

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680030494.1

[51] Int. Cl.

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月13日

[11] 公开号 CN 101242856A

[22] 申请日 2006.9.11

[21] 申请号 200680030494.1

[30] 优先权

[32] 2005.9.9 [33] US [31] 60/715,162

[86] 国际申请 PCT/CA2006/001483 2006.9.11

[87] 国际公布 WO2007/048219 英 2007.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.21

[71] 申请人 莱博法姆公司

地址 加拿大魁北克

共同申请人 莱博法姆欧洲有限公司

莱博法姆(巴巴多斯)有限公司

[72] 发明人 索尼娅·热尔韦 戴蒙·史密斯
波利娜·孔塔曼 拉奇德·乌泽奥劳
米灵·马

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
代理人 徐雁漪

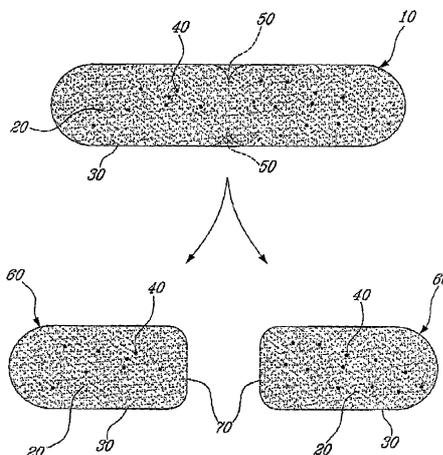
权利要求书4页 说明书22页 附图4页

[54] 发明名称

持续药物释放的组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种用于输送一种或多种药物活性剂的持续释放制剂。该制剂包括交联的高直链淀粉和至少一种药物活性剂，且能被任选地再分成更小的剂型，该更小的剂型与衍生该更小剂型的制剂具有基本上相同的释放特性。该制剂可以提供持续释放直到至少24小时，由于其可分割性，其容许活性剂的接受者或给药以该活性剂的人调整该试剂的剂量。



1. 一种固体的、单片持续释放的药物组合物，所述组合物包括：
 - a. 具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中，该基质包括交联的高直链淀粉；和
 - b. 至少一种布置于该基质内的有效量的药物活性剂，
其中，所述组合物的硬度大于约 100N。
2. 根据权利要求 1 的组合物，其中，所述硬度在约 100N 至约 350N 范围内。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中，当该组合物给药至哺乳动物时，首次给药后从至少约 1 小时到至少约 24 小时达到该活性剂的有效血浆浓度。
4. 根据权利要求 1-3 中任意一项所述的组合物，其中，该溶剂可及表面定义一刻痕，其允许所述组合物沿着该刻痕断裂，产生至少两个各自具有新的溶剂可及表面的子单元。
5. 根据权利要求 4 所述的组合物，其中，至少一个子单元的活性剂释放动力学与衍生该子单元的完整组合物基本上相同。
6. 根据权利要求 4 或 5 所述的组合物，其中，该至少一个子单元与衍生该子单元的组合物溶解曲线具有至少 50% 的相似系数。
7. 根据权利要求 6 所述的组合物，其中该相似系数至少为 55%。
8. 一种固体的持续释放的药物组合物，包括：
 - a. 具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中，该基质包括交联的高直链淀粉；和
 - b. 布置于该基质内的有效量的药物活性剂，
其中，当所述组合物破裂，产生新的溶剂可及表面时，所述组合物呈现基本上相同的释放动力学。
9. 一种固体的持续释放的药物组合物，包括：
 - a. 包括交联的高直链淀粉的持续释放基质；和
 - b. 布置于该基质内的有效量的药物活性剂，
其中，所述组合物可以被分成至少两个子单元，各子单元释放活性剂

的释放曲线基本上与衍生该子单元的所述组合物相同。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的组合物，其中所述组合物的硬度大于约 100N。

11. 根据权利要求 10 所述的组合物，其中所述组合物的硬度在约 100N 至约 180N 范围内。

12. 根据权利要求 8-11 中任意一项所述的组合物，其中所述组合物是单片的。

13. 根据权利要求 9-12 任意一项所述的组合物，其中，至少一个子单元和衍生该子单元的所述组合物的溶解曲线具有至少为 50%的相似系数。

14. 根据权利要求 13 所述的组合物，其中该相似系数至少为 55%。

15. 根据权利要求 4-8 中任意一项所述的组合物，其中，所述新的溶剂可及表面能在接触溶剂时形成阻挡层。

16. 根据权利要求 4-8 所述的组合物，其中，该子单元和衍生该子单元的完整组合物是生物等价的。

17. 一种持续释放的固体剂型，其包括交联的高直链淀粉和至少一种布置于该淀粉内的药物活性剂，其中该固体剂型可以再分成子单元中，各子单元具有和完整固体剂型基本上相同的持续释放特性。

18. 根据权利要求 17 所述的持续释放的固体剂型，其中，各子单元持续释放该活性剂至少约 12 小时。

19. 根据权利要求 18 所述的持续释放的固体剂型，其中，各子单元持续释放该活性剂至少约 18 小时。

20. 根据权利要求 18 所述的持续释放的固体剂型，其中，各子单元持续释放该活性剂至少约 24 小时。

21. 根据权利要求 17-20 任意一项所述的持续释放固体剂型，其中，该固体剂型的硬度大于约 100N。

22. 根据权利要求 17-21 任意一项的持续释放的固体剂型，其中各子单元与完整固体剂型是生物等价的。

23. 根据权利要求 1-22 中任意一项所述的组合物，其包括约 15%至约 60wt%的活性成分，和约 15%至约 85wt%的淀粉。

24. 根据权利要求 23 所述的组合物，其包括约 20%至约 50wt%的活性

成分，和约 20%至约 50wt%的淀粉。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物，其包括约 35%至约 50wt%的活性成分，和约 20%至约 50wt%的淀粉。

26. 根据权利要求 1-25 中任意一项所述的组合物，其中该淀粉与三氯化磷交联。

27. 根据权利要求 1-26 中任意一项所述的组合物，其中该淀粉包括羟丙基侧链。

28. 根据权利要求 1-27 中任意一项所述的组合物，其中该活性剂选自抗抑郁剂或止痛剂组成的组。

29. 根据权利要求 28 所述的组合物，其中该抗抑郁剂是曲唑酮。

30. 根据权利要求 28 所述的组合物，其中该止痛剂是曲马朵、对乙酰氨基酚或其组合。

31. 根据权利要求 1-30 中任意一项所述的组合物，其还包括药物添加剂。

32. 根据权利要求 31 所述的组合物，其中该药物添加剂选自粘合剂、增溶剂、酸化剂、造孔剂、润滑剂和助流剂组成的组。

33. 根据权利要求 32 所述的组合物，其中该粘合剂是羟丙基甲基纤维素。

34. 根据权利要求 32 所述的组合物，其中该润滑剂是硬脂酰富马酸钠。

35. 根据权利要求 32 所述的组合物，其中该助流剂是胶体二氧化硅。

36. 根据权利要求 1-35 中任意一项所述的组合物，其中所述组合物为片剂形式。

37. 根据权利要求 36 所述的组合物，其中该片剂具有刻痕。

38. 根据权利要求 1-35 中任意一项所述的组合物，其中所述组合物为囊片形式。

39. 根据权利要求 38 所述的组合物，其中该囊片具有刻痕。

40. 根据权利要求 37 或 39 所述的组合物，其中，当所述组合物沿着该刻痕断裂时，产生新的溶剂可及表面。

41. 制备权利要求 1-40 中任意一项所述的组合物的方法。

42. 一种治疗哺乳动物的方法，该方法包括将权利要求 1-40 中任意一项所述的组合物给药至哺乳动物。

持续药物释放的组合物

技术领域

本发明主要涉及一种持续释放的药物组合物，更特别地涉及一种持续释放的药物组合物，当其再分为更小的剂型时，该更小的剂型呈现和衍生该更小剂型的药物组合物基本上相同的释放曲线。

背景技术

通常，用于递送药物活性剂或药物的口服剂型在通过胃肠道期间释放该试剂。该活性剂递送到的胃肠道部分部分依赖于所涉及的递送系统的类型。某些递送系统快速释放活性物质，例如，导致血液中的药物浓度快速上升至最高，然后由于该药物从身体清除，浓度快速下降。如果该药物浓度迅速升高和/或下降，其可在该药物治疗有效期间产生一狭窄的时间窗。从而，持续的治疗效果需要多次、连续给药该药物剂量。另外，如果药物至躯体的释放不受这种方式的控制，与该药物有关的不良作用不能控制，该药物不能有效地递送至需要治疗的位点。

已经使用了各种用于控制药物释放的组合物和剂型，以由一种组合物提供活性剂的持续释放和持续的效果。例如，一种已知的控制药物释放的方法是为固体片芯包上包衣。例如，聚合物包衣可以在该片芯的表面产生一种速度控制膜。治疗剂的释放速度可以由包括该包衣的厚度、试剂通过该包衣的扩散性、以及该包衣的生物降解速度等因素而改变。如果在给药期间或给药后，该包衣剂型破碎，或损坏，该包衣将不再提供有效的速度控制膜，这导致药物从该片芯迅速释放。

对于急性或者慢性病，药物给药方式在患者与患者之间可以有差异。对于给定剂量的药物，不同的患者可以具有不同的治疗反应。此外，医师有时候以小于药物的建议剂量开始，随着时间向上调定剂量，以使患者的相关不良反应的频率和严重程度最小化，所述不良反应与该药物的最佳血液浓度有关。作为选择，对于某些患者和/或药物疗法，医师以药物的高剂

量或者负荷剂量开始，以实现最大的和迅速的治疗效益，然后减少给药剂量以保持效果。这种给药方式需要精确控制给药剂量，与合理配方一起，例如其可以采用可细分成子单元的单一片剂而完成，每个子单元具有更小的药物剂量，其中每一子单元以和衍生该子单元的片剂相同的方式递送该药物。

因此，需要有一种药物活性剂的制剂，当其被分开或破碎为更小的剂型时可达到与原始制剂基本上相同的持续释放曲线，其可方便地容许修改给药方式。

发明内容

本发明提供固体的持续释放药物的剂型，其可以再分为更小的剂型。该更小的剂型提供的药物释放动力学与产生该更小剂型的固体剂型基本上相同。本发明提供的制剂容许接受者、治疗医师、或给药该药物的人方便地产生更小的剂型，该更小的剂型可用于更准确和精密地递送适当量的药物至接受者。

在一个方面，本发明提供一种固体单片的持续释放药物组合物，包括：(a)具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中，该基质包括交联的高直链淀粉；和(b)至少一种布置于该基质内的有效量的药物活性剂。所述组合物的硬度大于约 100N，例如，在约 100N 至约 350N 范围内。

当这种组合物给药至哺乳动物时，例如，给药至人类时，首次给药后从至少约 1 小时到至少 24 小时达到该活性剂的有效血浆浓度，例如治疗有效的血浆浓度。所述组合物包括溶剂可及表面，所述表面任选地定义有刻痕或多条刻痕，其容许所述组合物沿着该刻痕被分开，产生至少两个各自具有新的溶剂可及表面的子单元。至少一个得到的子单元与产生该子单元的完整组合物的活性剂释放动力学基本上相同。此外，至少一个子单元和衍生该子单元的所述组合物的溶解曲线的相似系数至少为 50%、至少为 55%、至少为 60%、至少为 65%、至少为 70%、至少为 75%和至少为 80%。

在另一个方面，本发明提供一种固体的持续释放药物组合物，包括：(a)具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中该基质包括交联的高直链淀粉；和(b)布置于该基质内的有效量的药物活性剂。(i)当所述组合物沿着刻

痕破裂或再分，以产生新的溶剂可及表面时，所述组合物显示基本上相同的释放动力学；和/或(ii)所述组合物可以被分成至少两个子单元，各子单元以基本上和衍生该子单元的所述组合物相同的释放曲线释放该活性剂。

所述组合物的硬度大于约 100N，例如，硬度在约 100N 至约 350N 范围内。这种组合物本质上可以是单片的。当暴露于水性溶剂时，通过分开或破裂原始剂型而产生的新的溶剂可及表面可以形成具有类似膜特性的阻挡层，和原始完整制剂的原始溶剂可及表面类似。

至少一个子单元和衍生该子单元的所述组合物的溶解曲线的相似系数至少为 50%、至少为 55%、至少为 60%、至少为 65%、至少为 70%、至少为 75%、和至少为 80%。该子单元和衍生该子单元的完整组合物可以被设计成生物等价的，且各子单元可以持续释放该活性剂至少约 12 小时、约 18 小时、或者至少 24 小时。

本发明所描述的组合物包括约 15%至约 60wt%的活性成分和约 15%至约 85wt%的控制释放赋形剂，其定义该持续释放基质，约 20%至约 50wt%的活性成分和约 20%至约 50wt%的控制释放赋形剂，和约 35%至约 50wt%的活性成分和约 20%至约 50wt%的控制释放赋形剂。

预期有大量不同的控制释放赋形剂可以用于实施本发明。该控制释放赋形剂包括交联的高直链淀粉。在某些实施方式中，该交联的高直链淀粉与三氯化磷交联和/或包括羟丙基侧链。在某些其它的实施方式中，该交联的高直链淀粉包括约 65%至约 75wt%的直链淀粉，并和三氯化磷交联。优选的用于实施本发明的交联的高直链淀粉名为 CONTRAMID®交联的高直链淀粉，其可从 Labopharm 公司，Laval, Canada 买到。

预期有大量不同的药物活性剂可以引入本发明的所述组合物和剂型。例如，这种活性剂可以包括抗抑郁剂，例如曲唑酮，和止痛剂，例如曲马朵和对乙酰氨基酚或它们的组合。预期可以将一种、两种、三种或更多的活性剂引入本发明中所描述的制剂。

另外，该持续释放药物组合物任选地包括一种或多种药物添加剂。示范性的药物添加剂包括粘合剂(例如，羟丙基甲基纤维素)、增溶剂(例如，聚乙烯吡咯烷酮或氯化十六烷基吡啶)、酸化剂(例如，褐藻酸)、造孔剂(例如，蔗糖)、润滑剂(例如，硬脂酰富马酸钠)、和助流剂(例如，胶体二氧化

硅)。

该持续释放药物组合物可以配制成各种形状和形式，例如适于口服的片剂和囊片。在一个实施方式中，本发明提供一种囊片。这种片剂和囊片可以在一侧或双侧添加刻痕，和/或具有多个刻痕。

还提供本发明所述制剂的制造方法，以及这种制剂的使用方法。

附图说明

本发明通过附图示意，但是不限制于附图，其中

图 1 是本发明的一种示范性制剂的示意图；

图 2 是曲线图，示意了曲唑酮的完整片剂(▲)与示范性的 300mg 二等分片剂(o)的体外溶解曲线对比；

图 3 是曲线图，示意了具有该片剂杯深的 23%的二等分深刻痕的含 300mg 曲唑酮的示范性制剂的完整片剂(●)与衍生自完整片剂的具有相同刻痕的再分片剂(o)的体外溶解曲线；

图 4 是曲线图，示意了具有该片剂杯深的 95%的二等分深刻痕的含 300mg 曲唑酮的示范性制剂的完整片剂(●)与衍生自完整片剂的具有相同刻痕的再分片剂(o)的体外溶解曲线；

图 5 是曲线图，示意了对示范性的片剂制剂的质量均匀性的测试，所述示范性的片剂制剂含 150mg 曲唑酮，其中需要硬度为 111N 以实现美国药典需要的相对标准偏差(RSD)小于 6%；和

图 6 是曲线图，示意了曲唑酮的完整片剂(▲)与示范性的 150mg 二等分片剂(o)的体外溶解曲线对比；

图 7 是曲线图，示意了曲马朵的完整片剂(▲)与示范性的 300mg 二等分片剂(o)的体外溶解曲线对比。

本发明的详细说明

本发明部分地基于有可能配制持续释放组合物的发现，其被再分时，例如，破裂或分成为子单元或更小的剂型，至少一个获得的子单元或更小的剂型具有与衍生该子单元的原始完整组合物基本上相同的药物释放曲线。这种持续释放组合物不论为再分的还是完整的，可以在直至约 12 小时、直至约 18 小时、或直至约 24 小时、或更长的时间期间内提供受控的

活性剂释放速率。给药这种持续释放组合物后，例如，患者的药物血浆浓度可以在直至 12 小时、直至 18 小时、和 24 小时得到控制。此发现是令人惊讶的，因为如果再分(破裂或分成为子单元)，持续或控制释放组合物会失去其持续释放特性，即，该子单元以迅速和无控制的方式递送该活性剂。

因此，在一个方面，本发明提供一种固体的单片持续释放药物组合物，包括：(a)具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中，该基质包括交联的高直链淀粉；和(b)至少一种布置于该基质内的有效量的药物活性剂。所述组合物的硬度大于约 100N，例如，在约 100N 至约 350N 范围内。

在此应用时，术语“有效量”可以包括治疗有效量和适于滴定法方式的量，例如，需要给药至个体，以实现最大治疗效果与最小副作用的多个片剂或再分片剂。

术语“治疗效果”是本领域公认的，指在动物体内，特别是哺乳动物体内，更特别是人类体内由药理活性物质引起的一种局部或全身效应。该术语从而表示任何在动物或人类体内为了诊断、治愈、缓和、治疗或预防疾病或提高所需的身体或心理发展和/或状态而使用的物质。短语“治疗有效量”表示适用于任何治疗的在合理的效益/风险比率下产生某些所需的局部或全身效应的物质。这种物质的治疗有效量视受试者和被治疗的疾病状况、受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、给药方式等而改变，其可由本领域普通技术人员容易地决定。例如，本发明的某些组合物可以足量给药，以产生应用于这种治疗的在合理的效益/风险比率下的量。

在另一个方面，本发明提供一种固体的持续释放药物组合物，包括：(a)具有溶剂可及表面的持续释放基质，其中该基质包括交联的高直链淀粉；和(b)布置于该基质内的有效量的药物活性剂。(i)当所述组合物通过破碎或裂开再分，以产生新的溶剂可及表面时，所述组合物显示基本上相同的释放动力学；和/或(ii)所述组合物可以被分成至少两个子单元，各子单元以基本上和衍生该子单元的的所述组合物相同的释放曲线释放该活性剂。

这些制剂可以是实质上为单片的。本发明所使用的术语“单片”理解为基本上以均匀方式释放活性剂的组合物，所述组合物的溶解或崩解基本上

是均匀的，而不是分层的。

上述组合物的硬度大于约 100N。通常，所述组合物的硬度在约 110N 至约 350N 范围内。因此，所述组合物的硬度任选地可以为 110N、120N、140N 或更高。优选的硬度范围为约 100N 至约 180N，或 110N 至约 140N，或约 140N 至约 180N。例如，该硬度可以视该片剂的尺寸而改变，例如较小的片剂的硬度可以是约 100N 至约 140N；较大的片剂的硬度可以是约 220N 至 260N。本发明所使用的术语“硬度”用于描述由常规药物硬度测试设备测量的直径断裂强度。优选地，这种压片在单一的工艺中实施。

所述持续释放基质包括控制释放赋形剂。所述组合物包括约 15%至约 60wt%的药物活性剂，和约 15%至约 85wt%的控制释放赋形剂。当口服给药至哺乳动物，例如人时，该控制释放赋形剂容许该药物活性剂实现和/或保持有效的和/或受控制的血浆浓度，例如，首次给药后直至约 24 小时的有效血浆浓度。这种释放动力学基本上与完整组合物相同，所述完整组合物例如，破裂、分开或再分为子单元的片剂。

如图 1 所示，示范性的固体持续释放组合物 10 包括(i)具有内部或片芯 20 和溶剂可及表面 30 的持续释放基质，和(ii)布置于其中的药物活性剂 40。该持续释放基质包括控制释放赋形剂，例如交联的高直链淀粉。当所述组合物(例如为固体剂型)被断裂或分开以产生子单元 60 时，各子单元包括一部分原始的溶剂可及表面 30 和新暴露的溶剂可及表面 70。不希望束缚于理论，该控制释放赋形剂(例如为交联的高直链淀粉)可以形成膜，例如半渗透膜，或阻挡层，例如，该膜阻挡层可以覆盖或在该溶剂可及表面(30 和 70)之上，或构成该溶剂可及表面(30 和 70)的一部分。这种阻挡层可以有助于再分的或完整剂型中该活性剂的基本上稳定的释放动力学。

所述完整的固体持续释放组合物 10 任选地包括一个或多个刻痕 50，其以虚线显示于图 1 中。该刻痕用于引导该完整片剂的再分。尽管图 1 显示了一种具有两个相邻刻痕的片剂，可以预期该片剂可以包含更多的刻痕，如果需要超过两个的子单元。

因此，本发明提供一种持续释放固体剂型，其包括交联的高直链淀粉和药物活性剂，其中该固体剂型可以分成为子单元，各子单元具有与完整的或者未破损的固体制剂基本上相同的持续释放特性。剂型可以二等分，

例如，分为基本上相等的两片，或可以分为其它分数的片段，例如，三片或四片。剂型也可以被分成不相等的段，例如，三分之一/三分之二。

本发明描述的完整的以及分离的持续释放制剂的体外溶解曲线可以用拟合因子或其它数学比较方法进行比较。这种拟合因子是本领域的普通技术人员已知的，用于推算不同剂型的生物等价性。拟合因子 f_1 表示两曲线之间的相对误差，或者换言之，所有测得的点的平均相对差。拟合因子 f_1 有时候称为差异因子。对于生物等价性，每个取样点的平均相对差应该在约 0 至约 15% 之间。在一些实施方式中，完整剂型和该完整剂型的子单元的组合物和/或制剂的相似系数可以小于约 15%、小于约 10%、或者小于约 7%。拟合因子 f_2 是两曲线之间的直角差异的均值的对数转换。拟合因子 f_2 有时候称为相似因子。对于生物等价性，该相似因子应该在约 50% 和约 100% 之间，例如，在子单元形式和完整剂型之间。在一些实施方式中，在完整剂型和来源于该完整剂型的子单元之间的组合物和/或制剂的相似系数可以为至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、和至少 80%。

本发明所述的制剂可以使活性成分的血浆浓度升高，所述血浆浓度其后在至少 10 小时、至少 12 小时、至少 24 小时或更长时间内相对并基本上保持稳定，不管该剂型是否分成为子单元或是以完整形式。在 1 小时到 24 小时的血浆浓度可以保持为平均血浆浓度的约 45%，更优选为平均血浆浓度约的 30%，更优选为平均血浆浓度的约 15%。在某些制剂中，经过活性剂的初始迅速释放，在摄取一小时内，该活性剂在体内以近似零级动力学释放，持续至少约 24 小时，导致稳定水平的血浆浓度。

在特定的持续释放制剂中的剂量可以在相当程度上取决于患者的需要，和治疗医师的特定需要而改变。例如，本发明的任何组合物的剂量将取决于患者的症状、年龄和体重、将被治疗或预防的疾病的性质和严重程度、给药途径、和本发明组合物的剂型而改变。本发明的组合物的剂量可以由本领域技术人员已知的技术而容易地确定，或者依本发明的教导而确定。在给定患者中获得最有效的治疗的任何特定受试者的组合物给药的精确的时间和量将依赖于目标组合物的活性、药物代谢动力学和生物利用度、患者的生理条件(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、全身状况、对药

物的给定剂量和类型的反应度)、给药途径,等等。本发明中可用于优化该治疗的方针为,例如,确定优化的给药时间和/或给药量,其只需要常规的山监控受试者并调节剂量和/或时间组成的试验方法。

通过将本发明所公开的该剂型破裂为具有基本上类似的持续释放曲线的基本上类似但更小的剂量,特定的持续剂量可以用该剂型调整。例如,更小的剂量可以用于体重较轻的患者和/或用于儿科用途。作为选择,可以提供更小剂型的剂量,其更易被患者所接受。例如,患者可以将剂量分为易于吞咽的组分,但是仍然保持该剂型的持续释放性质。例如,基于一个剂型的由患者改变剂量的性能也能方便于医师或药剂师。

对于某些患者,典型的推荐剂量可能比需要的更大,其增加了副作用的概率。例如,患者服用曲马朵,报道的不良反应包括眩晕、恶心和便秘。对于曲唑酮,报道的副作用包括眩晕、口干、神经紧张和疲劳。患者服用 β 组氨酸报道有胃失常、恶心和头痛。

用于减少副作用的一个方法是剂量滴定。例如,对于不需要即时反应的患者,可以首次给药推荐剂量的约四分之一至二分之一的剂量,经过一段时间,例如,两至四个星期,可以滴定或增加该剂量直至获得所需效果。对于急性疾病,滴定可以发生于数天,而非几个星期。所公开的剂型可以用于这种剂量滴定方式,例如,对于较小剂量,将完整剂型分成为可单独服用的子部分,然后对于较大的剂量,以较大的子部分或完整剂型服用。例如,剂量滴定通常用于给药止痛剂例如阿片样物质中,以实现缓解疼痛,而保持可接受水平的的不良副作用。

所公开的剂型可以用于这种给药方案,所述方案例如从推荐剂量开始,随后根据患者的需要降低剂量。例如,这种方案可以通过以本发明所公开的完整剂型给药,然后将完整剂型分成子单元而完成,各子单元可单独地小剂量服用。

根据本发明的组合物通常以片剂的形式制备。尽管该片剂可以采用各式各样的本领域技术人员所熟知的形状,优选的形状是囊片。这种囊片可以这样形成,例如,与包括控制释放赋形剂和至少一种活性剂的组合物一起,用本领域已知的压片机中设置的上下冲头而形成。在一些实施方式中,片剂可以包括包衣,例如,含着色剂的惰性包衣。适合的包衣包括,例如,

水性膜包衣聚合物，例如聚乙烯醇、滑石粉、大粒凝胶等等，和它们的混合物。适合的着色剂包括，例如，氧化铁、色淀、天然着色剂及其他本领域的普通技术人员已知的着色剂。优选地，这种包衣不影响剂型的释放动力学，例如当其为完整剂型或再分剂型时的溶解性能。

在一些实施方式中，该剂型，例如片剂可以刻有刻痕。优选地，带刻痕片剂或不带刻痕片剂以高破裂准确性而破裂，从而保证各所得子部分的释放曲线相匹配或成比例。破裂准确性可以测定，例如，通过评价相同片剂的被分离(例如，被二等分)部分的质量均匀性。可以使用美国药典的均匀性试验限度(RSD 低于 6%)根据来自于相对于平均片剂段质量的相对标准偏差(RSD)测定片剂的质量均匀性。图 5 显示了如下文中实施例 2 所述的示范性制剂，对于这种制剂，RSD 低于 6%的质量均匀性所需的片剂硬度为约 110N。

刻痕可以具有不同的深度，例如，从约 0%(例如，没有刻痕)至约 95%的片剂杯深度。各片剂可以有一、二或多个刻痕，和/或在该片剂一侧或两侧具有刻痕。如从下文所示的实施例 1 可见，当片剂为完整时或其沿着刻痕破裂时，该刻痕基本上不影响该片剂的释放曲线。

该制剂可以具有下文实施例所描述的体外曲线。该体外释放曲线可以用美国药典的桨叶方法(如美国药典 XXVI 所述的 II 型装置)于每分钟 150 转， $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，在 pH 为 1.2 的 900mL 盐酸盐/氯化钠溶液(酸性阶段)，一小时后在 pH 为 6.0 的 900mL 磷酸二氢钠缓冲液(缓冲阶段)中测得。在一些实施方式中，制剂的释放动力学可以为，当通过上述方法测试时，实验开始 1 小时后不超过约 30%的活性成分被释放，6 小时后约 35%至 55%的活性成分被释放，12 小时后不超过约 80%的活性成分被释放，和/或 24 小时后不少于 80%的活性成分被释放。

本发明预期的制剂可以达到稳态，例如，在一正态群体中，约第四次给药后的平均值达到稳态。这种制剂在稳态时产生的波峰-波谷比率可以为约 60%至约 100%。

本发明所述的制剂特别适用于药物活性剂和其衍生物的释放。衍生物包括药学上可接受的前药、代谢物、盐和酯，等等。例如，术语“药学上可接受的盐”是本领域公认的，指化合物的相对无毒性的、无机和有机酸

的添加盐，例如，那些包括包含于本发明组合物中的化合物。

术语“药物活性剂”指任何局部或全身作用于受试者体内的生物的、生理的、或药理活性物质化学根。药物活性剂(也称为“药物”)的实例在已知的参考文献书目中，例如 Merck Index, The Physicians Desk Reference, 和 The Pharmacological Basis of Therapeutics 中有描述，它们包括而不仅限于：用于治疗、预防、诊断、治愈或缓和疾病的药物；维生素；矿物质补充元素；影响躯体结构或功能的物质；或前药，其在被放入生理环境后变得具有生物学活性或更具有生物学活性。

本发明预期的组合物和制剂可以包括一种或多种药物活性剂，例如，组合物可以包括两种、三种或更多种不同的药物活性剂。

本发明的药物活性物质可以依据该组合物的目的而广泛地变化。预期有一种或多种不同的药物活性剂包括于本发明所述的制剂中。有用的药物活性剂的非限制实例大类包括以下治疗剂种类：合成代谢剂、抗酸剂、抗哮喘剂、抗胆固醇和抗脂质剂、抗凝血剂、抗惊厥剂、抗痢疾剂、止吐剂、抗感染剂、抗炎剂、抗躁狂剂、止恶心剂、抗肿瘤剂、抗肥胖剂、抗发热和止痛剂、抗痉挛剂、抗血栓形成剂、抗痛风剂、抗心绞痛剂、抗组胺剂、镇咳剂、食欲抑制剂、生物制剂、脑血管扩张剂、冠状动脉扩张剂、减充血剂、利尿剂、诊断剂、红细胞生成剂、祛痰剂、胃肠止痛剂、升血糖剂、安眠药、降血糖剂、离子交换树脂、通泻剂、矿物质补充元素、溶粘蛋白剂、神经肌肉药、周围血管扩张剂、精神病治疗剂、镇静剂、刺激剂、甲状腺和抗甲状腺剂、子宫松弛剂、维生素和前药。

更具体地，可用的药物活性物质的非限制实例包括以下治疗剂种类：止痛剂，例如非甾体抗炎药、阿片激动剂和水杨酸盐；抗组胺剂，例如 H₁ 阻滞剂和 H₂ 阻滞剂；抗感染剂，例如驱虫剂、抗厌氧菌剂、抗生素、氨基糖苷类抗生素、抗真菌抗生素、头孢菌素抗生素、大环内脂类抗生素、各种 β 内酰胺抗生素、青霉素抗生素、喹诺酮抗生素、磺酰胺抗生素、四环素抗生素、抗分歧杆菌素、抗结核作用的抗分歧杆菌素、抗原虫药，抗疟疾的抗原虫药、抗病毒剂、抗逆转录酶病毒剂、抗疥螨剂和泌尿系统抗感染剂；抗肿瘤剂，例如烷基化剂、氮芥烷基化剂、亚硝基脲烷基化剂、代谢拮抗剂、类嘌呤代谢拮抗剂、类嘧啶代谢拮抗剂、激素抗肿瘤药、天

然抗肿瘤药、抗生素天然抗肿瘤药、和长春花生物碱天然抗肿瘤药；自主神经系统剂，例如抗胆碱能药、抗毒蕈碱的抗胆碱能药、麦角生物碱、副交感神经阻滞药、胆碱能激动剂副交感神经阻滞药、胆碱酯酶抑制剂副交感神经阻滞药、交感神经阻滞药、 α -阻滞交感神经阻滞药、 β -阻滞交感神经阻滞药、拟交感神经药、和肾上腺素能激动剂拟交感神经药；心血管剂，例如抗心绞痛药、 β -阻滞抗心绞痛药、钙通道阻滞剂抗心绞痛药、硝酸盐抗心绞痛药、抗心律失常药、强心苷抗心律失常药、I类抗心律失常药、II类抗心律失常药、III类抗心律失常药、IV类抗心律失常药、抗高血压药、 α -阻滞抗高血压剂、血管紧张素-转换酶抑制剂(ACE抑制剂)抗高血压剂、 β -阻滞抗高血压剂、钙通道阻滞抗高血压剂、中枢作用肾上腺素能抗高血压剂、利尿药抗高血压剂、外周血管扩张剂抗高血压剂、抗血脂药、胆汁酸螯合剂抗血脂药、HMG-COA还原酶抑制剂、抗血脂药、正性肌力药、强心苷正性肌力药、和溶解血栓剂；皮肤药剂，例如抗组胺剂、抗炎剂、皮质类固醇抗炎剂；电解质和肾试剂，例如酸化剂、碱化剂、利尿剂、碳酸酐酶抑制剂利尿剂、髓袢利尿剂、渗透性利尿剂、钾通道利尿剂、噻嗪利尿剂、电解质交换剂、和促尿酸尿剂；酶，例如胰酶和溶解血栓酶；胃肠道药物，例如止泻药、止吐剂、胃肠抗炎剂、水杨酸盐胃肠抗炎剂、抗酸剂抗溃疡剂、胃酸泵抑制剂抗溃疡剂、胃粘膜抗溃疡剂、 H_2 -阻滞抗溃疡剂、胆石溶解剂、消化剂、吐剂、通便剂和大便软化剂，和动力药；血液学试剂，例如抗贫血剂、造血药抗贫血剂、凝血剂、抗凝血剂、止血剂凝血剂、血小板抑制剂凝血剂、血栓溶解剂酶凝结剂、和血容量扩张剂；激素和激素调节剂，例如流产药、肾上腺剂、皮质类固醇肾上腺剂、雄激素、抗雄激素、抗糖尿病剂、磺胺尿素抗糖尿病剂、抗低血糖剂、口服避孕药、孕激素避孕药、雌激素、致育剂、催产剂、甲状旁腺剂、垂体激素、孕激素、抗甲状腺剂、甲状腺激素、和安胎剂；免疫生物学试剂，例如免疫球蛋白、免疫抑制剂、类毒素、和疫苗；局部麻醉剂，例如酰胺局部麻醉剂和酯局部麻醉剂；肌骨骼试剂，例如抗痛风抗炎剂、皮质类固醇抗炎剂、金化合物抗炎剂、免疫抑制抗炎剂、非甾体抗炎药(NSAIDs)、水杨酸盐抗炎剂、骨骼肌松弛药、神经肌肉阻滞骨骼肌松弛药、和反向神经肌肉阻滞骨骼肌松弛药；神经学试剂，例如抗惊厥剂、巴比妥酸盐抗惊厥剂、

苯二氮抗惊厥剂、抗偏头痛剂、抗帕金森剂、抗眩晕剂、阿片激动剂、和阿片拮抗剂；psychotropic 试剂，例如抗抑郁药、杂环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)，选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRIs)、三环抗抑郁药、抗燥狂药、安定药、吩噻嗪安定药、抗焦虑药、镇静剂、和安眠剂、巴比妥酸盐镇静剂和安眠剂、苯二氮抗焦虑药、镇静剂、安眠剂、和精神兴奋剂；呼吸系统用药，例如止咳药、支气管扩张药、肾上腺素能激动剂支气管扩张药、抗毒蕈碱支气管扩张药、祛痰剂、溶粘蛋白剂、呼吸系统抗炎剂、和呼吸系统皮质类固醇抗炎剂；毒理学试剂，例如解毒剂、重金属拮抗剂/螯合剂、物质滥用剂、物质滥用阻止剂、和物质滥用戒除剂；矿物质；和维生素，例如维生素 A、维生素 B、维生素 C、维生素 D、维生素 E、和维生素 K。

上述种类中可用的药物活性剂的优选的类别包括：(1)非甾体抗炎药(NSAIDs)止痛剂，例如双氯芬酸、布洛芬、酮洛芬、和萘普生；(2)阿片激动剂止痛剂，例如可待因、芬太奴、曲马朵、氢化吗啡酮、和吗啡；(3)水杨酸盐止痛剂，例如乙酰水杨酸；(4)H₁-阻滞抗组胺剂，例如氯马斯汀和特非那定；(5)H₂-阻滞抗组胺剂，例如甲氰咪胺、法莫替丁、nizadine，和雷尼替丁；(6)抗感染剂，例如莫匹罗星；(7)抗厌氧菌抗感染剂，例如氯霉素和氯林大霉素；(8)抗真菌抗生素抗感染剂，例如两性霉素 B、氯三苯甲咪唑、氟康唑、和酮康唑；(9)大环内脂类抗生素抗感染剂，例如阿奇霉素和红霉素；(10)各种 β 内酰胺抗生素抗感染剂，例如氨曲南和亚胺培南；(11)青霉素抗生素抗感染剂，例如萘夫西林、苯唑青霉素、青霉素 G、和苯氧甲基青霉素；(12)喹诺酮抗生素抗感染剂，例如环丙沙星和诺氟沙星；(13)四环素抗生素抗感染剂，例如强力霉素、米诺环素、和四环素；(14)抗结核作用的抗分歧杆菌抗感染剂，例如，异烟肼(INH)和利福平；(15)抗原生动物的抗感染剂，例如阿托喹酮和氨苯砒；(16)抗疟疾的抗原生动物抗感染剂，例如氯化喹啉和乙胺嘧啶；(17)抗逆转录酶病毒的抗感染剂，例如利托那韦和叠氮胸苷；(18)抗病毒的抗感染剂，例如阿昔洛韦、更昔洛韦，干扰素 α、和金刚烷乙胺；(19)烷基化抗肿瘤剂，例如卡铂和顺铂；(20)亚硝基脲烷基化抗肿瘤剂，例如卡氮芥(BCNU)；(21)代谢拮抗剂抗肿瘤剂，例如氨甲喋呤；(22)类嘧啶代谢拮抗剂抗肿瘤剂，例如氟尿嘧啶(5-FU)

和吉西他滨；(23)激素抗肿瘤药，例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、和三苯氧胺；(24)天然抗肿瘤药，例如阿地白介素、白细胞介素-2、多西紫杉醇、依托泊甙(VP-16)、干扰素 α 、紫杉醇、和维甲酸(ATRA)；(25)抗生素天然抗肿瘤药，例如博莱霉素、更生霉素、柔红霉素、亚德利亚霉素、和丝裂霉素；(26)长春花生物碱天然抗肿瘤药，例如长春花碱和长春新碱；(27)自主神经系统作用剂，例如烟碱；(28)抗胆碱能自主神经系统作用剂，例如芋托品和三己芬迪；(29)抗毒蕈碱的抗胆碱能自主神经系统作用剂，例如阿托品和奥昔布宁；(30)麦角生物碱自主神经系统作用剂，例如溴麦角环肽；(31)胆碱能激动剂副交感神经阻滞药，例如毛果芸香碱；(32)胆碱酯酶抑制剂副交感神经阻滞药，例如吡啶斯的明；(33) α -阻滞交感神经阻滞药，例如哌唑嗪；(34) β -阻滞交感神经阻滞药，例如阿替洛尔；(35)肾上腺素能激动剂拟交感神经药，例如舒喘宁和多巴酚丁胺；(36)心血管药，例如乙酰水杨酸；(37) i -阻滞抗心绞痛药，例如阿替洛尔和普萘洛尔；(38)钙通道阻滞剂抗心绞痛药，例如心痛定和异搏停；(39)硝酸盐抗心绞痛药，例如异山梨醇硝酸酯(ISDN)；(40)强心苷抗心律失常药，例如地高辛；(41)I类抗心律失常药，例如利多卡因、美西律、苯妥英、普鲁卡因胺、和奎尼丁；(42)II类抗心律失常药，例如阿替洛尔、美托洛尔、普萘洛尔和噻吗洛尔；(43)III类抗心律失常药，例如胺碘达隆；(44)IV类抗心律失常药，例如地尔硫卓和异搏停；(45) α 阻滞抗高血压剂，例如哌唑嗪；(46)血管紧张素转换酶抑制剂(ACE抑制剂)抗高血压剂，例如甲巯丙脯酸和依那普利；(47) β -阻滞抗高血压剂，例如阿替洛尔、美托洛尔、萘羟心安、和普萘洛尔；(48)钙通道阻滞剂抗高血压药，例如地尔硫卓和心痛定；(49)中枢作用肾上腺素能抗高血压剂，例如可乐宁和甲基多巴；(50)利尿抗高血压药，例如阿米洛利、呋喃苯胺酸、氢氯噻嗪(HCTZ)，和螺内酯；(51)周围血管扩张剂抗高血压剂，例如胍苯哒嗪和米诺地尔；(52)抗血脂药，例如降胆固醇药和丙丁酚；(53)胆汁酸螯合剂抗血脂药，例如消胆胺；(54)HMG-CoA还原酶抑制剂抗血脂药，例如洛伐他汀和普伐他汀；(55)正性肌力药，例如氨利酮、多巴酚丁胺、和多巴胺；(56)强心甙正性肌力药，例如地高辛；(57)溶解血栓剂，例如阿替普酶(TPA)、阿尼普酶、链激酶、和尿激酶；(58)皮肤用药，例如秋水仙素、异维A酸、氨甲喋呤、米诺地尔、维甲酸(ATRA)；

(59)皮肤用皮质类固醇抗炎剂,例如培他米松和地塞米松;(60)抗真菌抗感染剂,例如两性霉素 B、氯三苯甲咪唑、咪康唑、和制霉菌素;(61)抗病毒抗感染剂,例如阿昔洛韦;(62)抗肿瘤药,例如氟尿嘧啶(5-FU);(63)电解质和肾试剂,例如半乳糖苷果糖;(64)髓祥利尿药,例如呋喃苯胺酸;(65)保钾利尿剂,例如氨苯喋啶;(66)噻嗪利尿剂,例如氢氯噻嗪(HCTZ);(67)促尿酸尿剂,例如丙磺舒;(68)酶,例如核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶;(69)溶解血栓酶,例如阿替普酶,阿尼普酶,链激酶和尿激酶;(70)止吐剂,例如丙氯拉嗪;(71)水杨酸盐胃肠抗炎剂,例如水杨酸偶氮磺胺吡啶;(72)胃酸泵抑制剂抗溃疡剂,例如奥美拉唑;(73)H₂-阻滞抗溃疡剂,例如甲氰咪胺、法莫替丁、尼扎替丁、和雷尼替丁;(74)消化剂,例如胰脂肪酶;(75)促胃肠蠕动剂,例如红霉素;(76)芬太奴;(77)造血药抗贫血剂,例如促红细胞生成因子,非格司亭(G-CSF),和莫拉司亭(GM-CSF);(78)凝血剂,例如抗血友病因子 1-10(AHF1-10);(79)抗凝血剂,例如灭鼠灵;(80)溶解血栓酶凝结剂,例如阿替普酶、阿尼普酶、链激酶和尿激酶;(81)激素和激素调节剂,例如溴麦角环肽;(82)流产药,例如氨甲喋呤;(83)抗糖尿病药,例如胰岛素;(84)口服避孕药,例如雌激素和孕激素;(85)孕激素避孕药,例如左炔诺孕酮和甲基炔诺酮;(86)雌激素,例如结合雌激素、己烯雌酚(DES)、雌激素(雌二醇、雌甾酮、和雌酮硫酸酯哌嗪);(87)致育因子,例如克罗米酚、促性腺激素(HCG)、和促生育素;(88)甲状旁腺剂,例如钙通宁;(89)垂体激素,例如去氨加压素、戈舍瑞林、催产素、和抗利尿激素(ADH);(90)孕激素,例如甲羟基孕酮、炔诺酮、和黄体酮;(91)甲状腺激素,例如左旋甲状腺素;(92)免疫生物学试剂,例如干扰素 β -1b 和干扰素 γ -1b;(93)免疫球蛋白,例如免疫球蛋白 IM、IMIG、IGIM 和免疫球蛋白 IV、IVIG、IGIV;(94)氨基局部麻醉剂,例如利多卡因;(95)酯局部麻醉剂,例如苯佐卡因和普鲁卡因;(96)肌骨胳皮质类固醇抗炎剂,例如倍氯米松、培他米松、可的松、地塞米松、氢化可的松、和强的松;(97)肌骨胳抗炎免疫抑制剂,例如硫唑嘌呤、环磷酰胺、和氨甲喋呤;(98)肌骨胳非甾体抗炎药物(NSAIDs),例如双氯芬酸、布洛芬、酮洛芬、酮咯酸、和萘普生;(99)骨骼肌松弛药,例如巴氯酚、环苯扎林、和地西洋;(100)逆转神经肌肉阻滞的骨骼肌松弛药,例如吡啶斯的明;(101)神经学试剂,

例如尼莫地平、力鲁唑、四氢氨基吡啶、曲唑酮、和噻氯匹定；(102)抗惊厥剂，例如酰胺咪嗪、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯妥英、和丙戊酸；(103)巴比妥酸盐抗惊厥剂，例如苯巴比妥和普里米酮；(104)苯二氮抗惊厥剂，例如氯硝西泮、地西泮、和氯羟安定；(105)抗帕金森剂，例如溴麦角环肽、左旋多巴、卡比多巴、和硫丙麦角林；(106)抗眩晕剂，例如氯苯甲嗪；(107)阿片激动剂，例如可待因、芬太奴、氢化吗啡酮、美沙酮、曲马朵、和吗啡；(108)阿片拮抗剂，例如纳洛酮；(109) β -阻滞抗青光眼剂，例如噻吗洛尔；(110)缩瞳剂抗青光眼剂，例如毛果芸香碱；(111)眼用氨基糖苷类抗感染药，例如庆大霉素、新霉素、和妥布霉素；(112)眼用喹诺酮抗感染药，例如环丙沙星、诺氟沙星、和氧氟沙星；(113)眼用皮质类固醇抗炎剂，例如地塞米松和氢化强的松；(114)眼用非甾体抗炎药(NSAIDs)，例如双氯芬酸；(115)抗精神病药，例如氯氮平、氟哌啶醇、和利培酮；(116)苯二氮抗焦虑药，镇静剂和安眠剂，例如氯硝西泮、地西泮、氯羟安定、去甲羟安定、和环丙二氮卓；(117)精神激动剂，例如苯哌啶醋酸甲酯和佩默林；(118)止咳药，例如可待因；(119)支气管扩张药，例如茶碱；(120)肾上腺素能激动剂支气管扩张药，例如舒喘宁；(121)呼吸系统皮质类固醇抗炎剂，例如地塞米松；(122)解毒剂，例如氟马西尼和纳洛酮；(123)重金属拮抗剂/螯合剂，例如青霉胺；(124)物质滥用阻止剂，例如二硫灵、纳曲酮、和烟碱；(125)物质滥用戒除剂，例如溴麦角多环肽；(126)矿物质，例如铁、钙、和镁；(127)维生素 B 化合物，例如氰钴维生素(维生素 B12)和烟酸(维生素 B3)；(128)维生素 C 化合物，例如维生素 C；(129)维生素 D 化合物，例如钙三醇，和(130)histamine 类药物，例如盐酸陪他啶。

在一些实施方式中，本发明公开的组合物包括超过 15wt% 的药物活性成分，例如为约 15% 至约 60%、或为约 20% 至约 60%、或为约 20% 至约 55wt%。在其它实施方式中，本发明预期的组合物可以包括超过约 15wt% 的控制释放赋形剂，例如交联的高直链淀粉，例如，为约 15% 至约 85%、或约 20% 至约 85%、或约 20% 至约 60%、或约 20% 至约 50%、或约 30% 至约 50wt%。本发明组合物优选包括约 15% 至约 50wt%，更优选包括约 25% 至约 50wt% 的活性成分，和约 20% 至 60wt%，更优选约 25% 至约 50wt% 的控制释放赋形剂。在一个特定实施方式中，本发明涉及一种组合物，其

包括约 5%至约 50wt%的活性成分和约 30%至约 50wt%的交联的高直链淀粉。

本发明预期的控制释放赋形剂可以由本领域技术人员在较大范围内变化，只要制剂包括的赋形剂具有所公开的释放特性和/或治疗作用。控制释放赋形剂可以包括交联淀粉、水凝胶、纤维素和/或聚合物，及其他本领域技术人员已知的控制释放赋形剂。

在一个实施方式中，该控制释放赋形剂优选包括交联的高直链淀粉，例如，该交联的高直链淀粉与三氯化磷交联和/或包括羟丙基侧链。适合的赋形剂已经由 Labopharm 公司 Laval ,Canada 开发并可从该公司买到，商标为 CONTRAMID ®。该 CONTRAMID ®赋形剂的合成例如描述于美国专利 No ,6,607,748 中，其全部以参照方式合并于此，用于所有目的。本发明预期的组合物可以包括交联的高直链淀粉和一种或多种附加的控制释放赋形剂。

淀粉的交联是改性淀粉的有效方法。通常地，交联淀粉颗粒以增加膏体对切变力或热的抗性。这种化学交联的淀粉在整个操作处理中以及常规贮存期中具有所希望的光滑纹理和粘度稳定性。在一些实施方式中，本发明预期的交联的高直链淀粉可以在交联后胶凝。在一个优选实施方式中，在胶凝之前，交联的高直链淀粉可以包括附加的化学改性(例如，羟丙基化)。

所述交联的高直链淀粉可以根据现有技术所描述的步骤而实现。例如，直链淀粉的交联可以用描述于 Mateescu [BIOCHEMIE 60:535-537(1978)]的方式进行，通过将直链淀粉与氯甲代氧丙环在碱性介质中反应而得。以同一方式，淀粉还可以与选自下列物质的试剂交联：氯甲代氧丙环、己二酸酐、三偏磷酸钠和三氯化磷或其它交联剂，所述其他交联剂包括但不限于 2,3-二溴丙醇、乙酸和二元或者三元羧酸的线性混合酸酐、乙烯砜、双环氧化合物、氰尿酸氯、六氢-1,3,5-三丙烯酰基-s-三嗪、二异脯酸己二酯、甲苯 2,4-二异氰酸酯、N,N-亚甲基双丙烯酰胺、N,N'-二(羟甲基)乙撑脲、混合的碳酸-羧酸酐，碳酸和多元羧酸的咪唑啉盐、多元羧酸的咪唑盐、和多元羧酸的胍基衍生物。采用的反应条件根据所用的交联试剂的类型和量以及淀粉的基底浓度、量以及类型而变化。

预期含超过约 40%w/w 直链淀粉的淀粉可用于形成交联的高直链淀粉，例如，豌豆和皱粒豌豆淀粉、大豆淀粉、杂交或遗传改性的木薯粉或马铃薯淀粉、或任何其它根、块茎或谷物淀粉。优选地用含有约 70%w/w 直链淀粉的高直链淀粉作为基材。例如，可以使用高直链淀粉，Cerestar AmyloGel 03003(Cerestar U.S. A. Inc.)。在某些制剂中，赋形剂包括交联的高直链淀粉，后者包括约 65%至约 75wt%的与三氯化磷交联的直链淀粉。

根据本发明的药物组合物还可以任选地包括药学上可接受的添加剂。这种添加剂例如可以包括糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；其它淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素和其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末状黄耆胶；麦芽；明胶；滑石粉；二醇类，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；及其他应用于药物制剂的无毒性相容物质。这种添加剂也可以包括着色剂和/或掩味剂。

例如，本发明所公开的组合物可以包括本领域的普通技术人员已知的粘合剂、增溶剂、酸化剂、造孔剂、润滑剂、助流剂所组成的混合物中的任意一项。优选的用于提供根据本发明组合物的药物添加剂可以包括，例如，粘合剂，其包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、磷酸二钙、磷酸钙、微晶纤维素等等，增溶剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、氯化十六烷基吡啶等等，酸化剂，例如藻酸、柠檬酸、琥珀酸、胆汁酸等等，造孔剂，例如蔗糖、乳糖、甘露醇等等，润滑剂，例如硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油等等，和/或助流剂，例如胶体二氧化硅、滑石粉等等。在不脱离本发明的范围精神前提下，其它本领域的普通技术人员已知的添加剂也可以包括在本发明的组合物中。

例如，在一个实施方式中，所述组合物可以包括约 10%至 50wt%的活性成分，所述活性成分例如曲马朵、对乙酰氨基酚、倍他司丁；约 20%至 60wt%的交联的高直链淀粉(例如，CONTRAMID®交联的高直链淀粉)；约 10%至 25wt%的羟丙基甲基纤维素；约 1%至 5wt%的硬脂酰富马酸钠；和等于约 1wt%的胶体二氧化硅。

在示范性的用于生产 5 公斤批次的示范性的含曲唑酮的持续释放制剂制剂方案中，单独称量 CONTRAMID®赋形剂、羟丙基甲基纤维素、盐酸三唑酮和硬脂酰富马酸钠，并过 30 目筛。称量胶体二氧化硅并将其与 CONTRAMID®预混合，通过 30 目筛，混合 10-30 秒，例如 15 秒，以产生预混合物。合并羟丙基甲基纤维素、曲唑酮和预混合的 Contramid®-胶体二氧化硅并混合 5-10 分钟，例如 7 分钟，以产生散装混合物。小份的所得散装混合物与硬脂酰富马酸钠合并，并混合 20-60 秒，例如 30 秒。所得的硬脂酰富马酸钠混合物与剩余散装混合物合并，将得到的混合物混合约 2-6 分钟，例如 4 分钟。最终混合物以 27kN 的压力压成片剂。用囊片标准凹面冲头形成囊片。

具体实施方式

以下将通过下列实施例描述本发明，所述实施例用于举例，而不是以任何目的限制本发明的范围。

实施例 1

按照表 1 所示的组分制备含 300 毫克曲唑酮的持续释放制剂(表示为制剂 1)。

表 1-制剂 1

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	200	32.1
盐酸曲唑酮	300	48.2
羟丙基甲基纤维素 K100M	100	16.1
胶体二氧化硅	3	0.5
硬脂酰富马酸钠	9	1.4
Opadry II, Pink 85F94306	10.4	1.7
总量	622.4	100

制剂 1 压成片剂并进行分析，完整剂型和通过破裂该完整剂型产生的再分(二等分)剂型的体外释放动力学测量如下。

简而言之，制剂 1 的体外释放动力学是使用美国药典的桨叶法(美国药典 XXVI 所描述的 II 型装置)，在每分钟 150 转的速度，在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，在 pH 为 1.2 的 900mL 盐酸盐/氯化钠溶液(酸性阶段)中，然后过一小时后在 pH 为 6.0 的 900mL 磷酸二氢钠缓冲液(缓冲阶段)中测量。图 2 所示的该体外溶解曲线显示此制剂中，完整片剂和二等分片剂的释放曲线的相似系数为 73.9，差异因子为 6.1。

另外，测量了不同刻痕深度在释放动力学上的效果。具有 23%刻痕和 95%刻痕的两种片剂的体外释放动力学分别显示于图 3 和 4。图 3 和图 4 说明此制剂(完整片剂或通过沿着刻痕破裂该完整片剂而得的再分片剂中的任意一种)的体外释放曲线基本上不受刻痕深度影响。

实施例 2

按照表 2 所示的组分制备含 150 毫克曲唑酮的持续释放制剂(表示为制剂 2)。

表 2-制剂 2

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	252	46.8
盐酸曲唑酮	150	27.8
羟丙基甲基纤维素 K100M	126	23.4
胶体二氧化硅	3	0.5
硬脂酰富马酸钠	8	1.5
总量	540	100

将制剂 2 压成片剂。用美国药典均匀性达到 RSD 低于 6%的测试限度对制剂的质量均匀性进行测试，显示达到质量均匀性的最低所需片剂硬度为约 110N(见图 5)。

如实施例 1 所述,测量完整剂型和通过破裂完整剂型而产生的再分(二等分)剂型的体外释放动力学。如图 6 所示的体外溶解曲线显示此制剂中,完整片剂和二等分片剂的释放曲线的相似系数为 73.4, 差异因子为 6.4。

实施例 3

按照表 3 所示的组分制备含 300 毫克曲马朵的持续释放制剂(表示为制剂 3)。

表 3-制剂 3

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	200	32.7
盐酸曲马朵	300	49.0
羟丙基甲基纤维素 K100M	100	16.3
胶体二氧化硅	3	0.5
硬脂酰富马酸钠	9	1.5
总量	612	100

上述制剂压成片剂。完整剂型和通过破裂该完整剂型产生的再分(二等分)剂型的体外释放动力学测量如下。简而言之,原样片剂和二等分片剂的体外释放动力学是使用美国药典的桨叶法(美国药典 XXVI 所描述的 II 型装置),在每分钟 100 转的速度,在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$,在 pH 为 6.8 的 900mL 磷酸二氢钠缓冲液中测得。如图 7 所示的该体外溶解曲线显示此制剂中,完整片剂和二等分片剂的释放曲线的相似系数为 58.3, 差异因子为 14.2。

实施例 4

按照表 4 所示的组分制备含 300 毫克对乙酰氨基酚的持续释放制剂(表示为制剂 4)。

表 4-制剂 4

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	200	32.1
对乙酰氨基酚	300	48.2
羟丙基甲基纤维素 K100M	100	16.1
胶体二氧化硅	3	0.5
硬脂酰富马酸钠	9	1.4
总量	612	100

预期当这种制剂压成片剂时，完整剂型和二等分剂型将基本上呈现类似的体外释放动力学。

实施例 5

按照表 5 所示的组分制备含 48 毫克倍他司丁的持续释放制剂(表示为制剂 5)。

表 5-制剂 5

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	168	54.90
盐酸倍他司丁	48	15.69
羟丙基甲基纤维素 K100M	84	27.45
胶体二氧化硅	1.5	0.49
硬脂酰富马酸钠	4.5	1.47
总量	306	100.00

预期当这种制剂压成片剂时，完整剂型和二等分剂型将基本上呈现类似的体外释放动力学。

尽管本发明已经通过优选实施方式加以说明，应当理解，在不脱离本发明精神和范围前提下，本发明意欲覆盖广义的方面，本发明范围以所附

权利要求为准。

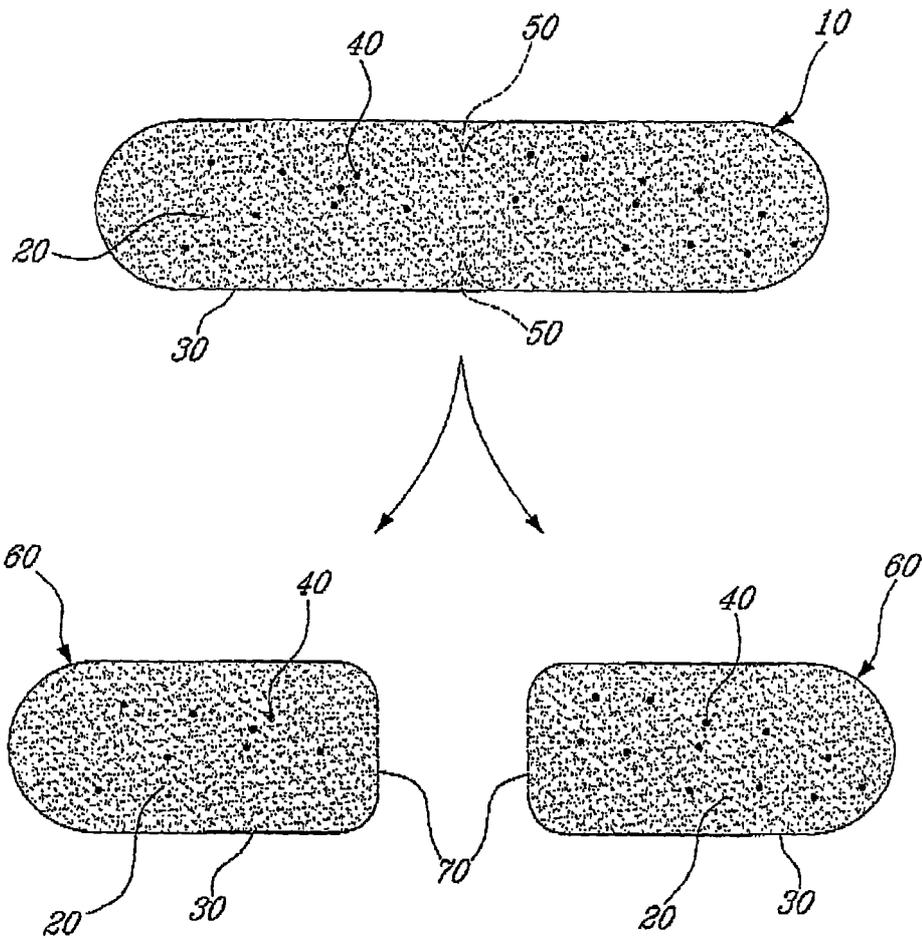


图 1

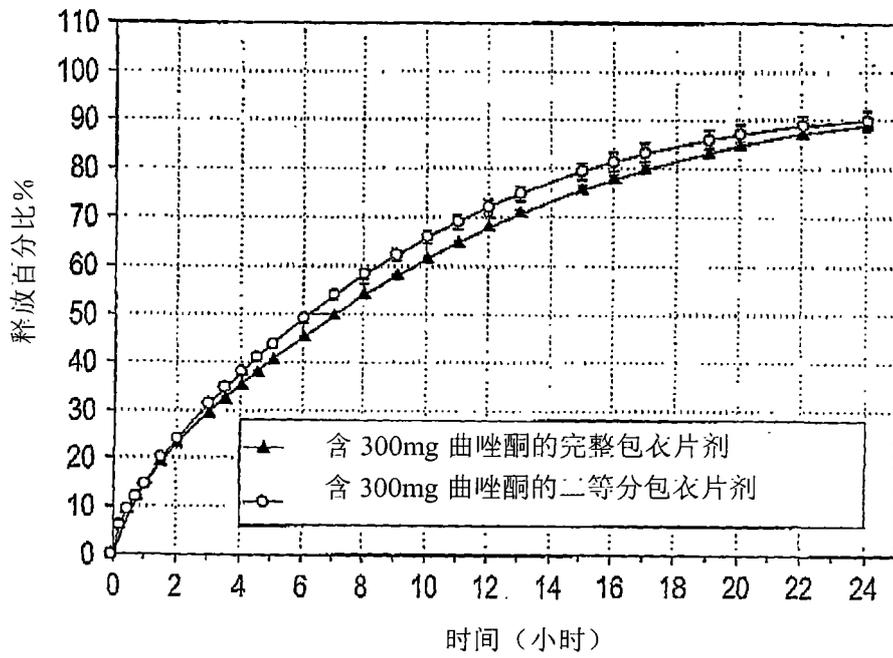


图 2

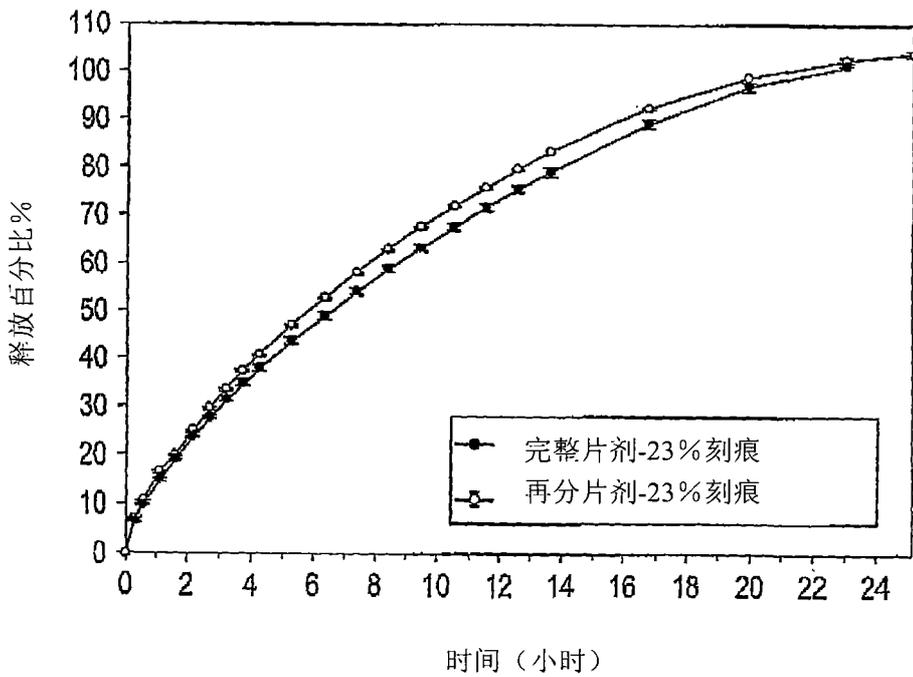


图 3

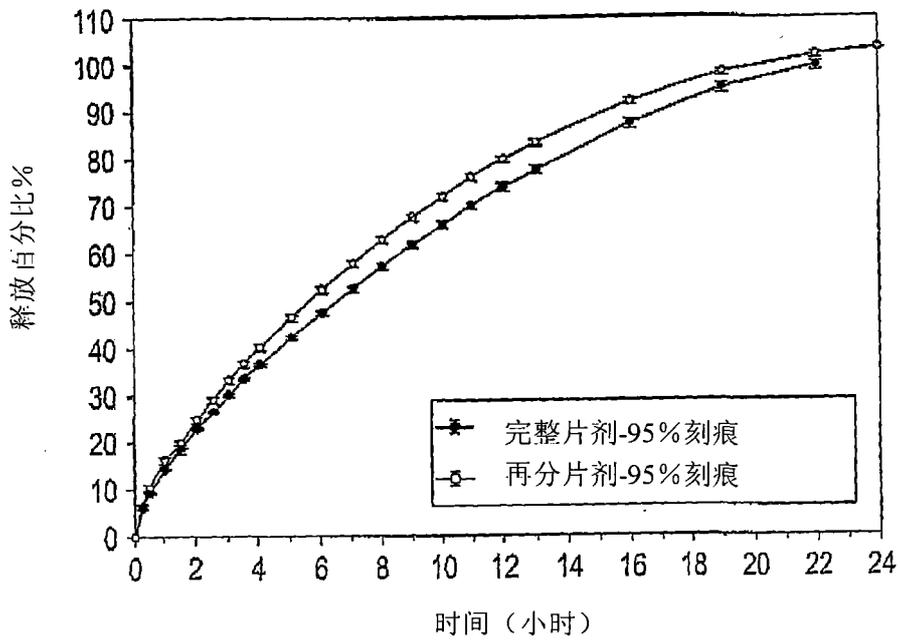


图 4

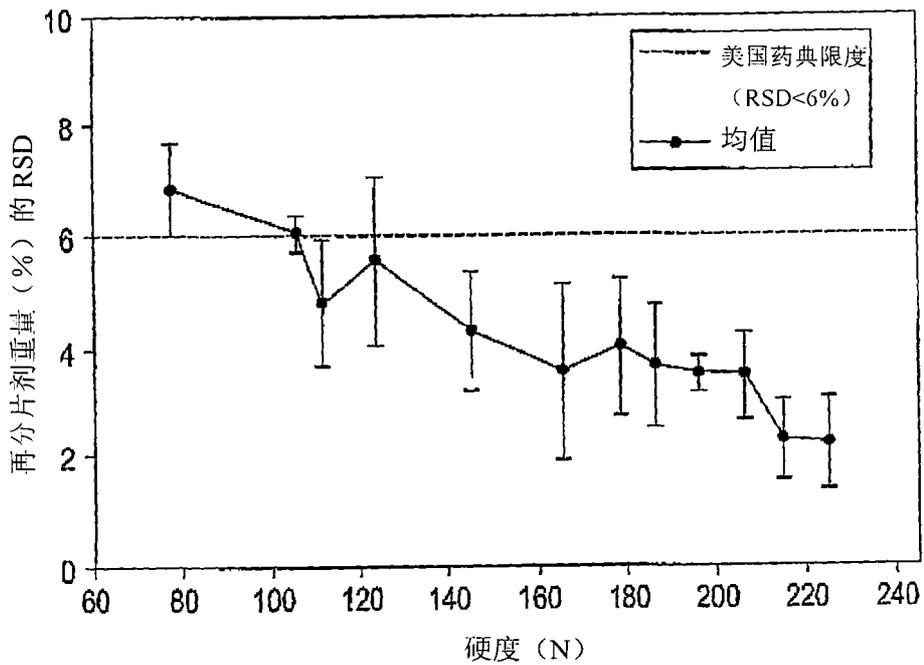


图 5

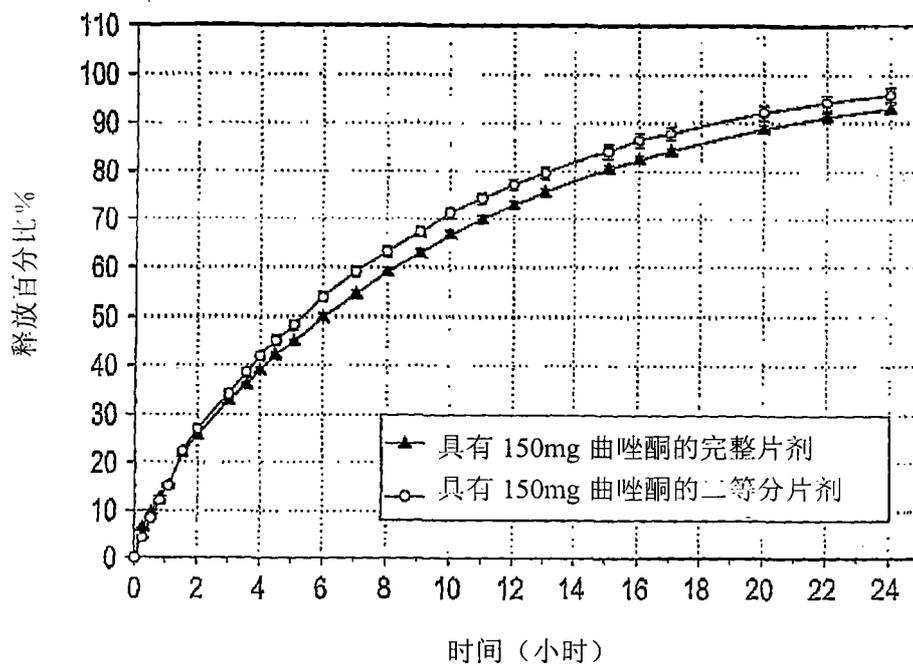


图 6

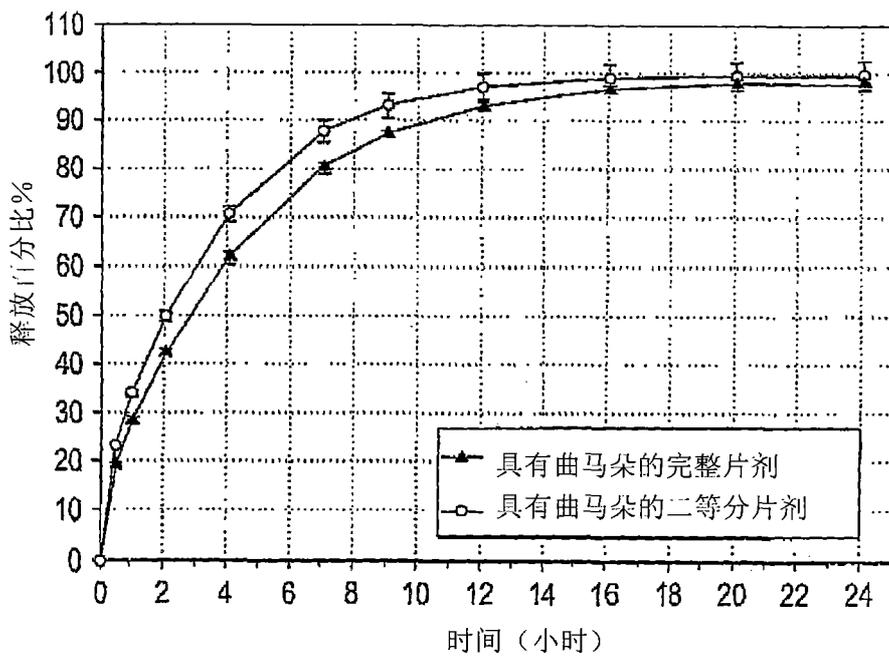


图 7