

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/403

A61K 9/14 A61P 9/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01807427.8

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1189171C

[22] 申请日 2001.3.28 [21] 申请号 01807427.8

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 3 [33] EP [31] 00107093.7

[86] 国际申请 PCT/EP2001/003502 2001.3.28

[87] 国际公布 WO2001/074357 英 2001.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.26

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R-D·格贝尔 A·维尔

W·普雷斯 G·诺伊格鲍尔

审查员 张珍丽

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 卡维地洛的亲水分子分散液

[57] 摘要

本发明涉及药学上可接受的组合物，其包含作为一种浓度在 5% (重量/重量) 以上的分子分散体分布的卡维地洛或其药学上可接受的盐，以及涉及包含这些组合物的给药剂型和它们用于治疗 and/或预防疾病如高血压、心机能不全或心绞痛的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药学上可接受的组合物，包含作为一种浓度在5%重量/重量以上的在一种或多种不具有表面活性的佐剂或一种或多种非离子表面活性剂中作为分子分散体分布的卡维地洛或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的组合物，所述组合物为固体或半固体溶液。

3. 根据权利要求1的组合物，其中聚乙二醇作为不具有表面活性的佐剂存在。

4. 根据权利要求3的组合物，其中所述聚乙二醇的分子量为1,000-20,000。

5. 根据权利要求4的组合物，其中所述聚乙二醇的分子量为4,000-10,000。

6. 根据权利要求1的组合物，其中一种糖替代物作为不具有表面活性的佐剂存在。

7. 根据权利要求6的组合物，其中益寿糖作为糖替代物存在。

8. 根据权利要求1的组合物，其中聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物作为非离子表面活性剂。

9. 根据权利要求7或8的组合物，其中不具有表面活性的佐剂与非离子表面活性剂的比率为1000:1至1:1。

10. 根据权利要求9的组合物，其中不具有表面活性的佐剂与非离子表面活性剂的比率为100:1至10:1。

11. 根据权利要求1的组合物，其中所述卡维地洛的浓度为5%重量/重量-60%重量/重量。

12. 根据权利要求11的组合物，其中所述卡维地洛的浓度为10%重量/重量-40%重量/重量。

13. 根据权利要求1的组合物，其中存在高度分散的二氧化硅。

14. 根据权利要求13的组合物，其包含10-20%重量/重量的卡维地洛、65-85%重量/重量的聚乙二醇、1-10%重量/重量的聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和0.1-10%重量/重量的高度分散的二氧化硅。

15. 一种包含权利要求 1-14 之任一项的组合物的药学上可接受的给药剂型。

16. 根据权利要求 15 的药学上可接受的给药剂型, 所述给药剂型具有改良的活性物质释放, 其中 95% 的活性物质在 2-24 小时内释放。

17. 根据权利要求 15 或权利要求 16 的药学上可接受的给药剂型, 所述给药剂型是固体给药剂型。

18. 根据权利要求 15 或权利要求 16 的药学上可接受的给药剂型, 所述给药剂型是口服给药剂型。

19. 一种用于生产权利要求 1-14 之任一项的组合物的方法, 所述方法包括将卡维地洛与不具有表面活性的佐剂和/或非离子表面活性剂混合。

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中通过喷雾固化将所得的熔化物固化。

21. 根据权利要求 1-14 之任一项的组合物用于生产治疗或预防疾病的药物的用途。

22. 根据权利要求 21 的用途, 其中所述疾病是高血压、心机能不足或心绞痛。

卡维地洛的亲水分子分散液

本发明涉及卡维地洛和/或其药学上可接受的盐的浓缩的固体或半固体、亲水分子分散液，包含这些溶液的给药剂型和它们用于治疗或预防疾病的用途。

卡维地洛是一种含血管舒张组分的非选择性 β -阻断剂，它通过拮抗 α -肾上腺素受体而起作用。而且，卡维地洛还具有抗氧化性能。卡维地洛(1-(4-咔唑基氧基)-3-[2-(2-甲氧基苯氧基)乙基-氨基]-2-丙醇)是欧洲专利 0 004 920 的对象，且可以根据其所述的方法制备。

在制药技术中，固体分子的分散液是固体分散体的一个小组。“固体或半固体分散体”在药学文献中理解为一种或多种固体如卡维地洛和/或其药学上可接受的盐在惰性、固体或半固体状的载体中的细小分散分布。活性物质可以分子分散的形式存在，即单分子分布成为一种固体真溶液或在玻璃状非晶相中的细小结晶分散形式。但是，共晶混合物，即特定混合比的极细分布的活性物质和佐剂的结晶结构也在此常规术语的范围内。其中，过渡形式是可能的。这种分散材料的尺寸始于原子或分子，并由它们扩大到若干毫米度量的颗粒。因此，平均颗粒直径用作一种对分散体系进行分类的适宜的度量。一般来说，区分为分子分散($<1.0\ \mu\text{m}$ ，固体或半固体溶液)、胶体分散($1-100\ \mu\text{m}$)和粗分散($<0.5\ \mu\text{m}$)体系。因此，必须考虑到这些分类界限在一定程度上是任意建立的，因为各种体系之间的过渡没有被清楚地定义。真固体溶液在其严格的物理学含义上是指通过将混合结晶形式的组分进行普通结晶而得到的仅有的单相体系。各种可能形式的状态的组合经常导致固体分散体的产生。可以通过 X-射线衍射光谱或差热分析来确定最为明显的主要特征。

卡维地洛的“药学上可接受的盐”包括碱金属盐如 Na 或 K 盐，碱土金属盐如 Ca 或 Mg 盐，以及与诸如以下有机酸或无机酸的盐：盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石

酸、甲磺酸或甲苯磺酸，它们对活生物体无毒。

当 pH 值在药学相关的 1-8 范围内时，卡维地洛在含水介质中的溶解度为大约 1mg-100mg/100ml(取决于 pH 值)。已发现此 pH 值是有问题的，尤其是在高度浓缩的肠胃外配方如注射液或其它用于生产小体积的眼或口服药剂型的配方的配制中。

在快速释放的卡维地洛配方如商用配方的经口给药的情况下，达到至多 80% 的吸收度，其中相当一部分再吸收的卡维地洛被非常快速地代谢。

关于卡维地洛的胃肠道再吸收的研究，已确定卡维地洛的再吸收在通过胃肠道如在回肠和结肠期间变弱，仅占胃再吸收的一部分。发现这种情况是非常不利的，特别是在应当在数小时内发生释放的缓释剂型的研制过程中。据推测较弱的再吸收全部或至少部分归因于卡维地洛的溶解度随 pH 值的升高而下降。在强酸区(大约 pH1-2)也可获得非常低的溶解度。

为了改善再吸收度，特别是在较低的肠区的再吸收度，已分别进行关于佐剂和适于增加卡维地洛的溶解度和/或溶解速度的配方的研究。

因此，本发明的基本目的是使用制药技术中可获得的试剂改善卡维地洛的再吸收，特别是在经口给药情况下，具体在较低的肠区的再吸收。

从以下的事实出发：一方面卡维地洛的 pH 依赖性溶解度和另一方面卡维地洛的溶解速度代表至少一个卡维地洛再吸收的限制因素，施用溶解形式的卡维地洛应该能够改善再吸收。但是因为如上所述，在药学相关范围内的含水介质中卡维地洛的溶解度非常低，所以由于实际的原因排除使用水溶液形式的最终药物。

已具体尝试提供浓缩的固体经口配方，其中，活性物质作为一种分子分散体分布，并因此而可以被更快速地再吸收。

这种难溶性药物的“固体”分子分散液的一些实例，所谓的“固体溶液”根据文献是已知的。因此，可以通过从有机溶剂生产皮质类固醇和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的共沉淀物而短暂地产生澄清的过饱和溶液。

研究已确定卡维地洛可以溶于处在有机溶剂如二氯甲烷中的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素(HPMC)的溶液。在除去溶剂之后，由此分别获得在 PVP 或 HPMC 中的固体溶液。未交联的并具有 8000-630000、

优选 25000 分子量的聚乙烯吡咯烷酮可以用于配方中。

但是，对于工业化应用，优选在避开使用有机溶剂的情况下制得的药学上可接受的配方。

作为对上述共沉淀物的一种可替代的选择，还考虑所谓“固化的熔化物”形式的固体溶液。但是作为考虑这些熔化物的基础的一些佐剂的实验表明，如果将卡维地洛“埋入”这些佐剂，则也得不到非结晶形态，即在此溶液固化之后得不到作为分子分散体的分布；因而全部或部分得到的非结晶形态仅可保持短时间，或者熔化物的足够快速的固化不再占主导地位。

令人惊奇的是，现已发现卡维地洛可以在特定的条件下溶于某些选择的佐剂中，且其中的活性物质即使在室温下也保持分子分布。由此，获得固体或蜡状配方（所谓的固体溶液），其中卡维地洛以分子分散形式，即非晶形式存在。

关于这些佐剂的实例，可以列举具体的不具有表面活性的佐剂，如聚乙二醇(PEG)或糖替代物以及非离子表面活性剂，例如聚氧乙烯硬脂酸酯如 Myrj[®]52，或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物如 Pluronic[®] F 68。

上述聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物中的亲水聚氧乙烯基的含量优选为 70%-90%。在一个特别优选的实施方案中，亲水聚氧乙烯基与亲水聚氧丙烯基的比率为大约 80:20，平均分子量优选为大约 8750。

上述的聚氧乙烯硬脂酸酯优选具有亲水亲油平衡(HLB)值为 10-20，优选 14-20，特别是 16-18。

在糖替代物，尤其是益寿糖(isomalt)（氢化的异麦芽酮糖醇）系列中，发现 Palatinit[®]特别合适。Palatinit[®]是一种氢化的异麦芽酮糖醇，它由大约等份的 1-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨醇和 1-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇二水合物组成。

而且，关于本发明，发现分子量为 1,000-20,000，优选 4,000-10,000，尤其是 6,000-8,000 的聚乙二醇特别合适。

在本发明的一个优选的实施方案中，将卡维地洛溶于非离子表面活性剂，优选 Pluronic[®]68，或者溶于不具有表面活性的佐剂，优选聚乙二醇 6,000。

因此, 可以将卡维地洛溶于在约 70℃ 下熔化的聚乙二醇 6,000。以这种方式获得高度浓缩的卡维地洛溶液(最大 500mg/ml), 其中的卡维地洛作为一种分子分散体分布在溶液中。而且, 可以将其它添加剂, 例如纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素混合以控制活性物质的释放。而且, 本发明的组合物可以包含高度分散的二氧化硅作为抗结块剂。

可以用上述的佐剂生产其中卡维地洛作为分子分散体分布的浓缩的药学上可接受的固体溶液。

因此, 本发明涉及药学上可接受的组合物, 所述组合物包含作为一种浓度在 5%(重量/重量)以上的分子分散体分布的卡维地洛或其药学上可接受的盐。

作为一种分子分散体分布, 应理解为活性物质单分子分布在适宜的载体中。

在优选的实施方案变型中, 本发明组合物中的卡维地洛含量为 5%(重量/重量)-60%(重量/重量), 优选 5%(重量/重量)-50%(重量/重量), 特别是 10%(重量/重量)-40%(重量/重量), 其中的重量%具体与组合物(活性物质和佐剂)的总重量有关。

包含本发明这些固体溶液的卡维地洛配方具有较好的活性物质再吸收度, 并因此与含有结晶卡维地洛的配方相比改善了生物利用度, 因为活性物质的溶解形式比结晶状态更快速地被再吸收。

可以通过例如 X-射线衍射法和/或差示扫描量热法(DSC)分别检测和控制卡维地洛作为一种在基质中的分子分散体, 即所谓的非结晶形态(与通常的结晶形态相比)的分布。

特别优选室温下为固体的溶液。在一个优选的实施方案中, 本发明的佐剂的熔点小于 120℃, 特别是熔点为 30-80℃。

上述的佐剂可以单独或与两种或更多种佐剂组合使用。特别优选不具有表面活性的佐剂(优选聚乙二醇)与非离子表面活性剂(优选聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物如 Pluronic® F68)的组合。使用这些佐剂混合物, 一方面可以生产稳定的卡维地洛固体溶液, 另一方面表面活性物质的加入可以加快活性物质从固体溶液中释放。

发现含有佐剂聚乙二醇（优选聚乙二醇 6,000）以及 0.1%-50%、优选 0.1%-10%的聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物如 Pluronic[®] F68 的卡维地洛的固体溶液特别合适。

在本发明的一个具体的实施方案中，上述不具有表面活性的佐剂如聚乙二醇 6,000 与表面活性佐剂如 Pluronic[®] F68 的比率为 1000:1 至 1:1，优选 100:1 至 10:1。

本发明的卡维地洛的固体溶液和由其生产的药物还可以包含其它添加剂，如粘合剂、增塑剂、稀释剂、载体物质、润滑剂、抗静电剂、抗氧剂、吸附剂、分离剂、分散剂、糖衣喷漆(drageeing lacquer)、消泡剂、成膜剂、乳化剂、膨胀剂和填充剂。

上述的添加剂可以是有机或无机物质，如水、糖、盐、酸、碱、醇、有机聚合物等等。优选的添加剂为乳糖、蔗糖、 α -乳糖-水合物的聚合物(tablettose)、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、各种纤维素和取代的纤维素如甲基羟丙基纤维素、聚合纤维素化合物、高度分散的二氧化硅、玉米淀粉、滑石、各种聚合聚乙烯吡咯烷酮化合物以及聚乙烯醇及其衍生物。先决条件是在生产中所用的所有添加剂是无毒的，且有利地不改变活性物质的生物利用度。

在优选的实施方案中，本发明的组合物包含卡维地洛、聚乙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物以及高度分散的二氧化硅。在特别优选的实施方案中，本发明的组合物包含 10-20%(重量/重量)卡维地洛、65-85%(重量/重量)聚乙二醇、1-10%(重量/重量)聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和 0.1-10%(重量/重量)高度分散的二氧化硅，其中的百分比涉及四种指定物质的总重量，而不管组合物中是否存在附加的佐剂。

当使上述佐剂中的卡维地洛的熔化物在室温下固化时，此熔化物中存在的任何结晶组分可以导致加快从无定形卡维地洛中结晶。

令人惊奇的是，现在已发现佐剂和溶解的活性物质的熔化物尽可能快地固化（优选通过喷雾固化）得到特别稳定的固体溶液。总之，卡维地洛分散体的分子分散状态的迅速“冻结”似乎特别有助于保持非结晶形态。这种情况也适用于在已用喷雾干燥法生产固体溶液时，由还包括除卡维地洛以外的纤维素衍生物、特别是羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维作为“固

体溶液”的基质的溶液生产固体溶液。

在喷雾干燥的情况下，在宽大的圆柱形容器上端通过一种喷雾器设备将欲干燥的材料作为溶液或悬浮液喷雾，得到一种滴雾。将所得的滴雾与热空气(优选 $>100^{\circ}\text{C}$)或被导入喷雾区附近的干燥器的惰性气体混合。所得的溶剂蒸汽被干燥空气吸收并被送走，通过分离器从此容器中移出分离的粉末。

在喷雾固化的情况下，在宽大的圆柱形容器上端通过一种可加热的喷雾器设备将欲固化的材料作为熔化物喷雾，得到一种滴雾。将所得的滴雾与冷却的空气(优选 $<25^{\circ}\text{C}$)混合，然后将其导入喷雾区附近的干燥器。释放出的固化热由空气吸收并被送走，通过分离器从此容器中移出分离的固化粉末。关于喷雾器的设置，要将(可加热的)旋转压力喷嘴、气动喷嘴(二元/四元喷嘴)或离心喷雾器考虑在内。

卡维地洛的固体溶液可以有利地进行多种形式的药用。因此，这种作为分子分散体分布的埋入的卡维地洛可以被进一步加工成快速释放的给药剂型，如具有改善的再吸收度的片剂、薄膜片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂等。这与已采用结晶卡维地洛生产的常规的快速释放经口药物相比，使某些情况下的剂量减小。

卡维地洛固体溶液还可以特别有利地用于生产具有改良的释放特征的药物。改良的释放特征，应理解为例如在大于2小时、优选2-24小时以后释放95%，或者是其释放按时延迟的pH依赖性释放。为此目的，可以将所述的卡维地洛固体溶液加工成具有改良释放的常规口服药物，或与具有改良释放的常规口服药物一起加工。

具有改良释放特征的药物实例为抗胃液的薄膜片剂或缓释制剂，如水胶体基质或其中的活性物质通过腐蚀或扩散过程而释放的类似药物。可以通过加入进一步的佐剂或薄膜包衣，或者通过加入常规药学释放体系，将本发明的配方加工成具有改良的活性物质释放的配方。因此，可以将本发明的配方加到例如水胶体基质体系，特别是基于纤维素衍生物如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或聚丙烯酸酯衍生物如Eudragit RL的那些。上述的基质可以另外或任选地包含依赖pH而膨胀的水胶体基质形成剂，例如藻酸钠或羧甲基纤维素钠。通过加入这种佐剂，可以实现

单独确定的目标释放。因此，与结晶的活性物质相比，本发明的固体溶液导致明显的再吸收改善。

因此，可以将本发明的卡维地洛的喷雾固化的固体溶液，优选含 Pluronic® F 68、聚乙二醇 6000、高度分散的二氧化硅和卡维地洛的那些(优选根据实施例 4)加工成片剂，加工方法例如为直接压片法、制粒法或与如下控制释放的亲水基质形成剂共同压制：平均粘度为大约 100 mPa.s 的羟丙基甲基纤维素 2208(Methocel® K100 LV-Premium)和平均粘度为大约 4000mPa.s 的羟丙基甲基纤维素 2208(Methocel® K4M-Premium)，以及与润滑剂或抗结块剂如硬脂酸镁和微晶纤维素(Avicel® PH102)共同压制。此外，可以用常规的喷漆如 Opadryl® II White Y-30-18037 和 Opadryl® Clear YS-1-7006 将片剂包衣。

本发明的药物配方适于生产常规的给药剂型，优选口服给药剂型，以用于治疗 and/或预防心脏和循环疾病，如高血压、心机能不足和心绞痛。

本发明药物配方的给药剂型取决于患者的年龄、患者的需求和给药途径。一般考虑大约 1 mg -50 mg 卡维地洛/天的剂量。为此，使用卡维地洛活性物质含量大约为 1mg-50mg 的配方。

本发明还涉及一种生产卡维地洛的浓缩的固体或半固体分子分散液的方法，包括卡维地洛和亲水佐剂如聚乙二醇、和/或表面活性物质如 Pluronic® F 68 的掺混物。在优选的实施方案中，所得的配方然后进行喷雾固化。

而且，本发明涉及一种用于治疗疾病如高血压、心机能不足或心绞痛的方法，所述方法包括施用包含上述药物配方的药物。

以下的实施例意在描述本发明的优选实施方案，而不是对其进行限定。

实施例 1

卡维地洛固体溶液:

卡维地洛	50.0 g
聚乙二醇 6,000	250.0 g
总重:	300.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。

实施例 2

卡维地洛固体溶液:

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	250.0 g
总重:	300.0 g

70℃下熔化聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。

实施例 3

卡维地洛固体溶液:

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	15.0 g
聚乙二醇 6,000	235.0 g
总重:	300.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中，同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。

如果需要，可以通过进一步加入佐剂改善固体溶液的技术加工性能如流动性，参见实施例 4。

实施例 4

卡维地洛固体溶液:

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	15.0 g
聚乙二醇 6,000	232.0 g
高度分散的二氧化硅	3.0 g
总重:	300.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中，同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。用高度分散的二氧化硅处理卡维地洛固体溶液并均匀混合。

而且，更高含量的表面活性佐剂提供稳定的非结晶埋入。

实施例 5

卡维地洛固体溶液：

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	125.0 g
聚乙二醇 6,000	125.0 g
总重：	300.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中，同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。

实施例 6

卡维地洛固体溶液：

卡维地洛	50.0 g
益寿糖	450.0 g
总重：	500.0 g

将益寿糖在其熔点以上熔化。然后，将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。

实施例 7

快速释放卡维地洛片剂使用固体溶液：

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	15.0 g
聚乙二醇 6,000	232.0 g

高度分散的二氧化硅	3.0 g
α -乳糖-水合物的聚合物	146.0 g
羧甲基淀粉钠	15.0 g
高度分散的二氧化硅	4.0 g
硬脂酸镁	10.0 g
总重:	475.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中，同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者，如果固化迅速发生的话，可以通过其它方法将熔化物固化。随后用高度分散的二氧化硅处理卡维地洛固体溶液并均匀混合。用 α -乳糖-水合物的聚合物处理所得的混合物并混合。将由羧甲基淀粉钠、高度分散的二氧化硅和硬脂酸镁组成的外相(润滑剂、流动剂、分离剂和增量剂)加到以上混合物中并均匀混合。然后以常规方式，考虑目标活性物质的含量，将所得的混合物压成药剂或填充至胶囊。

实施例 8

卡维地洛缓释片:

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	15.0 g
聚乙二醇 6,000	232.0 g
高度分散的二氧化硅	3.0 g
α -乳糖-水合物的聚合物	146.0 g
羟丙基甲基纤维素 2208	240.0 g
高度分散的二氧化硅	4.0 g
硬脂酸镁	10.0 g
总重:	700.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中，同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。

或者, 如果固化迅速发生的话, 可以通过其它方法将熔化物固化。随后用高度分散的二氧化硅处理卡维地洛固体溶液并均匀混合。用 α -乳糖-水合物的聚合物处理所得的混合物并混合。将由羟丙基甲基纤维素 2208、高度分散的二氧化硅和硬脂酸镁组成的外相(润滑剂、流动剂、分离剂和增量剂)加到以上混合物中并均匀混合。然后以常规方式, 考虑目标活性物质的含量, 将所得的混合物压成药剂或填充至胶囊。

实施例 9

卡维地洛缓释片:

卡维地洛	50.0 g
聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物	15.0 g
聚乙二醇 6,000	232.0 g
高度分散的二氧化硅	3.0 g
α -乳糖-水合物的聚合物	96.0 g
羟丙基甲基纤维素 2208	240.0 g
藻酸钠	50.0 g
高度分散的二氧化硅	4.0 g
硬脂酸镁	10.0 g
总重:	700.0 g

70℃下熔化聚乙二醇 6,000。然后将聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物搅拌加到上述熔化物中, 同样地熔化并将熔化物均化。将卡维地洛搅拌加到所得的熔化物中并均匀地溶解。然后将熔化物喷雾固化成卡维地洛固体溶液。或者, 如果固化迅速发生的话, 可以通过其它方法将熔化物固化。随后用高度分散的二氧化硅处理卡维地洛固体溶液并均匀混合。用 α -乳糖-水合物的聚合物处理所得的混合物并混合。将由藻酸钠、高度分散的二氧化硅和硬脂酸镁组成的外相(润滑剂、流动剂、分离剂和增量剂)加到以上混合物中并均匀混合。然后以常规方式, 考虑目标活性物质的含量, 将所得的混合物压成药剂或填充至胶囊。