(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2013 年 9 月 26 日 (26.09.2013)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2013/139292 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/357 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/073024

(22) 国际申请日: 2013 年 3 月 22 日 (22.03.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210086529.0 2012 年 3 月 23 日 (23.03.2012) CN

(71) 申请人: **中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: **李松 (LI, Song)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **高春生 (GAO, Chunsheng)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **钟武 (ZHONG, Wu)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **王玉丽 (WANG, Yuli)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **杨美燕 (YANG, Meiyan)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **单利 (SHAN, Li)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **周辛波 (ZHOU, Xinbo)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **郑志兵 (ZHENG, Zhibing)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 **王晓奎 (WANG, Xiaokui)**; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: **中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE)**; 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

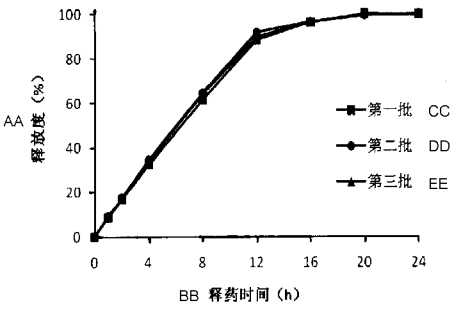
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,

[见续页]

(54) **Title**: JOINT PRODUCT CONTAINING SYNEPHRINE AND TOPIRAMATE

(54) **发明名称** : 一种含辛弗林和托吡酯的联合产品



AA MEDICAMENT RELEASE TIME (H)
BB RELEASE RATE (%)
CC FIRST BATCH
DD SECOND BATCH
EE THIRD BATCH

FIG. 1

(57) **Abstract**: Provided in the present invention is a joint product containing synephrine and topiramate, where the synephrine or a salt thereof is administered in the form of an immediate-release preparation, preferably an immediate-release pellet, with a daily dosage between 2 mg and 25 mg, preferably between 5 mg and 20 mg, and where the topiramate is administered in the form of a sustained-release or controlled-release preparation, preferably a sustained-release pellet, with a daily dosage between 20 mg and 100 mg, preferably between 23 mg and 92 mg. The composition is for use in treatment of obesity and other diseases related to obesity.

(57) **摘要**: 本发明提供了一种含辛弗林和托吡酯的联合产品，其中辛弗林或其盐以速释的制剂形式给药，优选速释微丸，日服药剂量为 2mg 到 25mg，优选 5mg 到 20mg；托吡酯以缓释或控释的制剂形式给药，优选缓释微丸，日服药剂量为 20mg 到 100mg，优选 23mg 到 92mg。该组合物用于治疗肥胖症以及与肥胖症相关的其他疾病。

WO 2013/139292 A1

BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则 48.2(h))。

一种含辛弗林和托吡酯的联合产品

技术领域

本发明涉及一种含有辛弗林或其盐和托吡酯的联合产品，特别涉及一种含有速释盐酸辛弗林和缓释托吡酯的联合产品。

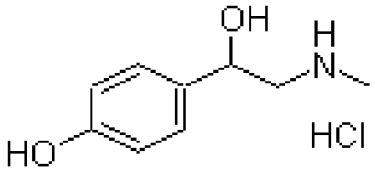
背景技术

肥胖症（obesity）是指体内脂肪堆积过多和(或) 分布异常，体质量增加，是一种多因素的慢性代谢性疾病、遗传因素、体力活动减少等因素使肥胖症发病率逐年攀升。肥胖症作为一种全身内分泌代谢疾病，不仅已成为一种全球性的威胁人类健康的流行病，而且还与高脂血症、高血压、糖尿病、冠心病等等有密切的联系（何仁等，肥胖症的药物治疗及其研究进展，海峡药学，2011, 23(1):88-90）。因此，对肥胖症进行预防和治疗是非常重要的，目前预防和治疗肥胖症的措施主要有饮食治疗、运动治疗、药物治疗以及手术等。对于轻度肥胖患者，通过控制饮食和增加体育锻炼是有效的；但对于中度以上肥胖患者，减肥是一个长期的过程，单靠饮食和运动疗法往往不能完全解决问题，在此情况下，药物疗法是必要的。

目前用于预防和治疗肥胖症的药物主要是食欲抑制剂，特别是中枢食欲抑制剂，如苯丙胺、安非拉酮、辛弗林、芬氟拉明明、西布曲明（Sibutramine）以及抗抑郁药物中的氟西汀等，还有脂肪酶抑制剂奥利司他（商品名为赛尼可）等。然而上述药物均有不同程度的不良反应或毒副作用，比如心血管系统异常、心脏瓣膜异常、心律不齐、肺动脉高压、呼吸系统异常等。

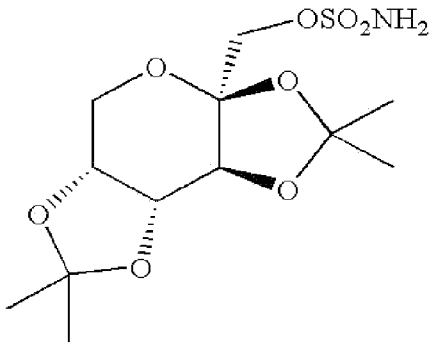
盐酸辛弗林（Synephrine hydrochloride）（1-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)-乙醇盐酸盐，又称脱氧肾上腺素）（式 1），已收载于北欧三国药典和德国药典，是一种肾上腺素 α-受体兴奋剂，对心脏受体有一定的兴奋作用。辛弗林有收缩血管、产生升高血压的作用，也有较强的扩张气管和支气管的作用，临床用于治疗支气管哮喘及手术和麻醉时低血压、虚脱及休克、体位性低血压等。另外，辛弗林因能提高新

陈代谢、增加热量消耗、提高能量水平、氧化脂肪，所以，辛弗林也常用为减肥药物中的有效成分。自 2004 年美国食品药品管理局禁止麻黄属植物以来，辛弗林便被膳食补充剂制造商用做了麻黄属植物的替代品。有报道指出，当辛弗林或麻黄素，与咖啡因及其他刺激品同时服用时，会产生不良的副作用，包括头晕、颤抖、头痛、心律不整、癫痫、精神病、心脏病及中风等。



式 1

托吡酯（topiramate）（2,3,4,5-双-0-(1-甲基亚乙基）-β-D-吡喃果糖氨基磺酸酯)（式 2），是一个由 FDA 于 1995 年批准的广谱神经治疗剂，临床上已应用多年，用于治疗某些癫痫发作病症和预防偏头痛（E. Faught 等（1996）Neurology 46:1684-1690），还有大量文献公开了托吡酯在治疗糖尿病(US7109174B2 和 US6362220B1)、神经功能障碍(US6908902B2)、抑郁症(US6627653B2)、精神病(US6620819B2)、头痛(US6319903B1)和高血压(US6201010B1)等方面具有很好的疗效。



式 2

发明内容

经大量研究，我们意外发现联合使用辛弗林或其盐和托吡酯能有效治疗肥胖症，且不良反应小，安全性高。

本发明的第一方面涉及一种联合产品，含有辛弗林或其盐，和托吡酯，

任选地，还含有药学上可接受的辅料，

优选地，所述的辛弗林的盐为盐酸辛弗林。

本发明的第二方面涉及一种用于减肥的方法或用于治疗肥胖症或与肥胖症相关的其他疾病的方法，该方法是将辛弗林或其盐以及托吡酯联合施用到需要治疗的个体中。

在一个具体的实施例中，所述的辛弗林或其盐以及托吡酯同时或分开施用到需要治疗的个体中；或者先施用辛弗林或其盐，间隔一定时间后再施用托吡酯；或者先施用托吡酯，间隔一定时间后再使用辛弗林或其盐，

优选地，间隔时间为 0～24 小时，进一步优选的间隔时间为 0～18 小时，更优选的间隔时间为 0～12 小时，更进一步优选的间隔时间为 0～6 小时，最优选的间隔时间为 0.1~3 小时。

本发明的第三方面涉及辛弗林或其盐和托吡酯联合用于制备减肥药物的用途，或联合用于制备治疗肥胖症或与肥胖症相关的其他疾病的药物的用途。

在本发明的一个实施方式中，本发明第一方面所述的联合产品或第二方面所述的治疗方法或减肥方法、或者第三方面所述的用途，其中所述的辛弗林或其盐为速释的口服固体制剂，优选速释制剂，更优选为速释微丸；所述的托吡酯为缓释或控释的口服固体制剂，优选缓释制剂，更有选为缓释微丸。

优选地，所述的托吡酯的缓释微丸是由以下三部分组成的：a.空白丸芯；b.活性药物层，该药物层中不含有粘合剂；c. 缓释包衣层，其中，活性药物层位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面；

优选地，所述的缓释包衣层中含有缓释包衣材料（包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、或 Eudragit RL30D，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D，最优选乙基纤维素）；

优选地，所述的缓释包衣层还可以进一步包括增塑剂（包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯

二甲酸酯或癸二酸二丁酯等，优选三醋酸甘油酯）、致孔剂（包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素等，优选聚维酮（PVP K30））、抗粘剂（包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉）、着色剂（包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等）、遮光剂（包括但不限于二氧化钛等）、芳香剂（包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等）、甜味剂（包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等）等;

进一步优选地，所述的缓释包衣层中含有乙基纤维素和聚维酮K30;

又进一步优选地，乙基纤维素和 PVPK30 的用量比为 1：0.20~1：0.45，优选 1：0.25~1：0.40，特别优选的是 1：0.3~1：0.35；更进一步优选地，所述的缓释包衣增重范围为 5%～15%，优选 5%～8%，特别优选 6%～8%;

优选地，所述的辛弗林或其盐的速释微丸中包含活性药物辛弗林或其盐、填充剂（包括但不限于微晶纤维素，乳糖，蔗糖等）和粘合剂（包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠等）;

优选地，所述的辛弗林或其盐的速释微丸由以下两部分组成的：a.空白丸芯；b.活性药物层，其中，活性药物层位于空白丸芯的表面;

优选地，所述的空白丸芯的粒径是 150μm～1500μm，优选 300μm～1000μm，更优选 400μm～850μm，最优选 610μm～750μm。

在本发明的一个实施方式中，本发明第一方面所述的联合产品或第二方面所述的治疗方法中，辛弗林或其盐的日服用剂量为 2mg 到 25mg，优选 5mg 到 20mg；托吡酯的日服药剂量为 20mg 到 100mg，优选 23mg 到 92mg。

优选地，所述的辛弗林或其盐的剂量为 5mg、10mg 或 20mg，所

述的托吡酯的剂量为 23mg、46mg 或 92mg。

在本发明的一个实施方式中，本发明第一方面所述的联合产品或第二方面所述的用途中，所述的产品或药物的剂型为胶囊剂、片剂或颗粒剂。

本发明的第四方面涉及一种缓释微丸，由以下三部分组成的：a. 空白丸芯；b.活性药物层，该药物层中不含有粘合剂；c. 缓释包衣层，

其中，活性药物层位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面，

优选地，所述的活性药物为托吡酯。

本发明的第五方面涉及一种缓释微丸的制备方法，该方法包括:

a. 取活性药物对空白丸芯进行包衣上药，获得载药小丸;

b. 对步骤 a 中获得的载药小丸进行缓释包衣，

优选地，所述的活性药物为托吡酯;

优选地，所述的活性药物层还包括其他药学上可接受的辅料;

优选地，步骤 a 中所述的活性药物以及可有可无的辅料中，加入适量溶剂溶解后的药液，用获得的药液对空白丸芯进行包衣上药;

优选地，步骤 b 中是将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，对步骤 a 中获得的载药小丸进行缓释包衣;

优选地，所述的溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物，优选为水和乙醇的混合物，进一步优选为 50%-95%乙醇水溶液（例如，可以是 50%乙醇水溶液、70%乙醇水溶液、95%乙醇水溶液）。

最优选地，该制备方法包括以下步骤:

a. 取托吡酯及可有可无的其他辅料，加入适量溶剂，在搅拌状态下加热溶解，取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣;

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过筛，即得缓释包衣液;

c. 取上述载药微丸，在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸

表面，得到托吡酯缓释微丸。

本发明中术语“联合产品”是指将辛弗林或其盐和托吡酯联合应用，该联合产品可以是由辛弗林或其盐和托吡酯两种活性成分组成的一种药物组合物，也可以是由辛弗林或其盐和托吡酯分别制成的两种药物组合物。优选地，两种药物组合物分别为：含有辛弗林或其盐的速释的口服固体制剂，优选速释制剂，更优选为速释微丸；含有托吡酯的缓释或控释的口服固体制剂，优选缓释制剂，更优选为缓释微丸。该联合产品中，所述的辛弗林或其盐以及托吡酯可以同时或分开施用到需要治疗的个体中；或者先施用辛弗林或其盐，间隔一定时间后再施用托吡酯；或者先施用托吡酯，间隔一定时间后再使用辛弗林或其盐。

在本发明的一个实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。

在本发明的一个优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐为速释给药形式，其日服用剂量为 2mg 到 25mg；托吡酯为缓释或控释给药形式，其日服用剂量为 20mg 到 100mg。

在本发明的一个较佳的优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐为速释给药形式，其日服用剂量为 5mg 到 20mg；托吡酯为缓释或控释给药形式，其日服用剂量为 23mg 到 92mg。

在本发明的一个更佳的优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐为速释给药形式，其日服用剂量为 5mg；托吡酯为缓释或控释给药形式，其日服用剂量为 23mg。

在本发明的另一个更佳的优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐为速释给药形式，其日服用剂量为 10mg；托吡酯为缓释或控释给药形式，其日服用剂量为 46mg。

在本发明的又一个更佳的优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐为速释给药形式，其日服用剂量为 20mg；托吡酯为缓释或控释给药形式，其日服用剂量为 92mg。

在本发明的一个最佳的优选的实施方式中，辛弗林或其盐与托吡酯联合使用形成复方制剂，一日口服一次，用于治疗肥胖症。其中辛弗林或其盐的速释给药形式为速释微丸，其日服用剂量为 5mg；托吡酯的缓释或控释给药形式为缓释微丸，其日服用剂量为 23mg。

本发明组合物中的托吡酯缓释或控释给药形式，体外释放度为：1 小时不超过标示量的 35%，4 小时在标示量的 30%-60%之间，8 小时在标示量的 60%-90%之间，16 小时不低于标示量的 90%；优选 1 小时不超过标示量的 25%，4 小时在标示量的 35%-55%之间，8 小时在标示量的 60%-85%之间，16 小时不低于标示量的 90%；最优选 1 小时不超过标示量的 25%，4 小时在标示量的 35%-55%之间，8 小时在标示量的 65%-85%之间，16 小时不低于标示量的 90%。

本发明联合产品中的辛弗林或其盐速释给药形式，口服后主药辛弗林或其盐能迅速完全溶出，体外溶出度为 60 分钟内溶出度至少为标示量的 80%以上，优选为 30 分钟内溶出度至少为标示量的 80%以上；最优选为 5 分钟内溶出度至少为标示量的 80%以上。

本发明联合产品的单位制剂中托吡酯的含量可以是 1mg～500mg，盐酸辛弗林的含量可以是 1mg～40mg；优选托吡酯的含量为 5mg～300mg，盐酸辛弗林的含量为 2mg～35mg；更优选托吡酯含量为 10mg～250mg，盐酸辛弗林的含量为 3mg～30mg；最优选托吡酯含量为 20mg～100mg，盐酸辛弗林的含量为 4mg～25mg；最佳的托吡酯含量为 23mg～92mg，盐酸辛弗林的含量为 5mg～20mg。

在本发明的一个实施方式中，单位制剂中含有托吡酯 23mg，盐酸辛弗林 5mg；在另一个实施方式中，单位制剂中含有托吡酯 46mg，盐酸辛弗林 10mg；在又一个实施方式中，单位制剂中含有托吡酯 92mg，盐酸辛弗林 20mg。

进一步地，本发明还提供了一种含辛弗林或其盐和缓释托吡酯的联合产品，其是一种微丸制剂，该制剂中包括辛弗林速释微丸和托吡酯缓释微丸，其中的托吡酯缓释微丸是由以下三部分组成的：a.空白丸芯；b.药物层，该药物层中不含有粘合剂；c. 缓释包衣层。其中，活性药物层位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面。与现有技术相比，这种托吡酯缓释微丸在药物层中不含粘合剂，具有缓释效果佳、处方简单、易操作、质量稳定、可控性强、重现性好等优点。

本发明联合产品中，空白丸芯是指无生理活性的丸芯，可以包括但不限于糖丸、微晶纤维素丸、淀粉丸、或二氧化硅丸等，优选是糖丸。空白丸芯的粒径可以是 150μm~1500μm，优选 300μm~1000μm，更优选 400μm~850μm，最优选 610μm~750μm。该空白丸芯可以从市售的渠道购得，还可以采用挤出滚圆法、流化床法等本领域常规的方式制得。

本发明联合产品所包含的托吡酯缓释微丸中的活性药物层不含粘合剂，其中所述的粘合剂包括淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶等。在不含粘合剂对空白微丸进行托吡酯载药时，载药时间短，小丸粘连度低，而且，由于避免了托吡酯与粘合剂直接接触，大大增加了托吡酯药物的稳定性。

本发明联合产品所包含的托吡酯缓释微丸中的缓释包衣层包含缓释包衣材料，包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D 等或它们的混合物，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D、最优选乙基纤维素。包衣层还可以进一步包括增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等。其中，所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等或它们的混合物，优选三醋酸甘油酯；致孔剂包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、

盐类、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素等或它们的混合物，优选聚维酮（PVP K30）；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶等或它们的混合物，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等或它们的混合物。

本发明联合产品所包含的托吡酯缓释微丸中缓释包衣增重（缓释材料与包衣底物的用量百分比，w/w）范围可以根据实验确定，一般来讲，缓释包衣增重范围为 2%～30%，优选是 3%～20%，更优选为 4%～15%，最优选 5%～10%。

本发明的联合产品所包含的托吡酯缓释微丸中，活性成份占总组合物重量的 10%～50%，优选 15%～45%，更优选 20%～40%。单位制剂中活性成分的含量可以是 0.1mg～500mg，优选 1mg～300mg，更优选 10mg～250mg，最优选 10mg～50mg，最佳是 23mg。

更进一步地，申请人在经过大量的实验后发现，针对以上的托吡酯载药小丸，采用含有乙基纤维素和 PVPK30 组合的缓释包衣层，相对于其他的缓释材料的包衣层，具有意想不到的良好效果。即，采用乙基纤维素和致孔剂 PVPK30 作为缓释包衣层材料所制备的托吡酯微丸更好的释药稳定性，能够保证多批样品的释药一致性，而且不需要经过包衣后热处理即能产生预期的缓控释效果。不仅简化了包衣工艺，还去除了包衣后热处理工艺对药物释放的影响因素。其中，乙基纤维素和 PVPK30 的用量比为 1：0.20~1：0.45，优选 1：0.25~1：0.40，特别优选的是 1：0.3~1：0.35。

在本发明的一个优选的实施方式中，托吡酯缓释微丸的药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1：0.20~1：0.45。

在本发明的另一个优选的实施方式中，托吡酯缓释微丸的药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30

为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1：0.20~1：0.45，缓释包衣增重范围为 5%～15%。

在本发明的另一个优选的实施方式中，空白丸芯为糖丸，托吡酯缓释微丸的药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1：0.25~1：0.40，缓释包衣增重范围为 5%～15%。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 610μm～750μm 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.25~1: 0.4，缓释包衣增重范围为 5%～10%。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 610μm～750μm 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层采用托吡酯作为活性药物，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1：0.25~1：0.4，缓释包衣增重范围为 5%～8%。

在本发明的一个特别实施例中，空白丸芯为粒径为 610μm～750μm 的糖丸，托吡酯缓释微丸药物层为托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1：0.3~1：0.35，缓释包衣增重范围为 6%～8%。

在本发明以及所述的具体实施方式中，托吡酯缓释微丸药物层含有托吡酯，还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二已基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨

糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。优选地，药物层仅含有活性药物托吡酯。

本发明的托吡酯缓释微丸，24 小时服用一次就可以达到良好的治疗效果，体内血药浓度平稳，能显著降低峰浓度，具有良好的缓释效果。本发明的托吡酯缓释微丸，体外释放度为：1 小时不超过 35%，4 小时在 30%-60%之间，8 小时在 60%-90%之间，16 小时不低于 90%；优选 1 小时不超过 25%，4 小时在 35%-55%之间，8 小时在 60%-85%之间，16 小时不低于 90%；最优选 1 小时不超过 25%，4 小时在 35%-55%之间，8 小时在 65%-85%之间，16 小时不低于 90%。

本发明的释放度优选的测定条件为，照中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录Ⅹ D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法（附录 Ⅹ C）第二法（桨法）中的装置，以水（500ml）为释放介质，37 ℃，转速为每分钟 100 转，于规定的不同时间取样分析。

另一方面，本发明还提供了一种托吡酯的缓释药物组合物的制备方法，该方法包括：

a. 取药物层的成分对空白丸芯进行包衣上药

b. 对以上载药小丸进行缓释包衣。

优选的，本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤：

a. 取托吡酯及药物层其他辅料，加入适量溶剂溶解，对空白丸芯进行包衣上药；

b. 对以上载药小丸进行缓释包衣。

更优选地，本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤：

a. 取托吡酯及药物层其他辅料，加入适量溶剂溶解，采用上述药液对空白丸芯进行上药包衣；

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，对以上载药小丸进行缓释包衣。

最优选地，本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤：

a. 取托吡酯及药物层其他辅料，加入适量溶剂，在搅拌状态下加热溶解，取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣；

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过 100 目筛，即得缓释包衣液；

c. 取上述载药微丸，在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸表面，得到托吡酯缓释微丸。

其中，本发明方法中适宜的溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物，优选是水和乙醇的混合物，进一步优选为 50%-95%乙醇水溶液（例如，可以是 50%乙醇水溶液、70%乙醇水溶液、95%乙醇水溶液）。

本发明托吡酯缓释微丸的制备方法中，药物层中的活性成分为托吡酯，药物层中不含粘合剂，其中所述的粘合剂为淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮）、甲基纤维素、高取代度的羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶等。药物层还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二已基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧

乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。最优选药物层仅含有活性药物托吡酯。

本发明托吡酯缓释微丸的制备方法中，缓释包衣层中的缓释包衣材料包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、和 Eudragit RL30D，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D，最优选乙基纤维素。缓释包衣层还可以进一步包括增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等。其中，所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等，优选三醋酸甘油酯；致孔剂包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素等，优选聚维酮（PVP K30）；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

优选地，本发明的托吡酯缓释微丸的缓释包衣层中含有乙基纤维素和聚维酮 K30。

在本发明的一个具体实施方式中，托吡酯微丸的制备工艺如下：

a. 取主药托吡酯，用乙醇溶液溶解，配制成浓度为 20%（w/v）的上药包衣溶液。取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述

药液在搅拌状态下进行上药包衣，得载药丸芯。

b. 将缓释包衣材料乙基纤维素溶于乙醇溶液，其浓度在 3-8%（w/v）范围内，优选为 5-7%（w/v）范围内，并加入适量特定的致孔剂 PVP K30，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过 100 目筛，将其雾化喷入流化床底喷包衣锅中的载有托吡酯活性药物层的载药丸芯上进行缓释包衣。

在流化床内上药包衣以及缓释包衣的工艺参数可以根据实际情况进行调整，优选的工艺参数为：

上药包衣-进风温度为 50～70℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.3～0.5bar；雾化压力为 1.0～2.0bar；喷液速率为 5～15g/min。

缓释包衣-进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.3～0.5bar；雾化压力为 1.0～2.0bar；喷液速率为 3－12g/min。

本发明联合产品中的辛弗林或其盐微丸是速释微丸，口服后能迅速释放。其可采用本领域常规的微丸制备方法进行制备，例如，可采用离心制粒法、挤出滚圆法、以及流化床上药包衣法等。

具体地，可采用以下方法制备：将 400g 空白蔗糖丸芯置于离心造粒机中，称取辛弗林或其盐加到造粒机的饲料器中，喷洒黏合剂和其他辅料使药粉均匀层积于母核上，供粉完毕，取出，干燥，即得辛弗林或其盐速释载药微丸；还可以采用以下方法制备：称取辛弗林或其盐，与填充剂及其他辅料混合均匀，加入黏合剂制得适宜的软材，将软材置于挤出滚圆机内，挤出滚圆，制得的微丸干燥，筛分，即为辛弗林或其盐速释载药微丸；也可以采用以下方法制备：称取过辛弗林或其盐，和适量黏合剂及其他辅料，用适宜的溶剂溶解，得含药包衣溶液。称取空白丸芯，置于流化床底喷包衣锅中，在空白丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料继续流化 5 分钟，取出，即得辛弗林或其盐速释载药微丸。

本发明联合产品中的辛弗林或其盐速释微丸中，包含活性药物辛弗林或其盐、填充剂和粘合剂，所述填充剂包括但不限于微晶纤维素，乳糖，蔗糖等；粘合剂包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠等。辛弗林微丸中还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂、增塑剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二已基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等；增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等。

本发明联合产品中的辛弗林微丸中活性成份辛弗林或其盐占辛弗林或其盐微丸总重量的 1%～30%，优选 2%～20%，更优选 3%～15%。单位制剂中活性成分的含量可以是 1mg～40mg，优选 2mg～35mg，更优选 3mg～30mg，最优选 3.5mg～25mg，最佳是 5mg～20mg。

本发明辛弗林或其盐微丸的溶出速度为 30 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上，优选为 15 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上；最优选为 5 分钟溶出度至少为标示量的 80%以上。

本发明所制备的微丸，粒径可以是 150μm~1500μm，优选 300μm~1000μm，更优选 400μm~850μm，最优选 610μm~750μm。

本发明的辛弗林或其盐微丸和托吡酯微丸可以进一步制备成各种适宜的制剂，例如可以装胶囊制备成辛弗林托吡酯复方胶囊剂，或者压片制成片剂等。

附图说明

图 1 托吡酯缓释微丸在水中的药物释放曲线

图 2 托吡酯缓释微丸在比格犬体内的血药浓度曲线

图 3 辛弗林速释微丸在水中的药物溶出曲线

图 4 实施例 16 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同释放介质中的释放度曲线

图 5 实施例 16 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同转速条件下的释放度曲线

具体实施方式

以下通过具体实施方式对本发明进行进一步说明。这里想要指出的是，下面的具体实施方式仅用来说明本发明，本领域技术人员在理解本发明精神的前提下，可以根据本技术领域的现有技术和公知知识对本发明进行相应变换，这些技术方案均落入本发明的范围之内。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

在本发明的实施例中，除非特别指出，均采用以下方法测定托吡酯的释放度。按中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(桨法)装置，以水（500ml）为释放介质，转速为每分钟 100 转，37 ℃。于规定时间取样 5ml(同时补充

等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录ⅤD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积；另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。

在本发明的实施例中，除非特别指出，均采用以下方法测定辛弗林的溶出度。照中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法第二法(附录 X C， 浆法)，以 500ml 水为溶出介质，37 ℃，转速为每分钟 50 转。于规定时间取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用紫外可见风光光度法（中国药典 2010 版二部附录Ⅳ A），在 225nm 的波长处测定吸收度。另取盐酸辛弗林对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释成每 1ml 中 0.1mg 的溶液，同法测定，分别计算不同时间主药辛弗林的累积溶出百分率。

以下具体方式中除非特别指出，否则所得参数均按下式计算:

微丸上药率（%）=（$W_{微丸总重量}-W_{空白丸芯量}$）/ $W_{原料药用量}$ × 100%

缓释包衣增重(%)=($W_{缓释包衣后微丸总重量}-W_{缓释包衣前微丸总重量}$)/ $W_{缓释包衣后微丸总重量}$ × 100%

微丸粘连度=($W_{包衣后微丸总重量}-W_{未粘连微丸总重量}$)/ $W_{包衣后微丸总重量}$ × 100%

实施例 1 缓释托吡酯微丸的制备

处方

托吡酯	400g
空白丸芯	600g
乙基纤维素	60g
聚维酮（PVP K 30）	20.25g

制备方法

将主药托吡酯溶解或混悬于适宜的溶剂（如，75%乙醇水溶液）中，配制固含量为 30%（w/v）的上药包衣溶液，在空白丸芯（如粒径在 710～850μm 范围的蔗糖丸芯）处于流化状态下，将其喷雾于层

积于空白丸芯表面，制得托吡酯载药丸芯。然后将乙基纤维素和聚维酮（PVP K 30）溶于适量的乙醇中或混悬于水（如，95%乙醇水溶液）中，配制固含量为 10%（w/v）的溶液作为缓释包衣液，对托吡酯载药丸芯进行缓释包衣，即得托吡酯缓释微丸。

实施例 2　缓释托吡酯微丸释放度的测定

为了验证本发明的缓释托吡酯微丸是否具备理想的缓释效果，照实施例 1 的处方和制备方法，重复制备 3 批缓释托吡酯微丸，测定其释放度。取一定量的缓释托吡酯微丸（含主药托吡酯约 92mg），按中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录Ⅹ D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 Ⅹ C)第二法(浆法)装置，以水（500ml）为释放介质，转速为每分钟 100 转，37 ℃。于规定时间取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录ⅤD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积；另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。结果见图 1，可见本发明药物组合物中的缓释托吡酯微丸具有显著的体外缓释效果。

实施例 3　缓释托吡酯微丸体内药代动力学实施研究

供试样品：以实施例 1 中制备的托吡酯载药丸芯（速释微丸）为参比制剂，以实施例 1 制备的托吡酯缓释微丸为试验制剂。服用剂量以主药托吡酯计均为 23mg。

试验对象：Beagle 犬 6 只，雌雄各半，Beagle 犬体重为 8.97±1.05 kg。

给药方案：六条比格犬双周期随机交叉试验设计,分别等剂量单次口服含主药托吡酯 23mg 的试验制剂和含主药托吡酯 23mg 的参比制剂，两周期之间间隔 15 天的洗净期。比格犬在给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48h 分别于腿静脉取血 2mL，置于肝

素钠处理过的负压玻璃管中，4000r/min 离心 10min，分离血浆，移取血浆约 1mL 到 EP 管中，标注试验号、比格犬的随机号及采血时间，血样放置-20℃保存待处理分析。

血浆样品处理：取给药犬血浆 100μL，置 1.5mL 离心管中，加 20μL 水，加 20μL 内标溶液（500ng/mL 尼美舒利溶液），加 0.5mL 沉淀剂甲醇，涡流 3min，离心 10min (9500r.p.m.)，分别吸取上清液 20μL，按下述色谱条件进行 LC/MS/MS 分析，记录色谱图。

色谱条件：分析柱为 Zorbax C8，5μm 粒径，150 × 4.6 mm I.D.，美国 Agilent 公司；预柱为 C18 保护柱，4 × 3.0 mm I.D. 美国 Phenomenex 公司；柱温为 25℃；流动相为甲醇-0.5 mM 乙酸铵(75:25，v/v）；流速为 0.5 mL/min；内标物为尼美舒利（500 ng/mL）。

质谱条件：API 3000 型串联四极杆质谱仪。离子源为大气压化学离子化源（Turbo Ionspray 源）；负离子方式检测；喷射电压为 - 4200 V；源温度为 450℃；雾化气（NEB）为 8；卷帘气（CUR）为 11；碰撞气（CAD）为 5；扫描方式为多反应监测（MRM），用于定量分析的离子反应分别为 m/z 338 → m/z 78（托吡酯，CE - 55 V），m/z 307 → m/z 229（内标尼美舒利，CE - 20 V）；扫描时间为 150 msec。

药动学数据处理：采用 DAS 2.0 分析软件对血药浓度数据进行分析。

测定结果：Beagle 犬分别口服等剂量（23mg）的参比制剂（实施例 1 批托吡酯载药丸芯）和受试制剂（实施例 1 托吡酯缓释微丸）后，不同时间点平均血药浓度（μg/ml）测定结果见图 2，主要药物动力学参数见表 1。

表 1 主要药动学参数

供试品	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu g \cdot ml^{-1}$)	$AUC_{0\rightarrow Tn}$ ($h \cdot \mu g \cdot ml^{-1}$)	相对生物利用度 (%)
参比制剂	2.33 ± 0.47	1.11 ± 0.13	9.39 ± 3.23	100.00%
受试制剂	7.33 ± 0.94	0.55 ± 0.07	8.72 ± 2.67	92.87%

图 2 和表 1 结果表明，比格犬口服本发明提供的托吡酯缓释组合物（实施例 1 托吡酯缓释微丸，含托吡酯 23mg）与速释的托吡酯载

药丸芯（参比制剂，实施例 1 托吡酯载药丸芯，含托吡酯 23mg ）相比，Tmax 均显著延长，Cmax 显著降低，更为重要的是，受试制剂的相对生物利用度是参比制剂的 92.87%。说明本发明提供的托吡酯缓释组合物既能与参比制剂生物等效，同时又具有显著的缓释制剂特征，大大降低了峰浓度，延长了作用时间。

实施例 4　速释盐酸辛弗林微丸的制备

处方

盐酸辛弗林　　100g

空白丸芯　　500g

制备方法

将主药盐酸辛弗林溶解或混悬于适宜的溶剂（如，水）中，配制固含量为 60%（w/v）的上药包衣溶液，在空白丸芯（如粒径在 710～850μm 范围的蔗糖丸芯）处于流化状态下，将其喷雾于层积于空白丸芯表面，即得速释盐酸辛弗林微丸。

实施例 5　速释盐酸辛弗林微丸的体外溶出度测定

为验证本发明的速释盐酸辛弗林微丸是否具备理想的体外速释效果，照实施例 4 的处方和制备方法，重复制备 3 批速释辛弗林微丸，测定其溶出度。取一定量的速释盐酸辛弗林微丸（含主药盐酸辛弗林约 20mg），照中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法第二法(附录ⅩC，桨法)，以 500ml 水为溶出介质，37 ℃，转速为每分钟 50 转。于规定时间取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用紫外可见风光光度法（中国药典 2010 版二部附录Ⅳ A），在 225nm 的波长处测定吸收度。另取盐酸辛弗林对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释成每 1ml 中 0.04mg 的溶液，同法测定，分别计算不同时间主药辛弗林的累积溶出百分率。测定结果见图 3，可见，本发明药物组合物中的速释盐酸辛弗林微丸在体外溶出迅速，5 分钟即可溶出主药 90%以上，具备理想的体外速释效果。

实施例 6　复方辛弗林托吡酯缓释胶囊的制备

取实施例 1 制备的缓释托吡酯微丸，和实施例 4 制备的速释辛弗

林微丸，通过含量计算，将两者按照一定的重量比例混合均匀，灌装胶囊，使每粒胶囊含托吡酯 23mg，含盐酸辛弗林 5mg。

实施例 7　复方辛弗林托吡酯缓释胶囊的制备

取实施例 1 制备的缓释托吡酯微丸，和实施例 4 制备的速释辛弗林微丸，通过含量计算，将两者按照一定的重量比例混合均匀，灌装胶囊，使每粒胶囊含托吡酯 46mg，含盐酸辛弗林 10mg。

实施例 8　复方辛弗林托吡酯缓释胶囊的制备

取实施例 1 制备的缓释托吡酯微丸，和实施例 4 制备的速释辛弗林微丸，通过含量计算，将两者按照一定的重量比例混合均匀，灌装胶囊，使每粒胶囊含托吡酯 92mg，含盐酸辛弗林 20mg。

实施例 9

12 名体重指数（BMI）≥30kg/m2 的志愿者，男性女性各半，年龄 22-55 岁。随机化、双盲、平行组比较速释盐酸辛弗林微丸胶囊、和缓释托吡酯微丸胶囊以及复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊（速释盐酸辛弗林微丸和缓释托吡酯微丸的联合使用）等 3 种制剂的减肥效果。其中速释盐酸辛弗林微丸胶囊含 5mg 的盐酸辛弗林，缓释托吡酯微丸胶囊含 23mg 的托吡酯，复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊同时含 5mg 的速释盐酸辛弗林和 23mg 的缓释托吡酯。上述速释盐酸辛弗林微丸、缓释托吡酯微丸分别按照实施例 1 和实施例 4 的制备方法和配方制备，然后通过含量计算，按照实验需要的剂量灌装胶囊。

给药观察时间为 24 周，每天一次，每次服用一粒胶囊制剂。第 12 周后，可以根据体重变化情况增加服用胶囊的粒数，为每天一次，每次 2 到 4 粒。观察期间，所有的受试者遵循 500kcal/天的个人食谱，以食用“食物指导金字塔”（Food Guide Pyramid）中的多种食物为基础的规定食谱强调减少食量，食用更多的水果和蔬菜，并且每天饮用 8 杯水。要求受试者加强体育锻炼，增加运动量。

试验结束后，检查受试者体重的的百分比变化。结果，复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊组的平均(SE)估计减重是 5.45%(0.81%), 速释盐酸辛弗林微丸胶囊组为 2.01%（0.38%），缓释托吡酯微丸胶

囊为 1.35%（0.65%）。可见本发明提供的药物组合物（复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊）有确切的减肥效果，且其减肥效果均优于单用速释的辛弗林或单用缓释的托吡酯。在安全性方面，本发明提供的药物组合物（复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊）没有观察到显著的不良反应，而速释盐酸辛弗林微丸胶囊组和缓释托吡酯微丸胶囊组频繁发生：眩晕、认知损伤、和嗜睡等不良反应。

实施例 10

一名 38 岁肥胖症女性（体重 115kg，BMI35kg/m2），每天服用一粒本发明的药物组合物（复方盐酸辛弗林托吡酯缓释微丸胶囊，内含 5mg 的速释盐酸辛弗林和 23mg 的缓释托吡酯），并在一个月后将剂量增加至 2 倍，即每次服用 2 粒胶囊。治疗三个月后，体重减轻了 5.5kg，而且在食用少量食物后总有“饱”的感觉而且更有精力，没有感到身体其它方面的副作用。该患者在联合用药的 12 个月里减轻了 15kg 的体重而且没有副作用。

实施例 11　含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣比较

处方：

处方	托吡酯（g）	粘合剂（g）				50%乙醇
		HPMC	PVP	HPC	不含粘合剂	（ml）
1	230	6.9g	--	--	--	1150
2	230	--	6.9g	--	--	1150
3	230	--	--	6.9g	--	1150
4	230	--	--	--	--	1150

制备方法：

称取 230g 托吡酯原料 4 份，分别加 50%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解；再分别称取 HPMC(E5)、PVP K30、HPC 各 6.9g，依次加入第一份、第二份、和第三份溶液中，第四份不加粘合剂，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，加 50%乙醇至 1150ml，即得含不同粘合剂的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯（710～850μm），置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为

0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5～15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白蔗糖丸芯表面,上药结束后,物料于 45℃继续流化 5 分钟,得到含不同粘合剂的载药小丸,称重，结果见表 2。

实验结果表明，不含粘合剂对空白微丸进行托吡酯载药时，载药时间短，小丸粘连度低，而且，由于避免了托吡酯与粘合剂直接接触，大大增加了托吡酯药物的稳定性。

表 2 含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣结果

考察指标	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
粘连度(%)	7.8	3.7	5.5	2.1
上药时间(min)	71	62	68	54
微丸上药率（％）	94.2	93.7	95.1	95.4

实施例 12 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

称取 230g 托吡酯原料 4 份，分别加适量的 50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇、以及无水乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，补加相应的溶媒至 1150ml，即得以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯（710～850μm），置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5～15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白蔗糖丸芯表面,上药结束后,物料于 45℃继续流化 5 分钟,得到以不同溶剂为溶媒的上药包衣的载药小丸,称重，结果见表 3。结果表明，含药包衣溶媒中包含一定量的水有利于上药包衣。若其中不含水，尽管微丸粘连度小，包衣时间短，但上药率低，药物损失较多。上药包衣溶媒中含有 50%-95%范围的水，微丸粘连度以及包衣时间没有显著性差异，上药率高于 90%，总体上是合理的。

表 3 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

考察指标	50%乙醇	70%乙醇	95%乙醇	无水乙醇
粘连度(%)	2.1	2.2	1.9	1.8
上药时间(min)	54	50	48	44
微丸上药率（%）	95.4	94.5	91.6	90.4

实施例 13 不同粒径空白丸芯的托吡酯缓释微丸释放度比较

载药微丸处方：

处方	托吡酯（g）	空白丸芯	
		粒径范围（μm）	重量（g）
5	230	300～400	500
6	230	500～610	500
7	230	610～750	500

缓释包衣层配方：

处方	乙基纤维素（g）	PVP K30（g）
5	50	16.5
6	40	13.2
7	30	10.0

制备方法：

(1) 称取 230g 托吡酯原料，加 50%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，加 50%乙醇至 1150ml，即得含药包衣溶液。

分别称取 300μm～400μm、500μm～610μm、710μm～850μm 蔗糖丸芯各 500g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5～15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面,上药结束后,物料于 45℃继续流化 5 分钟，得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素（EC），加适量 95%乙醇溶解，再加入处方量的 PVP K30 溶解得缓释包衣液。

(3) 取以上不同粒径的托吡酯载药丸芯各 500g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－12g/min。在载药小丸处于流化状态下，将上述 3 个处方的缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸表面，得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重分别为 10.9%、8.8%、6.7%。经计算，微丸粘连度分别为 2.2%、2.1%、1.8%。

所制备的托吡酯缓释微丸的药物释放度测定结果见表 4。结果表明，空白丸芯的粒径大小对托吡酯缓释微丸的药物释放度的影响没有显著性差异。

表 4 不同粒径微丸的释放度评价结果

处方	空白丸芯粒径	释放度（%）					
		1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
5	300～400μm	21.6	55.5	88.1	98.5	100.4	101.2
6	500～610μm	16.7	49.5	80.6	92.4	98.5	99.6
7	610～750μm	19.4	56.8	85.4	96.2	99.8	100.4

实施例 14 不同类型缓释材料包衣的托吡酯缓释微丸的制备

缓释包衣处方：

处方	8	9	10
载药微丸	500 g	500 g	500 g
Eudragit RS30D	133 g（相当于干树脂 40g）	--	--
Eudragit NE30D	--	167 g（相当于干树脂 50g）	--
Eudragit RL30D	--	--	200 g（相当于干树脂 60g）
滑石粉	20	25	30
水	246	309	370

制备方法：

分别取处方量的 Eudragit RS30D ，Eudragit NE 30D，Eudragit

RL30D 水分散体，加入一倍量的水，搅匀；将处方量的滑石粉加入到剩余量的水中，用高剪切匀化机匀化 3min，将此混悬液缓慢倒入上述水分散体中，搅匀，过 80 目筛，即得缓释包衣液。

取实施例 11 中处方 4 制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 25～30℃（使锅内温度保持在 23～25℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－5g/min。在载药小丸处于流化状态下，分别将上述 3 种缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，得到 3 种分别以 Eudragit RS30D ，Eudragit NE 30D，和 Eudragit RL30D 为缓释包衣材料的托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重分别为 9.7%、11.9%、和 13.9%。所得托吡酯缓释微丸于 40℃高温烘箱中进行 24 小时老化热处理。经计算，微丸粘连度分别为 2.8%、2.7%、3.0%。

药物释放度测定结果见表 5。结果表明，采用不同类型的 Eudragit 包衣材料均能制备出缓释特征显著的托吡酯缓释微丸。

表 5 不同缓释包衣材料制备的托吡酯缓释微丸的释放度评价结果

处方	释放度（%）					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
8	19.6	44.6	70.2	88.3	97.7	99.7
9	15.5	34.4	66.3	77.9	92.2	94.8
10	16.4	36.5	68.3	79.4	95.1	98.5

实施例 15 托吡酯缓释微丸的制备

缓释包衣处方

处方	11	12	13
EC	30g	30g	30g
PVP K30	9g	9.6g	10.5g

制备方法：

分别按上述处方用量比例，将乙基纤维素用适量 95%乙醇，溶解，再分别加入比例量的 PVP K30，溶解，即得缓释包衣液。

取实施例 11 中以不含粘合剂的含药包衣溶液制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－12g/min。在载药小丸处于流化状态下，分别将乙基纤维素与 PVP K30 不同比例的缓释包衣溶液（缓释包衣处方 11-13）以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，缓释包衣增重分别为 6.56%，6.65%，和 6.79%，得到乙基纤维素与 PVP K30 不同比例的托吡酯缓释微丸，经计算，微丸粘连度分别为 2.3%、2.4%、2.1%。药物释放度测定结果见表 6。结果表明，PVP K30 在缓释包衣处方中的用量显著影响托吡酯缓释微丸的药物释放度，其用量越大，制剂的释药速率就越快。因此，托吡酯缓释微丸的缓释特征可以通过调节 PVP K30 在缓释包衣处方中的用量来进行调整。

表 6　处方 11-13 制备的托吡酯缓释微丸释放度评价结果

处方	释放度（%）					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
11	17.4	36.6	64.3	82.5	90.7	95.5
12	21.8	47.6	76.4	91.3	95.7	97.8
13	24.2	51.4	83.8	99.7	99.6	100.2

实施例 16　工艺重现性实验

（1）不含粘合剂托吡酯载药丸芯的制备

称取 276g 托吡酯原料，加 70%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，加 70%乙醇至 1380ml，即得含药包衣溶液。

称取 710μm～850μm 蔗糖丸芯 600g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5～15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白蔗糖丸芯表面，上药结束后，物料于 45℃继续流化 5 分钟，得到不含粘合剂的托吡酯载药丸芯，称重，记录上药结束后微

丸的总重量 W 总，计算微丸的上药率和出品率，见表 7。

表 7 不含粘合剂的托吡酯载药丸芯的工艺重现性结果

样品批次	制备规模(制剂单位/批)	主药投料量(g/批)	蔗糖丸芯量(g/批)	载药丸芯出品量(g/批)	上药率（%）	出品率（%）
1	12000	276	600	864	95.7	98.6
2	12000	276	600	862	94.9	98.4
3	12000	276	600	863	95.3	98.5

备注：每个制剂单位的托吡酯剂量按 23mg 计；出品率为载药丸芯量除以原辅料投料总量

（2）托吡酯缓释包衣微丸的制备

称取乙基纤维素 48g，加适量 95%乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，再加入 PVP K30 约 16.2g，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，搅匀，加 95%乙醇至 1152ml，即得缓释包衣液。

取以上制备的载药微丸 800g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35ba；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－12g/min。在载药小丸处于流化状态下，将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，得到三批托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重分别为 6.87%，6.98%，和 7.08%，经计算，微丸粘连度分别为 2.1%、2.0%、2.1%。结果见表 8。

表 8 托吡酯缓释包衣微丸的工艺重现性试验结果

样品批次	制备量(制剂单位/批）	载药丸芯量 g/批	乙基纤维素量 g/批	PVP K30量 g/批	托吡酯缓释微丸 g/批	成品率（%）	释放度（%）			
							1 小时	4 小时	8 小时	16 小时
批 1	10000	800	48	16.2	859	99.3	14.4	37.2	68.5	96.4
批 2	10000	800	48	16.2	860	99.5	15.1	38.6	69.5	96.8
批 3	10000	800	48	16.2	861	99.6	15.9	39.1	68.8	96.4

结果表明，本品三批样品的成品率高，且释药均一，其工艺具有很好的重现性。

实施例 17 不同溶出介质对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受酸、碱溶媒的影响，分别配制 0.1mol/L HCl（pH1.2）作为人工胃液，0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液（pH6.8）作为人工小肠液，分别以上述介质和水（500ml）为释

放介质，转速为每分钟 100 转，37 ℃。于 1、2、4、8、12、16、20、24 小时取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录ＶD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积，另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例 16（2）中第一批的样品在以上介质中的释放曲线，结果图 4。由结果可以看出，托吡酯缓释微丸在人工胃液、水以及人工小肠液中的药物释放曲线基本一致（由于托吡酯在 pH1.2 的人工胃液里不稳定，发生降解反应，本实验人工胃液释放度数据是主药托吡酯和降解产物加和值），说明本品能在胃肠道不同的部位恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例 18　不同转速对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受胃肠蠕动的影响，分别设置每分钟 50 转，75 转和 100 转的转速，以水（500ml）为释放介质，37 ℃。于 1、2、4、8、12、16、20、24 小时取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录ＶD)，用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积，另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例 16（2）中第一批的样品在以上不同转速条件下的释放曲线，结果图 5。由结果可以看出，托吡酯缓释微丸在每分钟 50-100 转的转速范围内的药物释放曲线基本一致，说明本品能在胃肠道不同蠕动状态下恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例 19　释药一致性研究

按实施例 14 的方法将处方 8-10 重复三批，考虑其释药一致性。

结果见表 9。结果表明，本发明提供的托吡酯缓释处方具有很好的释药一致性。

表 9 托吡酯缓释微丸的释药均一性结果（平均值±标准差）

处方	不同时间药物释放度（%）（平均值±标准差）				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 8	19.6±8.7	51.2±8.3	75.2±9.8	93.3±9.1	95.7±5.2
处方 9	15.1±7.1	38.8±7.4	68.7±8.7	92.9±9.8	95.3±4.1
处方 10	14.4±8.8	36.5±8.3	65.3±9.6	92.4±8.1	95.1±5.2
实施例 1	14.4±2.5	37.2±1.8	68.5±1.4	96.4±1.2	100.2±0.9

实施例 20

处方：

药物层

处方	托吡酯（g）	十二烷基硫酸钠（g）	吐温 80（g）	滑石粉（g）
14	230	3.45	--	--
15	230	--	6.90	--
16	230	--	--	11.5

缓释层

名称	用量
EC（g）	30
PVP K30（g）	10.0
微粉硅胶（g）	3.0
95%乙醇（ml）	720

制备方法：

(1) 称取以上处方量的药物层各成分，加 50%乙醇适量，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解（处方 14，15）或混悬（处方 16），加 50%乙醇至 1150ml，即得含药包衣溶液（处方 14，15）或混悬液（处方 16）。

称取 610μm~750μm 蔗糖丸芯各 500g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力

为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5～15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液或混悬液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面,上药结束后,物料于 45℃继续流化 5 分钟，得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素（EC），加适量 95%乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，再加入处方量的 PVP K30，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，搅匀，再加入处方量的微粉硅胶，加 95%乙醇至处方量，搅拌，即得缓释包衣液。

分别取以上托吡酯载药丸芯各 500g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－12g/min。在载药小丸处于流化状态下，将上述 3 个处方的缓释包衣溶液在搅拌状态下以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸表面，得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸，包衣增重 6%。经计算，微丸粘连度分别为 1.9、2.0、1.7%。释放度测定结果见表 10。结果表明，在药物层以及缓释层添加一定量的其他辅料，如表面活性剂、增溶剂、抗粘剂等，均不影响制剂的缓释特性。

表 10　处方 14-16 的药物释放度测定结果

处方	释放度（%）				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 14	9.60	39.6	66.3	95.7	97.1
处方 15	9.4	36.6	65.3	96.8	98.8
处方 16	9.2	37.8	68.2	96.9	99.7

实施例 21　托吡酯缓释微丸的制备

取实施例 11 中处方 1 制备的药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯载药丸芯 500g，置于流化床底喷包衣锅中。用 95%乙醇 720ml 配制含乙基纤维素和 PVP K30 分别为 30g 和 10g 的缓释包衣液。设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3－12g/min。在载药小丸处于流化状

态下，将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面，得到药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重为 6.86。

实施例 22　托吡酯缓释微丸的制备

处方

组份名称	每 10000 个制剂单位的用量（g）	用量比（%）（w/w）
托吡酯	230	36.85
微晶纤维素（Avicel® PH102）	324.9	52.05
甲基纤维素（Methocel™A15LV）	20.1	3.22
乙基纤维素	34.14	5.47
聚维酮（Povidone K30）	14.92	2.39

制备方法:

将处方量的主药托吡酯和填充剂微晶纤维素过筛混合均匀；用 70%乙醇将甲基纤维素(MethocelTMA15LV)配制成适宜浓度的溶液作黏合剂，制软材；将软材置于挤出机内，选择一定目数筛网和挤出速度，挤出棒状颗粒物；将挤出的棒状颗粒物置于滚圆机中，在一定的滚圆速度下，滚圆 3-5 min，制得的微丸在 40℃烘箱中干燥 2h，即得托吡酯载药丸芯。

称取处方量的乙基纤维素和聚维酮（Povidone K30），用 95%乙醇 820ml，搅拌溶解，制得缓释包衣液。将上述制备的托吡酯载药丸芯置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 1－3g/min。在载药小丸处于流化状态下，将缓释包衣溶液喷雾于载药丸芯表面，得到托吡酯缓释微丸，缓释包衣增重为 6.68%。

实施例 23　托吡酯微丸稳定性研究

将实施例 21 和实施例 22 制备的托吡酯缓释微丸，以及实施例 16 制备的第一批托吡酯缓释微丸，分别裸置于内含饱和 NaCl 溶液的密封干燥器中，再将干燥器置于高温 60℃烘箱中，设置同时高温高湿（60℃，RH75%）的加速条件，分别于 0 天、5 天、10 天定时取样。

将取出的微丸样品的内容物倾出，置于 10mL 量瓶中，用适量甲醇超声溶解，再用 5 倍量的水稀释至刻度，使主药的浓度约为 5mg/ml，用 0.45μm 有机系微孔滤膜过滤，弃去初滤液，取续滤液即为供试品溶液。照高效液相色谱法（中国药典 2010 版二部附录ⅤD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，40%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍，供试品溶液如有杂质峰，采用峰面积归一法计算其杂质的总含量，结果见表 11。可见，本发明公开的托吡酯缓释组合物（托吡酯药物层不含黏合剂的包衣型载药丸芯，实施例 16 样品)的稳定性均优于托吡酯药物层含有黏合剂的骨架型载药丸芯（实施例 22 样品）和包衣型载药丸芯（实施例 21 样品）。

表 11 托吡酯缓释微丸的稳定性结果

稳定性样品	降解产物(有关物质)（%）		
	0 天	5 天	10 天
实施例 20 样品	0.15	0.37	0.55
实施例 21 样品	0.15	0.38	0.57
实施例 16 样品	0.15	0.21	0.28

权利要求

1. 一种联合产品，含有辛弗林或其盐，和托吡酯，

任选地，还含有药学上可接受的辅料，

优选地，所述的辛弗林的盐为盐酸辛弗林。

2. 一种用于减肥的方法或用于治疗肥胖症或与肥胖症相关的其他疾病的方法，该方法是将辛弗林或其盐以及托吡酯联合施用到需要治疗的个体中。

3. 辛弗林或其盐和托吡酯联合用于制备减肥药物的用途，或联合用于制备治疗肥胖症或与肥胖症相关的其他疾病的药物的用途。

4. 权利要求 2 的方法，所述的辛弗林或其盐以及托吡酯同时或分开施用到需要治疗的个体中；或者先施用辛弗林或其盐，间隔一定时间后再施用托吡酯；或者先施用托吡酯，间隔一定时间后再使用辛弗林或其盐，

优选地，间隔时间为 0～24 小时，进一步优选的间隔时间为 0～18 小时，更优选的间隔时间为 0～12 小时，更进一步优选的间隔时间为 0～6 小时，最优选的间隔时间为 0.1~3 小时。

5. 权利要求 1 的联合产品或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的用途，其中，所述的辛弗林或其盐为速释的口服固体制剂，优选速释制剂，更优选为速释微丸；所述的托吡酯为缓释或控释的口服固体制剂，优选缓释制剂，更优选为缓释微丸；

优选地，所述的托吡酯的缓释微丸是由以下三部分组成的：a.空白丸芯；b.活性药物层，该药物层中不含有粘合剂；c. 缓释包衣层，其中，活性药物层位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面；

优选地，所述的缓释包衣层中含有缓释包衣材料（包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、或 Eudragit RL30D，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D，最优选乙基纤维素）；

优选地，所述的缓释包衣层还可以进一步包括增塑剂（包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯

二甲酸酯或癸二酸二丁酯等，优选三醋酸甘油酯）、致孔剂（包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素等，优选聚维酮（PVP K30））、抗粘剂（包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉）、着色剂（包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等）、遮光剂（包括但不限于二氧化钛等）、芳香剂（包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等）、甜味剂（包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等）等;

进一步优选地，所述的缓释包衣层中含有乙基纤维素和聚维酮K30;

又进一步优选地，乙基纤维素和 PVPK30 的用量比为 1：0.20~1：0.45，优选 1：0.25~1：0.40，特别优选的是 1：0.3~1：0.35；更进一步优选地，所述的缓释包衣增重范围为 5%～15%，优选 5%～8%，特别优选 6%～8%;

优选地，所述的辛弗林或其盐的速释微丸中包含活性药物辛弗林或其盐、填充剂（包括但不限于微晶纤维素，乳糖，蔗糖等）和粘合剂（包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠等）;

优选地，所述的辛弗林或其盐的速释微丸由以下两部分组成的：a.空白丸芯；b.活性药物层，其中，活性药物层位于空白丸芯的表面;

优选地，所述的空白丸芯的粒径是 150μm～1500μm，优选 300μm～1000μm，更优选 400μm～850μm，最优选 610μm～750μm。

6. 权利要求 1 的联合产品或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的用途，其中所述的辛弗林或其盐的日服用剂量为 2mg 到 25mg，优选 5mg 到 20mg；托吡酯的日服药剂量为 20mg 到 100mg，优选 23mg 到 92mg。

7. 权利要求 1 的联合产品或权利要求 3 的用途，其中所述的产品或药物的剂型为胶囊剂、片剂或颗粒剂。

8. 权利要求 1 的联合产品或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的用

途，其中所述的辛弗林或其盐的日服用剂量为 5mg、10mg 或 20mg，所述的托吡酯的剂量为 23mg、46mg 或 92mg。

9. 一种缓释微丸，由以下三部分组成的：a.空白丸芯；b.活性药物层，该药物层中不含有粘合剂；c. 缓释包衣层，

其中，活性药物层位于空白丸芯的表面，缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面，

优选地，所述的活性药物为托吡酯。

10. 权利要求 9 的缓释微丸的制备方法，该方法包括：

a. 取活性药物对空白丸芯进行包衣上药，获得载药小丸；

b. 对步骤 a 中获得的载药小丸进行缓释包衣，

优选地，所述的活性药物为托吡酯；

优选地，所述的活性药物层还包括其他药学上可接受的辅料；

优选地，步骤 a 中所述的活性药物以及可有可无的辅料中，加入适量溶剂溶解后的药液，用获得的药液对空白丸芯进行包衣上药；

优选地，步骤 b 中是将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，对步骤 a 中获得的载药小丸进行缓释包衣；

优选地，所述的溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物，优选为水和乙醇的混合物，进一步优选为 50%-95%乙醇水溶液（例如，可以是 50%乙醇水溶液、70%乙醇水溶液、95%乙醇水溶液）。

最优选地，该制备方法包括以下步骤：

a. 取托吡酯及可有可无的其他辅料，加入适量溶剂，在搅拌状态下加热溶解，取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣；

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过筛，即得缓释包衣液；

c. 取上述载药微丸，在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸表面，得到托吡酯缓释微丸。

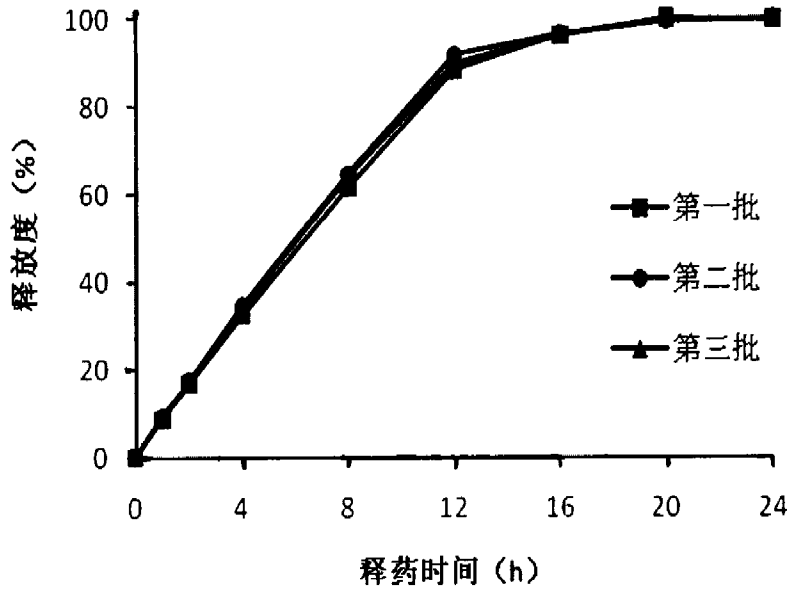

100
80
60
40
20
0
释放度（%）
0
4
8
12
16
20
24
释药时间（h）
第一批
第二批
第三批

FIG. 1

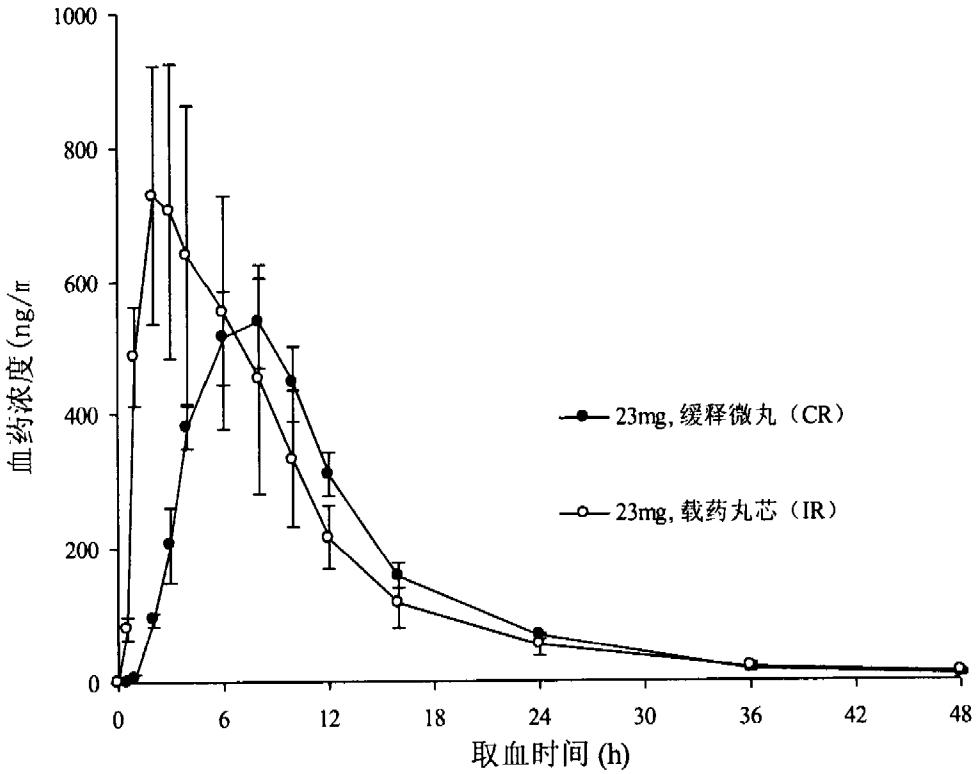

1000
800
600
400
200
0
血药浓度(ng/m
0
6
12
18
24
30
36
42
48
取血时间 (h)
23mg, 缓释微丸（CR）
23mg, 载药丸芯（IR）

FIG. 2

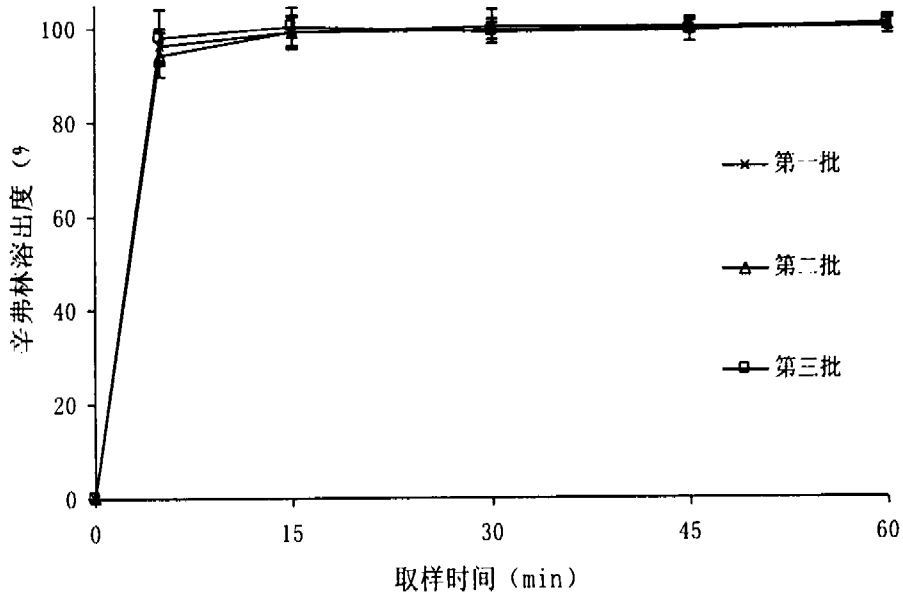

100
80
60
40
20
0
辛弗林溶出度（%
第一批
第二批
第三批
0
15
30
45
60
取样时间（min）

FIG. 3

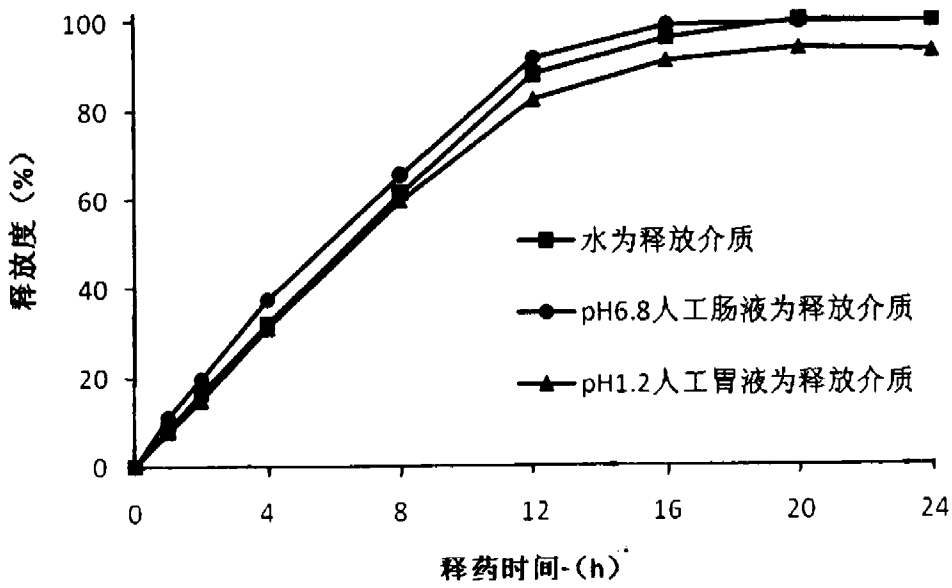

100
80
60
40
20
0
释放度（%）
水为释放介质
pH6.8人工肠液为释放介质
pH1.2人工胃液为释放介质
0
4
8
12
16
20
24
释药时间-（h）

FIG. 4

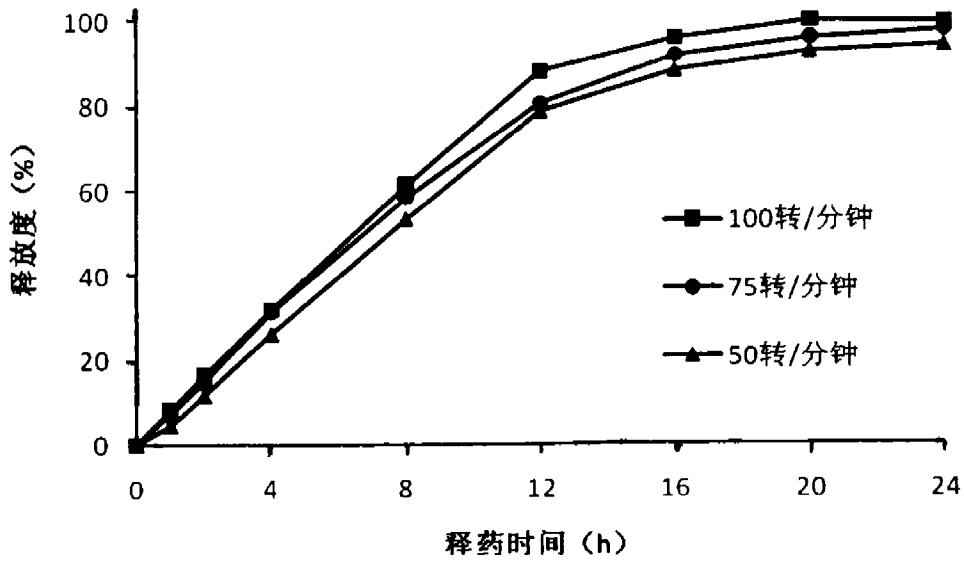


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/073024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K 31; A61K 9; A61P 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data base: CNKI; CNPAT, WPI; EPODOC; STN; ELSEVIER; EMBASE; ISI Web of Knowledge

Search terms: obesity, anti-obesity, weight loss, antiobesic, fat, synephrine, adrenoceptor, adrenergic receptors, agonist, adrenalin incitant , ephedrine, topiramate, topamax, microspheres, pellets, release, RN: 94-07-5, RN: 97240-79-4, RN: 5985-28-4

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CN 102170874 A (GOSFORTH CENT HOLDINGS PTY LTD) 31 August 2011 (31.08.2011) see claims 12-14	1 3, 6-8
Y	John C. Clapham et al., Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. Pharmacology & Therapeutics 2001, vol. 89, pages 81-121	3, 6-8
A	Luciana Grazziotin Rossato et al., Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. Food and Chemical Toxicology. 2011, vol. 49, pages 8–16	1, 3, 5-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 2013 (21.06.2013)	**11 July 2013 (11.07.2013)**
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer **XIAO, Jing** Telephone No. (86-10)**62411141**

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/073024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1419444 A (ORTHO-MCNEIL PHARM INC.) 21 May 2013 (21.05.2013) see the claims	9-10
A	CN 1646538 A (ORTHO-MCNEIL PHARM CO) 27 July 2005 (27.07.2005) see the claims	9-10
A	CN 101291662 A (NOVARTIS PHARMA GMBH) 22 October 2005 (22.10.2005) see the claims	1, 3, 5, 8
PX	CN 102579367 A (POISON MEDICINE INST PLA MILITARY MEDICA) 18 July 2012 (18.07.2012) see the claims	9-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/073024

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 2, 4 and 5-8(in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
claims 2, 4 and 5-8(in part) pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter, under 39. 1(iv) of the Regulations under the PCT.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group : claims 1, 3: drawn to a composition and its pharmaceutical uses;
Group : claims 9, 10: drawn to a sustained-release microspheres and its preparation.

The common technical featrue of the Group and is topiramate. Topiramate is the treatment drug of psychotic symptoms and obesity, which is known in the prior art and can not fulfil the role of special technical feature (general inventive concept) in the sense of Rule 13. 2 PCT. Consequently the Group and lacks unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073024

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102579367 A	18.07.2012	None	
CN 1419444 A	21.05.2003	WO 9944581 A2	10.09.1999
		AU 2798999 A	20.09.1999
		NO 20004311 A	25.10.2000
		BR 9908488 A	05.12.2000
		CZ 20003137 A3	13.12.2000
		EP 1066027 A1	10.01.2001
		ZA 9901716 A	27.12.2000
		SK 13062000 A3	09.04.2001
		KR 20010041592 A	25.05.2001
		US 2002064563 A1	30.05.2002
		AU 763643 BB	31.07.2003
		EP 1066027 B1	06.08.2003
		MXPA 00008620 A	01.01.2002
		HU 0301192 A2	28.08.2003
		NZ 506532 A	29.08.2003
		DE 69910186 EE	11.09.2003
		JP 2003530295 A	14.10.2003
		US 6696091 B2	24.02.2004
		ES 2204109 TT3	16.04.2004
		US 2004156901 A1	12.08.2004
		TW 590778 A	11.06.2004
		CA 2322644 C	26.07.2005
		INKOLNP 200000239 EE	11.03.2005
		INKOLNP 200000238 EE	02.12.2005
		MX 229128 B	13.07.2005
		PH 1199900446 B1	23.09.2005
		US 7125560 B2	24.10.2006
		US 2006286163 A1	21.12.2006
		SK 285440 BB6	04.01.2007
		IL 138032 A	20.09.2007
		CN 100364501 CC	30.01.2008
		US 2008260813 A1	23.10.2008
		IN 218996 B	18.04.2008
		WO 9944581 A3	17.07.2003
		IN 222749 B	22.08.2008
CN 1646538 A	27.07.2005	US 6559293 B1	06.05.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073024

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 03070738 A2	28.08.2003
		AU 2003211021 A1	09.09.2003
		EP 1485388 A2	15.12.2004
		BR 0307919 A	21.12.2004
		NO 20043819 A	13.09.2004
		KR 20050002826 A	10.01.2005
		JP 2005524645 A	18.08.2005
		ZA 200407377 A	28.12.2005
		MXPA 04007968 A	01.10.2005
		INKOLNP 200401209 EE	12.05.2006
		WO 03070738 A3	25.09.2003
CN 101291662 A	22.10.2008	WO 2007048027 A2	26.04.2007
		EP 1940374 A2	09.07.2008
		AU 2006304836 A1	26.04.2007
		INDELNP 200802188 EE	08.08.2008
		US 2008255084 A1	16.10.2008
		KR 20080059233 A	26.06.2008
		JP 2009512715 A	26.03.2009
		CA 2625416 A1	26.04.2007
		MXPA 08005124 A	31.05.2008
		AU 2011200839 A1	17.03.2011
		EP 2332526 A2	15.06.2011
		EP 2332526 A3	12.10.2011
		AU 2011224118 A1	13.10.2011
		BRPI 0617621 A2	02.08.2011
		WO 2007048027 A3	07.06.2007
CN 102170874 A	31.08.2011	WO 2010015029 A1	11.02.2010
		AU 2009279372 A1	11.02.2010
		CA 2732131 A1	11.02.2010
		EP 2331088 A1	15.06.2011
		US 2011207718 A1	25.08.2011
		MXPA 11001384 A	30.09.2011
		JP 2011529923 A	15.12.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073024

Continuation of: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/357 (2006.01) i
A61K 31/137 (2006.01) i
A61K 9/30 (2006.01) i
A61K 9/16 (2006.01) i
A61P 3/04 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/073024

A. 主题的分类

见补充页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K31, A61K9, A61P31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

数据库：CNKI; CNPAT, WPI; EPODOC; STN; ELSEVIER; EMBASE;ISI Web of Knowledge

检索词：肥胖症 obesity, anti-obesity, weight loss, antiobesic, fat,辛弗林, 辛佛宁, 对羟福林, 辛内福林, 交感醇, 脱氧肾上腺素, synephrine, 肾上腺素受体, adrenoceptor, adrenergic receptors, 激动剂 agonist, adrenalin incitant , ephedrine, 麻黄素, 托吡酯, topiramate, topamax, 微丸, microspheres, pellets, 缓释, release, RN: 94-07-5, RN: 97240-79-4, RN: 5985-28-4

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN102170874 A(高思福斯中心(控股)有限公司)31.8 月 2011(31.08.2011)见	1
Y	权利要求 12-14	3,6-8
Y	John C. Clapham 等. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. Pharmacology & Therapeutics 2001, vol.89, pages 81- 121	3, 6-8
A	Luciana Grazziotin Rossato 等. Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. Food and Chemical Toxicology. 2011,vol.49, pages 8–16	1,3,5-8

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
21.6 月 2013(21.06.2013)	**11.7 月 2013 (11.07.2013)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号： (86-10)62019451	受权官员 肖晶 电话号码：(86-10) **62411141**

C(续). 相关文件

类　型	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1419444 A(奥尔托-麦克尔药品股份有限公司)21.5 月 2003(21.05.2003)见权利要求书	9-10
A	CN1646538 A(奥索-麦克尼尔药品公司)27.7 月 2005(27.07.2005)见权利要求书	9-10
A	CN101291662 A(诺瓦提斯公司)22.10 月 2008(22.10.2008)见权利要求书	1,3,5-8
PX	CN102579367 A(中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所)，18.7 月 2012(18.07.2012)见权利要求书	9-10

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/073024

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：2, 4 和 5-8（部分）

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求 2, 4 和 5-8（部分）涉及对人体或动物体治疗的治疗方法(参见 PCT 实施细则 39.1(iv))。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

组 1：权利要求 1, 3：要求保护一种联合产品及其制药用途；

组 2：权利要求 9, 10：要求保护一种缓释微丸及其制备方法。

组 1 和组 2 的共同技术特征是：含有托吡酯，托吡酯是现有技术中治疗精神病症状和肥胖症的药物，不能构成特定技术特征，组 1 和组 2 中也没有其他相同或相应的技术特征，故组 1 和组 2 不具备单一性。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☒ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： ☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号 **PCT/CN2013/073024**

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102579367 A	20120718	无	
CN 1419444 A	21.05.2003	WO 9944581 A2	10.09.1999
		AU 2798999 A	20.09.1999
		NO 20004311 A	25.10.2000
		BR 9908488 A	05.12.2000
		CZ 20003137 A3	13.12.2000
		EP 1066027 A1	10.01.2001
		ZA 9901716 A	27.12.2000
		SK 13062000 A3	09.04.2001
		KR 20010041592 A	25.05.2001
		US 2002064563 A1	30.05.2002
		AU 763643B B	31.07.2003
		EP 1066027 B1	06.08.2003
		MX PA00008620 A	01.01.2002
		HU 0301192 A2	28.08.2003
		NZ 506532 A	29.08.2003
		DE 69910186E E	11.09.2003
		JP 2003530295 A	14.10.2003
		US 6696091 B2	24.02.2004
		ES 2204109T T3	16.04.2004
		US 2004156901 A1	12.08.2004
		TW 590778 A	11.06.2004
		CA 2322644 C	26.07.2005
		IN KOLNP200000239E E	11.03.2005
		IN KOLNP200000238E E	02.12.2005
		MX 229128 B	13.07.2005
		PH 1199900446 B1	23.09.2005
		US 7125560 B2	24.10.2006
		US 2006286163 A1	21.12.2006
		SK 285440B B6	04.01.2007
		IL 138032 A	20.09.2007
		CN 100364501C C	30.01.2008
		US 2008260813 A1	23.10.2008
		IN 218996 B	18.04.2008
		WO 9944581 A3	17.07.2003
		IN 222749 B	22.08.2008
CN 1646538 A	27.07.2005	US 6559293 B1	06.05.2003

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073024

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		WO 03070738 A2	28.08.2003
		AU 2003211021 A1	09.09.2003
		EP 1485388 A2	15.12.2004
		BR 0307919 A	21.12.2004
		NO 20043819 A	13.09.2004
		KR 20050002826 A	10.01.2005
		JP 2005524645 A	18.08.2005
		ZA 200407377 A	28.12.2005
		MX PA04007968 A	01.10.2005
		IN KOLNP200401209E E	12.05.2006
		WO 03070738 A3	25.09.2003
CN 101291662 A	22.10.2008	WO 2007048027 A2	26.04.2007
		EP 1940374 A2	09.07.2008
		AU 2006304836 A1	26.04.2007
		IN DELNP200802188E E	08.08.2008
		US 2008255084 A1	16.10.2008
		KR 20080059233 A	26.06.2008
		JP 2009512715 A	26.03.2009
		CA 2625416 A1	26.04.2007
		MX PA08005124 A	31.05.2008
		AU 2011200839 A1	17.03.2011
		EP 2332526 A2	15.06.2011
		EP 2332526 A3	12.10.2011
		AU 2011224118 A1	13.10.2011
		BR PI0617621 A2	02.08.2011
		WO 2007048027 A3	07.06.2007
CN 102170874 A	31.08.2011	WO 2010015029 A1	11.02.2010
		AU 2009279372 A1	11.02.2010
		CA 2732131 A1	11.02.2010
		EP 2331088 A1	15.06.2011
		US 2011207718 A1	25.08.2011
		MX PA11001384 A	30.09.2011
		JP 2011529923 A	15.12.2011

续：主题的分类

A61K31/357(2006.01)i

A61K31/137(2006.01)i

A61K9/30(2006.01)i

A61K9/16(2006.01)i

A61P3/04(2006.01)i