

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/50 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03810528.4

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100553625C

[22] 申请日 2003.4.7 [21] 申请号 03810528.4

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 9 [33] FR [31] 02/04409

[32] 2002. 9. 2 [33] FR [31] 02/10847

[86] 国际申请 PCT/FR2003/001096 2003.4.7

[87] 国际公布 WO2003/084518 法 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.9

[73] 专利权人 弗拉梅技术公司

地址 法国维尼希尤克斯

[72] 发明人 C·卡斯坦 F·圭姆比尔特奥

R·梅鲁克斯

[56] 参考文献

EP0475536A1 1992.3.18

EP0624371A1 1994.11.17

DE3943242A 1990.6.28

EP1123700A 2001.8.16

WO9611675A 1996.4.25

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 陈文平

权利要求书 9 页 说明书 20 页 附图 2 页

[54] 发明名称

活性成分微囊的口服混悬液

[57] 摘要

本发明涉及口服给药用液体药物制剂，其具有不包括阿莫西林的活性成分之改进释放，所述的制剂由活性成分的包衣颗粒（微囊）的混悬液组成。本发明设计了构成混悬液分散相的微囊，以使活性成分能够按照在该液体混悬液储存期内保持不变的分布改进释放。为了该目的，本发明者提出了选择对微囊而言特定的包衣组合物，该包衣组合物由至少四种成分组成，以使这些待在水中储存的微囊不会改变其活性成分改进释放的特性，所述液相进一步用活性成分饱和。

1. 微囊在含水液相中的混悬液, 它使得至少一种不包括阿莫西林的活性成分改进释放, 且意在用于口服给药, 其特征在于:

■ 它包含多个微囊, 各自由含有至少一种不包括阿莫西林的活性成分的芯和薄膜包衣组成, 所述的薄膜包衣:

- 施加在所述芯上;
- 控制活性成分的改进释放;
- 且具有相应于下列 A、B 和 C 三族之一的组成:

A 族

◆ 1A-至少一种不溶于胃肠道液体的成膜聚合物, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 50-90%; 且由至少一种水不溶性取代纤维素组成;

◆ 2A-至少一种含氮聚合物, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 2-25%; 且由至少一种聚丙烯酰胺和/或聚-N-乙烯基酰胺和/或聚-N-乙烯基内酰胺组成;

◆ 3A-至少一种增塑剂, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 2-20%; 且由下列化合物中的至少一种组成: 甘油酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯、鲸蜡醇酯和蓖麻油;

◆ 4A-至少一种表面活性剂和/或润滑剂, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 2-20%, 选自阴离子型表面活性剂和/或非离子型表面活性剂和/或润滑剂; 所述试剂仅包括上述产品之一或上述产品的混合物;

B 族

~ 1B-至少一种携带在中性 pH 下离子化的基团之亲水性聚合物;

~ 2B-至少一种不同于 A 的疏水性化合物;

C 族

◆ 1C-至少一种不溶于胃肠道液体的成膜聚合物;

- ◆ 2C-至少一种水溶性聚合物;
- ◆ 3C-至少一种增塑剂;
- ◆ 4C-任选地, 至少一种表面活性剂/润滑剂;
- 它包含:
 - 30-95%重量的液相;
 - 和 5-70%重量的微囊;
- 且所述液相已被活性成分饱和, 或在接触微囊时用活性成分饱和。

2. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于对于 A 族组成, 不溶于胃肠道液体的成膜聚合物, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 50-80%; 含氮聚合物, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 5-15%; 增塑剂, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 4-15%; 表面活性剂和/或润滑剂, 按干重计, 其含量占包衣组合物总重的 4-15%。

3. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于 B 族的 1B 选自取代纤维素。

4. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于当 C 族组成存在表面活性剂/润滑剂时, 该表面活性剂/润滑剂选自下组的产品:

- ~ 阴离子型表面活性剂;
- ~ 和/或非离子型表面活性剂。

5. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于构成包衣组合物的 A、B 和 C 族选自如下:

A 族

- ◆ 1A-乙基纤维素和/或纤维素乙酸酯;
- ◆ 2A-聚丙烯酰胺和/或聚乙烯吡咯烷酮;
- ◆ 3A-蓖麻油;
- ◆ 4A-脂肪酸的碱金属或碱土金属盐; 聚乙氧基化山梨糖醇酐酯; 聚乙氧基化蓖麻油化合物; 硬脂酸盐; 硬脂酰富马酸盐; 或甘油山萘酸酯;

它们单独或以混合物的形式使用;

B 族

◆ 1B

- ~ 纤维素乙酸酯-邻苯二甲酸酯;
- ~ 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;
- ~ 羟丙基甲基纤维素乙酸酯-琥珀酸酯;
- ~ (甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸烷基(甲基)酯共聚物;
- ~ 及其混合物;

◆ 2B

- ~ 氢化植物蜡;
- ~ 甘油三酯;
- ~ 动物和植物脂肪;
- ~ 及其混合物;

C 族

◆ 1C

- ~ 水不溶性取代纤维素;
- ~ 丙烯酸聚合物;
- ~ 聚乙酸乙烯酯;
- ~ 及其混合物;

◆ 2C

- ~ 水溶性取代纤维素;
- ~ 聚丙烯酰胺;
- ~ 聚-N-乙烯基酰胺;
- ~ 聚-N-乙烯基内酰胺;
- ~ 聚乙烯醇;
- ~ 聚氧乙烯;
- ~ 聚乙烯吡咯烷酮;
- ~ 及其混合物;

◆ 3C

- ~ 甘油及其酯;

- ~ 邻苯二甲酸酯;
- ~ 柠檬酸酯;
- ~ 癸二酸酯;
- ~ 己二酸酯;
- ~ 壬二酸酯;
- ~ 苯甲酸酯;
- ~ 植物油;
- ~ 富马酸酯;
- ~ 苹果酸酯;
- ~ 草酸酯;
- ~ 琥珀酸酯;
- ~ 丁酸酯;
- ~ 鲸蜡醇酯;
- ~ 三醋精;
- ~ 丙二酸酯;
- ~ 蓖麻油;
- ~ 及其混合物;

◆ 4C

- ~ 脂肪酸的碱金属或碱土金属盐;
- ~ 聚乙氧基化油;
- ~ 聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物;
- ~ 聚乙氧基化山梨糖醇酐酯;
- ~ 聚乙氧基化蓖麻油化合物;
- ~ 硬脂酸盐;
- ~ 硬脂酰富马酸盐;
- ~ 甘油山萆酸酯;
- ~ 及其混合物。

6. 权利要求 5 的混悬液, 其特征在于构成包衣组合物的 A 族选自如下:

◆ 4A-硬脂酸和/或油酸的碱金属或碱土金属盐；硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸锌；硬脂酰富马酸钠；

它们单独或以混合物的形式使用。

7. 权利要求 5 的混悬液，其特征在于构成包衣组合物的 B 族选自如下：

◆ 2B

~ 蜂蜡、巴西棕榈蜡；

~ 及其混合物。

8. 权利要求 5 的混悬液，其特征在于构成包衣组合物的 C 族选自如下：

◆ 1C

~ 乙基纤维素和/或纤维素乙酸酯；

◆ 2C

~ 聚乙烯吡咯烷酮；

◆ 3C

~ 乙酰化甘油酯、甘油单硬脂酸酯、甘油三乙酸酯和甘油三丁酸酯；

~ 邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和邻苯二甲酸二辛酯；

~ 柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和柠檬酸三乙酯；

~ 癸二酸二乙酯和癸二酸二丁酯；

~ 富马酸二乙酯；

~ 苹果酸二乙酯；

~ 草酸二乙酯；

~ 琥珀酸二丁酯；

~ 丙二酸二乙酯；

~ 蓖麻油；

~ 及其混合物；

◆ 4C

- ~ 硬脂酸和/或油酸的碱金属或碱土金属盐;
- ~ 聚乙氧基化氢化蓖麻油;
- ~ 硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸锌;
- ~ 硬脂酰富马酸钠;
- ~ 及其混合物。

9. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于包衣组合物的组成如下:

- ~ 乙基纤维素和/或纤维素乙酸酯;
- ~ 聚乙烯吡咯烷酮;
- ~ 蓖麻油;
- ~ 聚乙氧基化氢化蓖麻油。

10. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于构成包衣组合物的 C 族包含至少一种表面活性剂/润滑剂。

11. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于所述的薄膜包衣由单层组成。

12. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于它含有:

- 60-85%重量的液相;
- 和 15-40%重量的微囊。

13. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于所述液相是水。

14. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于活性成分的溶剂液相的量使得, 以微囊中含有的活性成分总重量为基准, 来源于微囊的溶出的活性成分的比例小于或等于 15%重量。

15. 权利要求 14 的混悬液, 其特征在于, 以微囊中含有的活性成分总重量为基准, 来源于微囊的溶出的活性成分的比例小于或等于 5%重量。

16. 权利要求 14 的混悬液, 其特征在于溶剂液相是水。

17. 权利要求 1 的混悬液, 其特征在于在微囊掺入该液相后液相用活性成分至少部分饱和。

18. 权利要求 17 的混悬液, 其特征在于在微囊掺入该液相后液

相用活性成分完全饱和。

19. 权利要求 17 的混悬液，其特征在于活性成分的饱和是通过微囊中含有的活性成分来进行的。

20. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于在将微囊掺入所述液相前，用未包衣的活性成分至少部分饱和液相。

21. 权利要求 20 的混悬液，其特征在于在将微囊掺入所述液相前，用未包衣的活性成分完全饱和液相。

22. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于微囊具有的颗粒大小小于或等于 1000 微米。

23. 权利要求 22 的混悬液，其特征在于微囊具有的颗粒大小为 200-800 微米。

24. 权利要求 23 的混悬液，其特征在于微囊具有的颗粒大小为 200-600 微米。

25. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于薄膜包衣占包衣微囊总重的 1-50%。

26. 权利要求 25 的混悬液，其特征在于薄膜包衣占包衣微囊总重的 5-40%。

27. 权利要求 25 的混悬液，其特征在于使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 的温度下获得的体外释放分布如下，即：

▶ 在溶出试验的前 15 分钟中释放的活性成分之比例 $PI \leq 15$ ；

▶ 在一定期限过程中释放剩余的活性成分，使得 50% 重量的活性成分的释放时间($t_{1/2}$)如下定义：0.5 小时 $\leq t_{1/2} \leq 30$ 小时。

28. 权利要求 27 的混悬液，其特征在于使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 的温度下获得的体外释放分布如下，即：

▶ 在溶出试验的前 15 分钟中释放的活性成分之比例 $PI \leq 5$ ；

▶ 在一定期限过程中释放剩余的活性成分，使得 50% 重量的活性成分的释放时间($t_{1/2}$)如下定义：0.5 小时 $\leq t_{1/2} \leq 20$ 小时。

29. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于：

- 恰在微囊于溶剂相中混悬后，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 的温度下获得的起始体外释放分布 Pfi；

- 在微囊于溶剂相中混悬后 10 天，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 的温度下获得的体外释放分布 Pf₁₀；

上述两种体外释放分布相似。

30. 权利要求 29 的混悬液，其特征在于溶剂是含水的。

31. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于其 pH 为酸性或中性。

32. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于它包括至少一种流变改性剂。

33. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于它包括至少一种用于改变活性成分在溶剂液相中的溶解度的试剂。

34. 权利要求 33 的混悬液，其特征在于溶剂是含水的。

35. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于它含有至少一种添加剂，该添加剂选自表面活性剂、着色剂、分散剂、防腐剂、矫味剂、调味剂、增甜剂、抗氧化剂及其混合物。

36. 权利要求 1 的混悬液，其特征在于所述的活性成分属于下列活性物质族中的至少一种：抗溃疡药、抗糖尿病药、抗凝药、抗血栓药、降血脂药、抗心律失常药、血管舒张药、抗心绞痛药、抗高血压药、血管保护药、促生育药、分娩诱导剂和抑制剂、避孕药、抗生素、抗真菌药、抗病毒药、抗癌药、消炎药、止痛药、抗癫痫药、抗帕金森综合征药、精神安定药、催眠药、抗焦虑药、精神兴奋剂、抗偏头痛药、抗抑郁药、镇咳药、抗组胺药和抗过敏药。

37. 权利要求 36 的混悬液，其特征在于所述的活性成分选自下列化合物：己酮可可碱、哌唑嗪、阿昔洛韦、硝苯地平、地尔硫草、萘普生、布洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、吲哚美辛、双氯芬酸、芬替酸、戊酸雌二醇、美托洛尔、舒必利、卡托普利、西咪替丁、

齐多夫定、尼卡地平、特非那定、卡马西平、雷尼替丁、伊那普利、辛伐他汀、氟西汀、阿替唑仑、法莫替丁、更昔洛韦、泛昔洛韦、螺内酯、5-氨基水杨酸、奎尼丁、培哌普利、喷他佐辛、二甲双胍、对乙酰氨基酚、奥美拉唑、甲氧氯普胺、阿替洛尔、沙丁胺醇、吗啡、维拉帕米、红霉素、咖啡因、呋塞米、头孢菌素类、孟鲁司特、伐西洛韦、抗坏血酸盐、地西泮、茶碱、环丙沙星、万古霉素、氨基糖苷类、不包括阿莫西林的青霉素类及其混合物。

38. 药物，其特征在于它包含权利要求 1 的混悬液。

39. 药物，其特征在于它包含用于制备权利要求 1 的混悬液的试剂盒，所述试剂盒包含：

- 基本上干形式的含有活性成分的微囊，一旦使固相和液相两相接触，则用于以所含的活性成分饱和液相；

- 和/或基本上干形式的含有对改进释放而言恰为必需量的活性成分的微囊与即刻释放的未包衣的活性成分的混合物，其中一旦活性成分的饱和剂量与液相接触，未包衣的活性成分的剂量必须且足以用活性成分饱和液相；

- 和液相和/或用于其制备的至少部分组分；和/或用于制备所述混悬液的方案说明。

活性成分微囊的口服混悬液

本发明涉及不包括阿莫西林的药物活性成分的改进释放领域。在本说明书中，表达方式“改进释放”任选地指一旦盖伦剂型与其溶出介质（体内或体外）接触则活性成分开始释放，或活性成分不释放直到预定期限（例如 0.5 - 几小时后）活性成分才开始释放。按照本发明，释放 50 % 活性成分所需的时间一般为几小时且可以延长，例如从 0.5 - 30 小时。

更确切地说，本发明涉及口服施用改进释放的活性成分（不包括阿莫西林）的液体药物制剂。这些制剂由微囊的混悬液或分散液组成，所述的微囊各自由包含阿莫西林的芯和包敷所述芯的包衣形成。本发明将构成所述混悬液分散相的微囊设计成使活性成分（不包括阿莫西林）改进释放。

甚至更具体地说，本发明尤其涉及口服给药用的活性成分（不包括阿莫西林）的“多微囊”含水混悬液，所述的混悬液在整个治疗过程中保持稳定且能够使活性成分（不包括阿莫西林）改进释放。这些混悬液在下列情况中具有特别的价值：

- 形成高治疗剂量（例如 500 - 1000 毫克或更高）活性成分改进释放的剂型；

- 活性成分改进释放的液体儿科用或老年用剂型（例如小药囊或小瓶中可再溶解的口服混悬液）；

- 掩盖味道和/或保护敏感性活性成分。

本发明进一步涉及待悬浮于水中微囊制备的具体方法。

用于活性成分改进释放的口服药物制剂是众所周知的。

这些制剂中的某些由片剂组成，所述片剂包含用不同厚度之非消化性的材料包敷的治疗活性的芯。

近来已经更多地出现了包括用具有不同渗透性或溶解性的层包衣

的活性成分芯之微囊或微球。例如，将这些微囊/微球放入胶囊而形成用于活性成分改进释放的盖伦系统。

大部分包含活性成分之包衣的芯的改进释放药物剂型呈固体剂型：片剂、胶囊、微球或微囊。

作为干形式微囊的示例，可特别提及 EP-B-0 709 087 专利，其中描述了（药物或食品）盖伦系统，优选呈片剂形式，有利的是崩解片，或呈粉末或胶囊形式，其特征在于它包含储器型微囊，它们含有至少一种尤其选自抗生素的药物和/或营养活性成分（AP），且意在用于口服给药，其特征在于：

-它们由各自包敷有下列组成的薄膜包衣的 AP 颗粒组成：

1 - 至少一种不溶于胃肠道液体的成膜聚合物（P1），按干重计，其含量占包衣组合物总重的 50 - 90%，且由至少一种水不溶性纤维素衍生物组成，特别优选乙基纤维素和/或乙酸纤维素；

2 - 至少一种含氮聚合物（P2），按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 25%，且由至少一种聚丙烯酰胺和/或聚-N-乙基酰胺和/或聚-N-乙基内酰胺组成，特别优选聚丙烯酰胺和/或聚乙烯吡咯烷酮；

3 - 至少一种增塑剂，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 20%，且由下列化合物中的至少一种组成：甘油酯类、邻苯二甲酸类、柠檬酸酯类、癸二酸酯类、鲸蜡醇酯类、蓖麻油、水杨酸和角质素，特别优选蓖麻油；

4 - 和至少一种表面活性剂和/或润滑剂，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 20%，且选自：阴离子型表面活性剂，优选脂肪酸（优选硬脂酸和/或油酸）的碱金属或碱土金属盐；和/或非离子型表面活性剂，优选聚乙氧基化山梨糖醇酐酯类和/或聚乙氧基化蓖麻油衍生物；和/或润滑剂，诸如硬脂酸盐，优选硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸锌，或硬脂酰富马酸盐，优选硬脂酰富马酸钠；和/或甘油山萘酸酯；

所述试剂可仅包括一种上述产品或上述产品的混合物；

-它们具有 50 - 1000 微米的颗粒大小；

-且将它们设计成能够在小肠中停留至少约 5 小时的期限，由此使 AP 在小肠中的至少部分保留时间过程中吸收。

所述的对比文件仅涉及基于微囊的干药物剂型，但没有提及基于微囊的液体药物剂型。

这些改进释放的固体药物制剂并非总是有利的，尤其是当将它们对吞咽困难的极小的儿童或年龄很老的患者给药时更是如此。

当必须将所述活性成分以高剂量、例如 500 - 1000 毫克或更高口服给药时，例如当活性成分为二甲双胍时，就会出现这类情况。显然这类固体盖伦系统不适合，因为它们过大且由此极难吞咽，尤其是难以由年幼的儿童或老年人吞咽。这可能是患者依从性差的原因且由此危害治疗的成功。

同样，就治疗剂量必须适合儿童体重的儿科剂型而言，本发明的混悬液适合于业已存在配有带 kg 刻度的注射器的小瓶，由此不必研发新的装置。因此，通过本发明，目前很少使用的改进释放剂型变得可以使用。这类剂型的优点在于每日单位剂量数量减少，且使连续剂量单位间的治疗功效最优化（例如就抗生素、消炎药、心血管疗法等而言）。因此，易于制备的控释液体药物制剂代表了显著的进步。

在这种情况下，甚至更有利的是使用由具有小于 1000 微米直径的多个微囊组成的改进释放盖伦系统。实际上，在这些系统中，待施用的活性成分剂量分布在大量微囊中（对 500mg 剂量而言一般为 10,000 粒）且由此具有下列内在优点：

- 具有不同改进释放分布的微囊混合物的应用产生了具有几种释放脉动的释放分布，或通过适当调节不同级分确保 AP 的恒定血浆浓度水平。

- 避免了组织与高剂量 AP 接触（剂量倾泄）。每粒微囊实际仅含剂量大大减少的活性成分，由此避免了因攻击性活性成分局部浓度过高而对组织产生损害的危险。

- 能够合并几种在这些“多微囊”系统含有一种或多种活性成分的盖伦剂型（即刻释放或改进释放）。

就高剂量活性成分或儿科应用而言，已知液体多颗粒盖伦剂型，或更具体地说是胶体混悬液，相对于口服给药用固体剂型而言是优选的。

用于活性成分改进释放的液体混悬液难以生产。需要克服的主要困难在于：在混悬液的储存过程中避免活性成分释放入液相，同时一旦它进入胃肠道则使其改进释放。这一目的特别难以实现，因为与在胃肠道液体中所需的释放时间相比，需要将活性成分储存在液体中极长的时间。此外，它在储存过程中在液相中的停留时间延长必须不干扰改进释放系统即，不使活性成分释放分布下降和活性成分释放时间减少的点。

此外，为使液体制剂完全有效，已知下列情况是重要的：

○微囊极小（<1000 微米）；

○且限制包衣赋形剂的重量分数，这种形式是所有情况中更难以实现的，因为微囊因其尺寸小而具有大比表面积，从而加速释放。

有关涉及活性成分改进释放的口服液体药物剂型的现有技术，首先应提及的是法国专利申请 FR-A-2 634 377；所述的对比文件中公开了基于树脂/活性成分复合物的新改进释放药物剂型，其中树脂/活性成分复合物上包衣了极性与树脂极性相反的离子聚合物，且由此通过离子键固定。活性成分也是离子型的且具有与树脂相反的极性。后者可以为聚苯乙烯磺酸钠，离子包衣聚合物选自丙烯酸和甲基丙烯酸酯聚合物（EUDRAGIT®）。将树脂浸入活性成分的水溶液。然后用离子聚合物的有机溶剂液给浸渍了活性成分的树脂颗粒包衣。可以将所得微囊转化成口服混悬液（特别是实施例 2）。离子树脂和离子包衣聚合物的应用限制了它们应用在离子型活性成分上的可能。

美国专利 US-B-4,999,189 和 US-B-5,186,930 涉及包括悬浮于液相中的离子交换树脂/活性成分复合物的液体药物组合物。用高熔点的药物上可接受的蜡的第一层给树脂/活性成分复合物的这些颗粒包衣，并用药物上可接受的水不溶性聚合物（乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、Eudragit®等）的属于第二层的外层包衣。将诸如癸二酸二丁酯这样的增塑剂导入这种属于第二层的外层。通过与离子交换树脂的离子键合固定活性成分。液相由具有高果糖含量的葡萄

糖浆和几种其它组分、诸如甘油或丙二醇组成。

US-B-5,186,930 不同于第一个美国专利的方面在于，它制备了足量的第一层（蜡）以防止树脂/活性成分复合物颗粒溶胀和裂化。

这些美国专利没有提供任何评价活性成分改进释放质量的数据。此外，使用离子交换树脂作为活性成分支持物相当不便，且因涉及的各种活性成分而受限。此外，这种盖伦系统没有提供任何令人信服的活性成分改进释放特性的稳定性和对其的保护性。

PCT 专利申请 WO-A-87/07833 和专利 US-B-4,902,513 中公开了具有活性成分改进释放特性（例如 12 小时）的活性成分（例如茶碱）微囊的含水混悬液。在将活性成分微囊混入水相前，通过用活性成分饱和这一水相制备这些混悬液。在所述对比文件中没有描述使活性成分改进释放的微囊用包衣材料的组合物。目前，这种包衣组合物是确保在水相中储存后维持微囊改进释放分布的决定因素。看起来所述的技术提案中没有公开解决生产改进释放微囊的液体混悬液而不干扰微囊储存在液相中后活性成分改进释放分布稳定性的双重难题的方式。

欧洲专利申请 EP-A-0 601 508 涉及改进释放分布的 naxopren 的口服给药用含水混悬液。该混悬液包括悬浮于糖浆状含水液相中的 naxopren 的包衣微粒。涉及本发明的技术问题在于提出了含有 1000mg 剂量，并能够以每日单剂量单位形式给药的 naxopren 的改进释放剂型。

该微粒由 naxopren、聚乙烯吡咯烷酮和乳糖组成（90 - 300 μ m）。其包衣层由 4 层制成。第一层包括二乙基纤维素/邻苯二甲酸二乙酯/聚乙二醇。第二层基于 EUDRAGIT(甲基)丙烯酸酯/(甲基)丙烯酸共聚物。第三层包括甘油硬脂酸酯/蜡/脂肪醇类，且第四层由基于纤维素乙酸酯/邻苯二甲酸酯的肠溶衣层组成。naxopren 在 24 小时内进行改进释放。

所述欧洲专利申请 EP-A-0 601 508 的实施例 22 包含对储存液体混悬液 30 天后释放分布稳定性的说明。

该混悬液的一个缺点来源于肠溶层，它禁止混悬液使用中性 pH，因为设计该层的目的在于崩解且在中性 pH 下变为液体。该肠溶层的另一个缺点在于它阻断活性成分在酸性 pH 下的胃中释放。目前，对吸收

窗位于胃肠道上部的 AP 而言,通常有利的是使活性成分在胃中释放以便增加生物利用度。此外,该多层溶液面临的问题极为复杂,且对 naxopren 是特异性的。

PCT 专利申请 WO-A-96/01628 中公开了由莫吉司坦组成的活性成分的改进释放分布(12 小时)的口服给药用液体药物制剂。目的是为了提供莫吉司坦的改进释放液体制剂,它易于测出和吞咽、具有能够避免多剂量单位的释放时间、在含水混悬液中稳定一定时间且适口以有利于依从性,而其生产不会涉及到使用如溶剂这样的毒性物质。为了达到该目的,PCT 专利申请 WO-A-96/01628 的发明提供了莫吉司坦微囊(90-300 μm)在弱水化液相(基本上基于山梨醇和甘油)中的混悬液,其中莫吉司坦微囊上包衣有由纤维素乙酸酯/邻苯二甲酸酯和邻苯二甲酸二乙酯组成的第一层亲水层、含有甘油硬脂酸酯/蜡/脂肪醇类的第二层疏水层和与第一层相同的第三层亲水层。

这种多层剂型制备极为复杂,且特别对莫吉司坦是特异性的。

在本领域的现有情况下,本发明的主要目的在于提供口服给药的按照改进释放分布的活性成分(不包括阿莫西林)微囊的含水混悬液,其中设计微囊的包衣层,使得释放分布不会受到干扰且不取决于微囊在液(优选含水)相中的浸渍时间。因此,可以防止微囊中含有的活性成分在混悬液的整个储存过程中从液相中逃脱,而一旦活性成分进入适合于引起释放的环境,则使活性成分改进释放,所述的适合于引起释放的环境即体内胃肠道中,以及体外恰在微囊在溶剂(优选含水)相中混悬后进行的溶出试验条件下,其在下列条件进行溶出试验:使用 II 型仪器,按照第 3 版欧洲药典,在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质中,体积为 900ml,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下。

本发明的另一个目的是提供包括由单层形成的薄膜包衣层的活性成分(不包括阿莫西林)微囊的含水液体混悬液。

本发明的另一个目的是提供活性成分(不包括阿莫西林)的微囊的含水液体混悬液,其中来源于微囊的溶出的级分小于或等于存在于微囊中的活性成分总重的 15%,且优选 5%。

本发明的另一个目的是提供活性成分（不包括阿莫西林）的微囊的含水液体混悬液，其中活性成分的一部分为即刻释放形式，而活性成分的另一部分为改进释放形式（微囊）。

本发明的另一个主要目的是提供用于活性成分（不包括阿莫西林）改进释放的微囊的含水混悬液，它使得活性成分按照不因混悬液陈化而降低的释放分布释放。

本发明的另一个主要目的是提供微囊的含水混悬液，它由活性成分（不包括阿莫西林）的各个包衣颗粒制成，且能够使活性成分按照延长的和/或任选延缓的分布释放，使得释放半衰期 $t_{1/2}$ 为 0.5 - 30 小时。

本发明的另一个目的是提供为液体形成且由大量（例如约几千粒）微囊组成的口服盖伦剂型，这种多重性在统计学意义上确保了 AP 在整个胃肠道中的转运动力学的良好再现性，从而改善了对生物利用度的控制且由此改善了功效。

本发明的一个主要目的是提供由多个包衣微囊制成的口服液体盖伦剂型，它避免了使用大量包衣材料，其中包衣材料的重量分数与整体剂型的重量分数相当。

本发明的另一个主要目的是提供改进释放含水混悬液，其中活性成分（不包括阿莫西林）为多个各自包衣成微囊的颗粒形式，且可以使几种具有不同释放时间的活性成分混合。

本发明的另一个主要目的是提供由活性成分（不包括阿莫西林）的颗粒组成的微囊（优选含水）混悬液作为治疗人或兽疾病的方式的应用，其中所述的活性成分（不包括阿莫西林）各自包衣以确定活性成分的改进释放，而改进释放分布不受微囊储存在这种混悬液形式的液体剂型中的影响。

本发明的另一个主要目的是提供基于优选由活性成分（不包括阿莫西林）颗粒组成的微囊的含水混悬液的药物，其中所述的活性成分（不包括阿莫西林）各自包衣以确定活性成分的改进释放，而改进释放分布不受微囊储存在这种混悬液形式的液体剂型中的影响。

由于已经设定了所有上述等目的，所以本发明者已经成功地研发了

多微囊盖伦系统，优选为用于活性成分（不包括阿莫西林）的改进释放的含水混悬液形式，该系统：

- 不会使任选地延缓的、改进释放分布降低；
- 且稳定、易于制备、经济且有效。

为了达到该目的，本发明者提出：

- 选择完全针对特定微囊的包衣组合物；
- 并将微囊悬浮于用活性成分饱和的（优选含水）液相中，或一旦接触微囊能够用活性成分饱和的液相优选含水中，对所用的溶剂的量有限制，但应足以使混悬液易于吞咽。

因此，满足上述等目的的本发明尤其涉及微囊在含水液相中的混悬液，它使得至少一种活性成分（不包括阿莫西林）改进释放且用于口服给药，其特征在于：

■它包括多个微囊，它们各自自由含有至少一种活性成分（不包括阿莫西林）的芯和薄膜包衣组成，所述的薄膜包衣：

- 施加在所述芯上；
- 控制活性成分的改进释放；
- 且具有相应于下列 A、B 和 C 三族之一的组成：

A 族

◆1A - 至少一种不溶于胃肠道液体的成膜聚合物 (P1)，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 50 - 90 % 且优选 50 - 80 %；且由至少一种水不溶性纤维素衍生物组成；

◆2A - 至少一种含氮聚合物 (P2)，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 25 % 且优选 5 - 15 %；且由至少一种聚丙烯酰胺和/或聚-N-乙烯基酰胺和/或聚-N-乙烯基内酰胺组成；

◆3A - 至少一种增塑剂，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 20 % 且优选 4 - 15 %；且由下列化合物中的至少一种组成：甘油酯类、邻苯二甲酸类、柠檬酸酯类、癸二酸酯类、鲸蜡醇酯类和蓖麻油；

◆4A - 至少一种表面活性剂和/或润滑剂，按干重计，其含量占包衣组合物总重的 2 - 20 % 且优选 4 - 15 % 且选自阴离子型表面活性剂和/或

非离子型表面活性剂和/或润滑剂；所述试剂可仅包括上述产品之一或上述产品的混合物；

B 族

~1B - 至少一种携带在中性 pH 下离子化的基团的亲水性聚合物且优选自纤维素衍生物；

~2B - 至少一种不同于 A 的疏水性化合物；

⇒ C 族

◆1C - 至少一种不溶于胃肠道液体的成膜聚合物；

◆2C - 至少一种水溶性聚合物；

◆3C - 至少一种增塑剂；

◆4C - 任选地，至少一种表面活性剂/润滑剂，优选自下列产品的组：

~阴离子型表面活性剂；

~和/或非离子型表面活性剂；

■且用活性成分饱和所述液相，或一旦接触微囊用活性成分使所述液相变饱和。

本说明书中的表述“活性成分的微囊”指的是芯包含一种或多种活性成分和任选地至少一种赋形剂的微囊。

本发明的这种混悬液使得克服生产微囊的含水混悬液的两主要阻碍成为可能，所述的微囊由各自包衣的活性成分微粒组成且能够使后者改进释放，这两种阻碍如下：

a)限制活性成分的级分从微囊中即刻释放至小于微囊中所用活性成分总重的 15% 且优选 5% 的值；

b)获得改进释放系统，它足以有利于避免在所述含水混悬液的储存过程中活性成分释放分布的任何改变或降低。

此外，这种混悬液能够有利于具有高治疗剂量的药物的口服给药，尤其是就老年人和儿童而言，对治疗的依从性和治疗的成功性显著增加。

此外，就具有有限吸收窗的 AP 而言，正如本说明书前言部分中所述，呈多粒微囊的改进释放剂型特别有利。

在本发明的一个优选的实施方式中，构成包衣组合物的 A、B 和 C 族选自如下：

A 族

- ◆ 1A-乙基纤维素和/或纤维素乙酸酯；
- ◆ 2A-聚丙烯酰胺和/或聚乙烯吡咯烷酮；
- ◆ 3A-蓖麻油；
- ◆ 4A-脂肪酸(优选硬脂酸和/或油酸)的碱金属或碱土金属盐；聚乙氧基化山梨糖醇酐酯；聚乙氧基化蓖麻油衍生物；硬脂酸盐，优选硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸锌；硬脂酰富马酸盐，优选硬脂酰富马酸钠；或甘油山萘酸酯；

可为单独或彼此的混合物；

B 族

- ◆ 1B
 - ~ 纤维素乙酸酯-邻苯二甲酸酯；
 - ~ 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；
 - ~ 羟丙基甲基纤维素乙酸酯-琥珀酸酯；
 - ~ (甲基)丙烯酸/(甲基)丙烯酸烷基(甲基)酯共聚物(EUDRAGIT[®] S 或 L)；
 - ~ 及其混合物；

◆ 2B

- ~ 氢化植物蜡(Dynasan[®] P60、Dynasan[®] 116)；
- ~ 甘油三酯类(三硬脂精、三棕榈精、Lubritab[®]、Cutina HR 等)；
- ~ 动物和植物脂肪(蜂蜡、巴西棕榈蜡等)；
- ~ 及其混合物。

C 族

◆ 1C

- ~ 水不溶性纤维素衍生物，特别优选乙基纤维素和/或纤维素乙酸酯；
- ~ 丙烯酸衍生物；
- ~ 聚乙酸乙烯酯类；

~及其混合物;

◆2C

~水溶性纤维素衍生物;

~聚丙烯酰胺类;

~聚-N-乙烯基酰胺类;

~聚-N-乙烯基内酰胺类;

~聚乙烯醇类(PVA);

~聚氧乙烯类(POE);

~聚乙烯吡咯烷酮类(PVP) (这类物质为优选);

~及其混合物;

◆3C

~甘油及其酯类, 优选自下列亚组: 乙酰化甘油酯类、甘油单硬脂酸酯、甘油三乙酸酯和甘油三丁酸酯;

~邻苯二甲酸酯类, 优选自下列亚组: 邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和邻苯二甲酸二辛酯;

~柠檬酸酯类, 优选自下列亚组: 柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和柠檬酸三乙酯;

~癸二酸酯类, 优选自下列亚组: 癸二酸二乙酯和癸二酸二丁酯;

~己二酸酯类;

~壬二酸酯类;

~苯甲酸酯类;

~植物油;

~富马酸酯类, 优选富马酸二乙酯;

~苹果酸酯类, 优选苹果酸二乙酯;

~草酸酯类, 优选草酸二乙酯;

~琥珀酸酯类, 优选琥珀酸二丁酯;

~丁酸酯类;

~鲸蜡醇酯类;

~水杨酸;

- ~ 三醋精;
- ~ 丙二酸酯类, 优选丙二酸二乙酯;
- ~ 角质素;
- ~ 蓖麻油(特别优选);
- ~ 及其混合物;

◆ 4C

- ~ 脂肪酸(优选硬脂酸和/或油酸)的碱金属或碱土金属盐;
- ~ 聚乙氧基化油;
- ~ 聚氧乙烯/聚氧丙烯共聚物;
- ~ 聚乙氧基化山梨糖醇酐酯类;
- ~ 聚乙氧基化蓖麻油衍生物;
- ~ 硬脂酸盐, 优选硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸锌;
- ~ 硬脂酰富马酸盐, 优选硬脂酰富马酸钠;
- ~ 甘油山萆酸酯;
- ~ 及其混合物。

优选所述的薄膜包衣由单层组成, 其重量占微囊总重的 1-50%且优选 5-40%。

按照本发明的一个优选特征, 液相为含水的; 甚至更优选它含有至少 20%重量的水且优选至少 50%重量的水。

本发明的混悬液有利地含有:

- 30-95%重量且优选 60-85%重量的液相(有利的是水);
- 和 5-70%重量且优选 15-40%重量的微囊。

有利的是, 活性成分(不包括阿莫西林)的溶剂液相(优选水)的量使得, 以微囊中含有的活性成分总量为基准, 来源于微囊的溶出的活性成分的比例小于或等于 15%重量, 且优选小于或等于 5%重量。

在本发明的第一个实施方案中, 在将微囊掺入液相后, 用活性成分至少部分且优选完全饱和液相。

在该实施方案中, 是微囊中含有的活性成分饱和液相。

在本发明的第二个实施方案中, 在将微囊掺入所述液相前, 用活性

成分（不包括阿莫西林）通过未包衣的活性成分方式用活性成分至少部分且优选完全饱和液相。该实施方案对阿莫西林给药的特别价值在于能够将即刻释放级分与改进释放级分合并。

实际上，在将微囊导入混悬液前用活性成分饱和液相的用量使得微囊中含有的活性成分在饱和液相的过程中不起部分作用或实际上不起部分作用。微囊中含有的活性成分的扩散由此受到抑制或实际上受到抑制。

本发明的一个优选的特征能够使这种液体口服制剂完全有效，微囊具有的颗粒大小小于或等于 1000 微米、优选 200 - 800 微米且特别优选 200 - 600 微米。

将本发明的“颗粒大小”理解为指的是至少 75 % 重量的微囊具有的直径在所述筛尺寸之间。

此外，为了改善功效，用于微囊的包衣材料有利地占包衣微囊总重的 1 - 50 % 且优选 5 - 40 %。这种有利的特征为所有的微囊因需要（因其尺寸小）而均具有大的比表面积。

为了控制活性成分的体内体外释放，本发明优选对微囊使用属于 A 或 C 族的薄膜包衣材料。

就对这种 A 族包衣组合物的更具体的定性和定量信息而言，可以参照欧洲专利 EP-B-0 709 087，将组成该公开说明书的部分内容引入作为参考。

定义本发明的液体混悬液的另一种可能的形式在于：使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37°C 下获得体外释放分布，使得：

►在溶出试验之前 15 分钟中释放的活性成分的比例 $PI \leq 15$ ，优选 $PI \leq 5$ ；

►在一定期限过程中释放微囊中剩余的活性成分，使得 50 % 重量的 AP 的释放时间($t_{1/2}$)如下定义（按小时计）： $0.5 \leq t_{1/2} \leq 30$ 优选 $0.5 \leq t_{1/2} \leq 20$ ，

就体外溶出特性而言，本发明的混悬液的特征在于：

-恰在微囊于溶剂（优选含水）相中得到混悬液后，使用 II 型仪器、

按照第 3 版欧洲药典在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 下获得的起始体外释放分布 Pf_i ;

-在微囊于溶剂（优选含水）相中得到混悬液后 10 天，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质中和 37℃ 下获得的体外释放分布 Pf_{10} ;

上述两种体外释放分布相似。

按照下列文献的建议比较释放分布：欧洲局药物产品评价 (EMEA) - 人用药评价部分 - 专利药物产品委员会 (CPMP) - London, 1999 年 7 月 29 日, CPMP/QWP/604/96: 注意有关改进释放产品质量的指导性意见: A: 口服剂型; B: 经皮剂型 - 第 I 章 (质量) - 附件 3: 相似因子 f_2 , 得到相似因子 $f_2 > 50$ 的值且由此可以认为相似。

本发明混悬液的这些有利特性能够没有困难地口服给予高剂量的活性成分且不会损害活性成分的改进释放和任选地缓释的方式。

按照本发明另一个有利的物化特性，本发明液体混悬液的 pH 可以任选为酸性或中性。

向混悬液中加入至少一种流变改性剂可能十分有价值。特别地，它可以为一种或多种选择的“粘性剂” - 它们是制药工业中常用的且尤其公开在《药物赋形剂手册》(Handbook of pharmaceutical excipients) 中, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H. KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96X. Europe. 0-85369-381-1。可以提及的实例为:

-水溶性纤维素衍生物（羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素等）;

-聚乙二醇类;

-藻酸盐及其衍生物;

-角叉菜胶;

-琼脂;

-明胶;

-麦芽糖糊精;

-聚葡萄糖;

- 瓜尔胶、角豆、金合欢、黄原胶、gellan 和其它树胶;
- 聚乙烯醇;
- 聚维酮;
- 果胶;
- 硅胶;
- 天然和改性淀粉及其衍生物;
- 葡聚糖;
- 等。

另外合适的是将至少一种用于改进活性成分在溶剂（优选含水）液相中的溶解度的试剂导入混悬液，例如盐、糖类、甘油等。实际上，就极易溶的活性成分而言，这些溶质可以限制活性成分从微囊中脱离，所述限制可以通过降低活性成分在含水相中的饱和浓度而实现。

就具有易于吞咽、稳定和适口的口服盖伦剂型的所有品质的混悬液而言，有利的是它含有至少一种其它添加剂，该添加剂选自包括表面活性剂、着色剂、分散剂、防腐剂、味道改进剂、调味剂、增甜剂、抗氧化剂及其混合物在内的组。

可以提及的这些添加剂的实例为制药工业中常用的且尤其公开在《药物赋形剂手册》（Handbook of pharmaceutical excipients）中，Am. Pharmaceutical Association, Arthur H. KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96X. Europe. 0-85369-381-1; 或就乳化剂而言，它们描述在 EP-A-0 273 890 第 5 页第 14 - 19 行上; 或就增稠剂而言，它们表示在 EP-A-0 601 508 第 5 页第 19 - 20 行上。

用于制备本发明控释混悬液的活性成分可以选自下列各种活性物质中的至少一种：抗溃疡药、抗糖尿病药、抗凝药、抗血栓药、降血脂药、抗心律失常药、血管舒张药、抗心绞痛药、抗高血压药、血管保护药、促生育药、分娩诱导剂和抑制剂、避孕药、抗生素、抗真菌药、抗病毒药、抗癌药、消炎药、止痛药、抗癫痫药、抗帕金森综合征药、精神安定药、催眠药、抗焦虑药、精神兴奋剂、抗偏头痛药、抗抑郁药、镇咳药、抗组胺药和抗过敏药。

由于没有限制的含义，所以更具体地说，本发明适用于必须以高剂量、例如 500 - 1000 毫克或更高剂量口服给药的药物活性成分且适用于儿科用混悬液。

所述的活性成分优选自下列化合物：己酮可可碱、哌唑嗪、阿昔洛韦、硝苯地平、地尔硫革、萘普生、布洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、吲哚美辛、双氯芬酸、芬替酸、戊酸雌二醇、美托洛尔、舒必利、卡托普利、西咪替丁、齐多夫定、尼卡地平、特非那定、阿替洛尔、沙丁胺醇、卡马西平、雷尼替丁、伊那普利、辛伐他汀、氟西汀、阿替唑仑、法莫替丁、更昔洛韦、泛昔洛韦、螺内酯、5-氨基水杨酸、奎尼丁、培哌普利、吗啡、喷他佐辛、二甲双胍、对乙酰氨基酚、奥美拉唑、甲氧氯普胺、阿替洛尔、沙丁胺醇、吗啡、维拉帕米、红霉素、咖啡因、呋塞米、头孢菌素类、孟鲁司特、伐西洛韦、抗坏血酸盐、地西泮、茶碱、环丙沙星、万古霉素、氨基糖苷类、青霉素类（不包括阿莫西林）及其混合物。

本发明的另一个方面涉及药物，其特征在于它包括如上述所定义活性成分的改进释放微囊的混悬液。

更具体地说，本发明进一步涉及药物，或更确切地说是盖伦药包，其特征在于它包括用于制备如上述所定义的混悬液的试剂盒，所述的试剂盒包含：

- 基本上干形式的含有活性成分的微囊，一旦使固相和液相两相接触，其用于用活性成分饱和液相；

- 和/或基本上干形式的含有对改进释放而言恰为必需量的活性成分的微囊与即刻释放的未包衣的活性成分之混合物，一旦活性成分的饱和剂量与液相接触，未包衣的活性成分的剂量必须且足以使活性成分饱和液相；

- 和液相和/或用于其制备的至少部分组分；

- 和/或用于制备所述混悬液的方案说明。

本发明药物的这种剂型能够使患者易于制备稳定至少几天，特别是就改进释放而言形式的改进释放的混悬液。由此可以确保患者拥有从治

疗观点来看易于口服给药且完全有效的药物。

本领域技术人员可以通过可得到的微囊化技术制备构成本发明混悬液固相的微囊，主要技术概括在 C. DUVERNEY 和 J.P. BENNOIT 在 1986 年 12 月发表的文章“L' actualité chimique”中。更确切地说，所述的技术通过薄膜包衣微囊化，从而得到相对于基质系统而言的独立的“储器”系统。

进一步的详细内容可以参照上述引用的 EP-B-0 953 359。

为了生产本发明微囊之基于活性成分（不包括阿莫西林）的芯，有利的是使用所需大小的活性成分颗粒作为原料。所述的颗粒可以为活性成分的晶体，其是纯的，和/或已经在有少量至少一种常用粘合剂和/或用于改进 AP 固有溶解性的试剂存在的情况下，通过本领域中常用的技术、（例如成粒）进行了预处理。

借助于下面的实施例可以从组成、特性和制备的观点来更清楚地理解本发明，所给出的这些实施例仅用于解释的目的，它们表示了本发明的变化形式和优点。

附图描述

●附图 1 表示实施例 1 的混悬液的起始溶出分布和储存 10 天后的溶出分布，其中溶出 % (D) 为按小时计的时间 (t) 的函数。

●附图 2 表示实施例 2 的混悬液的起始溶出分布和储存 19 天后的溶出分布，其中溶出 % (D) 为按小时计的时间 (t) 的函数。

●附图 3 表示实施例 3 的混悬液的起始溶出分布和储存 12 天后的溶出分布，其中溶出 % (D) 为按小时计的时间 (t) 的函数。该混悬液中合并有 29 % 的游离二甲双胍与 71 % 的包囊二甲双胍。

实施例 1

阿昔洛韦微囊的制备

将 1000g 阿昔洛韦和 30g povidone[®] 干混合 5 分钟。用水使该混合物成粒。将颗粒在 40℃ 下通风烘箱内干燥且然后用 500μm 筛分级。选择 200 - 500μm 的级分。

在 Glatt GPC-G1 空气流化床设备中，用溶于 60/40 w/w 丙酮/异丙

醇混合物的 27.3g 乙基纤维素、3.7g 蓖麻油、3.7g 硬脂酸镁和 2.9g povidone[®]给上述获得的 700g 颗粒包衣。产物温度：40℃。

混悬液的制备：

将上述获得的 0.58g 微囊放入 pH 6.8 的 37ml 磷酸盐缓冲液中。

试验：

将上述混悬液在室温下储存 10 天。10 天后，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典分析该混悬液的溶出率，其中使用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质，900ml 体积，37℃ 的温度，以 100 rpm 的叶片式搅拌，在 252nm 处进行 UV 检测。

结果如附图 1 中所示。

分布显然相同：相似因子 f_2 大于 50。微囊在含水混悬液中保持高度有效。

实施例 2

螺内酯微囊的制备：

步骤 1：颗粒

首先在 Glatt GPC-G1 空气流化床设备中将 45g 螺内酯、25g PEG40-氢化蓖麻油和 30g 聚维酮溶于水/丙酮/异丙醇混合物（5/57/38 w/w）。然后将该溶液喷在 800g 纤维素球（直径 300 – 500μm）上。

步骤 2：包衣

在 Glatt GPC-G1 空气流化床设备中用溶于丙酮/异丙醇混合物（60/40 w/w）的 1.44g 乙基纤维素、0.16g 蓖麻油、0.64g 伯洛沙姆 188 和 0.96g 聚维酮给 50g 上述获得的颗粒包衣。

混悬液的制备：

将上述获得的 0.07g 微囊放入 pH 6.8 的 0.165ml 磷酸盐缓冲液中。

试验：

将上述混悬液在室温下储存 19 天。19 天后，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典分析该混悬液的溶出率，其中使用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质，1000ml 体积，37℃ 的温度，以 100 rpm 的叶片式搅拌，在 240nm

处进行 UV 检测。

结果如附图 2 中所示。

分布显然相同：相似因子 f_2 大于 50。微囊在含水混悬液中保持极为有效。

实施例 3

二甲双胍微囊的制备：

在 Glatt GPC-G1 空气流化床设备中用溶于 60/40 w/w 丙酮/异丙醇混合物的 192.4g 乙基纤维素、26g 蓖麻油、26g 硬脂酸镁和 20.8g povidone[®]给上述获得的 740g 二甲双胍晶体（200 - 500 μ m 级分）包衣。产物温度：40℃。

混悬液的制备（29% 的游离形式和 71% 的包囊形式）：

将上述获得的 50g 微囊与 15g 二甲双胍晶体和 0.7g 黄原酸胶在 100ml 玻璃烧瓶中进行干混合。然后向该粉末混合物中加入 34.3g 纯水。在手动搅拌后，得到混悬液，它极慢地产生沉降物。

混悬液中总二甲双胍滴度为 0.52g/ml。

稳定性试验：

将上述混悬液在室温下储存 12 天。12 天后，使用 II 型仪器、按照第 3 版欧洲药典分析该混悬液的溶出率，其中使用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲介质，900ml 体积，37℃ 的温度，以 100 rpm 的叶片式搅拌，在 232nm 处进行 UV 检测。

结果如附图 3 中所示。

分布显然相同：相似因子 f_2 大于 50。微囊在含水混悬液中保持极为有效。

均匀性试验：

手动搅拌上述混悬液且然后用刻度注射器取 6 份 5ml 的样品。通过 HPLC 测定每份样品中二甲双胍的含量且如下所示：

样品序号	5ml 混悬液中二甲双胍的含量（按 g 计）
1	2.58
2	2.60
3	2.62
4	2.59
5	2.60
6	2.63

观察到样品极为均匀且对 5ml 样品而言，剂量相当于 2.60g 的预测值。

由此可以给予该制剂而没有超剂量或低于剂量的危险。

图1

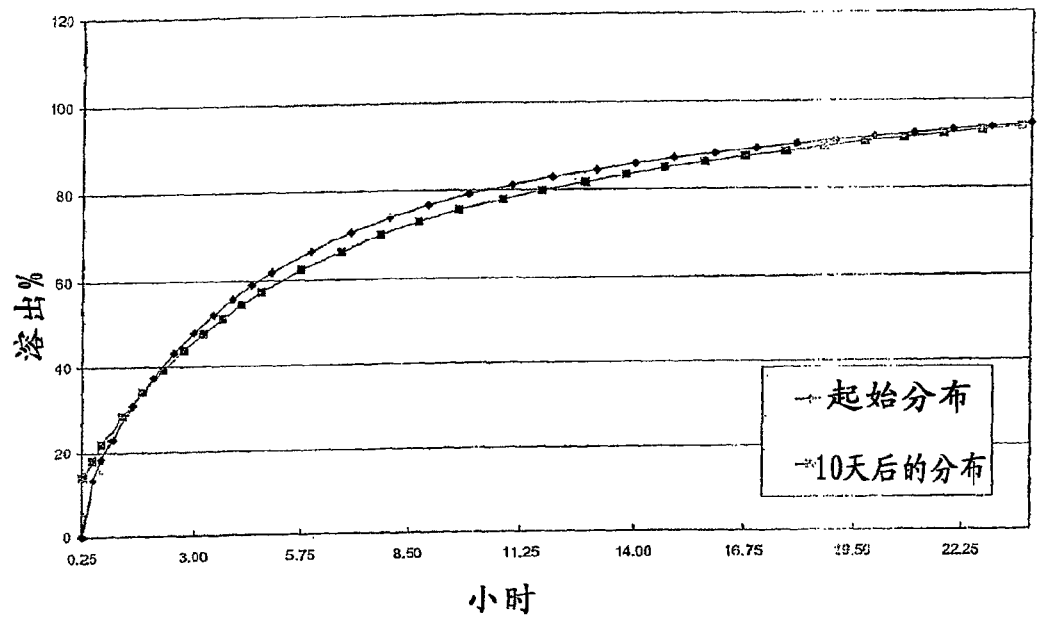


图2

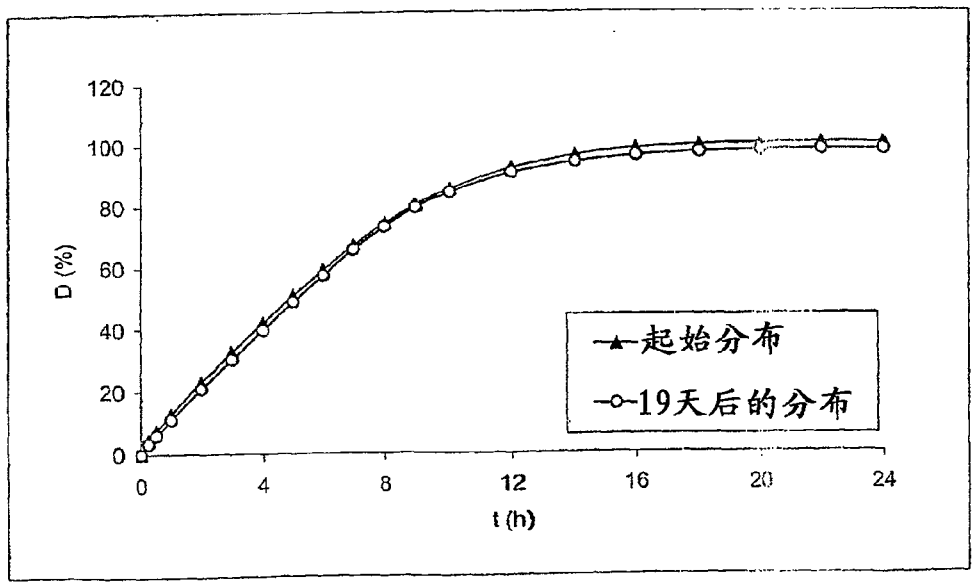


图3

