

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00809487. X

[51] Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100415216C

[22] 申请日 2000.6.27 [21] 申请号 00809487. X

[30] 优先权

[32] 1999. 6. 28 [33] EP [31] 99401605.3

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006792 2000. 6. 27

[87] 国际公布 WO2001/000181 英 2001. 1. 4

[85] 进入国家阶段日期 2001. 12. 25

[73] 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 G·阿劳克斯 F·安德雷

J·杜卡索 G·路易斯

[56] 参考文献

GB2245492A 1992. 1. 8

US4824678A 1989. 4. 25

CN1207681A 1999. 2. 10

US5310558A 1994. 5. 10

EP0908177A1 1999. 4. 14

EP0173928A1 1986. 3. 12

EP0361910B1 1994. 6. 29

US5650169A 1997. 7. 22

WO9641617A1 1996. 12. 27

WO9920255A1 1999. 4. 29

审查员 牛艳玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 4 页

[54] 发明名称

含短效催眠剂或其盐的定时双释剂型

[57] 摘要

本发明涉及短效催眠剂或其盐的定时双释剂型,按照溶解特点此剂型适用于在预定时间期间释放短效催眠剂,其特征在于它包含两次释放脉冲,第一次是速释(最长持续 30 分钟),而第二次则延迟一固定时间释放(此固定时间为 50~200 分钟)。

1. 一种含有短效催眠剂或其盐的药物组合物，其特征在于它由适合在预定时间期间释放这种短效催眠剂的定时双释剂型组成，根据在 37℃ 0.01 M 的盐酸缓冲液中于欧洲药典的旋转桨搅拌器中测量的搅拌速度为 50rpm 或 100rpm 体外溶解曲线，它包括两个释放脉冲，第一个为速释脉冲，最大持续时间为 30 分钟，短效催眠剂总量的 40%~70% 在速释脉冲期间释出，而第二个释放脉冲在服用后被延迟 50-200 分钟的固定时间释放，延迟的第二释放脉冲持续 30-200 分钟；并且

其特征在于所述组合物包含两种药物实体：一种速释实体和一种延迟释放实体。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于所述固定时间为 60~150 分钟。

3. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于短效催眠剂总量的 85% 的释放时间为 2~6 小时。

4. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于它存在于选自下列的剂型中：胶囊剂、片剂。

5. 权利要求 4 的药物组合物，其特征在于所述片剂选自多层片剂和多包衣片剂。

6. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于它由包含一片或多片速释片和一片或多片延迟释放片的胶囊组成。

7. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于它由包含延迟释放颗粒和速释颗粒混合物的胶囊组成。

8. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于它由包含延迟释放颗粒和速释粉剂混合物的胶囊组成。

9. 权利要求 1 的药物组合物，其特征在于它由包含许多延迟释放包衣丸的片剂组成，而这种延迟释放包衣丸含有药物并埋于基质中，并且另外的特征在于

(i) 基质包含药物，

(ii) 速释非包衣丸与延迟释放包衣丸混合，

(iii) 延迟释放包衣丸上再包一层含药包衣层，埋于无此药物的基质中，使药物从此层速释，或

(iv) 片剂由含有埋于无药物基质中的延迟释放丸的一层或多层和在速释基质中包含药物的一层或多层组成。

10. 权利要求 6-9 任一项的药物组合物, 其特征在于延迟释放颗粒、片剂或包衣丸是用含至少一种异丁烯酸铵共聚物的混合物包衣的, 并且药核含有阳离子表面活性剂。

11. 权利要求 6-9 任一项的药物组合物, 其特征在于延迟释放颗粒、片剂或包衣丸是用含至少一种异丁烯酸铵共聚物的混合物包衣的, 并且药核含有两性离子表面活性剂。

12. 权利要求 10 的药物组合物, 其特征在于阳离子表面活性剂选自三甲基-二肉豆蔻酰丙酸铵、溴化二甲基-双十八烷基铵、溴化三甲基-十六烷基铵、溴化二甲基-双十二烷基铵、氯苄烷铵、氯化十六烷基吡啶^鎓和西曲酰胺。

13. 权利要求 11 的药物组合物, 其特征在于两性离子表面活性剂选自 N-烷基甜菜碱、C-烷基甜菜碱、N-烷基酰氨基甜菜碱、N-烷基甘氨酸、磷脂酰胆碱和卵磷脂。

14. 权利要求 13 的药物组合物, 其特征在于两性离子表面活性剂是椰油酰氨基丙基甜菜碱。

15. 权利要求 1 的药物组合物, 其特征在于速释实体和延迟释放实体同时但分开服用。

16. 权利要求 1 的药物组合物, 其特征在于延迟释放实体包含可药用的有机酸, 所述有机酸选自酒石酸、苹果酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、己二酸或丁二酸及其酸式盐, 以外消旋体或异构体的形式存在。

17. 权利要求 1 的药物组合物, 其特征在于这种短效催眠剂属于治疗类的苯并二氮杂^卓类、环吡咯酮类、吡唑并嘧啶类、吩噻嗪类或咪唑并吡啶类。

18. 权利要求 17 的药物组合物, 其特征在于这种短效催眠剂选自三唑仑、替马西泮、溴替唑仑、佐匹克隆、(R)-佐匹克隆、扎来普隆、阿利马嗪、唑吡坦及其可药用的盐。

19. 权利要求 17 的药物组合物, 其特征在于短效催眠剂是唑吡坦或其可药用的盐。

20. 权利要求 19 的药物组合物, 其特征在于唑吡坦盐是唑吡坦半酒石酸盐。

含短效催眠剂或其盐的定时双释剂型

本发明涉及含短效催眠剂或其盐的定时双释剂型。

这些短效催眠剂可属于下列所有治疗类型：

- 治疗类吡唑并嘧啶化合物，如扎莱普隆(zaleplon)，
- 治疗类环吡咯酮化合物，如佐匹克隆及其对映体样(R)-佐匹克隆，
- 治疗类苯并二氮杂^草茛类化合物，如三唑仑、替马西洋或溴替唑仑，
- 治疗类吩噻嗪化合物，如阿利马嗪或其酒石酸盐，
- 治疗类咪唑并吡啶化合物，如唑吡坦。

唑吡坦半酒石酸盐是一种优选唑吡坦盐。

由于这类活性物质生效迅速，迄今只研制了速释剂型，这种剂型在胃肠道中迅速崩解，溶于胃肠液并被全身性吸收，于此这种我们在下文中称之为“药物”的短效催眠剂，可发挥其药理作用并引起患者入睡。

本发明的这种新剂型首先在服用后能使短效催眠剂迅速达到足够的血药水平以引起入睡，然后在服用一定时间后第二次释放短效催眠剂以便保持睡眠。

因此，本发明的首要目的是提供含短效催眠剂或其盐的定时双释剂型，根据溶解特点此剂型适合于在预定时间期间释放短效催眠剂，其特征在于它含有两次释放脉冲，第一次为速释，而第二次则待到预定时间释放。

“总药量”指按本发明以整个剂型中所含药物的重量计的量。

该剂型的速释部分（初始脉冲）界定为这种药在适当体外溶解试验中30分钟内溶解的部分。适当的溶解试验例如是实施例1中所描述的方法中的一种：用欧洲药典(European pharmacopoeia)的旋转搅拌桨搅拌器、在50 rpm速度下搅拌、在pH为1~7.5的水缓冲液中于37℃进行测量的方法，或者本领域技术人员众所周知的这种方法的变体。

该药第一次脉冲期间溶解的部分是该药总药量30分钟溶解的部

分。在本发明剂型的有利实施方案中，该药中配给初始脉冲部分的 90 % 或 90 % 以上于 20 分钟溶解，更优选在 15 分钟内溶解。该实施方案对含唑吡坦或其盐的剂型特别有利。

该药延迟释放部分是在例如实施例 1 中描述的适当体外溶解试验中测量的 30 分钟后溶解的部分。

该药延迟释放部分是按时间 T_1 和时间 T_2 释放的百分率划分的， T_1 和 T_2 按如下定义。

T_1 描述第二次、延迟释放脉冲的开始，并且定义为配给该药延迟释放部分药量释放 10 % 的时间。

T_2 描述延迟释放脉冲的结束，并且定义为释放配置给该药延迟释放部分的药的 85 % 的时间。

延迟释放脉冲的释放可能不如速释脉冲的那么迅速。 $T_2 - T_1$ 的期间可能持续 30 ~ 200 分钟。

此外，延迟释放脉冲可能在溶解开始后 50 分钟至 200 分钟开始，优选于 60 ~ 150 分钟开始，此时间范围被定义为“固定时间”。

确实，服药后延迟释放的完成时间应与所预期的睡眠时间一致，而从人体内清除此药使之达到很低水平需要的时间为服药后约 8 小时。因此， T_2 为 2 ~ 6 小时，优选 2.5 ~ 5 小时。

速释脉冲可释出总药量的 40 % ~ 70 %。

图 1 中是这种体外释放分布的一个实施例，其中总药量的 60 % 在速释脉冲期间释出，而第二、延迟释放脉冲于 90 分钟 (T_1) 后开始， T_2 时间等于 150 分钟。

本发明的第二个目的是提供短效催眠剂或其盐的定时双释剂型，其特征在于它们含有这种药物的两种药物实体：一种速释实体和一种延迟释放实体。在初始、速释脉冲期间（在头 30 分钟）溶解的药物包含于速释实体中，而在第二次、延迟释放脉冲中释出（在固定时间之后开始）的药物则包含在延迟释放实体之中。

速释制剂中的少量药物可保留于该制剂中，因此可能在溶解开始后 30 分钟才释放，并包含在延迟释放部分之中。同样，包含于延迟释放药物实体中的少量药可能在 30 分钟以前释出，并因此成为速释部分的一部分。

根据本发明，包含在速释实体中并且在 30 分钟内溶解的那部分药

的比例至少为 90%，而包含在延迟释放实体中并且在 30 分钟内释出的那部分药的比例为 0~20%，优选为 0~5%。

在上述界定的能与定时双重释放要求相称和包含两种药物实体的剂型之中，可例举的有以下几种剂型：胶囊剂、片剂、多层片剂、多层包衣片剂。

本发明的速释实体应理解为单个药物速释单元，例如，快速释放药片或快速释放药丸，或者为胶囊或片剂中有若干这种单元；为片剂中的速释基质；可组合到多层片剂中的速释层；包在多层包衣片剂或药丸中的速释包衣层。

本发明的延迟释放实体应理解为药物的延迟释放单元，例如延迟释放片剂或丸剂，或者胶囊或片剂中有若干延迟释放单位；多层包衣片剂中的延迟释放药核或延迟释放包衣层；崩解片剂中的延迟释放丸。

本发明既包括同时服用的速释实体和延迟释放实体的剂型，也包括分别服用的速释实体和延迟释放实体的剂型。

本发明的剂型所含短效催眠剂总量取决于具体的药物。

例如，本发明的剂型典型地含有 10~30mg 扎莱普隆或 7.0~15mg 佐匹克隆。

以同样的方式，本发明的剂型典型地含有 4~16mg 唑吡坦作为唑吡坦主药，而且优选含有 6~12mg 唑吡坦作为唑吡坦主药。唑吡坦可作为主药或者作为唑吡坦的可药用盐掺入。在含唑吡坦盐而不是唑吡坦主药的剂型中，根据本发明特别优选含唑吡坦半酒石酸盐的剂型。

在有利的实施方案中可配制各种剂型，以便使第二释放脉冲中的溶解取决于 pH 值。在如唑吡坦、佐匹克隆或扎莱普隆为主要短效催眠剂的情况下达到这种溶解的优选方法是，按照本领域技术人员已知的方法向这种剂型中添加可药用的有机酸。这种剂型是优选的。

这类可药用的有机酸可选自如马来酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、己二酸或丁二酸和，若存在的话其酸式盐，若存在的话以外消旋体或异构体形式存在。根据本发明特别优选的酸是酒石酸、富马酸、柠檬酸和丁二酸及其酸式盐。

下文描述例证本发明的各种制剂，而这些制剂并不限制本发明的范围：

(1) 一种装在胶囊中的粒径为 0.2 ~ 2mm 的速释颗粒和延迟释放颗粒混合物。这种颗粒已知是各种各样的, 例如丸、珠、粒或球。

这种珠、丸、粒或球状颗粒物可用本领域技术人员已知的方法来生产: 用含有药物的混合物在高速制粒机中制粒, 挤出后再球化, 用由糖或微晶纤维素或甘露糖醇或其他适合药物的惰性物质组成的糖壳的逐次包衣。

然后对部分丸、粒或球进行包衣以用于下文所述的延迟释放。在接触含水流体时这种包衣必须是该药不能通透的, 但是在上述的适当期间之后而不是之前, 这种包衣变成该药可以通透的, 这是由于包衣受侵蚀或者是由于包衣的通透性增加的结果, 例如由于水孔形成或由于薄膜破裂, 这可借助以下方法获得:

(i) 一种包衣, 含有一种或多种水和药分子不通透性聚合物如乙基纤维素、B 型异丁烯酸铵 (ammonio methacrylate)、醋酸纤维素、乙酸-丁酸纤维素、聚氯乙烯、聚乙酸乙酯与一种或多种渗水性聚合物如羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、A 型异丁烯酸铵共聚物, 将这种混合物的组合物调至能使薄膜逐渐水合并使延迟释放药物溶解。

(ii) 一种包衣, 含有如 (i) 中的物理上彼此不溶 (不互溶) 聚合物的混合物。这种混合物的一个实施例是乙基纤维素与带有季铵基团的异丁烯酸盐共聚物 (A 型或 B 型异丁烯酸铵共聚物) 的混合物。

(iii) 一种由蜡如加诺巴蜡、甘油山萘酸酯或氢化蓖麻子油组成的疏水易受侵蚀的包衣。这可与一种或几种不溶性稀释剂如磷酸二氢钙或滑石粉混合。它可用作熔化的蜡, 例如用于流化床包衣器。

根据一种优选实施方案, 在一种或几种包衣聚合物是一种异丁烯酸铵的情况下, 可将一种适合的阳离子表面活性剂或一种两性或两性离子表面活性剂加入药核中。

这种表面活性剂渗入包衣中, 当这种表面活性剂在包衣中的浓度达到一定水平时就会引起薄膜的性能发生突然改变, 从而引起突然迅速释放。

这个具体实施方案显示出这种优点即延迟释放脉冲得到加速, 并且使活性物质释放得比用那种药核中无表面活性剂的异丁烯酸共聚物作包衣的丸、粒或球的更为完全。

这类阳离子表面活性剂的实施例是三甲基-二肉豆蔻酰丙烷铵、溴化二甲基-双十八烷基铵、溴化三甲基-十六烷基铵(CTAB)、溴化二甲基-双十二烷基铵(DDAB(12))、氯苄烷铵、氯化十六烷基吡啶鎓、西曲酰胺(cetramide)。

两性离子表面活性剂的实施例是N-烷基甜菜碱、C-烷基甜菜碱、N-烷基酰氨基甜菜碱如椰油酰氨基丙基甜菜碱(cocamidopropylbetain)、N-烷基甘氨酸和磷脂酰胆碱或卵磷脂。

这种方法是在实施例2、3和5的情况下使用的。

所述其中一种或几种包衣聚合物是异丁烯酸铵共聚物的优选制剂,还可含有阳离子表面活性剂和/或两性离子表面活性剂的混合物,尤其是前面提及的表面活性剂的混合物。

在包衣是疏水蜡的情况下,也可将一种或几种非离子表面活性剂加入这种制剂,加入药核,以便促进薄膜的溶解和侵蚀。

药核可含有制药技术人员熟知的对成形是必要的或有利的其他物质,特别是保持药丸内pH稳定的有机酸。在加外层包衣前,药核还可加一层水溶性聚合物包衣,例如,羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose)或聚乙烯基吡咯烷酮以避免药核与外层包衣接触。

(2)一种装在胶囊中的延迟释放颗粒和速释粉剂混合物:

延迟释放颗粒,已知是各种各样的,例如粒、丸、珠、微球体,是在(1)中已述及的那些颗粒物。速释粉剂是用这种药物与药用非活性物质的简单混合物制备的,或者是用制药技术人员熟知的一种方法将药物与药用非活性物质的混合物颗粒化制备的。

(3)一种含(1)中所述的延迟释放包衣丸的片剂,所述包衣丸含有药物并埋入基质中,而这种基质也含有药物。

另外,这种片剂还可由含药物的延迟释放包衣丸和速释无包衣丸的混合物组成,所述延迟释放包衣丸和速释无包衣丸埋入不含此药的基质中。

另外,延迟释放包衣丸还可再加一层包衣,此包衣含有药物和其他能使药物从该层中迅速释放出来的赋形剂,而所述包衣丸埋于不含药物的基质中。

这种片剂也可由一层或多层埋入无药物基质中的包含延迟释放包

衣丸的含药片层和一层或多层在速释基质中包含药物的片层组成。

包绕这种丸的基质应优选如此配制，使压缩进片剂而不破坏包绕这种丸的薄膜的完整性。与流体接触片剂崩解，迅速将药物从基质中或从速释丸中，或从速释丸包衣中，或从速释片层中释出，然后在预定的时间间隔之后将药物从延迟释放丸中释出。这种丸可与可药用的有机酸制成，以便使这种丸的微 pH 在溶解过程中保持在中性 pH 条件下。基质由制药领域技术人员熟知的惰性制药物质组成。这种基质尤其包括一种或几种稀释剂，如微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇、淀粉，以及一种或几种崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯酮（crospovidone）、羟乙酸淀粉钠和交联甲羧纤维素。还可能包括其它赋形剂：润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸甘油酯和山萘酸甘油酯；粘合剂如羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和聚乙烯吡咯酮，助流剂如滑石粉和胶态二氧化硅。

（4）一种含一片或多片速释片和一片或多片延迟释放片的胶囊。

速释片可用本领域技术人员熟知的方法制成。除了这种药物外，这种速释片还含有惰性药用赋形剂，包括一种或多种稀释剂，例如微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇、淀粉，还可能含有其他赋形剂。这些赋形剂包括一种或多种粘合剂，例如羟丙甲基纤维素、乙基纤维素和聚乙烯吡咯酮，润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸甘油酯和山萘酸甘油酯，崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯酮、羟乙酸淀粉钠和甲羧纤维素，助流剂，例如滑石粉和胶态二氧化硅。

延迟释放片的药核可用与速释片相同的赋形剂制备，但是还可能添加其他辅料。尤其是可能添加可药用的酸，以保证药物释放不依赖外部介质的 pH。

延迟释放片用与上述多颗粒药丸体系相似的一层聚合物包衣材料进行包衣。不过，由于该剂型的表面有所不同，所以需要对比衣进行一些改变。通常有必要对这种片剂包以比药丸更厚的包衣，因此在包衣材料组成物中需要较高比例的透水性聚合物。

在使用疏水性蜡作为包衣材料的情况下，蜡应与一种可溶性稀释剂如聚乙二醇混合，这种混合物用于加压包衣。

在包衣含有异丁烯酸盐共聚物的情况下，最好将一种阳离子表面活性剂加入延迟释放片药核中。

在包衣含有疏水性蜡质赋形剂如加诺巴蜡或氢化蓖麻子油的情况

下，可将一种非离子表面活性剂加入片核中。可用水溶性聚合物如羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮包衣将片核与上述包衣隔离开。

可举那些用来避免滥用的药物组合物作为包括在本发明范围内的另外的具体实施案。

的确已知有些药尤其是合法口服用的催眠剂具有滥用的可能性。

这些药制剂是本发明的目的，而基本上减少甚至消除对这些药制剂滥用的可能性的一种办法是提供包含短效催眠剂或其盐的具有以下性能的口服药物组合物，即能够同时：

- 在正常服用下按照上述定时双释体外试验特征释放活性成分，而且

- 如果将其引入一种饮料中，无论含酒精与否，都会使饮料产生直观变化或外观变化。这种直观变化是用来避免对这种饮料不了解的人服用这种活性成分。

按照本发明的这些直观变化包括指示饮料中存在所述组合物的所有方法。可采用下列方法产生直观变化：包含染色赋形剂、将所述组合物悬浮于饮料的表面、在饮料的表面上、在玻璃杯边上、在饮料中和/或在杯底形成不溶性颗粒或其组合。

可能含有酒精的饮料可例如包括：咖啡、茶、葡萄酒、增浓葡萄酒、烈酒、甜露酒、热或冷的巧克力味饮料、所有加气酒精或非酒精饮料、所有鸡尾酒或果汁混合物、牛奶、奶油...

用于上述悬浮的颗粒可通过亲脂性和亲水性赋形剂结合得到。一系列适合的亲脂性赋形剂列于下文中。

按照本发明的这一特定实施方案的组合物即使该组合物不悬浮或不立即悬浮也可释放颗粒（*particules*）。

亲脂性赋形剂可采用下列：硬脂酸甘油酯、棕榈油硬脂酸甘油酯（*palmitostearates*）和山萘酸甘油酯；氢化植物油和其衍生物；植物和动物蜡及其衍生物；氢化蓖麻油及其衍生物和十六烷基酯和醇。

亲水性赋形剂可采用下列：纤维素衍生物、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素（分子量 10~1250kDa）、羟丙基甲基纤维素（分子量 10~1500kDa）羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠；植物树胶及其衍生物；藻酸衍生物；聚乙二醇及其衍生物；淀粉及其衍生物；硅石、聚异丁烯酸酯及丙烯酸和异丁烯酸酯共聚物。

可选择一种形成凝胶的物质作为在醇中溶解性小的物质。

最好添加一种着色辅料以便引起直观变化防止滥用。这种辅料可同时使液体或颗粒物或二者之一独立的着色。

在适合的着色辅料中可例举以下辅料：靛蓝、胭脂胭脂红酸、桔黄 S、allura red AC、氧化铁、cucurmin、核黄素、酒石黄、喹啉黄、偶氮玉红、苋菜红、胭脂红、erythrosine、red 2G、专利蓝 V、闪蓝 FCF、叶绿素、叶绿素铜复合物、绿 S、焦糖、闪黑 BN、carbo medicinalis vegetabilis、棕 FK 和 HT、类胡萝卜素、胭脂树提取物、辣椒油提取物、番茄红素、叶黄素、斑蝥黄、甜菜根红、花色素类、碳酸钙、二氧化钛、铝、银、金或立索玉红 BK 或其他适合口服的着色辅料。

除速释实体和延迟释放实体，这些防止滥用的直观手段可能包含一个不含活性物质的截然不同的药物实体。速释实体与延迟释放实体包含药物剂型或将它们掺入到这两种实体之中的一个实体中。现在第三种方法是将它们全部或部分掺入到一个单独的实体，并且同时将它们的一部分加到速释实体或延迟释放实体中。

上述这种防滥用的掺入方法取决于制剂的类型。就上述片剂制剂而论，包括包在胶囊中的片剂，可将防滥用指示物（着色物质、泡腾偶联……）加入制剂的速释实体之中。

此外，就多层片剂和包在胶囊中的速释片而论，可将其作为不含活性物质而带防滥用指示物的单独一层掺入。如果延迟释放片剂或包在胶囊中的缓释片剂被制成基质并且没有包上指示缓释特点的包衣，则可将上述单独一层加到其上。

就含控释丸和速释丸或粒的胶囊而言，可将防滥用指示物掺入速释实体或单独加入。

附图说明：

图 1 显示一个体外定时双释特点的实施例，其中速释脉冲占唑吡坦总量的 60%，而第二脉冲占 40%，后者始于 90 分钟，完成于 150 分钟。

图 2 显示含实施例 1 的唑吡坦半酒石酸盐的无包衣丸在 pH 2 的体外溶解曲线。

图 3 显示含实施例 2 的唑吡坦半酒石酸盐包衣丸在 pH 2 和 pH 6.8 的体外溶解曲线。

图 4 显示含实施例 3 的唑吡坦半酒石酸盐包衣丸在 pH 2 和 pH 6.8

的体外溶解曲线。

图 5 显示实施例 4 的胶囊在 pH 2 的体外溶解曲线，这种胶囊含有实施例 1 的无包衣丸和实施例 3 的包衣延迟释放丸的混合物，这两种丸各含 7.5 mg 唑吡坦半酒石酸盐。

图 6 显示含比较例 1 的唑吡坦半酒石酸盐包衣丸在 pH 2 和 pH 6.8 的体外释放情况。

图 7 显示含比较例 2 的唑吡坦半酒石酸盐包衣丸 pH 2 和 pH 6.8 的体外释放情况。

图 8 显示含实施例 5 的唑吡坦酒石酸盐包衣丸的体外溶解曲线。

下述实施例说明本发明，但不限制本发明的范围：

实施例 1：含唑吡坦半酒石酸盐的速释丸

1000 g 16/18 目的独特 (nonpareil) 珠，用含有以下组分的混悬物进行包衣，

唑吡坦半酒石酸盐	11.54 %	78.125 g
聚乙烯吡咯酮 K30 ¹	11.54 %	78.125 g
乙醇	76.92 %	520.8 g

¹ Kollidon®, BASF 的商品化产品

用 GPCG1 流化床包衣干燥装置 (Glatt) 进行包衣。在旋转桨搅拌器以 50 rpm 的速度搅拌下，用欧洲药典中描述的方法测量珠的溶解。溶解介质是 900 ml 0.01 M 盐酸，置于 37±0.5℃。溶解的唑吡坦半酒石酸盐的量用 UV 分光光度法于 310 nm 处测定。所得溶解曲线见图 2。

实施例 2：包衣丸：

延迟释放丸，含唑吡坦半酒石酸盐、酒石酸和用作阳离子表面活性剂的氯苄烷铵。

1000 g 16/18 目的独特珠，用含有下述组分的混悬物进行包衣，

酒石酸	6.0 %	78 g
羟丙甲基纤维素 ¹	4.0 %	53 g
氯苄烷铵	3.0 %	39 g
纯净水	43.5 %	567 g
异丙醇	43.5 %	567 g

¹ Pharmacoat[®] 603, Shin-Etsu 的商品化产品。

然后通过用下述溶液在 GPCG1 流化床包衣干燥装置中进行包衣使这种丸负载唑吡坦半酒石酸盐：

唑吡坦半酒石酸盐	8.3 %	78 g
聚乙烯吡咯酮 K30 ²	8.3 %	78 g
乙醇	83.4 %	784 g

² Kollidon[®], BASF 商品化产品

最后将这种丸用含有下述组分的聚合物溶液进行包衣：

B 型异丁烯酸铵共聚物 ³	11.40 %	83.4 g
A 型异丁烯酸铵共聚物 ⁴	0.93 %	6.8 g
柠檬酸三乙酯 ⁵	1.37 %	10.0 g
异丙醇	51.80 %	379.0 g
丙酮	34.50 %	252.0 g

³ Eudragit[®] RS100, Röhm Pharma 商品化产品

⁴ Eudragit[®] RL100, Röhm Pharma 商品化产品

⁵ Eudraflex[®], Röhm Pharma 商品化产品

用实施例 1 中描述的方法测量这种丸在 0.01 M 盐酸中的溶解曲线，以及测量在 0.02 M pH 6.8 磷酸钾缓冲液（含 0.1 M 氯化钠）中的溶解曲线，其他各种参数与在盐酸中的测试相同。溶解曲线见图 3。

实施例 3：包衣丸：

延迟释放丸，含唑吡坦半酒石酸盐、酒石酸和用作阳离子表面活性剂的氯化十六烷吡啶鎓

1000 g 16/18 目的独特珠用含有下述组分的混悬物进行包衣：

酒石酸	6.0 %	78.0 g
羟丙甲基纤维素 ¹	4.0 %	53.0 g
氯化十六烷吡啶鎓	3.0 %	39.0 g
柠檬酸三乙酯 ²	1.4 %	18.2 g

纯净水	42.8 %	557.0 g
异丙醇	42.8 %	557.0 g

¹ Pharmacoat® 603, Shin-Etsu 的商品化产品。

² Eudraflex®, Röhm Pharma 商品化产品

然后通过 GPCG1 流化床包衣干燥装置中包衣, 使这种珠负载唑吡坦半酒石酸盐, 最后用实施例 2 中描述的同种方法和组合物用一种聚合物溶液进行包衣。丸的溶解曲线的测量同实施例 2 中的描述。溶解曲线见图 4。

实施例 4: 含有包含唑吡坦半酒石酸盐的速释丸和延迟释放丸混合物的胶囊

按下述组分制备含 15 mg 唑吡坦半酒石酸盐的胶囊:

组分	每单位的重量	唑吡坦半酒石酸盐含量
实施例 1 的无包衣珠	112 mg	7.5 mg
实施例 3 的包衣珠	131 mg	7.5 mg
3 号硬明胶胶囊		—
(总计)		15.0 mg

如实施例 2 中所描述所获其在 0.01 M 盐酸中的溶解曲线见图 5。
盐酸中的特征性参数是: $T_1 = 2.0 \text{ h}$; $T_2 = 5.0 \text{ h}$

比较例 1: 含唑吡坦半酒石酸盐的包衣丸

850 g 用实施例 1 的唑吡坦半酒石酸盐包衣的丸在 GPCG1 流化床包衣干燥装置中用下述溶液进行包衣:

B 型异丁烯酸铵共聚物 ¹	11.41 %	129.6 g
A 型异丁烯酸铵共聚物 ²	0.92 %	10.5 g
柠檬酸三乙酯 ³	1.37 %	15.6 g
异丙醇	51.78 %	588.0 g
丙酮	34.52 %	392.0 g

¹ Eudragit® RS100, Röhm Pharma 商品化产品

² Eudragit® RL100, Röhm Pharma 商品化产品

³ Eudraflex®, Röhm Pharma 商品化产品

在通风烘箱中于 35℃ 干燥 24 小时后, 同实施例 2 中描述的那样, 测量这种丸在 0.01 M 盐酸和在 pH 6.8、0.02 M 含 0.1 M 氯化钠的磷酸缓冲液中的溶解曲线。溶解曲线见图 6。在 0.01 M 盐酸中的溶解延长 (约为 12 小时), 而在 pH 6.8 释放速率很低。

比较例 2: 含唑吡坦半酒石酸盐和酒石酸的包衣丸

735 g 16/18 目的独特珠用含有以下组分的混悬物包衣:

酒石酸	10 %	58.4 g
聚乙烯吡咯酮 K30 ¹	2 %	11.5 g
乙醇 95 %	88 %	505.0 g

¹ Kollidon®, BASF 商品化产品

然后在 GPG1 流化床包衣干燥装置中用以下溶液对这种包衣丸进行包衣:

唑吡坦半酒石酸盐	11.54 %	78.125 g
聚乙烯吡咯酮 K30 ²	11.54 %	78.125 g
乙醇	76.92 %	520.8 g

² Kollidon®, BASF 商品化产品

然后用以下溶液对 748 g 唑吡坦半酒石酸盐 - 酒石酸包衣珠进行包衣。

B 型异丁烯酸铵共聚物 ³	11.40 %	62.5 g
A 型异丁烯酸铵共聚物 ⁴	0.93 %	5.1 g
柠檬酸三乙酯 ⁵	1.37 %	7.5 g
异丙醇	51.80 %	283.5 g
丙酮	34.50 %	189.0 g

³ Eudragit® RS100, Röhm Pharma 商品化产品

⁴ Eudragit® RL100, Röhm Pharma 商品化产品

⁵ Eudraflex®, Röhm Pharma 商品化产品

在通风烘箱中于 35℃ 干燥 24 小时后,如同实施例 2 中的描述测量这种丸在 0.01 M 盐酸和在 pH 6.8、0.02 M 含 0.1 M 氯化钠的磷酸缓冲液中的溶解曲线。溶解曲线见图 7。溶解延长,并与 pH 无关。

这两个比较例说明,含酸延迟释放丸呈现与 pH 值无关的溶解特点,而且片核中加一种阳离子表面活性剂提高了在酸性和中性 pH 条件下的释放速率和释放程度。

实施例 5: 包衣丸:

延迟释放丸,含唑吡坦酒石酸盐、酒石酸和用作两性表面活性剂的椰油酰氨基丙基甜菜碱。

1000 g 16/18 目的独特珠用含有以下组分的混悬物在 GPCG1 流化床包衣干燥装置中进行包衣:

酒石酸	5.0 %	78.0 g
椰油酰氨基丙基甜菜碱 ¹	2.5 %	39.0 g
聚乙烯吡咯酮 VA 64 ²	5.0 %	78.0 g
滑石粉	5.0 %	78.0 g
纯净水	41.25 %	643.5 g
95°的乙醇	41.25 %	643.5 g

¹ Amonyl® 380LC, Seppic 商品化产品

² Kollidon® VA64, BASF 商品化产品

然后通过用以下溶液包衣使这种丸负载唑吡坦酒石酸盐:

唑吡坦酒石酸盐	8.3 %	78 g
聚乙烯吡咯酮 VA 64 ³	8.3 %	78 g
95°的乙醇	83.4 %	784 g

³ Kollidon® VA64, BASF 商品化产品

最后, 用下述组分的聚合物溶液包衣 1000 g 丸:

B 型异丁烯酸铵共聚物 ⁴	11.40 %	83.4 g
A 型异丁烯酸铵共聚物 ⁵	0.93 %	6.8 g
柠檬酸三乙酯 ⁶	1.37 %	10 g
异丙醇	51.80 %	379 g
丙酮	34.50 %	252 g

⁴ Eudragit® RS100, Röhm Pharma 商品化产品

⁵ Eudragit® RL100, Röhm Pharma 商品化产品

⁶ Eudraflex®, Röhm Pharma 商品化产品

在通风烘箱中于 30℃ 干燥 16 小时后, 在旋转桨搅拌器以 100 rpm 的速度搅拌下, 用欧洲药典中描述的方法测量这种丸在 0.01 M 盐酸中的溶解曲线。溶解介质是 900 ml 0.01 M 盐酸, 置于 37℃±0.5℃。溶解的唑吡坦量用 UV 分光光度测定法于 310 nm 处测定。所获溶解曲线见图 8。

实施例 6: 含包衣延迟释放丸的片剂, 包衣延迟释放丸中含 6 mg 唑吡坦半酒石酸盐, 而快速崩解基质中含 6.5 mg 唑吡坦半酒石酸盐。

延迟释放包衣丸用实施例 3 中描述的方法制备。然后使用同种方法对延迟释放包衣丸进行喷雾包衣, 包上一层 20% 重量的微晶纤维素层。然后用湿式成粒法制备以下组合物的颗粒:

唑吡坦半酒石酸	3.0 %
乳糖	20.0 %
微晶纤维素 ¹	68.0 %
羟丙甲基纤维素 606	3.0 %
交联聚乙烯吡咯酮 ²	5.0 %

硬脂酸镁	1.0 %
------	-------

¹ Avicel[®], FMC 商品化产品

² Kollidon[®] CL, BASF 商品化产品

将丸与颗粒混合，并用旋转冲压法将其压入片剂之中。每片片剂含 130 mg 丸和 217 mg 颗粒。

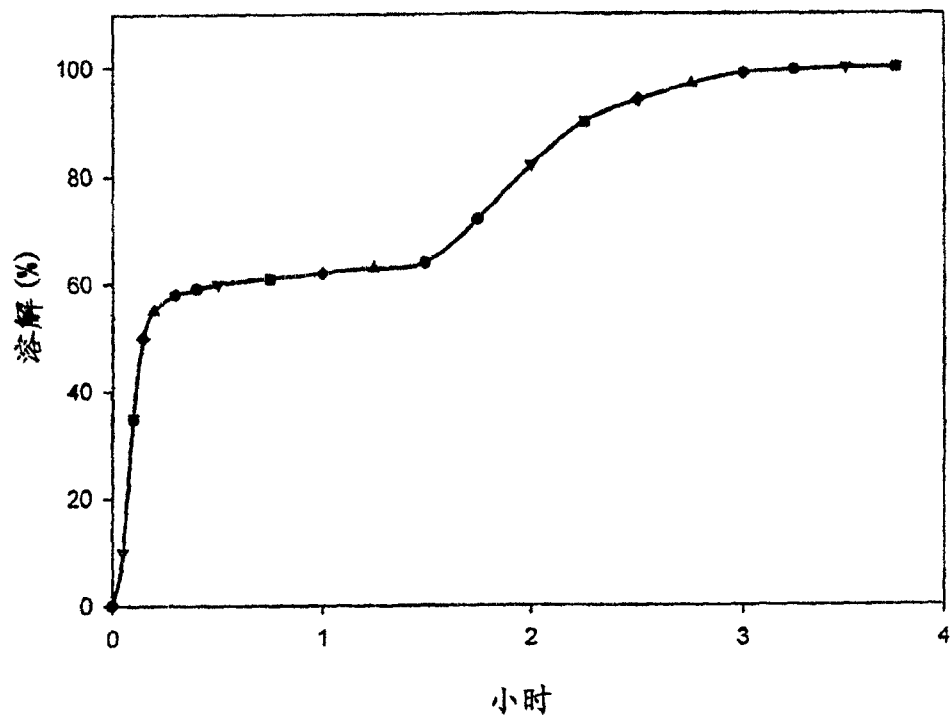


图 1

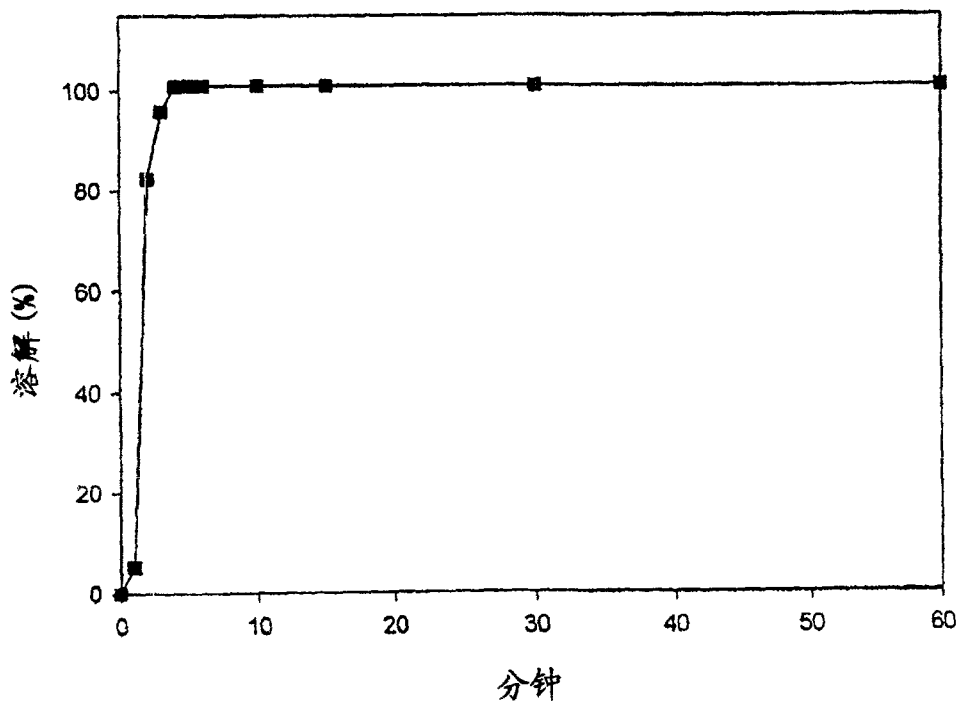


图 2

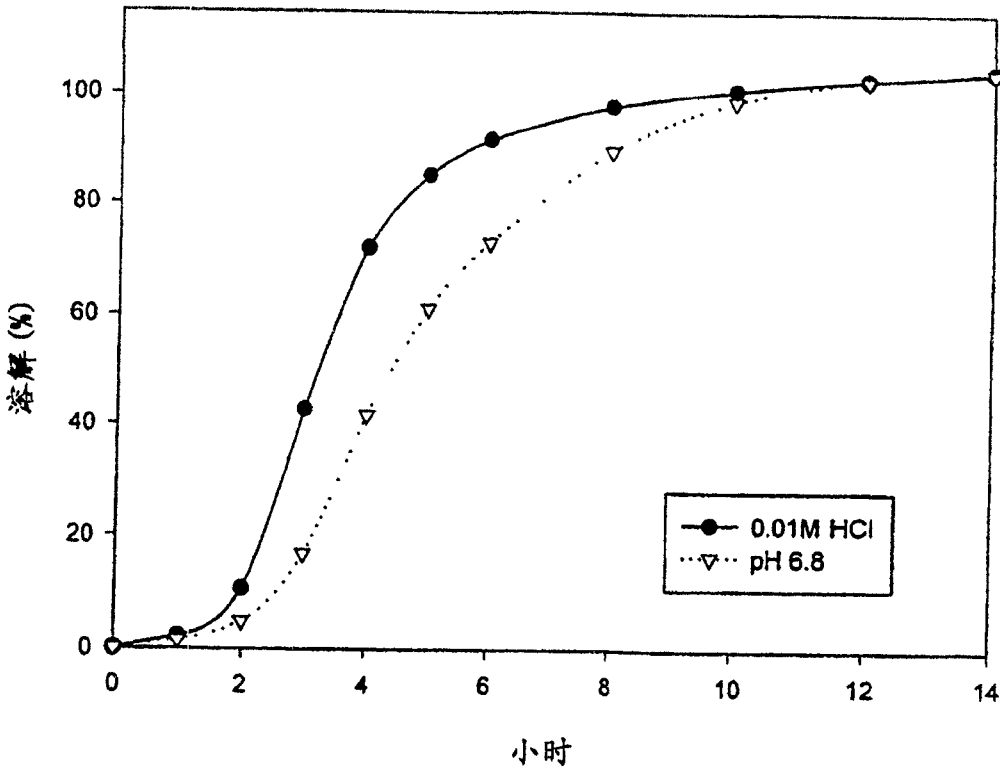


图 3

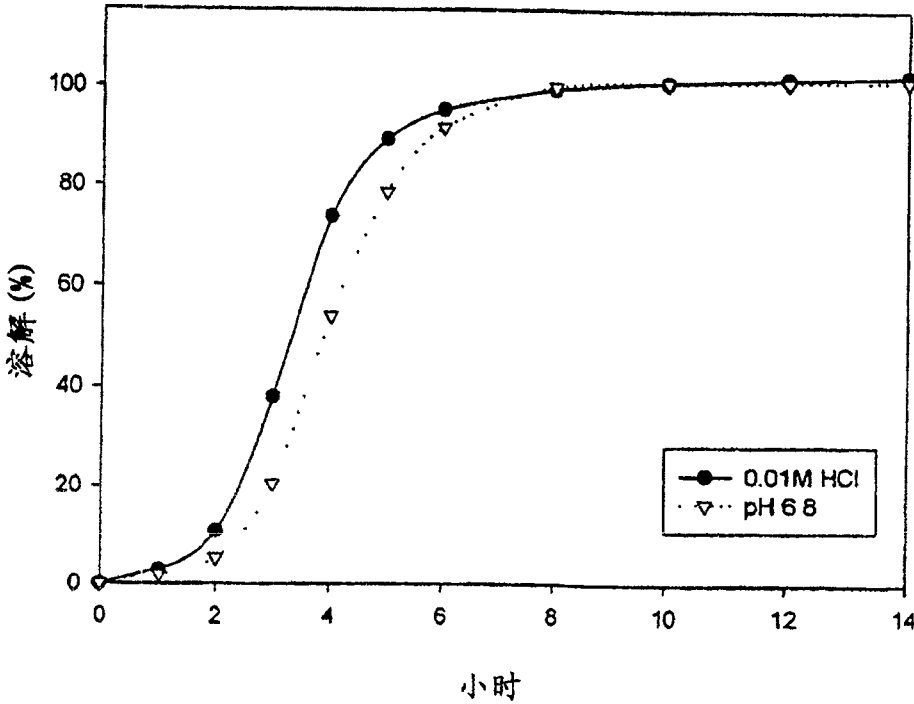


图 4

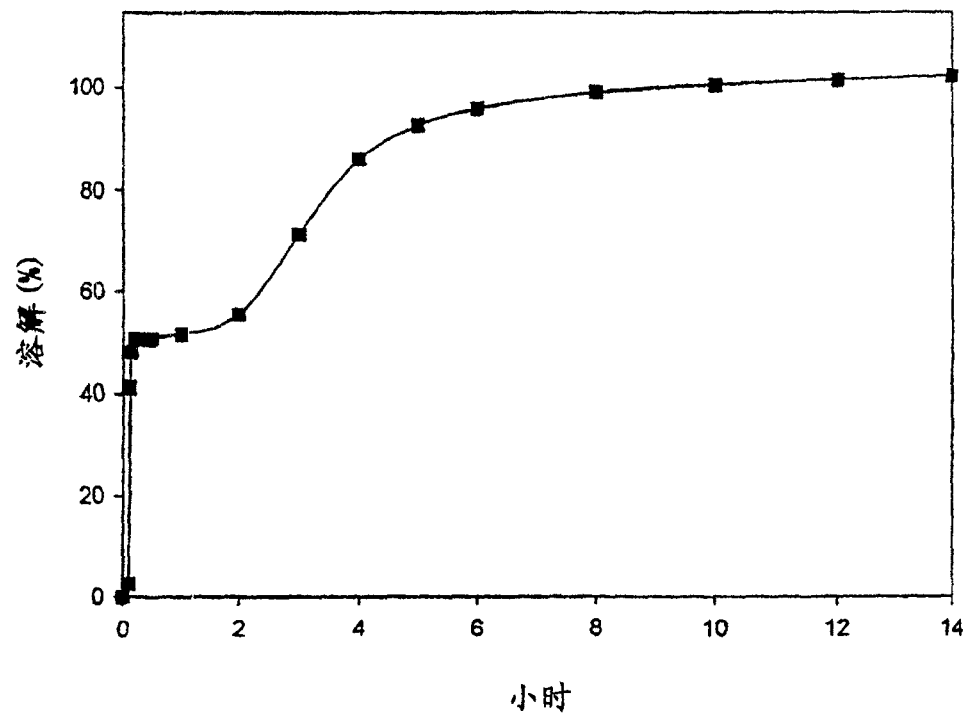


图 5

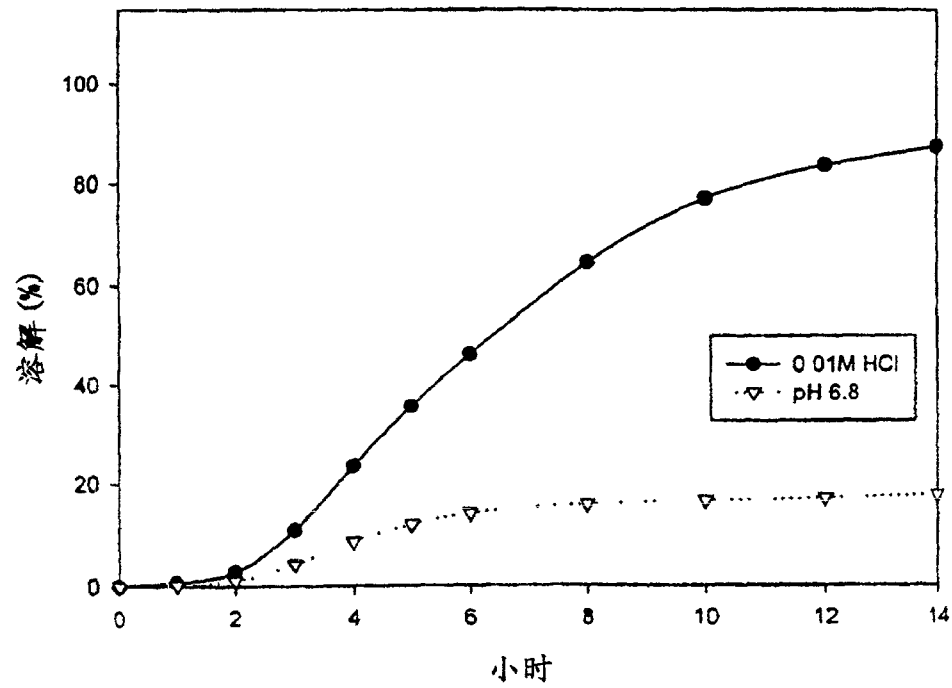


图 6

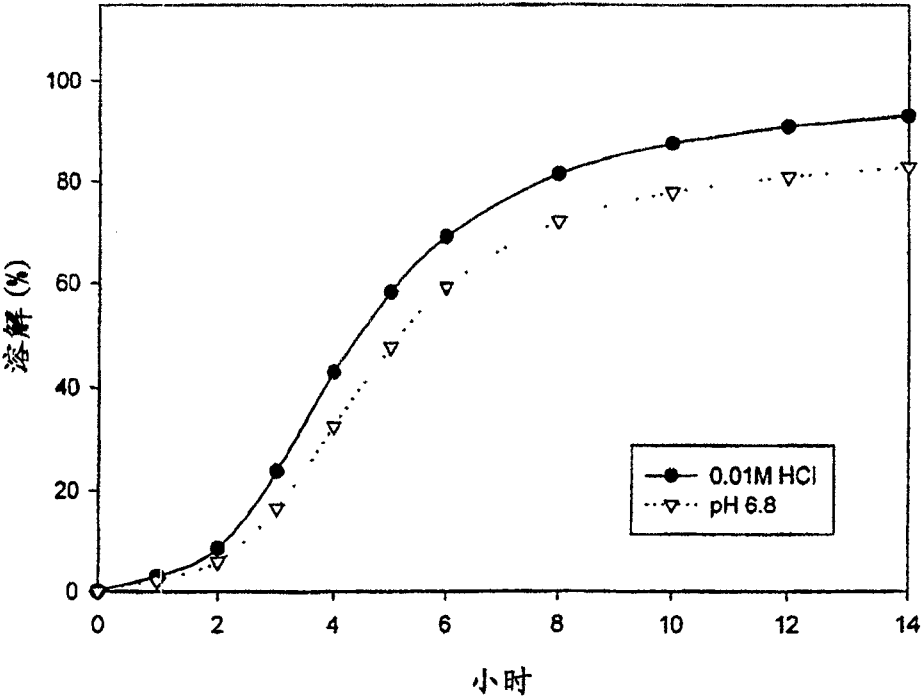


图 7

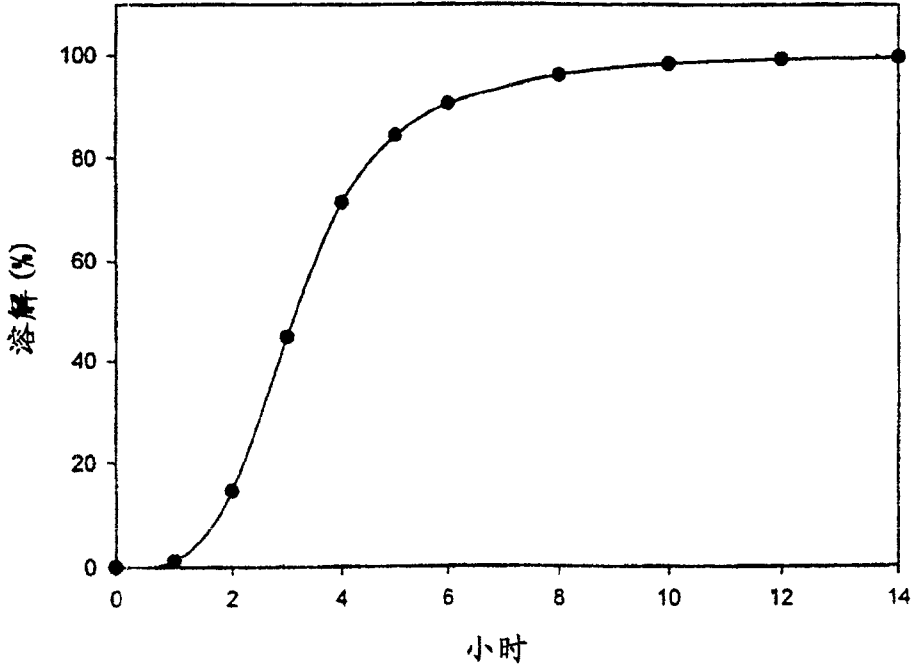


图 8