C<sub>max</sub>”指给予本发明的剂型后，药物产生的最大血浆浓度。

对本发明的目的而言术语“T<sub>max</sub>”指给予剂型至达到药物 C<sub>max</sub> 所经历的时间。

对本发明的目的而言术语“W<sub>50</sub>”指在由血浆浓度曲线的宽度测得的高度为 C<sub>max</sub> 的 50% 的时间。

15 对于本发明的目的，剂型可具有双峰动力学特征，且所公开的剂型有多个 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 和 W<sub>50</sub>。

#### 附图简述

20 以下附图说明本发明的实施例，且对权利要求书所包括的权利要求范围无任何限制。

图 1 为实施例 1 和 2 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 2 为实施例 3 和 4 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 3 为实施例 5 和 6 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 4 为实施例 7 和 8 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

25 图 5 为实施例 9 和 10 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 6 为实施例 11 和 12 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 7 为实施例 11 和 12 的 % 释放速率与时间的图示。

图 8 为实施例 13 到 18 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 9 为实施例 19 和 20 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

30 图 10 为实施例 21—23 的溶出图示（平均溶出百分比与时间）。

图 11 为实施例 24 和参考标准品（Cardizem CD 240mg）平均血浆地尔硫草浓度（ng/ml）与时间的图示。

图 12 为实施例 25 与参考标准品 (Cardizem CD 240mg) 平均血浆地尔硫草浓度 (ng/ml) 与时间的图示。

图 13 为实施例 26 和 27 的溶出图示 (平均溶出百分比与时间)。

图 14 为实施例 37 和参考标准品 (Ditropan XL) 溶出比较 (平均溶出百分比与时间) 的图示。

### 发明详述

本发明的缓释基质可以是杂分散的赋形剂 (如我们美国专利 No.4,994,276、5,128,143 和 5,135,757 所公开的), 可包括表现出协同作用的杂多糖和同多糖的胶凝剂, 如两种或多种多糖胶的混合比单用任何一种树胶产生更高的粘性且水合更快, 更快形成凝胶且形成的凝胶更坚硬。

本发明所用的术语“杂多糖”指含有两种或多种糖单元的水溶性多糖, 这种杂多糖为分支或螺旋结构, 具有极佳的吸水性和极好的增厚性。

一特别优选的杂多糖是黄原胶, 其为大分子量 ( $>10^6$ ) 杂多糖。其他优选的杂多糖包括黄原胶的衍生物, 如去酰基黄原胶、羧甲基醚和丙二醇酯。

用于本发明的能与杂多糖胶交联的同多糖胶包括半乳甘露聚糖, 即仅由甘露糖和半乳糖构成的多糖。已发现包含较多未取代甘露糖部分的半乳甘露聚糖与杂多糖反应更多。甘露糖对半乳糖比例较高的刺槐豆胶与其他半乳甘露聚糖 (如瓜耳胶和羟丙基瓜耳胶) 相比更优选。

当杂多糖胶与同多糖物质的比例约为 1: 1.5 时, 本发明控释制剂的控释特性达到最佳化, 虽然当杂多糖胶约占杂分散多糖物质重量的 10—90% 或更多时产品的释放速度慢 (可以接受)。已知当与水溶液接触时, 任何产生协同作用同多糖胶的组合都可用于本发明。本发明胶体组合存在的协同作用类型也可能在两种同多糖或两种杂多糖之间发生。其他可用于本发明的可接受胶凝剂包括本领域熟知的那些胶凝剂。例子包括植物胶如藻酸盐、角叉菜胶、果胶、瓜耳胶、变性淀粉、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和其他纤维素材料如羟甲基纤维素钠和羟丙基纤维素。但还可包括本文所列之外的。

缓释赋形剂的惰性稀释剂较佳地包括药学上可接受的糖, 包括单糖、双糖或多元醇和/或上述的混合。合适的惰性药用填充剂例子包括蔗糖、葡萄糖、乳糖、微晶纤维素、果糖、木糖醇、山梨糖醇、淀粉、上述混合等。但优选使用的是可溶性药用填充剂如乳糖、葡萄糖、蔗糖或它们的混合。惰性稀释剂或填充剂可任选地含有预制备的如下的直接压片稀释剂。

例如，可以不用湿式制粒法，而将缓释赋形剂的组分干混合。这种方法可用于，如湿式制粒是将活性成分直接加到缓释赋形剂组分中完成的场合。另一方面，这种方法还可用于不打算用任何湿式制粒步骤的情况。如果不准备用湿式制粒步骤制造混合物，且最终的混合物要压片时，则优选的是全部或部分惰性稀释剂包含预制备的直接压片稀释剂。这种直接压片稀释剂是制药领域广泛使用的，且可从许多商业来源获得。这种预制备的直接压片赋形剂例子包括 Emcocel®(微晶纤维素, N.F.)、Emdex®(葡萄糖结合剂(dextrates), N.F.)、和 Tab-Fine®(多种直接压片用糖，包括蔗糖、果糖和葡萄糖)，它们都可从 Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, New York 购得。其他直接压片稀释剂包括从 Sheffield Chemical, Union, N.J. 07083 购得的无水乳糖(Lactose N.F., 无水直接压片用)；从 Degussa, D-600 Frankfurt (Main) Germany 购得的 Elcems®G-250(粉末纤维素) N.F.；从 Foremost Whey Products, Baraboo, WI 53913 购得的 Fast-Flo Lactose®(乳糖, N.F., 喷雾干燥)；从 Grain Processing Corp., Muscatine, IA 52761 购得的 Maltrin®(烧结的麦芽糊精)；从 Roquet Corp., 645 5<sup>th</sup> Ave., New York, N.Y. 10022 购得的 Neosorb 60®(山梨糖醇, N.F., 直接压片用)；从 Ingredient Technology, Inc., Pennsauken, N.J. 08110 购得的 Nu-Tab®(可压制的糖, N.F.)；从 GAF Corp., New York, N.Y. 10020 购得的 Polyplasdone XL®(Crospovidone, N.F. 交联聚乙烯吡咯烷酮)；从 Generichem Corp., Little Falls, N.J. 07424 购得的 Primojel®(淀粉羟基乙酸钠, N.F., 羧甲基淀粉)；Penwest Pharmaceuticals Co., Patterson, N.Y. 10512 购得的 Solka Floc®(絮状纤维素)；Foremost Whey Products, Baraboo, WI 53913 和 DMV Corp., Vehgel, Holland 购得的 Spray-dried lactose®(乳糖 N.F. 喷雾干燥)；和 Colorcon, Inc., West Point, PA 19486 购得的 Sta-Rx 1500®(淀粉 1500)(预凝胶淀粉, N.F. 可压制)。

通常，将制剂制成直接压片用稀释剂(如通过湿式制粒法)、喷雾干燥乳糖或预混合的直接压片用稀释剂(用已知的方法)。对本发明的目的而言，这些特殊处理过的惰性稀释剂称为“直接压片可用的”惰性稀释剂。

在一些实施例中，可预制造缓释赋形剂的组分。但在其他实施例中活性药物可以加到赋形剂组分中，如此得到的混合物熔融制粒形成颗粒。最后，使用表面活性剂时，可直接将含有增溶或分散的地尔硫草或奥昔布宁的表面活性剂加到组分混合物中。

在本发明的其他实施例中，与本发明的缓释药用赋形剂一起使用的直接

压片惰性稀释剂是美国专利申请 No.08/370,576 (由 J.Staniforth, B.Sherwood 和 E.Hunter 于 1995 年 1 月 9 日递交, 名为“可压缩性改善的药用赋形剂”, 本文将其全部纳入作为参考) 中所公开的增效微晶纤维素。本文所称的增效微晶纤维素是可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的商品“Prosolv”。

5 有效剂量的药学上可接受的表面活性剂也可加到上述赋形剂组分中, 或在加入药物的时候添加, 以增加药物的生物利用度。合适的表面活性剂例子是剂量占固体剂型重量多达 15% 的多库酯 (docusate) 钠。特别优选的表面活性剂是月桂基硫酸钠, 其量可多达约占固体剂型重量的 15%。

10 在一实施例中, 将表面活性剂溶解在溶剂 (如水) 中, 然后加到缓释赋形剂和药物的搅拌混合物中。让表面活性剂润湿赋形剂颗粒, 从而当溶剂蒸发时, 沉淀的药物颗粒微小且不会聚集。得到药物和表面活性剂的颗粒, 较佳地为细粒且均匀地分散在赋形剂中。

15 在本发明的一些实施例中, 如当药物是地尔硫草或奥昔布宁时, 所包含的表面活性剂的量约为终产品重量的 0.1—5%, 或约 1%—15%。但表面活性剂含量的上限也可高于 15%。一个限制因素是终产品为药学上可接受的制剂。例如为片剂时, 表面活性剂含量的上限由药学上可接受的片剂的制造确定, 如片剂的脆碎性小于约 1%, 硬度为 6—8kg。

20 可用于本发明的表面活性剂通常包括药学上可接受的阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性 (两亲/兼性) 表面活性剂、和非离子型表面活性剂。合适的药学上可接受的阴离子表面活性剂包括, 如单价烷基羧酸盐、酰基乳酸盐、烷基醚羧酸盐、N-酰基肌氨酸盐、多价烷基碳酸盐、N-酰基谷氨酸盐、脂肪酸—多肽缩合物、硫酸酯、硫酸烷基酯 (包括月桂基硫酸钠 (SLS))、硫酸乙氧基烷基酯、酯连接的磺酸盐 (包括多库酯钠或丁二酸二辛酯钠 (DSS))、 $\alpha$ -烯烴磺酸盐和磷酸化乙氧化醇。

25 合适的药学上可接受的阳离子表面活性剂包括, 如单烷基季铵盐、双烷基季铵化合物、酰胺基胺和胺化酰亚胺。

合适的药学上可接受的两性 (两亲/兼性) 表面活性剂包括, 如 N-取代的烷基酰胺、N-烷基内铵盐、磺基内铵盐、和 N-烷基 $\beta$ -氨基丙酸盐。

30 其他合适的可与本发明一起使用的表面活性剂包括聚乙二醇的酯或醚。例子包括聚乙氧基化蓖麻油、聚乙氧基化氢化蓖麻油、聚乙氧基化的来自蓖麻油的脂肪酸或聚乙氧基化的来自蓖麻油的脂肪酸或聚乙氧基化的来自氢化蓖麻油的脂肪酸。可使用的可购得的表面活性剂是商品 Cremophor、Myrj、

Polyoxyl 40 硬脂酸酯、Emerest 2675、Lipal 395 和 PEG3350。

pH 改善剂便利从基质释放药物，pH 改善剂的量约占最终剂型重量的 1%—50%，1%—25%、1%—15%、或 1%—10%。在优选实施例中，pH 改善剂是有机酸如柠檬酸、丁二酸、反式丁烯二酸、羟基丁二酸、顺式丁烯二酸、  
5 戊二酸或乳酸。

任选与本发明一起使用的可离子化的凝胶强度增强剂可以是单价或多价金属阳离子。优选的盐是无机盐，包括各种碱金属和/或碱土金属的硫酸盐、氯化物、硼酸盐、溴化物、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐等。合适的可离子化的凝胶强度增强剂的特殊例子包括硫酸钙、氯化钠、硫酸钾、碳酸钠、氯化  
10 锂、磷酸三钾、硼酸钠、溴化钾、氟化钾、重碳酸钠、氯化钙、氯化镁、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钙、硫酸镁和氟化钠。也可用多价金属阳离子。但优选的可离子化的凝胶强度增强剂是二价的。特别优选的盐是硫酸钙和氯化钠。由于胶凝剂的交联（如杂多糖和同多糖胶），本发明加入的可离子化的凝胶强度增强剂的量足以得到凝胶强度的理想的增加。在其他实施例中，本发明  
15 缓释赋形剂中可离子化的凝胶强度增强剂的量约占缓释赋形剂重量的 1—20%，约占最终剂型重量的 0.5%—16%。

在本发明的一些实施例中，本发明的缓释基质包含的缓释赋形剂包括约 10—99%重量的胶凝剂，胶凝剂包括杂多糖胶和同多糖胶，约 0—20%重量的可离子化的凝胶强度增强剂，以及约 1—89%重量的惰性药用稀释剂。在其他实  
20 施例中，缓释赋形剂包含约 10—75%胶凝剂，约 2—15%可离子化的凝胶强度增强剂，和约 30—75%惰性稀释剂。在其他实施例中，缓释赋形剂包含约 30—75%胶凝剂，约 5—10%可离子化的凝胶强度增强剂，和约 15—65%惰性稀释剂。

通过掺入疏水物质还可进一步修饰本发明的缓释赋形剂（有或无任意的  
25 可离子化的凝胶强度增强剂），所述的疏水物质延缓胶体的水合但不破坏亲水基质。这在本发明的实施例中通过在掺入药物之前将缓释赋形剂与分散的疏水物质或其溶液制成颗粒完成。疏水聚合物可选自烷基纤维素如乙基纤维素、其他疏水性纤维素材料、由丙烯酸酯或异丁烯酸酯衍生的聚合物或共聚物、丙烯酸和异丁烯酸酯的共聚物、玉米醇溶蛋白、蜡、紫胶、氢化植物油，  
30 和其他本领域技术人员已知的药学上可接受的疏水材料。掺入缓释赋形剂的疏水材料的量应足以延缓胶体的水合，而不破坏与环境液体接触时形成的亲水基质。在本发明的一些优选实施例中，缓释赋形剂中含有的疏水材料量约

为 1—20%（重量）。疏水材料的溶剂可以是水性或有机溶剂或它们的混合。

在本发明的缓释赋形剂预先制备的实施例中，可将其与药物混合，如用高速剪切搅拌机。在优选实施例中，这种药物是治疗有效的苯并噻嗪，其可用于治疗循环障碍和高血压。特别优选的二氢吡啶是地尔硫草。可用的地尔硫草制剂通常所含的每天口服剂量约为 30—500mg，较佳地为 120—480mg。在本发明的优选实施例中，剂型包括地尔硫草的剂量（24 小时制剂）约为 120mg、180mg、240mg 或 300mg，地尔硫草的剂量（12 小时制剂）约为 60mg、90mg 和 120mg。

在其他一些优选实施例中，药物是用于治疗泌尿疾病的奥昔布宁。可用的奥昔布宁制剂通常所含的每天口服剂量药物约 2.5—50mg，如 2.5—25mg（12 小时制剂）和 5—50mg（24 小时制剂）。在本发明的优选实施例中，24 小时剂量的剂型包括剂量为 5mg、10mg 或 15mg 的奥昔布宁。

较佳地，在将混合物压制成药片剂型（如片剂）之前，将有效剂量的任何通常可接受的药用润滑剂（包括钙皂或镁皂）加到组分混合物（含有药物）中。一合适的润滑剂的例子是硬脂酸镁，其量约占固体剂型重量的 0.5—3%。优选的润滑剂是硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF，如可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的商品 Pruv®。

本发明的缓释赋形剂对各种颗粒尺寸的分布范围具有均匀包裹的特性，且在添加药物和润滑剂粉末后，能够用直接压片法或用常规的湿式制粒法制成最终的剂型（如片剂）。

按本发明制备的赋形剂系统的特性和性能部分取决于同多糖和杂多糖组分的特性，它们的聚合物溶解性、玻璃化温度等，还取决于经修饰的溶出液体—赋形剂的相互作用中不同的同多糖和杂多糖间以及同多糖和杂多糖与惰性糖组分之间的协同作用。

胶凝剂（即黄原胶和刺槐豆胶的混合物）与惰性稀释剂的混合，有或无可离子化的凝胶强度增强剂和疏水聚合物，均能提供易使用的缓释赋形剂产品，制药者仅需将所需的活性药物、pH 改善剂、表面活性剂和任选的润滑剂与赋形剂混合，然后即可将混合物压制成药片剂。这种赋形剂可含有胶体的物理混合物和可溶性赋形剂，如可压制的蔗糖、乳糖或葡萄糖，虽然优选的是将胶体与普通（即晶状）蔗糖、乳糖、葡萄糖等粒化或附聚以形成赋形剂。粒化形式的优点是可使流动性和可压缩性最优化，可制成片剂，配制成胶囊、与活性药物挤压和滚圆形成丸粒等。

可用任何聚集技术制备本发明的药用赋形剂，以得到可接受的赋形剂产品。在湿式制粒法中，将所需量的杂多糖胶、同多糖胶、和惰性稀释剂混合在一起，然后加入润湿剂（如水、丙二醇、甘油、醇等）制备湿润的团块。然后将湿润的团块干燥。用常规的装置将此干燥的团块碾磨成颗粒。由此赋形剂产品容易使用。

5 5  
较佳地这种预制备的缓释赋形剂是自由流动的并可直接压片。因此，可按所需的比例将赋形剂与治疗活性药物和任选的润滑剂（干法制粒）混合。另外，所有或部分赋形剂可与活性组分进行湿式制粒，并制成片剂。当制造的终产品是片剂时，将量足以制造均匀的一批片剂的完整混合物进行压片，用常规工业规模的压片机在普通压片压力（即约 2000—1600 lbs/sq in）下进行。但混合物不应压制成这种程度，对随后的与胃液接触时的水合造成困难。

10 直接压片作为片剂生产方法的一个限制是片剂的尺寸。如果活性药物的量多，则制药者可选择活性药物与其他赋形剂进行湿式制粒，以得到具有致密强度的适当尺寸的片剂。通常湿式制粒法中所需的填充剂/粘合剂或赋形剂的量少于直接压片所需的量，因为湿式制粒法的加工有利于增强所需的片剂的物理特性。

当药物是地尔硫草时，圆形片剂的平均大小较佳地约为 300mg—750mg，胶囊形状的药片约为 700mg—1000mg。

20 本发明粒状赋形剂的平均颗粒尺寸范围较佳地约为 50—400 微米和 185—265 微米。粒化的颗粒尺寸并非具严格的决定性，重要的参数是颗粒的平均粒子尺寸必须能形成可直接压片的赋形剂，从而可形成药学上可接受的片剂。本发明粒化的理想堆积密度和松密度通常在 0.3—0.8g/ml 之间，平均密度约为 0.5—0.7g/ml。对最佳结果而言，本发明粒化形成的片剂的硬度约为 5—20kg。较佳地按本发明制备的颗粒的平均流速约为 25—40g/秒。已发现用配有仪表的旋转式压片机制造的药片具有强度特性，这基本上与惰性的糖组分无关。片剂表面的扫描电子显微照片提供的定性证据表明了压片时片剂表面和穿过断面有广泛的塑性变形，还有证据显示通过表面孔有初始溶剂进入和溶液溢出。

25 在本发明的一些实施例中，用足够量的疏水聚合物将片剂包衣，使制剂能进一步改善药物的释放。片剂包衣中所含的疏水聚合物可以与任选地同缓释赋形剂制粒的疏水聚合材料是相同的或不同的材料。

在本发明的其他实施例中，片剂包衣可含有肠溶衣材料以补充或替代疏

水聚合物包衣。合适的肠溶衣聚合物例子包括苯二甲酸醋酸纤维素、苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、苯二甲酸聚醋酸乙烯、异丁烯酸共聚物、紫胶、丁二酸羟丙基甲基纤维素、苯三酸醋酸纤维素，及它们的混合。合适的市售肠溶衣材料的例子是商品 Eudragit™L30D55。

- 5 在其他实施例中，可用亲水包衣补充或替代上述包衣来给剂型包衣。可用作亲水包衣的合适材料的例子是羟丙基甲基纤维素（如可从 Colorcon, West Point, Pennsylvania 购得的商品 Opadry®）。

可用本领域技术人员已知的药学上可接受的方式进行这种包衣。例如，在一实施例中，通过流化床或包衣锅进行这种包衣。例如，可将包衣的片剂干燥，如在约 60—70℃在包衣锅中干燥 3—4 小时。亲水聚合物或肠溶衣涂层的溶剂可以是有机或水性的或有机溶剂和水性溶剂的混合物。有机溶剂可以是如异丙醇、乙醇等（含或不含水）。

本发明的其他实施例中，将底层（support platform）运用在本发明的片剂制备中。合适的底层包是本领域技术人员所熟知的。合适的底层的例子可见于如美国专利 No.4,839,177，本文将全部纳入作为参考。在该专利中，底层部分地包裹片剂，且是由不溶解在水性液体中的聚合物材料构成的。底层可以是如被设计成在传递治疗活性药物的过程中保持不透水性。可将底层涂敷于片剂，如通过将涂层压到片剂的表面的一部分，通过将组成底层的聚合物材料喷雾包衣到全部或部分片剂表面，或通过将片剂浸泡在聚合物材料的溶液中。

底层的厚度可以是，通过压制施加的为约 2mm，由喷雾包衣或浸泡涂层的则约为 10μ。通常，在片剂上施用疏水聚合物或肠溶衣包衣的本发明实施例中，片剂包衣增重约为 1—20%，在一些实施例中较佳地约为 5%—10%。

用于本发明疏水包衣和支持平台的材料包括丙烯酸衍生物（如丙烯酸酯、异丁烯酸酯和它们的共聚物）、纤维素类及其衍生物（如乙基纤维素）、聚乙烯醇等。

在本发明的一些实施例中，片剂的核心包括补充剂量的药物，包含在疏水或肠溶包衣中，或包裹在片剂核心外表面上的补充保护膜涂层（不含疏水或肠溶衣层）中，或作为包裹在底层包衣（含有疏水或肠溶衣包衣材料）表面的第二包衣层。如当制剂刚与胃液接触时，需要治疗活性剂的负荷剂量提供活性制剂的治疗有效血液水平的情况时，这是非常理想的。包衣层所含药物的负荷剂量可以是如约占制剂中所含药物总量的 10%—40%。

在本发明的优选实施例中，当药物是地尔硫草时，最终制剂提供双峰或多相血浆水平。

在优选实施例中，当药物是地尔硫草时，本发明的制剂在患者口服剂型约 4—10 小时后第一次达到地尔硫草的血浆浓度高峰（Tmax#1）。在一些优选实施例中，第一次血浆浓度高峰约在口服后 6—8 小时发生。在优选实施例中，每次口服 240mg 本发明缓释剂型的地尔硫草后，地尔硫草第一次 Tmax 的最大血浆浓度（Cmax#1）约为 50—100ng/ml。

在本发明的其他优选实施例中，在患者口服本发明剂型约 10—16 小时（Tmax#2）后，缓释地尔硫草制剂提供第二次血浆浓度高峰（Cmax#2）。在一些优选实施例中，约在患者口服剂型后 12—14 小时（Tmax#2），出现第二次血浆浓度高峰（Cmax#2）。在优选实施例中，24 小时给予 240mg 地尔硫草一次，地尔硫草最大血浆浓度 Cmax#2 约为 60—90ng/ml。

在一些优选实施例中，缓释地尔硫草制剂提供的 Cmax#1 的 W<sub>50</sub>（对本发明的目的而言其定义为：在第一次 Cmax(Cmax#1)高度的 50%时血浆浓度曲线的宽度，基于 Cmax#1 和 Cmax#2 间 Cmin 的波谷）约为 0.5—4 小时，较佳地约为 1—3 小时。

在一些优选实施例中，缓释地尔硫草制剂提供的 Cmax#2 的 W<sub>50</sub>（对本发明的目的而言其定义为：在第二次 Cmax(Cmax#2)高度的 50%时血浆浓度曲线的宽度，基于 Cmax#1 和 Cmax#2 间 Cmin 的波谷）约为 0.5—8 小时，较佳地约为 2—6 小时。

在一些优选实施例中，本发明地尔硫草缓释制剂提供的 Cmax#1 与 Cmax#2 的比例约为 0.5: 1 到 1.5: 1，较佳地为 0.7: 1 到 1.2: 1。

基于本发明的地尔硫草缓释口服剂型，可用不同剂量的地尔硫草在 12 或 24 小时过程中测定 Cmax#1、Cmax#2、Tmax#1 和 Tmax#2。

在本发明的一些优选实施例中，当药物是奥昔布宁时，制剂提供奥昔布宁血浆浓度高峰（Tmax）的时间约为 5—15 小时，较佳地约为 8—12 小时。

适用于掺入本发明的高溶解度药物包括抗组胺药（如马来酸阿扎他定、马来酸溴苯那敏、马来酸卡比沙明、马来那敏、马来酸右氯苯那敏、盐酸苯海拉敏、琥珀酸多西拉敏、盐酸甲地嗪、异丙嗪、酒石酸阿利马嗪、柠檬酸曲吡那敏、盐酸曲吡那敏和盐酸曲普利啶）；抗生素（如青霉素 V 钾、氯唑西林钠、双氯西林钠、萘夫西林钠、苯唑西林钠、卡茆西林钠、盐酸土霉素、盐酸四环素、磷酸克林霉素、盐酸克林霉素、盐酸棕榈酸克林霉素、盐酸林

可霉素、新生霉素钠、呋喃妥因钠、盐酸甲硝唑)；抗结核药(如异烟肼)；胆碱能药(如安贝氯铵、氯苯胆碱、溴新斯的明、溴吡斯的明)；抗毒蕈碱药(如甲溴辛托品、克利溴铵、盐酸双环维林、格隆溴铵、甲硫己环铵、甲溴后马托品、硫酸莨菪碱、溴甲苯太林、氢溴东莨菪碱、奥芬溴铵、溴丙胺太林、曲地氯铵)；拟交感神经药(如甲磺酸比托特罗、麻黄碱、盐酸麻黄碱、硫酸麻黄碱、硫酸奥西那林、盐酸苯丙醇胺、盐酸伪麻黄碱、盐酸利托君、硫酸沙丁胺醇、硫酸特布他林)；交感神经阻滞药(如盐酸酚苳明)；杂类自主神经系统药(如烟碱)；铁制剂(如葡萄糖酸亚铁、硫酸亚铁)；止血剂(如氨基己酸)；心脏药物(如盐酸醋丁洛尔、磷酸丙吡胺、醋酸氟卡尼、盐酸普鲁卡因胺、盐酸普萘洛尔、葡萄糖酸奎尼丁、马来酸噻吗洛尔、盐酸妥卡尼、盐酸维拉帕米)；抗高血压药(如卡托普利、盐酸可乐定、盐酸胍屈嗪、盐酸美卡拉明、柠檬酸美托洛尔)；血管扩张剂(如盐酸罂粟碱)；非甾体抗炎药(如胆碱水杨酸盐、水杨酸镁、甲氯芬酸钠、萘普生钠、托美丁钠)；抗惊厥剂(如苯巴比妥钠、苯妥英钠、三甲双酮、乙琥胺、丙戊酸钠)；安定药(如马来酸醋奋乃静、盐酸氯丙嗪、盐酸氟奋乃静、丙氯拉嗪 edisylate、盐酸异丙嗪、盐酸硫利达嗪、盐酸三氟拉嗪、柠檬酸锂、盐酸吗茛酮、盐酸替沃噻吨)；兴奋剂(如盐酸 benzamphetamine、硫酸右苯丙胺、磷酸右苯丙胺、盐酸安非拉酮、盐酸芬氟拉明、盐酸甲基苯丙胺、盐酸哌醋甲酯、酒石酸苯甲曲秦、盐酸芬美曲秦、柠檬酸咖啡因)；巴比妥类药(如异戊巴比妥钠、仲丁比妥钠、司可巴比妥钠)；镇静剂(如盐酸羟嗪、甲乙哌酮(methprylon))；祛痰剂(如碘化钾)；止吐药(如盐酸 benzaquinamide、盐酸甲氧氯普胺、盐酸曲美苳胺)；肠胃道药(如盐酸雷尼替丁)；重金属拮抗剂(如青霉胺、盐酸青霉胺)；抗甲状腺药(如甲硫咪唑)；生殖泌尿系统平滑肌弛缓剂(如盐酸黄酮哌酯)；维生素类(如盐酸硫胺、抗坏血酸)；未分类药物(如盐酸金刚烷胺、秋水仙碱、依替磷酸二钠、亚叶酸钙、亚甲蓝、氯化钾、氯解磷定。但本表并非排他的。

#### 优选实施例的详细描述

以下实施例说明了本发明的各个方面。但这些实施例对本发明的权利要求无任何限制。

### 实施例 1-2

#### 制剂中药物：胶体比例的影响

在实施例 1-2 中，首先制备本发明的缓释赋形剂，然后加入药物（此处为地尔硫草）、pH 改良剂（此处为反式丁烯二酸），最后将混合物压片。

- 5 缓释赋形剂的制备通过在高速混合器/制粒机中将所需量的黄原胶、刺槐豆胶和葡萄糖干混 3 分钟。在切碎机/搅拌机运行时，将水添加到干混的混合物中，再制粒 3 分钟。然后在流化床干燥器中将颗粒干燥至 LOD（干燥失重）小于约 10 重量%（约 4-7%LOD）。然后用 20 目筛网碾磨颗粒，分配到制粒机中。下表 1 列出了实施例 1-2 中颗粒的组分：

10

表 1

#### 制备缓释赋形剂

组分	实施例 1 中的量 (%)	实施例 2 中的量 (%)
1. 黄原胶	20	12
2. 刺槐豆胶	30	18
3. 葡萄糖	50	70
4. 水	30	25

- 15 然后，用叶轮式搅拌机将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，约化 1 分钟，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，并以 2000-3000rpm 锤磨。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®，硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），然后再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 768mg。下表 2 列出了实施例 1-2 20 中片剂的组分：

表 2

#### 实施例 1-2 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	52.1	400.0
2. 地尔硫草	31.3	240.0
3. 反式丁烯二酸	5.2	40.0

4. 月桂基硫酸钠	10.4	80.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.0	8.0
6. 水*	27.5	0.0

\*在加工中除去

最终片剂的重量为 768.0mg, 硬度为 15Kp。

在自动 USP 溶出装置 (桨叶式 II, 100rpm) 中, 用 900ml 水对实施例 1—2 中的片剂进行溶出测试, 通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 1 和下表 3 列出了体外溶出结果。

表 3

时间 (小时)	实施例 1 (%溶出)	实施例 2 (%溶出)
0	0.0	0.0
1	13.4	8.3
2	19.0	12.4
4	28.4	18.4
8	40.9	29.0
12	52.3	38.2
16	63.1	44.4
20	70.1	49.9
24	78.2	55.3

从图 1 和表 3 的结果得到的证据表明: 随着制剂中胶体量的增加, 地尔硫草的释放速率变慢。

10

#### 实施例 3—4

##### 胶体: 葡萄糖比例的影响

在实施例 3—4 中, 按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 4 列出了实施例 3 和 4 中缓释赋形剂的组分:

表 4

组分	实施例 1 中的量 (%)	实施例 2 中的量 (%)
1. 黄原胶	12	20
2. 刺槐豆胶	18	30
3. 葡萄糖	70	50
4. 水*	25	35

\*在加工中除去

随后，如下制备地尔硫草片剂：

将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和缓释赋形剂置于制粒机中，低速混合 3 分钟。在 2 分钟内，加入水，同时叶轮以低速运行（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器上干燥，直至 LOD 小于 5%，用#0050 筛在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），然后再混合此混合物 5 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 750mg。下表 5 列出了实施例 3—4 中片剂的组分：

表 5

实施例 3—4 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	53.3	400.0
2. 地尔硫草	32.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	8.0	60.0
4. 月桂基硫酸钠	5.3	40.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.3	10.0
6. 水*	27.5	0.0

\*在加工中除去

最终片剂的重量为 750.0mg，硬度为 15Kp。

15 在自动 USP 溶出装置（桨叶式 III，15CPM）中，用 250ml 缓冲液（pH 6）对实施例 3—4 中的片剂进行溶出测试，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 2 和下表 6 列出了体外溶出结果。

表 6

时间 (小时)	实施例 3 (%溶出)	实施例 4 (%溶出)
0	0.0	0.0
1	20.1	14.3
3	36.5	25.2
8	64.7	45.5
12	88.3	57.2
16	102.2	67.4

34

103.6

86.2

从图 2 和表 6 的结果得到的证据表明：相对于葡萄糖随着胶体量的增加，观察到药物释放量相应地减少。

### 实施例 5-6

5

#### 表面活性剂类型的影响

在实施例 5-6 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 7 列出了实施例 5 和 6 中缓释赋形剂的组分：

表 7

组分	实施例 5-6 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

10

随后，如下制备地尔硫草片剂：

用叶轮型混合机将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，花时间 1 分钟，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化

15

床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，以 2000-3000rpm 锤碎。将实施例 5 磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，将实施例 6 磨碎的颗粒置于装有多库酯钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后将适当的制片润滑剂

20

（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,月桂基硫酸钠 NF）加入到各实施例中，再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 848mg。下表 8 列出了实施例 5-6 中片剂的组分：

表 8

#### 实施例 5-6 的片剂制剂

组分	实施例 5 中的量 (%)	实施例 6 中的量 (%)
1. 缓释赋形剂	47.2	47.2
2. 地尔硫草	28.3	28.3

3. 反式丁烯二酸	14.2	14.2
4. 月桂基硫酸钠	9.4	N/A
5. Docusate 钠	N/A	9.4
6. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	0.9	0.9
7. 水*	26.5	26.5

\*在加工中除去

组分	含量 (mg/片)	含量 (mg/片)
	(实施例 5)	(实施例 6)
1. 缓释赋形剂	400.0	400.0
2. 地尔硫草	240.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	120.0	120.0
4. 月桂基硫酸钠	80.0	N/A
5. Docusate 钠	N/A	80.0
6. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	8.0	8.0

最终片剂的重量为 848.0mg, 硬度为 15Kp。

对实施例 1-2 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置(桨叶式 II, 100rpm) 中, 用 900ml 水进行, 通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 3 和下表 9 列出了体外溶出结果。

表 9

时间 (小时)	实施例 5 (%溶出)	实施例 6 (%溶出)
0	0.0	0.0
1	14.0	12.2
3	19.3	18.9
4	31.3	29.8
8	49.5	47.6
12	62.7	61.4
16	77.0	73.0
20	88.5	83.5
24	98.6	89.2

从图 3 和表 9 的结果得到的证据表明: 相当比例的月桂基硫酸钠和多库酯钠得到的地尔硫草的释放速率相似。但用月桂基硫酸钠制备的制剂加工得

较好。

### 实施例 7-8

#### 表面活性剂水平的影响

- 5 在实施例 7-8 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 10 列出了实施例 7 和 8 中缓释赋形剂的组分：

表 10

组分	实施例 7-8 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

- 10 随后，如下制备地尔硫草片剂：

用叶轮型混合机将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，花费 1 分钟，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，以 2000-3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于  
15 装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 768mg。下表 11 列出了实施例 7-8 中片剂的组  
20 分：

表 11

#### 实施例 7-8 的片剂制剂

组分	实施例 7 中的量 (%)	实施例 8 中的量 (%)
1. 缓释赋形剂	52.1	54.9
2. 地尔硫草	31.3	33.0
3. 反式丁烯二酸	5.2	5.5
4. 月桂基硫酸钠	10.4	5.5

5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.0	1.1
6. 水*	27.5	27.5

\*在加工中除去

组分	含量 (mg/片) (实施例 7)	含量 (mg/片) (实施例 8)
1. 缓释赋形剂	400.0	400.0
2. 地尔硫草	240.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	40.0	40.0
4. 月桂基硫酸钠	80.0	40.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	8.0	8.0

最终实施例 7 的片剂重量为 768.0mg, 硬度为 15Kp。

最终实施例 8 的片剂重量为 728.0mg, 硬度为 15Kp。

对实施例 7-8 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置(桨叶式 II, 100rpm) 中, 用 900ml 水进行, 通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 4 和下表 12 列出了体外溶出结果。

表 12

时间 (小时)	实施例 7 (%溶出)	实施例 8 (%溶出)
0	0.0	0.0
1	13.4	18.5
2	19.0	28.2
4	28.4	40.1
8	40.9	56.1
12	52.3	67.6
16	63.1	77.7
20	70.1	83.8
24	78.2	90.5

从图 4 和表 12 的结果得到的证据表明: 地尔硫草的溶出速率与表面活性剂的水平呈反比。

10

#### 实施例 9-10

##### 反式丁烯二酸水平的影响

在实施例 9-10 中, 按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 13 列出

了实施例 9 和 10 中缓释赋形剂的组分：

表 13

组分	实施例 9—10 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

5 随后，如下制备地尔硫草片剂：

用叶轮型混合机将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，花费 1 分钟，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于 10 装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 848mg。下表 14 列出了实施例 9—10 中片剂的组 15 分：

表 14

实施例 9—10 的片剂制剂

组分	实施例 9 中的量 (%)	实施例 10 中的量 (%)
1. 缓释赋形剂	47.2	52.1
2. 地尔硫草	28.3	31.3
3. 反式丁烯二酸	14.2	5.2
4. 月桂基硫酸钠	9.4	10.4
5. Pruv®(硬酯酰反式丁烯二酸钠)	0.9	1.0
6. 水*	26.5	26.5

\*在加工中除去

20

组分	含量 (mg/片)	含量 (mg/片)
	(实施例 9)	(实施例 10)
1. 缓释赋形剂	400.0	400.0
2. 地尔硫草	240.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	120.0	40.0
4. 月桂基硫酸钠	80.0	80.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	8.0	8.0

最终实施例 9 的片剂重量为 848.0mg，硬度为 15Kp。

最终实施例 10 的片剂重量为 768.0mg，硬度为 15Kp。

对实施例 9—10 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置（桨叶式 II，100rpm）中，用 900ml 水进行，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 5 和下表 15 列出了体外溶出结果。

表 15

时间 (小时)	实施例 9 (%溶出)	实施例 10 (%溶出)
0	0.0	0.0
1	14.0	13.4
2	19.3	19.0
4	31.3	28.4
8	49.5	40.9
12	62.7	52.3
16	77.0	63.1
20	88.5	70.1
24	98.6	78.2

从图 5 和表 15 的结果得到的证据表明：随着制剂中反式丁烯二酸量的增加，释放速率增加。

10

#### 实施例 11—12

#### 颗粒外添加药物

在实施例 11—12 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 16 列出了实施例 11 和 12 中缓释赋形剂的组分：

15

表 16

组分	实施例 11—12 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

随后，如下制备地尔硫草片剂：

在实施例 11 中，用叶轮型混合机将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，花 1 分钟时间，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®，硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 848mg。

在实施例 12 中，用叶轮型混合机将一部分地尔硫草、反式丁烯二酸和适当量的水混合 5 分钟，形成浆液。然后在制粒机中将此浆液加到缓释赋形剂中，花 1 分钟时间，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 2 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠和其余量的地尔硫草的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®，硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 848mg。下表 17 列出了实施例 11—12 中片剂的组分：

表 17

实施例 11—12 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (%)
	(实施例 11)	(实施例 12)
1. 缓释赋形剂	47.2	47.2

2. 地尔硫草（颗粒）	28.3	18.4
3. 地尔硫草（颗粒外）	N/A	9.9
4. 反式丁烯二酸	14.2	14.2
5. 月桂基硫酸钠	9.4	9.4
6. Pruv®（硬酯酰反式丁烯二酸钠）	0.9	0.9
7. 水*	26.5	25.0

\*在加工中除去

组分	含量（mg/片）	含量（mg/片）
	（实施例 11）	（实施例 12）
1. 缓释赋形剂	400.0	400.0
2. 地尔硫草（颗粒）	240.0	156.0
3. 地尔硫草（颗粒外）	N/A	84.0
4. 反式丁烯二酸	120.0	120.0
5. 月桂基硫酸钠	80.0	80.0
6. Pruv®（硬酯酰反式丁烯二酸钠）	8.0	8.0

最终实施例 11 的片剂重量为 848.0mg，硬度为 15Kp。

最终实施例 12 的片剂重量为 848.0mg，硬度为 15Kp。

- 5 对实施例 11—12 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置（桨叶式 II, 100rpm）中，用 900ml 水进行，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 6 和下表 18 列出了体外溶出结果。

表 18

时间（小时）	实施例 11（%溶出）	实施例 12（%溶出）
0	0.0	0.0
1	14.2	32.6
2	19.3	35.5
4	31.3	48.7
8	49.5	66.4
12	62.7	78.5
16	77.0	85.2
20	88.5	89.2
24	98.6	94.6

从图 6 和表 18 的结果显示：颗粒外添加地尔硫草产生的初始崩裂约 35%。此证据表明：颗粒外添加某一百分比药物提供了初始的迅速释放，图 7 还描绘了在一段时间中实施例 11 和 12 的剂型地尔硫草的释放速率图。

5

### 实施例 13-18

用 Eudragit L30D55 w/NaOH (异丁烯酸共聚物水性分散液)

#### 包裹片剂的影响

在实施例 13-18 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 19 列出了实施例 13-18 中缓释赋形剂的组分：

10

表 19

组分	实施例 13-18 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

随后，如下制备地尔硫草片剂：

将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和缓释赋形剂置于制粒机中，低速混合 3 分钟。在 2 分钟时间内，加入适当量的水，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将浆状物粒化 7.5 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，用 #0050 筛在 2000-3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co. 购得的 Pruv®，硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 5 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 750mg。

15

20

下表 20 列出了实施例 13-18 中片剂的组分：

表 20

#### 实施例 13-18 的片剂制剂

组分	含量 (%)
1. 缓释赋形剂	53.3
2. 地尔硫草 (颗粒)	32.0

3. 反式丁烯二酸	8.0
4. 月桂基硫酸钠	5.3
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.3
6. 水*	27.0

\*在加工中除去

组分	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	400.0
2. 地尔硫草 (颗粒)	240.0
3. 反式丁烯二酸	60.0
4. 月桂基硫酸钠	40.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	10.0

最终实施例 9 的片剂重量为 750.0mg, 硬度为 15Kp。

然后用 Eudragit L30D55 w/NaOH 的水性分散液包裹片剂核心, 至增重在  
5 实施例 15—18 中分别为整个片剂重量的 3%、5%、7% 和 9%。

如下制备水性分散液:

制备 1.0N 氢氧化钠水溶液, 是通过将 4.0g 氢氧化钠加到装有 50ml 纯水的容量瓶中, 搅拌 5—15 分钟。然后用纯水加至所需的容积, 再次混合。

10 制备滑石悬浮液, 是通过边搅拌边将 9.31g 柠檬酸三乙酯缓慢加到 202.54g 纯水中。持续搅拌下, 以 3 分钟时间将 22.2g 滑石加到容器中。搅拌容器直至形成悬浮液。

然后制备 Eudragit 悬浮液, 是通过将 Eudragit 通过#40 目筛, 称出 294.52g。边搅拌边用滴管将 1.78g 1.0N 的氢氧化钠溶液加到 Eudragit 中。搅拌混合物 30—60 分钟。

15 搅拌 Eudragit 悬浮液时, 加入滑石悬浮液, 花时间 5 分钟, 再搅拌 30—60 分钟。

对实施例 13—18 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置 (桨叶式 III, 15CPM) 中, 用 250ml 缓冲液 (pH 6) 进行, 通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 8 和下表 21 列出了体外溶出结果。

表 21

时间 (小时)	实施例 13	实施例 14	实施例 15
	A 批 (未包衣)	B 批 (未包衣)	A 批 (包衣 3%)
0	0.0	0.0	0.0
1	18.4	18.0	5.4
3	32.6	32.8	16.0
8	59.8	60.2	48.9
12	80.5	77.9	68.2
16	92.3	93.9	89.6
24	93.7	98.4	99.0

时间 (小时)	实施例 16	实施例 17	实施例 18
	B 批 (包衣 5%)	B 批 (包衣 7%)	B 批 (包衣 9%)
0	0.0	0.0	0.0
1	1.9	0.4	0.4
3	13.8	11.1	8.9
8	44.1	36.3	27.5
12	63.4	54.4	41.8
16	82.4	77.7	56.8
24	98.3	99.6	84.6

从图 8 和表 21 的结果得到的证据表明：随着包衣量（重量）的增加，释放速率降低。

5

#### 实施例 19—20

用 Eudragit RS30D/RL30D (50/50) (氨—异丁烯酸共聚物水性分散液)

#### 包衣片剂的影响

在实施例 19—20 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 22 列出了实施例 19—20 中缓释赋形剂的组分：

表 22

组分	实施例 19—20 中的量 (%)
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18
3. 葡萄糖	70
4. 水*	25

\*在加工中除去

随后，如下制备地尔硫草片剂：

将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和缓释赋形剂置于制粒机中，低速混合 3 分钟。以 2 分钟时间，加入适当量的水，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将浆状物粒化 6 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，用#0050 筛以 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 50mg。下表 23 列出了实施例 19—20 中片剂的组分：

表 23

实施例 19—20 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	53.3	400.0
2. 地尔硫草 (颗粒)	32.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	8.0	60.0
4. 月桂基硫酸钠	5.3	40.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.3	10.0
6. 水*	27.0	0.0

15 \*在加工中除去

最终片剂的重量为 750.0mg，硬度为 15Kp。

然后用 Eudragit RS30D/RL30D(50/50)的水性分散液包裹片剂核心，至增重为整个片剂重量的 8%。

如下制备水性分散液：

20 制备 Eudragit RS/RL 悬浮液，是通过将 100g Eudragit RS 与 100g Eudragit

R L 混合。

制备滑石悬浮液，是通过边搅拌边将 12.0g 柠檬酸三乙酯缓慢加到 338.0g 纯水中。持续搅拌下，以 3 分钟时间将 50.0g 滑石加到容器中。搅拌容器直至形成悬浮液。

- 5 搅拌 Eudragit 悬浮液时，加入滑石悬浮液，为时 5 分钟。搅拌得到的混合物 30—60 分钟，过 40 目筛。

对实施例 19—20 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置（桨叶式 II, 100rpm）中，用 900ml 0.1N HCl 进行，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 9 和下表 24 列出了体外溶出结果。

10

表 24

时间（小时）	实施例 19（包衣 8%）	实施例 20（未包衣）
0	0.0	0.0
1	21.5	0.5
3	41.3	11.6
5	55.9	24.4
8	74.3	46.4
10	84.8	57.5
12	91.9	64.9
14	95.1	72.2
16	96.2	77.6
20	96.0	87.5
24	96.1	91.3

从图 9 和表 24 的结果得到的证据表明：包衣减缓了释放速率。

### 实施例 21—23

#### 用乙基纤维素包裹片剂的作用

- 15 在实施例 21—23 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 25 列出了实施例 21—23 中缓释赋形剂的组分：

表 25

组分	实施例 21—23 中的量（%）
1. 黄原胶	12
2. 刺槐豆胶	18

3. 葡萄糖 70  
4. 水\* 25

\*在加工中除去

随后，如下制备地尔硫草片剂：

- 将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和缓释赋形剂置于制粒机中，低速混合 3 分钟。以 2 分钟时间，加入适当量的水，叶轮以低速运行。随后用高速运行的切碎机和搅拌机将浆状物粒化 3 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，用#0050 筛在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。然后加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®，硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），再混合此混合物 3 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 750mg。

下表 26 列出了实施例 21—23 中片剂的组分：

表 26

实施例 21—23 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	53.3	400.0
2. 地尔硫草 (颗粒)	32.0	240.0
3. 反式丁烯二酸	8.0	60.0
4. 月桂基硫酸钠	5.3	40.0
5. Pruv® (硬酯酰反式丁烯二酸钠)	1.3	10.0
6. 水*	29.0	0.0

- 15 最终片剂的重量为 750.0mg，硬度为 15Kp。

然后用乙基纤维素/Opadry(80/20)的水性分散液包裹片剂核心，至增重分别为整个片剂重量的 4%和 6%（实施例 22 和 23）。如下制备水性分散液：

首先将 60g Opadry 与 340g 水在适当的容器中混合。持续混合下，将 944g 乙基纤维素加到 Opadry 分散液中。搅拌如此得到的混合物 30—60 分钟。

- 20 对实施例 21—23 中的片剂进行溶出测试。溶出测试在自动 USP 溶出装置（桨叶式 III，15CPM）中，用 250ml 缓冲液（pH 6）进行，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 10 和下表 27 列出了体外溶出结果。

表 27

时间(小时)	实施例 21 (未包衣)	实施例 22 (包衣 4%)	实施例 23 (包衣 6%)
0	0.0	0.0	0.0
1	8.8	4.1	0.5
3	39.1	29.8	2.6
8	69.0	61.2	58.2
12	85.1	86.7	95.5
16	106.6	99.8	101.3
24	107.0	101.9	101.5

从图 10 和表 27 的结果得到的证据表明：随着包衣量的增加，释放速率降低。

#### 实施例 24—25

5

#### 颗粒外添加赋形剂的影响

在实施例 24—25 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 28 列出了实施例 24—25 中缓释赋形剂的组分：

表 28

组分	实施例 25 中的量(%)	实施例 26 中的量(%)
1. 黄原胶	12	12
2. 刺槐豆胶	18	18
3. 葡萄糖	70	70
4. 水*	25	25

\*在加工中除去

10

随后按表 29 中的组分和以下流程制备片剂：

表 29

组分	实施例 24	实施例 24	实施例 25	实施例 25
	含量(%)	含量(mg/片)	含量(%)	含量(mg/片)
1.缓释赋形剂	49.2	400.0	53.3	400.0
2.地尔硫草 HCl (颗粒内)	19.2	156.0	32.0	240.0
3.地尔硫草 HCl (颗粒外)	10.3	84.0	N/A	N/A
4.反式丁烯二酸	14.8	120.0	8.0	60.0
5.表面活性剂(SLS)	4.9	40.0	5.3	40.0

6.硬酯酰反式丁烯二酸钠, NF	1.6	13.0	1.3	10.0
7.水*	27.0	0.0	27.0	0.0

\*在加工中除去

最终实施例 24 的片剂重量为 813.0mg, 硬度为 15Kp。

最终实施例 25 的片剂重量为 750.0mg, 硬度为 15Kp。

如下制备实施例 24—25 的制剂:

- 5 将所需量的 (1)、(2) 和 (4) 置于制粒机中, 低速混合 3 分钟; 让叶轮以低速运行, 以 2 分钟时间加入 (7); 用高速运行的切碎机和搅拌机将混合物粒化 7.5 分钟 (其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒); 将粒化的混合物在流化床干燥器中干燥, 直至 LOD 小于 5%; 用 #0050 筛在 2000—3000rpm 将干燥的颗粒锤碎; 将磨碎的颗粒和 (5) 或 (3 加 5) 置于 V 型混合器中, 混合 10 分钟; 将 (6) 加到 V 型混合器中, 混合 5 分钟; 最后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。

如下制备 Eudragit®L30D55w/NaOH 包衣液:

- 15 A. 将 4.0g 氢氧化钠加到 100ml 容量瓶中制备 1.0N 氢氧化钠溶液, 将 50ml 纯水和磁性搅拌棒加到容量瓶中, 搅拌容量瓶中的物质 5—15 分钟; 然后除去搅拌棒, 用纯水加至所需的容积, 混合。

B. 制备滑石悬浮液, 是通过在适当的容器中加入 202.54g 纯水, 边搅拌纯水边缓慢加入 9.31g 柠檬酸三乙酯; 持续搅拌下, 以 2 时间将 22.22g 滑石加到容器中 (搅拌混合物直至形成悬浮液)。

- 20 C. 然后制备 Eudragit®L30D55 悬浮液, 是将 Eudragit®L30D55 通过 #40 目筛, 称出 294.52g 经过筛网的 Eudragit®L30D55, 并将其置于一适当的容器中, 边搅拌边用滴管加入 3.56g 1.0N 的氢氧化钠溶液 (步骤 A); 搅拌混合物 30—60 分钟。

D. 制备最终的包衣液, 是通过边搅拌 Eudragit®L30D55 悬浮液 (步骤 C), 边加入滑石悬浮液 (步骤 B), 为时 5 分钟; 搅拌混合物 30—60 分钟。

- 25 包衣后片剂增重为片剂总重量的 4%。将包衣的片剂装入干净的胶囊中使片剂胶囊化。

#### 实施例 24 的血浆特性

对实施例 24 的片剂进行体内研究, 以双向随机、开放标签交叉设计 (open

label crossover)对健康志愿者进行研究,每种制剂 12 人,他们都以禁食(fasted)状态给药,并与 CARDIZEM CD®相比较。图 11 和下表 30 列出了结果:

表 30

时间 (小时)	实施例 24 禁食 (ng/ml)	Cardizem-CD 禁食 (ng/ml)
0	0.00	0.00
1	0.65	0.00
2	4.72	0.00
4	31.02	19.65
6	62.45	83.08
7	63.27	60.98
8	65.45	50.79
9	64.20	42.52
10	65.39	38.43
12	77.30	42.56
14	82.86	52.58
15	81.91	56.40
16	80.17	57.48
18	70.09	57.73
20	57.59	51.97
24	42.21	43.48
30	24.82	28.73
36	10.97	12.8
48	2.55	3.78

## 比例

- 5 在实施例 24 和 CARDIZEM CD®240mg 间曲线下的面积比例为 1.16: 1。  
在实施例 25 和 Cardizem CD 240mg 间平均 C<sub>max</sub> 的比例为 1.16: 1。

## 结果

图 11 和实施例 24 证明体内出现双峰血浆水平,两种不同加工的珠状制剂的混合物也证明 CARDIZEM CD®出现双峰血浆水平。

10

## 实施例 25 的血浆特性

对实施例 25 的片剂进行体内研究,以双向随机、开放标签交叉设计对健

康志愿者进行研究, 每种制剂 12 人, 他们都以禁食状态给药, 并与 CARDIZEM CD®相比较。图 12 和下表 31 列出了结果:

表 31

时间 (小时)	实施例 25 禁食 (ng/ml)	Cardizem-CD 禁食 (ng/ml)
0	0.00	0.00
1	0.30	0.05
2	6.55	0.40
4	35.43	5.48
6	77.71	66.02
7	76.91	58.31
8	70.88	47.29
9	66.18	39.31
10	64.98	35.51
12	71.90	38.55
14	65.48	41.66
15	62.72	47.32
16	60.60	49.73
18	48.87	51.16
20	38.95	45.75
24	33.10	41.44
30	20.93	28.40
36	10.14	14.88
48	2.52	4.00

## 比例

- 5 在实施例 25 和 CARDIZEM CD®240mg 间曲线下的面积比例为 1.16: 1。  
在实施例 25 和 Cardizem CD 240mg 间平均 C<sub>max</sub> 的比例为 1.26: 1。

## 结果

图 12 和实施例 25 证明体内出现双峰血浆水平, 由两种不同加工的珠状制剂的混合物也证明 CARDIZEM CD®出现双峰血浆水平。

10

实施例 26 和 27  
不同赋形剂的影响

在实施例 26—27 中，按实施例 1 和 2 所述制备缓释赋形剂。下表 32 列出了实施例 25 和 26 中缓释赋形剂的组分：

表 32

组分	实施例 26	实施例 27
1. 黄原胶	12	25
2. 刺槐豆胶	18	25
3. 硫酸钙	N/A	10
4. 乙基纤维素	N/A	5
5. 葡萄糖	70	35
6. 水*	25	N/A
7. 乙醇*	N/A	20

\*在加工中除去

5

表 33 制剂

随后如下制备地尔硫草片剂：

将所需量的地尔硫草、反式丁烯二酸和缓释赋形剂置于制粒机中，低速混合 3 分钟。以 2 分钟时间，加入水，同时使叶轮以低速运行（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将得到的颗粒在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%，用#0050 筛在 2000—3000rpm 锤碎。将磨碎的颗粒置于装有月桂基硫酸钠的 V 型混合器中，混合 10 分钟。加入适当的制片润滑剂（可从 Penwest Pharmaceuticals Co.购得的 Pruv®,硬酯酰反式丁烯二酸钠 NF），然后再混合此混合物 5 分钟。然后用胶囊形冲头将得到的颗粒压成片剂。这种混合物最后被压片成约 750mg。下表 33 列出了实施例 26 和 27 中片剂的组分：

15

表 33

组分	实施例 26 (%)	实施例 26 (mg/片)	实施例 27 (%)	实施例 27 (mg/片)
1.缓释赋形剂	53.3	400.0	53.3	400.0
2.地尔硫草 HCl	32.0	240.0	32.0	240.0
3.反式丁烯二酸	8.0	60.0	8.0	60.0
4.表面活性剂(SLS)	5.3	40.0	5.3	40.0
5.硬酯酰反式丁烯二酸钠, NF	1.3	0.0	30.0	0.0
6.水*	27.0	0.0	30.0	0.0

\*在加工中除去

最终实施例 26 的片剂重量为 750.0mg，硬度为 15Kp。

最终实施例 27 的片剂重量为 750.0mg，硬度为 15Kp。

对实施例 26—27 中的片剂进行溶出测试，在自动 USP 溶解装置（浆叶式 III, 15CPM）中，用 250ml 缓冲液（pH 6）进行，通过 UV 分析对释放的药物量进行分析。图 13 和下表 34 列出了体外溶出结果。

表 34

时间（小时）	实施例 25（%溶出）	实施例 26（%溶出）
0.0	0.0	0.0
1.0	18.4	12.6
3.0	32.6	23.9
8.0	59.8	45.9
12.0	80.5	60.3
16.0	92.3	71.8
24.0	93.7	91.4

结论

10 实施例 26 的溶出特性比实施例 25 的慢。

结论

可用不同级别的赋形剂改善溶出速率。

#### 实施例 28—29

15 制剂中胶体：药物比例的影响

在实施例 28—29 中，首先制备本发明的缓释赋形剂，然后加入药物（此处为奥昔布宁）、pH 改良剂（此处为丁二酸），最后将混合物压片。

20 缓释赋形剂的制备是通过将黄原胶、刺槐豆胶、葡萄糖和硫酸钙装入高剪切混合器/制粒机中，将乙基纤维素置于装有乙醇的容器中，将乙基纤维素/乙醇混合物加到黄原胶、刺槐豆胶、葡萄糖、硫酸钙混合物中，将它们粒化形成合适的颗粒，在流化床干燥器中干燥此混合物，碾磨此干燥的材料形成合适的颗粒。下表 35 列出了实施例 28—29 中缓释赋形剂的组分：

表 35  
缓释赋形剂的制备

组分	实施例 28 中的量 (%)	实施例 29 中的量 (%)
1. 黄原胶	20	15
2. 刺槐豆胶	30	15
3. 葡萄糖	40	60
4. 硫酸钙	10	10
5. 水*	20-30	20-30

\*在加工中除去

5 然后, 经 25 目筛过筛所需量的奥昔布宁和硬脂酰延胡索酸钠, 将过筛的奥昔布宁和缓释赋形剂装入 V 型混合器中, 混合 10 分钟, 将过筛的硬酯酰延胡索酸钠加到混合的奥昔布宁和缓释赋形剂的混合物中, 再混合 5 分钟, 然后用 5/16"圆形工具将最终的混合物压成片剂。这种混合物最后被压片成约 179.4mg。下表 36 和 37 列出了实施例 28-29 中片剂的组分:

表 36

10

实施例 28 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	92.9	166.7
2. 奥昔布宁 HCl	5.6	10.0
3. 硬酯酰延胡索酸钠	1.5	2.7
片重		179.4
硬度 (Kp)		5

表 37

实施例 29 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	92.9	166.7
2. 奥昔布宁 HCl	5.6	10.0
3. 硬酯酰延胡索酸钠	1.5	2.7
片重		179.4
硬度 (Kp)		5

最终片剂的重量为 179.4mg, 硬度为 5Kp。

对实施例 28—29 的片剂进行溶出测试。下表 38 列出了体外溶出结果。

表 38

时间 (小时)	实施例 28 (%溶出)	实施例 29 (%溶出)
0.0	0.0	0.0
2.0	44.4	33.6
4.0	67.6	42.5
6.0	86.6	57.4
8.0	103.0	72.5
12.0	108.7	88.9
20.0	108.7	92.8

实施例 28 制剂中药物：胶体的比例为 1：5，实施例 29 的制剂中药物：胶体的比例为 1：8.3。从表 38 的结果得到的证据表明：随着制剂中药物：胶体比例的增加，奥昔布宁的释放速率变慢。

#### 实施例 30—31

##### 胶体：葡萄糖比例的影响

在实施例 30—31 中，按实施例 28 和 29 所述制备缓释赋形剂。下表 39 列出了实施例 30 和 31 中缓释赋形剂的组分：

表 4

组分	实施例 30 中的量 (%)	实施例 31 中的量 (%)
1. 黄原胶	20	15
2. 刺槐豆胶	30	15
3. 葡萄糖	40	60
4. 硫酸钙	10	10
5. 水*	20-30	20-30

\*在加工中除去

随后，如下制备奥昔布宁片剂：

用 25 目筛过筛所需量的奥昔布宁和硬酯酰延胡索酸钠，将过筛的奥昔布宁和缓释赋形剂装入 V 型混合器中，混合 10 分钟，将过筛的硬酯酰延胡索酸钠加到搅拌的奥昔布宁和缓释赋形剂的混合物中，再混合 5 分钟，然后用 5/16" 圆形工具将最终的混合物压成片剂。这种混合物最后被压片成约 179.4mg。下表 40 和 41 列出了实施例 30—31 中片剂的组分：

表 40

## 实施例 30 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	92.9	166.7
2. 奥昔布宁 HCl	5.6	10.0
3. 硬酯酰延胡索酸钠	1.5	2.7
片重		179.4
硬度 (Kp)		5

表 41

## 实施例 31 的片剂制剂

5

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	92.9	166.7
2. 奥昔布宁 HCl	5.6	10.0
3. 硬酯酰延胡索酸钠	1.5	2.7
片重		179.4
硬度 (Kp)		5

最终片剂的重量为 179.4mg，硬度为 5Kp。

对实施例 30—31 的片剂进行溶出测试。下表 42 列出了体外溶出结果。

表 42

时间 (小时)	实施例 30 (%溶出)	实施例 31 (%溶出)
0.0	0.0	0.0
2.0	44.4	33.6
4.0	67.6	42.5
6.0	86.6	57.4
8.0	103.0	72.5
12.0	108.7	88.9
20.0	108.7	92.8

10 从表 42 的结果得到的证据表明：随着胶体相对于葡萄糖的量的增加，观察到奥昔布宁的释放相应地减少。

## 实施例 32—35

## 丁二酸的影响

在实施例 32-33 中，按实施例 28 和 29 所述制备缓释赋形剂。下表 43 列出了实施例 32 和 33 中缓释赋形剂的组分：

表 43  
实施例 32-33 中的量 (%)

组分	量 (%)
1. 黄原胶	25
2. 刺槐豆胶	25
3. 葡萄糖	35
4. 硫酸钙	10
5. 乙基纤维素	5
6. 水*	20-30

5 \*在加工中除去

随后，如下制备奥昔布宁片剂：

用 25 目筛过筛所需量的丁二酸、奥昔布宁和硬酯酰延胡索酸钠，将过筛的丁二酸和缓释赋形剂装入 V 型混合器中，混合 10 分钟，将过筛的奥昔布宁加到搅拌的丁二酸和缓释赋形剂的混合物中，再混合 5 分钟，将过筛的硬酯酰延胡索酸钠加到搅拌的奥昔布宁、丁二酸和缓释赋形剂的混合物中，再混合 5 分钟，然后用 5/16"圆形工具将最终的混合物压成片剂。实施例 32 的混合物最后被压片成约 251.0mg，实施例 33 的混合物最后被压片成约 296.0mg。下表 44 和 45 列出了实施例 32-33 中片剂的组分：

表 44

15 实施例 32 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	93.2	234.0
2. 丁二酸	N/A	N/A
3. 奥昔布宁 HCl	6	15.0
4. 硬酯酰延胡索酸钠	0.8	2.0
片重		251
硬度 (Kp)		8

最终片剂的重量为 251.0mg，硬度为 8Kp。

表 45

实施例 33 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	92.9	166.7
2. 丁二酸	15.2	45.0
3. 奥昔布宁 HCl	5.1	15.0
4. 硬酯酰延胡索酸钠	0.7	2.0
片重		296.0
硬度 (Kp)		8

最终片剂的重量为 296.0mg，硬度为 8Kp。

对实施例 32—33 的片剂进行溶出测试。下表 46 列出了体外溶出结果。

5

表 46

时间 (小时)	实施例 32(%溶出)(0%)	实施例 33(%溶出)(15%)
0.0	0.0	0.0
2.0	1.3	8.9
4.0	2.1	12.9
6.0	4.7	24.0
8.0	11.3	34.0
12.0	25.9	44.0
20.0	43.9	59.5

表 46 的结果表明：添加丁二酸有助于药物溶解，从而增加其释放速率。

在实施例 34—35 中，按实施例 28 和 29 所述制备缓释赋形剂。下表 47 列出了实施例 34 和 35 中缓释赋形剂的组分：

10

表 47

组分	实施例 34—35 中的量 (%)
1. 黄原胶	25
2. 刺槐豆胶	25
3. 葡萄糖	35
4. 硫酸钙	10
5. 乙基纤维素	5
6. 水*	20-30

\*在加工中除去

随后，如下制备奥昔布宁片剂：

将所需量的缓释赋形剂、丁二酸和奥昔布宁装入制粒机中。不启用切碎机刀片让叶轮低速运行将它们干混 3 分钟。以 1 分钟时间添加水，然后高速将混合物粒化 3 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将混合物在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%。用刀片将干燥的颗粒在 2000—3000rpm 碾磨。将磨碎的颗粒和硬酯酰延胡索酸钠置于 V 型混合器中，混合 10 分钟。用 5/16"圆形工具将最终的混合物压成片剂。实施例 34 的混合物最后被压片成约 296.0mg，实施例 35 的混合物最后被压片成约 266.0mg。

10 下表 48 和 49 列出了实施例 34—35 中片剂的组分：

表 48

实施例 34 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	79.1	234.0
2. 丁二酸	15.2	45.0
3. 奥昔布宁 HCl	5.1	15.0
4. 硬酯酰延胡索酸钠	0.7	2.0
5. 水*	30—45	N/A
片重		296.0
硬度 (Kp)		8

\*在加工中除去

最终片剂的重量为 296.0mg，硬度为 8Kp。

15

表 49

实施例 35 的片剂制剂

组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	88.0	234.0
2. 丁二酸	5.6	15.0
3. 奥昔布宁 HCl	5.6	15.0
4. 硬酯酰延胡索酸钠	0.8	2.0
5. 水*	30—45	N/A
片重		266.0
硬度 (Kp)		8

\*在加工中除去

最终片剂的重量为 266.0mg，硬度为 8Kp。

对实施例 34—35 的片剂进行溶出测试。下表 50 列出了体外溶出结果。

表 50

时间 (小时)	实施例 34(%溶出)(15%)	实施例 35(%溶出)(6%)
0.0	0.0	0.0
2.0	9.2	5.8
4.0	13.7	7.9
6.0	21.2	11.7
8.0	34.2	23.4
12.0	49.1	37.4
18.0	63.9	57.5

5 表 50 的结果表明：制剂中丁二酸的量越高释放速率越快。

#### 实施例 36

用乙基纤维素 (SURELEASE®) /OPADRY®(80/20)水性分散液将药片包衣的影响

如下制备乙基纤维素/Opadry®包衣。

10 首先，在合适的容器中称量 340g 水，边混合边将 60g Opadry®加到水中。继续混合。在混合 Opadry®分散液时，加入 933g 乙基纤维素分散液 (Surelease®)，并搅拌 30—60 分钟。用最终的分散液将药片包衣，增重为片剂总重的 3—5%。

15 在实施例 36 中，按实施例 28 和 29 所述制备缓释赋形剂。下表 51 列出了实施例 36 中缓释赋形剂的组分：

表 51

组分	实施例 36 中的量 (%)
1. 黄原胶	25
2. 刺槐豆胶	25
3. 葡萄糖	35
4. 硫酸钙	10
5. 乙基纤维素	5
6. 水*	20-30

\*在加工中除去

随后，如下制备奥昔布宁片剂：

将所需量的缓释赋形剂、丁二酸和奥昔布宁装入制粒机中。不启用切碎机刀片让叶轮低速运行将它们干混 3 分钟。以 1 分钟时间添加水，然后高速将混合物粒化 3 分钟（其他水和粒化时间可用于形成适当的颗粒）。然后将混合物在流化床干燥器中干燥，直至 LOD 小于 5%。用刀片将干燥的颗粒在 2000-3000rpm 碾磨。将磨碎的颗粒和硬酯酰延胡索酸钠置于 V 型混合器中，混合 10 分钟。用 5/16"圆形工具将最终的混合物压成片剂。实施例 36 的混合物最后被压片成约 296.0mg。下表 52 列出了实施例 36 中片剂的组分：

表 52

实施例 36 的片剂制剂		
组分	含量 (%)	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	79.1	234.0
2. 丁二酸	15.2	45.0
3. 奥昔布宁 HCl	5.1	15.0
4. 硬酯酰延胡索酸钠	0.7	2.0
5. 水*	30-45	N/A
片重		296.0
硬度 (Kp)		8

\*在加工中除去

最终片剂的重量为 296.0mg，硬度为 8Kp。

对实施例 36 的片剂进行溶出测试。下表 53 列出了体外溶出结果。

表 53

时间 (小时)	实施例 1	实施例 2	实施例 3
0.0	0.0	0.0	0.0
2.0	26.8	7.1	1.7
4.0	32.1	10.3	2.8
6.0	35.8	14.9	5.5
8.0	40.1	20.2	9.0
12.0	54.2	27.4	15.1
20.0	72.2	53.2	32.7

表 53 的结果表明：随着包衣重量的增加，释放速率变慢。

### 实施例 37

#### 反式丁烯二酸的影响

在实施例 37 中，按实施例 28 和 29 所述制备缓释赋形剂。下表 54 列出了实施例 37 中缓释赋形剂的组分：

5

表 54

组分	实施例 37 中的量 (%)
1. 黄原胶	25
2. 刺槐豆胶	25
3. 葡萄糖	35
4. 硫酸钙	10
5. 乙基纤维素	5
6. 水*	20-30

\*在加工中除去

#### 实施例 37 的片剂制剂

组分	含量 (mg/片)
1. 缓释赋形剂	166.7
2. 奥昔布宁 HCl	15
3. 反式丁烯二酸	30
4. Pruv®	2
总重 (仅芯片)	213.7

最终片剂的重量为 213.7mg。

对实施例 37 的片剂进行溶出测试，与 Ditropan XL 相比较。下表 55 列出了体外溶出结果。

表 55

#### 溶出/释放%

时间 (小时)	Ditropan XL	149-141
0	0	0
1	1.9	5.9
2	3.5	8.5
4	13.4	15.7
8	36.1	43.50
12	60.7	72.1

18	85.0	86.9
回收率	98.4	98.0

下表 56 列出了其他奥昔布宁制剂，其中 pH 改善剂为反式丁烯二酸。

表 56

组分	mg/片 (范围) 或 % (分别指明)
1. 缓释赋形剂	170—234mg
2. 反式丁烯二酸	15—60mg
3. 奥昔布宁 HCl	5, 10, 15mg
4. 二氧化硅	0—2%
5. 硬酯酰延胡索酸钠	1—2%

上述提供的实施例是非限制性的。对本领域技术人员而言本发明有许多其他的变化，它们包含在本发明所附的权利要求范围中。

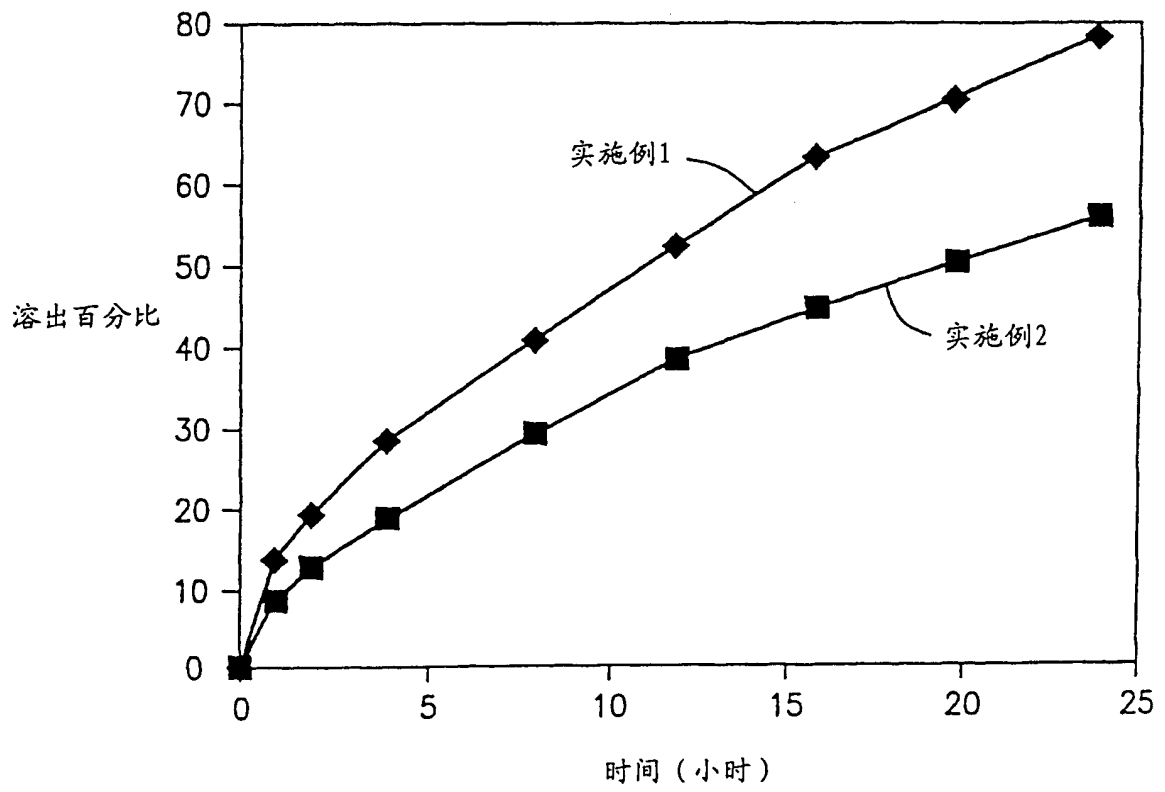


图 1

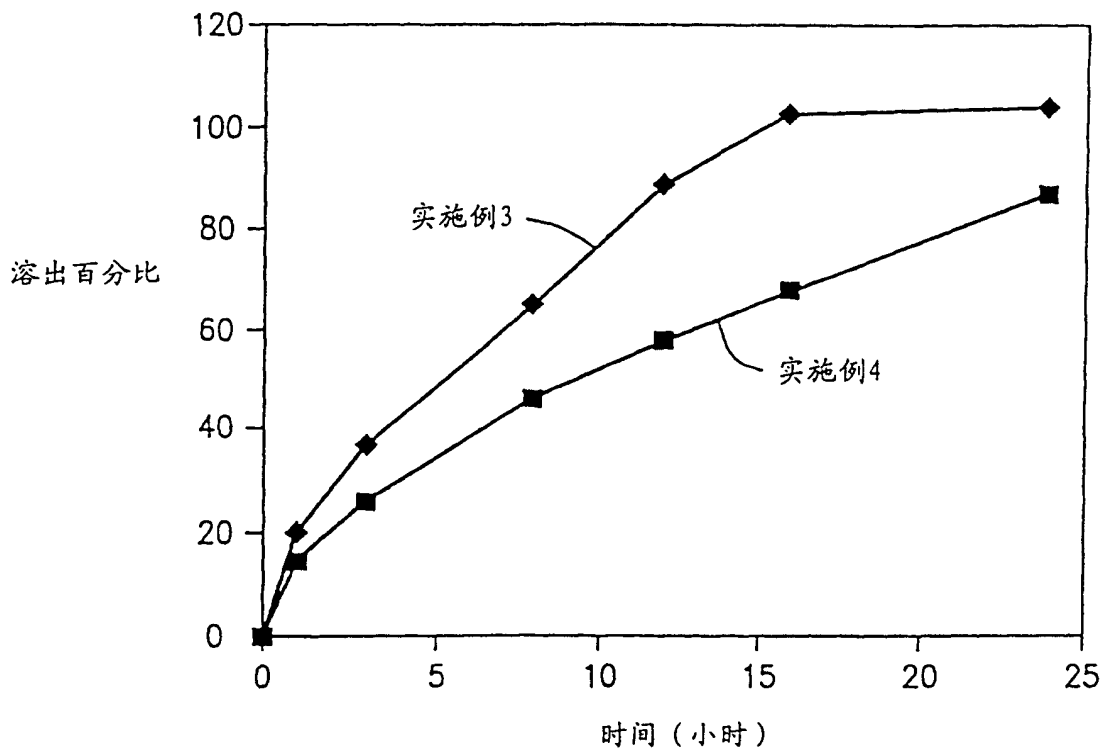


图 2

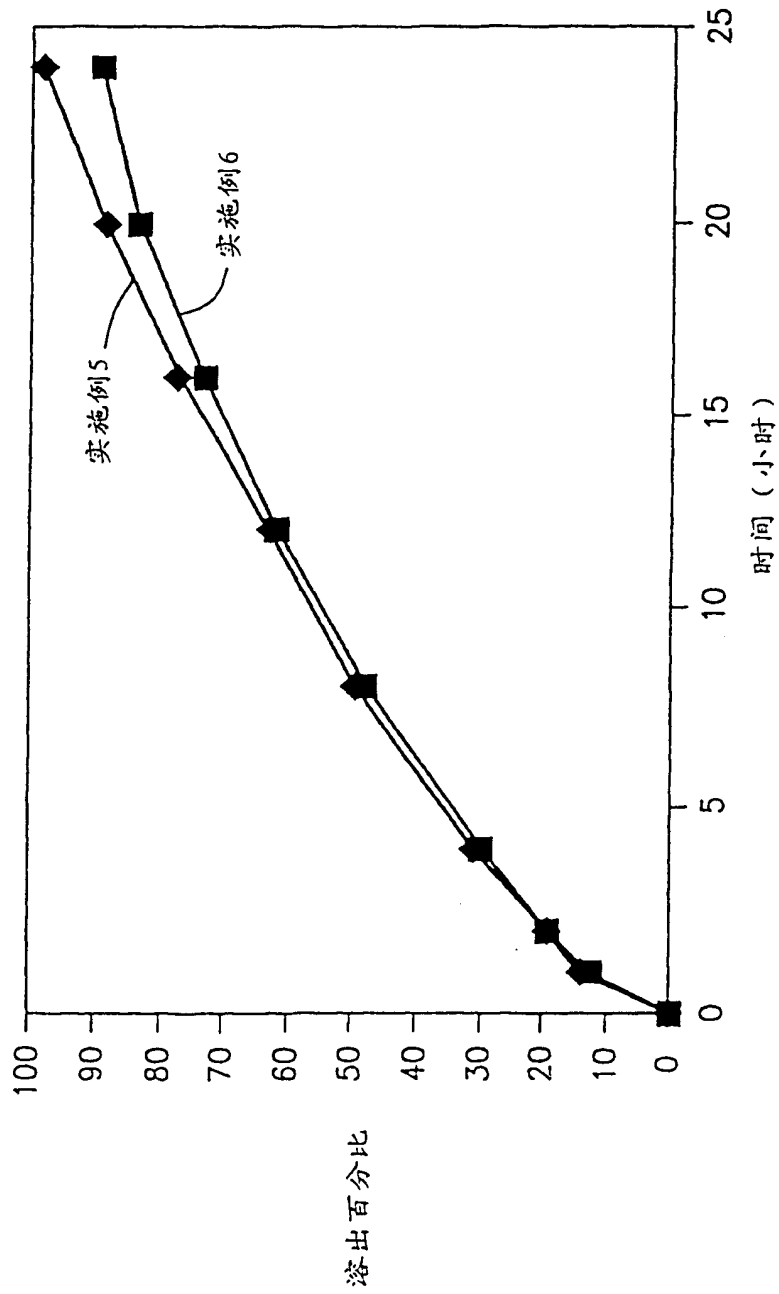


图 3

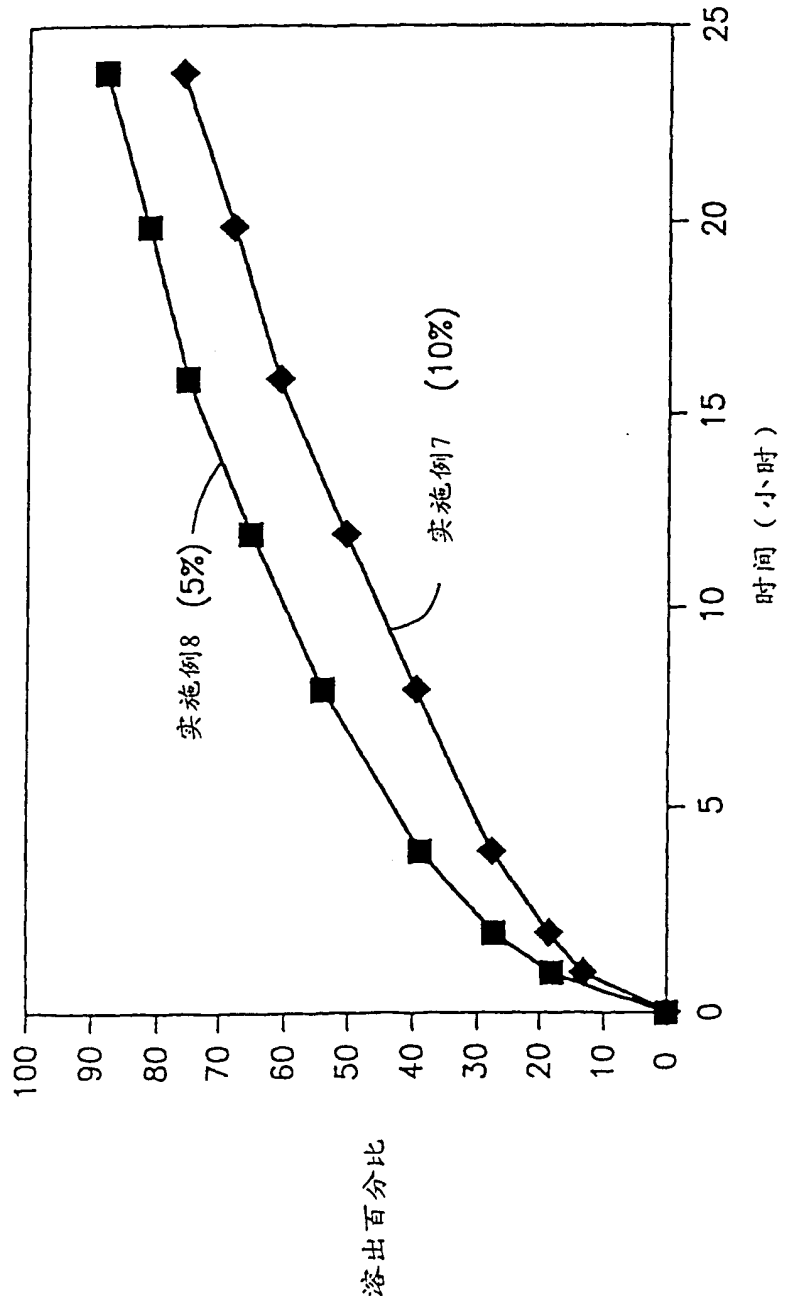


图 4

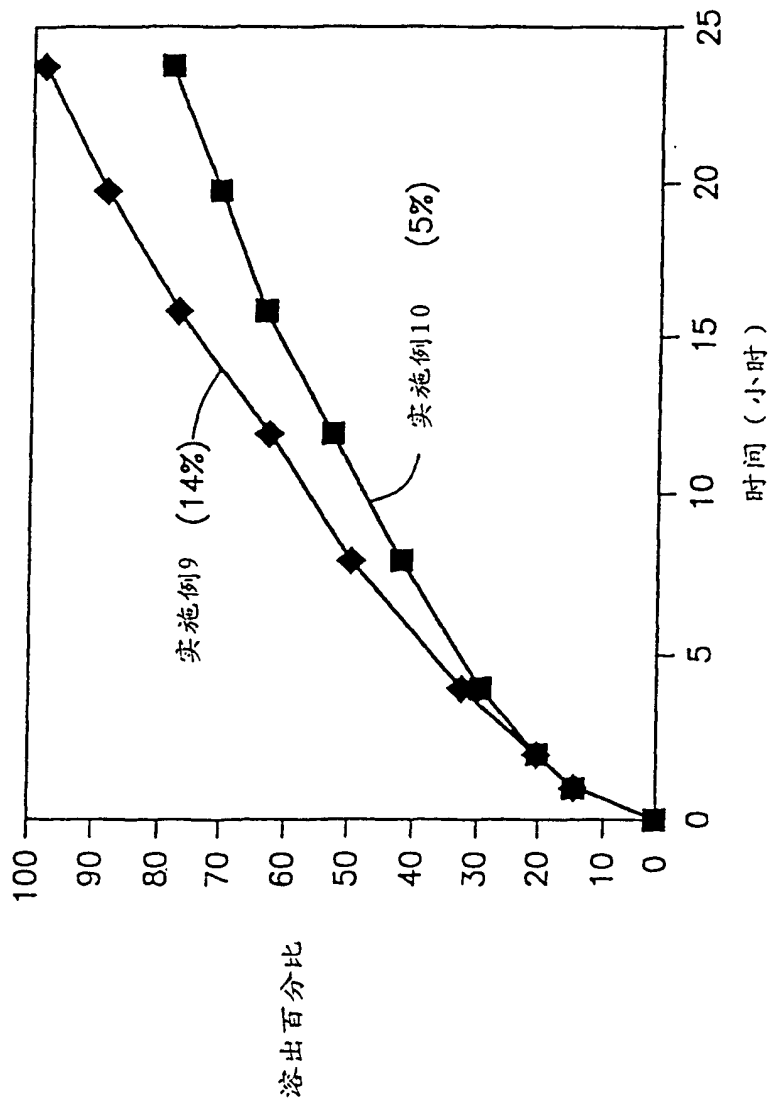


图 5

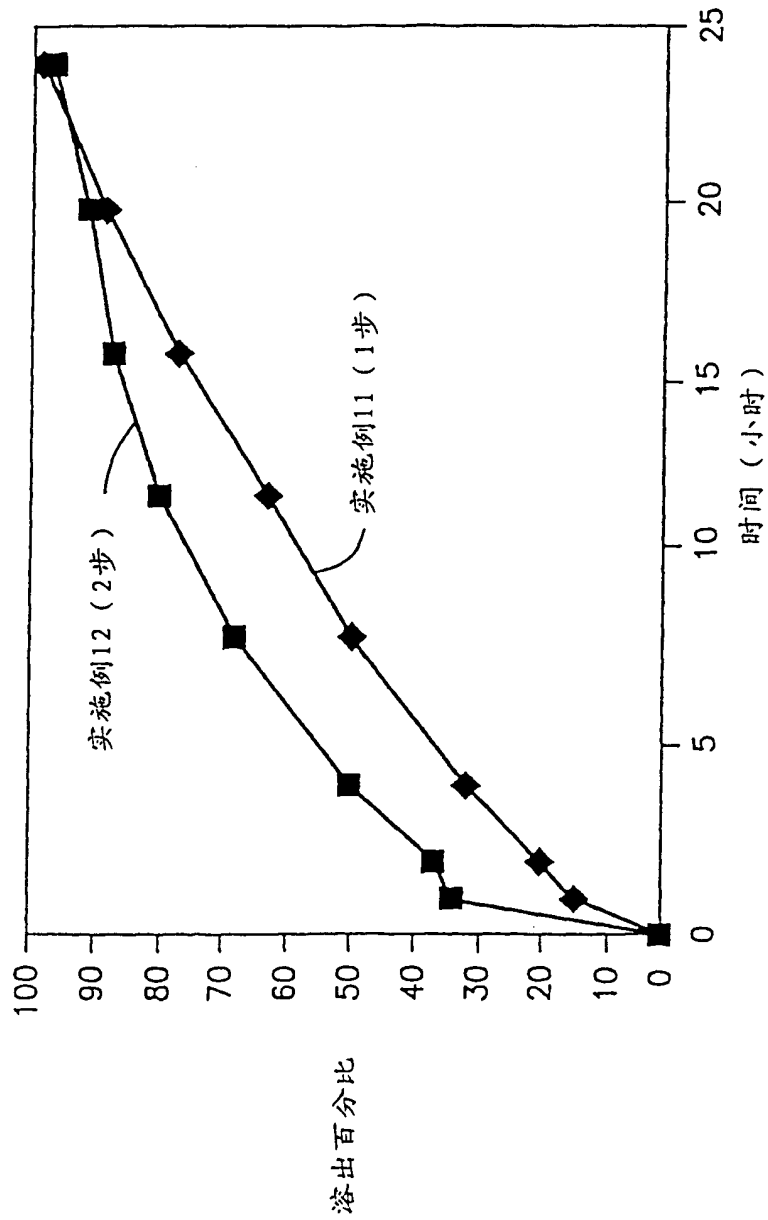
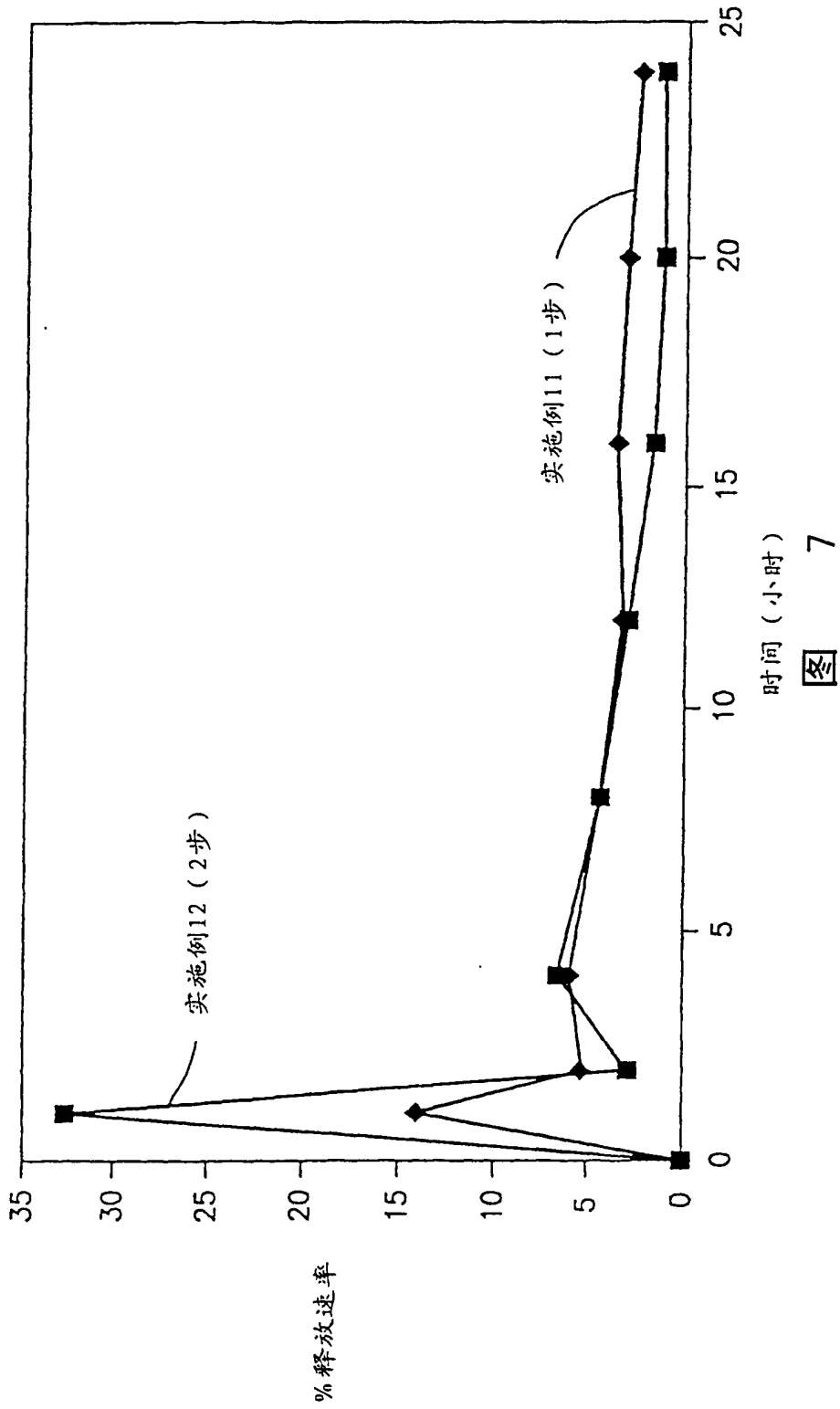


图 6



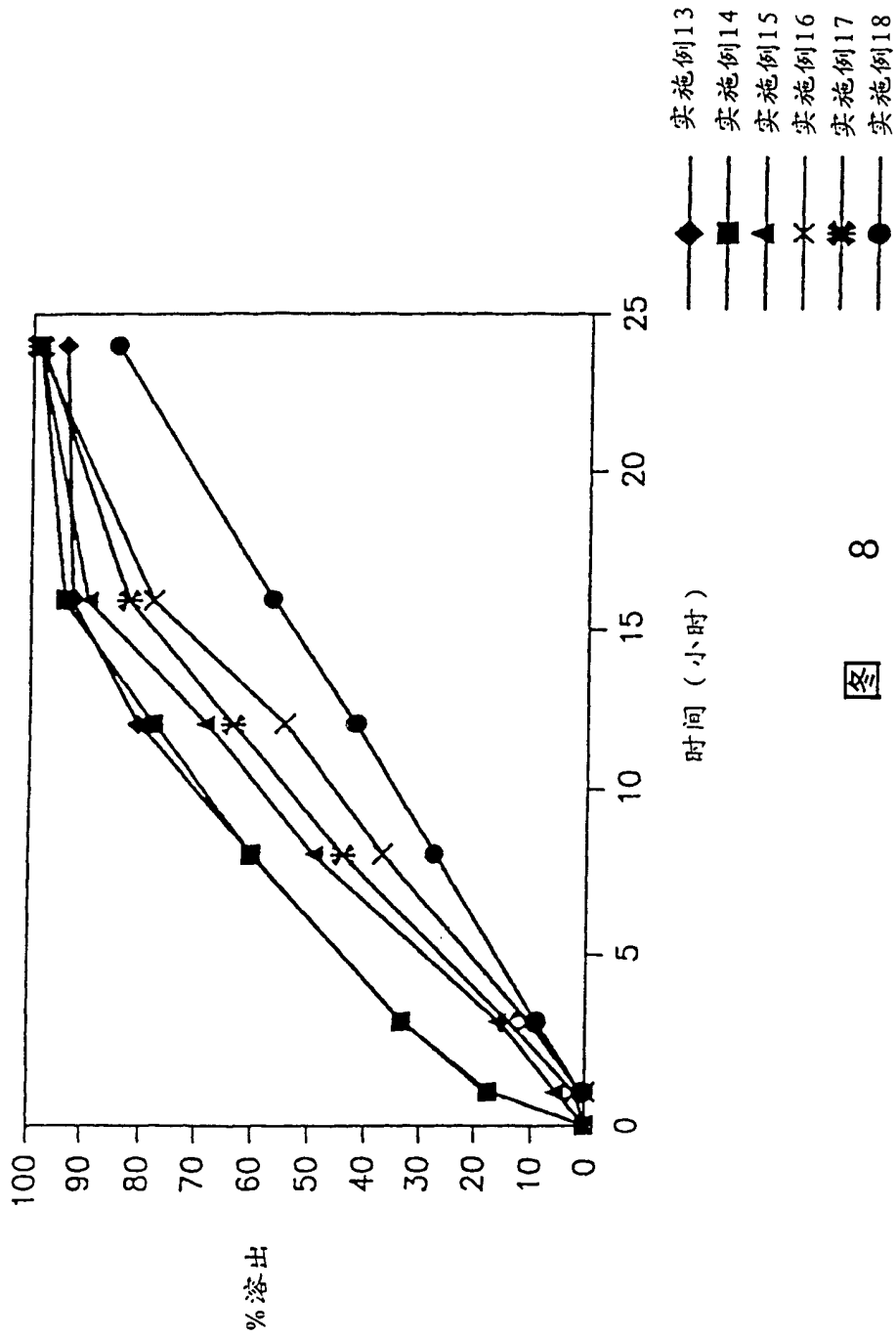


图 8

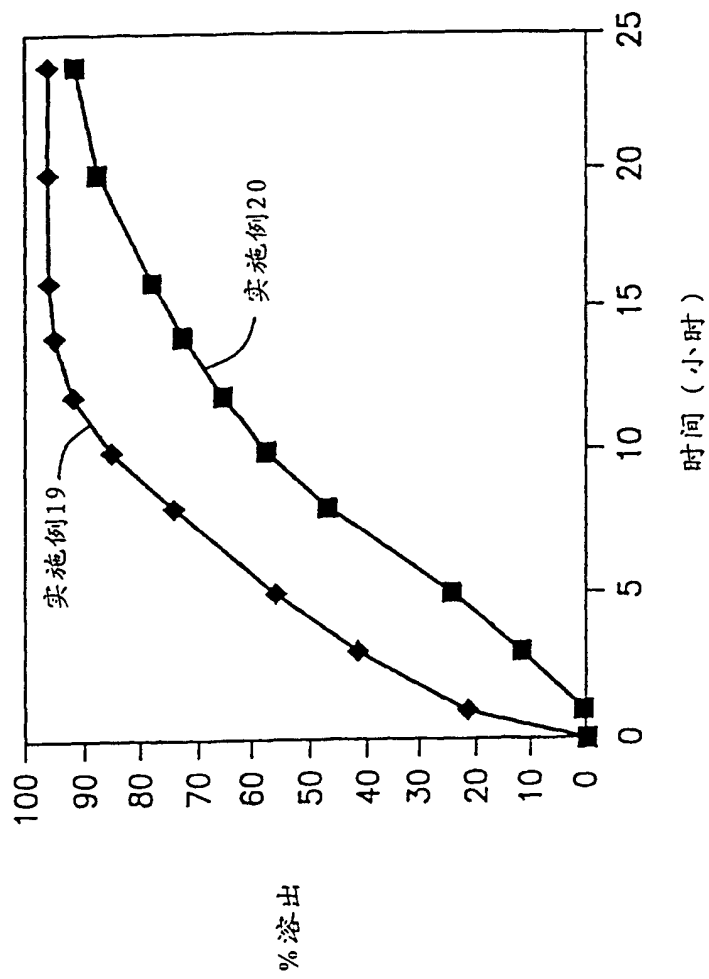


图 9

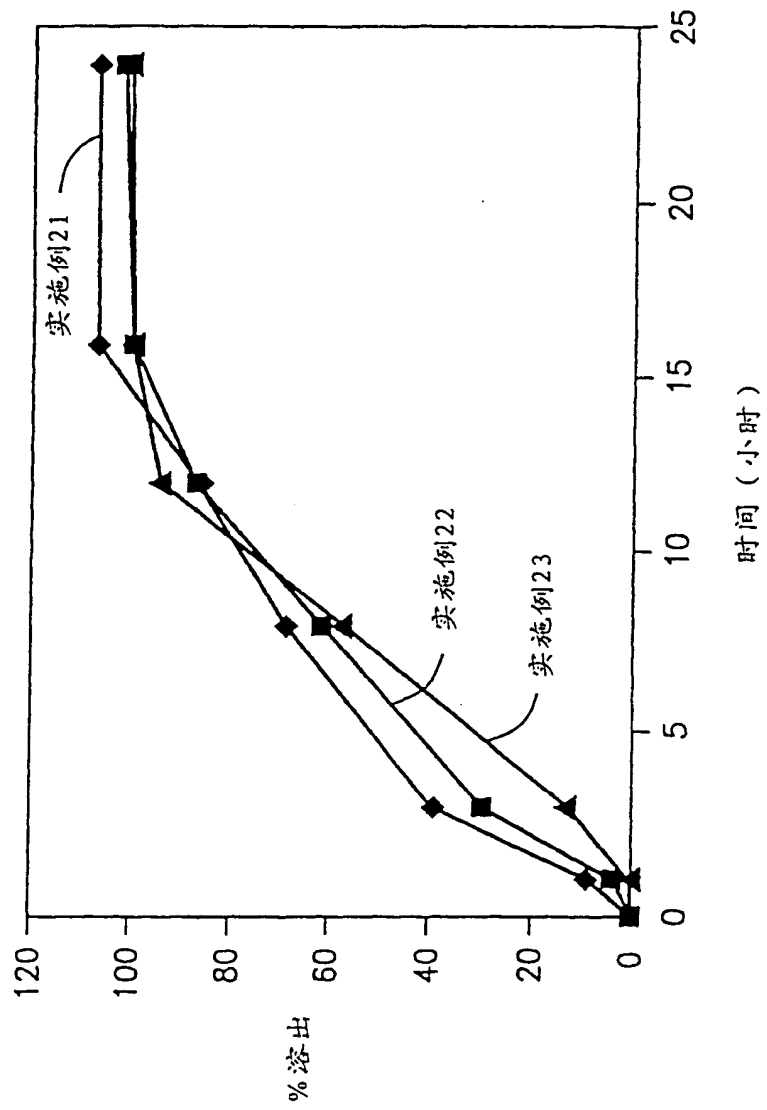


图 10

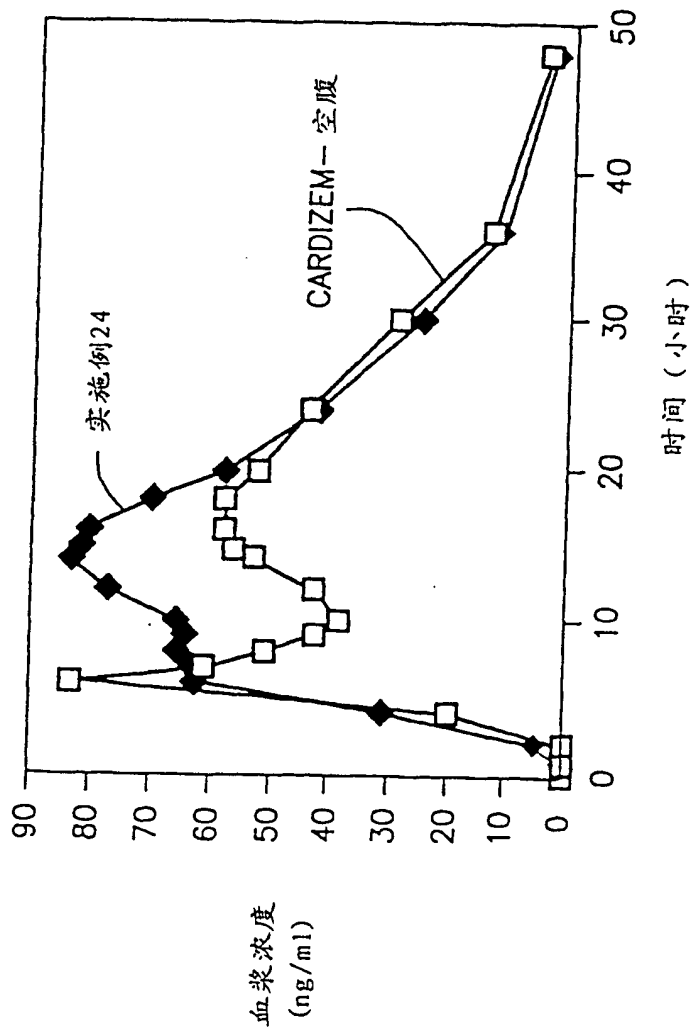


图 11

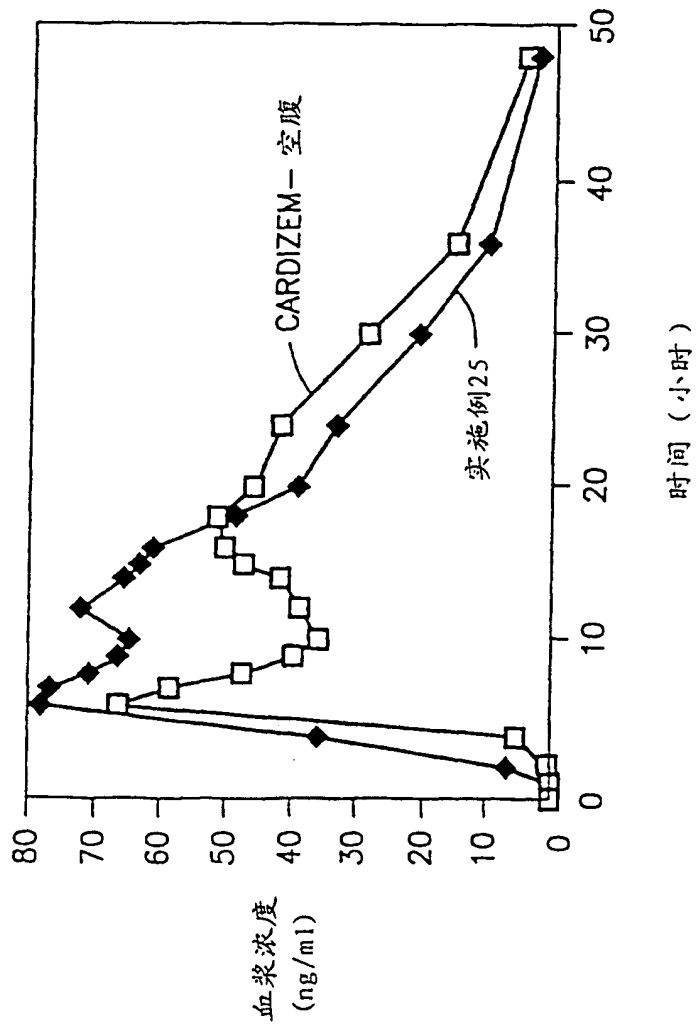


图 12

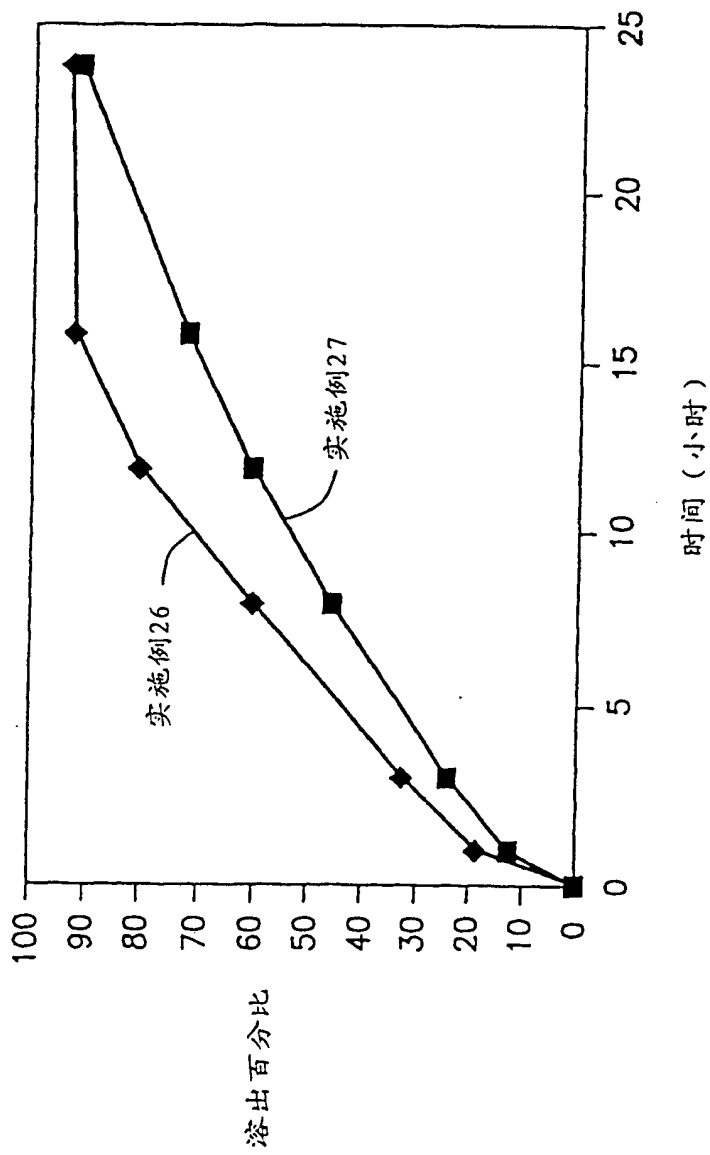


图 13

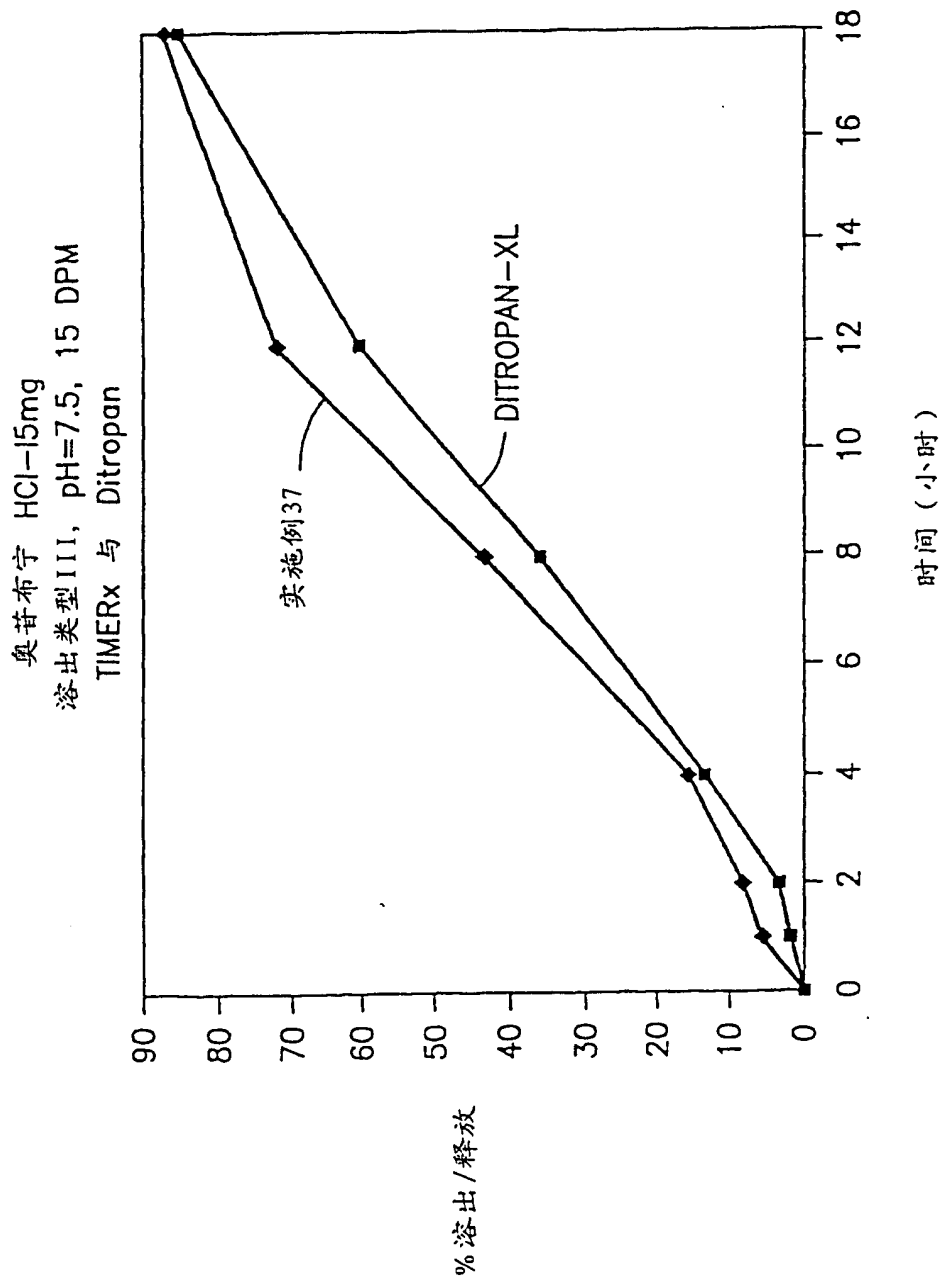


图 14