



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102240289 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 201110122058. X

A61P 25/22 (2006. 01)

(22) 申请日 2003. 05. 19

A61P 25/28 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 15/00 (2006. 01)

02011224. 9 2002. 05. 22 EP

(62) 分案原申请数据

03811702. 9 2003. 05. 19

(71) 申请人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 托马斯·弗里德尔

吉多·B. E. 拉特克

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

A61K 9/32 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 25/16 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

含氟班色林多晶型物 A 的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含氟班色林多晶型物 A 的口服药物组合物、其制备方法以及其作为药剂的用途。

1. 一种口服给药的药物组合物,所述的组合物包括含有氟班色林多晶型物 A 的片剂片芯,以及至少一种药物可接受赋形剂,还包括包裹所述片剂片芯的膜包衣,所述的氟班色林多晶型物 A 通过 DSC 检测时在 161°C 有吸热最大值。

2. 权利要求 1 中所述的药物组合物,其特征在于,药物可接受赋形剂为一种填充剂,选自乳糖一水合物、精细研磨物或改性乳糖如喷雾干燥乳糖与聚附乳糖 (Tablettose)、无水乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、糖醇以及其混合物。

3. 权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征在于,氟班色林多晶型物 A 占片芯总重量的 1 到 50 重量%。

4. 权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物,其特征在于,片芯含有的填充剂占片芯总重量的 50 到 99 重量%。

5. 权利要求 1、2、3 或 4 所述的药物组合物,其特征在于,片芯还含有粘合剂,选自聚乙烯吡咯酮、交联聚乙烯吡咯酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、玉蜀黍淀粉以及其混合物。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,片芯还含有崩解剂,选自淀粉乙醇酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联甲羧纤维素钠、钠-羧基甲基纤维素、干玉蜀黍淀粉以及其混合物。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,片芯还含有助流剂、润滑剂和脱膜剂或抗粘合剂,选自二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁以及其混合物。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项所述的药物组合物,其特征在于,包裹片芯的膜包衣包含至少一种成膜剂,选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和聚(乙基丙烯酸酯)甲基异丁烯酸酯。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的包含氟班色林多晶型物 A 的制剂在治疗疾病上的用途,其中应用对 5-HT_{1A} 和 5-HT₂- 受体显示出亲和性的化合物可能具有治疗作用。

10. 权利要求 9 中的用途,其特征在于,疾病选自抑郁、精神分裂症、帕金森症、焦虑、睡眠失调、性和精神紊乱以及年龄性记忆力减退。

含氟班色林多晶型物 A 的药物组合物

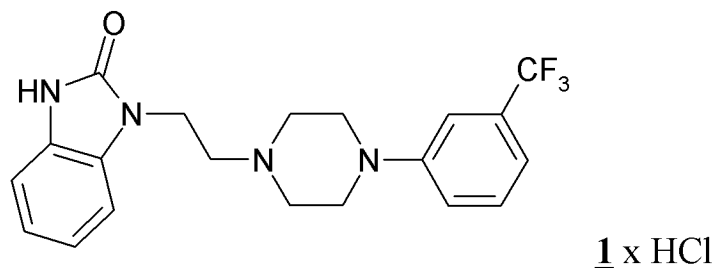
[0001] 本申请是中国发明申请（申请号：03811702.9；申请日：2003年5月19日；发明名称：新型含氟班色林多晶型物 A 的药物组合物）的分案申请。

[0002] 本发明涉及口服含氟班色林 (flibanserin) 的药物组合物、其制备方法以及作为药剂的应用。

背景技术

[0003] 化合物 1-[2-(4-(3-三氟甲基-苯基)哌嗪-1-基)乙基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-2-酮（氟班色林）的氢氯化物公开于欧洲专利申请 EP-A-526434 中，并且具有以下化学结构式：

[0004]



[0005] 氟班色林具有 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体亲和力。因此它是有可能治疗一系列疾病的治疗剂，例如，抑郁、精神分裂症、帕金森症、焦虑、睡眠失调、性和精神紊乱与年龄性记忆力减退。

[0006] 在一种药物活性物质在批准上市作为药物之前，具有某种药物活性是其当然需要满足的先决条件。然而，有许多附加要求需要药物活性剂必须满足。这些要求是基于活性物质其本身具有的各种各样的参数。不用很严格地说，这些参数例子例如活性剂在不同环境中的稳定性，其在生产成为药物的过程中和活性物质在其最后药剂组合物中的稳定性。用于制备药物组合物的药物活性物质应尽可能地纯净，其在不同环境条件下长时间保存的过程中的稳定性必须被保证。防止应用的药物组合物中除含有实际的活性物质以外，例如还含有其降解产物，这一点是绝对必要的。在这种情况下药剂中活性物质的含量将少于规定含量。

[0007] 在药物制剂中活性物质的均匀分布是一个关键性因素，特别是当药剂以低剂量给药时。为确保均匀分布，活性物质的粒子大小，例如通过碾磨，可以被减小到合适的程度。由于需要尽可能地避免碾磨（或微粉化）产生的副反应使药物活性物质降解或无定形化，尽管在过程中需要猛烈的条件，活性物质在整个碾磨过程保持高度稳定性，这一点是十分必要的。只有当活性物质在碾磨过程中足够稳定时，才有可能以可重现方式生产通常含有特定数量活性物质的均一的药物组成。

[0008] 最后，药物组合物的特性无疑有助于活性物质的生物利用度以及药剂在预期医疗应用中的功效。

[0009] 本发明的目的在于提供一种含有氟班色林的口服给药的新型制剂，所述的药物组

合物符合上述苛刻的要求。

发明内容

[0010] 现已惊讶地发现,特定多晶型形式的氟班色林游离碱满足本发明的制剂要求。可以通过特定的反应条件得到这种特定的多晶型形式(多晶型物 A),此条件将在下面作详细的介绍。在其他特征中,该多晶型形式其特征在于在应用 DSC(差示扫描热量法)热量分析时在 161°C 时有吸热最大值。

[0011] 本发明的药物组合物为一种口服给药的片剂,包含含氟班色林多晶型物 A 的片芯,至少一种药物可接受赋形剂的混合物,并包括在所述核外的膜包衣,所述的氟班色林多晶型物 A 特征在于用 DSC 检测在 161°C 有吸热最大值。

[0012] 根据本发明膜包衣片剂中片芯的总质量,氟班色林多晶型物 A 占 1 到 50 重量%,优选 5 到 45 重量%,特别优选 10 到 40 重量%。根据片芯的总质量,特别优选地氟班色林多晶型物 A 的比例为 15 到 35 重量%之间,更加优选地在 17 到 32 重量%之间。

[0013] 根据本发明的药物制剂的片芯包含,除氟班色林多晶型物 A 之外,至少一种作为填充剂/干燥粘合剂的赋形剂。在本发明的范围内,典型的填充剂为例如,乳糖一水合物、经良好研磨的物质或改性乳糖如喷雾干燥乳糖和聚附乳糖(Tablettose)、无水乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、糖醇如甘露醇和山梨醇以及其混合物。在本发明的制剂中优选的填充剂选自乳糖类、微晶纤维素、玉蜀黍淀粉、糖醇以及其混合物。在本发明的制剂中更优选的填充剂选自乳糖类、微晶纤维素以及其混合物。如若应用乳糖作为填充剂,优选采用乳糖一水合物的良好研磨物(例如 200 目级)。

[0014] 根据本发明的膜包衣的片芯还包含干燥和/或湿粘合剂,例如聚乙烯吡咯酮(例如 Kollidon K 25)、交联聚乙烯吡咯酮(例如 Kollidon VA 64)、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、玉蜀黍淀粉以及其混合物。优选的粘合剂选自聚乙烯吡咯酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基纤维素以及其混合物。最优选羟丙基甲基纤维素作为粘合剂。如若应用羟丙基甲基纤维素(HPMC),优选 HPMC 聚合物 HPMC USP2910 和 USP2208 例如由 DowChemical Company 提供的例如像 Methocel E5、E4M、E15M、(K15M 和 K100M)。在上述提及的缩写中指定" E "代表 USP2910, " K "代表 USP2208。数字指定代表在 2%水溶液中的粘度(例如,5 代表粘度为 5 厘泊;15M 代表粘度为 15000 厘泊)。

[0015] 根据本发明膜包衣片剂中片芯的总质量,填充剂优选为 50 到 99 重量%,更优选 55 到 95 重量%,特别优选约为 60 到 90 重量%。根据片芯的总重量,特别优选地,填充剂总重量的比例在 65 到 85 重量%之间,更优选在 68 到 80 重量%之间。

[0016] 本发明片剂制剂的片芯优选包含氟班色林多晶型物 A 和作为药物可接受赋形剂的乳糖一水合物。更优选地,根据本发明片剂制剂的片芯包含氟班色林多晶型物 A 和作为药物可接受赋形剂的乳糖一水合物和微晶纤维素。在本发明制剂中包含的作为充填成分(或药物可接受赋形剂)的乳糖一水合物与微晶纤维素的混合物中,乳糖一水合物与微晶纤维素的比例为例如在约为 15 : 1 到约为 1 : 5 之间,优选在约为 10 : 1 到约为 1 : 3 之间,更优选约为 6 : 1 到约为 1 : 1。

[0017] 在另一个优选的实施方案中,本发明片剂制剂包含氟班色林多晶型物 A 和作为药物可接受赋形剂的乳糖一水合物、微晶纤维素和 HPMC。本发明特别优选的制剂包含作为填

充剂/粘合剂成分(或药物可接受赋形剂)的乳糖一水合物、微晶纤维素和 HPMC 的混合物,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,乳糖一水合物的重量为例如在 50 到 95 重量%之间,优选 60 到 90 重量%,更优选约为 65 到 85 重量%。在一个优选实施方案中,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,这些片剂的制剂包含乳糖一水合物约为 70 到 80 重量%。在特别优选实施方案中,本发明包含作为填充剂/粘合剂成分(或药物可接受赋形剂)的乳糖一水合物、微晶纤维素和 HPMC 的混合物,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,微晶纤维素的重量为例如在 5 到 45 重量%之间,优选 15 到 35 重量%,更优选约为 20 到 30 重量%。在特别优选实施方案中,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,这些片剂的制剂包含的微晶纤维素约为 22 到 28 重量%。在特别优选实施方案中,本发明包含作为填充剂/粘合剂成分(或药物可接受赋形剂)的乳糖一水合物、微晶纤维素和 HPMC 的混合物,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,HPMC 的重量为例如在 0.5 到 5 重量%之间,优选 1.0 到 4.5 重量%。在特别优选实施方案中,根据作为制备片芯的填充剂/粘合剂的总重量,这些片剂的制剂包含 HPMC 约为 1 到 3 重量%。

[0018] 根据本发明片剂制剂的片芯除包含上述成分外,还可以包含崩解剂。在本发明的范围中,这些崩解剂也可以被称为分解剂。本发明的这些崩解剂优选地选自淀粉乙醇酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联甲羧纤维素钠、钠-羧基甲基纤维素、干玉蜀黍淀粉以及其混合物。在本发明的范围中,特别优选淀粉乙醇酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、钠-羧基甲基纤维素和交联甲羧纤维素钠,优选应用交联甲羧纤维素钠。如果应用上述崩解剂,其重量根据本发明膜包衣片剂的片芯的总重量而定,例如在 0.1-10 重量%之间,优选约为 0.5-5 重量%,更优选约为 1-3 重量%。

[0019] 本发明膜包衣片剂的片芯还可以包含助流剂作为其他成分。在本发明的范围中,助流剂包括例如,二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁以及其混合物。基于本发明优选应用二氧化硅,特别优选胶体、高度分散的形式。如果应用上述助流剂,其重量根据本发明膜包衣片剂的片芯的总重量而定,例如在 0.1-5 重量%之间,优选约为 0.3-2 重量%,更优选约为 0.4-1.5 重量%。

[0020] 本发明膜包衣片剂的片芯还可以包含流动剂、润滑剂和脱膜剂或抗粘合剂作为其他成分。在本发明的范围中,这些包括例如,硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰延胡索酸钠、三山嵛酸甘油酯、滑石粉以及其混合物。基于本发明优选应用硬脂酸和硬脂酸镁。如果应用上述一种或几种成分,其重量根据本发明膜包衣片剂的片芯的总重量而定,例如在 0.01-5 重量%之间,优选约为 0.05-3 重量%,更优选约为 0.1-2 重量%。特别是如果应用硬脂酸镁的情况下,其重量约占本发明膜包衣片剂的片芯的总重量 0.2-1.5 重量%。

[0021] 本发明包裹膜包衣片剂片芯的包衣包含至少一种或多种成膜剂,其选自 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和聚(乙基丙烯酸酯)甲基异丁烯酸,例如后者以丙烯酸树脂 NE 30D 的形式。可选地,例如可应用丙烯酸树脂(Eudragit)RL 30D 或丙烯酸树脂 E12.5。上面提及的成分可选择应用其混合物。优选的成膜剂是羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羟乙基纤维素,其中基于本发明特别优选羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。上面提及的成膜剂可单独或混和使用。如果应用上述提及的成膜剂,在本发明的范围中羟丙基甲基纤维素特别重要。成膜剂重量约占本发明膜包衣片剂的膜包衣的总重量 20-95 重量%,优选 30-90 重量%。

[0022] 包裹片芯的膜包衣可含有乳化剂和 / 或可塑剂,例如,聚乙二醇、甘油和丙二醇,也可以为其混和的形式。优选应用聚乙二醇作为可塑剂。对本发明为非限制性地,聚乙二醇 400 和聚乙二醇 6000 为特别优选的聚乙二醇。在本发明的介绍中,词语聚乙二醇 (Macrogol) 可以理解为词语聚乙二醇 (polyethyleneglyco)。上述提及的数值 400 和 6000 是指所用聚乙二醇的平均分子量。可塑剂重量约占本发明膜包衣片剂的膜包衣的总重量 1-50 重量%,优选 5-40 重量%,特别优选 10-30 重量%。特别优选的可塑剂约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量的 10-25 重量%,更优选约为 12-18 重量%。

[0023] 本发明膜包衣片剂的膜包衣还可以含有色素和着色辅料。将在例子中提及铁氧化物、二氧化钛、滑石粉以及其混合物。如应用滑石粉,其重量应约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量 5-50 重量%,优选 10-40 重量%,特别优选 15-30 重量%。优选的滑石粉的重量应约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量 15-20 重量%。如应用二氧化钛,其重量应约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量 5-55 重量%,优选 10-40 重量%,特别优选 15-35 重量%。优选的二氧化钛的重量应约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量 20-30 重量%。如应用铁氧化物,其重量应约占膜包衣片剂的膜包衣的总重量 0.1-5 重量%,优选 0.25-3 重量%,特别优选 0.5-1.5 重量%。

[0024] 在特别优选实施方案中,本发明片剂片芯的膜包衣包含羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇和二氧化钛。在另一个特别优选实施方案中,本发明片剂片芯的膜包衣包含羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛和滑石粉。在另一个特别优选实施方案中,本发明片剂片芯膜包衣包含羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛和滑石粉和铁氧化物,优选氧化红铁 (三氧化二铁)。

[0025] 本发明药物组合物可按照本专利申请中试验部分的步骤提纲进行制备。

[0026] 根据氟班色林的药效,本发明还涉及包含氟班色林多晶型物 A 的药剂制剂作为药物的应用。

[0027] 本发明的另一方面是涉及包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂在治疗疾病上的应用,其中应用化合物显示出的与 5-HT_{1A} 和 5-HT₂- 受体的亲和性具有治疗作用。

[0028] 本发明的另一方面是涉及包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂在治疗疾病,如抑郁、精神分裂症、帕金森症、焦虑、睡眠失调、性和精神紊乱和年龄性记忆力减退上的应用。

[0029] 特别地,本发明涉及对于包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂在治疗性欲紊乱上的应用。

[0030] 在一种优选的实施方案中,本发明涉及包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂在治疗以下疾病中应用,如机能减退的性欲障碍、性欲缺失 (loss of sexual desire)、性欲缺乏 (lack of sexual desire)、性欲减退 (decreased sexual desire)、性欲抑制 (inhibited sexual desire)、性功能缺失 (loss of libido)、性功能失调 (libido disturbance) 和性冷淡。

[0031] 特别优选地本发明涉及包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂在治疗紊乱,如机能减退的性欲障碍、性欲缺失、性欲缺乏、性欲减退、性欲抑制中应用。在一种特别优选的实施方案中,本发明涉及包含氟班色林多晶型物 A 的本发明制剂,在治疗紊乱,如机能减退的性欲障碍和性欲缺失中应用。

[0032] 本发明的另一方面涉及一种治疗疾病的方法,其中利用显示的对 5-HT_{1A} 和 5-HT₂- 受体的亲和性的化合物具有治疗作用,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0033] 本发明的另一方面涉及一种治疗抑郁、精神分裂症、帕金森症、焦虑、睡眠失调、性和精神紊乱和年龄性记忆力减退的方法,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0034] 特别地,本发明涉及一种治疗性欲紊乱的方法,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0035] 在优选实施方案中,本发明涉及一种治疗紊乱,如机能减退的性欲障碍、性欲缺失、性欲缺乏、性欲减退、性欲抑制、性功能缺失、性功能失调和性冷淡的方法,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0036] 本发明特别优选是一种治疗紊乱,如机能减退的性欲障碍、性欲缺失、性欲缺乏、性欲减退、性欲抑制的方法,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0037] 在一种特别优选实施方案中,本发明涉及一种治疗紊乱,如机能减退的性欲障碍和性欲缺失的方法,所述方法包括施用本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂。

[0038] 本发明含有氟班色林多晶型物 A 制剂的上述提及的治疗作用,可以在男性和女性身上实现。然而,根据本发明的另一方面,本发明含有氟班色林多晶型物 A 的制剂优选应用于治疗女性性功能障碍。

[0039] 本发明含有氟班色林多晶型物 A 制剂的有益影响,无论是否失调是天生的,或是后天的,以及病原起源独立的[器质性的(由生理和药物诱导的),心理发生性的,由器质性的(由生理和药物诱导的)和心理发生性的组合的,或不明]都可以被观察到。

[0040] 本发明将通过下面的例子进一步描述。这些例子公开了本发明的某种优选实施方案。相应的,本发明不受下面这些明确的公开例子所约束是显而易见的。

[0041] 氟班色林多晶型物 A 的合成:

[0042] 向反应器中加入 375kg 的 1-[(3-三氟甲基)苯基]-4-(2-氯乙基)哌嗪、2500kg 水和 200kg 的 45%氢氧化钠水溶液。搅拌中加入 169.2kg 的 1-(2-丙烯基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2H-酮、780kg 异丙醇、2000kg 水和 220kg 的 45%氢氧化钠水溶液。将反应混合物加热到 75-85℃,并加入 160kg 浓盐酸和 200kg 水。在恒定的温度下搅拌反应混合物约 45 分钟。蒸馏水和异丙醇的混合物(约 3000kg)后,冷却残留物至 65-75℃,加入 125kg 的 45%氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 6.5-7.5。冷却至 45-50℃时,加入约 4kg 的 45%氢氧化钠水溶液调节 pH 值至 8-9。随后冷却混合物至 30-35℃,离心。得到的残留物用 340l 水和 126l 异丙醇洗,然后再用水洗,直到氯化物全部消失。这种湿产物在约为 45-55℃下真空干燥,得到 358kg 粗制氟班色林多晶型物 A。向另一个反应器中加入得到的粗制产物和 1750kg 丙酮,搅拌中加热反应混合物直到回流。过滤得到的溶液,并蒸馏浓缩滤液。使温度在 0-5℃维持 1 小时,然后过滤分离沉淀物,于 55℃至少干燥 12 小时。得到最终产量为 280kg 的纯氟班色林多晶型物 A。

[0043] 氟班色林多晶型物 A 的表征:

[0044] 氟班色林多晶型物 A 应用 DSC(差示扫描热量法)鉴定。检测多晶型物 A 的峰温度约为 161℃。利用 DSC 鉴定的时候,应用一种带有 TC 10-A 处理装置的 Mettler TA3000

系统和 DSC 20 单元。加热率为 10K/ 分钟。

[0045] 氟班色林多晶型物 A 还可以通过粉末 X 射线衍射计鉴定。多晶型物 A 的 X 射线粉末衍射图谱可以按照以下条件得到：

[0046] 装置：带数码 microvax 2000 的飞利浦 PW 1800/10 衍射计

[0047] 参数设定：X 射线

[0048] 管类型：Cu(长精细焦点)

[0049] 波长 (λ) : $K_{\alpha 1} = 1.54060 \text{ \AA}$

[0050] $K_{\alpha 2} = 1.54439 \text{ \AA}$

[0051] 强度比例 ($\alpha 2 / \alpha 1$) : 0.500

[0052] 起始角 [$^{\circ} 2\Theta$] : 2.000

[0053] 终止角 [$^{\circ} 2\Theta$] : 60.000

[0054] 步进 [$^{\circ} 2\Theta$] : 0.020

[0055] 最大强度 [s] : 7310.250

[0056] 扫描类型：持续

[0057] 最小峰尖宽：0.00

[0058] 最大峰尖宽：1.00

[0059] 峰底宽：2.00

[0060] 最小显著性：0.75

[0061] 峰数：69

[0062] 发生器：高电压：50KV

[0063] 管电流：30mA

[0064] 多晶型物 A 的粉末 X 射线衍射图谱如图 1 所。适当的数值收集在表 1 中。

[0065] 表 1：

[0066]

角度 [° 2 Θ]	d-值 $\alpha 1$ [Å]	d-值 $\alpha 2$ [Å]	峰宽 [° 2 Θ]	峰强度 [counts]	背景 强度 [counts]	相对 强度 [%]	显著性
5.195	16.9967	17.0390	0.960	8	69	0.1	1.05
9.045	9.7689	9.7931	0.100	92	96	1.3	0.97
9.335	9.4660	9.4896	0.080	114	98	1.6	0.88
10.025	8.8160	8.8379	0.140	400	100	5.5	7.18
10.595	8.3430	8.3637	0.140	204	102	2.8	3.46
11.290	7.8309	7.8503	0.140	467	104	6.4	6.91
13.225	6.6891	6.7058	0.180	548	112	7.5	13.10
14.595	6.0642	6.0793	0.180	404	121	5.5	9.17
15.460	5.7268	5.7410	0.140	4186	125	57.3	23.20
16.655	5.3185	5.3317	0.200	515	130	7.0	12.38
17.085	5.1856	5.1985	0.100	1347	132	18.4	2.78
17.285	5.1260	5.1388	0.060	1399	135	19.1	2.26
17.420	5.0866	5.0992	0.100	1204	135	16.5	4.71
18.140	4.8863	4.8984	0.180	1043	139	14.3	13.14
18.650	4.7538	4.7656	0.120	1063	142	14.5	0.91
19.140	4.6332	4.6447	0.140	7310	144	100.0	32.77
19.820	4.4757	4.4869	0.160	3624	146	49.6	9.02
20.080	4.4184	4.4294	0.140	5402	149	73.9	21.06
20.385	4.3530	4.3638	0.160	2652	149	36.3	23.25
21.215	4.1845	4.1949	0.160	369	154	5.0	5.78
21.890	4.0570	4.0670	0.200	773	156	10.6	3.09
22.630	3.9259	3.9357	0.280	4277	161	58.5	74.66
23.210	3.8291	3.8386	0.120	484	164	6.6	3.33
24.355	3.6516	3.6607	0.060	2725	169	37.3	1.16

[0067]

24.610	3.6144	3.6234	0.140	3540	172	48.4	17.08
24.995	3.5596	3.5684	0.100	529	174	7.2	1.01
25.260	3.5228	3.5316	0.120	557	174	7.6	3.02
26.575	3.3514	3.3597	0.240	2421	182	33.1	42.58
27.155	3.2811	3.2893	0.140	676	185	9.2	1.32
27.310	3.2629	3.2710	0.100	767	185	10.5	2.75
27.865	3.1991	3.2071	0.120	420	188	5.7	1.08
28.210	3.1608	3.1686	0.100	1467	190	20.1	0.79
28.325	3.1482	3.1560	0.140	1789	190	24.5	4.41
28.650	3.1132	3.1210	0.180	1204	190	16.5	11.65
29.520	3.0234	3.0309	0.220	1011	196	13.8	15.74
30.250	2.9521	2.9594	0.120	159	199	2.2	1.22
31.105	2.8729	2.8800	0.360	282	204	3.9	8.14
31.905	2.8026	2.8096	0.100	339	207	4.6	0.96
32.350	2.7651	2.7720	0.120	237	210	3.2	3.01
33.300	2.6884	2.6950	0.180	1347	216	18.4	14.06
33.640	2.6620	2.6686	0.100	404	216	5.5	1.45
34.880	2.5701	2.5765	0.200	202	222	2.8	1.04
35.275	2.5422	2.5486	0.240	299	225	4.1	4.84
36.055	2.4890	2.4952	0.280	202	228	2.8	3.78
36.910	2.4333	2.4393	0.320	169	234	2.3	0.90
37.160	2.4175	2.4235	0.120	216	234	3.0	2.14
37.680	2.3853	2.3912	0.240	240	237	3.3	1.58
39.435	2.2831	2.2888	0.280	449	246	6.1	2.67
39.675	2.2698	2.2755	0.080	396	246	5.4	0.82
40.325	2.2347	2.2403	0.160	520	250	7.1	0.95
40.930	2.2031	2.2086	0.120	480	253	6.6	2.66
41.445	2.1769	2.1823	0.240	372	256	5.1	2.65
41.990	2.1499	2.1552	0.120	538	259	7.4	1.31
42.670	2.1172	2.1225	0.160	428	262	5.9	1.45
43.145	2.0950	2.1002	0.120	433	266	5.9	1.50

[0068]

44.190	2.0478	2.0529	0.160	376	269	5.1	0.89
46.095	1.9675	1.9724	0.160	279	279	3.8	0.86
46.510	1.9509	1.9558	0.240	310	282	4.2	0.87
48.305	1.8826	1.8872	0.200	506	292	6.9	2.06
48.900	1.8610	1.8657	0.240	615	296	8.4	1.67
50.330	1.8115	1.8160	0.160	437	303	6.0	1.73
51.035	1.7881	1.7925	0.080	416	306	5.7	0.93
53.550	1.7099	1.7141	0.480	177	317	2.4	2.84
54.500	1.6823	1.6865	0.400	130	324	1.8	1.37
55.420	1.6565	1.6606	0.320	130	328	1.8	1.72
56.220	1.6348	1.6389	0.320	121	331	1.7	0.87
56.770	1.6203	1.6243	0.240	142	335	1.9	1.59
57.405	1.6039	1.6079	0.240	112	339	1.5	1.19
58.500	1.5764	1.5804	0.240	67	342	0.9	1.57

[0069] 含氟班色林的膜包衣片剂的制备：

[0070] A) 使用仪器：

[0071] 在制备本发明的药物组合物的方法中应用下面设备：

[0072] 制备制粒液和膜包衣混悬液的带有 Eatato 搅拌器和 Ultra Turrax 的混合容器；

[0073] 高度剪切混合机 / 颗粒机（例如 Diosna P 400）；

[0074] 湿法过筛机（例如 Alexanderwerk）；

[0075] 流化床干燥器（例如 Glatt WSG 15）；

[0076] 干法过筛机（例如 Quadro Comil AS 197）；

[0077] 自由降落混料机（例如 Servolift 1201 或容器混合器）；

[0078] 旋转式压片机（例如 Fette P 1200）；

[0079] 膜包衣机（例如 Glatt GC 1250）；

[0080] B) 方法说明：

[0081] 第一步准备湿法制粒的制粒液。将纯净水装在合适的混和容器中并加热至约 80℃。然后搅拌加入羟丙甲纤维素 (Methocel E5 Prem) 和 / 或湿粘合成分, 将此分散液冷却至室温。如若必要, 液体放置过夜 (溶解完全 / 减少起泡), 在使用前搅拌均匀。如若必要, 任何的重量缺失可以由纯净水补偿。此制粒液的干燥物质 (固体成分) 优选在范围 4-6%。

[0082] 在制粒过程中, 依次加入经过精细磨过并且过筛的乳糖一水合物, 所需量的微粉化的氟班色林多晶型物 A (根据剂量强度), 和微晶纤维素 (Avicel PH 101), 以叶轮和斩波器片叶搅拌 4 分钟直至均匀。其次向制粒液中应用手动或喷雾尖嘴加入制粒液, 再次应用叶轮和斩波器片叶湿块制粒 2-3 分钟。从高度剪切混合机 / 制粒机中卸出后, 湿块应用通过一种 3.0mm 筛目的筛网湿法过筛以除去大的团块。将湿法过筛的物质移动至常规的流化床干燥器 (或至托盘干燥器), 并且以入口空气温度约为 100℃ 出口空气温度 (或产品温度)

约为 50℃ 的条件下干燥。从干燥过程中的质量损失而言,颗粒的残留湿度为 0.5-1.5%。干燥的颗粒应用 2mm 的粗筛应用 Comil 筛以干法过筛。最后,将过筛的颗粒填充至一种合适的自由降落混料机 (free-ball blender) 中,例如容器混合机,加入交联的羧基甲基纤维素钠 (交联甲羧纤维素钠,商标名:Ac-Di-Sol) 和硬脂酸镁,混和各成分 10-20 分钟,优选 15 分钟,以 10rpm 的混和速度直至均匀。

[0083] 最后的制片混合物应用合适的压片机 (例如旋转式压片机),应用合适的工具 (例如在 50mg 的片剂情况下:9mm 圆形,双面凸起的,含有倾斜角度边缘的;或在 100mg 的片剂的情况下:14×6.8mm 椭圆形),压制成含有不同目标重量的含有所需剂量强度的氟班色林片剂。对于不同工具尺寸的预定硬度标准需根据期望得到的预期药物溶出度和产品特性而定。

[0084] 由于药物物质氟班色林味苦并且具有轻度过敏性,需要在片剂片芯上应用保护膜包衣,以得到稳定的和消费者满意的产品。为满足该目标,将纯净水填充至一个合适的混和容器中,借助高强度搅拌器先溶解聚乙二醇 6000 然后溶解羟丙基甲基纤维素,制得包衣混悬液。在下一步中,向成膜聚合体溶液中倾倒二氧化钛的含水浆液、滑石粉和氧化红铁 (在着色膜片剂的情况下)。这种包衣混悬液的干燥物质为 10-15% 之间,优选约为 12~13%。

[0085] 将上述制备的片剂片芯填充进合适的膜包衣机 (例如,含有 36" 盘的 Accela Cota,或带有多孔盘以及上部喷雾系统的 Glatt GC 1250 包衣机),预加热至温度约为 50℃。当产品温度达到后,借助喷压约为 2 巴、喷速约为 4kg/小时 (在 Accela Cota 的情况下)、进气孔温度约为 60-85℃ 的一个或多个喷嘴,向片芯上喷洒包衣混悬液。为得到高质量的膜包衣,在喷洒过程中将产品的温度控制和维持为 48-52℃ 尤为重要。在喷洒过后,在从设备中卸出之前,膜包衣片剂冷却至约 30℃。整个膜包衣过程的时间为 2-3 小时。

[0086] 在进行了全部的程序和质量监控后,大量的膜包衣片剂现在准备初步包装至各自市场包装规格中 (例如 PVC/PVDC 泡包装或 HDPE 瓶)。

[0087] 与以上说明的准备方法相类似,可得到下面的膜包衣片剂。

[0088] 实施例 1- 组分

[0089] 片芯

[0090]

成分	mg/ 片
氟班色林多晶型物 A	25.000
乳糖一水合物	71.720
微晶纤维素	23.905
HPMC (Methocel E5)	1.250
羧基甲基纤维素钠	2.500
硬脂酸镁	0.625

[0091] 包衣

[0092]

成分	mg/ 片
HPMC (Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化钛	0.600
滑石粉	0.514
红氧化铁	0.026
总膜包衣片剂	128.000

[0093]

[0094] 实施例 2- 组分

[0095] 片芯

[0096]

成分	mg/ 片
氟班色林多晶型物 A	50.000
乳糖一水合物	143.440
微晶纤维素	47.810
HPMC(例如 Pharmacoat 606)	2.500
羧基甲基纤维素钠	5.000
硬脂酸镁	1.250

[0097] 包衣

[0098]

成分	mg/ 片
HPMC(例如 Pharmacoat 606)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.000
滑石粉	0.857
红氧化铁	0.043
总膜包衣片剂	

[0099]

总膜包衣片剂		255.000
--------	--	---------

[0100] 实施例 3- 组分

[0101] 片芯

[0102]

成分	mg/ 片
氟班色林多晶型物 A	100.000
乳糖一水合物	171.080
微晶纤维素	57.020
HPMC(例如 Methocel E5)	3.400
羧基甲基纤维素钠	6.800
硬脂酸镁	1.700

[0103] 包衣

[0104]

成分	mg/ 片
HPMC(例如 Methocel E5)	3.360
聚乙二醇 6000	0.980
二氧化钛	1.400
滑石粉	1.200
红氧化铁	0.060
总膜包衣片剂	347.000

[0105] 实施例 4- 组分

[0106] 片芯

[0107]

成分	mg/ 片
氟班色林多晶型物 A	2.000
无水二碱基磷酸钙	61.010
微晶纤维素	61.010
HPMC(Methocel E5)	1.950

羧基甲基纤维素钠	2.600
胶体二氧化硅	0.650
硬脂酸镁	0.780

[0108] 包衣

[0109]

成分	mg/片
HPMC (Methocel E5)	1.440
聚乙二醇 6000	0.420
二氧化钛	0.600
滑石粉	0.514
红氧化铁	0.026
总膜包衣片剂	133.000

[0110]

[0111] 实施例 5- 组分[0112] 片芯

[0113]

<u>成分</u>	<u>mg/片</u>
氟班色林多晶型物 A	100.000
无水二碱基磷酸钙	69.750
微晶纤维素	69.750
HPMC(例如 Methocel E5)	2.750
羧基甲基纤维素钠	5.000
胶体二氧化硅	1.250
硬脂酸镁	1.500

[0114] 包衣

[0115]

成分	mg/片
HPMC (例如 Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.043
滑石粉	0.857
总膜包衣片剂	255.000

[0116]

[0117] 实施例 6- 组分[0118] 片芯

[0119]

成分	mg/片
氟班色林多晶型物 A	20.000
乳糖一水合物	130.000
微晶纤维素	43.100

羟丙基纤维素 (例如 Klucel LF)	1.900
淀粉乙醇酸钠	4.000
硬脂酸镁	1.000

[0120] 包衣

[0121]

成分	mg/片
HPMC (例如 Methocel E5)	2.400
聚乙二醇 6000	0.700
二氧化钛	1.043
滑石粉	0.857
总膜包衣片剂	205.000