

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 9/44 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803737.8

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100444833C

[22] 申请日 2003.2.12 [21] 申请号 03803737.8

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 12 [33] GB [31] 0203296.9

[32] 2002. 2. 12 [33] GB [31] 0203297.7

[32] 2002. 2. 12 [33] GB [31] 0203298.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/000594 2003.2.12

[87] 国际公布 WO2003/068195 英 2003.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.12

[73] 专利权人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 卢吉·马蒂尼 文森佐·雷 李志樑  
海伦·A·威利

[56] 参考文献

US5004614A 1991.4.2

GB2150830 A 1985.7.10

审查员 张志聪

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

[54] 发明名称

用于药物控释的口服剂型

[57] 摘要

一种口服剂型，包括：(i)可蚀性片芯，其中含有具药学活性的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物；(ii)在上述片芯周围的可蚀性包衣，包衣含有一个或几个孔，这些孔延伸并基本上完全穿过上述包衣，但是没有穿入所述片芯，从而把使用环境和所述片芯连通起来；其特征在于：通过所述孔，并利用所述可蚀性片芯以及所述可蚀性包衣在预定的 pH 条件下的腐蚀，而释放具有药物活性的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物；这种剂型的制备方法以及这种剂型在药物中的用途。

1. 一种口服剂型, 包括:

(i)可蚀性片芯, 其中含有 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种赋形剂, 所述的赋形剂选自稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、调味剂、着色剂、释放调节剂和/或增溶剂如表面活性剂、pH 调节剂和复合载体; 以及

(ii)在上述片芯周围的可蚀性包衣, 其中可蚀性包衣具有 0.05-0.5mm 的厚度并且在 pH 为 4.5-8 时溶解, 并且可蚀性包衣材料选自聚甲基丙烯酸酯聚合物、共处理的聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸偏苯三酸酯纤维素、醋酸邻苯二甲酸酯纤维素、虫胶、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯聚合物及其共聚物, 以及其混合物; 所述的包衣含有一个或多个孔, 这些孔延伸并完全穿过所述包衣, 但是没有穿入所述片芯, 从而把使用环境和所述片芯连通起来, 并且所述孔的尺寸是 0.5mm-8mm, 并且其中在可蚀性包衣上的孔包括 10-70% 的剂型总表面积;

其特征在于: 通过所述孔, 并利用所述可蚀性片芯以及所述可蚀性包衣在 pH 4.5-8 条件下的腐蚀, 而释放 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2. 权利要求 1 的口服剂型, 其中可蚀性包衣在 pH 为 5-7 时溶解。

3. 权利要求 1 或 2 的口服剂型, 其中可蚀性包衣包含增塑剂或抗粘剂。

4. 如上述任一项权利要求所述的口服剂型, 其中所述孔的典型尺寸是直径为 1、2、4 或 8 mm。

5. 如上述任一项权利要求所述的口服剂型, 其中可蚀性包衣包含 2 个孔。

6. 权利要求 1 的口服剂型, 其中口服剂型为具有两个相对的主要表面的片剂, 每个表面具有一个穿过包衣的孔。

7. 权利要求 6 所述的口服剂型, 其中可蚀性片芯是二层形式。

8. 如上述任一项权利要求所述的口服剂型, 其中片芯包括羟丙基甲基纤维素和乳糖。

9. 如上述任一项权利要求所述的口服剂型, 其包含封闭层。

10. 权利要求 9 的口服剂型, 其中封闭层是相对于可蚀性包衣的包衣底

层。

11. 如权利要求 1 所述的口服剂型, 其包含 2~12mg 的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

12. 如权利要求 11 所述的口服剂型, 其中 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮以马来酸盐的形式存在。

13. 权利要求 1 的口服剂型, 其中片芯包含 7.1%重量的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐, 30.0%重量的 HPMC, 60.9%重量的乳糖, 0.5%重量的胶体二氧化硅, 以及 1.5%重量的硬脂酸镁。

14. 权利要求 1 的口服剂型, 其中片芯包含 7.1%重量的 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮马来酸盐, 20.0%重量的 HPMC, 70.9%重量的乳糖, 0.5%重量的胶体二氧化硅, 以及 1.5%重量的硬脂酸镁。

15. 如权利要求 1 所述的口服剂型在制备用于治疗和/或预防人类或者非人类的哺乳动物中能通过 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮治疗的药物中的用途。

## 用于药物控释的口服剂型

### 技术领域

本发明涉及在不同的人体环境中,提供控释活性药物成分的口服剂型、制备这种口服剂型的方法以及这种口服剂型在药物中的用途。

### 背景技术

利用包衣来控制活性药物的释放速率已经受到了很大的关注,为此,已经开发了多种不同的装置。例如,公开号 WO01/05430 的国际专利申请描述了一种可以输送药物的给药装置,该药物表现出 pH 依赖性溶解度,特别是在低 pH 程度(pH 低于 2)的溶解度大于在接近中性程度(pH 大于 5)的溶解度的化合物。这种输送装置的特征是:存在一种包衣,该包衣在使用环境的液体中是不可渗透的,而且,也是不能溶解的。

公开号 WO95/30422 的国际专利申请描述了一系列阿齐霉素的控释剂型。特别是描述了一系列的剂型,这种药剂利用于 pH 依赖的包衣,减少胃肠道上部(例如,胃)暴露于高浓度的阿齐霉素。这种剂型不是以可以释放药物的孔为重要特征的。

美国专利 US6099859 描述了一种用于给药抗高血糖药物的控释片剂,该控释片剂包括一个含有渗透活性药物的片芯和一个半透膜,其中,半透膜对于水和生物流体是可渗透的,并对于药物是不可渗透的。这种半透膜含有至少一个用于释放抗高血糖药物的通道。

在美国专利 US5004614 中论述了另外的装置,这些装置利用包衣控制活性成分的释放速率。专利描述了拥有外部包衣的片剂片芯,该包衣对于环境流体基本上是不可渗透的。上述外部包衣可以由不溶于环境流体或者溶于环境流体的材料制备。在使用可溶性材料的情况下,包衣具有足够的厚度,以致在经过理想的活性药物的控释延续时间之前,片芯不会与环境流体接触。穿过这种不可渗透的外部包衣,

形成一个或多个孔,使得为环境流体提供一个通向片芯的通道。因此,在吞服被包衣包裹的片剂时,胃肠流体能够进入这些孔,并接触或穿透片芯,从而释放活性成分。结果,活性成分只在孔外、并以可控制的方式被释放。优选的形状是:在被包衣包裹的片剂的上表面和底面上有一个圆孔。该圆孔的面积大约是被包衣包裹的片剂表面积的10-60%。已经发现:药物释放的速率直接与孔的直径以及基质片芯和活性成分的溶解度有关,允许各种药物释放的模式是零级释放或者一级释放。

本发明基于下列发现:US5004614 的基本上不可渗透的包衣不适合用于控释全部活性成分,尤其是具药理学活性的弱碱或药理学上可接受的盐和溶剂化物。这种活性成分表现出显著的 pH 依赖性溶解度,例如,活性成分在大约 pH2 下更可溶,这与在胃中找到的区域有关,相反,在小肠的中性条件下,即大约 pH7,活性成分的溶解度降低。

我们已经发现:为了对具药理学活性的弱碱或其药理学上可接受的盐或溶剂化物进行投药,当活性化合物的释放发生在不止一个 pH 条件下,包衣以与 pH 有关的方式进行腐蚀和溶解将更有利。

### 发明简述

因此,本发明最大的方面是提供一种含有可蚀性片芯的口服剂型,该片芯含有具药理学活性的弱碱或其药理学上可接受的盐或溶剂化物,片芯具有带有一个或多个通向片芯的孔的包衣,其特征在于:在预定的 pH 条件下,包衣是可蚀性的。

本发明进一步地提供一种口服剂型,该剂型包括:

(i)可蚀性片芯,其中含有具药理学活性的弱碱或其药理学上可接受的盐或溶剂化物;

(ii)在上述片芯周围的可蚀性包衣,包衣含有一个或几个孔,这些孔基本上完全延伸并穿过上述包衣,但是没有穿入所述片芯,从而把使用环境和所述片芯连通起来;

其特征在于:基本上通过所述孔和所述可蚀性包衣在预定的 pH 条件下的腐蚀,从可蚀性片芯释放具有药物活性的弱碱或其药理学上可

接受的盐或溶剂化物。

为了免除怀疑,作为文中使用的术语“弱碱”,是指任何其共轭酸的 pKa 低于 11.5 的碱;与《制药手册》,第十九版,1980 一致。术语“药学上可接受的弱碱”应相应的得到解释。适合地,用于本发明的药学上可接受的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物表现出明显的 pH 依赖性的溶解度。优选地,相比于在 pH 4.5-8 的条件下,用于本发明的药学上可接受的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物在 pH 1-3 的条件下更易溶解。优选的用于本发明的药学上可接受的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其位于哺乳动物胃中的酸性条件下的溶解度大于哺乳动物肠内接近中性的条件下的溶解度。

合适的用于本发明的具药学活性的弱碱包括 1-(3-氯苯基)-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮(bupropion,“安非布他酮”)、1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮(ondansetron,“昂丹司琼”)、(3S-反式)-3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基氧)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶(paroxetine,“帕罗西汀”)、 $\alpha^1$ -[[1,1-二甲基乙基)氨基]甲基]-4-羟基-1,3-苯二甲醇(salbutamol,“沙丁胺醇”)和药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

公开号 EP0306228A1 的欧洲专利申请涉及具有抗高血糖和降血脂活性的噻唑烷二酮衍生物。在 EP0306228A1 中公开的一种特殊的噻唑烷二酮是 5-[4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基)乙氧基]苯甲基]噻唑烷-2,4-二酮(以下称为‘化合物 A’)。公开号 WO94/05659 的国际专利申请公开了化合物 A 的某些盐,包括在其实施例 1 中的马来酸盐。

化合物 A 和药学上可接受的盐或溶剂化物具有有效的药物特性,特别是化合物 A 或盐或溶剂化物显示出对于治疗和/或预防糖尿病、与糖尿病和某些并发症相关的疾病是有效的。

用于本发明的优选的具药学活性的弱碱是化合物 A 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。用于本发明的特别优选的具药学活性的弱碱是化合物 A 的马来酸盐。

用于本发明的进一步优选的具药学活性的弱碱是缬昔洛韦(valaciclovir)或者药物接受的盐。缬昔洛韦是阿昔洛韦(acyclovir)的左

旋缬氨酸酯,并命名为 2-[(2-氨基-1,6-二氢-6-氧代-9H-嘌呤-9-基)甲氧基]乙基左旋缬氨酸酯。优选的化合物盐是盐酸盐,即为盐酸缬昔洛韦。在美国专利 US4957924(参见实施例 IB)、欧洲专利 EP0308065B1(参见实施例 IB)以及 L.M. Beauchamp 等, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 3(3), 157-164(1992)(特别参见 162 页第 1 栏)公开了缬昔洛韦及其盐酸盐,所有并入本发明在此作为参考的文献,可以认为已经被充分阐述了。在公开号 WO96/22291 的国际专利申请(并入本发明在此作为参考,可以认为已经被充分阐述了)中公开了优选的盐酸缬昔洛韦的无水晶形;这些无水晶形可以例如通过基本上具有 WO96/22291 的图 1-图 3 中的 1 幅或几幅 X 射线粉末衍射图样而定义。在 WO96/22291 中,例如参见 4-7 页,实施例 1A/B 和 2A/B,其中给出了缬昔洛韦及其盐酸盐的合成方法。

缬昔洛韦或其盐可以被用于治疗 and/或抑制在哺乳动物,比如人类身上的病毒感染,特别是由病毒的疱疹群引起的病毒感染,例如带状疱疹和/或单纯性疱疹病毒 1 型或 2 型。给出下面的剂量方案作为提示,其中以缬昔洛韦的游离碱来计算剂量:

(a)治疗 1 型或 2 型单纯性疱疹病毒感染的发作:一日总剂量约为 1 或 2g,以 500mg 一天两次或 1g 一天两次的方式服用,服用 5-10 天;

(b)抑制 1 型或 2 型单纯性疱疹病毒感染的复发(如:生殖器疱疹):根据病人情况,一日总剂量约为 250-1g(例如,500mg 一天两次),服用约 1 个月-10 年。如 WO97/25989(并入本发明在此作为参考)中公开的那样,缬昔洛韦或其盐可以被用于抑制人类的复发性生殖器疱疹,其用法是:每天一次服用大约 200mg-1000mg(例如,250mg,500mg 或 1000mg)剂量的缬昔洛韦或其盐(以游离碱计算),服用有效的治疗期,例如约 2 个月-约 10 年,。

(c)治疗水痘带状疱疹病毒感染(带状疱疹,例如,shingles):一日总剂量约为 3g,以 1g 一天三次的方式服用,服用 7 天;

(d)抑制巨细胞病毒感染:一日总剂量约为 8g,以 2g 一天四次的方式服用;对于移植病人,在危险期内,以上的一日剂量应当持续

3-6个月；对于 HIV 阳性的病人，给药日剂量，按照通常的为了改善生活质量的指示进行服药，例如持续服用 2 年或以上。

适合地，药学上可接受的弱碱选自 1-(3-氯苯基)-2-[(1, 1-二甲基乙基)氨基]-1-丙酮(“安非布他酮”)、1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮(“昂丹司琼”)、(3S-反式)-3-[(1,3-苯并二噁烷-5-氧)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶(“帕罗西汀”)、(2-[(2-氨基-1,6-二氢-6-氧代-9H-嘌呤-9-基)甲氧基]乙基左旋缬氨酸酯(“缬昔洛韦”)、化合物 A 及其药学上可接受的盐或溶剂化物(下文称为“本发明的主要化合物”)。适合地，药学上可接受的弱碱 1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮(“昂丹司琼”)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。药学上可接受的弱碱优选(3S-反式)-3-[(1,3-苯并二噁烷-5-氧)甲基]-4-(4-氟苯基)哌啶(“帕罗西汀”)或其药学上可接受的盐或溶剂化物。药学上可接受的弱碱更优选(2-[(2-氨基-1,6-二氢-6-氧代-9H-嘌呤-9-基)甲氧基]乙基左旋缬氨酸酯(“缬昔洛韦”)。药学上可接受的弱碱最优选化合物 A 及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

#### 附图的简要说明

图 1 是根据本发明的口服剂型的两种制剂随时间的溶解曲线图。

#### 发明详述

用于本发明的典型的具药学活性的弱碱是本发明的主要化合物，特别是化合物 A 及其药学上可接受的盐或溶剂化物。这种化合物及其药学上可接受的盐表现出显著的与 pH 依赖的溶解度，例如，活性成分在大约 pH 2 下更可溶，该 pH 值与在胃中的区域有关，相比之下，在小肠的中性条件下，即大约 pH7，活性成分的溶解度降低。

本发明的主要化合物及其药学上可接受的盐或溶剂化物具有有效的药学特性，有许多文件证明了这些药学特性(例如，英国和美国药典、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The pharmaceutical

Press))。

本发明的口服剂型还可以用于给药具有与本发明主要化合物相似的溶出特性的其他具药学活性的弱碱，从而治疗能用这些弱碱治疗的病症。

以上涉及的可蚀性包衣包括下列情况：与环境流体接触时，包衣部分或全部分解、或者溶解、或变成多孔的，从而让流体与片芯接触。适合地，包衣部分分解。适合地，包衣完全分解。适合地，包衣溶解。适合地，包衣变成多孔的。

类似地，以上涉及的可蚀性片芯包括下列情况：与环境流体接触时，片芯部分或全部分解、或溶解、或变成多孔的，从而让流体与活性成分接触。适合地，片芯部分分解。适合地，片芯完全分解。适合地，片芯溶解。适合地，片芯变成多孔的。

当本发明提供的包衣的腐蚀是与 pH 相关时，片芯可以通过与 pH 无关的方式而腐蚀，从而释放具药学活性的弱碱及其药学上可接受的盐或溶剂化物。但是，为了满足特殊的要求，片芯可以是一种允许片芯 pH 依赖性腐蚀和分解的材料，从而可以从基质释放具药学活性的弱碱及其药学上可接受的盐或溶剂化物。

最适合地，虽然具药学活性的弱碱及其药学上可接受的盐或溶剂化物在胃中比在肠中更易溶解，但是片芯可被制备成在上述两种环境下都可以被腐蚀到基本相同的程度。

为了使包衣上的孔保留其完整性及其对释放速率的控制，希望包衣的 pH 依赖性可蚀性具有一个限定的界限，例如，除了在肠中，包衣基本不被腐蚀。因此设想包衣的可蚀性具有一个限定的、预定的 pH 界限，在该界限值包衣溶解。优选包衣在 pH>4.5 时溶解。更优选包衣在 pH 为 4.5-8 时溶解。最优选包衣在 pH 为 5-7 时溶解。

本发明发现了某种情形下的特殊应用，该情形是指：在肠中的 pH 条件下，包衣被腐蚀。于是，本发明还提供一种含有可蚀性片芯的口服剂型，片芯含有具药学活性的弱碱或其药学上可接受的盐，片芯具有带有一个或几个通向片芯的孔的包衣，其特征在于：包衣在哺乳动物肠内普遍的 pH 条件下是可蚀性的。

应该意识到：使用在  $\text{pH} > 4.5$  时被腐蚀的包衣，将会限制释放到与胃相关的酸性环境的药物的数量，因为，在低  $\text{pH}$  水平的释放仅限于通过可蚀性包衣上的孔而扩散活性成分。本发明致力于解决某些化合物在胃中的“剂量倾卸(dose dumping)”问题，这些化合物在  $\text{pH}$  为 1-3 时比在  $\text{pH}$  为 4.5-8 时更易溶解。当剂型离开一个低  $\text{pH}$  环境而遇到一个较高  $\text{pH}$  环境时，例如，从胃到肠，包衣会开始溶解，腐蚀完后而使全部片芯暴露出来。在包衣腐蚀期间，增加了释放药物的有效表面积。药物溶解度以及在肠中药物的吸收率降低可以通过表面面积的增加而得到补偿，由于所有片芯的表面都被腐蚀。结果形成了在两个环境中更平衡的药物释放状况。

在应用本发明时，具药理学活性的弱碱或其药理学上可接受的盐或溶剂化物可以被混合到常规口服药片中或者控释基质中(包括可膨胀体系和非膨胀体系)。基质被制成片芯，片芯被涂上一层具有  $\text{pH}$  依赖性可蚀性的材料，例如，在  $\text{pH} > 4.5$  时可溶的包衣，比如一种聚甲基丙烯酸酯共聚物。可以利用如在 US5004614 公开的常规技术钻一个或多个孔穿过包衣。

本发明的另一方面提供一种制备口服剂型的方法，该方法包括：

- (a)制备可蚀性的片芯；
- (b)用具有  $\text{pH}$  依赖性可蚀性的材料将片芯包衣；
- (c) 在包衣上形成一个或多个孔，这些孔基本上完全延伸并穿过上述包衣，但是没有穿入所述片芯，从而把使用环境和所述片芯连通起来。

片芯可以通过压制合适的成分而形成压实的包含该剂型的核(也称“片芯”)的物块而制备。可以利用常规的片剂赋形剂和制剂压片法制备。片芯典型地含有活性成分或者药物和赋形剂，这些赋形剂可以提供满意的加工和压制特性，上述赋形剂，例如为稀释剂、粘合剂和润滑剂。可以形成本装置的片芯一部分的其他的赋形剂包括崩解剂、调味剂、着色剂、释放调节剂和/或增溶剂如表面活性剂、 $\text{pH}$  调节剂和复合载体(complexation vehicles)。

优选的用于片芯的材料包括可蚀性的聚甲基丙烯酸甲酯树脂，例

如 Eudragit™ 系列, 如 Eudragit™ L30D, 蔗糖, 例如乳糖和麦芽糖, 纤维素酯, 例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和羟丙基纤维素。适合地, 片芯主要含有羟丙基甲基纤维素、乳糖。更适合地, 片芯主要含有羟丙基甲基纤维素、乳糖、二氧化硅胶体和硬脂酸镁。

典型地, 在压成固态片芯之前, 充分地混合活性成分和赋形剂。可以通过湿法制粒、干法制粒或者直接压片法制成装置的片芯。可以按照任何期望的预选形状, 比如双凸的、半球形、近半球形、圆形、椭圆形、普通椭圆体的、长方形、普通圆柱形或多面体, 例如, 三棱柱形, 而制造片芯。在 US5004614 描述的方法中解释了术语“近半球形”。合适地, 把片芯制成双凸的, 例如具有两个半球形的相对的表面。另外, 片芯可以被制成多层(例如, 二或三层)的形式。

在片芯中的具药理学活性的弱碱或者其药用盐或溶剂化物的数量是根据常规药理学上的考虑而确定的, 例如具药理学活性的弱碱或者药用盐和溶剂化物的已知剂量。并该数量不受本发明方法的限制。

特别地, 当根据本发明使用化合物 A 或其药用盐或溶剂化物时, 适合的剂量为 2-12mg。因此, 适合的剂型含有 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 或 12mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

特别的剂型含有 2-4mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

特别的剂型含有 4-8mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

特别的剂型含有 8-12mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

一种剂型含有 2mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

优选的剂型含有 4mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

优选的剂型含有 8mg 的化合物 A 或其药用盐或溶剂化物。

可以通过任何药理学上可接受的包衣方法, 在片芯表面覆盖一层合适的具有 pH 依赖性可蚀性的材料。方法包括: 在 US5004614 中公开的包衣方法和膜包衣、糖包衣、喷涂包衣、浸渍包衣、压制包衣、静电包衣。典型的方法包括: 利用一台旋转锅包衣机或者一台流化床包衣机, 把包衣喷涂在片芯上, 直到获得满意的包衣厚度。适合地, 包衣使片剂表面增加约  $4-8\text{mg}/\text{cm}^2$  或  $5-7\text{mg}/\text{cm}^2$  的干聚合物。典型地, 这样会导致增加 3-10% 或 5-10% 的重量(相对于片芯)。适合地, 这

种包衣具有 0.05-0.5mm 的厚度。

在本发明中，适合作为具有 pH 依赖性可蚀性的包衣材料的物质及其混合物，包括：各种聚甲基丙烯酸酯聚合物、共处理的聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(polyvinylacetate phthalate)、乙酸偏苯三酸酯纤维素(cellulose acetate trimellitate)、醋酸邻苯二甲酸酯纤维素(cellulose acetate phthalate)、虫胶、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯聚合物(hydroxypropylmethylcellulose phthalate polymers)，及其共聚物。

适当地选择包衣材料，从而在胃酸中，即在 pH 1.5-2，包衣是不可溶的，在小肠中，即在大约 pH 5.5，或者在大肠中，即在大约 pH 7，包衣是可溶的或可蚀性的。为了达到上述目的，典型地包衣的材料在 pH 4.5 或者 4.5 以上是可蚀性的。

适合地，包衣材料选自：

乙酸偏苯三酸酯纤维素(CAT)，在 pH 4.8 时溶解，

聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯，在 pH 5.0 时溶解，

羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 50，在 pH 5.2 时溶解，

羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 55，在 pH 5.4 时溶解，

Acryl-eze<sup>TM</sup>，在 pH 5.5 时溶解，

Aquateric<sup>TM</sup>，在 pH 5.8 时溶解，

醋酸邻苯二甲酸酯纤维素，在 pH 6.0 时溶解，

Eudragit<sup>TM</sup>L30D，在 pH 5.5 时溶解，

Eudragit<sup>TM</sup>L，在 pH 6.0 时溶解，

Eudragit<sup>TM</sup>S，在 pH 6.8 时溶解，

虫胶，在 pH 7.2 时溶解。

根据需要，可以通过添加增塑剂或抗粘剂改良可蚀性的包衣。对此合适的化合物包括蜡制材料如甘油酯，例如甘油单硬脂酸酯。

根据片剂的总尺寸和所需的释放速率，在包衣上形成的孔，当是圆形时，其典型尺寸是直径为 0.5mm-8mm，比如直径为 1，2，4 或 4 mm。孔可以具有任何合适的几何形状，但圆形，例如基本的环形或者椭圆形，通常是优选的。还可以形成更精美的形状，比如文字符号或者图形，条件是使得单个剂型中的释放速率是均匀的。典型的非

圆形孔的尺寸在面积上等于上述圆形孔的尺寸，为约 0.19-约 50.3 mm<sup>2</sup>。

为了本发明的需要，术语“孔”与空穴、口、孔口、通道、出口等同义。

可以通过在 US5004614 中公开的方法形成孔。典型地，可以通过钻孔形成孔，例如，使用机械钻头或激光束，或者通过能除去切断面冲孔来形成孔。在形成孔的过程中会由于疏忽除去一部分暴露的片芯。还可以有目的地在孔的下面形成一个空穴而作为释放速率的控制装置，该空穴比平面时暴露更大的片芯的初始表面面积。合适地，当装置被放入理想的使用环境时，孔延伸穿过整个可溶性包衣，从而使片芯直接暴露于环境流体中。

还可以通过形成含有成孔试剂的包衣，在施用剂型时形成原位 (in situ) 的孔，上述成孔试剂，例如为在胃中溶解在包衣上形成孔的材料。因此，本发明还提供一种口服剂型，含有：

(i) 一个可溶性片芯，含有具药理学活性的弱碱或者其药理学上可接受的盐或溶剂化物；

(ii) 在上述片芯周围的可蚀性包衣，包衣含有用于形成一个或几个孔的成孔试剂，成孔试剂在 pH 1-3 是可蚀性的，这些孔延伸并基本上完全穿过上述包衣，但是没有穿入所述片芯，把使用环境和所述片芯连通起来；

其特征在于：通过所述孔，并利用上述可蚀性片芯的腐蚀，以及通过在预定的 pH 条件下所述可蚀性包衣的腐蚀，从而释放具有药物活性的弱碱或其药理学上可接受的盐或溶剂化物。

在 US5004614 中，孔优选包括片剂总表面积的约 10-60%，例如，双凸形片剂的上表面和下表面。在本发明中，孔可以包括总表面积的 0.25-70%，比如 10-70%。

或者，根据孔面积相对于包衣片剂整个表面面积来表征孔的速率控制效果可能是很有用的。此外，特别是当通过孔的边缘钻蚀作用 (undercutting) 而使片芯腐蚀时，速率控制效果可能与孔的总的周长有关。

发明人还意料之外地发现：两个孔，例如，在双凸形片剂的每个主要表面上的孔，以稍大于同样总面积的单个孔的速率而释放片芯中的活性成分。然而，两个孔的释放速率的可变性小于相应单孔的释放速率的可变性。因此，在本发明的优选实施方式中，在片芯的包衣上形成两个或两个以上的通向片芯的孔。更优选向包围在片芯周围的可蚀性包衣上形成两个或者两个以上的孔，这些孔延伸并基本上完全穿过上述包衣，但是没有穿入所述片芯，从而把使用环境和所述片芯连通起来。

在形成一个以上孔的情况下，孔可以位于口服剂型的相同表面，或者位于不同表面。适合地，口服剂型具有双孔，孔位于每个相对的表面上。适合地，口服剂型为具有两个相对的主要表面的片剂，每个表面具有一个穿过包衣的孔。

作为对片芯材料的保护，为了防止服药前通过孔而产生的污染，期望在形成孔之后，向片芯或者向已形成孔的剂型提供一层常规封闭层。对于可蚀性包衣，这种封闭层可以是包衣底层(sub-coat)或者包衣外层(over-coat)。

通过调整上述变量和暴露的片芯的表面面积，可以使在不同环境条件下的释放速率得到调节，从而在不同身体环境下获得相当的释放速率，因此向病人提供的更恒定的剂量。

优选对本发明口服剂型的溶出速率进行调整，例如，通过对可蚀性包衣的常规调节和孔的尺寸调整，从而，在给药时剂型经过不同的pH环境下，释放速率基本相同。可以通过在具有适当的pH值的溶液中的体外测试，对溶解速率进行测定。例如，当比较胃中和肠中的溶出度时，首先在pH 1.5进行测试，2小时或4小时后，转移至pH 6.8，上述时间是指：分别在禁食和进食条件下，剂型排入假想病人的肠中之前而停留在胃中的假定时间。

本发明进一步提供治疗和/或预防人类或者非人类的哺乳动物疾病的方法，所述疾病能通过药学上可接受的弱碱治疗。该方法包括：给需要该治疗的人类或者非人类的哺乳动物服用本发明的口服剂型，该剂型含有药学上可接受的弱碱或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

在优选的实施方案中，本发明提供一种治疗和/或预防糖尿病以及由糖尿病和其并发症引起的病症的方法，该方法包括：给需要该治疗的人类或者非人类的哺乳动物服用本发明的口服剂型，该剂型含有化合物 A 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

作为在本文中使用的术语“药学上可接受的”，包括用于人类和兽用的化合物、组合物和成份。例如，术语“药学上可接受的盐”包括兽医领域可接受的盐。特别地，适合的化合物 A 的药学上可接受的盐类型包括在欧洲专利 EP0306228 和国际专利申请 WO94/05659 中描述的类型。

适合的药学上可接受的溶剂化物包括水合物。

在上述治疗中，没有显示出不利的毒理学效果。

所有在本说明书中引用的出版物，包括但并不限于专利和专利申请书，在此一并归入说明书作为参考，可以认为每个出版物是明确地、单独地被一并归入说明书，并在此作为参考，而且可以认为每个出版物是被完整地阐述的。

在下面的实施例中，通过常规的方法形成片芯，即，混合活性成分和赋形剂，再经过压制而形成片芯。这些实施例是为了例证本发明，而不是对本发明的限制，化合物 A 只是被用作适用于本发明的弱碱的一个例子。

### 实施例 1

按照如下配制，形成片芯：

|               | % w/w |
|---------------|-------|
| 化合物 A(马来酸盐形式) | 7.1   |
| HPMC          | 30.0  |
| 乳糖            | 60.9  |
| 胶体二氧化硅        | 0.5   |
| 硬脂酸镁          | 1.5   |

通过压制，制成 150mg、7mm 的标准凹形片剂。

在片芯上用聚甲基丙烯酸酯树脂包衣，直到片剂的总重量达到

160mg, 上述聚甲基丙烯酸酯树脂在 pH 5.5 的条件下是可溶的。

为了暴露片芯的表面, 在包衣的片芯的两个主要表面上, 分别钻一个穿通包衣的直径 3.0mm 的孔。

## 实施例 2

按照如下配制, 形成片芯:

|             | % w/w |
|-------------|-------|
| 化合物 A(马来酸盐) | 7.1   |
| HPMC        | 20.0  |
| 乳糖          | 70.9  |
| 胶体二氧化硅      | 0.5   |
| 硬脂酸镁        | 1.5   |

通过压制, 制成 150mg、7mm 的标准的凹形片剂。

在片芯上用聚甲基丙烯酸酯树脂包衣, 直到片剂的总重量达到 160mg, 上述聚甲基丙烯酸酯树脂在 pH 5.5 的条件下是可溶的。

为了暴露片芯的表面, 在包衣的片芯的两个主要表面上, 分别钻一个穿通包衣的直径 3.5 mm 的孔。

由于较大的孔和较低的 HPMC 含量, 在 pH 1.5 和 pH 6.8 的环境中, 实施例 2 的剂型显示出较快的化合物 A 释放率。

## 溶出试验

图 1 表示实施例 1 和 2 的制剂的溶出速率, 起初是处于 pH 1.5, 4 小时后, 转移至 pH 6.8, 上述时间是指: 剂型排入肠中之前而停留在进食的胃中的假定时间。用于溶出试验的介质起初是氯化钠和盐酸水溶液, pH 为 1.5, 模拟在胃的环境中的 pH 值。4 小时后, 为了模拟在肠中的 pH 值, 加入含水十二烷基硫酸钠、乙酸钠和三羟甲基甲胺的含水溶液, 滴定至 pH 为 6.8。图 1 表明: 通过一层可蚀性包衣, 对于实施例 2 的制剂, 大约 8 小时后, 释放基本完全, 即, 超过 90 % 的释放, 而对于实施例 1 的制剂, 大约 12 小时后, 释放基本完全。对于这两种制剂, 在上述时间内, 在两种 pH 值条件下的释放速率基

本相等。

在相同的溶液中，2 小时后转移至模拟禁食条件下的胃排空环境中，进行同样的试验，得到类似的结果。

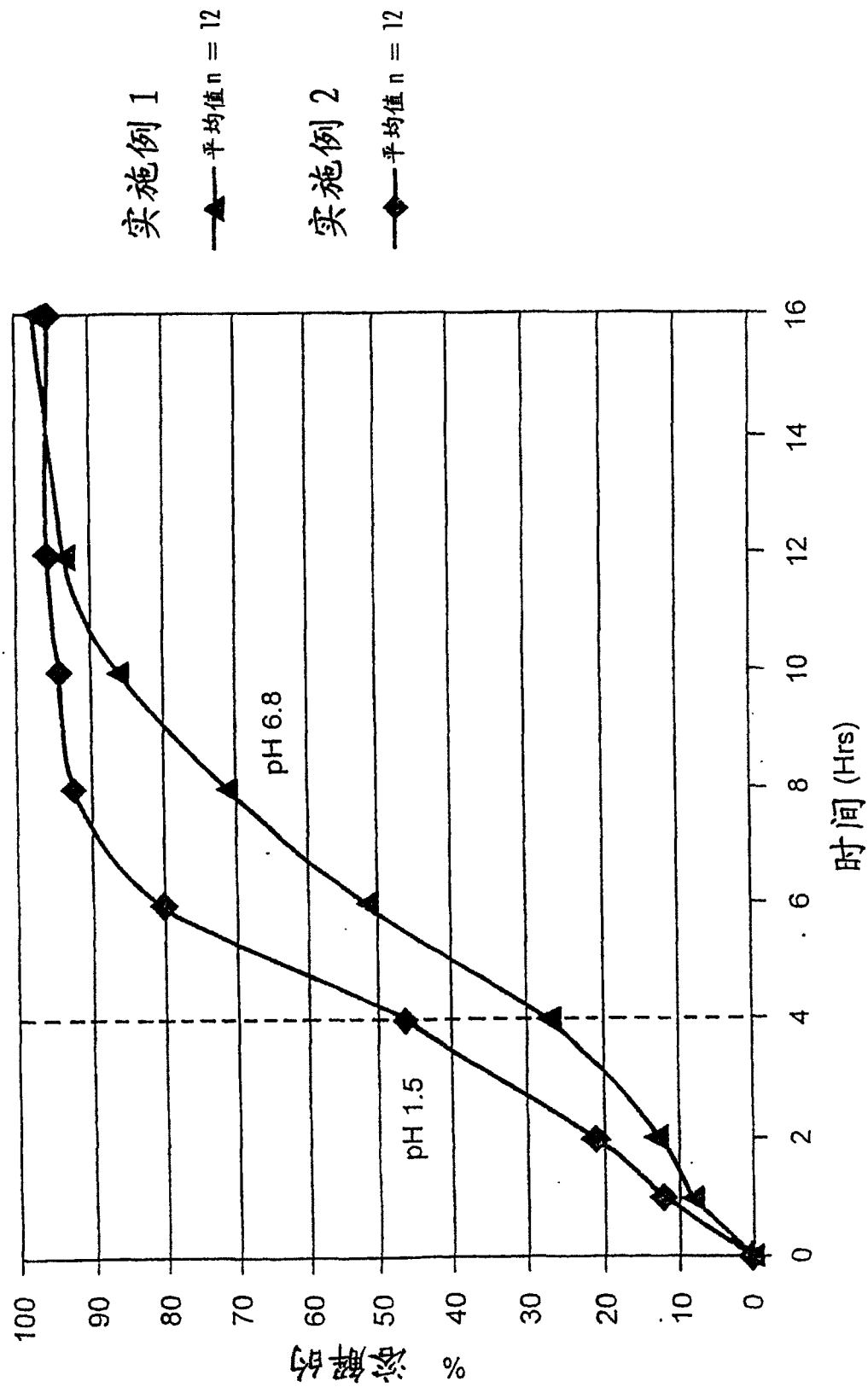


图1