



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188677 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201480014194. 9

代理人 陈文青 张静

(22) 申请日 2014. 03. 11

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/14(2006. 01)

61/780, 689 2013. 03. 13 US

A61K 9/16(2006. 01)

61/872, 019 2013. 08. 30 US

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 9/28(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/50(2006. 01)

2015. 09. 11

A61K 31/09(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/216(2006. 01)

PCT/US2014/023106 2014. 03. 11

A61K 9/24(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/159340 EN 2014. 10. 02

(71) 申请人 特瑞斯制药股份有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 A·尼尔森 Q·陈 H·梅塔

Y-H·涂

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

权利要求书4页 说明书48页 附图1页

(54) 发明名称

苯佐那酯调释固体片剂和胶囊剂

(57) 摘要

描述了 12 小时止咳调释固体片剂或胶囊剂，包括处于基质中的苯佐那酯，该基质具有足够量的一种或多种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖物质，以提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线，其中基本上在颊腔中没有苯佐那酯从该片剂或胶囊剂中释放，并且如在体外溶解测定中所确定的，在 1 小时内释放的苯佐那酯不超过约 25%。可以通过 (a) 高熔化温度、不溶于水的蜡或蜡状物质、(b) 低粘度亲水性聚合物如羟丙基甲基纤维素、(c) 反向肠溶包衣或其组合来提供调释。该苯佐那酯可以处于具有硅胶或硅酸盐的吸附质中，或处于具有弱酸性离子交换树脂复合物的复合物中。

1. 一种止咳调释固体口服组合物,该组合物包括 (a) 处于基质中的苯佐那酯组分,其中所述基质是均匀固体分散剂,该分散剂包括 (i) 苯佐那酯组分,和 (ii) 至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、亲水或疏水基质形成物质,处于有效于提供苯佐那酯的调释曲线的量,和 (b) 在基质 (a) 中的苯佐那酯上的反向肠溶包衣,其中如在体外溶解测试中所确定的,在 1 小时内从该组合物中释放不超过约 55% 的苯佐那酯,并且基本上在颊腔中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

2. 根据权利要求 1 所述的止咳调释固体口服组合物,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放的苯佐那酯不超过约 25%。

3. 根据权利要求 1 所述的止咳调释固体组合物,其中该苯佐那酯组分是包括吸附在硅胶或硅酸盐上的苯佐那酯的吸附质。

4. 根据权利要求 3 所述的止咳调释固体口服组合物,其中苯佐那酯与硅胶或硅酸盐的重量比在约 5:1 至约 1:10、或约 3:1 至约 1:1 的范围内。

5. 根据权利要求 3 所述的止咳调释固体口服组合物,其中苯佐那酯吸附质包括苯佐那酯以及硅酸钙、硅胶或二氧化硅中的至少一种。

6. 根据权利要求 5 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该苯佐那酯被吸附到硅酸钙上。

7. 根据权利要求 6 所述的止咳调释组合物,其中苯佐那酯与硅酸钙的重量比在约 2:1 至约 1:1 的范围内。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该苯佐那酯吸附质包括约 60% w/w 的苯佐那酯、约 40% w/w 硅酸钙、和二氧化硅。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,包括基于包衣之前的组合物重量的约 5% w/w 至约 35% w/w,或约 5% w/w 至约 30% w/w 的至少一种亲水性聚合物。

10. 根据权利要求 1 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该亲水性聚合物是低粘度聚合物。

11. 根据权利要求 10 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该组合物包括低粘度亲水性聚合物,该聚合物是具有粘度为约 4000mPa-s 至约 100,000mPa-s 的羟丙基甲基纤维素,或包括含有所述的羟丙基甲基纤维素的聚合物的共混物。

12. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,其中该至少一种疏水性的基质形成物质是调释蜡或蜡状物质。

13. 根据权利要求 12 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该至少一种蜡包括山嵛酸甘油酯。

14. 根据权利要求 13 所述的止咳调释固体口服组合物,其中苯佐那酯组分与该基质中的山嵛酸甘油酯的比为约 6:1 至约 2:1、或约 5:1 至约 4:1 的重量比。

15. 根据权利要求 12 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该疏水性基质形成物质包括鲸蜡醇。

16. 根据权利要求 15 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该疏水性基质形成物质包括鲸蜡醇和硬脂醇。

17. 根据权利要求 16 所述的止咳调释固体口服组合物,其中鲸蜡醇与硬脂醇的比为约

2:1 至约 1:2、或约 1.5:1 至约 1:1。

18. 根据权利要求 17 所述的止咳调释固体口服组合物,其中苯佐那酯与鲸蜡醇和硬脂醇的组合重量的重量比为约 5:1 至约 3:1。

19. 根据权利要求 16 至 18 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,该组合物包括约 30% w/w 的苯佐那酯、约 3.5%至约 4%鲸蜡醇和约 4%至约 5%硬脂醇。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述反向肠溶包衣包括 (a)pH 依赖性的甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙氨基乙酯共聚物或 (b) 基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的 pH 依赖性的阳离子共聚物。

21. 根据权利要求 20 所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述反向肠溶包衣包括基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的 pH 依赖性的阳离子共聚物。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述反向肠溶包衣包括向该组合物中添加的约 5%至约 40%的重量、或约 8%至约 20%的重量。

23. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,为压制片。

24. 根据权利要求 23 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该片剂进一步包括至少一种赋形剂,该赋形剂选自膨胀剂、粘合剂、和润滑剂中的一种或多种。

25. 根据权利要求 24 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该膨胀剂选自微晶纤维素和乳糖一水合物中的一种或多种。

26. 根据权利要求 24 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该粘合剂是聚维酮或共聚维酮。

27. 根据权利要求 24 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该滑润剂选自二氧化硅和硬脂酸镁。

28. 根据权利要求 1 至 27 中任一项所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述片剂进一步包括至少一种或多种额外的药物活性组分。

29. 根据权利要求 28 所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述至少一种或多种额外的活性组分选自解热药、镇痛药、抗组胺药、祛痰药和减充血药。

30. 根据权利要求 29 所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述至少一种或多种额外的活性组分独立地是处于速释形式、处于调释形式、或处于二者兼备的形式。

31. 根据权利要求 29 所述的止咳调释固体口服组合物,其中所述祛痰药是愈创甘油醚。

32. 根据权利要求 28 所述的止咳调释固体口服组合物,其中该一种或多种额外的活性组分中的至少一种是在基质中。

33. 一种 12 小时止咳调释固体口服片剂,该组合物包括:芯和在所述芯上的反向肠溶包衣,

其中所述芯包括处于基质中的苯佐那酯,其中所述基质是均匀固体分散剂,该均匀固体分散剂包括 (a) 吸附质,该吸附质包括苯佐那酯和硅胶,其中基于吸附质的重量,在吸附质中的苯佐那酯的重量百分比是按苯佐那酯重量计约 50%至按苯佐那酯重量计约 75%, (b) 基于片芯重量按重量计约 4%至约 20%的亲水性或疏水性基质形成材料,并且其中苯

佐那酯吸附质与聚合物的比为约 8:1 至约 1:1；

以及按重量计约 5% 至约 20% 的反向肠溶包衣, 其中该包衣重量百分比是基于在任何任选的密封包衣之前的总包衣片剂, 其中在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该片剂中释放, 并且如在体外溶解测定中所确定的, 在 1 小时内释放的苯佐那酯不超过约 25%。

34. 一种 12 小时止咳调释固体口服片剂或胶囊剂组合物, 该组合物包括处于基质中的苯佐那酯, 其中所述基质是均匀固体分散剂, 该均匀固体分散剂包括 (a) 吸附质, 该吸附质包括苯佐那酯和非金属基硅胶, 和 (b) 约 4% w/w 至约 20% w/w 山嵛酸甘油酯, 其中基本上在颊腔中没有苯佐那酯从该组合物中释放, 并且如在体外溶解测定中所确定的, 在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯。

35. 一种包括均匀分散剂的 12 小时苯佐那酯调释固体片剂, 该分散剂包括苯佐那酯硅酸盐吸附质和至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质, 处于有效于提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线的量, 其中所述固体片剂进一步包括在所述苯佐那酯 - 硅酸盐吸附质 - 基质上的反向肠溶包衣, 其中基本上在颊腔中没有苯佐那酯从该组合物中释放, 并且如在体外溶解测定中所确定的, 在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯。

36. 根据权利要求 35 所述的 12 小时苯佐那酯调释固体片剂, 其中所述片剂具有如下苯佐那酯药代动力学曲线, 该曲线特征是: 在给予相当于在 24 小时内给予两次约 300mg 苯佐那酯 (600mg/天) 的 12 小时调释单次剂量后, C_{max} (算术平均数) 为约 30ng/mL 至约 35ng/mL; C_{max} (几何平均数) 为约 28ng/mL 至约 32ng/mL; AUC_{inf} (算术平均数) 为约 180 至约 185ng-h/mL; AUC_{inf} (几何平均数) 为约 145ng-h/mL 至约 155ng-h/mL; 并且 T_{max} 为约 10 至约 15 小时。

37. 根据权利要求 36 所述的 12 小时苯佐那酯调释固体片剂, 其中所述片剂具有如下苯佐那酯药代动力学曲线, 该曲线特征是: 在给予相当于在 24 小时内给予两次 300mg 苯佐那酯的 12 小时调释剂量后, C_{max} (算术平均数) 为约 33ng/mL; C_{max} (几何平均数) 为约 30ng/mL; AUC_{inf} (算术平均数) 为约 182ng-h/mL; AUC_{inf} (几何平均数) 为约 150ng-h/mL; 并且 T_{max} 为约 12 小时。

38. 根据权利要求 36 所述的 12 小时止咳调释固体片剂, 其中所述苯佐那酯硅酸盐吸附质包括重量比为约 6:1 至约 1:1 的苯佐那酯: 硅酸钙。

39. 根据权利要求 35 所述的 12 小时止咳调释固体片剂, 其中所述苯佐那酯硅酸钙吸附质包括重量比为约 2:1 至约 1:1 的苯佐那酯: 硅酸钙。

40. 根据权利要求 34 所述的 12 小时止咳调释固体片剂, 其中所述苯佐那酯硅酸钙吸附质 - 基质包括重量比为约 6:1 至约 2:1、或约 5:1 至约 4:1 的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质: 一种或多种高熔点调释蜡。

41. 根据权利要求 40 所述的 12 小时止咳调释固体片剂, 其中所述高熔点调释片剂选自下组, 该组由以下各项组成: 山嵛酸甘油酯、鲸蜡醇、硬酯醇、及其组合。

42. 一种包括基质中的苯佐那酯的 12 小时止咳调释固体片剂或胶囊剂, 其中所述基质是均匀固体分散剂, 该均匀固体分散剂包括 (a) 苯佐那酯 - 弱酸性离子交换树脂复合物和 (b) 至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质, 处于有效于提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线的量, 基本上在颊腔或食道

中没有苯佐那酯从该组合物中释放,并且如在体外溶解测定中所确定的,在1小时内释放不超过约25%的苯佐那酯。

43. 一种12小时止咳调释固体片剂或胶囊剂,其中所述苯佐那酯特征在于:在成人中以相当于给予两次300mg苯佐那酯的剂量(600mg/天)每日给予所述固体片剂或胶囊剂之后,几何平均数最大血浆浓度具有约为121至约245ng-h/mL的曲线下面积(AUC)_{inf},C_{max}约为28至约34ng/mL并且T_{max}约为8至16小时。

44. 根据权利要求42所述的包括基质中的苯佐那酯的12小时止咳调释固体片剂或胶囊剂,其中所述苯佐那酯特征在于:几何平均数最大血浆浓度具有约为150ng-h/mL的曲线下面积(AUC)_{inf},C_{max}约为30ng/mL并且T_{max}约为12小时。

苯佐那酯调释固体片剂和胶囊剂

[0001] 发明背景

[0002] 苯佐那酯是非麻醉性口服咳嗽遏抑剂、或止咳药,具有在递送速释组合物后持续 6 至 8 小时的治疗效果。其正式名称是 2,5,8,11,14,17,20,23,26- 九氧杂二十八烷 -28- 基对丁基氨基苯甲酸酯。由于它不是阿片样物质,因此像一些其他咳嗽药例如可待因一样,苯佐那酯不易被滥用。参见,例如,美国专利号 8,357,398。苯佐那酯于 1958 年被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于作为止咳药给予。[www.medicinenet.com/Benzonatate/article.htm,于 2013 年 3 月 12 日访问]。

[0003] 苯佐那酯是丁胺,与其他酯类局部麻醉剂例如普鲁卡因和地卡因化学上相关。据报道苯佐那酯作为局部麻醉剂,在下呼吸道和肺部中降低牵张感受器的敏感度,从而在深呼吸后降低对咳嗽的驱动力。参见,例如,美国专利 4,775,694。作为止咳药,据报道苯佐那酯在各种呼吸道症状中减轻了咳嗽,例如支气管炎、肺气肿、流行性感、和肺炎。参见,例如,<http://www.medicalook.com/reviews/Benzonatate.html>,于 2013 年 3 月 12 日访问。

[0004] 美国专利号 8,357,398, WO 2012/054067, US 2013/0096191 A1, US 2011/0091509,全部属于霍华德 (Howard) 等人,描述了阐明有用于止咳应用的苯佐那酯的口服给药形式。出于减少窒息危险和苯佐那酯的有害味道的所述目的,霍华德 (Howard) 等人描述了将苯佐那酯结合至离子交换树脂。

[0005] 美国专利号 6,793,934,伯恩赛德 (Burnside) 等人,描述了单独使用颗粒状的硅酸镁铝、或与二碱式磷酸钙一起使用来将液体药物例如苯佐那酯转化为粉剂。‘934 专利描述了在与颗粒状的硅酸镁铝及二碱式磷酸钙和硬脂酸镁的组合混合之前,将苯佐那酯与乙醇混合以降低其粘度。在所得粉剂的加工过程中,去除乙醇。

[0006] 美国专利 4,775,694,普雷斯 (Press) 等人,要求保护具有连续水相和不连续油相的水包油乳液。基本上,所有的苯佐那酯存在于乳液的不连续油相中。

[0007] 美国申请号 2008/0176955 A1,赫克 (Heck) 等人,描述了包含苯佐那酯和愈创甘油醚组合的药用组合,该愈创甘油醚被设计用来让阿片敏感个体缓解咳嗽,这些个体包括婴儿和其他儿童患者。

[0008] 苯佐那酯目前以 100mg 和 200mg 软胶囊的速释形式是可商购的。初始剂量是口服的一个 100mg 软明胶胶囊,每天 3 次 (8 小时效果)。按照需要可以增加剂量,直到最多 600mg 每天。由于其功效和潜在毒性,胶囊必须完整咽下以便允许药物较缓慢地释放。口腔粘膜中苯佐那酯 (局部麻醉剂) 的过量吸收将导致快速发展为口腔和喉部麻痹。在极端情况下,口腔和咽部可能变得失去感觉以至于可能发生肺吸。如果咀嚼了软明胶胶囊或使其溶入口腔中,那么可能发生苯佐那酯的过量吸收。这可能导致药物过量。

[0009] 本领域所需要的是如下苯佐那酯组合,该苯佐那酯组合避免与该药物在颊腔中释放相关的不希望的副作用。

[0010] 发明概述

[0011] 在此描述了调释 (modified release) 苯佐那酯固体组合。通过减少每日给药的次数,在此的组合对患者提供了包括方便在内的额外的好处。此外,在此所提供的组合

物避免了在颊腔内的释放并且提供了调释苯佐那酯以降低每天所需给药的次数,从而避免了与苯佐那酯相关的不希望的和潜在的严重副作用。此外,在此所提供的组合物的目的是在至少常规保质期储存条件和时间的期限提供稳定的体外和体内释放速率。

[0012] 在一方面,提供了调释固体口服组合物,该组合物包括 (a) 处于基质中的苯佐那酯,其中所述基质是均匀固体分散剂,它包括 (i) 苯佐那酯组分和 (ii) 至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、亲水或疏水基质形成物质,处于有效于提供苯佐那酯的调释曲线的量,和 (b) 在基质 (a) 中的苯佐那酯上的反向肠溶包衣,其中如在体外溶解测试中所确定的,在 1 小时内从该组合物中释放不超过约 50%、优选少于约 40%、更优选少于 25% 的苯佐那酯,在约 6 小时内从该组合物中释放约 50% 至约 80% 的苯佐那酯,并且在约 12 小时从该组合物中释放不少于约 80%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0013] 在另一个方面,提供了包括基质中的苯佐那酯的止咳调释固体片剂或胶囊剂组合物,其中所述基质是包括均匀固体分散剂,该均匀固体分散剂包括选自下组的 (a) 苯佐那酯,该组由以下各项组成:包括 (i) 苯佐那酯和吸附剂的吸附剂或 (ii) 苯佐那酯-弱酸性离子交换树脂复合物,和 (b) 至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质,处于有效于提供苯佐那酯的调释曲线的量,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内从该组合物中释放不超过 50% 的苯佐那酯,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。在一个实施例中,苯佐那酯吸附质包括苯佐那酯和硅胶或硅酸盐。硅酸盐的一个适合的实例是硅酸钙。

[0014] 在另一个方面,描述了包括处于基质中的苯佐那酯的止咳调释固体片剂或胶囊剂组合物,其中所述基质是均匀固体分散剂,它包括 (a) 吸附质,该吸附质包括苯佐那酯和非金属基硅胶,和 (b) 约 5% w/w 至约 30% w/w 山嵛酸甘油酯,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内从该组合物中释放不超过约 25% 的苯佐那酯,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0015] 在仍另外一个方面,描述了包括均匀分散剂的止咳调释固体片剂,该均匀分散剂包括苯佐那酯-硅酸钙吸附质和至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质,处于有效于提供苯佐那酯的调释曲线的量,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0016] 在另一方面,描述了止咳调释固体口服片剂,它包括片芯和在所述片芯上的反向肠溶包衣。该片芯包括处于基质中的苯佐那酯,其中所述基质是均匀固体分散剂,该均匀固体分散剂包括 (a) 吸附质,该吸附质包括苯佐那酯和硅胶,其中基于吸附质的重量,在吸附质中的苯佐那酯的重量百分比是按苯佐那酯重量计约 50% 至按苯佐那酯重量计约 75%, (b) 基于片芯重量按重量计约 4% 至约 20% 的亲水性或疏水性基质形成材料,并且其中苯佐那酯吸附质与聚合物的比为约 8:1 至约 1:1,或在这两者之间的比例,例如约 6:1 至约 2:1。该片剂还包括按重量计 5% 至约 20% 的反向肠溶包衣,其中该包衣重量百分比是基于在任何任选的密封包衣之前的总包衣片剂,其中在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该片剂中释放,并且如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放的苯佐那酯不超过约 25%。

[0017] 在又另一个方面,描述了包括基质中的苯佐那酯的 12 小时止咳调释固体片剂或

胶囊剂组合物,其中所述基质是均匀固体分散剂,该均匀固体分散剂包括(a) 苯佐那酯-弱酸性离子交换树脂复合物和(b) 至少一种药学上可接受的调释的、非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质,处于有效于提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线的量,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0018] 在仍另外一个方面,提供了包括苯佐那酯的 12 小时止咳调释固体组合物。这一固体组合物提供了苯佐那酯的药代动力学曲线,其中在每日口服给予所述固体组合物后(单次剂量相当于成人每天 2 次 300mg 苯佐那酯或每天 600mg),其几何平均数最大血浆浓度具有约 110 至约 170ng-h/mL 的曲线下面积(AUC) inf, C_{max} 为约 15 至约 25ng/mL 并且 T_{max} 为约 12 至约 20 小时。在另一个实施例中,这一组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯,在 6 小时内释放不超过约 80%,并且在 12 小时释放不少于约 80%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0019] 在仍另外一个方面,提供了包括苯佐那酯的 12 小时止咳调释固体片剂或胶囊剂。这种片剂或粉剂提供了苯佐那酯的药代动力学曲线,其中在每日口服给予所述固体组合物后(单次剂量相当于成人每天 2 次的 300mg 苯佐那酯(共 600mg/天)),其几何平均数最大血浆浓度具有约 121 至约 245ng-h/mL 的曲线下面积(AUC) inf, C_{max} 为约 28 至约 34ng/mL 并且 T_{max} 为约 8 至约 16 小时。

[0020] 本发明的仍其他的优点和方面将从以下本发明的详细描述中显而易见。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1A 是提供了如下生物研究结果的图表,该生物研究比较了苯佐那酯缓释片剂(150mg,给予两次,每 12 小时一次)的平均血浆苯佐那酯浓度-时间曲线,如相比于可商购的参考药物(Tessalon® 珠剂(2 次 100mg,每 8 小时一次);辉瑞公司(Pfizer Inc))。受试者的数量是 14 人。测试药物在 0 时和 12 时进行给予并且参考药物在 0 时、8 时和 16 时进行给予。

[0023] 图 1B 是提供了如下生物研究结果的图表,该生物研究比较了苯佐那酯缓释片剂(150mg,给予两次,每 12 小时一次)的平均血浆苯佐那酯浓度-时间曲线,如相比于可商购的参考药物(Tessalon® 珠剂(2 次 100mg,每 8 小时一次);辉瑞公司(Pfizer Inc))。受试者的数量是 14 人。测试药物在 0 时和 12 时进行给予并且参考药物在 0 时、12 时和 16 时进行给予。

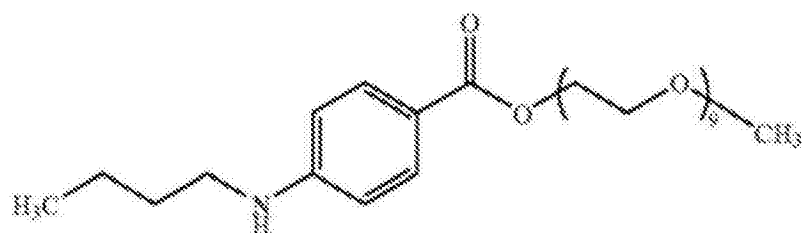
[0024] 发明的详细说明

[0025] 提供了止咳调释固体组合物,该组合物包括基质中的苯佐那酯组分,该基质为均匀固体分散剂,其特征是如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内从该组合物中释放不超过约 55%、不超过约 50%、不超过约 40%、不超过约 30%、不超过约 25% 的苯佐那酯,或在组合物中释放少于 25% 的苯佐那酯。在一个实施例中,该基质是在混合和/或压缩苯佐那酯组分与调释亲水性聚合物或疏水蜡或蜡状物质时形成。该苯佐那酯组分可以是固体苯佐那酯吸附质或苯佐那酯-离子交换树脂。该组合物可以具有反向肠溶包衣。在此所提供的调释苯佐那酯固体组合物被设计为避免与在颊腔中释放苯佐那酯相关的所不希望的副作用,并且提供稳定的体外和/或体内释放曲线。

[0026] 在此所提供的固体组合物可以是片剂、在胶囊中的粉剂、或装入胶囊的微型贴片剂。

[0027] 如在此所定义的,“稳定的”体外和 / 或体内释放曲线意指相比于当在制备组合物后立即充分评估时,在此所描述的调释苯佐那酯固体组合物的体外溶解曲线和 / 或体内药代动力学曲线与将该组合物在环境条件存储高达至少约 6 个月、约 12 个月、约 18 个月、约 24 个月后是相同的或基本上相同。可以使用适合的测定来评估体外溶解释放曲线,例如本领域技术人员已知的或在此所描述的那些。可以使用本领域已知的参数包括例如曲线下面积 (AUC)、C_{max}、和 T_{max} 来评估组合物的体内药代动力学曲线。“基本上相同”是指存储的组合物选择的曲线与储存之前的组合物的曲线之间的方差小于约 5%、小于约 3%、或小于约 1%。

[0028]



苯佐那酯

[0029] 具有化学名称 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-4-丁基氨基苯甲酸酯的化合物通常称为苯佐那酯。苯佐那酯常温下是淡黄色油状液体,其是水溶的并且容易受潮,但是稳定。药物级苯佐那酯是可商购的,例如从巴斯夫公司 (BASF SE)。

[0030] 速释苯佐那酯组合物典型地提供约 6 至 8 小时的效果 (例如, Tesselon®)。因此,如在此所描述的调释苯佐那酯特征是具有苯佐那酯的在给予后持续至少约 10 小时到至少约 12 小时并长达 24 小时的治疗有效的血浆水平。

[0031] 在此所述的组合物有助于避免在颊腔或食道中与释放苯佐那酯相关的所不希望的副作用,其中副作用包括口腔粘膜的临时的可能危及生命的局部麻醉、窒息、或严重的过敏反应;在不当给予情况下可能快速发展口咽麻醉。如在此使用的,短语在颊腔中“基本上没有释放苯佐那酯”意指在口腔内没有释放苯佐那酯和 / 或没有释放引起这些副作用的量的苯佐那酯。如在此使用的,术语“颊腔”是指嘴,即由唇、面颊、和舌界定的区域。

[0032] 提供了包括苯佐那酯的调释固体组合物。在一个实施例中,该组合物提供了具有苯佐那酯药代动力学曲线的 12 小时片剂或胶囊剂,其中成人每日口服给予苯佐那酯 (单次剂量相当于 300mg, 2 次 / 天) 后,其几何平均数最大血浆浓度具有约 110 至 170ng-h/mL 的曲线下面积 (AUC)_{inf}, 约 15 至约 25ng/mL 的 C_{max} 和约 12 至 20 小时的 T_{max}。在另一个实施例中,这一组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 25% 的苯佐那酯,在 6 小时内释放不超过约 80%,并且在 12 小时释放不少于约 80%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0033] 在一个实施例中,止咳调释固体口服片剂或胶囊剂组合物含有基质中的苯佐那酯。该基质是包括选自下组的苯佐那酯组分的均匀固体分散剂,该组有以下各项组成:(i) 干燥的、非粘附性的、自由流动的可压缩苯佐那酯吸附质粉剂,或 (ii) 苯佐那酯-弱酸性阳

离子交换树脂复合物,和 (b) 至少一种药学上可接受的调释非 pH 依赖性、基质形成亲水聚合或疏水高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质,处于有效于提供苯佐那酯的调释曲线的量,该苯佐那酯组分特征是在 1 小时内从该组合物中释放不超过约 55%、不超过约 40%、不超过约 30%、或不超过约 25% 的苯佐那酯,或在组合物中释放少于 25% 的苯佐那酯。可以在体外溶解测定中(例如在此所述的那种)确定这一释放速率。在一个实施例中,该吸附质包括苯佐那酯和至少一种吸附剂,该吸附剂是非金属基硅胶或硅酸盐。

[0034] 在另一个实施例中,提供了包括苯佐那酯的 12 小时苯佐那酯调释固体片剂或胶囊剂,其中苯佐那酯具有图 1A 或图 1B 的成人以相当于苯佐那酯 300mg 每日剂量(给予 2 次/天,每天共相当于 600mg 苯佐那酯)的药代动力学曲线。在另一个实施例中,该 12 小时苯佐那酯调释固体片剂或胶囊剂的特征是提供具有如下几何平均数最大血浆浓度的苯佐那酯,在成人中以相当于 300mg 苯佐那酯的剂量单次口服给予所述固体片剂后,该浓度具有约为 121 至约 245ng-h/mL 的曲线下面积 (AUC) $_{inf}$,约为 28 至约 34ng/mL 的 C_{max} 和约为 8 至 16 小时的 T_{max} 。在一个实例中,片剂或胶囊剂提供了具有如下药代动力学曲线的苯佐那酯,该药代动力学曲线特征是如下几何平均数最大血浆浓度,该浓度具有约为 150ng-h/mL 的曲线下面积 (AUC) $_{inf}$,约为 30ng/mL 的 C_{max} 和约为 12 小时的 T_{max} 。

[0035] 如在此使用的,“非 pH 依赖的、高熔化温度的、基质形成的、不溶于水的蜡或蜡状物质”包括在常温下为固态的疏水性蜡或蜡样物质。然而可以使用具有在约 30°C 至约 50°C 的范围内熔点的蜡,在低温下可能需要进行混合或其他程序以对抗具有较低熔点的蜡或蜡样物质在过程中所产生的热量。特别所希望的是具有在约 50°C 至约 80°C 的范围的熔点的蜡或蜡样物质。适合的非 pH 依赖性、高熔点、基质形成的、不溶于水的蜡或蜡状物质的实例包括,例如,硬脂醇、乙酞醇、硬脂酸棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯;和选自一个或多个以下各项的蜡:巴西棕榈蜡、蜂蜡、小烛树蜡、微晶蜡、地蜡、固体石蜡、山嵛酸甘油酯、甘油硬脂酸酯、甘油油酸酯、甘油肉豆蔻酸酯、鲸蜡、癸酸十六烷酯、棕榈酸十八烷醇酯、硬脂酸十八醇酯、其衍生物和混合物。在一个实施例中,使用了山嵛酸甘油酯。可获得以 Compritol® 888AT0(盖提佛斯 (Gattefosse),法国)为商品名的山嵛酸甘油酯,其具有大约为 70°C 的熔点和为 2 的亲水-亲油平衡值。在另一个实施例中,使用了棕榈酸硬脂酸甘油酯或山嵛酸甘油酯。以 Precirol® AT0 5(盖提佛斯 (Gattefosse),法国)为商品名的棕榈酸硬脂酸甘油酯是蜡型脂质赋形剂,该赋形剂具有大约为 56°C 的熔点和为 2 的亲水-亲油平衡值。在仍另一个实施例中,使用了鲸蜡硬脂醇,其具有在约 48°C 至约 56°C 范围、或约 52°C 的熔点。在另外一个实例中,乙酞醇,其具有在约 45°C 至约 52°C 范围的熔点,可以单独使用或与一个或多个蜡或蜡状物质组合使用;适当地,在这些组合物中使用药物级蜡或蜡状物质。

[0036] 如在此所述的,有效于提供具有在此所述的 12 小时释放曲线的苯佐那酯的量的至少一种非 pH 依赖性的、高熔化温度的、基质形成的、不溶于水的蜡或蜡状物质通常为处于基于总组合物重量的约 4% w/w 至 60% w/w、约 4% w/w 至约 20% w/w、或约 4% w/w 至约 10% w/w 的量的至少一种蜡。可替代地,该有效量可以基于苯佐那酯吸附质与至少一种蜡的比例来确定,该比例的范围是约 5:1 至约 2:1、或约 4:1 至约 3:1。在仍另一个替代方案中,基质形成蜡的有效量可以基于苯佐那酯-离子交换树脂复合物与基质形成蜡的比例来确定,该比例的范围是约 5:1 至约 2:1、或约 3:1。在本说明书中更为详细地描述了苯佐那酯调释组分。

[0037] 在此使用的,“非 pH 依赖性的、低粘度的、基质形成的、调释亲水性聚合物”包括在常温下为固体的亲水性聚合物,并且当压缩成基质时该亲水性聚合物向如此形成的基质内的药物提供了调释性能。适当的聚合物可以包括天然树胶,例如阿拉伯胶、黄芪胶、槐豆胶、瓜尔胶、刺梧桐树胶、修饰的纤维素(包括甲基纤维素、羟甲基纤维素(HMC)、羟丙纤维素(HPC)、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素或 HPMC))、琼脂、果胶、角叉菜聚糖、褐藻胶、羧聚乙烯、胶凝、酪蛋白、和修饰的淀粉衍生物、或其组合。多种食品级和药物级亲水性聚合物是可商购的。例如, METHOCEL™ K 型食品级 HPMC, 包括例如 K100M、K15M、F4M、K4M、K100LV、K3、E15LV、E5 和 E3。仅出于说明的目的,这些可以具有约 4000mPa-s (K4M)、约 15,000mPa-s (K15M)、或约 100,000mPa-s 的平均粘度。一种羟丙纤维素 [LXF, 亚什兰化学公司 (Ashland Chemical)] 以 95,000 的分子量和 75-150mPa-s 的粘度为表征。另一种说明性的 HPC 是以 300 至 600mPa-s 的粘度和约 80kDa 的分子量为表征。可以利用亲水性聚合物的组合,其包括相同种类内但具有不同粘度或分子量的两种或更多种亲水性聚合物的组合,(例如,两种 HPMC),或不同种类的两种或更多种亲水性聚合物(例如, HPC 和 HPMC)。

[0038] 如在此所述的,在此所述的至少一种非 pH 依赖性的、基质形成的、调释亲水性聚合物通常为处于基于总组合物重量的约 4% w/w 至 60% w/w、约 4% w/w 至约 20% w/w、或约 4% w/w 至约 10% w/w 的量的至少一种聚合物。可替代地,该有效量可以基于苯佐那酯吸附质与至少一种基质形成亲水性聚合物的比例来确定,该比例的范围是约 8:1 至约 1:1、或约 7:1 至约 5:1、或约 6:1。在仍另一个替代方案中,基质形成蜡的有效量可以基于苯佐那酯-离子交换树脂复合物与基质形成蜡的比例来确定,该比例的范围是约 5:1 至约 2:1、或约 3:1。在本说明书中更为详细地描述了苯佐那酯调释组分。

[0039] 在仍另外一个实施例中,苯佐那酯组合物可以包含至少一种调释疏水性蜡或蜡样物质与至少一种疏水性调释亲水性聚合物的组合。在这个实施例中,组合的总的疏水性蜡或蜡样物质和缓释基质形成亲水性聚合物是处于基于总组合物重量的约 4% w/w 至 60% w/w、约 4% w/w 至约 20% w/w、或约 4% w/w 至约 10% w/w 的量的至少一种蜡。可替代地,该有效量可以基于苯佐那酯吸附质与至少疏水性或亲水性基质形成聚合物的比例来确定,该比例的范围是约 8:1 至约 1:1、或约 4:1 至约 3:1。

[0040] 词语“包括 (comprise、comprises、以及 comprising)”将被解释为开放式的含义,而不是封闭式的含义。词语“由...组成 (consist、consisting)”、及其变体将被解释为封闭式的含义,而不是开放式的含义。

[0041] 如在此使用的,关于在此所提供的数值,术语“约”可以表示多达 10% 的可变性。

[0042] 苯佐那酯吸附质

[0043] 提供了调释苯佐那酯组合物,其包含包括了基质中的苯佐那酯的固体分散剂。有利的是,通过将油状液体苯佐那酯吸收到例如在此所述的吸收剂材料中,该苯佐那酯变为粉剂组合物,这降低了与口咽副作用相关的风险,该副作用与液体苯佐那酯的口腔释放相关。

[0044] 如在此使用的,术语“吸附剂”是指物质或载体,其能够将液体苯佐那酯吸到干燥的、非粘附性的、自由流动的可压缩粉剂中。如果粉剂符合加工特性以便在制作片剂的过程中所得到的片剂重量是均一的,那么粉剂是可自由流动的。此外,如果所得到的具有硬度的

片剂,用 USP 测试方法该硬度可以维持 <1%脆性,那么粉剂被认为是可压缩的。

[0045] 苯佐那酯的适合的吸附剂是针对苯佐那酯具有相对高吸附(装载)能力的那些,并且可以选自硅酸钙(例如,作为 ZeoPharm® 600 可购买)、硅胶(包括沉淀的无定形二氧化硅)(作为 RxCipient GL100 可购买)、和二氧化硅(作为 ZeoFree Plus 5193® 600 可购买)。然而可以利用较低量,这些吸附剂能够吸附多达约 55%、或多达约 60%、约 65% w/w、或高达约 70% w/w 的苯佐那酯。其他吸附剂可以选自例如,磷酸三钙(作为“Tri-tab”或磷酸三钙 DC 可购买)和皂土(作为膨润土 Albagel Premium NF 可购买)。这些吸附剂通常具有约 30% w/w 至约 40% w/w 范围的最大装载能力。然而,已观察到当磷酸三钙可获得并且研磨成较小的颗粒大小时,其吸附(装载)能力从约 20% w/w 至约 25% w/w 的相对低的能力增长至约 35% w/w 至约 40% w/w 的中等装载能力。因此,据信将具有低的、或甚至中等的装载能力的吸附剂研磨成较小颗粒大小会增加对苯佐那酯的吸附。

[0046] 例如,这些吸附性材料具有约 1 μm 至约 500 μm 的平均粒度。然而,在这个范围的极端下端,这些颗粒可以展现出更大的润滑油性能,并且在这个范围的极端上端,较大颗粒实际上可以具有较低表面积并且从而降低装载能力。因此,颗粒更典型选自如下平均粒度,该平均粒度可以是约 5 μm 至约 200 μm,或约 10 μm 至约 50 μm。然而,可以使用在高达约 325 微米、或高达约 420 微米范围内的颗粒。

[0047] 硅酸钙,以化学式 Ca_9SiO_4 为表征,由于它的相对高的装载能力和其便于用于加工过程,特别适合于在此所描述的组合物。硅胶和二氧化硅二者都倾向于具有相似于滑润剂的流动性能,这在压缩成片剂过程中可能是有害的,并且是非硅酸钙特征的属性。然而,可以混合这些组分中的一种或多种而且混合体被用作吸附剂材料。在一个实施例中,可以将镁或另一种碱土硅铝酸单独使用或与在此所述的吸附剂的另一种结合使用。在另一个实施例中,硅铝酸被排除在此所提供的组合物之外。

[0048] 其他吸附质的实例包括,例如硅铝酸镁和二碱式磷酸钙。仍其他的吸附剂包括,例如,微晶纤维素、氧化镁、麦芽糊精、皂土、粘土、纤维素、二氧化硅、胶态二氧化硅、沉淀的无定形二氧化硅、高岭土、聚乙二醇、滑石粉、三硅酸镁、磷酸单-或双-钙、磷酸三钙、共聚维酮、蒙脱石、皂石、碳酸镁、硫酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、Gelucire 44/14、Gelucire 50/13、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、环糊精、明胶、硅藻土(diatomite)(硅藻土(kieselguhr))、藻酸盐、金属氧化物。

[0049] 通常情况下,苯佐那酯与如在此所述的一种或多种吸附剂材料混合(成粒)以形成苯佐那酯吸附质。针对于混合,苯佐那酯与吸附剂的比为约 5:1 至约 1:10、或约 4:1 至约 1:1、或约 3:1 至约 2:1、或约 2:1 至约 1:1。该苯佐那酯吸附质可以分别从具有调释、基质形成疏水性或亲水性物质的基质的形成来制备,或该吸附质可以基本上同时形成。例如,可以将液体苯佐那酯与水 and 吸附质材料混合。可替代地,可以将苯佐那酯和吸附剂材料一起与基质形成组分中的至少一种混合。在蜡的情况下,将这一种或多种组分熔化足够长的时间以形成苯佐那酯吸附质基质。考虑到该一种或多种蜡或一种或多种蜡状物质的熔化温度,该熔化温度通常在约 50℃ 至约 80℃、或约 55℃ 至约 75℃ 的范围内,但可能更低或更高。

[0050] 为了有助于该基质中的吸附质的产生和平均分布,典型地使这些苯佐那酯吸附质粉末细粒通过允许小于约 2000 μm 的细粒通过的约 10 目、或允许小于约 710 μm 的细粒通过的约 25 目、允许具有小于约 590 μm 平均粒径的细粒通过的约 30 目、或允许具有小于

420 μm 平均粒径的细粒或颗粒通过的约 40 目的筛。

[0051] 当该苯佐那酯吸附质分别从该基质形成的情况下,可以在添加任何制片赋形剂或其他组分之前,将该苯佐那酯吸附质与该基质形成物质混合(例如,除了苯佐那酯以外的药物活性成分)。可替代地,将该苯佐那酯吸附质和该基质形成物质连同一种或多种赋形剂、和/或额外的药物活性组分基本上同时进行合并;在此情况下,基质进一步包括赋形剂和可任选的额外的药物活性组分。鉴于在此所提供的信息,本领域的技术人员可以设计仍其他的生产工艺。

[0052] 为了有助于加工,可以将该苯佐那酯吸附质-基质细粒通过允许小于约 2000 μm 的细粒或颗粒通过的约 10 目、或允许小于约 710 μm 的细粒或颗粒通过的约 25 目、允许具有小于约 590 μm 平均粒径的细粒或颗粒通过的约 30 目、或允许小于 420 μm 平均粒径的细粒或颗粒通过的约 40 目的筛。

[0053] 在一个实施例中,苯佐那酯吸附质包括约 10% w/w 至约 80% w/w 苯佐那酯,约 20% w/w 至约 70% w/w、约 50% w/w 至约 70% w/w、约 50%、或约 25% 至约 30% w/w 的苯佐那酯吸附质(例如硅酸钙)。在一个实例中,包括苯佐那酯吸附质的基质包括山嵛酸甘油酯,其中苯佐那酯吸附质与疏水性蜡或蜡状物质、疏水性聚合物、或其组合的比为约 6:1 至约 2:1 或约 5:1 至约 4:1。其中该疏水性蜡是山嵛酸甘油酯,基于组合物重量,苯佐那酯吸附质与山嵛酸甘油酯的比例为或约 6:1 至约 2:1、约 5:1 至约 4:1、或约 3.7:1 至约 3.4:1。在另一个实例中,包括苯佐那酯-硅酸钙吸附质的基质包括鲸蜡醇与硬脂醇的组合。鲸蜡醇与硬脂醇的比例可以是约 2:1 至约 1:2、或约 1.5:1 至约 1:1。当在单独苯佐那酯的基础上进行测量时,苯佐那酯与鲸蜡醇和硬脂醇的合并重量的重量比为约 5:1 至约 3:1。在一个实施例中,该基质包括约 30% w/w 的苯佐那酯、约 3.5% 至约 3.75% 的鲸蜡醇和约 4.25% 至约 4.6% 的硬脂醇。在另一个实施例中,包括苯佐那酯-硅酸盐吸附质的基质包括鲸蜡醇,该鲸蜡醇为具有化学式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$ 的脂肪醇,还称为 1-十六烷醇或棕榈醇。药物级鲸蜡醇可以从,例如珞巴化学公司(Loba Chemie)或西格玛奥瑞奇公司(Sigma Aldrich)购买。在仍另一个实施例中,该组合物包括亲水性聚合物并且苯佐那酯吸附质与 HPMC、HPC、或其混合体的比为约 2 重量份的苯佐那酯吸附质与约 0.5 比约 1 重量份的一种或多种亲水性聚合物、或约 0.7 至约 0.75 重量份的 HPMC(或 HPC 或其混合物)。在仍另外一个实施例中,包括苯佐那酯吸附质的组合物包括亲水性聚合物 HPMC(或 HPC 或其混合物),其中苯佐那酯吸附质与 HPMC(或 HPC 或其混合物)的比为约 1 重量份的苯佐那酯吸附质与约 0.5 比约 1 重量份的 HPMC(或 HPC 或其混合物),或约 0.7 至约 0.75 重量份的 HPMC(或 HPC 或其混合物)。在又另一个实施例中,该组合物包括疏水性蜡/蜡样物质和亲水性聚合物的混合物。

[0054] 如在此所描述的,组合物是压制片或胶囊组合物。此类组合物可以包含一种或多种赋形剂,例如在此所述的那些。此外,组合物可能进一步包括除苯佐那酯以外的一种或多种药物活性组分。本文在其他地方更详细地描述了此类组分。

[0055] 在一个实施例中,如在此定义的苯佐那酯片剂或粉剂组合物以具有如下的药代动力学曲线为表征:基于在 24 小时期间(每天共相当于 600mg 苯佐那酯)以 12 小时间隔给予(两次)的单次剂量的约 300mg 苯佐那酯的等效方案,约 30ng/mL 至约 35ng/mL、或约 33-33ng/mL 的 C_{max} (算术均数);约 28ng/mL 至约 32ng/mL、或约 30ng/mL 的 C_{max} (几何平

均数) ;约 180 至约 185ng-h/mL、或约 182ng-h/mL 的 AUCinf(算术均数) ;约 145ng-h/mL 至约 155ng-h/mL、或约 150ng-h/mL 的 AUCinf(几何平均数) ;和约 10 至约 15 小时、或约 12 小时的 T_{max}。

[0056] 在另一个实施例中,如在此定义的苯佐那酯片剂或粉剂组合物以具有如下的体外曲线为表征:在 0.5 小时,释放的%为约 15%至约 17%的释放、或约 16%的释放,在 1 小时,释放的百分数为约 25%至约 28%的释放、或约 27%的释放,在 2 小时,释放的百分数为约 42%至约 46%的释放、或约 44%的释放,在 3 小时,释放的百分数为约 56%至约 65%的释放、或约 61%的释放,在 4 小时,释放的百分数为约 75%至约 87%的释放、或约 82%的释放,在 6 小时,释放的百分数为约 92%至约 99%、或约 97%,在 8 小时,苯佐那酯释放的百分数为约 97%至约 99%、或约 99%,并且在 12 小时,苯佐那酯释放为约 98%至约 100%的释放、或约 100%的释放。

[0057] 在仍另一个实施例中,包括苯佐那酯的 12 小时止咳调释固体组合物提供了苯佐那酯的药代动力学曲线,其中在每日口服给予(2 次/天)相当于成人 300mg 苯佐那酯(总共相当于 600mg/天)的单次剂量后,其几何平均数最大血浆浓度具有约 110 至约 170ng-h/mL 的曲线下面积(AUC)inf,约 15 至约 25ng/mL 的 C_{max} 和约 12 至 20 小时的 T_{max}。在另一个实施例中,调释苯佐那酯组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 50%的苯佐那酯,在 6 小时内释放不超过约 50%至约 80%的苯佐那酯,并且在 12 小时释放不少于 80%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。在另一个实例中,如在此所描述的苯佐那酯组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过约 40%的苯佐那酯,在 6 小时内释放不超过约 50%至约 70%,并且在 12 小时从组合不少于 85%的苯佐那酯,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。在仍另外一个实施例中,苯佐那酯组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在 1 小时内释放不超过 25%的苯佐那酯,在 6 小时内从组合不超过约 80%,并且在 12 小时释放不少于约 85%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。在仍另外一个实施例中,这一组合物提供了体外释放,其中如在体外溶解测定中所确定的,在约 1 小时内释放不超过 15%至 20%的苯佐那酯,在 6 小时内释放不超过约 45%至 80%,并且释放不少于约 85%至约 99%,并且基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放。

[0058] 在一个实施例中,这一体外溶解曲线是包括苯佐那酯吸附质的反向肠溶包衣片剂的那条。这可以使用 App(II) 桨约 50rpm,在约 500mL 的 0.1N HCl 的溶解介质中持续约 1 小时进行评估,然后将该介质用磷酸盐缓冲液在 37℃ 的温度下调整至 pH 约为 6.8。

[0059] 苯佐那酯-弱酸性阳离子交换树脂复合物

[0060] 尽管经受比在此所述的吸附剂材料低的苯佐那酯装载能力,在此所描述的组合物包括 12 小时止咳调释固体片剂或胶囊剂,该片剂或胶囊剂包括基质中的苯佐那酯-弱酸性离子交换树脂,该基质具有有效量的一种或多种药学上可接受的调释非 pH 依赖的、高熔化温度的、不溶于水的蜡或蜡状物质,以提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线。

[0061] 适合用于在此所述的组合物的离子交换树脂是不溶于水的并且包括优选地药理学惰性有机的和/或无机基质,该基质包含如下官能团,这些官能团是离子的或在 pH 适当的条件下能够离子化。该有机基质可以是合成的(例如,丙烯酸、甲基丙烯酸、磺化苯乙烯、

磺化二乙烯基苯的聚合物或共聚物)、或部分合成的(例如,修饰的纤维素和右旋糖酐)。该无机基质优选包括通过添加离子基团而修饰的硅胶。共价结合离子基团可以是强酸的(例如,磺酸、磷酸)、弱酸的(例如,羧酸)、强碱的(例如,伯胺)、弱碱的(例如,季铵)、或酸性和碱性基团的组合。典型地,尽管高达约 1,000 微米的颗粒可被用于固体剂型,例如片剂或胶囊剂,但是针对于液体剂型,这些离子交换颗粒的大小为从约 1 微米至约 900 微米,在另一个实施例中,约 5 微米至 750 微米,并且在又一个实施例中,该颗粒大小在约 40 微米至约 250 微米的范围内。通常可以购买到具有从约 25 微米至约 400 微米范围大小的树脂。然而,可以选择其他大小,或可以将较大尺寸的颗粒进行研磨以提供较小粒度。

[0062] 阳离子交换树脂在强度上是变化的,即以它们的交换离子的能力。弱酸性离子交换树脂非常适合用来制备苯佐那酯-离子交换树脂复合物。酸解离常数, pK_a , (又称酸度常数、或酸-电离常数)是溶液中酸强度的定量测量。 pK_a 的值越大,解离程度越小。强酸例如 SO_3H 的 pK_a 大约为 0。弱酸例如 $COOH$ 具有约 4 至约 7 的范围内的 pK_a 。Amberlite® IRP64 被认为具有大于 4 的 pK_a 值并且是弱酸性树脂(交换羧酸($COOH$)基团的 H 原子)。

Amberlite® IRP64(甲基丙烯酸和二乙烯基苯共聚物聚丙烯酸树脂,罗门哈斯(Rohm and Haas),具有从 100 至 400 目范围的粒径(相当于 35 微米至 150 微米,ASTM 标准尺寸),容量按干重计约为 10meq/g)。可以选择另一种弱阳离子交换树脂,例如 Amberlite® IRP88[罗门哈斯(Rohm and Haas),甲基丙烯酸和二乙烯基苯的交联共聚物],具有 4% 交联甲基丙烯酸酯(100 至 500 目,相当于约 150 微米至约 27 微米,ASTM 标准)的弱酸性(钾离子)阳离子交换树脂。规则的或不规则的形状的颗粒可以用作如在此所述的阳离子交换树脂。规则形状的颗粒是那些与几何形状基本上相一致的颗粒,例如球形的、椭圆形的、圆柱形的等等。不规则形状的颗粒是不被认为是规则形状的所有颗粒,例如具有无定形的颗粒以及由于表面沟道或畸变具有增加表面积的颗粒。

[0063] 针对于装载或复合其他药物至离子交换树脂,可以使用在此所描述的方法和本领域已知的那些方法将苯佐那酯复合至弱阳离子交换树脂。参见,例如,通过引用结合在此的 US 8,062,667 和 US 8,337,890。简而言之,在与离子交换树脂合并之前可以将苯佐那酯与水混合,或可以将离子交换树脂分别或同时与水混合并与苯佐那酯合并以便有助于反应和颗粒化。将苯佐那酯与弱阳离子交换树脂混合持续足够时间,以便允许形成苯佐那酯-弱酸性阳离子交换树脂复合物。典型地,将苯佐那酯-弱酸性阳离子交换树脂复合物干燥至少于约 10%、少于约 5%、或少于约 3% 的湿含量。可以将干燥的复合物通过大小不超过 40 目的筛,以便复合物粒度小于约 420 微米。适合地,然后将该苯佐那酯-弱酸性阳离子交换树脂复合物与基质形成蜡或蜡状物质混合持续足够的时间,以制备基本上均匀的固体分散剂。可任选地,可能存在除苯佐那酯以外的一种或多种赋形剂或药物活性成分包括在混合阶段,并且因此在所形成的基质中。可以使用针对于该苯佐那酯吸附质所描述的相同的条件,来进行基质形成步骤和最终口服剂量单位的制备。

[0064] 在另一个实施例中,如在此定义的苯佐那酯片剂或粉剂组合物以具有如下的体外曲线为表征:在 0.5 小时,释放的%为约 15%至约 17%的释放、或约 16%的释放,在 1 小时,释放的百分数为约 25%至约 28%的释放、或约 27%的释放,在 2 小时,释放的百分数为约 42%至约 46%的释放、或约 44%的释放,在 3 小时,释放的百分数为约 56%至约 65%的

释放、或约 61% 的释放, 在 4 小时, 释放的百分数为约 75% 至约 87% 的释放、或约 82% 的释放, 在 6 小时, 释放的百分数为约 92% 至约 99%、或约 97%, 在 8 小时, 苯佐那酯释放的百分数为约 97% 至约 99%、或约 99%, 并且在 12 小时, 苯佐那酯释放为约 98% 至约 100% 的释放、或约 100% 的释放。在一个实施例中, 这种体外溶解曲线是在此所定义的基质中的苯佐那酯 - 阳离子交换树脂复合物。

[0065] 成品组合物剂型

[0066] 如在此所述的苯佐那酯组合物可以是压制片, 该压制片可能被包衣或任选地被包衣, 或是胶囊剂组合物。压制片可以是微型贴片剂, 该微型贴片剂被装载到囊壳, 或被设计成具有用于直接给予患者的大小。适合地, 将在此所描述的固体组合物制备为单一均匀的固体分散剂并且被整体吞下。

[0067] 除在此所述的组合物之外, 当苯佐那酯是单一活性成分的情况下, 苯佐那酯组合物可以进一步包括一种或多种药物活性组分。这些额外的活性药物中的每个可独立地是速释型、调释型、或二者兼备。

[0068] 如本文之前所描述的, 在超过速释苯佐那酯曲线的一段期间, 调释苯佐那酯提供了治疗有效的苯佐那酯血浆水平, 其中速释持续 6 至 8 小时提供了苯佐那酯。因此, 调释组合物提供了有效量的苯佐那酯持续至少约 10 小时至约 12 小时, 长达约 24 小时。如关于可以与该苯佐那酯合并的其他药物活性药物在此使用的, 术语“调释”是指经至少约 8 小时、以及优选长达约 24 小时期提供有效量的活性组分 (除了苯佐那酯) 中的至少一种。针对于 24 小时缓释产品, 在一个方面, 在约 12 小时从给予中释放出少于 50% 的活性组分。在另一方面, 在约 12 小时从给予中释放出少于 60% 的活性组分。在仍另一方面, 在约 12 小时释放出少于 70% 的活性组分。在仍其他的实施例中, 在约 12 小时释放出少于约 80% 或更多的活性组分。术语“调释”可以包括, 例如作为缓释配制品、持续释放配制品、或延缓释放配制品的组合物。可以使用本领域技术人员已知的体外溶解测定来评估释放曲线 [例如, USP 篮法或浆法, 或渠道流法]。可以在体内 (例如, 针对于生物利用度确定) 评估释放曲线, 使用血浆浓度以评估饱和浓度 (C_{max}) 和曲线下面积 (AUC)。此类测定是本领域技术人员所熟知的。

[0069] “速释”意指包含这一种或多种治疗活性剂的配制品符合速释这一种或多种特定治疗活性剂的分解和 / 或溶解要求, 如在 USP XXII, 1990 (美国药典) 中所提出的。一般而言, 术语“速释”是从药物配制品中释放活性成分, 其中从药物配制品中释放活性药物成分的速率并非通过控释基质或其他此类手段而推迟的, 并且其中该药物配制品的组分被设计为这样, 当摄取时, 在最短时期内所述活性药物成分最大暴露于身体组织。在针对于药物而不是苯佐那酯的实施例中, 速释提供了在向患者给予后不到约一小时内释放的至少约 85% 的药物, 并且提供了在向患者给予后约 2 小时内释放的约 90% 的速释药物。例如, 药物可以在约 10 分钟至约 45 分钟、或约 30 分钟内释放。在另一个实例中, 在向患者给予后约 2 小时内可以释放至少约 85%、至少约 90%、至少约 95%、或更多。

[0070] 可任选地, 苯佐那酯组合物可以包含“速释苯佐那酯组分”。在一个实施例中, 如在此所提供的苯佐那酯组合物包含除了调释苯佐那酯组分以外的速释苯佐那酯组分。在一个实施例中, 该速释苯佐那酯是苯佐那酯吸附质或苯佐那酯 - 离子交换树脂复合物, 该复合物在颊腔或食道中并不释放苯佐那酯, 但在胃和肠中立即释放。此类速释苯佐那酯吸附质

或苯佐那酯-离子交换树脂复合物可能缺少亲水或疏水性基质形成材料并且进一步缺少任何调释和/或任何反向肠溶包衣层。适合地,此类组合物包括约 5:1 至约 2.5:1 的调释与速释苯佐那酯组分。在另一个实施例中,苯佐那酯组分可以包括速释型的不同药物活性组分。

[0071] 为了便于将速释组分合并到在此所提供的苯佐那酯组合物中,可以将该速释组分作为在双层片中的分层进行应用,例如包括苯佐那酯吸附质-形成芯和上层的基质-的均匀分散剂是速释的。可替代地,将这些苯佐那酯吸附质-基质细粒与速释组分混合并且填充至胶囊内。对于给予在此所提供的指导的本领域技术人员来讲,获取这种速释的仍其他的方法将是显而易见的。可任选地,将一种或多种活性成分混合到该基质中并且形成了该均匀分散剂的部分,该均匀分散剂是以苯佐那酯组分和基质形成蜡形成的。可替代地,将该一种或多种活性成分与已经形成的苯佐那酯吸附质-基质或苯佐那酯-离子交换树脂复合物-基质混合,并且形成片剂。本领域技术人员可以选择将这些额外活性组分合并到片剂或胶囊剂的仍其他的方法。

[0072] 用于与该苯佐那酯合并的特别合适的种类的药物活性药物包括解热药、镇痛药、抗组胺药、祛痰药和减充血药。适合的解热镇痛药的实例包括,例如水杨酸钠和水杨酸、非甾体抗炎药 (NSAID),包括布洛芬、萘普生、阿司匹灵、水杨酸镁、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、萘丁美酮、舒林酸、托美丁、酮洛芬、甲芬那酸、甲氯芬那酸、保泰松、吡罗昔康、美洛昔康、塞来昔布、帕瑞考昔、罗非考昔、伐地考昔、和其盐。阿片类镇痛药药物的实例,例如阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他素、可待因、环佐辛、地素吗啡 (desmorphine)、右吗拉胺、地克嗪 (dexozine)、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、二氧杂苯基丁酸酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡醇、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、硫酸吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮 (normethadone)、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、芬啡烷 (phenmorphan)、非那佐辛、苯哌利定、去痛定、哌替米特、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利定、丙吡兰、丙氧苯酚、舒芬太尼、曲马多、替林、其盐、任何上述物质的混合物、混合的 μ -激动剂/拮抗剂、 μ -拮抗剂组合。适合的抗组胺药的实例包括镇静和非镇静抗组胺药,例如非索非那定 HCl- 或 d1- 马来酸氯苯那敏、苯海拉明、氯雷他定、地洛他定、氯苯甲嗪、非尼拉敏、西替利嗪、和异丙嗪。止咳祛痰药的实例包括,例如像愈创甘油醚、磷酸二氢可待因、磷酸可待因、盐酸诺司卡品、盐酸苯丙醇胺、愈创木酚磺酸钾、芬地酸氯哌斯汀、氢溴酸右美沙芬和盐酸氯哌斯汀。支气管扩张药的实例包括,例如盐酸 d1- 甲基麻黄碱和 d1- 甲基麻黄碱糖精。减充血药的实例包括,例如盐酸伪麻黄碱、苯福林重酒石酸酯、和硫酸假麻黄碱。

[0073] 一种适合的组合包括愈创木酚甘油醚。

[0074] 如在此所描述的调释苯佐那酯组合物,可以包括一种或多种赋形剂,该赋形剂选自一种或多种膨胀剂、粘合剂、和润滑剂。例如,该膨胀剂选自微晶纤维素和乳糖一水合物。在另一个实施例中,该粘合剂是共聚维酮。在仍另一个实施例中,该润滑剂选自二氧化硅和硬脂酸镁。

[0075] 典型地,如在此所提供的苯佐那酯组合物可以包含填料或处于以下范围的填料的混合物:总片剂或胶囊剂重量的约 10% w/w 至约 50% w/w、约 20% w/w 至约 40% w/w、或约 30% w/w。适合的填料可以包括,例如甘露醇、乳糖、麦芽糖、果糖、蔗糖、木糖醇、麦芽糖醇、微晶纤维素、磷酸二钙、瓜尔豆胶、黄原胶、黄蓍胶、预糊化淀粉、可压缩糖、白垩、碳酸镁、硫酸钙、葡聚糖结合剂、麦芽糊精。在一个实施例中,苯佐那酯片剂包含微晶纤维素乳糖一水合物混合体。

[0076] 用于在此所提供的组合物的粘合剂可以不存在(即,0%),或任选地以总片剂重量的约 1% w/w 至约 15% w/w 的量存在。适合的粘合剂的实例包括聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone 或 povidone)、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、淀粉、阿拉伯胶、海藻酸、藻酸钠。

[0077] 可任选地,可以向该片剂提供着色剂以提供所希望的视觉吸引力或商品包装。基于该片剂的总重(除任何非功能性包衣之外),可以如下范围添加此类着色剂:约 0.001% w/w 至约 1% w/w、或约 0.01% w/w 至约 0.08% w/w 或约 0.05% w/w。此类着色剂可从各种商业来源获得,包括例如卡乐康(Colorcon)、诺誉(Noveon)、和斯帕特拉(Spectra)。

[0078] 为了有助于生产如在此所提供的苯佐那酯组合物,可以利用赋形剂,例如润滑剂和助流剂。可以按以下的量利用润滑剂:该片剂总重量的约 0.1% w/w 至约 5% w/w、约 0.2% w/w 至约 4.5% w/w、或约 1.5% w/w 至约 3% w/w。润滑剂的实例可以包括,例如滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸钙、三硅酸镁、聚乙二醇、及其混合体。适合的助流剂的实例包括,例如二氧化硅和磷酸三钙。在一个实施例中,助流剂是二氧化硅,该二氧化硅以约 0.001% w/w 至约 0.1% w/w 或约 0.05% w/w 的量来进行使用。

[0079] 可任选地,其他赋形剂可以选自常规的药学上可接受的载体或赋形剂和已建立的技术。此类常规载体或赋形剂包括但不限于:稀释剂、粘合剂和胶黏剂(即,纤维素衍生物和丙烯酸衍生物)、滑润剂(例如,硬脂酸镁或钙、或植物油、聚乙二醇、滑石粉、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯)、增稠剂、增溶剂、增湿剂、崩解剂、着色剂、调味品、稳定剂、增甜剂、和混杂材料,例如缓冲溶液和吸附剂,以便于制备特定的药物组合物。在其他组分中,这些稳定剂可以包括防腐剂和抗氧化剂,这是本领域的普通技术人员清楚的。

[0080] 在此所描述的固体苯佐那酯组合物在其芯中可以包含以下组分组合之一。用*列出的组分是可任选的赋形剂。*组分是可任选的。在下表给出了值。

[0081]

组分	宽范围 w/w	窄范围 w/w
在吸附质中的苯佐那酯与硅酸盐的范围	基于总吸附质重量的50-70 wt%的苯佐那酯	基于总吸附质重量的55%-65% wt%的苯佐那酯
苯佐那酯吸附质	20-40 wt% (基于任选的反向肠溶包衣之前的总片剂中的吸附质的总重量)	25%-35% (基于任选的反向肠溶包衣之前的总片剂中的吸附质的总重量)
调释基质形成物质: (a) 疏水蜡/蜡状物质, (b) 亲水性聚合物、或组合	5%-40% (基于在可任选的反向肠溶包衣之前的片剂中的总重量)	5%-20%
*一种或多种填料/一种或多种膨胀剂 微晶纤维素 乳糖一水合物	10%-50% 5%-20% (12%-16%) 5%-35%	15%-40%
*一种或多种粘合剂	1%-15%	3%-10%
*一种或多种润滑剂 二氧化硅 硬脂酸镁	0.1%-2% 0.5%-2% 0.1%-1%	0.6%-1% 0.7%-1.5% 0.3%-0.8%
*着色剂	0.01%-0.5%	0.02%-0.08%

[0082] 在另一个说明性的实例中,如在此所提供的苯佐那酯组合物具有以下组分:

[0083]

组分	宽范围 w/w	窄范围

[0084]

B. 具有调释蜡或亲水性聚合物的 基质中的苯佐那酯-弱酸性离子 交换树脂复合物	25%-100%	30%-60%
C. 包衣苯佐那酯-离子交换树脂复 合物-(任选的) 基质 (在基质 上的基于溶剂的乙基纤维素涂 料)	25%-1020%	30%-60%
*一种或多种填料/一种或多种 膨胀剂 微晶纤维素 乳糖一水合物	10%-50% 5%-15% 5%-35%	15%-40%
*一种或多种粘合剂	1%-15%	3%-10%
*一种或多种润滑剂 二氧化硅 硬脂酸镁	0.1%-2% 0.5%-1.6% 0.1%-1%	0.6%-1% 0.7%-1% 0.3%-0.8%
*着色剂	0.01%-0.5%	0.02%-0.08%

[0085] 在一个实施例中, 该片剂具有如下的硬度: 约 5 千磅 (kp) 至约 25kp、约 8 至约 20kp、或 10 至约 16kp。— (1) 千磅是一千克的力 (kgf)。牛顿 (N) 是力的 SI 单位并且是针对片剂硬度测试的 SI 标准。1 千磅 (kp) 等于 9.80665 牛顿 (N)。四舍五入为最接近的五以牛顿呈现的, 该片剂具有如下硬度: 约 45N 至约 245N、约 75N 至约 200N, 或约 95N 至约 160N。可任选的, 硬度可能是剂量比例, 较低剂量就具有较低硬度水平。例如, 20mg 片剂可以具有约 10 至约 12kp (约 98N 至约 118N) 的范围的硬度, 30mg 片剂可以具有约 12 至约 14kp (约 118N 至约 137N) 的范围的硬度, 并且 40mg 片剂可以具有约 14 至约 16kp (约 137N 至约 156N) 的范围的硬度。在一个实施例中, 在压缩之后并且在应用如自此所定义的任何色素或其他非功能性片剂包衣之前确定硬度。在一个实施例中, 该片剂符合 USP 脆性要求。在一个实施例中, 完整片剂和这些片剂部分二者的脆性均约少于 1。参见, 例如, USP35, 一般信息 / (1216) 片剂脆性 (General Information / (1216) Tablet Friability), 第 867-868 页, US 药典 (US Pharmacopiea) (2012 年 12 月 1 日)。

[0086] 功能性包衣如反向肠溶包衣可以施用至如在此所述的片剂。可以将该片剂单独装入胶囊, 或制造为装入囊壳的微型片剂。可替代地, 可以将粉剂装入胶囊, 其中囊壳配备有反向肠溶包衣。与被设计为避免在胃酸性 pH 中溶解的肠溶包衣相反, 反向肠溶包衣被设计为在低酸性环境 (例如, 低于约 pH 4, 或低于约 pH 3.5, 或低于约 pH 3) 的存在下溶解或膨胀。反向肠溶包衣是 pH 依赖性的并且被设计为在高于约 pH 4、或高于约 4.5 的 pH 中不溶解或膨胀。一种适合的反向肠溶聚合物是丙烯酸酯聚合物或丙烯酸酯共聚物。特别合适的反向肠溶包衣包括可以用作水性分散体的那些聚合物。一种适合的水性分散体是基

于甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙氨基乙酯共聚物。此类反向肠溶包衣的一个实例是 **Kollicoat® Smartseal 30D**, 其为具有大约 30% 固体浓度的聚合物水性分散体。它包含了甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙氨基乙酯共聚物, 该共聚物是用大约 0.6% 的聚乙二醇单鲸蜡硬脂醚和 0.8% 月桂基硫酸钠稳定的。仍其他的反向肠溶包衣包括, 例如 **Eudragit® E 100** (赢创公司 (Evonik))、**Eudragit® EPO** (赢创公司 (Evonik))、甲基丙烯酸甲酯、羟乙基甲基丙烯酸酯和基于甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸 2- 羟乙酯和 4- 乙烯吡啶的随机共聚物。该 **EUDRAGIT® EPO** 是聚(丁基甲基丙烯酸酯 - 共 - (2- 二甲基氨基乙基) 甲基丙烯酸酯 - 共 - 甲基甲基丙烯酸酯) 1:2:1 (CAS 号: 24938 - 16 - 7), 即基于甲基丙烯酸二甲胺乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。可商购的 **Eudragit® EPO Ready Mix** 由碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、月桂基硫酸钠、硬脂酸和滑石粉组成。然而, 包括其他阴离子表面活性剂的其他表面活性剂可以在其他配制品中代替月桂基硫酸钠。除阴离子表面活性剂月桂基硫酸钠以外的适合的表面活性剂实例对于本领域技术人员是已知的。类似地, 除硬脂酸以外的润滑剂和除滑石粉以外的助流剂在本领域中是已知并且是可以被选择的。描述了仍其他的反向肠溶聚合物, 并且这些聚合物可以如描述进行制备, 例如 US 2006/062844 (2006); US 2005/0136114, US 7294347, 其公开内容通过引用特此结合。当存在时这些包衣的重量百分数被提供为所增加的重量, 为添加至成品片剂或胶囊剂的约 5% 至约 60%、或约 5% 至约 20%、或约 8% 至约 12% 的重量。

[0087] 如在此使用的, “非功能性包衣” 是指不会有助于可检测到的调释功能的包衣。该非功能性包衣可以是聚合物, 该聚合物可以作为防潮层以在储存期间保存该片剂的完整性或有助于颜色包衣层的应用。此外或可替代地, 该非功能性包衣可以提供颜色包衣层或改善该片剂的 “平滑性” 或口感。在一个实施例中, 该非功能性包衣可以增加片剂的硬度。当存在时这些非功能性包衣的重量百分数被提供为所增加的重量, 为添加至成品片剂的约 1% 至约 20%、或约 2% 至约 10%、或约 3% 至约 5% 的重量。

[0088] 在一个实施例中, 如在此所提供的 12 小时苯佐那酯组合物以具有体外溶解为表征, 其中在 30 分钟内释放不超过约 20%, 在约 1 小时内释放不超过约 25%, 在 3 小时内释放不超过 45%, 在 6 小时内释放不超过约 70%, 并且在 12 小时内释放不超过约 95%。在另一个实施例中, 在约 30 分钟内释放约 15%, 在 1 小时内释放约 20%, 在约 3 小时内释放约 41%, 在约 6 小时内释放约 64%, 在约 12 小时内释放约 90%。可以使用以下溶解参数评估在不同时间的释放百分数: App (II) 浆, 50rpm, 介质: 0.05M 磷酸钠, pH 6.8 (900mL), 温度 37°C, 或另一种适合的测定。参见, 例如, 实例 5。

[0089] 在另一个实施例中, 该苯佐那酯调释粉剂可被装入软胶囊或硬胶囊中而不是压缩成片剂。适合的软壳胶囊包括标准的两件式明胶囊, 该胶囊典型地当组装在一起 (锁定) 时范围从约 10 至约 88mm。硬壳胶囊可以是相同尺寸范围。然而胶囊可能增加停止使用的风险, 此类胶囊有助于额外的药物活性成分的组合, 该药物活性成分是速释型或修饰的形式, 但其不在蜡状基质的固体分散剂之内。鉴于本领域技术人员已知的, 在给出在此所提供的指导的情况下, 本领域的技术人员可以很容易制备这些胶囊。

[0090] 包衣苯佐那酯片剂

[0091] 可替代地,如在此所述的苯佐那酯片剂或胶囊剂包括苯佐那酯-弱阳离子交换树脂复合物,该复合物涂覆有足量的非水性的、基于溶剂的乙基纤维素非 pH 依赖性的、不溶于水的、渗水的、屏蔽性包衣,以提供 12 小时释放曲线,该包衣避免了在颊腔中任何有害数量的苯佐那酯的释放,并且该包衣特征是在 USP 标准中在体外溶解介质中在 45 分钟内释放的苯佐那酯少于约 35%,并且如使用在此所述的体外溶解测试所确定的,在约一小时内释放的苯佐那酯少于约 60%。

[0092] 如以上所述制备的苯佐那酯-弱阳离子交换树脂复合物。可任选地,在络合作用后,所有的或部分的所得到的复合物可以用适合的浸透剂进行粒化,以在用基于溶剂的乙基纤维素包衣进行涂覆前减少膨胀。这种浸透(溶剂化)剂是通过在以下文件中所述材料来例证的亲水(水溶)剂,例如美国专利号 4,221,778 和公开的美国专利申请公开号 US 2003/009971 A1,这些文件的公开内容通过引用特此结合。适合的浸透剂的具体事例包括丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮(例如, KOLLIDON™ K30)甘露醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、和山梨糖醇。典型地,此类浸透剂以约 5wt% 至约 30wt% 的浸透剂与苯佐那酯-弱阳离子交换树脂的重量比来使用。可任选地,将所得到的细粒通过 40 目的筛以提供不超过约 420 微米的颗粒。然后将这些颗粒用基于溶剂的乙基纤维素包衣进行涂覆。在一个实施例中,将约 5% w/w 至约 20% w/w 的适合的增塑剂添加至乙基纤维素包衣。

[0093] 在一个实施例中,使用了无水的基于溶剂的乙基纤维素[例如由陶氏公司(Dow)可商购的 ETHOCEL™ 产品系列]。陶氏公司(Dow)的网站描述了有用于片剂包衣的产品中的三个,Std 7(6-8mPa-s 的粘度(CP));Std 10(9-11mPa-s(CP));Std 20(18-22mPa-S),其中每个都具有 48.0%-49.5% 的羟乙基含量。此外,进一步描写了可任选地将这些聚合物之一与水溶的活性和/或水溶的赋形剂合并,例如 METHOCEL™ 纤维素醚和/或 CARBOWAX™ 聚乙二醇。可任选地,此类包衣可以进行修改以便获取在此所定义的优选的释放曲线特性,例如通过添加足量的增塑剂以改善柔韧性,和/或通过固化到达足够的温度以获取所希望的释放速率。

[0094] 可以使用通过聚合物生产厂商和/或本领域技术人员已知的技术所描述的技术来应用如在此所描述的包衣。适合的方法和设备已经在专利和非专利文献中进行了描述,并且包括,例如在流化处理器中进行喷雾。使用 Wurster 过程将包衣溶液在在流化处理器(例如,VECTOR™ FLM-1 流化处理器)中进行喷雾。然后将包衣复合物进行干燥。可以将干燥的、可任选固化的、包衣苯佐那酯-弱酸阳离子交换树脂复合物-可任选基质通过适合的筛,以便确保粒径是在所希望的范围内,例如,能够通过标准的 40 目的筛。在一个实施例中,将干燥的、可任选固化的、包衣离子交换树脂复合物基质细粒具有在约 100 微米至约 450 微米、或约 150 至约 300 微米范围内的平均粒径。

[0095] 可以将这种乙基纤维素-包衣苯佐那酯-离子交换树脂复合物压缩成片剂或填充进如在此所述的胶囊。可任选地,可以使用赋形剂和上述的方法来制备这些组合物。

[0096] 治疗咳嗽和感冒症状的方法

[0097] 在一个方面,在此所述的组合物有用于抑制咳嗽,在给予单次剂量的如在此描述的苯佐那酯调释固体口服片剂或胶囊剂组合物之后持续至少约 12 小时。这些组合物对具有感冒症状的患者提供了便利,因为目前可获得的速释组合物是 8 小时产品。此外,由于这

些组合物以片剂或粉剂的形式提供了调释苯佐那酯,这些组合物降低了主要的口咽麻醉副作用的风险,该风险起因于与苯佐那酯的软胶囊形式相关的偶然咀嚼或破碎。

[0098] 在一个实施例中,该患者接受了如在此所提供的固体口服组合物中的包含约 100 至约 200mg 苯佐那酯的单次 12 小时剂量。如在此描述的 12 小时止咳调释固体口服片剂或胶囊剂组合物提供了在基质中的、可任选地具有反向肠溶包衣的苯佐那酯。该基质是包括苯佐那酯组分的均匀固体分散剂,该苯佐那酯组分在基质中,该基质是以形成调释基质的亲水性聚合物或疏水性蜡或蜡状物质所形成的。在这一实施例中,该苯佐那酯组分是包括苯佐那酯和一种或多种吸附剂的吸附质(例如,非金属基硅胶或硅酸盐)。在另一个实施例中,该苯佐那酯组分是苯佐那酯-弱酸性离子交换树脂复合物。该基质形成聚合物可以是至少一种药学上可接受的调释非 pH 依赖的、高熔化温度的、基质形成的不溶于水的蜡或蜡状物质,处于有效于提供苯佐那酯的 12 小时调释曲线的量。此外,或可替代地,如之前在本说明书中所定义的,基质形成聚合物是非 pH 依赖的、亲水性聚合物。适合地,基本上在颊腔或食道中没有苯佐那酯从该组合物中释放,并且在给予后的 1 小时内释放不超过约 55%、不超过约 45%、不超过约 30%、或不超过约 25%、或不超过约 20% 的苯佐那酯。适合地,这种释放曲线针对大部分的在颊腔或食道外释放的苯佐那酯提供了在胃中开始的释放。

[0099] 提供以下实例来更具体地说明本发明的组合物而并非旨在限制。它们只是出于解释说明的目的,并且认识到可以进行修改和变化,而不背离本发明的精神和范围。

[0100] 实例

[0101] 如在以下实例中使用的,术语“颗粒内的”是指用苯佐那酯和吸附质和 / 或蜡和 / 或亲水性聚合物所制备的颗粒。“颗粒外”是指外部添加赋形剂以颗粒化。

[0102] 实例 1- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用山嵛酸甘油酯作为基质中的调释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0103]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
颗粒内		
苯佐那酯	23.1	150.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	6.2	40.0
硅酸钙 (Zeopharm 600)	11.1	72.0
颗粒外		
乳糖一水合物 (Flowlac 100)	8.9	58.0
磷酸三钙 (Tri-tab)	33.8	220.0
共聚维酮 (Kollidon VA64)	3.1	20.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	13.1	85.0
二氧化硅 (Syloid)	0.8	5.0
总计	100.0	650.0

[0104] 批量大小 : 约 60 片

[0105] 为了制备苯佐那酯-山嵛酸甘油酯-硅酸钙吸附质混合物(颗粒内),将山嵛酸甘油酯(6.2% w/w)在75℃下熔化,并且将苯佐那酯(23.1% w/w)缓慢掺入其中。在将以上熔化的苯佐那酯-山嵛酸甘油酯混合5分钟后,将11.1% w/w 硅酸钙添加至其中并且在室温下均匀地混合。将该混合物通过710微米(#25目)的筛。将这样产生的颗粒内苯佐那酯-山嵛酸甘油酯吸附质混合物与如下制备的颗粒外粉剂混合物进行合并。

[0106] 为了制备颗粒外粉剂混合物,将乳糖一水合物(8.9% w/w)、磷酸三钙(33.8% w/w)、共聚维酮(3.1% w/w)、山嵛酸甘油酯(13.1% w/w)通过600微米(#30目)的筛,并且与苯佐那酯-硅酸钙吸附质-山嵛酸甘油酯混合物混合10分钟以形成最终的混合物。将二氧化硅通过600微米(#30目)的筛并且与该混合物混合2分钟。将包括苯佐那酯-硅酸钙吸附质-山嵛酸甘油酯-基质的最终混合物在旋转压片机中进行压缩,该旋转压片机具有工具作业:0.2900x 0.6320英寸胶囊形状(硬度:5kP)。

[0107] 实例2-使用硅酸钙作为吸附剂并且使用山嵛酸甘油酯作为基质中的调释剂的可替代苯佐那酯ER片剂150mg

[0108] A. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂(“苯佐那酯-硅酸钙吸附剂”)

[0109]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	60.0	240.0
硅 酸 钙 (ZeoPharm [®] 600)	40.0	160.0
总计	100.0	400.00

[0110] 使用在前述表中的成分和量,将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合(叶轮:250rpm 和斩波器:3200rpm)。以大约 7g/ 分钟的速率,将液体苯佐那酯低速(叶轮:250rpm 和斩波器:3200rpm)添加至该混合物中。将产生的所形成的苯佐那酯-硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。

[0111] 可以使用适合的测定来确定在吸附质中的苯佐那酯的量。用于在此所述计算的测定涉及将色谱峰面积与相对的参考标准进行比较,该参考标准是通过将 15 μ L 样品注射到 HPLC 系统来获得,该 HPLC 系统配备有保持在 40°C 的 C₁₈柱和设置在 310nm 的 UV 检测器。由流动相 A(65% 0.015M 0-磷酸:35%乙腈 v/v) 和流动相 B(30% 0.015M 0-磷酸:70%乙腈 v/v) 组成的流动相以 2mL/min 的流速运行,其中梯度程序示于下表。

[0112]

时间, min	流动相 A, %	流动相 B, %
0	100	0
8	100	0
20	35	65
21	100	0
30	100	0

[0113] B. 步骤 2:片剂制备:

[0114]

	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
--	----	-------	---------------

[0115]

	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
颗粒内			
1	苯佐那酯-硅酸钙吸附质 (测定 60.88%) - 来自步骤 A	37.9	246.4
2	乳糖一水合物, NF (Flow Lac 100)	24.9	162.1
3	微晶纤维素 (Ceolus 711)	12.3	80.0
4	共聚维酮 (Kollidon VA 64)	10.8	70.0
颗粒外			
5	山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	13.1	85.0
6	二氧化硅 (Syloid 244)	1.0	6.5
总计		100.0	650.0

[0116] 批量大小 :120 片

[0117] 将来自这个实例的部分 A 的苯佐那酯-硅酸钙吸附质、乳糖一水合物、微晶纤维素和共聚维酮通过 600 微米 (#30 目) 的筛并且混合 10 分钟。将混合体通过具有以下参数的碾压机 : 轧制速度 :1rpm, 螺杆转速 :8rpm, 轧制压力 :1800psi。将压实的薄片通过 850 微米 (#20 目) 的筛。再次使用以上参数将细粒通过碾压机。将压实的薄片筛选通过 850 微米的筛。

[0118] 将山嵛酸甘油酯通过 850 微米的筛, 并且与以上制备的细粒混合 10 分钟, 以形成包括苯佐那酯-硅酸钙吸附质-山嵛酸甘油酯基质的最终混合体。然后将二氧化硅通过 600 微米的筛并且与以上混合体混合持续 2 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩 :0.2900"x 0.6320" ("K 60" 和普莱恩 (Plain)); 硬度 :8Kp

[0119] 使用以下测定参数评估压制片的体外溶解。溶解参数 :App (II) 桨, 50rpm, 0.05M Sod. 磷酸盐, pH 6.8 (900mL), 温度 37°C :

[0120]

时间	30min	1 小时	3 小时	6 小时	12 小时
释放的 %	16	20	41	64	91

[0121] 实例 3- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用鲸蜡醇 & 硬脂醇的组合作为基质中的调释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0122]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
颗粒内		
苯佐那酯	30.0	150.0

[0123]

鲸蜡醇 (Alfol 16 NF)	3.6	18.0
硬脂醇 (Alfol 18 NF)	4.4	22.0
颗粒外		
硅酸钙 (Zeopharm 600)	14.0	70.0
微晶纤维素 PH 102 (Avicel 102)	5.0	25.0
乳糖一水合物 NF (Flowlac 100)	41.4	207.0
二氧化硅 (Syloid)	1.0	5.0
硬脂酸镁 (Hyqual)	0.6	3.0
总计	100.0	500.0

[0124] 将鲸蜡醇 (3.6% w/w) 和硬脂醇 (4.4% w/w) 在 50℃ 下熔化, 并且将苯佐那酯 (30.0% w/w) 缓慢掺入熔化的蜡状混合物。将硅酸钙、微晶纤维素、和乳糖一水合物与熔化的混合物进行制粒。将产生的吸附质-基质通过 710 微米的筛。在这一步后, 将二氧化硅通过 600 微米的筛, 并且在烧杯中与上述吸附质-基质混合体混合 2 分钟。将硬脂酸镁通过 600 微米的筛, 并且与吸附质-基质-二氧化硅混合体混合 2 分钟。然后将最终混合体在旋转压片机中进行压缩, 该旋转压片机具有工具作业: 0.2730x 0.5950 英寸胶囊形状 (硬度: 5kp)

[0125] 实例 4- 使用 Amberlite IRP64 树脂作为吸附剂并且使用山嵛酸甘油酯作为基质中的调释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg (直接压片)

[0126] A. 苯佐那酯-离子交换树脂复合物 (苯佐那酯树脂)

[0127]

成分	% w/w	质量 (g)
纯化水	40.0	266.7
苯佐那酯	30.0	200
Amberlite™ IRP64	30.0	200

[0128] 将苯佐那酯与水混合以溶解液体苯佐那酯。将产生的溶液喷雾在 Amberlite™ IRP64 树脂上, 伴随着在 Key High™ 剪切制粒机中连续混合, 以形成均质 (叶轮速度: 250rpm; 斩波速度: 3200rpm; 喷雾速率: 30g/min)。将所形成的苯佐那酯-离子交换树脂复合物细粒在烘箱中以 40℃ 干燥过夜。最终将苯佐那酯-离子交换树脂复合物细粒通过 425 微米的筛。

[0129] B. 使用苯佐那酯 - 离子交换树脂和山嵛酸甘油酯的苯佐那酯 ER 片剂 150mg 配制品

[0130]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
来自部分 A 的苯佐那酯-离子交换树脂复	33.5	301.8

[0131]

合物		
乳糖一水合物 (Flowlac 100)	30.1	271.2
微晶纤维素 102 (Avicel PH 102)	11.4	103.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	13.9	125.0
共聚维酮 (Kollidon VA64)	10.0	90.0
二氧化硅 (Syloid)	1.0	9.0
总计	100.0	900.0

[0132] 批量大小 :60 片

[0133] 将来自部分 A 的苯佐那酯 - 离子交换树脂复合物、乳糖一水合物、微晶纤维素、甘油二十二烷酸酯和共聚维酮通过 710 微米的筛并且混合 10 分钟。将二氧化硅通过 600 微米的筛,并且与以上混合物混合持续 2 分钟,以提供苯佐那酯 - 离子交换树脂复合物 - 基质。将最终混合物在囊片工具中具有 0.3310x 0.7210 旋转式压片机上进行压缩 (硬度: 6-7kP)。

[0134] 实例 5- 使用硅酸镁铝作为吸附剂并且使用山嵛酸甘油酯作为基质中的调释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg (直接压片)

[0135] A. 苯佐那酯 - 硅酸镁铝吸附质

[0136]

成分	% w/w	质量 (g)
纯化水	40.0	160.0
苯佐那酯	30.0	240.0
硅酸镁铝 (Neusilin [®] UFL2)	30.0	160.0
总计	100.0	460.0

[0137] 将液体苯佐那酯与纯化水混合以溶解苯佐那酯。将苯佐那酯溶液喷雾到硅酸镁铝上,伴随着使用如与实例 4 中相同的叶轮和斩波速度在 Key High[™]剪切制粒机中进行连续混合,以形成均质。将苯佐那酯硅酸盐吸附质细粒在流化床设备中干燥至含水量为 1% -3% 之间。将吸附质细粒通过 425 微米的筛。将保留的吸附质细粒通过使用网筛 0033 (840 微米) 和 0020 (510 微米) 的菲兹研磨 (Fitz Mill) 3200rpm 刀。最终再次将吸附质细粒通过 425 微米的筛。

[0138] B. 使用苯佐那酯硅酸镁铝吸附质和山嵛酸甘油酯的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0139]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
部分 A 的苯佐那酯硅酸镁铝 吸附质	28.7	244.3
乳糖一水合物 (Supertab	32.8	278.7

[0140]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
11SD)		
微晶纤维素 102 (Avicel PH 102)	12.1	103.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	14.7	125.0
共聚维酮 (Kollidon VA64)	10.6	90.0
二氧化硅 (Syloid)	1.1	9.0
总计	100.0	850.0

[0141] 批量大小 :60 片

[0142] 将所有的除二氧化硅以外的成分首先通过 710 微米的筛,并且混合 10 分钟。将二氧化硅通过 600 微米的筛并且与以上混合体再混合另一个 2 分钟。将最终苯佐那酯-硅酸镁铝-基质在具有 0.3600x 0.7480 英寸椭圆工具的旋转式压片机上进行压缩(硬度: 6-7kP)。

[0143] 使用以下溶解参数评估这种片剂的体外溶解。App(II) 桨, 50rpm, 介质 :0.05M 磷酸钠, pH 6.8(900mL), 温度 37℃。

[0144]

时间 (hr) :	30min	1	3	6	12
释放的 %	16	23	41	63	91

[0145] 实例 6- 使用被非水性乙基纤维素屏蔽包衣所涂覆的苯佐那酯-弱酸性阳离子交换树脂复合物的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0146] A. 苯佐那酯的络合(苯佐那酯树脂)

[0147]

成分	% w/w	质量 (g)
纯化水	40.0	266.7
苯佐那酯	30.0	200
Amberlite IRP64	30.0	200

[0148] 称重纯化水并且将苯佐那酯混入其中。将此溶液喷雾至 Amberlite IRP64 弱酸性阳离子交换树脂上,伴随着在关键高剪切混合制粒机 (Key High shear granulator) 中连续混合 (叶轮速度 250rpm, 斩波速度 3200rpm, 喷雾速率 30g/min), 以形成均质。将所形成的细粒在烘箱中以 40℃ 干燥过夜。最终, 将细粒通过 425 微米的筛。

[0149] B. 苯佐那酯 - 弱酸性阳离子交换树脂复合物 (苯佐那酯 - 离子交换树脂复合物 - 基质) 的颗粒化

[0150]

成分	% w/w	质量 (g)
----	-------	--------

[0151]

羟丙甲纤维素 (Methocel E5)	1.7	12.5
乙醇 190 Proof	31.7	237.5
部分 A 的苯佐那酯-阳离子交换树脂	66.7	500
总计	100.0	750.0

[0152] 将羟丙甲纤维素缓慢添加至乙醇, 并且研磨直到完全溶解, 以给出 ‘羟丙甲纤维素溶液’。将在步骤 (A) 1 中所制备的苯佐那酯 - 阳离子交换树脂复合物在关键高剪切制粒机 (Key High shear granulator) 中以低速混合 (叶轮 250rpm, 斩波器 3200rpm)。将以上制备的羟丙甲纤维素溶液以低速喷雾到苯佐那酯树脂上 (叶轮 250rpm, 斩波器 3200rpm)。将颗粒化的苯佐那酯 - 阳离子交换树脂复合物 - 基质通过 500 微米的筛。因为含水量只有 9.49%, 所以无需干燥。

[0153] C. 用乙基纤维素以 20% 的水平涂覆苯佐那酯 - 离子交换树脂复合物 - 基质 (苯佐那酯 ME20 树脂)

[0154]

包衣溶液成分	% w/v	质量 (g)
三醋汀	1.0	11.0
乙醇 190proof	89.0	979.0
乙基纤维素 (Ethocel 10Premium)	10.0	110.0
总计	100.0	1100.0

[0155] 乙基纤维素 20% 包衣:

[0156]

成分	质量 (g)
部分 B 的苯佐那酯-离子交换树脂复合物-基质	450
包衣溶液	818

[0157] 为了制备包衣溶液,将三醋汀溶解于乙醇中。缓慢添加乙基纤维素,并且混合至其完全溶解。在流化床设备中将所制备的包衣溶液喷雾到根据部分 B 所制备的苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物-基质上,这样使得 20% 的固体含量加载到苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物-基质上。在流化床设备中的包衣苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物-基质温度保持在大约 35℃。

[0158] D. 苯佐那酯 ER 片剂 150mg 的形成

[0159]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
部分 C 的包衣苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物-基质	27.0	243.4

[0160]

成分	% w/w	质量/片剂 (mg)
脂复合物-基质		
部分 A 的苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物	11.2	100.6
乳糖一水合物 (Supertab® 11SD)	27.6	248.5
微晶纤维素 102 (Avicel® 102)	31.1	280.0
聚维酮 K90F (Kollidon 90)	1.7	15.0
二氧化硅 (Syloid®)	0.6	5.0
硬脂酸镁 (Hyqual®)	0.8	7.5
总计	100.0	900.0

[0161] 批量大小:100 片

[0162] 将部分 C 的包衣苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物-基质、部分 A 的苯佐那酯-阳离子交换树脂复合物、乳糖一水合物、微晶纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 K90F 通过 710 微米的筛,并且混合 10 分钟。将二氧化硅通过 600 微米的筛并且与以上混合体混合 2 分钟。将硬脂酸镁通过 600 微米的筛并且与以上混合体再混合另一个 2 分钟。将最终混合体在具有 0.3310x 0.7210 英寸囊片工具的旋转式压片机上进行压缩(硬度:8-10kP)

[0163] 使用以下溶解参数评估片剂的体外溶解曲线:App(II),桨,50rpm,在 0.05M 磷酸钠的溶解介质中,pH 6.8(900mL),在 37℃ 温度下。

[0164]

时间 (hr) :	0.5	1	2	3	4	6	8	12
释放的 %	47	56	67	73	76	78	78	74

[0165] 出于比较的目的,还在 USP 介质水 900mL App II, 浆, 50rpm 下评估体外溶解。

[0166]

分钟	10	20	30	45
释放的 %	23	29	31	34

[0167] 实例 7- 使用作为吸附剂的硅酸钙和作为基质中的调释剂的山嵛酸甘油酯和反向肠溶包衣的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0168] 步骤 1 : 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (“苯佐那酯 - 硅酸钙吸附剂”)

[0169]

编号	成分	% w/w	质量 (g)
1	苯佐那酯	60.0	300.0
2	硅酸钙 (ZeoPharm [®])	40.0	200.0

[0170]

	600)		
	总计	100.0	400.00

[0171] 使用在前述表中所示的量,将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 : 250rpm 和斩波器 : 3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 : 250rpm 和斩波器 : 3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的细粒通过 425 微米的筛。

[0172] 步骤 2 : 配制过程 :

[0173] 下表提供了针对 1500 片批量大小的组分。

[0174]

	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量 (g)
颗粒内				
1	苯佐那酯-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%) - 来自步骤 1	29.1	247.3	370.92
2	乳糖一水合物, NF (Flow Lac 100)	29.1	247.7	371.58
3	微晶纤维素 (Ceolus 711)	16.7	142.0	213.00
4	共聚维酮 (Kollidon VA 64)	10.0	85.0	127.50
颗粒外				
5	山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	13.1	111.0	166.50
6	二氧化硅 (Syloid 244)	1.0	8.5	12.75
7	硬脂酸镁	1.0	8.5	12.75
	总计	100.0	850.0	1275.00

[0175] 使用在前述的表中所示的量,将步骤 1 中制备的苯佐那酯-硅酸钙吸附质、乳糖一水合物、微晶纤维素、和共聚维酮通过 600 微米的筛,并且混合 10 分钟。将产生的混合体通过具有以下参数的碾压机:轧制速度:1rpm;螺杆转速:8-12rpm;轧制压力:1800psi。将压实的薄片通过 850 微米的筛。

[0176] 在分离的过程中,将山嵛酸甘油酯通过 600 微米的筛,并且与以上所制备的细粒混合 10 分钟。将二氧化硅通过 600 微米的筛并且与以上混合体混合 2 分钟。将硬脂酸镁通过 600 微米的筛并且与以上混合体混合 2 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩:0.3600"x 0.7480" (椭圆工具,普莱恩);硬度:4-5Kp。

[0177] 步骤 3:用 Kollicoat® Smartseal 30D 进行包衣

[0178]

Sr #	成分	% w/w	质量 (g)
------	----	-------	--------

[0179]

Sr #	成分	% w/w	质量 (g)
1	Kollicoat® Smartseal 30D* 聚合物水性分散剂	33.3	166.65
2	枸橼酸三丁酯 (TBC)	1.5	7.50
3	叔丁基羟基-甲苯	0.1	0.50
4	滑石粉	8.0	40.00
5	纯化水	57.1	285.35
	总计	100.0	500.00

[0180] * Kollicoat® Smartseal 30D 是具有大约 30% 固体浓度的聚合物水性分散剂。它包含了甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙氨基乙酯共聚物, 该共聚物是用大约 0.6% 的聚乙二醇单鲸蜡硬脂醚和 0.8% 月桂基硫酸钠稳定的。

[0181] 使用上表中所示的量, 如下制备包衣以提供具有 19.6% 总固体含量和 10% 总聚合物含量的包衣。最终产品包含包衣层, 该包衣层包含在约 50% w/w 聚合物的干膜上的全部聚合物。

[0182] 为了制备包衣, 用箭头混合器将叔丁基羟基 - 甲苯溶于枸橼酸三丁酯持续 20 分钟, 以形成增塑剂悬浮液。分别地, 使用高剪切混合器以 3200rpm 持续 10 分钟将滑石粉在水中搅匀。将搅匀的滑石粉和增塑剂悬浮液缓慢倒入 Kollicoat 分散剂中, 同时用箭头混合器慢慢搅动。将此包衣悬浮液混合 2 小时, 随后将该包衣悬浮液通过 180 微米的筛, 并且使用磁力搅拌器连续搅拌。根据以下参数在流化床设备中将片剂用这种包衣悬浮液进行喷涂, 并且在 5% 和 10% 总聚合物重量增加时进行抽样。

[0183] 工艺参数:

[0184] 入口温度 : 48°C - 55°C

[0185] 出口温度 : 38°C - 40°C

[0186] 气流 : 69cfm

[0187] 喷雾速率 : 1-2g/min

[0188] 在干烤箱中将包衣片剂在 50°C 下固化 2 小时。

[0189] 使用以下溶解参数评估产生的包衣片剂的体外溶解曲线 : App (II) 桨, 50rpm, 在 500mL 0.1N HCl 的溶解介质中持续 1 小时 + 400mL 磷酸盐缓冲液至 pH 为 6.8, 在 37°C 温度下。以下所提供的释放百分数是四次溶解测试的平均值。

[0190]

时间	释放的 %
0.5 小时	16
1 小时	27

[0191]

时间	释放的 %
2 小时	44
3 小时	61
4 小时	83
6 小时	97
8 小时	99

12 小时	100
-------	-----

[0192] 实例 8- 在健康的成人受试者中在空腹条件下, 将苯佐那酯 ER 片剂的相对生物利用度与等效剂量的参考产品 (Tessalon®) 进行比较的标签公开的、随机、两期交叉、单日试点研究

[0193] 苯佐那酯的药代动力学不能很好表征。在给予速释配制品后该药物在 15-20 分钟内开始起作用, 并且作用持续 3 至 8 小时。这种研究将评估如实例 7 中描述制备的两种苯佐那酯 150mg 缓释片剂, 将该缓释片剂每天给予两次 (b. i. d), 相对于在健康成人受试者中每天三次 (t. i. d.) 给予两种 Tessalon® 100mg 珠剂。在下表中提供了药代动力学结果并且在图 1A 和 1B 中进行了说明。

[0194] 治疗 :

[0195] 治疗 A : 如在实例 7 中描述的制备测试苯佐那酯 ER 片剂。在空腹条件下在 0 时和 12 时, 将 300mg 剂量的测试产品 (2 片) 用 240mL 饮用水以 2 次同等剂量 (300mg 每次) 进行给予。

[0196] 治疗 B : 在空腹条件下在 0 时、8 时和 16 时, 将 200mg 剂量的参考产品 (2 珠剂) 以 3 次同等剂量 (200mg 每次) 进行给予。

[0197] 剂量 : 测试产品 : 2x 150mg b. i. d. (总计 600mg 剂量)

[0198] 参考产品 : 2x 100mg t. i. d. (总计 600mg 剂量)

[0199] 药物给予 : 测试产品 : 在 0 时和 12 时用 240ml (± ~ 5mL) 的饮用水所给予的两个 150mg 片剂

[0200] 参考产品 : 在 0 时、8 时和 16 时用 240ml (± ~ 5mL) 的饮用水所给予的两个 100mg 珠剂

[0201] 在每组中有 14 位受试者。

[0202] 在 PK 数据集中在可从受试者中获得的数据上进行 PK 分析。实际的给药后样品收集次数在 PK 分析中。在 SAS® 中使用非隔室方法针对苯佐那酯估算以下 PK 参数。AUCinf : 从时间零至无穷, 分析物浓度与时间曲线下的面积。Cmax : 在采样周期最大测量的分析物浓度。Tmax : 在采样周期最大测量的分析物浓度的时间。

[0203] 将在对数变换的 AUCinf 和 Cmax 以及非变换的 Tmax 参数上进行方差分析 (ANOVA)。使用相同的统计模型, 针对对数变换的 AUCinf 和 Cmax 参数, 估算最小二乘均数、在处理的最小二乘均数之间的差异和这些差异中的相对应的标准差。基于这些统计, 计算处理的几何平均数和相对应的 90% 置信区间和权重的比例。这些统计将被用来评价相对于参考产品的测试配制品的性能。

[0204] 通过已验证的 LC/MS/MS 分析方法, 从血浆中测量苯佐那酯浓度。使用非隔室方法估算以下药代动力学参数 : AUCinf、Cmax、和 Tmax。统计分析 : 在对数变换的 AUCinf 和 Cmax 以及非变换的 Tmax 上进行 ANOVA (PROC GLM)。基于对数变换数据, 针对 AUCt、AUCinf 和 Cmax 计算处理的几何平均数和相对应的 90% 置信区间的比例。这些统计将被用来评价相对于参考产品的测试配制品的性能。

[0205] 基于血浆苯佐那酯水平的研究结果的总结

[0206]

基于原始数据								
参数	Trt	n	算术平均数 (CV%)	几何平均数	对比	比例 (%)	90%置信 区间	Intra- Sbj CV (%)
Cmax (ng/mL)	A	14	32.543 (43)	30.115	A与B	57.71	47.43- 70.21	30
	B	14	60.243 (54)	52.188				
AUCinf (ng·h/mL)	A	11	183.051 (62)	150.268	A与B	109.49	90.64- 132.25	20
	B	12	160.425 (50)	137.244				
		n	中值	范围				
Tmax (h)	A	14	12.00	1.00- 16.00				
	B	14	9.00	0.50- 17.00				

[0207] 实例 9- 使用作为吸附剂的硅酸钙和反向肠溶包衣的苯佐那酯 ER 片剂 150mg (基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物)

[0208] 1. 苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质的制备

[0209]

成分	%w/w	质量 (g)
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	40.0	200.0

[0210]

苯佐那酯	60.0	300.0
总计	100.0	400.00

[0211] 使用在前述表中的量, 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 : 250rpm ; 斩波器 : 3200rpm) 。向其中以低速 (叶轮 : 250rpm ; 斩波器 : 3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。使用在前述实例中所述的测定显示了基于苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质的总重量的 60.66wt % 苯佐那酯。

[0212] 2. 苯佐那酯 ER 片剂的制备

[0213]

编号	成分	%w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
颗粒内				
1	部分 1 的苯佐那酯-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	99.08
2	乳糖一水合物, NF (Flow Lac 100)	15.3	138.0	55.20
3	微晶纤维素 (Ceolus 711)	16.4	148.0	59.20
4	山嵛酸甘油酯 (Compritol 888 ATO)	6.0	54.0	21.60
颗粒外				
5	硅酸钙 (ZeoPharm™ 600)	6.8	60.8	24.32
6	微晶纤维素 (Ceolus™ 711)	8.9	80.0	32.00
7	乳糖一水合物, NF (Flow Lac™ 100)	6.4	57.5	23.00
8	共聚维酮 (Kollidon™ VA 64)	10.0	90.0	36.00
9	胶体二氧化硅 (Aerosil™ 200)	1.1	9.5	3.80
10	硬脂酸镁 (Hyqual Veg. Source)	1.6	14.5	5.80
总计		100.0	900.0	360.00

[0214] 批量大小:400 片

[0215] 在 KG5 [关键国际 (Key International)] 高剪切制粒机中将项目 1、2、3&4 混合 10 分钟 (叶轮:250rpm;斩波器:3200rpm)。打开夹套式加热,并且将该混合体混合直至温度达到 80℃。将该混合体在 80℃ 下进一步混合 10 分钟。在该混合体通过 710 微米的筛后,将该混合体在不锈钢托盘中展开并且冷却 2 小时。

[0216] 将项目 5、6、7&8 分别通过 710 微米的筛并且在立方搅拌机中与以上混合体 (项目 1、2、3&4 的) 混合 10 分钟。将项目 10 通过 600 微米的筛并且其中的 50% 与以上混合体混合 3 分钟。将该混合体通过 TF 微型 [载体公司 (Vector Corporation)] 碾压机 (轧制速度 1rpm;压力:600psi;螺杆转速 12rpm)。将带状物通过菲兹研磨 (Fitz Mill) (菲兹速度 (FitzSpeed):1200rpm;刀:向前;筛 165 微米 (0065 筛)) (菲兹帕特里克公司 (The

Fitzpatrick Company))) 进行研磨。将项目 9 通过 600 微米的筛并且与以上混合体混合 5 分钟。将剩余 50% 的项目 10 添加至以上混合体并且混合 3 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩 :0.3310"x 0.7210" (普莱恩) ;硬度 :10-12Kp

[0217] 3. 用“Eudragit® EPO Ready Mix”进行包衣 (反向肠溶包衣)

[0218]

成分	% w/w	质量/批 (g)
Eudragit® EPO Ready Mix*	15.0	45.00
纯化水	85.0	255.00
总计	100.0	300.00

[0219] EUDRAGIT® EPO 是基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。Eudragit® EPO Ready Mix 由碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、月桂基硫酸钠、硬脂酸和滑石粉组成。使用高剪切混合器,将混合的反向肠溶包衣混合物与纯化水以 2300rpm 混合 30 分钟,至 15% 的总固体含量。

[0220] 将悬浮液通过 500 微米的筛并且使用磁力搅拌器连续搅拌。将所制备的片剂用以下参数进行包衣,并且在 10% 的固体含量水平进行抽样。将包衣片剂在 40℃ 下进行盘式烘干 30 分钟。

[0221] 工艺参数为:入口温度 :35℃ ;出口温度 :28℃ -30℃ ;空气流量 :65cfm ;喷雾速率 :1.5g/min。

[0222] 4. 用“Opadry® YS-1-19025-A”进行包衣 (封闭包衣)

[0223]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Opadry® YS-1-19025-A 透明	7.5	22.50

[0224]

2	纯化水	92.5	277.50
总计		100.0	300.00

[0225] 通过将项目 1 添加至项目 2 (总固体含量 7.5 % w/v) 来制备透明封闭包衣 Opadry® YS-1-19025-A 溶液,并且使用箭头混合器混合 60 分钟。用以下参数在反向肠溶包衣片剂上进行包衣,并且在 3% 的固体含量水平进行抽样。工艺参数为:入口温度 :60℃ -65℃ ;出口温度 :38℃ -48℃ ;空气流量 :63cfm ;喷雾速率 :1.5g/min。

[0226] 实例 10- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用羟丙甲纤维素作为基质中的缓释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0227] 使用羟丙甲纤维素 (也称作羟丙基甲基纤维素或 HPMC) 制备配制品,该羟丙甲纤维素具有 2663-4970mPa·S 的粘度,19% -24% 的甲氧基,7% -12% 羟丙基,取代 2208,并且

容积密度为 0.12-0.15g/cm³并且含水量为 5% max。

[0228] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯 (“BEN- 硅酸钙吸附质”)

[0229]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0230] 使用在前述表中所示的量,将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 : 250rpm 和斩波器 : 3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 : 250rpm 和斩波器 : 3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。使用在此所述的测定,苯佐那酯的量确定为基于吸附质的总重的 60.66wt% 的苯佐那酯。

[0231] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0232]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	29.5	247.7	37.16
2	羟丙甲纤维素 K4M (Methocel® K4M)	32.1	270.0	40.50
3	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	16.2	135.8	20.37
4	乳糖一水合物, NF (Flow Lac® 100)	8.8	74.0	11.10
5	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	10.7	90.0	13.50
6	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.1	9.0	1.35
7	硬脂酸镁 (Hyqual®)	1.6	13.5	2.03

[0233]

总计	100.0	840.0	126.00
----	-------	-------	--------

[0234] 批量大小 : 150 片

[0235] 将直接来自之前表中的项目 1、2、3、4 和 5 通过 710 微米,并且在立方搅拌机中混合 10 分钟。将项目 7 通过 600 微米的筛,并且将其中的 50% 与以上混合体 (项目 1、2、3、4、5) 混合 2 分钟。将产生的具有项目 1% -5% 和 50% 的项目 7 的混合体通过 TFC 微型碾压机 (轧制速度 1rpm; 压力 : 1200psi; 螺杆转速 12rpm; 载体公司 (Vector Corporation))。将带状物通过 710 微米的筛。将项目 6 通过 600 微米的筛,并且与以上混合体混合 2 分钟。将剩余 50% 的项目 7 添加至以上混合体并且混合 2 分钟。将最终混合体用以下工具进行压缩 : 0.3310" x 0.7210" (普莱恩); 硬度 : 5Kp。

[0236] 3. 体外溶解 (500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 + 400mL 的磷酸缓冲液) :

[0237] 为了在用反向肠溶性包衣或可任选的封闭包衣涂覆之前评估片芯溶解模式,使用

以下溶解参数评估根据部分 2 所制备的片剂的体外溶解曲线 :App (II) 浆, 50rpm, 在 500mL 0.1N HCl 的溶解介质中持续 1 小时 +400mL 磷酸缓冲液至 pH 为 6.8, 在温度为 37°C 下。以下所提供的释放百分数是四个溶解容器的平均值。

[0238]

时间 (h)	0.5	1	3	6	12
释放的 %	6	9	12	14	22

[0239] 可以将这种片芯用反向肠溶包衣和可任选的封闭包衣进行包衣。

[0240] 实例 11- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用羟丙甲纤维素的混合物作为基质中的缓释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0241] 使用两种羟丙甲纤维素的混合物制备配制品 : (1) 羟丙甲纤维素具有 2663-4970mPa-S 的粘度, 19% -24% 的甲氧基、7% -12% 的羟丙基, 取代 2208, 并且容积密度为 0.12-0.15g/cm³ 并且含水量为 5% max ; 并且 (2) 羟丙甲纤维素具有 80-120mPa-S 的粘度, 19% -24% 的甲氧基、7% -12% 的羟丙基, 取代 2208, 并且含水量为 5% max。

[0242] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0243]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅 酸 钙 (ZeoPharm [®] 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0244] 使用直接在前述表中的成分, 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。使用在此所述的测定, 苯佐那酯的量确定为基于吸附质的总重的 60.66wt% 的苯佐那酯。

[0245] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0246]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
颗粒内				
1	部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	37.16
2	羟丙甲纤维素 K100LV (Methocel® K100LV)	8.0	72.0	10.80
3	羟丙甲纤维素 K4M (Methocel® K4M)	12.0	108.0	16.20
4	硅酸钙 (Zeopharm® 600)	7.0	63.0	9.45
5	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	18.5	166.3	24.95
6	乳糖一水合物, NF (Flow Lac® 100)	15.0	135.0	20.25
7	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	10.0	90.0	13.50
8	硬脂酸镁 (Hyqual®)	0.5	4.5	0.68
颗粒外				
9	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.0	9.0	1.35
10	硬脂酸镁 (Hyqual®)	0.5	4.5	0.68
总计		100.0	900.0	135.00

[0247] 批量大小 :150 片

[0248] 使用直接来自之前表中的成分,将项目 1、2、3、4、5、6 和 7 通过 850 微米的筛,并且在立方搅拌机中混合 10 分钟。将项目 8 通过 600 微米的筛,并且如上混合 2 分钟。将该混合体通过碾压机 (轧制速度 1rpm;压力 :1600psi;螺杆转速 12rpm)。将带状物通过菲兹研磨 (Fitz Mill) (刀向前,速度 :1100rpm,筛 0065;菲兹帕特里克公司 (The Fitzpatrick Company))。将项目 9 通过 600 微米的筛,并且与以上混合体混合 3 分钟。将项目 10 (600 微米的筛)添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩 :0.3310"x 0.7210" (普莱恩);硬度 :6Kp。

[0249] 3. 体外溶解 (500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 +400mL 的磷酸缓冲液) :

[0250] 为了在用反向肠溶性包衣或可任选的封闭包衣之前评估片芯溶解模式,使用以下溶解参数评估根据部分 2 所制备的片剂的体外溶解曲线 :App (II) 桨,50rpm,在 500mL 0.1N HCl 的溶解介质中持续 1 小时 +400mL 磷酸缓冲液至 pH 为 6.8,在温度为 37°C 下。以下所提供的释放百分数是四个溶解容器的平均值。

[0251]

时间 (h)	0.5	1	3	6	12
释放的 %	5	8	10	14	83

[0252] 可以将这种片芯用反向肠溶包衣和可任选的封闭包衣进行包衣。

[0253] 实例 12- 具有苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质并且使用控制释放 (CR) 的羟丙甲纤维素 K100LV 的苯佐那酯 ER 150 片剂

[0254] 使用羟丙甲纤维素制备这种配制品,该羟丙甲纤维素具有 80-120mPa·S 的粘度, 10.0% -24.0% 的甲氧基、7.0% -12.0% 的羟丙基,取代型 2208,含水量为 5% max,并且容积密度为 0.23-0.35g/cm³。如在前述实例中所描述的来制备配制品。

[0255] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0256]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm [®] 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0257] 使用直接在前述表中的成分,将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮:250rpm 和斩波器:3200rpm)。向其中以低速 (叶轮:250rpm 和斩波器:3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯-硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。测定显示了处于基于吸附质总重量的 60.66wt% 的量的苯佐那酯。

[0258] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0259]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	24.77
2	羟丙甲纤维素 CR K100LV (Methocel [®] K100LV)	10.0	90.0	9.00
3	微晶纤维素 (Ceolus [®] 711)	15.0	135.0	13.50
4	无水乳糖 (Supertab [®] 22AN)	37.5	337.3	33.73
5	共聚维酮 (Kollidon [®] VA 64)	8.0	72.0	7.20
6	胶体二氧化硅 (Aerosil [®] 200)	1.0	9.0	0.90
7	硬脂酸镁 (Hyqual [®])	1.0	9.0	0.90

[0260]

总计	100.0	900.0	90.00
----	-------	-------	-------

[0261] 批量大小:100 片

[0262] 使用直接在之前表中的成分,将项目 1、2、3、4&5 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 6 通过 600 微米的筛,并且如上混合 2 分钟。将项目 7 (在通过 600 微米的筛后)添加至以上混合体并且混合 2 分钟。将最终混合体用以下工具进行压缩: 0.3310"x 0.7210" (普莱恩)。

[0263] 3. 体外溶解 (0.1N HCl):

[0264] 为了评估片芯溶解模式,使用以下溶解参数 App(II) 桨,50rpm,在 0.1N HCl 中展示片剂的体外溶解曲线并且在 0.5 时、1 时和 2 时进行评估。以下所提供的释放百分比为四个溶解容器的平均值。

[0265]

时间	0.5	1	3
释放的%	14	22	101

[0266] 可以将这种片芯用反向肠溶包衣和可任选的封闭包衣进行包衣。

[0267] 实例 13- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用羟丙基纤维素作为基质中的缓释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0268] 这个实例使用了说明性的羟丙纤维素 [LXF, 亚什兰化学公司 (Ashland Chemical)], 其特征为: 分子量为 95,000, 粘度为 75-150mPa·S, 最大含水量为 5%, pH 为在水中 5-7.5, 摩尔取代数 3.4-4.4, 0.2 最大灰分含量, 以及粒度 (最少 85% 通过 600 微米的筛, 最少 99% 通过 20 目)。

[0269] 实例 13A: 配制品 A

[0270] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0271]

编号	成分	% w/w	质量 (g)
1	苯佐那酯	61.5	320.0
2	硅酸钙 (ZeoPharm [®] 600)	38.5	200.0
总计		100.0	520.0

[0272] 使用直接在前述表中的成分, 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮: 250rpm 和斩波器: 3200rpm)。向其中以低速 (叶轮: 250rpm 和斩波器: 3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯-硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛, 并且如前述实例中所描述的进行评估。

[0273] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0274]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定)	27.5	247.7	24.77

[0275]

	60.66%)			
2	羟丙基纤维素 LXF (Klucel® LXF)	20.0	180.0	18.00
3	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	10.0	90.0	9.00
4	无水乳糖 (Supertab® 22AN)	32.5	292.3	29.23
5	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.0	72.0	7.20
6	Aerosil® 200 无定形的无水的胶体二氧化硅具有的比表面积为 200 m ² /g[赢创公司 (Evonik)]	1.0	9.0	0.90
7	硬脂酸镁	1.0	9.0	0.90
总计		100.0	900.0	90.00

[0276] 批量大小 :100 片

[0277] 使用之前表中的成分和量,将项目 1、2、3、4&5 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 6 通过 600 微米的筛,并且如上混合 2 分钟。将项目 7(600 微米的筛)添加至以上混合物中并且混合 2 分钟。将该混合物用以下工具进行压缩 :0.3310"x 0.7210"(普莱恩)硬度 :11Kp。

[0278] 3. 体外溶解 (0.1N HCl) :

[0279] 为了评估片芯溶解模式,使用以下溶解参数 App(II) 桨,50rpm,在 0.1N HCl 中展示片剂的体外溶解曲线并且在所示的时间点进行评估。以下所提供的释放百分比为四个溶解容器的平均值。

[0280]

时间 (h)	0.5	1	3	6
释放的 %	9	14	51	96

[0281] 可以将这种片芯用反向肠溶包衣和可任选的封闭包衣进行包衣。

[0282] 实例 13B :配制品 B

[0283] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0284]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0285] 使用直接在前述表中的成分,将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。

[0286] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0287]

编	成分	% w/w	质量/片剂	质量/批
---	----	-------	-------	------

[0288]

号			(mg)	(g)
颗粒内				
1	根据实例 13B/部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	24.77
2	羟丙基纤维素 LXF (Klucel® LXF)	20.0	180.0	18.00
3	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	10.0	90.0	9.00
4	无水乳糖 (Supertab® 22AN)	32.5	292.3	29.23
5	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.0	72.0	7.20
6	硬脂酸镁	0.5	4.5	0.45
颗粒外				
7	Aerosil® 200	1.0	9.0	0.90
8	硬脂酸镁	0.5	4.5	0.45
总计		100.0	900.0	90.00

[0289] 批量大小 :100 片

[0290] 使用直接在之前表中的成分,将项目 1、2、3、4&5 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。2. 将项目 6 通过 600 微米的筛,并且如上混合 2 分钟。使用微型碾压机将全部混合体进行碾压(轧制速度 1rpm;螺杆转速 12rpm;压力:1600psi)。将压实的薄片通过菲兹研磨(Fitz Mill)进行研磨(筛:0065,速度:1100rpm,刀向前)。再次使用微型碾压机将混合体进行碾压(轧制速度 1rpm,螺杆转速 12rpm,压力:1600psi)。将压实的薄片通过菲兹研磨(Fitz Mill)进行研磨(筛:0065,速度:1100rpm,刀向前)。将项目 7(600 微米的筛)添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩:0.3310"x 0.7210"(普莱恩)硬度:11Kp。

[0291] 片芯的体外溶解,即如在实例 13B 部分 2 中所描述的所制备的片剂,在用反向肠溶包衣或封闭包衣进行包衣之前,在具有以下介质的测定中进行评估:(500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 +400mL 的磷酸盐缓冲液),仪器 -2,50rpm:

[0292]

时间 (h)	1	3	6	12
释放的%	16	24	43	76

[0293] 3. 用 *Eudragit*® EPO Ready Mix 进行包衣(反向肠溶包衣)

[0294]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Eudragit® EPO Ready Mix*	15.0	45.00
2	纯化水	85.0	255.00
总计		100.0	300.00

[0295] 总固体含量 = 15%

[0296] 使用高剪切混合器, 将反向肠溶包衣 (表中的项目 1) 在水中以 2300rpm 混合 30 分钟。将产生的悬浮液通过 500 微米的筛并且使用磁力搅拌器连续搅拌。在以下工艺参数下, 将如在实例 13B 部分 2 中描述的所制备的片剂进行包衣, 以达到 10wt% 的反向肠溶包衣水平 (基于在任何封闭包衣之前的片剂的重量)。工艺参数: 入口温度: 35°C, 出口温度: 28°C - 30°C, 空气流量: 65cfm, 喷雾速率: 1.5g/min。将包衣片剂在 40°C 下进行盘式烘干 30 分钟。

[0297] 在具有以下介质的测定中评估反向肠溶片剂的体外溶解: (500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 + 400mL 的磷酸盐缓冲液), 仪器 -2, 50rpm:

[0298]

时间 (h)	1	3	6	12
释放的 %	15	23	54	84

[0299] 4. 用 Opadry® YS-1-19025-A 进行包衣 (封闭包衣)

[0300]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Opadry YS-1-19025-A 透明	7.5	22.50
2	纯化水	92.5	277.50
总计		100.0	300.00

[0301] 总固体含量 = 7.5%

[0302] 通过将项目 1 (Opadry® YS-1-19025-A) 添加至项目 2 (水) 来制备透明封闭包衣溶液, 并且使用箭头混合器混合 60 分钟。在以下参数下, 将封闭包衣溶液施用至如实例 13B 部分 3 中所述的所制备的反向肠溶片剂, 以达到 3wt% 封闭包水平 (基于包衣片剂的总重量)。工艺参数: 入口温度: 60°C - 65°C, 出口温度: 38°C - 48°C, 空气流量: 63cfm, 喷雾速率: 1.5g/min。

[0303] 在具有以下介质的测定中评估反向肠溶片剂的体外溶解: (500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 + 400mL 的磷酸盐缓冲液), 仪器 -2, 50rpm:

[0304]

时间 (h)	1	3	6	12
释放的 %	16	24	48	90

[0305] 实例 14- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用山嵛酸甘油酯 - 亲水性聚合物的组合作

为基质中的缓释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0306] 1. 与硅酸钙络合的苯佐那酯 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0307]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0308] 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛, 并且针对苯佐那酯含量如以上所描述的进行评估。

[0309] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0310]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
颗粒内				
1	部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	99.08
2	乳糖一水合物, NF (Flow Lac® 100)	13.3	119.8	47.92
3	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	15.0	135.0	54.00
4	山嵛酸甘油酯 (Compritol® 888 ATO)	10.0	90.0	36.00
颗粒外				
5	羟丙甲纤维素 E5 LV®	5.0	45.0	18.00
6	硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	5.6	50.0	20.00
7	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	7.2	65.0	26.00
8	乳糖一水合物, NF (Flow Lac® 100)	5.6	50.0	20.00
9	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.3	75.0	30.00
10	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.0	9.0	3.60
11	硬脂酸镁 (Hyqual®)	1.5	13.5	5.40
总计		100.0	900.0	360.00

[0311] 批量大小 :100 片

[0312] 使用之前表中的成分和量, 将项目 1、2、3&4 在高剪切制粒机中混合 10 分钟 (叶轮 :250rpm, 斩波器 :3200rpm)。打开夹套式加热器, 并且允许将混合体混合至温度达到 80°C。将混合体在 80°C 下混合 10 分钟。将混合体在不锈钢托盘中展开并且冷却 2 小时。将混合体通过 710 微米的筛。将项目 5、6、7、8 通过 710 微米的筛, 并且与以上混合体混合 10 分钟。将项目 9 通过 600 微米的筛, 并且与以上混合体混合 5 分钟。将项目 10 通过 600 微

米的筛并且其中的 50% 与以上混合体混合 3 分钟。将混合体通过碾压机（轧制速度 1rpm；压力：500psi；螺杆转速 12rpm）。将带状物通过菲兹研磨（Fitz Mill）进行研磨（速度：2300rpm，刀向前，0050 筛）。将剩余 50% 的项目 10 添加至以上混合体并且混合 3 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩：0.3600" x 0.7480"（普莱恩）；硬度：7Kp。

[0313] 3. 用 *Eudragit*® EPO Ready Mix 进行包衣（反向肠溶包衣）

[0314]

成分	% w/w	质量/批 (g)
Eudragit® EPO Ready Mix*	15.0	45.00
纯化水	85.0	255.00
总计	100.0	300.00

[0315] *EUDRAGIT EPO Ready Mix® 是基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物。Eudragit EPO ready Mix 由碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、月桂基硫酸钠、硬脂酸和滑石粉组成。

[0316] 总固体含量 = 15%

[0317] 使用高剪切混合器，将前述表中所示的反向肠溶包衣在水中以 2300rpm 混合 30 分钟。将悬浮液通过 500 微米的筛并且使用磁力搅拌器连续搅拌。将所制备的片剂用以下工艺参数进行包衣，并且在 10% 的固体含量水平进行抽样。工艺参数如下：入口温度：35℃，出口温度：28℃ -30℃，空气流量：65cfm，喷雾速率：1.5g/min。将包衣片剂在 40℃ 下进行盘式烘干 30 分钟。

[0318] 4. 用 *Opadry*® YS-1-19025-A 封闭包衣进行包衣

[0319]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Opadry® YS-1-19025-A 透明封闭包衣（羟丙甲纤维素）	7.5	22.50
2	纯化水	92.5	277.50
总计		100.0	300.00

[0320] 总固体含量 = 7.5%

[0321] 通过将项目 1 添加至项目 2 来制备 Opadry YS-1-19025-A 透明溶液，并且使用箭头混合器混合 60 分钟。用以下参数在反向肠溶包衣片剂上进行包衣，并且在 3% 的固体含量水平进行抽样。

[0322] 工艺参数如下：入口温度：60℃ -65℃，出口温度：38℃ -48℃，空气流量：63cfm，喷雾速率：1.5g/min。

[0323] 5. 体外溶解（500mL 的 0.1N HCl 持续 1 小时 +400mL 的磷酸缓冲液）：

[0324] 根据实例 7 中所描述的测定参数评估体外溶解。

[0325]

时间 (h)	0.5	1	3	6	12
--------	-----	---	---	---	----

释放的%	11	20	46	89	99
------	----	----	----	----	----

[0326] 实例 15- 使用硅酸钙作为吸附剂并且使用羟丙甲纤维素和羟丙纤维素的组合作为基质中的缓释剂的苯佐那酯 ER 片剂 150mg

[0327] 这一实例展示了将苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质与羟丙甲纤维素和羟丙纤维素 (HPC) 进行混合。说明的 HPC 的特征为: 粘度为 300-600mPa·S, 分子量为 80kDa, 平均粒度为约 99.9 % min(U. S. 60 目)、90 % min(U. S. 80 目)、和 80 % (100 目)。羟丙甲纤维素具有 2663-4970mPas 的粘度, 并且在前述实例中进行了详细描述。

[0328] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0329]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0330] 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮: 250rpm 和斩波器: 3200rpm)。向其中以低速 (叶轮: 250rpm 和斩波器: 3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将所形成的细粒通过 425 微米的筛。

[0331] 2. 苯佐那酯 ER 片剂

[0332]

Sr #	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (gms)
1	来自部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	24.77
2	HPMC K4M (Methocel® K4M)	5.0	45.0	4.50
3	羟丙基纤维素 (HPC EXF®)	5.0	45.0	4.50
4	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	12.0	108.0	10.80
5	无水乳糖 (Supertab® 22AN)	40.5	364.3	36.43
6	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.0	72.0	7.20
7	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.0	9.0	0.90
8	硬脂酸镁 (Hyqual®)	1.0	9.0	0.90
总计		100.0	900.0	90.00

[0333] 批量大小: 100 片

[0334] 为了制备片剂, 使用直接在前述段落 1 中制备的吸附质, 将项目 1、2、3、4、5 和 6 通过 500 微米的筛, 并且用手在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 7 通过 500 微米的筛并且与以上混合体混合 2 分钟。将项目 8 通过 600 微米并且与以上混合体混合 2 分钟。将该混合体

用以下工具进行压缩 :0.3310"x0.7210" (普莱恩) ;硬度 :11Kp。

[0335] 其后可以将产生的片剂用反向肠溶包衣和可任选的封闭包衣进行包衣。

[0336] 实例 17- 使用硅酸钙作为苯佐那酯的吸附剂并且使用羟丙基纤维素作为基质中的缓释剂的苯佐那酯 / 氯苯那敏 ER 片剂 150mg/4mg

[0337] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂 (BEN- 硅酸钙吸附质)

[0338]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0339] 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm)。向其中以低速 (叶轮 :250rpm 和斩波器 :3200rpm) 在大约 7g/ 分的速率添加苯佐那酯。将苯佐那酯 - 硅酸钙吸附质细粒通过 425 微米的筛。

[0340] 2. 苯佐那酯 / 氯苯那敏 ER 片剂

[0341]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	根据部分 1 的 BEN-硅酸钙吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	24.77
2	马来酸氯苯那敏	0.45	4.00	0.40
3	羟丙基纤维素 LXF (Klucel® LXF)	20.0	180.0	18.00
4	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	10.0	90.0	9.00
5	无水乳糖 (Supertab® 22AN)	32.5	292.3	29.23
6	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.0	72.0	7.20
7	Aerosil® 200	1.0	9.0	0.90
8	硬脂酸镁	1.0	9.0	0.90
总计		100.0	900.0	90.00

[0342] 批量大小 :100 片

[0343] 将项目 1、2、3、4、5&6 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 7 通过 600 微米的筛,然后添加至以上混合了 2 分钟的混合体。将项目 8 (600 微米的筛) 添加至以上混合体并且混合 2 分钟。将该混合体用以下工具进行压缩 :0.3310"x 0.7210" (普莱恩) 硬度 :11Kp。

[0344] 3. 用 Eudragit® EP0 Ready Mix 进行包衣 (反向肠溶包衣)

[0345]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Eudragit® EPO Ready Mix*	15.0	45.00
2	纯化水	85.0	255.00
总计		100.0	300.00

[0346] 在包衣溶液中的总固体含量 = 15%

[0347] 使用高剪切混合器,将反向肠溶包衣混合物(项目1)在水(项目2)中以2300rpm混合30分钟。将悬浮液通过500微米的筛并且使用磁力搅拌器连续搅拌。将部分2所制备的片剂用以下工艺参数进行包衣,并且基于反向肠溶片剂的重量(在任何封闭包衣以前),包衣至10wt%的反向肠溶包衣。工艺参数:入口温度:35℃,出口温度:28℃-30℃,空气流量:65cfm,喷雾速率:1.5g/min。将反向肠溶片剂在40℃下盘式烘干30分钟。

[0348] 4. 用Opadry® YS-1-19025-A进行包衣(封闭包衣)

[0349]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Opadry ® YS-1-19025-A 透明	7.5	22.50
2	纯化水	92.5	277.50
总计		100.0	300.00

[0350] 悬液液中的总固体含量 = 7.5%

[0351] 通过将Opadry® YS-1-19025-A(项目1)合并到水(项目2)中来制备封闭包衣的透明溶液,并且使用箭头混合器混合60分钟。

[0352] 在以下参数下,将这种溶液施用至反向肠溶片剂,并且按片剂总重量的3% w/w的封闭包衣进行抽样。工艺参数:入口温度:60℃-65℃,出口温度:38℃-48℃,空气流量:63cfm,喷雾速率:1.5g/min

[0353] 实例18-使用硅酸钙作为苯佐那酯的吸附剂并且使用羟丙基纤维素作为基质中的缓释剂的具有IR氯苯那敏组分的苯佐那酯/氯苯那敏ER片剂150mg/4mg

[0354] 1. 具有硅酸钙的苯佐那酯吸附剂(BEN-硅酸钙吸附质)

[0355]

成分	% w/w	质量 (g)
苯佐那酯	61.5	320.0
硅酸钙 (ZeoPharm® 600)	38.5	200.0
总计	100.0	520.0

[0356] 将硅酸钙在高剪切制粒机中以低速进行混合(叶轮:250rpm和斩波器:3200rpm)。向其中以低速(叶轮:250rpm和斩波器:3200rpm)在大约7g/分的速率添加苯佐那酯。将所形成的苯佐那酯-硅酸钙吸附质细粒通过425微米的筛。

[0357] 2. 氯苯那敏IR层混合体

[0358]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	马来酸氯苯那敏	1.00	2.00	0.90
2	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	10.0	20.0	9.00
3	无水乳糖 (Supertab® 22AN)	87.0	174.0	78.30
4	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	1.0	2.0	0.90

[0359]

5	硬脂酸镁 (Hyqual®)	1.0	2.0	0.90
总计		100.0	200.0	90.00

[0360] 将项目 1、2&3 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 4 通过 600 微米的筛,添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。将项目 5 (600 微米的筛) 添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。

[0361] 3. 苯佐那酯 / 氯苯那敏 ER 层混合体

[0362]

编号	成分	% w/w	质量/片剂 (mg)	质量/批 (g)
1	BEN- 硅酸钙 吸附质 (测定 60.66%)	27.5	247.7	24.77
2	马来酸氯苯那敏	0.22	2.00	0.20
3	羟丙基纤维素 LXF (Klucel® LXF)	20.0	180.0	18.00
4	微晶纤维素 (Ceolus® 711)	10.0	90.0	9.00
5	无水乳糖 (Supertab®22AN)	32.5	292.3	29.23
6	共聚维酮 (Kollidon® VA 64)	8.0	72.0	7.20
7	Aerosil® 200	1.0	9.0	0.90
8	硬脂酸镁	1.0	9.0	0.90
总计		100.0	900.0	90.00

[0363] 批量大小 :100 片

[0364] 将项目 1、2、3、4、5&6 通过 710 微米的筛,并且在塑料袋中混合 10 分钟。将项目 7 通过 600 微米的筛,添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。将项目 8 (600 微米的筛) 添加至以上混合体中并且混合 2 分钟。

[0365] 4. 压缩苯佐那酯 / 氯苯那敏双层片

[0366] 使用适合的双层压片机,将两种混合体压缩为双层片的规格。首先压缩持续释放层。工具 :0.3310"x 0.7210" (普莱恩) 硬度 :11Kp。持续释放层 900mg。速释层 :200mg。

[0367] 5. 用 Eudragit® EP0 Ready Mix 进行包衣 (反向肠溶包衣)

[0368]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	Eudragit® EPO Ready Mix*	15.0	45.00
2	纯化水	85.0	255.00
总计		100.0	300.00

[0369] 总固体含量 = 15%

[0370] 使用高剪切混合器,将项目 1 在水中以 2300rpm 混合 30 分钟。

[0371] 将悬浮液通过 500 微米的筛并且使用磁力搅拌器连续搅拌。在以下工艺参数下,将片剂进行包衣,以达到基于包衣片剂(在任何封闭包衣之前)的重量的在片剂上的 10wt% 的反向肠溶包衣。工艺参数:入口温度:35℃,出口温度:28℃ -30℃,空气流量:65cfm,喷雾速率:1.5g/min。将包衣片剂在 40℃ 下盘式烘干 30 分钟。

[0372] 6. 用 *Opadry*® YS-1-19025-A 进行包衣(封闭包衣)

[0373]

编号	成分	% w/w	质量/批 (g)
1	<i>Opadry</i> ® YS-1-19025-A 透明	7.5	22.50
2	纯化水	92.5	277.50
总计		100.0	300.00

[0374] 总固体含量 = 7.5%

[0375] 通过将项目 1 添加至项目 2 来制备封闭包衣的透明溶液,并且使用箭头混合器混合 60 分钟。在以下参数下,将反向肠溶片剂进行包衣,至到达 3wt% 的封闭包衣。工艺参数:入口温度:60℃ -65℃,出口温度:38℃ -48℃,空气流量:63cfm,喷雾速率:1.5g/min。

[0376] 在本说明书中列出的所有专利、专利申请、以及其他公开物通过引用结合在此。通过引用结合在此的还有于 2013 年 3 月 13 日提交的美国临时专利申请号 61/780,689,和于 2013 年 8 月 30 日提交的美国临时专利申请号 61/872,019,要求保护了以上的优先权的权益。同时参见特别优选的实施例对本发明进行了描述,应当理解为在不偏离本发明的精神的情况下,可以进行修改。此类修饰旨在落入所附权利要求书的范围内。

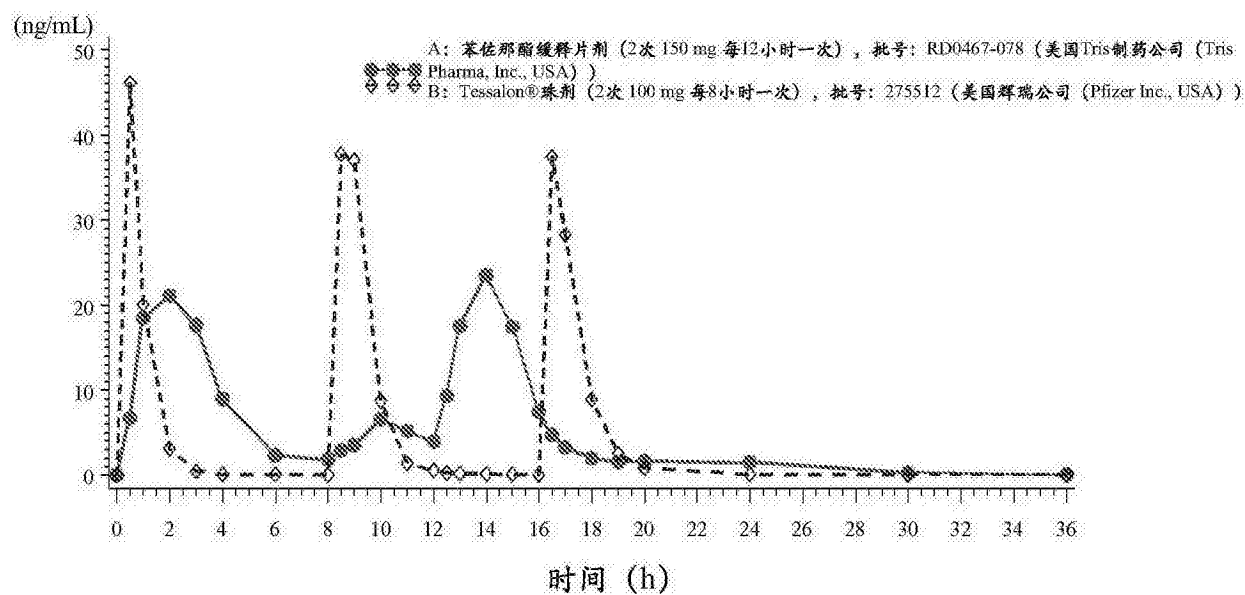


图 1A

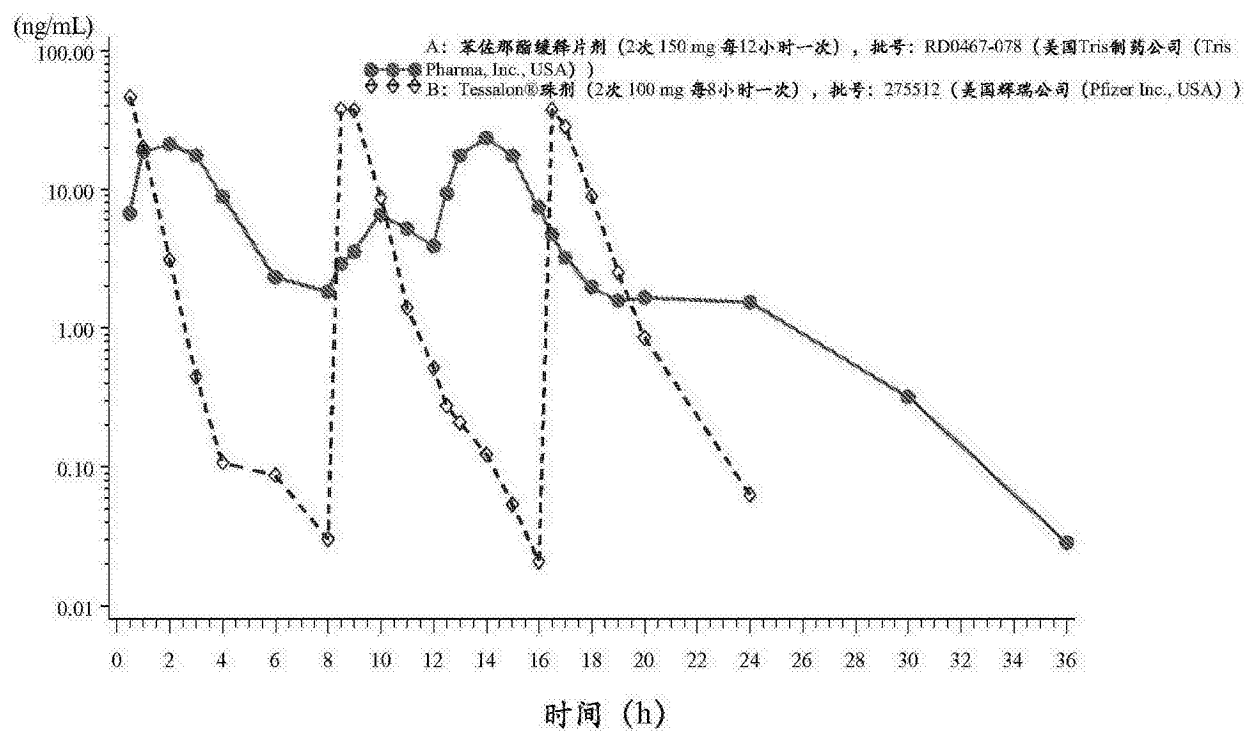


图 1B