[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/32
A61K 9/22

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94116829.8

[45] 授权公告日 2003 年 7 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1112919C

[22] 申请日 1994.8.25 [21] 申请号 94116829.8

[30] 优先权

[32] 1993. 8.25 [33] JP [31] 210453/1993

[71] 专利权人 爱诗爱诗制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 冈田实 小野研二 笠井收一 岩佐曜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

[56] 参考文献

US4859469A 1989.08.22 A61K9/58

US4871549A 1989.10.03 A61K9/16

WO93/09785A1 1993.05.27 A61K31/66

审查员 孙 俐

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图 11 页

[54] 发明名称 释放引发和释放速度均受控的药物组合物

[57] 摘要

一种释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中含药的组合物用其中含水不溶性高聚物和硅酮的膜层包衣。 药物从本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物中释放的开始时间以及其后的药物释放速度均可以任意控制。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种释放引发和释放速度均受控的药物组合物，该组合物包括用膜层包衣的含药组合物，膜层中包含:

i)至少一种选自以下物质的物质：丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基氯化铵乙酯三元共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素或乙酸邻苯二甲酸纤维素和乙基纤维素;

ii)占组分 i)重量 5-200%的硅酮;

其中所述膜层用量占含药组合物重量的 25-200%。

2. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所述膜层用量占含药组合物重量的 40-140%。

3. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的硅酮是硅酮树脂或硅油。

4. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的膜层含硅酮保持载体。

5. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的含药组合物包含治疗有效量的药物和可药用载体。

6. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的膜层还含有水溶性高聚物。

7. 如权利要求 6 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的水溶性高聚物选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇。

8. 如权利要求 1 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的三元共聚物中丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三

甲基氯化铵乙酯间的重量比为 1:2:0.1-1:2:0.2。

9. 如权利要求 3 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的硅酮是二甲基聚硅氧烷。

10. 如权利要求 4 的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中所说的硅酮保持载体选自滑石粉、轻质无水硅酸、微晶纤维素和淀粉。

释放引发和释放速度均受控的药物组合物

本发明涉及一种释放引发和释放速度均受控的药物组合物，其中药物从制剂释放的开始时间以及开始释放后药物的释放速度能任意加以控制。

给病人使用药物组合物时，必须保证其效力和安全性以及与每种治疗目的相应的特异性。

因此，人们非常关心开发出一种体系，其中设计这样一种剂型的药物组合物，使令人感兴趣的药物在所需的时间内以所需量被输送到目的位置上。

为了满足这种要求，现在已经研制出并且实际使用了一些持续释放的制剂，这种制剂通过控制药物从该制剂中的释放速度能延长药物的作用时间。此外，近年来还提出了一些能够控制药物开始释放的其他药物组合物，例如，在制剂的包衣膜因水溶胀材料的溶胀而破坏时释出药物的制剂[JP-A-62-30709(相当于US-4,871,549)和JP-A-4-338323；本文所用的术语“JP-A”指“公开的未经审查的日本专利申请”]，为了使制剂在释出其成分之前有一段滞后时间，在其包衣膜中采用排斥水的盐(例如硬脂酸的镁或钙盐等等)、脂肪酸金属盐和丙烯酸聚合物的制剂[JP-A-4-235123(相当于US 5,137,733)]，和利用Eudragit RS(由 Rohm

pharma GMBH 制造的)和有机酸之间互相作用的制剂(日本药学会第七届年会论文摘要，1991年，第84页)。

但是，由于药物是按不同目的生产的， 所以在医药领域中一直要求开发出一种具有与这些目的相应的各种药物释放机制的药物组合物。

鉴于此，本发明的目的在于提供一种新结构的药物组合物，其中药物从制剂中释放的开始时间以及释放开始后的药物释放速度能够加以控制。

为了克服传统组合物中存在的上述问题， 本发明的发明人作了深入研究，发现: 当使含药物的组合物用一种其中含水不溶性高聚物和硅酮的膜层包衣时， 通过改变该膜的厚度可以控制药物释放的初始时间， 而且通过改变该膜的组成可以控制开始释放药物后药物的释放速度。 基于这些发现完成了本发明。

因此， 本发明提供了一种释放引发和释放速度均受控制的药物组合物， 其中将含药的组合物包以其中含有水不溶性高聚物和硅酮的膜层。

图1是曲线图，说明使用实施例1 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物和对照例1得到的对照制剂在试验例1 中进行溶解试验的结果。 图1中，曲线-○-、 -□-、 -●-、 和-■-分别代表实施例1-1、实施例1-2、 对照例1-1和1-2的结果。

图2是曲线图，说明使用实施例2 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例2中进行排泄至尿中的试验结果。图2中，曲线-○-和-□-分别代表实施例2-1和2-2的结果。

图3是曲线图，说明使用例3 得到的释放引发和释放速度均受

控的药物组合物在试验例3中进行溶解试验的结果。 图3中，曲线-○-、 -□-和-△-分别代表实施例3-1、 3-2和3-3的结果。

图4是曲线图，说明使用实施例4 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例4中进行溶解试验的结果。 图4中，曲线-○-、 -□-和-△-分别代表实施例4-1、4-2和4-3的结果。

图5是曲线图，说明使用实施例5 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例5中进行溶解试验的结果。 图5中，曲线-○-、 -●-、 -□-和-■-分别代表实施例5-1、 5-2、 5-3和5-4的结果。

图6是曲线图，说明使用实施例6 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例6中进行溶解试验的结果。 图6中，曲线-○-、 -□-和-△-分别代表实施例6-1、 6-2和6-3的结果。

图7是曲线图，说明使用实施例7 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例7中进行溶解试验的结果。 图7中，曲线-○-、 -□-和-△-分别代表实施例7-1、 7-2和7-3的结果。

图8是曲线图，说明使用实施例8 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例8中进行溶解试验的结果。 图8中，曲线-○-和-□-分别代表实施例8-1和8-2的结果。

图9是曲线图，说明使用实施例9 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例9中进行溶解试验的结果。 图9中，曲线-○-代表实施例9-1的结果。

图10是曲线图，说明使用实施例10 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例10中进行溶解试验的结果。 图10 中，曲线-○-代表实施例10-1的结果。

图11是曲线图，说明使用实施例11 得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物在试验例11中进行溶解试验的结果。 图11中，曲线-△-代表实施例11-1的结果。

图12是曲线图，说明使用实施例1得到的释放引发和释放速度均受控的药物组合物以及对照例2得到的对照制剂在试验例12中进行溶解试验的结果。 图12中，曲线-○-、 -□-、 -●-和-▲-分别代表实施例1-1、 1-2、 对照例2-1和2-2的结果。

图13是曲线图，说明使用实施例1得到的释放引发和释放速度均受控制的药物组合物以及对照例3得到的对照制剂在试验例13中进行溶解试验的结果。 图13中，曲线-○-、 -□-、 -●-、 和-▲-分别代表实施例1-1、 1-2、 对照例3-1和3-2的结果。

本发明的药物组合物中， 含所需药物的组合物形成制剂的中心核， 制剂可以使用药物本身的晶形或者通常使用的任何固体剂型，如细粒、 粒、 丸、 片等等，它是通过将药物与可药用载体，如填充剂、 粘合剂、 润滑剂等等混合而成的。 必需时， 中心核组合物可以包以水溶性高聚物、酸溶性高聚物、 肠溶高聚物、水不溶性高聚物、 石蜡等等。 虽然没有具体限制， 但是在中心核组合物中所含的典型的药物实例包括：用于治疗与中枢神经系统有关疾病的药物，如安眠药、 镇静剂、 镇癫剂、 解热剂、镇痛剂、 抗炎药、 兴奋剂、 抗眠药、 防眩晕剂、 精神神经病治疗药等等；用于治疗外周神经系统有关疾病的药物， 如骨骼肌松弛剂、 自律剂(autonomic agents)、 自主神经阻断剂、 含植物提取物的制剂等等；用于治疗感觉器官有关疾病的药物， 如眼科制剂、 耳科制剂等等；用于治疗循环器官有关疾病的药物，如

强心剂、 抗心律失常剂、 利尿剂、 降压剂、 毛细管稳定剂、血管收缩剂、 血管扩张剂、 抗动脉粥样硬化剂等等； 用于治疗呼吸器官有关疾病的药物，如呼吸刺激剂、 呼吸抑制剂、 镇咳剂等等；用于治疗消化器官有关疾病的药物， 如消化性溃疡治疗药、 健胃药、 消化药、 抗酸剂、 泻药、 利胆药、 肠功能控制药等等；激素类，如激素和激素拮抗剂等等； 用于治疗泌尿生殖器官和肛门有关疾病的药物，如泌尿抗菌剂、 催产剂、 泌尿生殖药、痔治疗药、 直肠制剂等等；新陈代谢药，如维生素、催欲药、 血液和体液用药、 肝病用药、 解毒药、 习惯性酒精中毒治疗药、抗真菌药、 酶制剂、 抗糖尿病药等等； 治疗组织和细胞功能有关疾病的药物，如细胞激活药、 抗恶性肿瘤用药等等；治疗致病生物有关疾病用药，如抗生素、 化学治疗剂、 抗原生动物药、 驱肠虫药等等；以及麻醉剂，如生物碱型和非生物碱型麻醉剂等等。

本发明药物组合物膜层中使用的水不溶性高聚物的说明性实例包括：水不溶性高聚物，例如由丙烯酸乙酯、 甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基氯化铵乙酯(ethyl trimethylammonium chloride methacrylate)、 乙基纤维素等组成的三元共聚物；以及酸性条件下不溶的肠溶高聚物， 例如由甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯组成的共聚物、 由甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯组成的共聚物，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、 乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、 乙酸邻苯二甲酸纤维素等等。 这些高聚物中，具体优选丙烯酸乙酯- 甲基丙烯酸甲酯- 甲基丙烯酸三甲基氯化铵乙酯三元共聚物，因为它在使用较少量包衣(滞后时间) 的情

况下就能最有效地延长药物释放之前的时间。 此三元共聚物中丙烯酸乙酯: 甲基丙烯酸甲酯: 甲基丙烯酸三甲基氯化铵乙酯之间的重量比优选1:2:0.1-1:2:0.2。 其市售品例包括Eudragit RS和Eudragit RL(由Rohm Pharma GMBH出品)。

上面列举的水不溶性高聚物可以单独或者以两种或多种的混合物形式使用，按膜层总质量计其优选用量为20-95%(重量)。

滞后时间和药物释放速度， 可以通过向上面提及的水不溶性高聚物中加入少量水溶性高聚物的方法加以控制。 水溶性高聚物的优选实例，包括羟丙基甲基纤维素、 羟丙基纤维素、 聚乙烯吡咯烷酮、 聚乙二醇等等，其优选用量占膜层总重量的1-4%(重量)。

作为包含在膜层中的硅酮，优选使用硅酮树脂或硅油， 尤其是粘度为95-1100厘泊的二甲基聚硅氧烷。 这种硅酮在所说膜层中的含量，优选为上面提及的水不溶性高聚物重量的5-200%(重量)，更优选占10-100%(重量)。

优选向所说膜层中加入硅酮保持载体。 加入硅酮保持载体不仅可以使膜层中包藏大量硅酮， 而且还可以生产出高稳定性的药物组合物， 其在药物释放前的滞后时间以及其后的药物释放速度即使在膜层内包藏大量硅酮的情况下均不变化。

所说的硅酮保持载体并无具体限制， 只要它能将液体硅酮分散和保持在所说的水不溶性高聚物中就行； 然而该载体最好选自滑石、轻质无水硅酸、 微晶纤维素、 淀粉等等， 其中特别优选轻质无水酸硅酸。 优选使用具有大表面积的细粉状硅酮保持载体；其用量优选为所用硅酮重量的0-200%(重量)。

在所说膜层中还可以加入增塑剂。适用的增塑剂实例，包括：柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、聚乙二醇、蓖麻油、聚氧脱水山梨醇单油酸酯、甘油脂肪酸酯等等，其优选用量占水不溶性高聚物重量的2-50%。

欲包裹的膜层量，一般可以占中心核重量的2-200%，其数值取决于所用药物的种类、中心核的大小和形状、所需的滞后时间以及释放速度和膜的组成。一般而言，所需的滞后时间加长，就必须增加包衣量，而且当中心核小时包衣量也变大。

本发明的药物组合物，可以利用按常规方法制造中心核后，用含有水不溶性高聚物和硅酮的膜层包裹每个核的方法生产。

中心核可以用各种已知方法生产，例如用湿法或干法造粒法生产细粒和颗粒的方法，利用加压成形将这些细粒和颗粒制成片的方法，利用直接压片生产片剂的方法，利用旋转造粒生产颗粒和丸的方法，用挤压造粒生产细粒、颗粒和丸的方法，以及利用挤压制粒后用Marumerizer（Fuji Paudal Co.,Ltd.）处理生产颗粒和丸的方法。膜层的包裹可以在流化床或盘中用膜层组合物喷雾包裹中心核的方式进行。

本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物可以进一步与即时释放制剂或者与具有不同滞后时间的其他发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物相结合。

已制成细粒、颗粒、丸或片的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物，利用将其填入胶囊之中的方法可以进一步被制成胶囊剂型，也可以将本发明的细粒、颗粒或丸与适当填充剂、粘合剂、润滑剂等共同制成片剂。

由于释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物可以在预定的滞后时间之后从制剂中开始释放出药物，所以可以通过将其与即时释放的制剂或者具有不同滞后时间的其他制剂混合，制成具有各种药物释放方式的持续释放的制剂。此外，由于药物的释放可以调节成脉冲形式，所以每天一次施用本发明制剂可以得到与每天几次施用即时释放制剂相同的血液浓度变化。

以传统的持续释放制剂形式使用初次后作用产生不利影响的药物时，其生物利用率被极度降低。但是按本发明可以减少这种药物的生物制用率降低的程度，因为本发明制剂可以设计成脉冲型药物释放方式，所需的药物在预定的药物释放开始的时间迅速释放出来。

实施例

提供下列实施例在于进一步详细说明本发明。但是应当知道，这些实例只是用于说明而不是要限制本发明。其中使用的“%”指“重量%”。

实施例1

一份1500克唑嘧胺与100克羟丙基纤维素混合粉碎成细粉。将在380克乙醇中溶有20克羟丙基纤维素的溶液喷雾的条件下，将1280克所说的细粉加到400克Nonpareil 103(粒度500-710μm的糖球，Freund Industrial Co., Ltd制造)上滚动造粒，然后在60°C

下干燥5小时。 形成的颗粒用筛处理，收集12目筛(筛孔，1.41mm)下32目筛(筛孔，0.50mm)上的颗粒作为未包衣颗粒。

接着，把这样得到的1000 克未包衣颗粒放入流化床涂覆设备中，用由8%羟丙基甲基纤维素、 2%滑石粉、 45%乙醇和45% 纯化水组成的包衣溶液喷雾，直至未包衣颗粒重量增加10%为止。 用这种方式得到了本发明的中心核。

此后，将250克这样得到的中心核放到流化床涂覆设备中，用由12%的Eudragit RS、8%二甲基聚硅氧烷、 4%轻质无水硅酸、1%甘油脂肪酸酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到得到颗粒重量增加60%(实施例1-1)和90%(实施例1-2)为止。 用此方法得到了颗粒剂型的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物。

对照例1

按和实施例1所述相同方式得到了含唑嘧胺的中心核。

接着，将250克这样获得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12% Eudragit RS、 4%轻质无水硅酸、 1%甘油脂肪酸酯和 83%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量增60%(对照例1-1)、 或90%(对照例1-2)为止。 用这样方法得到了颗粒剂型的对照的和释放速度受控的药物组合物。

试验例1

使实施例1中得到的释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物1-1和1-2以及对照例1中得到的无硅酮对照药物组合物1- 1和1-2，按<Pharmacopeia of Japonica>第12版中的桨叶(paddle)法，使用磷酸盐缓冲液(PH6.8)作为试验溶液，进行了唑嘧胺溶解试验。 结果示于图1之中。

正如图1所示的，与对照药物组合物1-1和1-2相比，本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物1-1和1-2(具有相同的包衣比例)能够在滞后时间后释放出唑嘧胺。

实施例2

将实施例1得到的颗粒状本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物1-1和1-2分别装入硬质胶囊中， 使每个胶囊内装入150mg唑嘧胺，因而获得胶囊剂型的、 释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物2-1和2-2。

试验例2

给健康的成年男人每人一胶囊剂量的实施例2中得到的每种释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物2-1和2-2， 以便测量唑嘧胺排泄至尿中的速度。 结果示于图2中。

正如图2所示的，本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物2-1和2-2中唑嘧胺分别在3和7小时滞后时间后排泄。

实施例3

将1500克的一份唑嘧胺与100克羟丙基纤维素混合粉碎成细粉。在用20克羟丙基纤维素溶解在380克乙醇中形成的溶液喷雾的条件下，将1280克所说细粉置于400克粒度为500-710μm的Nonpareil103糖球(Freund Industrial Co.,Ltd. 制造)上，进行滚动造粒，然后于60°C下干燥5小时。将得到的颗粒过筛，收集12目筛(筛孔，1.41mm)下32目筛(筛孔，0.50mm)上的颗粒作为本发明的中心核。

然后，将250克这样得到的中心核放入流化床涂覆设备中，用由6%Eudragit RS、4%二甲基聚硅氧烷、2%轻质无水硅酸、0.5%甘油脂肪酸酯和87.5%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直至得到的颗粒重量增加50%(实施例3-1)、70%(实施例3-2)或90%(实施例3-3)为止。用这种方法得到了本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物。

试验例3

按照和试验例1中所述同样方式，测量了实施例3中得到的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物3-1、3-2和3-3中唑嘧胺的溶出情况。结果示于图3中。

正如图3所示的，每种本发明药物组合物在滞后时间之后迅速释放唑嘧胺，而且滞后时间随包衣比例的增大而变长。此外，滞后时间之后唑嘧胺的释放以相同速度进行，与所说的包衣比例无

关。

实施例4

按照和实施例1中所述同样方式得到了含唑嘧胺的中心核。

然后，把250克这样获得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由20%Eudragit RS、 4%二甲基聚硅氧烷、 1%甘油脂肪酸酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量增加60%为止，从而制得一种释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物(实施例4-1)。

按同样方式，将250 克这样获得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由14%Eudragit RS、 6%二甲基聚硅氧烷 3% 轻质无水硅酸、 2%甘油脂肪酸酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾， 直到获得的颗粒重量增加70%为止，从而获得释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物(实施例4-2)。

此外，再把250克这样制得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由10%Eudragit RS、 9%二甲基聚硅氧烷、 5%轻质无水硅酸、1%甘油脂肪酸酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量增加100%为止， 从而制成释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物(实施例4-3)。

试验例4

按照与试验例1中所述相同方式，测量了唑嘧胺从本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物4-1、 4-2和4-3 中溶出的

情况。 结果示于图4中。

正如图4中所示的、 每种本发明的药物组合物均在滞后时间之后释出唑嘧胺， 而且滞后时间之后唑嘧胺的释放速度可以通过改变膜组成加以控制。

实施例5

按照和实施例1中所述同样方式制得了含唑嘧胺的中心核。

然后，将250克这样制得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由16%Eudragit RS，4%二甲基聚硅氧烷、 3%轻质无水硅酸、 2%甘油脂肪酸酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量的增加达到50%(实施例5-1)、 80%(实施例5-2)、110%(实施例5-3) 或140%(实施例5-4)为止。 用这种方法制得了释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物。

试验例5

按照和试验例1中所述相同方式，测量了唑嘧胺从实施例5 制得的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物5-1、 5-2、5-3和5-4中溶出的情况。 结果示于图5中。

正如图5所示的，每种本发明的药物组合物均在滞后时间后快速释出唑嘧胺，而且滞后时间随包衣比例的增加而加长，因而说明释放开始的时间可以任意改变。

实施例6

按照和实施例1中所述相同方式制出了含唑嘧胺的中心核。

然后，把250克这样得到的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12%Eudragit RL、 8% 二甲基聚硅氧烷、 4% 轻质无水硅酸、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量的增加达到60%(实施例6-1)、 80%(实施例6-2)或100%(实施例6-3)为止。 按此方式，制得了释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物。

试验例6

按照和试验例1所述相同方式，测量了唑嘧胺从实施例例6 中制得的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物6-1 、6-2和6-3中溶出的情况。 结果示于图6中。

正如图6所示的，每种本发明的药物组合物均在滞后时间后快速释出唑嘧胺，而滞后时间随包衣比例的增加而延长， 从而说明释放开始的时间可以任意变化。

实施例7

将一份400克的苯基丙醇胺盐酸盐与800 克玉米淀粉混合后粉碎成细粉。边用由40克羟丙基纤维素溶于760克乙醇中形成的溶液喷雾，边将1280克该细粉加在400克Nonpareil 103(粒度为500

-710μm的糖球，Freund Industrial Co.，Ltd制造)上，进行滚动制粒，然后在60°C下干燥5小时。筛分形成的颗粒，收集12目筛(筛孔1.41mm)下和32目筛(筛孔0.50mm)上的颗粒作为未包衣的颗粒。

接着，将1000克这样制得的颗粒放入流化床涂覆设备中，用由8%羟丙基甲基纤维素、2%滑石粉、45%乙醇和45%纯化水组成的包衣溶液喷雾，直到未包衣颗粒重量的增加达到10%为止。按此法制得了本发明的中心核。

然后，将250克这样制得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12%Eudragit RS、8%二甲基聚硅氧烷、4%轻质无水硅羧、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到颗粒重量的增加达到40%(实施例7-1)、80%(实施例7-2)或120%(实施例7-3)为止。用此法制成颗粒剂型的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物。

试验例7

按照和试验例1中所述相同方式，测量了苯基丙醇胺盐酸盐从实施例7制得的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物7-1、7-2和7-3中溶出的情况。结果示于图7中。

正如图7所表明的，每种本发明的药物组合物均在滞后时间之后快速释出苯基丙醇胺盐酸盐，而且滞后时间随包衣比例增大而加长。此外，苯基丙醇胺盐酸盐在滞后时间后的释放以相同速度进行，与包衣比例无关。

实施例8

按照和实施例1中所述同样方式制得了含唑嘧胺的中心核。

然后，把这样制得的250克中心核放入流化床涂覆设备中，用由12.5%Eudragit RS、5%二甲基聚硅氧烷、6.25%滑石粉、1.25%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重的增加达到40%(实施例8-1)或65%(实施例8-2)为止。按此法制得释放引发和释放速度均受控的本发明粒剂药物组合物。

试验例8

按照和试验例1中所述相同方式，测量了唑嘧胺从实施例8 中制得的释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物8-1和8- 2中溶出的情况，结果示于图8中。

正如图8所表明的，每种本发明药物组合物均在滞后时间后迅速释出唑嘧胺，而且滞后时间随包衣比例的增加而变长，因而说明释放开始的时间可以任意加以改变。

实施例9

将150克一份的二氯苯胺苯乙酸钠与1295克玉米淀粉混合，粉碎成细粉。边用627克乙醇中溶有33克羟丙基纤维素的溶液喷雾，边将1051克该细粉加在400克Nonpareil 103(粒度500-710μm的糖球，Freund Industrial Co. Ltd. 制造)上进行滚动造粒，然后

在60°C干燥4小时。 筛分形成的颗粒，收集14目筛(筛孔1．19mm)下和32目筛(筛孔0.50mm)上的颗粒作为中心核。

然后，将500克这样制成的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12%Eudragit RS、 8% 二甲基聚硅氧烷、 4% 轻质无水硅酸、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重的增加达到80%(实施例9-1)为止。 按此法制出释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物(9-1)粒剂。

试验例9

按试验例1所述的方式测量了唑嘧胺从实施例9 得到的本发明的释放引发和释放速度均受控的药物组合物9-1中溶出的情况，结果示于图9中。

正如图9所表明的，本发明药物组合在4 小时滞后时间后释出二氯苯胺苯乙酸钠。

实施例10

按照实施例1所述制得了含唑嘧胺的中心核。

然后，把这样制得的250克中心核放入流化床涂覆设备中，用由6.75%乙基纤维素、 0.45%聚乙烯吡咯烷酮、 4.8% 二甲基聚硅氧烷、 2.4%轻质无水硅酸、 0.6%脂肪酸甘油酯和85%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重的增加达到70%(实施例10-1)为止。用此法制得释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物粒剂。

试验例10

按试验例1所述测量了唑嘧胺从实施例10中得到的释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物10-1中溶出的情况。 结果示于图10中。

正如图10所表明的， 释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物在滞后时间后迅速释出唑嘧胺。

实施例11

按实施例1所述制得了含唑嘧胺的中心核。

然后，把250克这样制得的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12% Eudragit S100、8% 二甲基聚硅氧烷、 4% 轻质无水硅酸、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重的增加达到100%(实施例11-1)为止。 以这种方法制得释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物粒剂。

试验例11

按试验例1所述测量了唑嘧胺从实施例11中得到的释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物11-1中溶出的情况， 结果示于图11中。

正如图11所表明的，这种释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物在滞后时间之后迅速释出唑嘧胺。

实施例12

将900克重的一份茶碱与100克滑石粉混合粉碎成细粉。边用在380克乙醇中溶有20克羟丙基纤维素的溶液喷雾，边将800克该细粉加于200克Nonpareil 103(粒度500-710μm的糖球，Freundindustri al Co., Ltd. 出品)上，进行滚动造粒，然后在60°C干燥3小时。筛分形成的颗粒，收集14目筛(筛孔1.19mm)下和32目筛(筛孔0.50mm)上的颗粒作为中心核。

然后，将400克这样得到的未包衣颗粒放入流化床涂覆设备中，用由12% Eudragit RS、8% 二甲基聚硅氧烷、4%轻质无水硅酸、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到未包衣颗粒的重量增加到25%为止。按此法，制成释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物粒剂。

实施例13

把一份500克重的双吡苯丙酸与500克微晶纤维素混合，加入200克纯水捏和此混合物，用挤压造粒法使用0.8mm筛将其制粒，然后用Marumerizer处理。60°C干燥5小时后，筛分形成的颗粒，收集14目筛(筛孔1.19mm)下和32目筛(筛孔0.50mm)上的颗粒作为未包衣颗粒。

然后，将500克这样获得的未包衣颗粒放入流化床涂覆设备中，用由14% Eudragit RS、7% 二甲基聚硅氧烷、3%轻质无水硅酸、1%脂肪酸甘油酯和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到未包衣颗粒

的重量增加50%为止。 按此法制成了一种释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物粒剂。

实施例14

将由100克扑尔敏马来酸盐、 400克微晶纤维素、 490克乳糖和10克硬脂酸镁组成的混合物放入压片机制成未包衣片剂(80mg/片)作为中心核。

然后，将 500 克这样制成的中心核放入涂覆盘中 ，用由7.5%Eudragit RS、 3% 二甲基聚硅氧烷、 1.5%轻质无水硅酸、0.5%脂肪酸甘油酯和87.5%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到每片重增加至10mg时为止。 按此法制成了释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物片剂。

对照例2

按实施例1所述制成含唑嘧胺的中心核。

然后，将250克这样制成的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12%Eudragit RS. 4%轻质无水硅酸、 1%脂肪酸甘油酯、 8% 玉米油和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重的增加达到60%(对照例2-1)或90%(对照例2-2)时为止。 按此法制成了用玉米油代替包衣膜层中硅酮的对照药物组合物粒剂。

试验例12

按试验例1所述测量了唑嘧胺从对照例2 中得到的用玉米油代替包衣膜中硅酮的对照药物组合物2-1和2-2中的溶出情况， 结果示于图12中，图12中还有实施例1 中得到的释放引发和释放速度均受控的本发明的药物组合1-1和1-2的试验结果。

正如图12所表明的， 用玉米油代替的对照药物组合物不能获得那种在药物开始释放前的滞后时间。

对照例3

按实施例1所述制成了含唑嘧胺的中心核。

然后，把250克这样制成的中心核放入流化床涂覆设备中，用由12% Eudragit RS、 4%轻质无水硅酸、 1%脂肪酸甘油酯、8%液体石蜡和75%乙醇组成的包衣溶液喷雾，直到粒重增加60%(对照例3-1)或90%(对照例3-2)为止。 用此法获得了用液体石蜡代替包衣膜中硅酮的对照药物组合物粒剂。

试验例13

按试验例1所述测量了唑嘧胺从对照例3 中得到的用液体石蜡代替包衣膜中硅酮的对照药物组合物3-1和3-2中溶出的情况。 结果示于图13之中，图13中同时还示出了实施例1 中得到的那种释放引发和释放速度均受控的本发明药物组合物1-1和1-2的试验结果。

正如图13所表明的，使用液体石蜡的对照药物组合物不能得到药物释放开始前的滞后时间。

虽然参照本发明的一些特例详细对之作了说明，但是对于本领域中普通技术人员来说，在不背离本发明实质和范围的条件下可以在其中作出各种变化和改进。

图 1

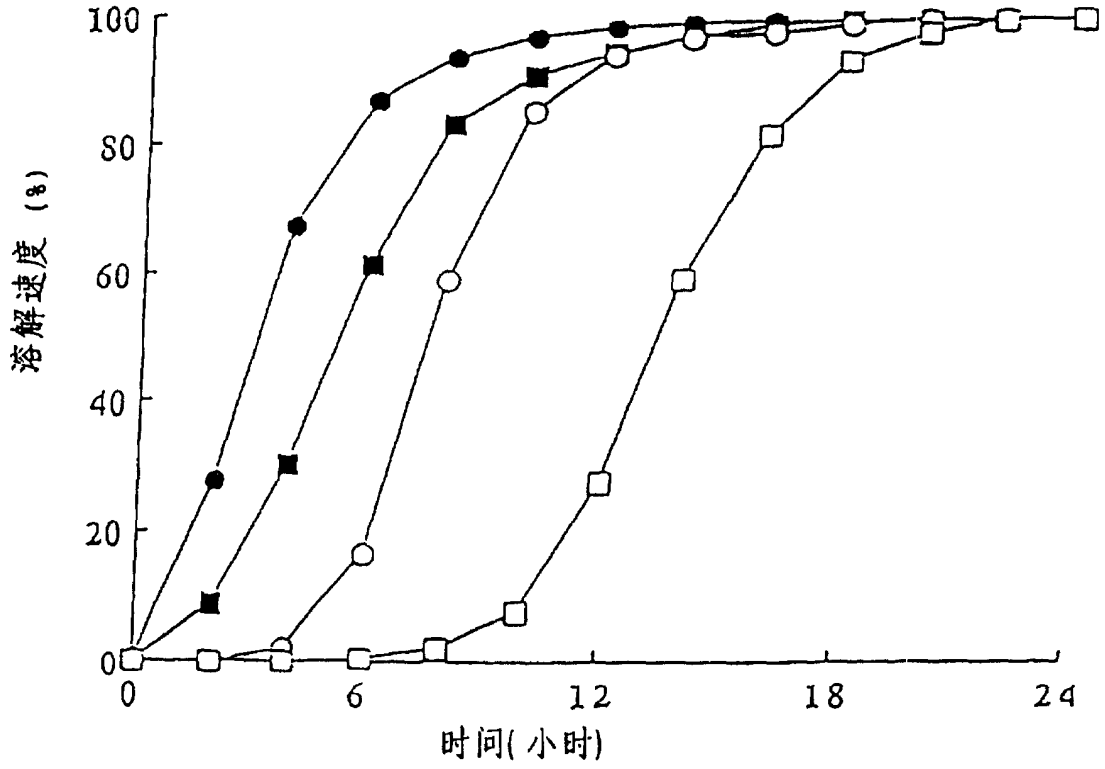

图 2

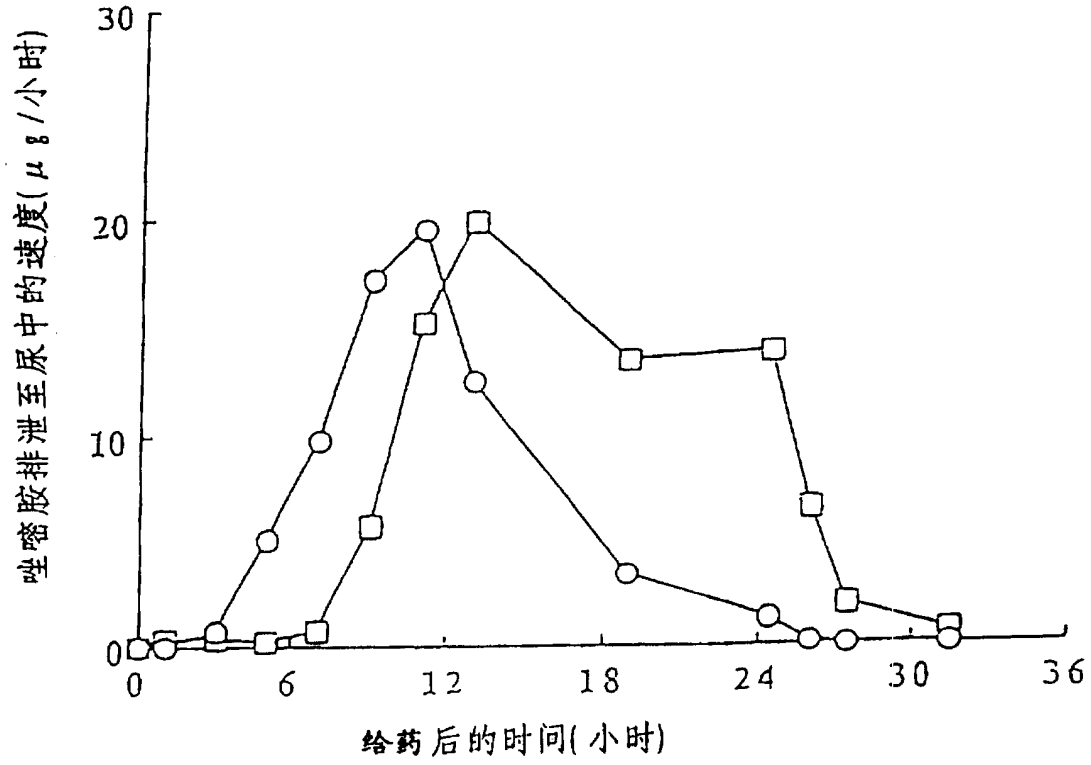
吡嗪胺排泄至尿中的速度(μg/小时)
30
20
10
0
0
6
12
18
24
30
36
给药后的时间(小时)

图 3

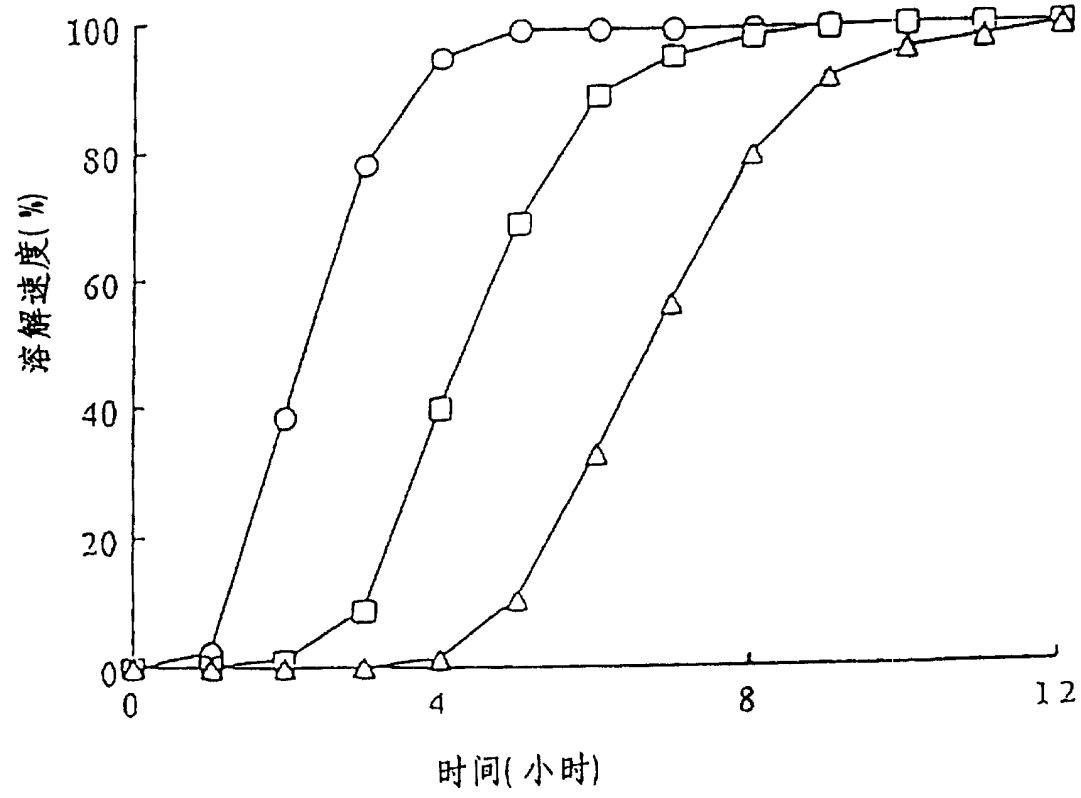
溶解速度(%)
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
时间(小时)

图 4

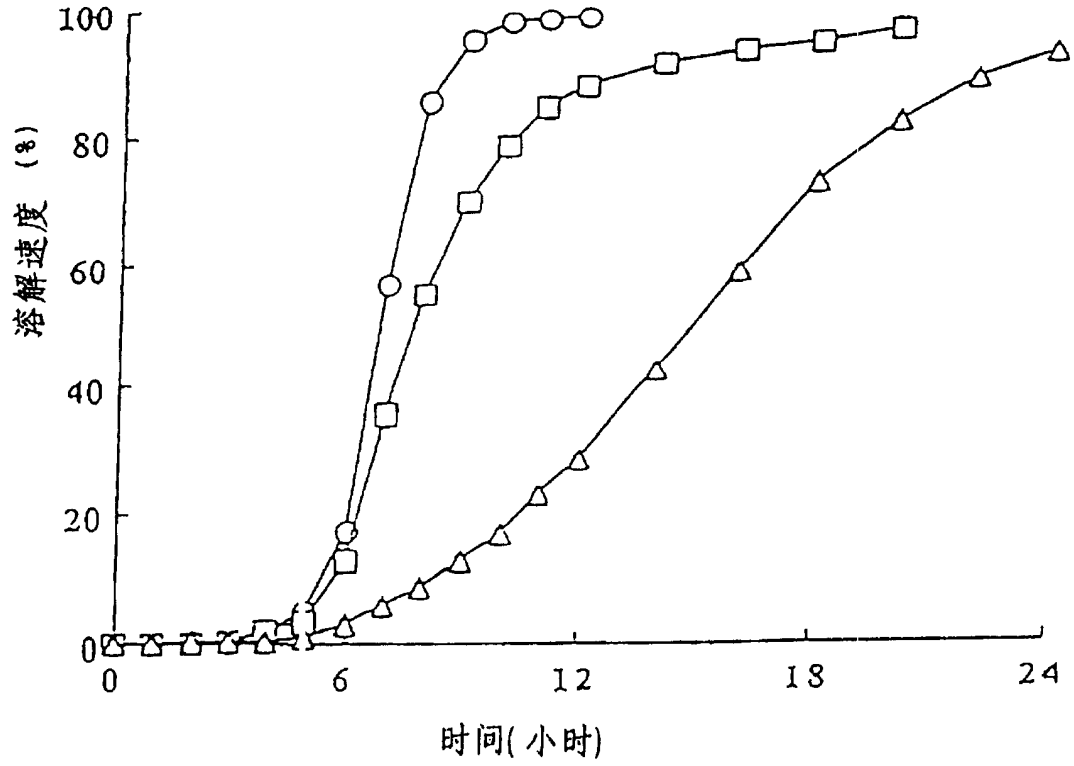
100
80
60
40
20
0
溶解速度 (%)
0
6
12
18
24
时间(小时)

图 5

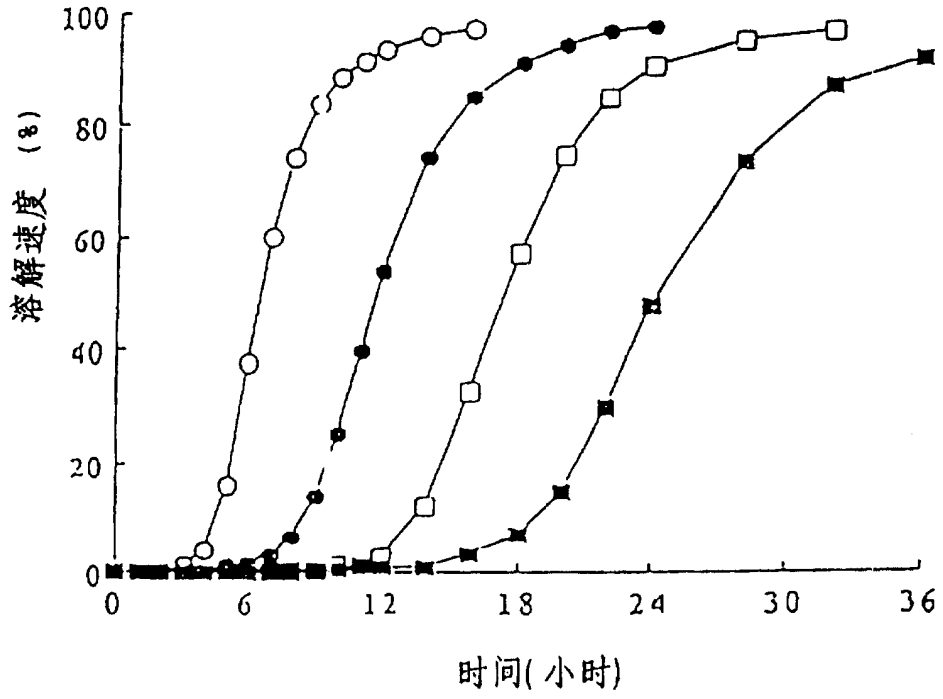
100
80
60
40
20
0
溶解速度 (%)
0
6
12
18
24
30
36
时间(小时)

图 6

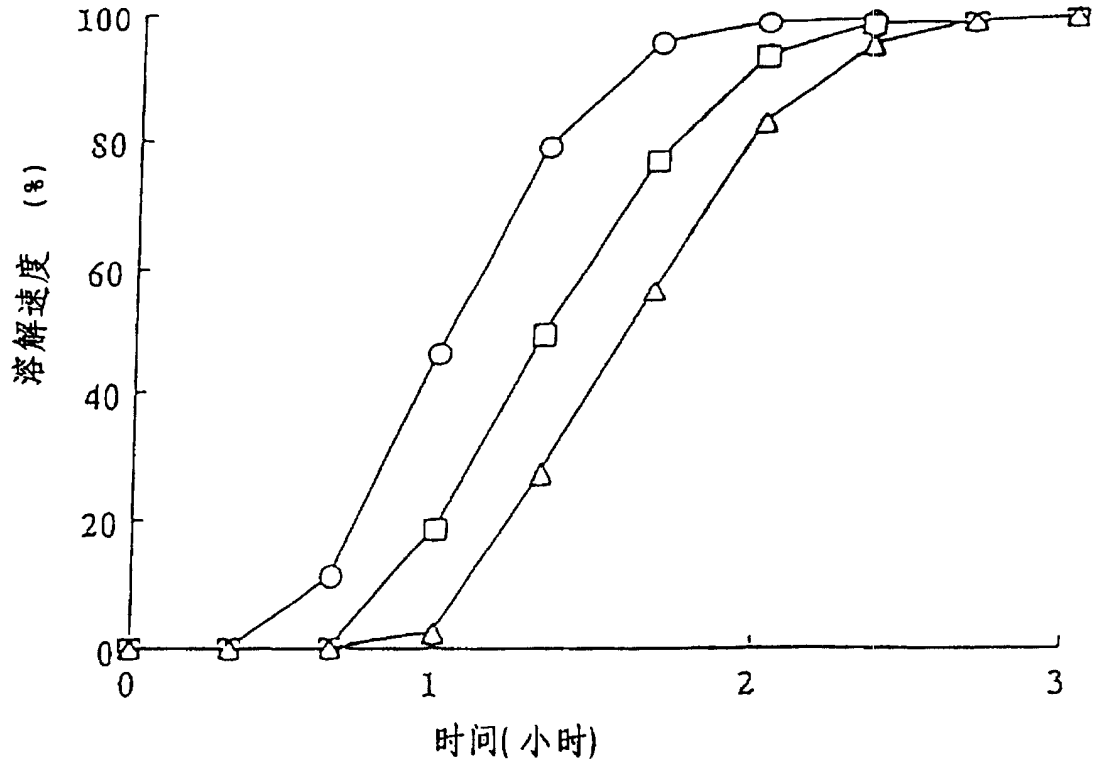

图 7

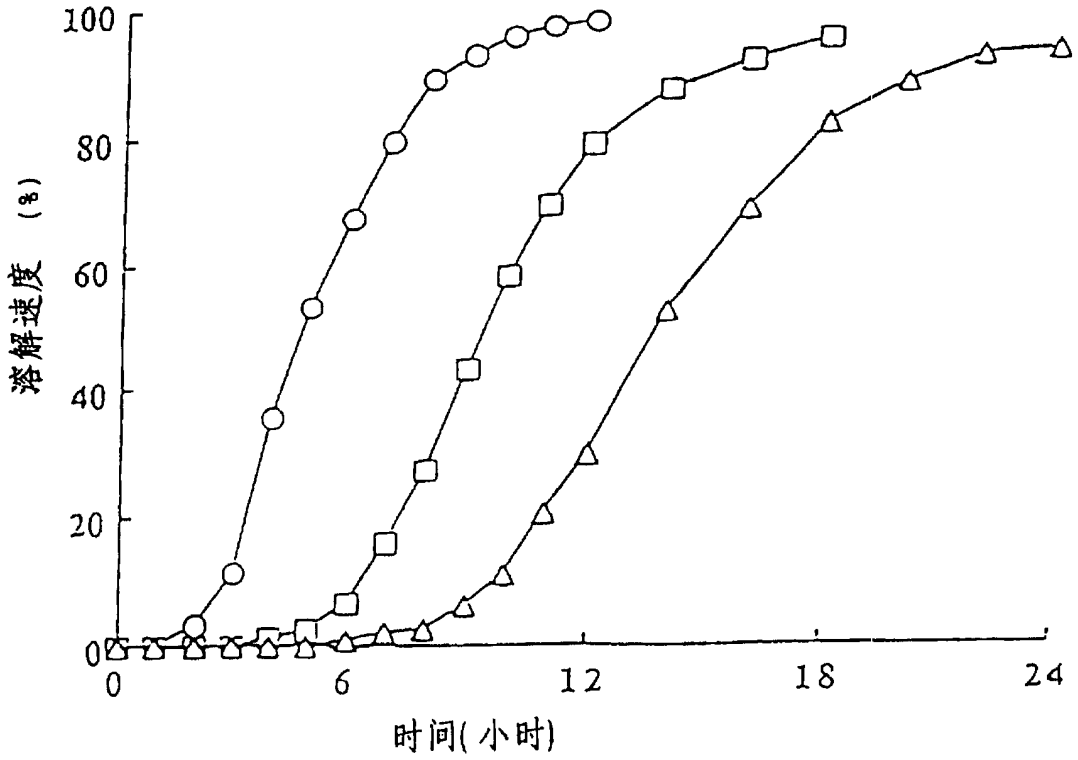

图 8

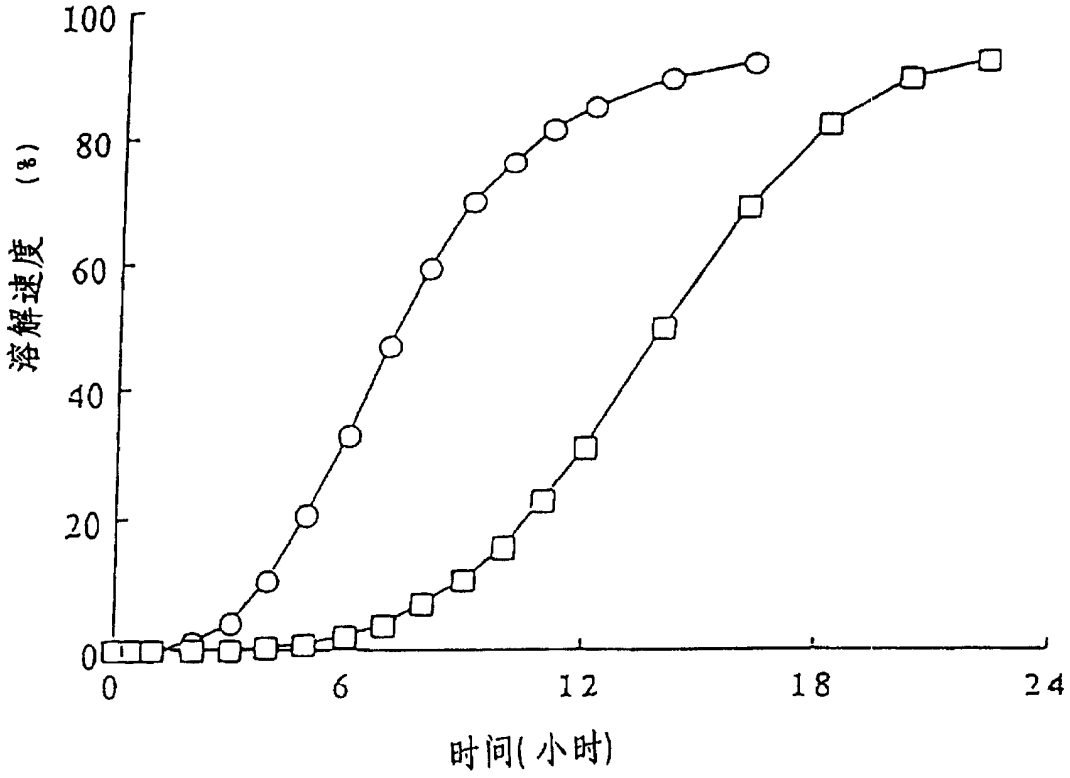

图 9

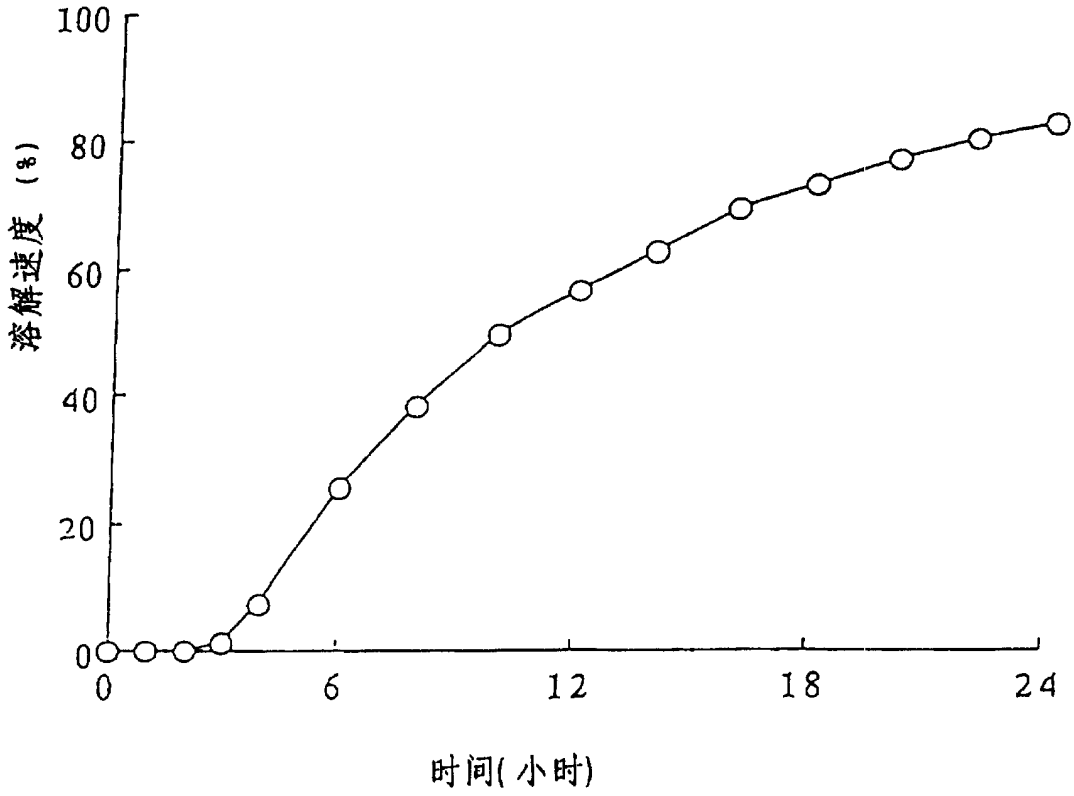

图 10

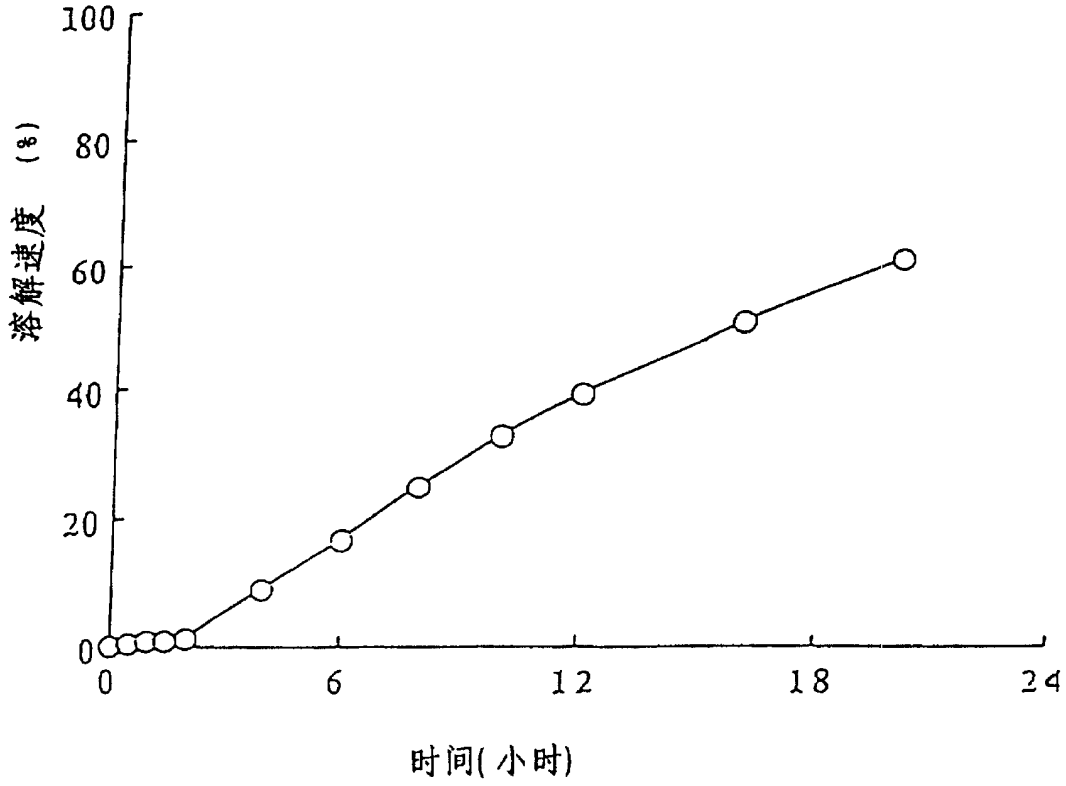

图 11

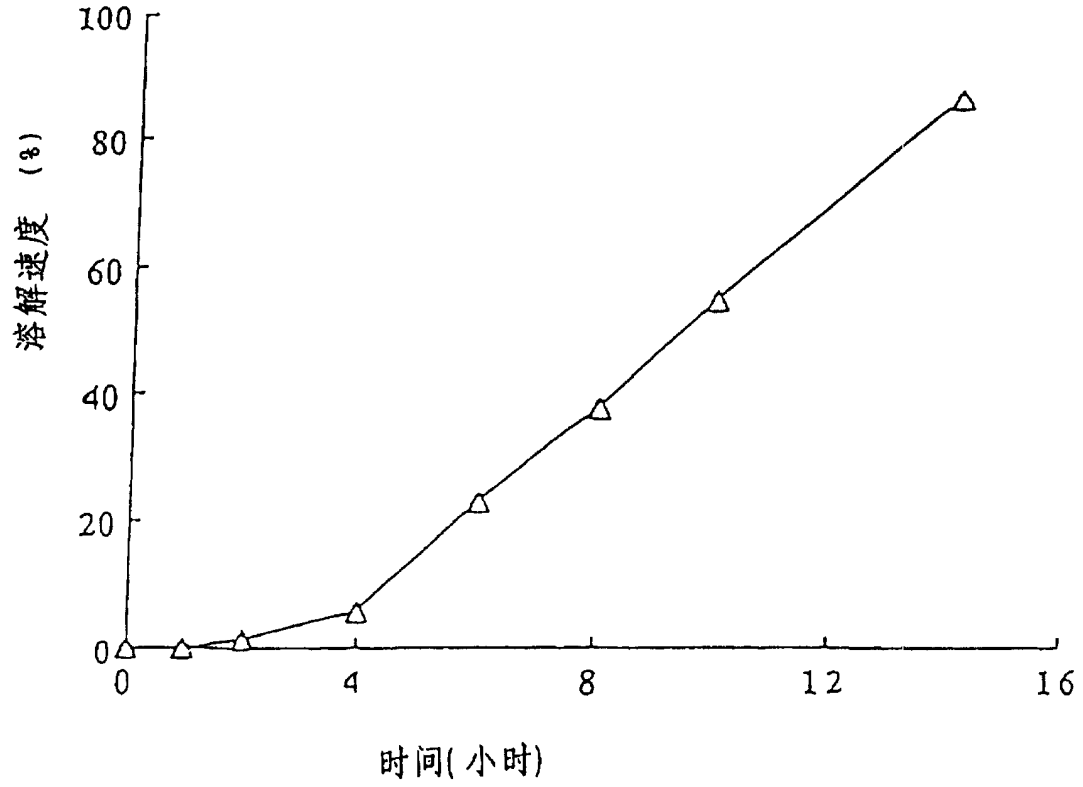

图 12

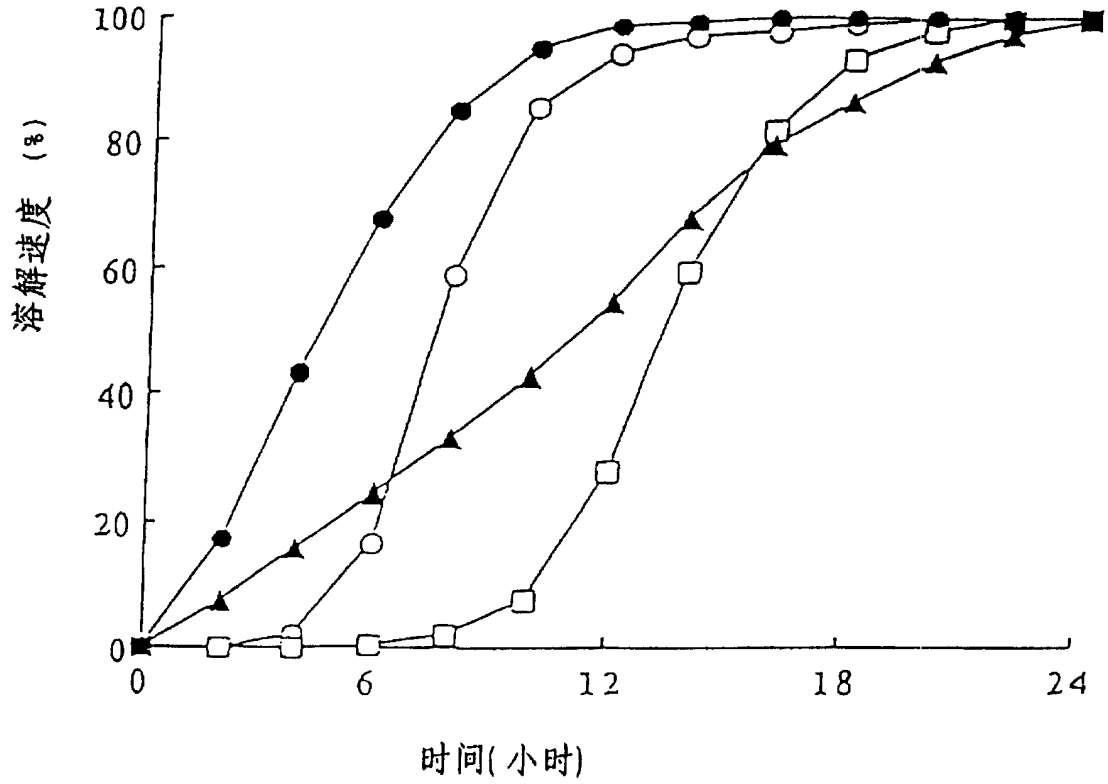

图 13

