

[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 200680010299.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 26 日

[11] 公开号 CN 101151026A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/404 (2006.01)

[22] 申请日 2006.3.22

[21] 申请号 200680010299.2

[30] 优先权

[32] 2005.3.31 [33] US [31] 60/666,902

[86] 国际申请 PCT/US2006/010335 2006.3.22

[87] 国际公布 WO2006/104791 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.28

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·沙 M·法齐 C·迪奥里奥

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 黄可峻

权利要求书 3 页 说明书 21 页

[54] 发明名称

O - 去甲文拉法辛和巴泽昔芬联合产品及其应用

[57] 摘要

公开了含有至少两种活性化合物：O - 去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐的联合产物。还公开了制备这种联合产物的方法，和使用这种联合产物治疗各种与低循环雌激素水平和低雌激素受体活性有关的疾病的方法。

1. 一种联合产品，含有作为活性化合物的 O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的产品，其中产品包括 O-去甲文拉法辛琥珀酸盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的产品，其中产品包括巴泽昔芬乙酸盐。

4. 根据权利要求 1-3 中任意一项的产品，其包括片剂。

5. 根据权利要求 4 的产品，其中片剂为多层片剂，其中活性化合物位于分离的层中。

6. 根据权利要求 1-5 中任意一项的产品，其中巴泽昔芬提供于 O-去甲文拉法辛核芯上的涂层。

7. 根据权利要求 6 的产品，其中巴泽昔芬占产品的约 20 毫克。

8. 根据权利要求 1-3 中任意一项的产品，其包括胶囊。

9. 根据权利要求 1-8 中任意一项的产品，基于 O-去甲文拉法辛游离碱的量，其包括 10 毫克至 500 毫克 O-去甲文拉法辛琥珀酸盐。

10. 根据权利要求 9 的产品，基于 O-去甲文拉法辛游离碱的量，其包括 150 毫克 O-去甲文拉法辛琥珀酸盐。

11. 根据权利要求 1-10 中任意一项的产品，其包括 5 毫克至 100 毫克的巴泽昔芬或其药学上可接受的盐。

12. 包括含有去甲文拉法辛琥珀酸盐、hypomellose、微晶纤维素、滑石和硬脂酸镁的第一层和含有巴泽昔芬或其药学上可接受的盐的第二层的片剂。

13. 根据权利要求 12 的片剂，其中第二层含有巴泽昔芬乙酸盐、乳糖、微晶纤维素和淀粉。

14. 根据权利要求 12 或权利要求 13 的片剂，其中第一层含有 10 毫克至 500 毫克去甲文拉法辛琥珀酸盐制粒，该制粒包括：

45-55 重量% 去甲文拉法辛琥珀酸盐；

35-45 重量% hypomellose；

3-4 重量% 微晶纤维素；

4-5 重量% 滑石；和

1-2 重量% 硬脂酸镁。

15. 根据权利要求 12-14 中任意一项的片剂，其中去甲文拉法辛琥

珀酸盐约为 50%，并且 hypomellose 约为 40 重量%。

16. 根据权利要求 12-15 中任意一项的片剂，其中第二层含有 5 毫克至 100 毫克巴泽昔芬乙酸盐制粒，该制粒包括：

- 10 重量%巴泽昔芬乙酸盐；
- 30-35 重量%乳糖；
- 25-30 重量%微晶纤维素；
- 12-16 重量%预胶凝淀粉；
- 1-2 重量%月桂基硫酸钠；
- 5-8 重量%淀粉羟基乙酸钠；
- 1-2 重量%抗坏血酸；
- <1 重量%二氧化硅；和
- <1 重量%硬脂酸镁。

17. 根据权利要求 16 的片剂，其中第二层包括 40 毫克巴泽昔芬乙酸盐制粒。

18. 根据权利要求 12 的片剂，其中第二层包括具有相当于 5 毫克至 100 毫克巴泽昔芬量的巴泽昔芬或其盐的固体分散体混合物。

19. 根据权利要求 18 的片剂，其中巴泽昔芬或其盐为 20 毫克固体分散体混合物。

20. 根据权利要求 16 的片剂，其中固体分散体混合物包括
- 约 40 重量%巴泽昔芬:聚乙烯吡咯烷酮固体分散体；
 - 约 50 重量%微晶纤维素；
 - 约 10 重量%交联甲羧纤维素钠；和
 - 约 1 重量%硬脂酸镁。

21. 根据权利要求 12 的片剂，其中巴泽昔芬以约 20 毫克每片的量提供于涂层。

22. 根据权利要求 21 的片剂，其中涂层包括巴泽昔芬乙酸盐和 hypomellose。

23. 含有去甲文拉法辛琥珀酸盐复合颗粒和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐的胶囊。

24. 根据权利要求 23 的胶囊，其中巴泽昔芬或其药学上可接受的盐为固体分散体的形式。

25. 根据权利要求 23 的胶囊，其中巴泽昔芬或其药学上可接受的

盐为制粒的形式。

26. 根据权利要求 23 的胶囊, 其中巴泽昔芬为施加到复合颗粒上的涂层。

27. 根据权利要求 23 的胶囊, 其中复合颗粒包括去甲文拉法辛琥珀酸盐和微晶纤维素。

28. 根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品在制备用于治疗热潮红、骨质疏松症和/或阴道萎缩的药物中的应用。

29. 根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品在制备用于治疗特征在于低雌激素循环的病症的药物中的应用。

30. 根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品在制备用于治疗抑郁症、纤维肌痛、焦虑症、应激性尿失禁和/或过敏性肠综合症的药物中的应用。

31. 治疗热潮红、骨质疏松症和阴道萎缩的方法, 包括向患者给药根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品。

32. 治疗患有特征在于低雌激素循环的病症的患者的方法, 包括给药根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品。

33. 治疗患有抑郁症、纤维肌痛、焦虑症、应激性尿失禁和/或过敏性肠综合症的患者的方法, 包括向患者给药根据权利要求 1-27 中任意一项的联合产品的步骤。

34. O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐或巴泽昔芬或其药学上可接受的盐在制备用于治疗热潮红、骨质疏松症和/或阴道萎缩; 特征在于低雌激素循环的病症; 或抑郁症、纤维肌痛、焦虑症、应激性尿失禁和/或过敏性肠综合症的药物中的应用。

35. O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐在制备用于治疗热潮红、骨质疏松症和/或阴道萎缩; 特征在于低雌激素循环的病症; 或抑郁症、纤维肌痛、焦虑症、应激性尿失禁和/或过敏性肠综合症的药物中的应用, 其治疗还包括给药巴泽昔芬或其药学上可接受的盐。

36. 巴泽昔芬或其药学上可接受的盐在制备用于治疗热潮红、骨质疏松症和/或阴道萎缩; 特征在于低雌激素循环的病症; 或抑郁症、纤维肌痛、焦虑症、应激性尿失禁和/或过敏性肠综合症的药物中的应用, 其治疗还包括给药 O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐。

O-去甲文拉法辛和巴泽昔芬联合产品及其应用

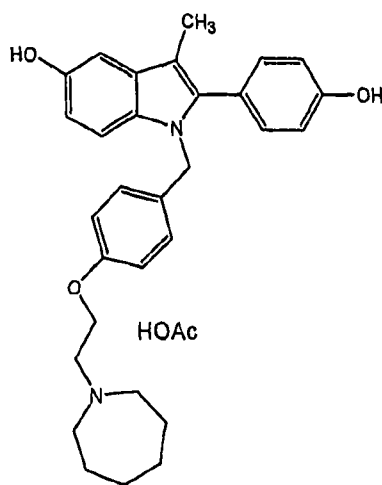
发明背景

本发明一般涉及雌激素受体调节剂领域，并且涉及与低的雌激素表达和/或低雌激素受体表达有关的疾病的治疗。

O-去甲文拉法辛(ODV)为文拉法辛的主要代谢产物，选择性阻断五羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取。Klamerus, K. J.等人, “Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite”, J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992)。O-去甲文拉法辛化学名称为 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-苯酚)乙基]环己醇，作为富马酸盐在 US 4,535,186 中被举例说明。然而 O-去甲文拉法辛的富马酸盐具有不合适的理化性质和渗透性特征。O-去甲文拉法辛还作为游离碱在国际专利公开 WO 00/32555 中被举例说明。

ODV 的琥珀酸盐形式已经公开在美国专利[US 6,673,838]中。ODV 的琥珀酸盐一水合物形式已经被加入到延长释放的水凝胶片剂中，其减少例如恶心、呕吐、腹泻和腹痛的副作用。使用羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为水凝胶基质的制剂已经公开[国际专利公开 WO 02/064543 A2]。

巴泽昔芬乙酸盐(Bazedoxifene acetate) (1-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-酚乙酸盐)具有以下化学结构:



属于通常称为选择性雌激素受体调节剂 (SERM) 的一类药物。根据其分类, 巴泽昔芬表现出对雌激素受体 (ER) 的亲合力, 但表现出组织选择性雌激素作用。例如, 巴泽昔芬乙酸盐在子宫刺激的临床前模型中表现出很少或没有子宫应答的刺激作用。相反, 巴泽昔芬乙酸盐在骨质减少的切除卵巢的大鼠模型中预防骨损失和降低胆固醇中表现出雌激素激动剂类作用。在 MCF-7 细胞系 (人乳腺癌细胞系) 中, 巴泽昔芬乙酸盐起雌激素拮抗剂的作用。这些数据表明, 巴泽昔芬乙酸盐对骨骼和心血管脂质参数表现为雌激素并且对子宫和乳腺组织表现为抗雌激素, 并且由此可能用于治疗多种与雌激素受体相关的不同疾病或疾病样 (disease-like) 状态。

美国专利 US 5,998,402 和 6,479,535 报道了巴泽昔芬乙酸盐的制备。巴泽昔芬乙酸盐的合成制备也出现在通常文献中。例如参见 Miller 等人, J. Med. Chem., 2001, 44, 1654-1657。该药物生物学活性的其它描述也出现在通常文献中 (例如 Miller 等人, Drugs of the Future, 2002, 27(2), 117-121)。巴泽昔芬乙酸盐的制剂还公开在美国专利申请公开 2002/0031548 A1 中。

需要的是治疗与低的雌激素表达和/或低的雌激素受体表达有关的疾病的改进方法。

发明概述

本发明一个方面提供了含有作为活性化合物的 O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐的联合产品。

本发明另一方面提供了多层片剂或胶囊, 其中每种活性化合物位于分离的层中。在一个实施方案中, 一层或两层都是压缩制粒。在另一实施方案中, 其中一层为固态分散体混合物。在又一实施方案中, 本发明提供了含有复合颗粒 (multiparticulate) 和制粒的胶囊。在又一实施方案中, 核芯由一种活性化合物组成, 并且另一种活性化合物提供于涂层中。

本发明另一方面提供了通过给药本发明组合物治疗患者的方法。

本发明的其它方面和优点将根据以下详细说明显而易见。

发明详述

本发明提供了用于治疗与雌激素缺乏或雌激素过量有关的疾病或综合症，并且因此可用于制备药物的联合产品。本发明组合物还可用于治疗由增生或发育异常、子宫内膜或子宫内膜类组织作用或生长产生的疾病或病症，并且因此可用于制备药物。

本发明用作活性组分的组合至少为 O-去甲文拉法辛或其药学上可接受的盐和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，活性组分被配制成单一单位剂量联合产物，例如片剂、胶囊或囊锭剂。

此处使用的 O-去甲文拉法辛或 ODV 指的是 1-[2-(二甲氨基)-1-(4-苯酚)乙基]环己醇。几种其药学上可接受的盐已经公开，其中包括例如其富马酸盐（美国专利 US 4,535,186）、ODV 的琥珀酸盐形式（美国专利 US 6,673,838）。ODV 还作为游离碱被示例在国际专利公开 WO 00/32555 中。

在一个实施方案中，为了得到此处实例中所述的 ODV，本领域技术人员可以取代文拉法辛、其衍生物或盐。ODV 的琥珀酸盐（DVS 或去甲文拉法辛琥珀酸盐）可如美国专利 US 6,673,838 中所述制备。在美国专利申请公开 2003/0236309 中的 ODV 的甲酸盐（DVF）可使用类似的技术通过取代合适的盐制备。本领域技术人员可以容易地确定其它合适的 ODV 盐以及其制备方法。

此处使用的巴泽昔芬乙酸盐指的是 1-[4-(2-氮杂环庚烷-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-酚乙酸酯。美国专利 US 5,998,402 和 6,479,535 报道了巴泽昔芬及其盐的制备。巴泽昔芬乙酸盐（BZA）的合成制备也出现在通常文献中。例如参见 Miller 等人, J. Med. Chem., 2001, 44, 1654- 1657。或者为了得到此处实例中所述的 BZA，本领域技术人员可以取代巴泽昔芬的其它盐。

ODV 和/或巴泽昔芬的其它药学上可接受的盐可以用于本发明组合中。术语“药学上可接受的盐”指的是源于有机酸或无机酸的盐，例如乙酸、乳酸、柠檬酸、肉桂酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、草酸、丙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙醇酸、丙酮酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、苯甲酸，以及类似的已知可接受的酸。

在一个方面，本发明提供了含有两种活性组分的产品。在一个实施方案中，产品设计成在立即释放制剂中含有巴泽昔芬并且在缓释制剂中

含有 O-去甲文拉法辛。然而本发明并非限定于此。

这两种活性组分可以分别并且以相同形式配制，例如可为制粒形式。或者，产品可含有不同形式的活性化合物，例如制粒和复合颗粒，制粒和固体分散混合物，复合颗粒和固体分散混合物，或所需的其它形式。

在一个实施方案中，片剂为多层片剂，其中活性组分包含在分离的层中。在一个实施方案中，片剂含有具有活性化合物的两层。在另一方面，本发明提供了胶囊。这种胶囊可填充有此处所述的片剂，或者含有不同制剂的两种活性组分。在一个实施方案中，本发明胶囊含有去甲文拉法辛琥珀酸盐复合颗粒和巴泽昔芬或其药学上可接受的盐。在另一实施方案中，巴泽昔芬或其药学上可接受的盐为固体分散体的形式。在另一实施方案中，巴泽昔芬或其药学上可接受的盐为制粒的形式。在又一实施方案中，巴泽昔芬为施加到复合颗粒上的涂层。在另外的实施方案中，使用巴泽昔芬药学上可接受的盐。在另一实施方案中，复合颗粒含有去甲文拉法辛琥珀酸盐和微晶纤维素。

在另一实施方案中，巴泽昔芬作为 DVS 层、DVS 片剂或 DVS 复合颗粒核芯上的涂层提供。在以下实施例中，说明了 DVS 片剂核芯上的巴泽昔芬膜涂层和 DVS 片剂核芯上的糖基巴泽昔芬涂层。

在一个实施方案中，制备的根据本发明的片剂具有含有去甲文拉法辛琥珀酸盐、hypomellose、微晶纤维素、滑石和硬脂酸镁的第一层，和含有巴泽昔芬或其药学上可接受的盐的第二层。在一个实施方案中，第一层的 ODV 制剂中含有 hypomellose、微晶纤维素和滑石。在另一实施方案中，ODV 层由以下组成：

去甲文拉法辛琥珀酸盐	45-55 重量 %
hypomellose	35-45 重量 %
微晶纤维素	3-4 重量 %
滑石	4-5 重量 %
硬脂酸镁	1-2 重量 %

在一个实施方案中，该层中 DVS 为约 50 重量 %，并且 hypomellose 为约 40 重量 %。该混合物可合适地以制粒或其它合适的形式制备。

在另一实施方案中，第二层含有巴泽昔芬乙酸盐、乳糖、微晶纤维素和淀粉。此外 BZA 制剂如下所述。

不考虑组合产品的形式，作为单位剂量的产品合适的含有约 10 毫克至 500 毫克的 O-去甲文拉法辛 (ODV) 或其盐，其中剂量基于 O-去甲文拉法辛游离基的形式计算，和约 5 毫克至 100 毫克的巴泽昔芬或其药学上可接受的盐，基于巴泽昔芬的量计算。在一个实施方案中，产品含琥珀酸盐，即为此处的去甲文拉法辛琥珀酸盐 (DVS)。在另一实施方案中，产品中含有巴泽昔芬乙酸盐 (BZA)。在又一实施方案中，ODV 盐为 DVS 并且巴泽昔芬为 BZA。然而本发明并不限于此。

在其它实施方案中，基于 O-去甲文拉法辛游离基的量计算，单位剂量为 25 毫克至 250 毫克 ODV，或 50 毫克至 200 毫克 ODV，或约 150 毫克 ODV。在这些和其它实施方案中，基于游离巴泽昔芬计算，巴泽昔芬的单位剂量为 10 毫克至 75 毫克巴泽昔芬，20 毫克至 50 毫克巴泽昔芬，约 25 毫克至约 40 毫克巴泽昔芬，或约 20 毫克巴泽昔芬。

ODV 盐合适地与一种或多种选自稀释剂、粘合剂、填料、助流剂、防粘剂和辅剂的组分混合。粘合剂可选自已知粘合剂，尤其包括例如纤维素和聚维酮。在一个实施方案中，粘合剂选自微晶纤维素、交聚维酮以及其混合物。

合适的 pH 调节剂尤其包括例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸锂。其它合适的组分还将对本领域技术人员显而易见。

在一个实施方案中，ODV 或其盐处于含有速率控制组分的制剂中。通常，这种速率控制组分为选自亲水聚合物和惰性增塑聚合物的速率控制聚合物。合适的速率控制亲水聚合物包括但不限于聚乙烯醇 (PVA)、hypomellose 以及其混合物。合适的不溶或惰性“塑性”聚合物的实例包括但不限于一种或多种聚甲基丙烯酸酯 (即，Eudragit® 聚合物)。其它合适的速率控制聚合物原料例如包括羟烷基纤维素、聚(乙烯)氧化物、烷基纤维素、羧甲基纤维素、亲水纤维素衍生物和聚乙二醇。

在一个实施方案中可以制备 ODV 复合颗粒。例如参见题为 “Multiparticulate O-Desmethylvenlafaxine Salts and Uses Thereof” 的美国专利申请公开 US 2005/0175698 A1 (公开于 2005 年 8 月 11 日)。在另一实施方案中，当复合颗粒 ODV 为球体、珠粒或小球时，复合颗粒为约 0.6 毫米至约 1 毫米大小。然而，在不脱离本发明的范围内，复合颗粒可以大小不同。

本发明复合颗粒 ODV 可至少由由 DVS、DVF 或其组合组成的核芯

以及一种或多种稀释剂、粘合剂、填料、助流剂、防粘剂、pH 调节剂和/或添加剂组成。

核芯中稀释剂、粘合剂、填料、助流剂、防粘剂和辅剂的总量合适地为复合颗粒核芯的约 30 % w/w 至约 97 % w/w。例如如果存在的话，粘合剂、稀释剂和/或填料分别可以未包衣剂型的约 15 % w/w 至约 80 % w/w，或约 20 % w/w 至约 70 % w/w，或约 25 % w/w 至约 45 % w/w，或约 30 % w/w 至约 42 % w/w 的量存在。制剂中 pH 调节剂的总量可为核芯的约 0.1 % w/w 至约 10 % w/w，或约 1 % w/w 至约 8 % w/w，或约 3 % w/w 至约 7 % w/w。然而，本领域技术人员可以根据需求或需要调整这些百分数。

粘合剂可选自已知的粘合剂，尤其包括纤维素和聚维酮。在一个实施方案中，粘合剂选自微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮，以及其混合物。

合适的 pH 调节剂尤其包括例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸锂。其它合适的组分对本领域技术人员也是显而易见的。

在一个实施方案中，DVS 和/或 DVF 处于含有速率控制组分的缓释制剂中。在另一实施方案中，这种速率控制组分为选自亲水聚合物和惰性增塑聚合物的速率控制聚合物。合适的速率控制亲水聚合物包括但不限于聚乙烯醇 (PVA)、hypomellose 以及其混合物。合适的或不溶或惰性“塑性”聚合物的实例包括但不限于一种或多种聚甲基丙烯酸酯（即，Eudragit® 聚合物）。其它合适的速率控制聚合物原料例如包括例如羟烷基纤维素、聚(乙烯)氧化物、烷基纤维素、羧甲基纤维素、亲水纤维素衍生物和聚乙二醇。

在一个实施方案中，基于未涂布复合颗粒的重量，本发明 ODV 复合颗粒含有约 5 % w/w 至约 75 % w/w 的微晶纤维素 (MCC)，约 10 % w/w 至约 70 % w/w 的 MCC，约 20 % w/w 至约 60 % w/w，或约 30 % w/w 至约 50 % w/w。在一个合适的实施方案中，基于未涂布复合颗粒的重量，ODV 复合颗粒核芯含有约 70 % w/w 至约 30 % w/w。

在一个实施方案中，含有复合颗粒 DVS 或 DVF 的核芯没有涂布。该复合颗粒使用本领域技术人员已知的技术装入合适的胶囊外壳或压紧到片剂中。所得胶囊外壳或压紧片中合适的含有 10 毫克至 400 毫克 ODV。

在其它实施方案中，复合颗粒 ODV 含有核芯上的一个或多个涂

层。在又一实施方案中，复合颗粒由小球核芯和无功能密封涂层以及功能性第二涂层组成。

在一个实施方案中，初始密封层可以直接施加到核芯。虽然本领域技术人员可以修改密封层的组成，密封层可选自合适的聚合物，例如羟丙基甲基纤维素（HPMC）、乙基纤维素、聚乙烯醇以及其组合，任选含有增塑剂以及其它希望的组分。在另一实施方案中，密封层含有 HPMC。在一个实施方案中，密封层以在约 3 % w/w 至约 25 % w/w，或约 5 % w/w 至约 7.5 % w/w 的浓度的 HPM 溶液施加。在干燥和合适的条件下，初始密封层为约 1 % w/w 至约 3 % w/w，或约 2 % w/w 的未包衣的复合颗粒。在另一实施方案中，使用含有 HPMC 以及其它惰性组分的可商购的密封层。一种这种市场上可买到的密封层为 Opadry® Clear（Colorcon, Inc.）。

在一个实施方案中，复合颗粒可含有初始密封层上的其它涂层，如果存在的话，或者直接提供在未涂布的复合颗粒 ODV 核芯，以提供缓释剂型。这些制剂还可降低包括恶心、呕吐和过敏性肠综合症的副作用的发生率。不受理论所限制，人们相信这些副作用可以通过在上胃肠道分路释放并且在下胃肠道提供释放而避免。

肠溶衣（速率控制膜）可以施加到复合颗粒并且包括但不限于聚甲基丙烯酸酯、hypomellose、乙基纤维素或其组合。基于未涂布的复合颗粒的重量，改进释放的复合颗粒制剂可含有约 3 % w/w 至约 70 % w/w 的 DVS、DVF 或其组合，以及约 5 % w/w 至约 75 % w/w 的微晶纤维素。

在一个实施方案中，肠溶衣中含有作为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物的产品，例如市场上可买到的 Eudragit®L 30 D-55（Röhm GmbH & Co. KG）。在另一实施方案中，施加肠溶衣以使得其以未涂布或初始涂布的复合颗粒的约 15 至约 45 % w/w，约 20 % w/w 至约 30 % w/w，或约 25 % w/w 至约 30 % w/w 的量涂布复合颗粒。在一个实施方案中，肠溶衣由 Eudragit®L 30 D-55（Röhm GmbH & Co. KG）、滑石、柠檬酸三乙酯和水组成。在又一实施方案中，肠溶衣含有约 30 % w/w 的 Eudragit®L 30 K55 涂层的 30 重量 % 分散体；约 15 % w/w 滑石、约 3 重量 % 柠檬酸三乙酯；例如氢氧化钠的 pH 调节剂；和水。

在另一实施方案中，肠溶衣含有乙基纤维素基产品，例如市场上可买到的 Surelease® 含水乙基纤维素分散体（25 % 固体含量）产品

(Colorcon, Inc.)。在一个实施方案中, 约 3 % w/w 至约 25 % w/w, 或约 3 % 至约 7 %, 或约 5 % w/w 的 Surelease®分散体溶液施加到复合颗粒上。在干燥下在合适的条件下, 肠溶衣为约 2 % 至约 5 %, 或约 3 % 至约 4 % w/w 的未涂布或初始涂布的复合颗粒。

本领域技术人员可以确定含有 ODV 盐, 包括 DVS, 的其它制剂。

BAZ 制剂

在另一方面, 作为活性组分的巴泽昔芬或其药学上可接受的盐, 本发明组合物含有 5 毫克至 100 毫克的巴泽昔芬。巴泽昔芬制剂可由 ODV 盐形成片剂中的分离层, 或其它联合产品。

在一个实施方案中, 巴泽昔芬制剂含有巴泽昔芬乙酸盐、乳糖、微晶纤维素和淀粉。

在另一实施方案中, 巴泽昔芬制剂中含有:

巴泽昔芬乙酸盐	5-40 重量 %
乳糖	30-35 重量 %
微晶纤维素	25-30 重量 %
预胶凝淀粉	12-18 重量 %
月桂基硫酸钠	1-2 重量 %
淀粉羟基乙酸钠	5-8 重量 %
抗坏血酸	1-2 重量 %
二氧化硅	<1 重量 %
硬脂酸镁	<1 重量 %。

在另一实施方案中, 巴泽昔芬制剂中含有:

巴泽昔芬乙酸盐	10 重量 %
乳糖	30-35 重量 %
微晶纤维素	25-30 重量 %
预胶凝淀粉	12-16 重量 %
月桂基硫酸钠	1-2 重量 %
淀粉羟基乙酸钠	5-8 重量 %
抗坏血酸	1-2 重量 %
二氧化硅	<1 重量 %
硬脂酸镁	<1 重量 %。

这种制剂特别适于制备制粒。在一个实施方案中, 产品中含有 40 毫克

巴泽昔芬乙酸盐制粒。

BZA 固体分散体混合物

在一个实施方案中，产品中具有含有具有相当于 5 毫克至 100 毫克，约 10 毫克至 50 毫克，约 25 毫克至约 40 毫克巴泽昔芬的固体分散体混合物的层。在另一实施方案中，固体分散体混合物中含有约 20 毫克的巴泽昔芬或其盐。

在一个实施方案中，本发明组合物含有分散在分散剂中的 BZA。在另一实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 1:99 至约 99:1。在又一个实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 1:99 至约 75:25，或约 1:99 至约 60:40。在另一实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 1:99 至约 15:85；或约 1:99 至约 10:90；或约 1:99 至约 5:95。在另一实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 5:95。在另一实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 25:75 至约 75:25；或约 40:60 至约 60:40；或约 1:1。在另一实施方案中，BZA 与分散剂的重量比为约 1:1。

此处使用的“分散剂”指的是作为固体巴泽昔芬乙酸盐颗粒悬浮介质的任何物质或物质混合物。分散剂通常由基本上没有妨碍 BZA 药物作用的药学上可接受的物质组成。此处使用的术语“药学上可接受的”指的是在医学判断范围内适于与人类或动物组织接触而没有过量毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症，相应地具有合理利益/危险比的那些物质。在某些实施方案中，分散剂在室温下（例如约 22℃）为固体。在另外的实施方案中，分散剂在约 30℃和 100℃之间的温度熔化。在其它实施方案中，分散剂溶于有机溶剂。

合适的分散剂的非限制性实例包括聚合物，例如纤维素（例如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）；透明质酸盐；褐藻酸盐；多糖、杂多糖（果胶）；波洛沙姆；poloxamines；乙烯-乙酸乙酯共聚物；聚乙二醇；葡聚糖；聚乙烯吡咯烷酮；壳聚糖；聚乙烯醇；丙二醇；聚乙酸乙烯酯；卵磷脂；miglyols；聚乳酸；聚羟基丁酸；其两种或多种混合物、其共聚物、其衍生物等。其它典型的分散剂包括共聚物体系，例如聚乙二醇-聚乳酸（PEG-PLA）、聚乙二醇-聚羟基丁酸（PEG-PHB）、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙烯醇（PVP-PVA），以及衍生共聚物，例如 N-乙烯嘌呤（或嘧啶）衍生物与 N-乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

在一个实施方案中，分散剂含有聚乙烯吡咯烷酮（PVP）或其衍生物。PVP为聚酰胺，其与各种物质形成络合物并且被认为化学和生理惰性。合适的PVP的例子为平均分子量为约10,000至约50,000的聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中，聚乙烯吡咯烷酮具有约10,000至约20,000的平均分子量。在另一实施方案中，聚乙烯吡咯烷酮具有约15,000至约20,000的平均分子量。在又一实施方案中，多种聚乙烯吡咯烷酮用于分散剂中。在又一实施方案中，可以使用不同分子量的聚乙烯吡咯烷酮。合适的PVP的实例为PVP K-17（PLASDONE 聚维酮，ISP Technologies, Ltd.）。在一个实施方案中，分散剂基本上由PVP或其衍生物组成。

在一个实施方案中，分散剂中含有乙烯和丙二醇的嵌段共聚物，通常称为波洛沙姆。某些合适的典型的波洛沙姆包括波洛沙姆 188（LUTROL F 68，BASF）、波洛沙姆 407（LUTROL F 127，BASF）等。在另一实施方案中，分散剂为波洛沙姆 188。

在一个实施方案中，分散剂含有聚乙二醇（PEG）。合适的PEG包括PEG 200、300、400、600、1000、1450、3350、4000、6000、8000、10000、20000，其混合物等等。在另一实施方案中，分散剂为PEG 1450。

可用于本发明的BZA分散体可通过任何方法产生，其例如产生无定形BZA的固体分散体。在一个实施方案中，BZA（任何形式，例如晶体、无定形等）和分散剂以所需重量比溶解于分散溶剂（一起，或单独然后合并），然后除去分散溶剂以得到所需固体分散体。分散溶剂可为含水溶剂或有机溶剂。合适的有机溶剂包括醇、醚、烃、卤代烃、腈、其混合物等等。在另一实施方案中，有机溶剂为挥发性溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、乙醚、戊烷、己烷、苯、二氯甲烷、乙腈、其混合物等等。在另一实施方案中，有机溶剂为醇例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、其混合物等等。在某些实施方案中，有机溶剂为乙醇。

在一个实施方案中，当BZA和分散剂中的一种或全部为液体（例如熔融物）时，BZA和分散体以所需重量比合并，然后将液体混合物固化以形成所需固体分散体。在另一实施方案中，当BZA和分散体中的至少一种熔融时，BZA和分散体合并。然后通过冷却到足以将混合物固化的温度将所得混合物固化。在另一实施方案中，混合物冷却到约25℃或以下。在另一实施方案中，BZA与熔融的分散剂合并并将所得混合

物冷却到混合物熔点之下的温度以形成固体分散体。在一个实施方案中，分散剂被加热到约 30-200℃的，约 30-150℃，或约 30-100℃的温度，其为分散剂熔点或以上的温度。在另一实施方案中，分散剂加热到约 30℃以上，约 40℃以上，约 50℃以上，约 60℃以上，约 70℃以上，约 80℃以上，或约 90℃以上的温度。这些和其它方法为适于制备本发明 BZA 分散体的常规方法。

在一个实施方案中，用于本发明的固体分散体特征在于在 0.0005M 乙酸在约 20 至约 26℃的温度下大于结晶或微晶巴泽昔芬乙酸盐的平衡溶解度。在另一实施方案中，本发明的固体分散体特征在于在 0.0005M 乙酸在约 20 至约 26℃的温度下至少约 8，至少约 10，至少约 12，至少约 14，至少约 16，或至少约 19 毫克/毫升的平衡溶解度。平衡溶解度可通过本领域常用方法测定。

在一个实施方案中，用于本发明的固体分散体特征在于，使得当口服给药到哺乳动物时，在固体分散体中总共含有约 10 毫克巴泽昔芬乙酸盐的剂型特征在于大于约 140、大于约 150、大于约 160、大于约 170，或大于约 180 ng.hr/ml 的 AUC_{0-24} 。在另一实施方案中，用于本发明的固体分散体特征在于，使得当口服给药到哺乳动物时，在固体分散体中总共含有约 10 毫克巴泽昔芬乙酸盐的剂型特征在于：a) 约 140 至约 250 ng.hr/ml 的 AUC_{0-24} ；b) 约 12 至约 30 ng/ml 的 C_{max} ；c) 约 1.0 至约 3.5 小时的 t_{max} 。测量药物动力学参数 AUC_{0-24} （24 小时曲线下的面积）、 C_{max} 、和 t_{max} 的方法为本领域所公知并且描述在本领域中。

用于本发明的固体 BZA 分散体的制备和表征的其它细节公开在 2005 年 10 月 13 日公开的 US 2005/0227966 A1 中。

在一个实施方案中，本发明产品含有具有以下制剂的 BZA 固体分散体混合物层：

巴泽昔芬:聚乙烯吡咯烷酮固体分散体	约 40 重量 %
微晶纤维素	约 50 重量 %
交联羧甲纤维素钠	约 10 重量 %

在另一实施方案中，制剂中含有约 1 重量 % 或更少的硬脂酸镁。还可使用其它巴泽昔芬制粒或固体分散体混合物或其它制剂。

BZA 涂层

在一个实施方案中，巴泽昔芬以涂层形式或者施加在 DVS 核芯(例

如层、复合颗粒或片剂)上的层的形式提供。涂层可以直接施加在 DVS 核芯或者可以存在中间层。

在一个实施方案中,在每个剂量单位中巴泽昔芬涂层提供 4-6 重量%的巴泽昔芬乙酸盐,并且优选 5 重量%的巴泽昔芬。在另一实施方案中,巴泽昔芬以约 20 毫克/片的量提供在涂层中。

巴泽昔芬可以混合进入合适的涂层悬浮液中并且使用常规喷射法施加。在一个实施方案中,BZA 以约 1:2 的 BZA 与 Opadry®透明涂层比(基于重量)混合进入 hypomellose 基透明涂层体系(例如 Opadry®透明涂层)。在另一实施方案中,BZA 混合进入糖基涂层。在另一实施方案中,BZA 与含有蔗糖、hypomellose、蔗糖棕榈酸盐和抗坏血酸的糖基涂层悬浮液混合。

其它合适的涂层溶液将对本领域技术人员显而易见。

I. 生产本发明制剂的方法

本发明一方面提供由单独配制的 ODV 或其盐和巴泽昔芬联合产品制备联合产品的方法。

在一个实施方案中,活性组分以多层片剂或胶囊中片剂的形式制备。例如,O-去甲文拉法辛与合适的赋形剂混合以形成第一制粒,巴泽昔芬与合适的赋形剂混合以形成第二制粒。在一个实施方案中,一种或全部制粒使用辊式压实机形成。在另一实施方案中,一种或全部制粒使用高剪切制粒机形成。然而,可以使用本领域熟练技术人员所公知的其它方法制备合适的制粒,包括低剪切制粒机、搅拌器等。第一制粒和第二制粒然后使用常规方法压缩以形成双层片剂。这种片剂可装有附加层,任选含有具有活性组分的附加层,或者用于肠溶衣、密封层、层间分离等所需的其它层。在一个实施方案中,片芯仅仅含有一种活性组分,并且另一活性组分提供在涂层中。

在另一实施方案中,最终密封层施加在片剂上。最终密封层合适地由羟丙基甲基纤维素(HPMC)和水组成,在干燥下,少于约 1 重量%的总包衣片剂。在另一实施方案中,在将多层片剂填充到合适的包装单元中之前使用滑石作为最后一步。

或者或另外地,片剂可装入胶囊中。

本发明另一方面提供了含有不同形式的单独配制的活性组分的胶囊。例如,胶囊中可以含有一种活性组分的制粒和另一种活性组分的复

合颗粒；一种活性组分的复合颗粒和另一种活性组分的固体分散体；一种活性组分的制粒和另一活性组分的固体分散体；含有一种活性化合物的核芯和涂层中另一活性组分；这种胶囊使用本领域熟练技术人员已知的方法制备。

根据此处提供的信息，本发明组合的其它合适的形式将对于本领域熟练技术人员显而易见。例如，除了提供适于口服给药的剂量单位例如片剂、胶囊和囊片外，本发明还提供适于肠胃外、透皮或粘膜给药的剂量单位。

本发明还包括含有容器的药物包装和试剂盒，例如箔包装或其它合适的容器，其中具有单位剂型的本发明制剂。

II. 本发明联合产品的应用

本发明组合物和方法用于治疗多种由雌激素作用和雌激素过量或缺乏（例如，低雌激素循环水平）引起的疾病，或者用于制备用于治疗多种由雌激素作用和雌激素过量或缺乏（例如，低雌激素循环水平）引起的疾病的药物，这些疾病包括骨质疏松症、前列腺肥大、男性型秃发、阴道和皮肤萎缩、粉刺、功能性月经失调、子宫内膜息肉、良性乳房疾病、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位、卵巢癌、不孕症、乳腺癌、子宫内膜异位症(endometriosis)、子宫内膜癌、多囊卵巢综合症、心血管疾病、避孕、阿尔茨海默氏病、认知下降以及其它 CNS 症状，以及某些癌症，尤其包括黑素瘤、前列腺癌、结肠癌、CNS 癌。此外，组合物和方法可用于绝经前妇女避孕以及绝经后妇女的激素替代疗法（例如治疗血管收缩障碍例如热潮红），或者供应雌激素有益的其它雌激素缺乏状态。还可用于治疗闭经有利的疾病状态，例如白血病、子宫内膜切除、慢性肾或肝病，或血凝固疾病或病症。

本发明组合物和方法还可用于抑制骨损失，或用于制备用于抑制骨损失的药物，骨损失可由于患者新骨组织的生成和老组织的再吸收的不平衡产生，引起骨的净损失。这种骨消耗在大范围个体中存在，特别是绝经后妇女、进行双边卵巢切除术的妇女、正在接受或者已经接受延长皮质醇疗法的那些、性腺发育不全的那些，以及患有柯兴综合症(cushing's syndrome)的那些。骨（包括牙齿和口腔骨骼）和骨代替的特殊需求还可在患有骨折、缺陷骨骼构造和接收骨相关手术和/或假肢移植的患者中使用本发明固体分散体实现。除了上述问题，本发明组合物和

方法可用于治疗骨关节炎、低血钙、高钙血症、佩吉特氏病(paget's disease)、骨软化症、骨钙质缺乏、多发性骨髓瘤以及其它在骨组织上具有有害作用的癌症形式，或者用于制备治疗上述疾病的药物。

此外，本发明组合物用于减轻抑郁症、纤维肌痛(fibromyalgia)、焦虑症、应激性尿失禁(S.U.I.)、过敏性肠综合症(I.B.S.)、神经性疼痛、以及其它停经后症状，例如包括主体潮红、骨质疏松症、阴道萎缩等。

此处列出的疾病和综合症的治疗方法被理解为包括向需要这种治疗的患者给药治疗有效量的本发明固体分散体，或含有本发明固体分散体的组合物。此处使用的与疾病有关的术语“治疗”指的是预防、抑制和/或改善所述疾病。

此处使用的可互换使用的术语“患者(subject)”、“个体”或“患者”指的是任何哺乳动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长目动物，并且最优选人。

此处使用的术语“治疗有效量”指的是研究人员、兽医、执业医师或其它临床医生所寻求的在组织、系统或受试者中引起生物或药物响应的活性化合物或药剂的量，其包括一种或多种以下疾病预防，即，还没有遭受或显示足以最后诊断疾病的病理学或症状学的患者；疾病抑制，即，阻止或减缓病理学和/或症状学的进一步发展；和改善疾病。

在一个实施方案中，文拉法辛的剂量为约 75 毫克至约 350 毫克/天，或约 75 毫克至约 225 毫克/天。在另一实施方案中，文拉法辛的剂量为约 75 毫克至约 150 毫克/天。当使用 DVS 复合颗粒时，DVS 复合颗粒的量将与文拉法辛游离碱的剂量范围对应。根据患者的反应速率，患者与患者之间也不相同，然而通常为至少 6:1 的 ODV 盐和文拉法辛。本发明复合颗粒体系内给药的文拉法辛或另一活性剂可以与本发明复合颗粒一起配制，或者单独给药。

含有本发明固体分散体的制剂可以 0.1 毫克至 1000 毫克巴泽昔芬乙酸盐的日剂量给药到需要的受试者。在一个实施方案中，剂量范围可为约 10 毫克 /天至约 600 毫克/天，或约 10 毫克/天至约 60 毫克/天。剂量可为每天单一剂量或者两个或多个分次剂量。

可使用任意合适的给药途径以向患者提供有效量的本发明联合产品。例如可使用口服、粘膜（例如鼻、舌下、口腔、直肠或阴道）、肠

胃外（例如静脉内或肌肉内）、透皮和皮下注射。在一个实施方案中，给药途径为口服、透皮或粘膜。

此处所述活性化合物通常根据常规药物复配技术与药物载体或赋形剂（例如药学上可接受的载体和赋形剂）混合以形成药物组合物或剂型。合适的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于 Remington's, The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, A. R, 1995 年第 19 版, Mack Pub.Co.) 中所述的那些。术语“药学上可接受的”指的是当给药到动物，例如哺乳动物时（例如人类），添加剂和组合物生理学可耐受，并且通常没有产生过敏或类似不良反应，例如胃失调、眩晕等。

口服固体药物组合物可包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

以下实施例说明本发明产品的典型剂型以及其应用。这些实施例并非对本发明的限制。

实施例 1 - DVS-233 150 毫克/BZA 40 毫克双层片剂

含有两个具有活性化合物的层的片剂根据下表制备。

A. 制备

去甲文拉法辛琥珀酸盐 150 毫克制粒

组分	量（毫克）
去甲文拉法辛琥珀酸盐(DVS-233)	227.62
Hypomellose 100,000	180.00
微晶纤维素	17.18
滑石	18.20
硬脂酸镁	7.00
总计	450.00

巴泽昔芬乙酸盐 40 毫克制粒

组分	量 (毫克)
巴泽昔芬乙酸盐	40.00
乳糖	134.20
微晶纤维素	130.20
预胶凝淀粉	56.00
月桂基硫酸钠	6.00
淀粉羟基乙酸钠	24.00
抗坏血酸	6.00
二氧化硅	0.6
硬脂酸镁	3.00
水	适量
总计	400.00

DVS-233 制粒使用 Alexanderwerks 滚筒压实机经由干法制粒制备。巴泽昔芬制粒使用高剪切制粒机 (Collette Gral) 制备并在流化床干燥器中干燥。双层片剂使用具有 0.735" × 0.325" 胶囊成型工具的 Carver 压床压制。

B. 稳定性

将 80 片 DVS/巴泽昔芬双层片剂 (分别为 150 毫克/40 毫克) 在 25 °C/60 相对湿度 (RH) 和 40 °C/75 RH 储存在 50 毫升高密度聚乙烯 (HDPE) 密闭容器中 2 星期、1 个月和 3 个月。监测每种活性组分的浓度和在 30 °C 时在 0.2 % 吐温 80/10 mM 乙酸中的溶解速率。

不同处理下 BZA 和 ODV 浓度 (% 回收率) 如下表所示。

	BZA 25 °C/60 RH	BZA 40 °C/75 RH	DVS 25 °C/60 RH	DVS 40 °C/75 RH
初始	96.40		97.98	
2 星期	92.95	93.03	101.44	97.43
1 个月	100.20	100.21	102.36	103.65
3 个月	98.25	96.04	103.31	101.27

BZA 和 ODV 在 25/60 和 40/75 3 个月都是稳定的。

这些双层片剂的溶解还表明,对于 BZA 和 DVS 都几乎在 24 小时内实现了完全释放。其中 BZA 在 45 分钟内得到 75% 以上的百分比释放,并且在 24 小时内得到 93% 以上释放。DVS 在第一个 2 小时得到缓慢释放,然而在 24 小时内产生完全释放。片芯在溶解容器中 24 小时后保持完整,并且在 40°C/75 RH 处理 3 个月的片剂看起来比 25°C/60 相对湿度处理的片剂变色更明显(更加微黄色)。这些片剂设计成 BZA 为立即释放而 DVS 为缓慢释放,并且溶解模式与该设计一致。

实施例 2 - DVS-233 复合颗粒/BZA 制粒联合
胶囊

DVS-233 复合颗粒如 2005 年 8 月 11 日公开的题为“Multiparticulate O-Desmethylenlafaxine Salts and Uses Thereof”(Diorio 等人)的共有美国专利公开 US 2005/0175698 A1 所述制备。

A. 去甲文拉法辛琥珀酸盐复合颗粒

组分	克/2000 克	% w/w
去甲文拉法辛琥珀酸盐	1400.0	70.0
微晶纤维素	600.0	30.0
水	适量	适量

复合颗粒由颗粒芯和无功能密封层以及功能性第二层组成。复合颗粒核芯如下制备。去甲文拉法辛琥珀酸盐(DVS-233)与微晶纤维素组合并且在行星式混合机中用水粒化。然后使用 Nica[®]系统将所得湿物质通过 1.0 毫米筛子挤出。然后将 DVS-233 挤出物转入到球化机并且在约 700 rpm 旋转,直到得到球状颗粒(2-3 分钟)。

然后将湿颗粒在 Aeromatic Strea 流化床干燥器中干燥至 2-5% 的含水量。干燥的颗粒通过 18 目筛子以除去较大的颗粒。颗粒准备用于涂层工艺。

B. 包衣

1. 密封层

组分	克/500 克	% w/w
Opadry® Clear	25.0	5
水	475.0	95.0

Aeromatic Strea 流化床设备装有 Wurster 柱和底部喷嘴系统。将约 200 克干燥颗粒芯装进单元。Opadry® 密封层使用约 60℃ 的入口温度、5-10 克/分钟的涂层溶液喷雾速率、1-2 巴的雾化压力施加。所需产品温度为 38℃-43℃。实现密封层约 2 重量%的增加后，可以施加乙基纤维素层。

2. 乙基纤维素层

组分	克/500 克	% w/w
Surelease® (25 % 固体含量的含水乙基纤维素分散体)	25.0	5
水	475.0	95.0

乙基纤维素使用类似的方式施加，使得密封层重量增加 3-4 %。乙基纤维素层施加后，颗粒另外干燥 5-10 分钟。将其除去并通过 18 目筛予以除去结块和过大的颗粒。

C. DVS-233 复合颗粒 150 毫克/BZA 40 毫克胶囊

将包衣的 DVS-233 颗粒封装以实现 150 毫克去甲文拉法辛的浓度。将如上所述的 BZA 制粒放入相同的硬明胶胶囊外壳中。

实施例 3 - DVS-233 150 毫克/BZA 20 毫克固体分散体双层片剂

A. 去甲文拉法辛琥珀酸盐 150 毫克制粒

组分	量 (毫克)
去甲文拉法辛琥珀酸盐(DVS-233)	227.62
Hypomellose 2208 100,000	180.00
微晶纤维素	17.18
滑石	18.20
硬脂酸镁	7.00
总计	450.00

巴泽昔芬固体分散体混合物

组分	量 (毫克)
巴泽昔芬 PVP 固体分散体	44.64(A)
微晶纤维素	54.26
交联羧甲基纤维素钠	10.00
硬脂酸镁	1.10
总计	110.00

A: 等于 20 毫克巴泽昔芬

BZA 乙酸盐与聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 1:1 的固体分散体如 2005 年 10 月 13 日公开的题为 “Bazedoxifene Acetate Formulations” (Shah 等人) 的共有美国专利公开 US 2005/0227966 A1 所述制备。

概括地说, 在搅拌下向 3.00519 克 PVP K17 在 15 毫升乙醇中的溶液中加入 3.00671 克 BZA。另外加入 60 毫升乙醇并将混合物温热至 65 °C 5 分钟以得到透明黄褐色溶液。在室温下减压蒸发溶剂至干燥。将黄褐色固体使用研钵和研棒研磨以得到黄色奶油状细粉。

DVS-223 制粒使用 Alexanderwerks 滚筒压实机通过干法制粒制备。通过使用研钵和研棒直接混合制备巴泽昔芬固体分散体混合物。双层片剂使用具有 0.450 英寸正方形成型工具的 Carver 压床压制。

实施例 4 - DVS-233 复合颗粒 150 毫克/BZA 固体分散体 20 毫克组合胶囊

如上述实施例 2 所述的包衣 DVS-233 颗粒被封装以实现浓度为 150 毫克的去甲文拉法辛。如上述实施例 3 混合的 BZA 固体分散体混合物放入相同硬明胶胶囊外壳中。

实施例 5 - 具有 BZA 涂膜的 DVS-233

A. DVS-233 100 毫克缓释片芯

组分	每片的量
去甲文拉法辛	151.74 (100.0 ¹)
Hypomellose 2208 100,000 cps	170.0
微晶纤维素	7.20
滑石	7.65
硬脂酸镁	3.4

¹ 该片剂的 DVS-233 药效相当于 100 毫克去甲文拉法辛游离碱。

B. 巴泽昔芬薄膜涂膜工艺

组分	每片的量
DVS-233 100 毫克片芯	340.0
涂层悬浮液	
Opadry® Clear 涂层 ¹	42.5
巴泽昔芬乙酸盐	20.0

Opadry® Clear 涂层¹体系含有 hypomellose 并且以 10 % w/w 的浓度制备。

通过将 Opadry Clear 涂层粉末溶解在合适量的水中以得到含有约 10 % 溶解固体的溶液来制备涂层悬浮液。将溶液混合直到得到透明溶液。在剧烈搅拌下将微粉化巴泽昔芬乙酸盐加入到 Opadry 溶液，直到得到均匀悬浮液。在以下条件下使用 Thomas LDCS 1.31 盘将 Opadry/巴泽昔芬悬浮液喷雾在 DVS-233 片芯上。

入口空气温度：60-80℃

废气温度：38-42℃

产品温度：42-48℃

总喷雾速率：6-10 克/分钟

盘：12-16 RPM

雾化空气：15-25 psi

C. 巴泽昔芬糖基涂膜工艺

组分	每片的量 (毫克)
DVS-233 100 毫克片芯	340.0
涂层悬浮液	
蔗糖	78.0
巴泽昔芬乙酸盐	20.0
hypomellose	29.0
蔗糖棕榈酸盐	2.0
抗坏血酸	2.0

通过将蔗糖、蔗糖棕榈酸盐、hypomellose 和抗坏血酸溶解在水中形成涂层悬浮液。然后在剧烈搅拌下将微粉化巴泽昔芬乙酸盐缓慢加入到蔗糖溶液中直到得到均匀悬浮液。在以下条件下使用 Thomas LDCS 1.31 盘将蔗糖/巴泽昔芬悬浮液喷雾在 DVS-233 片芯上。

入口空气温度：50-70℃

废气温度：35-45℃

产品温度：42-48℃

总喷雾速率：6-10 克/分钟

盘：12-16 RPM

雾化空气：15-25 psi

在蔗糖/巴泽昔芬悬浮液已经施加后，可以施加有色和/或透明光泽涂层。

本发明并不限于此处所述的特定实施方案。根据说明书的描述，对这些实施方案的各种改变将对本领域熟练技术人员显而易见。这些改变落入所附权利要求范围之内。

在本申请通篇所列出的专利、专利申请、出版物、工艺规程等。这些文件通过引用的方式并入本文。