

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
**A61K 9/16**  
A61K 9/20 A61K 9/50  
A61K 31/495 A61P 17/00  
A61P 17/06 A61P 19/02  
A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02820512. X

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1571660A

[22] 申请日 2002. 10. 7 [21] 申请号 02820512. X  
[30] 优先权  
[32] 2001. 10. 18 [33] DE [31] 10152351. 3  
[86] 国际申请 PCT/EP2002/011229 2002. 10. 7  
[87] 国际公布 WO2003/035037 德 2003. 5. 1  
[85] 进入国家阶段日期 2004. 4. 16  
[71] 申请人 舍林股份公司  
地址 德国柏林  
[72] 发明人 海科·克兰茨  
克里斯托夫·弗尔克尔  
拉尔夫·利普 约翰内斯·塔克  
赫伯特·维辛格

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
代理人 过晓东

权利要求书 4 页 说明书 25 页 附图 11 页

[54] 发明名称 用于哌嗪脲衍生物的固体药物制剂  
[57] 摘要

本发明涉及包含 (2R) - 1 - ((4 - 氯 - 2 - (脲基) 苯氧基) 甲基) 羰基 - 2 - 甲基 - 4 - (4 - 氟苄基) 哌嗪或其盐的固体药物制剂。

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

1、包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐的固体药物制剂,其特征在于进一步包含聚合物基质、有机酸、润滑剂以及一种或多种辅剂,而且粉末混合物的粒径中高至 90% 都在 0.1-750  $\mu\text{m}$  的范围内。

2、如权利要求 1 所述的固体药物制剂,其中所述聚合物基质选自于以下组中:纤维素衍生物、丙烯酰基衍生物、乙烯基聚合物、聚酐、聚酯聚原酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚磷腈、聚缩醛、多糖、糖酯、二乙二醇单乙基醚、二乙二醇单棕榈酰硬脂酸酯、乙二醇单棕榈酰硬脂酸酯、甘油二十二烷酸酯和甘油双二十二烷酸酯、甘油二硬脂酸酯、甘油棕榈酰硬脂酸酯、甘油单油酸酯 40、甘油单硬脂酸酯 40-55、聚乙二醇月桂酸酯、聚乙二醇硬脂酸酯、丙二醇单棕榈酰硬脂酸酯、脱乙酰壳多糖、半乳甘露聚糖、果胶、紫胶和藻酸盐。

3、如权利要求 1 或 2 所述的固体药物制剂,其中所述聚合物基质由水溶性聚乙烯吡咯烷酮和非水溶性聚乙酸乙烯酯的混合物组成。

4、如权利要求 1-3 之一所述的固体药物制剂,其中所述聚合物基质具有以下组成:80%聚乙酸乙烯酯、19%聚乙烯吡咯烷酮、0.8%月桂基硫酸钠和 0.2%二氧化硅。

5、如权利要求 1-4 之一所述的固体药物制剂,其中所述有机酸选自于以下组中:富马酸、柠檬酸、柠檬酸三钠、柠檬酸氢钠、抗坏血酸、马来酸、马来酸酐、酒石酸、己二酸、磷酸氢钠、琥珀酸、戊二酸、戊

二酸酐、山梨酸钾和山梨酸。

6、如权利要求 1—5 之一所述的固体药物制剂，其中额外添加润滑剂。

7、如权利要求 1—6 之一所述的固体药物制剂，其中所述辅剂是乳糖、二磷酸钙、甘露醇或淀粉。

8、如权利要求 1—7 之一所述的固体药物制剂，其包含微晶纤维素作为额外的辅剂。

9、如权利要求 1—8 之一所述的固体药物制剂，其进一步包含流动调节剂。

10、如权利要求 1—9 之一所述的固体药物制剂，其中粉末混合物的粒径中最高至 90% 是在 20—400  $\mu\text{m}$  的范围内。

11、如权利要求 1—10 之一所述的固体药物制剂，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐均匀地分散在所述基质中。

12、如权利要求 1—11 之一所述的固体药物制剂，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐被所述基质包围。

13、制备如权利要求 1—12 之一所述的固体药物制剂的方法，其中

(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐与一种或多种辅剂、聚合物基质、有机酸以及润滑剂混合，然后成形为片剂，而且所有物质都为粉末形式，并在混合之前单独或者在混合之后一起进行分类。

14、制备如权利要求 1-12 之一所述的固体药物制剂的方法，其中 (2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐与一种或多种辅剂、聚合物基质和有机酸混合，然后造粒，接着添加润滑剂，并成形为片剂。

15、制备如权利要求 1-12 之一所述的多颗粒固体药物制剂的方法，其中 (2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过挤出以及随后的滚圆处理为小丸剂。

16、制备如权利要求 1-12 之一所述的多颗粒固体药物制剂的方法，其中 (2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂混合在一起，然后通过粘合剂溶液或熔融粘合剂处理为小丸剂。

17、制备如权利要求 1-12 之一所述的多颗粒固体药物制剂的方法，其中 (2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过喷雾干燥或者喷雾固化处理为小丸剂。

18、制备如权利要求 1-12 之一所述的多颗粒固体药物制剂的方法，

其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过旋转造粒处理为小丸剂。

19、制备如权利要求 1-12 之一所述的固体药物制剂的方法，其中将聚合物基质、有机酸以及辅剂通过多层涂覆在(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐上，由此制成小丸剂。

20、如权利要求 1-12 之一所述的固体药物制剂在制备用于治疗炎性疾病的药物中的应用。

21、如权利要求 20 所述的应用，其中所述炎性疾病是多发性硬化。

22、如权利要求 20 所述的应用，其中所述炎性疾病是类风湿关节炎。

23、如权利要求 20 所述的应用，其中所述炎性疾病是牛皮癣。

24、如权利要求 20 所述的应用，其中所述炎性疾病是特异反应性皮炎。

## 用于哌嗪脲衍生物的固体药物制剂

### 技术领域

本发明涉及包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐的固体药物制。

### 背景技术

WO 98/56771 描述了苄基哌嗪脲化合物、特别是(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪及其盐。这些物质是 CCR-1 受体的拮抗剂，并可用于治疗炎性疾病，例如多发性硬化和类风湿关节炎。另外，它们可用于牛皮癣和特异反应性皮炎。它们在碱性 pH 值时溶解性非常差。在 pH 为 1 时，可溶解约 5 mg/ml 的(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪硫酸氢盐，而在 pH 为 6.35 或 6.8 时，则仅分别溶解约 0.15 mg/ml 或 0.1 mg/ml。由于在肠道中的溶解度非常差，在常规的口服制剂时，不能达到治疗所需的均匀血浆浓度，并同时避免明显的副作用。除了增加在肠道中的溶解度外，还希望在延长的时间内以受控方式进行活性成分的释放，这样可显著延长给药间隔。然而，工业规模制造药物同时也应是可能的。

在文献中，已描述了各种增加溶解性差的活性成分的吸收的方法（例如在“Techniques of Solubilization of Drugs”，S. H. Yalkowsky 编辑，Drugs and the Pharmaceutical Sciences）。对于溶解性非常差的物质，特别推荐使用增溶剂，例如表面活性剂（WO01/05376）。但是，该方法对于解决上述问题是非常差强人意的。向(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)

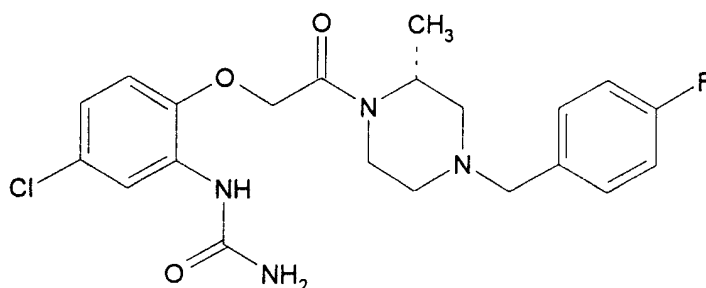
羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基) 哌嗪硫酸氢盐中添加表面活性剂 SDS 仅使其释放略微增加（参见图 2）。

其他文献也涉及非 pH 依赖性释放的问题。Streubel 等人（2000, J Controlled Release 67, 101-110）描述了在药物成分中添加酸。然而，即使不添加酸，所描述的药物成分在 pH 为 6.35 时的溶解性也非常好（超过 100 mg/ml）。Streubel 等人的目的是补偿 pH 诱导的波动。该目的通过添加酸得以实现。用该发明，所要补偿的问题不仅是 pH 诱导的波动，而且还在于增加溶解度本身。Streubel 所描述的药物成分的性质与本发明的活性成分 (2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基) 哌嗪的性质有显著的差别。另外，制剂仅是用于片剂的单个生产，而不是大规模的生产。因此，该方法是否可用于解决本发明的问题仍是不确定的。

## 发明内容

本发明通过一种包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐的固体药物制剂来解决增加溶解度和非 pH 依赖性释放并同时具有工业化生产性的问题，其中所述药物制剂另外包含聚合物基质、有机酸以及一种或多种用于直接控制非 pH 依赖性的药物成分释放（释放改进）以及影响剂型的机械强度的辅剂，而且粉末混合物的粒径最多 90% 是在 0.1—750  $\mu\text{m}$  之间的范围内。

(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪以下称为哌嗪脲，并具有以下结构：



(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪及其盐的制备是按照 WO98/56771 之实施例 2 中描述的方法来进行的。

所述盐例如是盐酸盐、磷酸二氢盐、硫酸氢盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苹果酸盐、富马酸盐和酒石酸盐。

根据本发明的固体药物制剂是单元系统如片剂，以及多颗粒系统。多颗粒系统例如可以是粉剂、小丸剂或小片剂。后者可以填充在硬或软明胶胶囊中，并可压制成片剂。在大多数的情况下，原始成形体在胃中溶解形成多个亚单元。小型药物贮库则连续地由胃溢出至肠道中。在此情况下，如果括约肌关闭，则小型药物贮库通常通入至幽门中。

聚合物基质可以选自于以下组中：纤维素衍生物[例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素（如羟丙基甲基纤维素 K 4 M、羟丙基甲基纤维素 K 15 M）、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素（如乙基纤维素 100）、乙酸纤维素（如乙酸纤维素 CA-398-10 NF）、邻苯二甲酸乙酸纤维素、丙酸乙酸纤维素、丁酸乙酸纤维素（如丁酸乙酸纤维素 171-15 PG）、丁酸纤维素、硝酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素]；丙烯酸衍生物[如聚丙烯酸酯、交联聚丙烯酸酯（如聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸乙酯、聚丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯甲酯、聚甲基丙烯酸甲酯乙酯、聚甲基丙烯酸三甲基铵乙基甲基丙烯酰氯、聚乙基丙烯酸三甲基铵乙基甲基丙烯

酰氯、二甲氨基乙基甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物、Carbopol® 971 P、Carbopol® 974 P、Carbopol® 71 G) ]；乙烯基聚合物（如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙酸邻苯二甲酸乙基酯）；聚乙二醇，聚酐，聚酯，聚原酸酯，聚氨酯，聚碳酸酯，聚磷腈，聚缩醛，多糖（如黄原胶、黄原酸胶），糖酯（如硬脂酸蔗糖酯、棕榈酸蔗糖酯、月桂酸蔗糖酯、二十二碳烷酸蔗糖酯、油酸蔗糖酯、芥酸蔗糖酯、以及与混合脂肪酸的蔗糖酯），二乙二醇单乙基醚（如 Transcutol® P），二乙二醇单棕榈酰硬脂酸酯（如 Hydrine®），乙二醇单棕榈酰硬脂酸酯（如 Monthyle®），甘油二十二烷酸酯和甘油双二十二烷酸酯（如 Compritol® 888 ATO、Compritol® HD 5 ATO 和 Compritol® E），甘油二硬脂酸酯、甘油二棕榈酰硬脂酸酯和甘油棕榈酰硬脂酸酯（如 Precirol® ATO 5 和 Precirol® WL 2155），甘油单油酸酯 40（如 Peceol®），甘油单硬脂酸酯 40—55（如 Geleol®），聚乙二醇月桂酸酯（如 Gelucire® 44/14 和 Labrafil® M 2130 CS），聚乙二醇硬脂酸酯（如 Gelucire® 50/13），丙二醇单棕榈酰硬脂酸酯（如 Monosteol®），脱乙酰壳多糖，半乳甘露聚糖，果胶，紫胶和藻酸盐。特别合适的是由非水溶性聚乙酸乙烯酯和水溶性聚乙烯吡咯烷酮组成的物理混合物作为聚合物基质。该混合物另外还包含月桂基硫酸钠和二氧化硅，在市场上以商品名 Kollidon SR® 销售（Kollidon SR, Technical Information, ME 397e, BASF, July 2000: 80% 聚乙酸乙烯酯，19% 聚乙烯吡咯烷酮，0.8% 月桂基硫酸钠和 0.2% 二氧化硅）。

有机酸可以选自于以下组中：富马酸、柠檬酸、柠檬酸三钠、柠檬酸氢钠、抗坏血酸、马来酸、马来酸酐、酒石酸、己二酸、磷酸氢钠、琥珀酸、戊二酸、戊二酸酐、山梨酸钾和山梨酸。优选为富马酸。

为直接控制非 pH 依赖性的药物释放（释放改进）以及影响药剂的机械强度，可以使用水溶性或者其他非水溶性的辅剂，如乳糖、二磷酸钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、果糖、葡萄糖、淀粉或者淀粉衍生物。

由一种或多种辅剂组成的混合物也可以使用。优选使用乳糖。特别有利的是粗粒乳糖。

作为直接控制非 pH 依赖性的药物释放（释放改进）以及影响药剂的机械强度的其他辅剂，可以使用纤维素或纤维素衍生物。特别优选的是微晶纤维素。后者在含水环境中溶胀，并由此提高哌嗪脲及其盐的非 pH 依赖性释放。

另外，可在单元剂量剂型如片剂中添加润滑剂，以降低颗粒之间的摩擦以及材料与基质壁之间的滑动摩擦。作为润滑剂，是使用具有层结构的物质，因为这些层可相互之间略微移动。可在药物中使用的有机物质例如是二价金属皂、高级脂肪醇以及具有高分子量的聚乙二醇。特别优选使用高级脂肪酸的镁盐和钙盐。

在单元剂量剂型中，可以添加流动调节剂，以提高待成形为片剂的材料流动性质。其结果是，待成形为片剂的材料均匀并且具有充足填充密度地填充在机器的模具中。特别是对于直接压片，添加流动调节剂有可能是必需的。具有纯粹的流动调节作用的物质主要是高分散性硅酸，如微粉化的硅胶和火解硅酸。淀粉和滑石是可以用作流动调节剂以及崩解辅剂或者润滑剂的物质。

对于单元剂量剂型，对工业规模的生产而言重要的是待成形为片剂的材料具有颗粒样性质，如良好的可流动性、高的堆积密度和有限的粒径分布。待成形为片剂的材料粒径取决于待制造的片剂的尺寸，而且通常在 0.1—750  $\mu\text{m}$  的范围内变化。在待成形为片剂的材料中，粒径分布应尽可能地均匀是非常重要的，以防止分离（例如在压片机振动期间），并由此防止更大颗粒在材料上部的累积，这是因为否则将在剂型中产生更大的波动。有限的粒径和粒径分布可通过起始物质的分类（如湿或干筛分）或者起始物质的成粒来实现。粒径可借助于实施例 5 中所描述的方法来测量。粒径应最高有 90% 是在 0.1—750  $\mu\text{m}$  的范围内。优选的范

围是 20—400  $\mu\text{m}$ 。

哌嗪脲或其盐可均匀地分散在基质中或者被基质包围。在后一种情况下，活性成分形成被基质壳包围的芯。

根据本发明的固体药物制剂也可用着色剂包衣，以提供光学和调味方面的考虑。其通常包括粘合剂（如羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇）、润滑剂（如滑石）和颜料（如氧化铁颜料、二氧化钛）。

优选的固体药物制剂包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、乳糖、Kollidon SR<sup>®</sup>、二氧化硅和硬脂酸镁，其中 90% 的颗粒是在 0.1—750  $\mu\text{m}$  的范围内。特别优选的是使用硫酸氢盐作为盐。具有该组成的片剂在 6 小时后显示了 60% 的哌嗪脲释放。

另一个优选的药物制剂包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、微晶纤维素、乳糖、Kollidon SR<sup>®</sup>、二氧化硅和硬脂酸镁，其中 90% 的颗粒是在 0.1—750  $\mu\text{m}$  的范围内。特别优选的是使用硫酸氢盐作为盐。具有该组成的片剂在 4 小时后显示了 80—90% 的哌嗪脲释放。

另一个优选的固体药物制剂包含(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、乳糖、Kollidon SR<sup>®</sup>、二氧化硅和硬脂酸镁，其中 90% 的颗粒是在 0.1—750  $\mu\text{m}$  的范围内，而且该片剂用羟丙基甲基纤维素、滑石、二氧化钛和氧化铁颜料组成的着色剂包衣。具有该组成的片剂在 6 小时后显示了 60% 的哌嗪脲释放。

根据本发明的药物制剂大大增加了哌嗪脲及其盐的溶解度和释放。对于由(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、乳糖、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素（croscarmellose）钠和硬脂酸镁组成的常规制剂，pH 为 6.8 时在

8—10 小时后仅释放约 10%，而本发明的制剂则使释放增加约 60—90%。根据本发明的药物制剂在临床研究中也显示出优势。与常规口服制剂相比，在长时间给药根据本发明的药物制剂时，(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪在所治疗的个体中的血浆浓度增加（见图 11）。

根据本发明的制剂具有工业化生产所需要的所有性质，例如良好的流动性质、高的堆积密度、良好的剂量准确性、高的塑性变形性以及由此轻微的压缩性、和所制造片剂的高机械强度。

本发明还涉及制备根据本发明之固体药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐与聚合物基质、有机酸、润滑剂以及辅剂混合，然后成形为片剂（直接压片）。在此情况下，直接制造片剂基本上是通过以下方法进行的：混合粉末成分，通过压片机的填充装置进行计量，然后压缩粉末混合物。在直接压片时，所用的哌嗪脲及其盐、聚合物基质、有机酸和辅剂的粒径和粒径分布对片剂的工业化生产都有相当大的影响。因此，在混合粉末成分之前需要单独对它们进行分类（例如通过筛分）。或者，整个粉末混合物或者粉末混合物的单个成分一起进行分类（例如筛分）。如实施例所述，称量粉末成分的重量，然后在足够长的时间内在重力混合器（例如湍流混合器、V 型混合器）或者强制循环混合器（例如犁片混合器、行星式混合器—捏合机）中进行混合。具体而言，流动调节剂和润滑剂（两者一起也称为 FST 复合物）仅在压片机启动之前不久时添加。在此情况下，FST 复合物精细地筛分在预混合的压片材料上，然后如上所述进行混合，其中混合时间既不应太短（不能均匀分布）也不能太长（材料的过度混合）。

另外，本发明涉及根据本发明之固体药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)-甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌

啉或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂在混合及压片之前进行造粒。在造粒并添加润滑剂后，如上所述制成片剂。在此情况下，造粒可一步接一步地通过增大粉末混合物的初级粒径或者使它们附聚到达所希望的次级尺寸（聚集造粒）或者通过将制成糊状的粉末材料粉碎至所希望的颗粒粒径（分解造粒）来实现。聚集造粒包括例如循环造粒和流化床造粒。分解造粒可例如通过压实起始物质、随后对压实的材料进行机械粉碎和筛选来实现。在此情况下，分解造粒和聚集造粒可通过湿法（如粘性或带皮颗粒）或者干法（如块状或熔融固化颗粒）来实现。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌啉或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂（优选纤维素、纤维素衍生物、和乳糖）通过挤出以及随后的滚圆步骤处理成小丸剂。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌啉或其盐、有机酸以及辅剂（优选纤维素、纤维素衍生物、和乳糖）通过挤出以及随后的滚圆步骤处理成小丸剂。包含活性成分的小丸剂接着用聚合物基质（优选纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、乙烯基聚合物和紫胶）包衣。在某些情况下，包含活性成分的小丸剂可在包衣聚合物基质之前用分衣层包衣（优选纤维素衍生物和乙烯基聚合物）。该分衣层的作用是抑制(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌啉或其盐与聚合物基质之间的不相容性或者抑制小丸剂储存期间(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌啉或其盐在聚合物基质中的过早扩散。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌啉或其盐以及辅剂（优选纤维素、纤维素衍生物和乳糖）通过挤出

以及随后的滚圆步骤处理成小丸剂。包含活性成分的小丸剂接着用有机酸和聚合物基质（优选纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、乙烯基聚合物和紫胶）包衣。在某些情况下，包含活性成分的小丸剂可在包衣聚合物基质之前用分衣层包衣（优选纤维素衍生物和乙烯基聚合物）。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过直接造粒法进行造粒。在此情况下，混合起始物质，然后通过粘合剂溶液（湿法造粒）或者熔融粘合剂（如脂肪）处理成颗粒。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过喷雾干燥或者喷雾固化法处理成颗粒。

本发明还涉及制备根据本发明之固体多颗粒药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂通过转鼓造粒法处理成颗粒。

本发明还涉及制备根据本发明之固体药物制剂的方法，其中通过将聚合物基质、有机酸以及辅剂多层涂覆（层叠）在(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐上而制成颗粒。

本发明还涉及制备根据本发明之固体药物制剂的方法，其中通过无活性成分的芯（所谓的 non-pareils）上多层涂覆(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂而制成颗粒。在该方法中，(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐通

常首先涂覆在无活性成分的芯（所谓的 non-pareils）上。然后涂覆有机酸。在该方法结束时，颗粒用聚合物基质（优选纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、乙烯基聚合物和紫胶）包衣。在某些情况下，颗粒可在包衣聚合物基质之前用分衣层包衣（优选纤维素衍生物和乙烯基聚合物）。

本发明还涉及将产生的小丸剂填充至药物学上使用的胶囊（优选明胶胶囊、淀粉胶囊或纤维素衍生物胶囊）或者将产生的小丸剂压缩为片剂的方法。在胶囊中填充小丸剂或者将小丸剂压缩为片剂可任选地在添加其他辅剂（优选纤维素、纤维素衍生物、乳糖、润滑剂和流动调节剂）的情况下实现。

本发明还涉及制备根据本发明之固体药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐与聚合物基质、有机酸、润滑剂和辅剂混合，然后通过直接压片法加工成小型片剂（优选的片径为 1—5 mm）。

另外，本发明还涉及制备根据本发明之固体药物制剂的方法，其中(2R)-1-((4-氯-2-(脲基)苯氧基)甲基)羰基-2-甲基-4-(4-氟苄基)哌嗪或其盐、聚合物基质、有机酸以及辅剂在进行混合和压片之前进行造粒。在造粒以及添加润滑剂后，将起始物质加工成小型片剂（优选的片径为 1—5 mm）。

本发明还涉及将产生的小型片剂填充至药物学上使用的胶囊（优选明胶胶囊、淀粉胶囊或衍生物衍生物胶囊）中的方法。小型片剂在胶囊中的填充可任选地在添加其他辅剂（优选纤维素、纤维素衍生物、乳糖）的情况下实现。

本发明还涉及根据本发明的固体药物制剂在制备用于治疗炎症疾病的药物中的应用。该炎症疾病例如是多发性硬化、类风湿关节炎、牛皮癣或者特异反应性皮炎。罹患炎症疾病的患者的治疗优选通过在白天给药一个片剂来进行。

## 附图说明

图 1 描述了哌嗪脲硫酸氢盐随 pH 的溶解度。

图 2 显示了添加 SDS（十二烷基硫酸钠）对哌嗪脲硫酸氢盐在磷酸盐缓冲液（pH 6.8，33%哌嗪脲硫酸氢盐和 25%Kollidon SR<sup>®</sup>，相对于片剂总重量）中释放的影响。

图 3 显示了富马酸（%，相对于片剂的总重量）对哌嗪脲硫酸氢盐在磷酸盐缓冲液（pH 6.8，33%哌嗪脲硫酸氢盐和 25%Kollidon SR<sup>®</sup>，相对于片剂总重量）中释放的影响。

图 4 显示了添加不同浓度的富马酸（%，相对于片剂的总重量）对哌嗪脲硫酸氢盐在磷酸盐缓冲液（pH 6.8，33%哌嗪脲硫酸氢盐和 25%Kollidon SR<sup>®</sup>，相对于片剂总重量）中释放的影响。

图 5 显示了 pH 对哌嗪脲硫酸氢盐（33%哌嗪脲硫酸氢盐，25%Kollidon SR<sup>®</sup>和 16%富马酸，相对于片剂的总重量）释放的影响。

图 6 显示了 pH 对哌嗪脲硫酸氢盐（33%哌嗪脲硫酸氢盐，12.5%Kollidon SR<sup>®</sup>和 16%富马酸，相对于片剂的总重量）释放的影响。

图 7 显示了 pH 对哌嗪脲硫酸氢盐（33%哌嗪脲硫酸氢盐，25%Kollidon SR<sup>®</sup>，16%富马酸和 10%微晶纤维素，相对于片剂的总重量）释放的影响。

图 8 显示了通过激光衍射仪测定的用于直接压片的典型粉末压缩材料的粒径分布。

图 9 显示了添加不同的聚合物基质（实施例 3—9）对哌嗪脲硫酸氢盐在磷酸盐缓冲液（pH 6.8）中释放的影响。

图 10 显示了添加不同的有机酸（实施例 10—13）对哌嗪脲硫酸氢盐在磷酸盐缓冲液（pH 6.8）中释放的影响。

图 11 是在半对数图中显示了在以常规口服制剂给药 100 mg 的哌嗪

脲硫酸氢盐以及给药实施例 1（骨架片 C）和 2（骨架片 E）中提到的制剂后药物制剂对人体内血浆浓度的影响。

## 实施例

### 实施例 1：通过直接压片制备骨架片

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR<sup>®</sup>单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

### 实施例 2：通过直接压片制备骨架片

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

39 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的富马酸

30 mg 的微晶纤维素

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐、Kollidon SR<sup>®</sup>和微晶纤维素单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

### **实施例 3：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

104 mg 的乳糖

40 mg 的 Precirol<sup>®</sup> ATO 5

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Precirol<sup>®</sup> ATO 5（甘油二棕榈酰硬脂酸酯）单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

**实施例 4：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

104 mg 的乳糖

40 mg 的 Compritol<sup>®</sup> 888 ATO

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Compritol<sup>®</sup> 888 ATO（甘油双二十二碳酸酯）单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

**实施例 5：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Carbopol<sup>®</sup> 71 G

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Carbopol 71 G<sup>®</sup>（交联聚丙烯酸酯）单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合10分钟。添

加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分5分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分5分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分30秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

#### **实施例 6：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Xantural® 75

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Xantural® 75（黄原酸胶）单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

#### **实施例 7：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

84 mg 的乳糖

60 mg 的乙基纤维素 100

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和乙基纤维素 100 单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

#### **实施例 8：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

10 mg 的乳糖

134 mg 的乙酸丁酸纤维素 171-15 PG

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和乙酸丁酸纤维素 171-15 PG（乙酸丁酸纤维素）单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

**实施例 9：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

94 mg 的乳糖

50 mg 的羟丙基甲基纤维素 K15M

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和羟丙基甲基纤维素 K 15M 单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

**实施例 10：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR®

50 mg 的戊二酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR®单独进行筛选，然后按照上

述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的戊二酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

### **实施例 11：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的酒石酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR<sup>®</sup>单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的酒石酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

### **实施例 12：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的己二酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR<sup>®</sup>单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的己二酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

### **实施例 13：通过直接压片制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

69 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的抗坏血酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR<sup>®</sup>单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的抗坏血酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。接着通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片。

**实施例 14：通过直接压片以及随后进行薄膜包衣制备骨架片**

每基本单元的组成：

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

82.5 mg 的乳糖

60 mg 的 Kollidon SR<sup>®</sup>

50 mg 的富马酸

3 mg 的高分散性二氧化硅

4.5 mg 的硬脂酸镁

7.6 mg 的羟丙基甲基纤维素，粘度 5

1.5 mg 的滑石

5.9 mg 的二氧化钛，E 171

0.02 mg 的氧化铁颜料黄，E 172（EOP 黄）

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR<sup>®</sup>单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片（片芯）。将滑石、氧化铁颜料黄和二氧化钛悬浮在水中（染料悬浮液）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。将羟丙基甲基纤维素溶解在水中（粘合剂溶液）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。混合染料悬浮液和粘合剂溶液（薄膜包衣）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。将如此制得的薄膜包衣在包衣鼓中喷涂在片芯上，同时提供热，由此蒸发掉所用的水。

**实施例 15：通过直接压片以及随后进行薄膜包衣制备骨架片**

每基本单元的组成：

300 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

247.5 mg 的乳糖

180 mg 的 Kollidon SR®

150 mg 的富马酸

9 mg 的高分散性二氧化硅

13.5 mg 的硬脂酸镁

10.1 mg 的羟丙基甲基纤维素，粘度 5

2 mg 的滑石

7.8 mg 的二氧化钛，E 171

0.03 mg 的氧化铁颜料黄，E 172 (EOP 黄)

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR®单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。通过偏心压片机或者旋转压片机进行粉末压缩物质的压片（片芯）。将滑石、氧化铁颜料黄和二氧化钛悬浮在水中（染料悬浮液）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。将羟丙基甲基纤维素溶解在水中（粘合剂溶液）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。混合染料悬浮液和粘合剂溶液（薄膜包衣）并同时进行搅拌（例如 Ultra-Turrax 混合机或者胶体磨）。将如此制得的薄膜包衣在包衣鼓中喷涂在片芯上，同时提供热，由此蒸发掉所用的水。

**实施例 16：通过直接压片制备小型片剂**

10 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

6.9 mg 的乳糖

7.5 mg 的 Kollidon SR®

5 mg 的富马酸

0.3 mg 的高分散性二氧化硅

0.3 mg 的硬脂酸镁

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和 Kollidon SR®单独进行筛选，然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合 10 分钟。添加经筛分的富马酸，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 5 分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁，并在高速换转连续混合机中再混合所有组分 30 秒。通过偏心压片机或者旋转压片机将粉末压缩物质压片为小型片剂。将如此制得的小型片剂填入在硬明胶胶囊中。

**实施例 17：通过随后的薄膜包衣制备小型片剂**

每基本单元的组成：

10 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

8.25 mg 的乳糖

6 mg 的 Kollidon SR®

5 mg 的富马酸

0.3 mg 的高分散性二氧化硅

0.45 mg 的硬脂酸镁

0.76 mg 的羟丙基甲基纤维素， visc. 5

0.15 mg 的滑石

0.59 mg 的二氧化钛, E 171

0.002 mg 的氧化铁颜料黄, E 172 (EOP 黄)

乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐和Kollidon SR®单独进行筛选, 然后按照上述顺序在高速换转连续混合机中混合10分钟。添加经筛分的富马酸, 并在高速换转连续混合机中再混合所有组分5分钟。添加经筛分的高分散性二氧化硅, 并在高速换转连续混合机中再混合所有组分5分钟。铺洒经筛分的硬脂酸镁, 并在高速换转连续混合机中再混合所有组分30秒。通过偏心压片机或者旋转压片机将粉末压缩物质压片为小型片剂(片芯)。将滑石、氧化铁颜料黄和二氧化钛悬浮在水中(染料悬浮液)并同时搅拌(例如Ultra-Turrax混合机或者胶体磨)。将羟丙基甲基纤维素溶解在水中(粘合剂溶液)并同时搅拌(例如Ultra-Turrax混合机或者胶体磨)。混合染料悬浮液和粘合剂溶液(薄膜包衣)并同时搅拌(例如Ultra-Turrax混合机或者胶体磨)。将如此制得的薄膜包衣在包衣鼓中喷涂在片芯上, 同时提供热, 由此蒸发掉所用的水。将如此制得的小型片剂填入在硬明胶胶囊中。

### **实施例 18: 造粒后制备骨架片**

每基本单元的组成:

100 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

72 mg 的乳糖

75 mg 的 Kollidon SR<sup>(R)</sup>

50 mg 的富马酸

3 mg 的硬脂酸镁

将乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐、Kollidon SR<sup>(R)</sup>和富马酸引入至流化床造粒机中并进行造粒, 同时喷洒水。硬脂酸镁铺洒在干燥的颗粒上, 并在高速换转连续混合机中混合 30 秒。通过偏心压片机或者旋转压片机对颗粒进行压片。

### **实施例 19：造粒后制备小型片剂**

每基本单元的组成：

10 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

7.2 mg 的乳糖

7.5 mg 的 Kollidon SR<sup>(R)</sup>

5 mg 的富马酸

0.3 mg 的硬脂酸镁

将乳糖、哌嗪脲硫酸氢盐、Kollidon SR<sup>(R)</sup>和富马酸引入至流化床造粒机中并进行造粒，同时喷洒水。将硬脂酸镁铺洒在干燥的颗粒上，并在高速换转连续混合机中混合 30 秒。通过偏心压片机或者旋转压片机对颗粒进行压片。将如此制得的小型片剂填入在硬明胶胶囊中。

### **实施例 20：通过挤出和滚圆制备小丸剂**

每个胶囊的组成：

60 mg 的哌嗪脲硫酸氢盐

30 mg 的微晶纤维素

10 mg 的富马酸

25.5 mg 的 Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D

4.25 mg 的滑石

0.18 mg 的无水高分散二氧化硅

通过 Nica 造粒系统将哌嗪脲硫酸氢盐、微晶纤维素和富马酸制成颗粒。在该方法中，首先混合干燥状态的哌嗪脲硫酸氢盐、微晶纤维素和富马酸。在添加水的情况下挤出粉末混合物。使用滚圆机将挤出物处理成小丸剂。通过使用 Wurster 的流化床造粒机将由 Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D 和滑石组成的水悬浮液喷洒在小丸剂上，同时提供热。在添加二氧化硅的

情况下将经过薄膜包衣的小丸剂填入硬明胶胶囊中。

### **实施例 21：测量哌嗪脲硫酸氢盐的释放**

如美国药典（U.S. Pharmacopeia）USP XXIV 所述，根据单室法（叶轮搅拌器装置）测量活性成分的释放。检查哌嗪脲硫酸氢盐在 pH 1（0.1 N 盐酸）时以及在磷酸盐缓冲液（pH 4.5 和 6.8，组成见 USP XXIV）中的释放。为调节主要通过制剂来控制哌嗪脲硫酸氢盐释放的沉积条件，如果需要，在释放介质中添加表面活性剂（SDS）或羟丙基-β-环糊精。

### **实施例 22：粒径的测量**

通过激光衍射仪（Mueller, R. H., Schuhmann, R., Teilchengroessenmessung in der Laborpraxis, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996）测量实施例 1—9 中提及的哌嗪脲硫酸氢盐、乳糖、Kollidon SR<sup>®</sup>、富马酸、微晶纤维素粉末混合物的粒径。作为测量参数，使用粒径的体积分布。

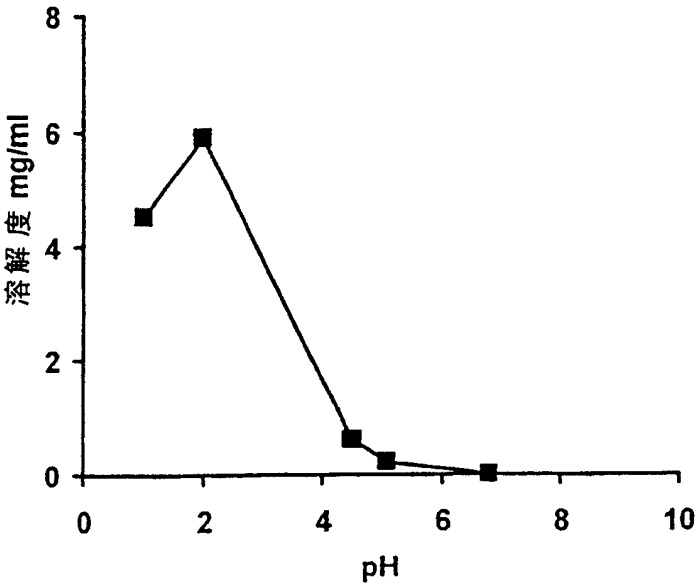


图 1

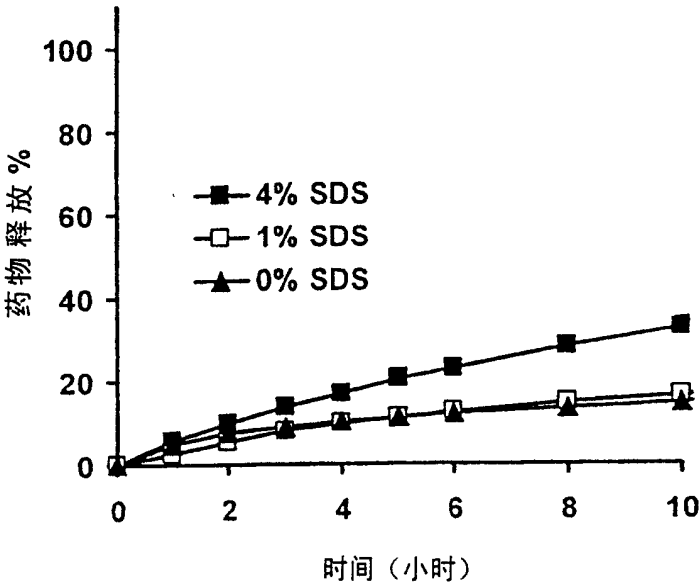


图2

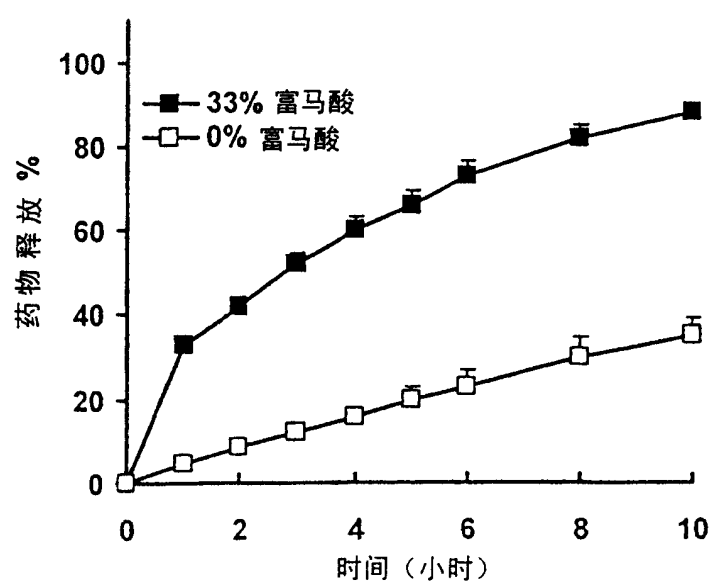


图3

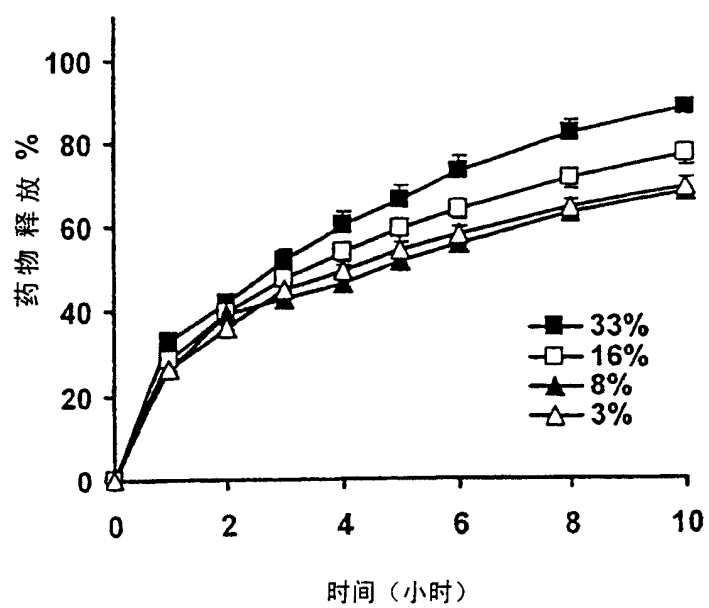


图4

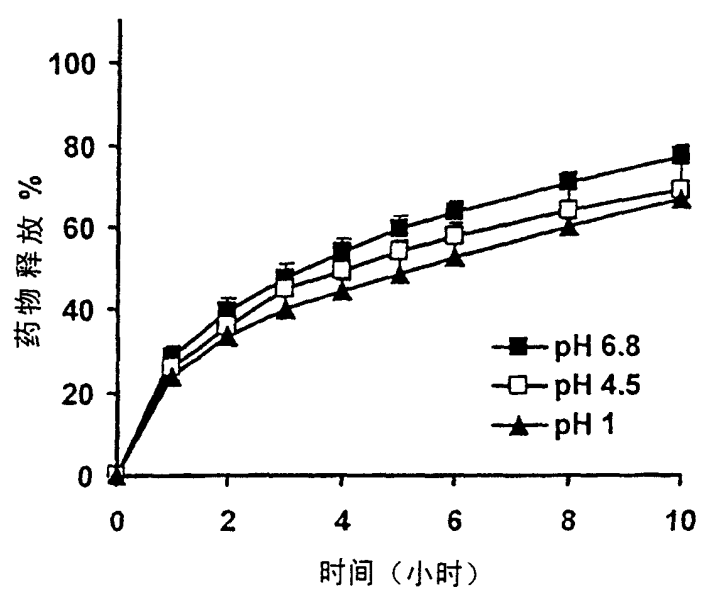


图5

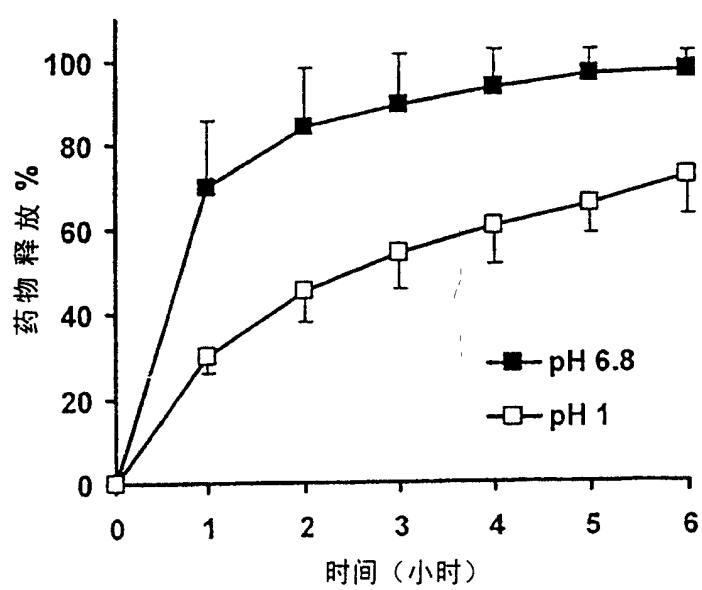


图6

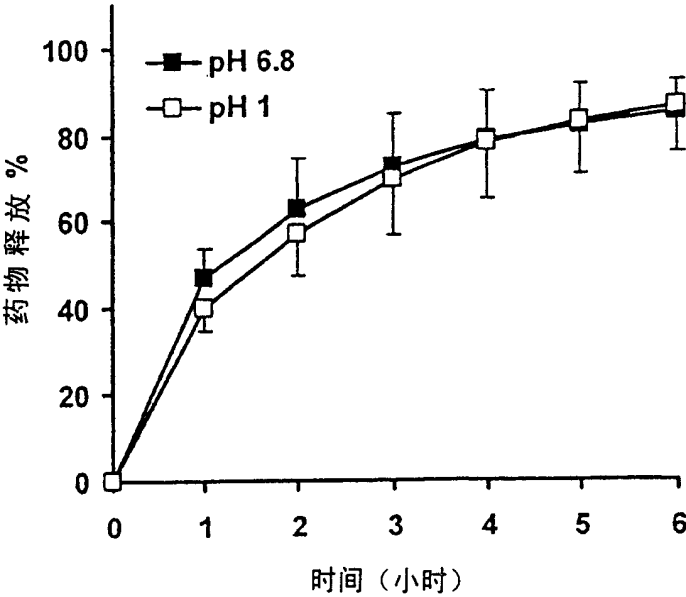


图7

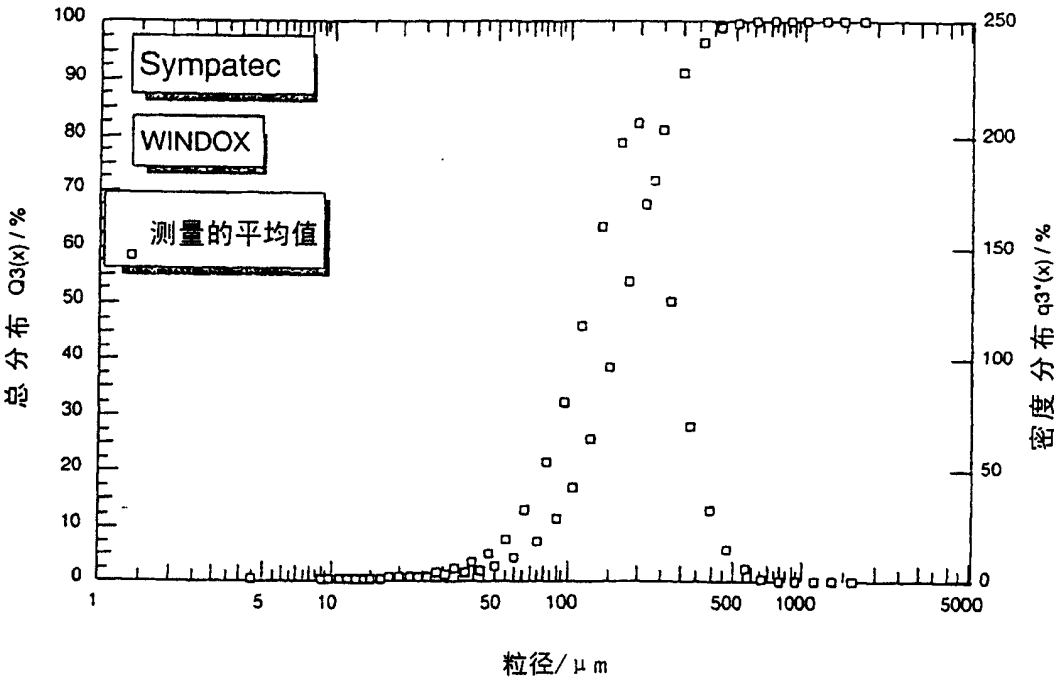


图8

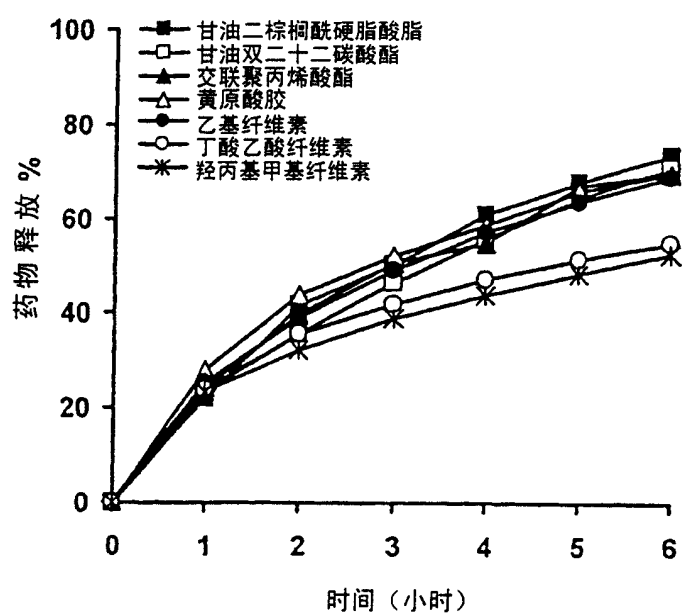


图9

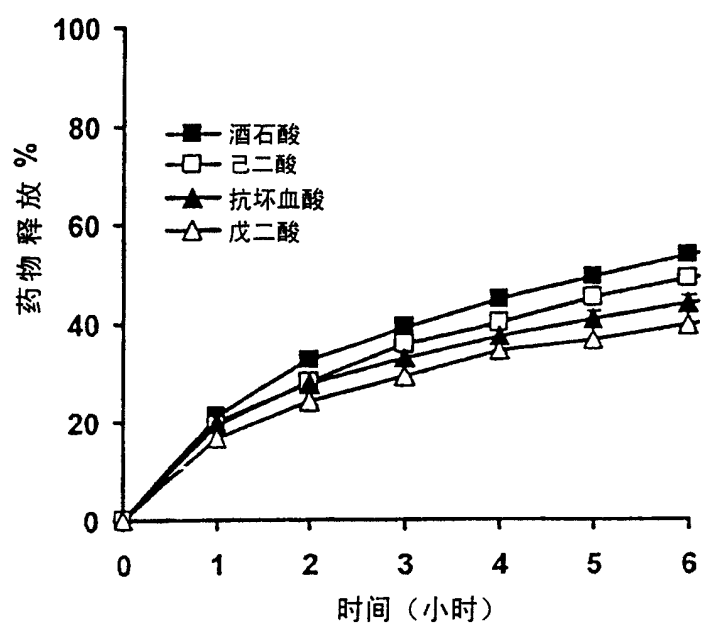


图10

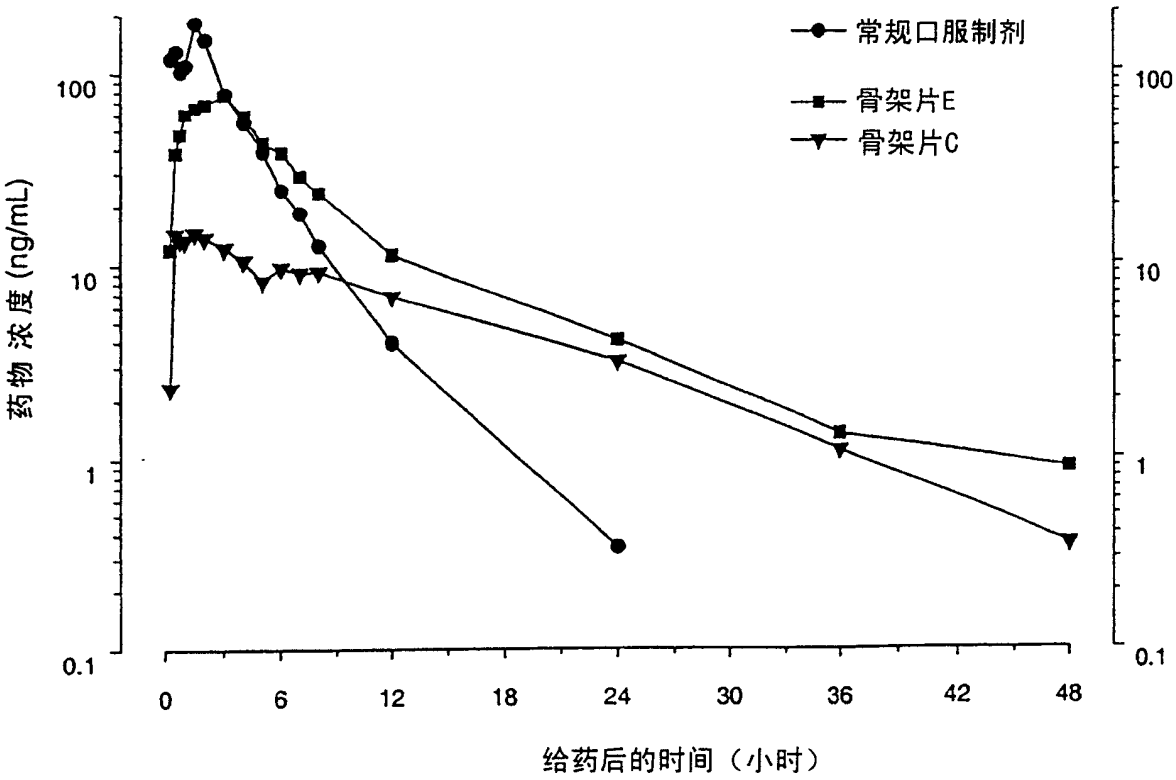


图11