

## [12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98806696.3

[43]公开日 2000年8月2日

[11]公开号 CN 1261793A

[22]申请日 1998.6.15 [21]申请号 98806696.3

詹姆斯·B·韦斯特

[30]优先权

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

[32]1997.7.1 [33]US [31]60/051,498

[32]1997.7.1 [33]US [31]60/051,420

[32]1997.7.1 [33]US [31]60/051,402

[32]1997.7.1 [33]US [31]60/051,414

[86]国际申请 PCT/IB98/00934 1998.6.15

[87]国际公布 WO99/01121 英 1999.1.14

[85]进入国家阶段日期 1999.12.28

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 玛丽·T·阿姆恩德

威廉·J·柯拉托洛

海勒·L·弗里德曼 拉维·M·尚克

斯科特·M·赫比格

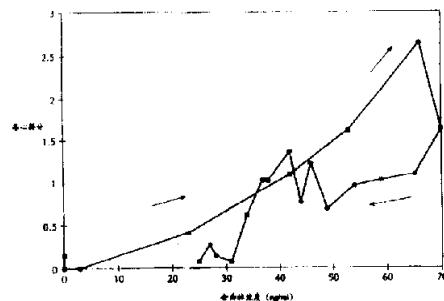
德韦恩·T·弗赖森

权利要求书 8 页 说明书 97 页 附图页数 6 页

[54]发明名称 舍曲林盐和舍曲林的缓释剂型

[57]摘要

以1mgA/小时到40mgA/小时的速率释放舍曲林的舍曲林的缓释剂型。该剂型可表现出起始延迟期，在此过程中舍曲林以低于1mgA/小时的速率释放。本发明进一步的目的在于舍曲林的乙酸盐，L-乳酸盐和天冬氨酸盐，其药用组合物以及用该盐治疗各种疾病和紊乱的方法。本发明还有一个目的是制备舍曲林乙酸盐，舍曲林L-乳酸盐和舍曲林L-天冬氨酸盐的方法。



# 权利要求书

1. 适于对哺乳动物口服给药的缓释剂型，包括舍曲林，或其药用盐和药用载体，其以不超过  $0.8 \text{ mgA/小时/kg}$  的速率将舍曲林释放到使用环境中，  
5 条件是该剂型(1)在进入该使用环境后的第一小时内将不超过含在其中的舍曲林的 70 % 释放到所说的使用环境中，以及(2)以至少  $0.02 \text{ mgA/小时/kg}$  的速率释放舍曲林。
2. 权利要求 1 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。
- 10 3. 权利要求 1 的剂型，其中该哺乳动物是人。
4. 权利要求 1 的剂型，以在缓释过程基本上保持完整的骨架片剂形式存在。
5. 权利要求 1 的剂型，以崩解骨架片剂形式存在。
- 15 6. 权利要求 1 的剂型，以部分由阻碍舍曲林释放的聚合物包衣的骨架片剂形式存在。
7. 权利要求 1 的剂型，以渗透片剂形式存在。
8. 权利要求 1 的剂型，以膜包衣的水凝胶片剂形式存在。
9. 权利要求 1 的剂型，其为多颗粒剂。
10. 权利要求 1 的剂型，以膜包衣的扩散基的胶囊剂，片剂或多颗粒剂  
20 形式存在。
11. 适于对哺乳动物给药的缓释剂型，包括舍曲林，或其药用药，以及药用载体，  
其以不超过  $40 \text{ mgA/小时}$  的速率将舍曲林释放到使用环境中，  
条件是该剂型(1)在进入该使用环境后的第一小时内将不超过含在其中  
25 的舍曲林的 70 % 释放到所说的使用环境中，以及(2)以至少  $1 \text{ mgA/小时}$  的速率释放舍曲林。
12. 权利要求 11 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。
13. 权利要求 11 的剂型，其中该哺乳动物是人。
- 30 14. 权利要求 11 的剂型，以在缓释过程基本上保持完整的骨架片剂形式存在。

15. 权利要求 11 的剂型，以崩解骨架片剂形式存在。
16. 权利要求 11 的剂型，以部分由阻碍舍曲林释放的聚合物包衣的骨架片剂形式存在。
17. 权利要求 11 的剂型，以渗透片剂形式存在。
- 5 18. 权利要求 11 的剂型，以膜包衣的水凝胶片剂形式存在。
19. 权利要求 11 的剂型，其为多颗粒剂。
20. 权利要求 11 的剂型，以膜包衣的扩散基的胶囊剂，片剂或多颗粒剂形式存在。
21. 适于对哺乳动物口服给药的缓释剂型，包括舍曲林或其药用盐和药  
10 用载体，当在含有 900ml 在 NaCl 中为 0.075M， pH4.0 的乙酸盐缓冲液的 USP-2 仪中于 37 °C 下如下测定溶出度时，该剂型在体外以低于 40mgA/小时的速率释放舍曲林，  
(1) 若所说剂型是缓释片剂或非崩解的缓释胶囊时，该 USP-2 仪装有以 50rpm 搅拌的搅棒；或者  
15 (2) 若所说剂型是多颗粒时，该 USP-2 仪配有以 100rpm 搅拌的搅棒；  
条件是该剂型(a)在测试开始后的第一个小时内释放不超过 70 % 的所含舍曲林和(b)以至少 1mgA/小时的速率释放舍曲林。
22. 权利要求 21 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐。
- 20 23. 权利要求 21 的剂型，其中该哺乳动物是人。
24. 权利要求 21 的剂型，以在缓释过程基本上保持完整的骨架片剂形式存在。
- 25 25. 权利要求 21 的剂型，以崩解骨架片剂形式存在。
26. 权利要求 21 的剂型，以部分由阻碍舍曲林释放的聚合物包衣的骨  
架片剂形式存在。
27. 权利要求 21 的剂型，以渗透片剂形式存在。
28. 权利要求 21 的剂型，以膜包衣的水凝胶片剂形式存在。
29. 权利要求 21 的剂型，其为多颗粒剂。
- 30 30. 权利要求 21 的剂型，以膜包衣的扩散基的胶囊剂，片剂或多颗粒剂形式存在。
31. 适于对哺乳动物口服给药的时间延迟加缓释的剂型，包括舍曲林或

其药用盐和药用载体，

该剂型在被哺乳动物咽下后在多达 3 个小时的起始延迟期以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到该哺乳动物的 GI 道中，

并且其后以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率释放舍曲林，只要该剂型

5 在所说延迟期后的第一小时内释放不超过 70 % 的其中所含的舍曲林。

32. 权利要求 31 的剂型，其中该延迟期多达 2 个小时。

33. 权利要求 31 的剂型，其中该延迟期后的释放速率是 1mgA/小时到 30mgA/小时。

34. 权利要求 31 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。

10 35. 权利要求 31 的剂型，其中该哺乳动物是人。

36. 适于对哺乳动物给药的缓释剂型，其有多达 3 个小时的起始延迟期，包括舍曲林或其药用盐和药用载体，当在含有 900ml 在 NaCl 中为 0.075M，pH4.0 的乙酸盐缓冲液的 USP-2 仪中于 37 °C 下测定溶出度时，  
15 该剂型，

在相应于所述起始延迟期的时期内以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林，

并且其后以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率释放舍曲林，只要该剂型在所说延迟期后的第一小时内释放不超过 70 % 的其中所含的舍曲林。

20 37. 权利要求 36 的剂型，其中该延迟期多达 2 个小时。

38. 权利要求 36 的剂型，其中该延迟期后的释放速率是 1mgA/小时到 30mgA/小时。

39. 权利要求 36 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。

25 40. 权利要求 36 的剂型，其中该哺乳动物是人。

41. 权利要求 36 的剂型，以片剂形式存在。

42. 权利要求 36 的剂型，其为多颗粒剂。

43. 适于对哺乳动物口服给药的时间延迟加缓释的剂型，包括舍曲林或其药用盐和药用载体，

30 该剂型在被哺乳动物咽下后以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到该哺乳动物的胃中，

并且在通过该哺乳动物的小肠后其以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率进行缓释，只要该剂型在通过该哺乳动物的小肠后的第一小时内释放不超过 70 % 的其中所含的舍曲林。

44. 权利要求 43 的剂型，其中缓释的起始是 pH-引发的。

5 45. 权利要求 44 的剂型，包括用在胃的 pH 下防止舍曲林释放，但在小肠的 pH 下对舍曲林可透的聚合物包衣的缓释剂型。

46. 权利要求 44 的剂型，其中该缓释剂型为多颗粒剂。

47. 权利要求 44 的剂型，其中该缓释剂型为片剂。

48. 权利要求 43 的剂型，其是酶-引发的。

10 49. 权利要求 48 的剂型，包括用具有在其孔中输送的疏水液体的膜包衣的缓释剂型，该疏水液体对水和舍曲林基本上不可透，但通过酶促降解能改变，使得当该剂型移入小肠腔的环境中时，该膜变成对水和舍曲林基本上可透。

50. 权利要求 48 的剂型，其中该缓释剂型为多颗粒剂。

15 51. 权利要求 48 的剂型，其中该缓释剂型为骨架。

52. 权利要求 43 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。

53. 权利要求 43 的剂型，其中该哺乳动物是人。

20 54. 适于对哺乳动物口服给药的缓释的 pH-引发的剂型，该剂型在缓释开始前有一起始延迟期，包括舍曲林或其药用盐和药用载体，当在 USP-2 仪中体外测试时，

该剂型以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到 0.1N HCl 中，

此后，以 1mg/A 小时到 40mgA/小时的速率将舍曲林释放到含 1 % 多乙氧基醚的 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中，只要该剂型在该延迟后的第一小时内释放不超过其中所含的舍曲林的剩余部分的 70 %。

25 55. 权利要求 54 的剂型，包括用含有聚合物的包衣包被的缓释剂型，该聚合物防止舍曲林以超过 1mg/A 小时的速率在所述 HCl 中释放，但在所说的磷酸盐缓冲液中对舍曲林可透并允许其缓释。

56. 权利要求 55 的剂型，其中该缓释剂型为多颗粒剂。

30 57. 权利要求 55 的剂型，其中该缓释剂型为片剂。

58. 权利要求 54 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸

- 盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。
59. 权利要求 54 的剂型，其中该哺乳动物是人。
60. 适于对哺乳动物口服给药的缓释的酶-引发的剂型，该剂型在缓释开始前有一起始延迟期，其包括舍曲林，或其药用盐和药用载体，当在 USP 5 仪中体外测试时，
- 在 1 小时的时间内，该剂型以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到 0.1N HCl 中，
- 10 此后，在适于引发该缓释的开始的酶的存在下以 1mg/A 小时到 40mgA/ 小时的速率将舍曲林释放到含 1 % 多乙氧基醚的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 中，只要该剂型在该延迟后的第一小时内释放不超过所含的舍曲林的剩余 部分的 70 %。
- 15 61. 权利要求 60 的剂型，包括用具有在其孔中输送的疏水液体的膜包 衣的缓释剂型，在所述酸中该疏水液体对水和舍曲林基本上不可透，但在 所述酶的存在下通过酶促降解在所述缓冲液中能改变，使得该膜变成对水 和舍曲林基本上可透。
62. 权利要求 60 的剂型，其中该缓释剂型为多颗粒剂。
63. 权利要求 60 的剂型，其中该缓释剂型为片剂。
64. 权利要求 60 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸 盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐。
- 20 65. 权利要求 60 的剂型，其中该哺乳动物是人。
66. 适于对哺乳动物口服给药的舍曲林的缓释剂型，包括舍曲林或其药 用盐和药用载体，在对该哺乳动物口服给药时，其得到的最大的舍曲林血 浆浓度( $C_{max}$ )低于在等量的舍曲林以立即释放的团块口服给药时所测得的  $C_{max}$  的 80 %，条件是该剂型(1)在咽入后的第一小时内释放不超过含在其中 25 的舍曲林的 70 %，以及(2)以至少 1mgA/小时的速率释放舍曲林。
67. 权利要求 66 的剂型，其提供不如  $C_{max}$  那样成比例降低的总血药暴 露。
68. 权利要求 66 的剂型，其中该舍曲林以舍曲林游离碱，舍曲林盐酸 盐，舍曲林天冬氨酸盐，舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐的形式存在。
- 30 69. 权利要求 66 的剂型，其中该哺乳动物是人。
70. 权利要求 66 的剂型，其以片剂的形式存在。

71. 权利要求 66 的剂型，其为多颗粒剂。
72. 权利要求 66 的剂型，其为在缓释开始前表现出多达三小时的延迟加缓释剂型，该剂型在该延迟期以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林。
73. 权利要求 72 的剂型，其中该延迟是时间性的。
- 5 74. 权利要求 72 的剂型，其中该延迟是空间性的。
75. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 1 的缓释口服剂型的舍曲林。
76. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，  
10 包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 11 的缓释口服剂型的舍曲林。
77. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 21 的缓释口服剂型的舍曲林。
- 15 78. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 31 的延迟加缓释口服剂型的舍曲林。
79. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，  
20 包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 36 的延迟加缓释口服剂型的舍曲林。
80. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 43 的延迟加缓释口服剂型的舍曲林。
81. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，  
25 包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 54 的延迟加缓释口服剂型的舍曲林。
82. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，  
30 包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求 60 的延迟加缓释口服剂型的舍曲林。
83. 治疗精神病，早泄，化学品依赖症，经前焦虑症和肥胖症的方法，  
包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者给予治疗有效量的权利要求

84. 舍曲林乙酸盐。
85. 具有图 1 所示的 X-射线晶体结构的权利要求 84 的舍曲林乙酸盐。
86. 舍曲林乙酸盐 · 1/4 水合物。
87. 药物组合物，包括权利要求 84 的舍曲林乙酸盐和药用载体或稀释剂。
88. 药物组合物，包括权利要求 85 的舍曲林乙酸盐和药用载体或稀释剂。
89. 药物组合物，包括权利要求 86 的舍曲林乙酸盐 · 1/4 水合物和药用载体或稀释剂。
- 10 90. 舍曲林 L- 乳酸盐。
91. 具有图 3 所示的 X-射线晶体结构的权利要求 90 的舍曲林 L- 乳酸盐。
92. 药物组合物，包括权利要求 90 的舍曲林 L- 乳酸盐和药用载体或稀释剂。
- 15 93. 药物组合物，包括权利要求 91 的舍曲林 L- 乳酸盐和药用载体或稀释剂。
94. 舍曲林 L - 天冬氨酸盐。
95. 药物组合物，包括权利要求 11 的舍曲林 L - 天冬氨酸盐和药用载体或稀释剂。
- 20 96. 治疗患有厌食症，强迫症，咬甲癖，经前期综合症，精神分裂症型精神病，炎症，免疫系统机能亢进的疾病和化学品依赖症的一种或多种的病人的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐，舍曲林 L - 乳酸盐或舍曲林 L - 天冬氨酸盐。
97. 权利要求 96 的方法，其中给药舍曲林乙酸盐。
- 25 98. 权利要求 96 的方法，其中给药舍曲林 L - 乳酸盐。
99. 治疗患有精神压抑患者的精神压抑的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐，舍曲林 L - 乳酸盐或舍曲林 L - 天冬氨酸盐。
100. 权利要求 99 的方法，其中给药舍曲林乙酸盐。
101. 权利要求 99 的方法，其中给药舍曲林 L - 乳酸盐。
- 30 102. 治疗患有焦虑相关的疾病的患者的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐，舍曲林 L - 乳酸盐或舍曲林 L - 天冬氨酸盐。

量的舍曲林乙酸盐，舍曲林 L - 乳酸盐或舍曲林 L - 天冬氨酸盐。

103. 权利要求 102 的方法，其中焦虑相关的疾病是强迫症。

104. 权利要求 103 的方法，其中给药舍曲林乙酸盐。

105. 权利要求 103 的方法，其中给药舍曲林 L - 乳酸盐。

5 106. 制备舍曲林乙酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并在合适的有机溶剂存在下将舍曲林游离碱与乙酸反应。

107. 权利要求 106 的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐而溶剂是己烷。

10 108. 制备舍曲林乙酸盐的方法，包括舍曲林游离碱与乙酸在合适的有机溶剂存在下反应。

109. 制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并在合适的有机溶剂存在下将舍曲林游离碱与 L-乳酸反应。

15 110. 权利要求 109 的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐而溶剂是乙酸乙酯。

111. 权利要求 109 的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林扁桃酸盐而溶剂是乙酸乙酯。

20 112. 制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括将舍曲林游离碱与 L-乳酸在合适的有机溶剂存在下反应。

113. 制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将舍曲林游离碱与天冬氨酸在合适的有机溶剂存在下反应。

25 114. 权利要求 113 的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐而溶剂是水饱和的乙酸乙酯。

115. 制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法，包括将舍曲林游离碱与 L-天冬氨酸在合适的有机溶剂存在下反应。

# 说 明 书

## 舍曲林盐和舍曲林的缓释剂型

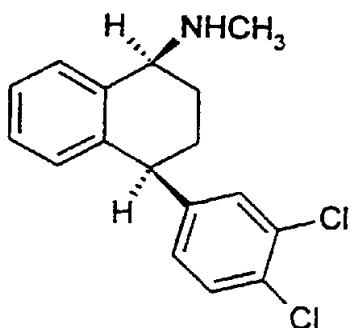
5

### 发明领域

本发明涉及舍曲林的某些盐，具有改进的副作用特性的舍曲林的缓释剂型，以及治疗精神病或其它疾病的方法，该方法包括对需要该治疗的哺乳动物、包括人类患者给药该缓释剂型的舍曲林。

### 发明背景

10 舍曲林(Sertraline)是选择性的5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRI)，其尤其用作抗抑郁剂和厌食剂，以及用于治疗强迫症，经前焦虑症，创伤后紧张症，化学品依赖症，焦虑相关的疾病，恐慌症和早泄。见于 U.S.4,536,518，公开的国际申请 WO 92/18005，U.S.5,130,338，U.S.4,971,998，公开的国际申请 WO 92/00103，U.S.5,061,728，U.S.4,940,731 和 U.S.4,962,128，其每一均引入本文作为参考。舍曲林也称为(1S-顺)-4-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氢-N-甲基-1-萘胺，经验式为 C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NCl<sub>2</sub>，并且具有结构式：



20

舍曲林在最通常的情况下被指定用于治疗抑郁症，通常剂量范围为 50-200mg/天。舍曲林的半衰期为 23 小时，且每天给药一次。

25 通常，患者的起始剂量是 50mg 舍曲林/天。对 50mg 剂量无响应的患者被给予更高的剂量。通常，尽可能避免超过 50mg 的起始剂量，因为通常认为在较高剂量下，诸如眩晕，震颤，出汗以及胃肠不适的副作用会更严重。若为达到效果的需要，可通过自低剂量的缓缓滴定而达到较高的剂量。表现出较低的副作用发生率和/或严重性的改进的舍曲林剂型是有利的，这是  
30 因为(1)可改进患者舒适度，以及(2)可以高于 50mg 的剂量开始而无需剂量滴定。在较高的起始剂量开始给药会依次通过可能实现抗抑郁作用的较短

的起始而有用。因此，这种可允许口服高剂量的舍曲林(如 200mg 或更高)而副作用相对降低的改进的舍曲林剂型可允许舍曲林治疗的更宽的治疗应用，以及相应地提供剂量顺应性和便利性方面的显著改进。类似地，降低低剂量下的副作用的发生率和/或严重性的改进的剂型同样是有显著价值的。

### 5 本发明的概述

本发明提供了舍曲林的口服缓释剂型，相对于目前市售的给药相当的团块剂量的速释的舍曲林片剂，其可降低胃肠道和/或其它副作用如眩晕，震颤和出汗的发生率和严重性。此剂型通过实现以足够慢的速率释放舍曲林以缓解副作用而起作用。

10 那些在一小时或更少的时间内释放超过其含有的舍曲林的 70 % 的剂型不是“缓释”的，且不构成本发明的一个方面。因此，此特征从本发明中排除了含有 40mg 舍曲林或更少的立即释放剂型。该剂型将以低于 40mgA/时的速率专门释放舍曲林，但因其并不以缓释方式进行，所以被排除。

15 本发明的一个方面提供了适于对哺乳动物给药的缓释剂型，包括舍曲林，或其药用盐，以及药用载体。该剂型以不超过 0.8mgA/小时/kg，优选不超过 0.7mg/小时/kg 的速率将舍曲林释放到使用环境中，条件是该剂型(1)在进入后的第一小时内释放不超过含在其中的舍曲林的 70 % 到所说的使用环境中，以及(2)以至少 0.02mgA/小时/kg 的速率释放舍曲林。本发明的这方  
20 面描述了剂型，而没有顾及任何具体的哺乳动物的大小。

本发明的另一方面提供了适于对哺乳动物口服给药的缓释剂型，包括舍曲林，或其药用盐，以及药用载体，其以不超过 40mgA/小时的速率将舍曲林释放到使用环境，条件是该剂型(1)在进入后的第一小时内释放不超过含在其中的舍曲林的 70 % 到所说的使用环境中，以及(2)以至少 1mgA/小时的速率释放舍曲林。本发明的这一方面描述了适于对哺乳动物如平均身材的成人给药的剂型。因此，根据本发明的剂型以 1-40mgA/小时的速率释放舍曲林。特定的释放速率范围包括 2-40mgA/hr，3-40mgA/小时，1-30mgA/小时，2-30mgA/小时，以及 3-30mgA/小时的速率。优选 1-30mgA/小时和 2-30mgA/小时的范围。更优选的是 1-25mgA/小时和 2-25mgA/小时的范围。

30 涉及的“释放”舍曲林的剂型意指(1)咽下后将舍曲林释放到哺乳动物的胃肠(GI)道中，或(2)将舍曲林释放到体外测试介质中以用下述的体外试验

进行分析。因此，涉及的“使用环境”可以是体内胃肠流体或体外试验介质。

低于 25, 30 或 40mgA/小时的舍曲林释放速率也在本发明的范围内，且甚至可产生更好的副作用特性，尤其是对体重低于 50kg 的患者，如儿童。  
5 因此，咽下后的 7mgA/小时的舍曲林速率代表了在本发明的范围内的释放特性并且甚至可能更有效于改良副作用。当然，该速率必须高到足以提供治疗效果，即，治疗足够量的舍曲林应该在该剂型随粪便排泄前自该剂型中释放出来。相当地，本发明的剂型应以至少 1mgA/小时的速率释放舍曲林。

10 “mgA/小时/kg” 中所用的单位“kg”指被治疗的哺乳动物的体重的千克。

已知非崩解(如片剂和多颗粒剂)剂型的嘴道肛门的通过时间为约 24 小时。本发明的剂型在 24 小时内释放其所含的舍曲林的至少 60 %，优选至少 70 %。自下胃肠(GI)道，特别是结肠的舍曲林的吸收效率不如自上 GI 道，即小肠的，如实施例 3 所示。相应地，在下 GI 道中释放较少的舍曲林而在上 GI 道中释放较多的舍曲林是治疗上有利的。因此，本发明的控释舍曲林剂型在 24 小时内，优选在 18 小时，最优选在 16 小时内释放至少 60 %，优选至少 70 % 的其所含的舍曲林。  
15

虽然，上述剂型一般在 24 小时内释放至少 70 % 的其所含的舍曲林，本发明的剂型可在 24 小时之前充分释放基本上所有的其所含的舍曲林，只要其以不超过 40mgA/小时或 0.8mgA/kg/小时的速率按其它方式释放舍曲林。  
20

术语“咽下”在这里实质上同义于“吞下”。

本发明尤其有用于对患者给药相对大量的舍曲林。该剂型中所含的舍曲林的量优选至少为 10mgA，且可高至 500mgA 或更高。该剂型中所含的量更优选为 25mgA 到 400mgA。该剂型可为单元的或分份的，如由两个或三个单元构成(如一起构成该剂型的胶囊或片剂)构成的，其在同时或近似同时摄入。  
25

在本发明的剂型中使用的舍曲林可为其药用盐的形式，且也可为无水和水合形式的。可在本发明的范围内使用所有这种形式。优选地，所用的舍曲林为游离碱，氢氯酸盐，天冬氨酸盐，乙酸盐或乳酸盐。为了方便和  
30

连贯，涉及权利要求书中表示为治疗量或释放速率的“舍曲林”是活性舍曲林，本文缩写为“mgA”，即，分子量为 306.2 的非盐，非水化的游离碱。以 mgA 表示的量可方便地转换成所需任何盐的形式的相当的重量。

构成本发明的主题的剂型是上述的缓释剂型。该剂型可为片剂，胶囊剂，多颗粒剂，片剂或胶囊中的多颗粒剂，或单元小袋剂(在本领域中有时称为“囊剂”)。还包括组合剂型，如那些含有包含在胶囊壳如明胶胶囊壳中的一个或多个缓释片剂。

术语“片剂”包括压制片剂，包衣片剂，骨架片剂，渗透片剂，以及本领域已知的其它形式，且如下文中更充分地公开和所说。

术语“胶囊”包括表现出所需的缓释行为的在咽下后胶囊体崩解释放出颗粒内含物的胶囊，以及在其停留在 GI 道的过程中基本上保持胶囊体完整的胶囊。

在进一步的方面，本发明提供了治疗精神病和其它疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，包括人类患者，给药治疗有效量的缓释口服剂型的舍曲林，其以上述释放速率释放舍曲林。此类疾病包括本领域已知的可用舍曲林治疗的那些，包括上述的那些。

在进一步的方面，本发明提供了适于对哺乳动物给药的缓释剂型，包括舍曲林或其药用盐和药用载体，该剂型在体外，以低于 40mgA/小时的速度释放舍曲林，当在含有包括 900ml 的乙酸盐缓冲液， pH4.0(0.075M，在 NaCl 中)的测试介质的 USP-2 仪中于 37 °C 下测定溶出度时，如下：

(1) 若所说剂型是缓释片剂或非崩解的缓释胶囊时，该 USP-2 仪装有以 50rpm 搅拌的搅棒；或者

(2) 若所说剂型是多颗粒时，该 USP-2 仪配有以 100rpm 搅拌的搅棒；

条件是该剂型(a)在测试开始后的第一个小时内释放不超过 70 % 的所含舍曲林和(b)以至少 1mgA/小时的速度释放舍曲林。

落入上述类别(1)的剂型的实例包括：

a. 缓释贮库片剂如包衣的扩散片剂，渗透片剂，和膜包衣的溶胀的水凝胶片剂；

b. 骨架片，包括崩解的和非崩解的；以及

c. 非崩解的胶囊；该胶囊壳材料应是非明胶聚合物如乙基纤维素或乙酸纤维素。

落入上述类别(2)的剂型的实例包括单元剂量小袋(本领域也称为“囊剂”)和用于口腔悬浮的粉末。理想地，多颗粒中的每个颗粒构成缓释的自我包含的单元。该颗粒可制成更大的单元，如通过压成更便于吞咽的更大片状单元。然而，该更大的单元在吞咽时迅速崩解产生多颗粒剂。

5 术语“多颗粒剂”指其中的每个颗粒被设计成制备控释舍曲林的许多颗粒。理想地，多颗粒剂中的每一颗粒构成缓释的自我包含的单元。该颗粒可制成更大的单元。该多颗粒剂的每一颗粒包括舍曲林和根据加工和性能的需要的一种或多种赋形剂。每个颗粒的大小一般介于约 50 $\mu\text{m}$  和约 3mm 之间。主要由该大小范围的下限附近的颗粒构成的多颗粒剂在本文中有时 10 称为粉剂。主要由此大小范围的上限附近的颗粒构成的多颗粒剂在本文中有时称为小球剂。大小在此范围外的小球剂也许也是可用的。

上述(1)或(2)中的任何剂型均可加入明胶胶囊中。若此剂型是在明胶胶囊中或以其它方式用明胶包被的，则该剂型根据具体的剂型在合适的条件下在如(1)或(2)中所述的 USP-2 搅拌仪中检测，但需加入胰蛋白酶到该乙酸 15 盐缓冲液中至浓度 0.1mg/ml。一般地，所测的剂型的量或大小应含有或相当于 200mgA 舍曲林或更少。若该剂型含有超过 200mgA，则乙酸盐缓冲液测试介质的量应按比例增加。

上述所用的测试溶液是乙酸/乙酸盐缓冲液，pH4.0，该缓冲液是在 NaCl 中的 0.075M，并意在模拟胃肠液。该测试液通过在水中制备乙酸的 20 0.13M 溶液，然后通过加入氢氧化钾(一般为 0.5M 的水溶液)而将该溶液制成乙酸/乙酸盐缓冲液直至达到 pH4.0 而制得。然后，加入足量的 NaCl 将该溶液制在 NaCl 中的 0.075M。在整个溶出度测试中维持测试溶液的温度在 37 °C。

体外释放速率通过该合并的剂量乘以 0.8，再将此数除以在已有 80 % 25 的合并剂量被释放和溶出的情况下测定的时间而测定，下文有进一步的讨论。若 80 % 的该合并的舍曲林不是在 24 小时内释放，则该在 24 小时释放的 mgA 舍曲林应除以 24 小时以得到释放速率。并且，在任何一小时内释放量不超过 40mgA。从而，本发明的此方面通过在标准的周知的仪器中方便地进行的体外测定定义了缓释剂型。如前述，在该测定的任一小时内释放 30 应不多于 40mgA。已知配有搅棒的 USP-2 仪是众知的并描述于美国药典第 XXIII 版(USP)，溶出度测定，第 711 章，仪器 2。

通过将其置于装有搅拌棒的 USP-2 仪(含 900ml 刚刚描述的测试溶液)中进行单元剂型的溶出度测定，测定溶液的温度为 37 °C，搅拌棒搅速为 50rpm。若该剂型为胶囊，则除了测试溶液中添增至含 0.1mg/ml 的胰蛋白酶外，以相同方式检测。在各个时间点取该溶出介质的过滤的等份样品(一般 2 或 5 10ml)，本文中称为“取样点(Pull Points)”。等份样品取出的精确时间点并不特别关键，虽然为了方便可将取样点标准化。过滤该等份样品并用 HPLC 检测或其它合适的检测方法测定舍曲林含量。该数据作为 Y 轴上的释放的 mgA 舍曲林(活性舍曲林)(或释放的舍曲林碱的百分数)对 X-轴上的时间作图。注明释放了 80 % 的舍曲林剂量的时间。

10 为了确保结果的准确，应进行多个一个，如三个，或更优选六个单独的溶出度检测并测定速率且将其平均。

如上述，通过将相当于 80 % 释放的舍曲林的量(通过将合并的剂量乘以 0.8 而测定)除以 80 % 释放所需的时间而从溶出度试验中计算体外释放速率。例如，若用此方式测定 100mgA 舍曲林口服剂型，且 80 % 的该合并的舍曲林在 8 小时内释放，则该释放速率为  $(100\text{mg} \times 0.8)/8$  小时，或 10mgA/小时。从而，该剂型在本发明的范围内。作为另一个实例，若体外测定 50mgA 舍曲林口服剂型，且 80 % 的该合并的舍曲林(作为舍曲林碱)在 0.4 小时内释放，则该释放速率为  $(50\text{mg} \times 0.8)/0.4$  小时，或 100mgA/小时，且该剂型不在本发明的范围内。

20 尽管有许多描述剂型的药物体外释放速率(如一级速率常数，零级速率常数，起始速率等)的方法，上述的方法提供了一个独立于舍曲林从剂型中释放的机理的明确的试验。

应注意，立即释放的舍曲林剂型是用已知的并可从(ZOLOFT<sup>®</sup>，辉瑞公司的注册商标)以 50mgA 和 100mgA 规格的片剂而买到。当用上述体外溶出度试验评价 50mgA ZOLOFT 片剂时，在该溶出试验开始后 0.7 小时，平均有 80 % 的所含舍曲林被释放(即溶解在测试液中)。因此，通过上述方法计算出该立即释放的 50mgA 片剂以 57mgA/小时的速率释放舍曲林。当利用上述溶出度试验评价两个 100mgA ZOLOFT 片剂(总剂量 200mgA)时，80 % 的所含舍曲林在起始试验后的 1.2 小时内释放。因此，通过上述方法计算得 25 每个 100mg 片剂以 67mg/小时的速率释放舍曲林而对于 200mg 的剂量的释放速率则为 134mg/小时。从而，如前面体外试验所例举，该剂型不在本发 30

明的范围内。

在进一步的方面，本发明提供了适于对哺乳动物口服给药的舍曲林的缓释剂型，其得到的最大的舍曲林血浆浓度( $C_{max}$ )低于在等量的舍曲林以立即释放的用块(如立即释放的片剂)口服给药时所测得的  $C_{max}$  的 80 %。本发明的此方面通过在目的哺乳动物种类进行的合适的体内试验定义了本发明的缓释剂型。例如，为了测定缓释的口服舍曲林剂型是否改善了对人的副作用，将该舍曲林测试的剂型给予 12 个或更多人一组的一半数量的人，并在合适的消除期(如一周)后，以相同的规格给予相同的受试者立即释放团块剂型。该组的另一半人先给药立即释放团块剂，随后再给予舍曲林(缓释)测试剂型，并作为时间的函数测定血浆舍曲林水平。在每组治疗时测定了每个个体的  $C_{max}$  后，确定平均的  $C_{max}$ 。若缓释的舍曲林的测试剂型的  $C_{max}$  低于该团块剂型的  $C_{max}$  的 80 %，则该测试的剂型将会较之于团块剂型提供副作用改善且在本发明的范围内。在此实施方案中，剂型可为缓释的，有或无起始延迟期，如下述。应注意，“立即释放”指该团块没有被加工成包括用于缓慢崩解或溶解该剂型的给药系统。

通过本文所述的有关体外测试或者本文所述的有关体内测试(包括刚刚描述的  $C_{max}$ )的剂型在本发明的范围内，通过全部有关此类试验的剂型也在本发明的范围内。

如上述，缓释舍曲林剂型相对于含有等量的舍曲林的立即释放剂型的  $C_{max}$  提供了降低的  $C_{max}$ 。即，缓释剂型表现出的  $C_{max}$  低于或等于相当的立即释放剂型提供的  $C_{max}$  的 80 %。优选的剂型还相对于相当的立即释放剂型提供不如缓释  $C_{max}$  般成比例降低的总血药暴露。“总血药暴露”测定为 AUC，血药浓度(Y 轴)对时间(X 轴)作图所得的曲线下的面积。AUC 一般是平均值，并例如上述交换研究中的所有受试者的平均值。AUC 的测定是周知的方法，且例如描述于 Peter Welling(ACS Monograph 185，美国化学会，华盛顿特区；1986)的“药动学；方法和数理”中。例如，假设缓释 100mgA 舍曲林剂型 A 表现出的  $C_{max}$  是 100mgA 即释舍曲林剂型的  $C_{max}$  的 65 %。在优选的实施方案中，缓释剂型 A 也会表现出高于团块剂型的 AUC 的 65 % 的 AUC。

在进一步的方面，本发明提供了舍曲林缓释剂型，在该剂型进入其使用环境时，如咽下后，表现出舍曲林释放的起始延迟，随后如上述的舍曲

林缓释。在延迟期，基本上无舍曲林释放，尽管“基本上无舍曲林”包括低于 1mgA/小时的极小的释放速率。此类剂型在本文中有时称为“延时加缓释”剂型。本发明人已证明舍曲林的某些副作用即恶心，反胃和腹泻是部分或主要由舍曲林与上胃肠道，主要是胃的直接接触而介导的，而非吸收后通过暴露舍曲林于血流而系统介导的。在本发明人进行人临床研究(如下文实施例 6 所述)前，未知这三个舍曲林副作用的局部介导特性。因此，本发明的有利的舍曲林剂型包括在咽下后表现出空间和时间延迟的剂型。表现出空间延迟的缓释舍曲林剂型包括独立于时间的对其在 GI 道中的位置敏感的那些，并具有主要或彻底防止舍曲林在胃中释放的机制，并在该剂型已进入十二指肠后开始缓释。一旦开始舍曲林的缓释，该缓释的速率和程度如上述有关“非延迟”的缓释舍曲林剂型般受到限制。本发明的空间延迟的缓释剂型在穿过胃进入十二指肠后大约 30 分钟内，优选在大约 15 分钟内开始缓释舍曲林。

本发明的时间延迟缓释舍曲林剂型是在咽下后，表现出在开始缓释舍曲林前的时间延迟的那些。在本发明中，时间延迟指与该剂型在 GI 道中的空间位点无关的咽下后的延迟。时间延迟的缓释舍曲林剂型在咽下后表现出多达 3 小时，优选 2 小时，最优选 1.5 小时的延迟。此空间延迟使上胃肠道，特别是胃与在口服咽下后的舍曲林的接触最小化，从而改善局部介导的副作用。延迟后，该剂型则以上述有关“非延迟”缓释舍曲林剂型的速率和程度所限定的方式释放舍曲林。

注意，权利要求书中涉及的“缓释剂型”是指不具有在其中实现的起始延迟期的剂型。权利要求书中涉及的具有在其中实现的延迟期的剂型是专门指，例如“具有起始延迟期的缓释剂型”，时间或空间“延迟加缓释的剂型”，或类似的语言诸如“所说具有起始延迟期的剂型”。

注意，存在自然滞后期，通常不超过咽下后的 15 分钟，在此期间该剂型被湿润，水化，或以其它方式被体液(GI)影响从而使其开始溶解和释放舍曲林。此发生湿润的大约十分钟的典型的滞后或诱导期被包括在加工成该剂型的延迟期中，从而也可认为该延迟期为约 15 分钟直到 3 小时，优选约 15 分钟到 2 小时。若该还原或滞后期不超过 15 分钟，并不认为是延迟加缓释。倒不如说，其仅为缓释。

因此，本发明提供了适于对哺乳动物给药的时间延迟加缓释的剂型，

包括舍曲林或其药用盐和药用载体，该剂型在哺乳动物咽下后在多达 3 个小时，优选多达 2 个小时，更优选多达 1.5 小时的起始延迟期以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到该哺乳动物的 GI 道，并且其后以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率释放舍曲林，只要该剂型在所说延迟期后的第一小时内 5 释放不超过 70 % 的其中所含的舍曲林。

该剂型也可为适于对哺乳动物口服给药的空间延迟加缓释剂型，包括舍曲林或其药用盐以及药用载体，该剂型在被该哺乳动物咽下后以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到该哺乳动物的胃中，并且在进入该哺乳动物的十二指肠后，以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率释放舍曲林，只要在进 10 入该哺乳动物的十二指肠后的第一小时内，该剂型释放不超过 70 % 的其中所含的舍曲林。

以下的体外试验可用于测定具体的剂型是否落入本发明，取决于该缓释成分的起始是否是时间或空间延迟的。

若该剂型是时间延迟时，该体外试验可完全按照前述的其中未加入时间延迟的缓释剂型的进行。该剂型在多达对应于该延迟期的长度的三小时或更少的时间内以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林，随后，以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率缓释舍曲林。条件，测试仪和测试介质可为与纯的舍曲林缓释剂型相同的其它方式。至于其它剂型，具有时间延迟的剂型在该延迟后第一小时内释放不超过所含的舍曲林的剩余部分的 70 %。 15

若该剂型是带 pH-引发物的空间延迟的，本发明提供了适于对哺乳动物口服给药的缓释的 pH-引发的剂型，该剂型在缓释开始前有一起始延迟期，包括舍曲林或其药用盐和药用载体，当在 USP-2 仪中体外测试时，该剂型在至少一小时的时间内以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到 0.1N HCl 中，此后，以 1mgA/小时到 40mgA/小时的速率将舍曲林释放到含 1 % 多乙 25 氧基醚的磷酸盐缓冲液(pH6.8)中，只要该剂型在该延迟后的第一小时内释放不超过所含的舍曲林的剩余部分的 70 %。

若该剂型是带酶-引发物的空间延迟的，本发明提供了适于对哺乳动物口服给药的缓释的酶-引发的剂型，该剂型在缓释开始前有一起始延迟期，其包括舍曲林，或其药用盐和药用载体，当在 USP 仪中体外测试时，该剂 30 型在至少一小时的时间内以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林到 0.1N HCl 中，此后，在适于引发该缓释的开始的酶的存在下以 1mgA/小时到 40mgA/

小时的速率将舍曲林释放到含 1 % 多乙氧基醚的磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中，只要该剂型在该延迟后的第一小时内释放不超过所含的舍曲林的剩余部分的 70 %。

在这些体外试验中，计算平均每小时释放的舍曲林的量为 1mgA/小时，所计的时间为对应于该延迟期的该检测的起始一小时或更长时间。

本发明的目的是降低舍曲林诱导的副作用的发生率和严重性。这尤其在副作用的发生率更高的高剂量时是重要的，如 100mg 或更高。本目的特别通过在至少一部分舍曲林给药的患者中控制该胃肠道和全身循环对舍曲林的暴露速率和程度，从而降低舍曲林诱导的副作用的总发生率和严重性而实现。

注意到各种缓释剂型是已知的并已常规性地应用于本领域以提供短的半寿期化合物的降低的给药频率并降低血药浓度的波动，有时由于避免了全天中多重血药浓度峰和谷而赋予改进的安全性/有效性。由于舍曲林从人体消除的特征在于约 23 小时的长半寿期，然而，令人惊奇的是缓释剂型将提供任何好处。

本发明进一步提供了新的有用的舍曲林乙酸盐，下文称为“舍曲林乙酸盐”，含舍曲林乙酸盐的药用组合物，使用和制备舍曲林乙酸盐的方法。

本发明进一步提供了新的有用的舍曲林 L-乳酸盐，下文称为“舍曲林 L-乳酸盐”，含舍曲林 L-乳酸盐的药用组合物，使用和制备舍曲林 L-乳酸盐的方法。

本发明进一步提供了新的有用的舍曲林 L-天冬氨酸盐，下文称为“舍曲林 L-天冬氨酸盐”，含舍曲林 L-天冬氨酸盐的药用组合物，使用和制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法。

本发明的舍曲林的乙酸盐是高水溶性的并尤其适用于控释，如舍曲林的缓释，胶囊化溶液或延迟释放剂型。而且，舍曲林乙酸盐具有有益的机械性能且是化学和物理稳定性的。这些特征允许在剂型配制过程中容易处理舍曲林并产生在贮存和使用过程中物化稳定的片剂。

本发明的舍曲林的 L-乳酸盐是高水溶性的并尤其适用于控释，如舍曲林的缓释，胶囊化溶液或延迟释放剂型。而且，舍曲林 L-乳酸盐具有有益的机械性能且是化学和物理稳定性的。这些特征允许在剂型配制过程中容易处理舍曲林并产生在贮存和使用过程中的物化稳定的片剂。

本发明的舍曲林的天冬氨酸盐是高水溶性的并尤其适于用于控释，如舍曲林的缓释，胶囊化溶液或延迟释放剂型。

因此，本发明尤其涉及舍曲林乙酸盐。

本发明特别涉及具有图1所示的X-射线晶体结构和表40-2所示的原子5坐标的舍曲林乙酸盐。

本发明进一步涉及舍曲林乙酸盐·1/4水合物。

本发明还涉及治疗患有厌食症或厌食症状的病人的厌食症的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有下述任一强迫症的病人的强迫症如拔毛发狂，10病理性赌博，偷窃狂和纵火狂的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有咬甲癖的患者的咬甲癖的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有经前期综合症的患者的经前期综合症的方法15(下文称为“经前期烦躁症”)，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有精神分裂症型精神病或诸如焦虑症，激动症，紧张症，过分攻击行为，社会孤独或情感孤独症的患者的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有炎症患者的炎症如牛皮癣或关节炎的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。20

本发明还涉及治疗患有特征在于免疫系统机能亢进的疾病如类风湿性关节炎和红斑狼疮的患者的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明还涉及治疗患有精神压抑患者的精神压抑的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。25

本发明还涉及治疗患有一种或多种焦虑相关的疾病如恐慌症，一般性焦虑症，广场恐怖症，简单恐怖症，社会恐怖症，创伤后压抑症，强迫症和回避品性症的患者的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

30 本发明涉及治疗上述焦虑相关的疾病的方法，其中该焦虑相关的疾病是强迫症。

本发明还涉及治疗化学品依赖症患者的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林乙酸盐。

本发明进一步涉及包括舍曲林乙酸盐和药用载体或稀释剂的药物组合物。

5 本发明进一步涉及包括具有图1所示X-射线晶体结构和药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明还涉及制备舍曲林乙酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并在合适的有机溶剂存在下将舍曲林游离碱与乙酸反应。

10 本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐。

本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该溶剂是己烷。

本发明进一步的目的在于制备舍曲林乙酸盐的方法，包括舍曲林游离碱与乙酸在合适的有机溶剂存在下反应。

15 本发明的目的尤其在于上段所述方法，其中该溶剂是己烷。

本发明的目的还在于制备舍曲林乙酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并在合适的有机溶剂存在下将舍曲林游离碱与乙酸反应，并从该溶剂中分离该舍曲林乙酸盐。

20 本发明的目的也在于舍曲林L-乳酸盐。

本发明的目的特别在于具有图3所示的X-射线晶体结构和表48-2所示的原子坐标的舍曲林L-乳酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有厌食症的病人的厌食症的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林L-乳酸盐。

25 本发明还有的目的在于治疗患有下述任一强迫症的病人的强迫症如拔毛发狂，病理性赌博，偷窃狂和纵火狂的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林L-乳酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有经前期综合症的患者的经前期综合症的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林L-乳酸盐。

30 本发明还有的目的在于治疗患有咬甲癖的患者的咬甲癖的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林L-乳酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有精神分裂症型精神病或诸如焦虑症，激动症，紧张症，过分攻击行为，社会孤独或情感孤独症的患者的疾病的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-乳酸盐。

本发明的目的尤其在于治疗上段中所述的焦虑相关的疾病的方法，其中该焦虑相关的疾病是强迫症。

本发明的目的还在于治疗化学品依赖症患者的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-乳酸盐。

本发明的进一步的目的在于包括舍曲林 L-乳酸盐和药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明的进一步的目的在于包括具有图 3 所示 X-射线晶体结构的舍曲林 L-乳酸盐和药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明的目的还在于制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将舍曲林游离碱与 L-乳酸在合适的有机溶剂存在下反应。

本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐。

本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该溶剂是乙酸乙酯。

本发明进一步的目的在于制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括舍曲林扁桃酸盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将舍曲林游离碱与 L-乳酸反应。

本发明的目的尤其在于上段所述方法，其中该溶剂是乙酸乙酯。

本发明进一步的目的在于制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括将舍曲林游离碱与 L-乳酸在合适的有机溶剂存在下反应。

本发明的目的尤其在于上段所述方法，其中该溶剂是乙酸乙酯。

本发明的目的还在于制备舍曲林 L-乳酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将舍曲林游离碱与乙酸在合适的有机溶剂存在下反应，并从该溶剂中分离该舍曲林 L-乳酸盐。

本发明的目的也在于舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有厌食症的病人的厌食症的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有下述任一强迫症的病人的强迫症如拔毛发狂，病理性赌博，偷窃狂和纵火狂的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有咬甲癖的患者的咬甲癖的方法，包括  
5 对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有经前期综合症的患者的经前期综合症的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有精神分裂症型精神病或诸如焦虑症，  
激动症，紧张症，过分攻击行为，社会孤独或情感孤独症的患者的疾病的  
10 方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有炎症患者的炎症如牛皮癣或关节炎的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有特征在于免疫系统机能亢进的疾病如类风湿性关节炎和红斑狼疮的患者的疾病的疾病的方法，包括对该患者给予有效  
15 量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有精神压抑患者的精神压抑的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明还有的目的在于治疗患有一种或多种焦虑相关的疾病如恐慌症，一般性焦虑症，广场恐怖症，简单恐怖症，社会恐怖症，创伤后压抑症，强迫症和回避品性症的患者的疾病的疾病的方法，包括对该患者给予有效量  
20 的舍曲林 L-天冬氨酸盐。

本发明的目的尤其在于治疗上段中所述的焦虑相关的疾病的疾病的方法，其中该焦虑相关的疾病是强迫症。

本发明的目的还在于治疗化学品依赖症患者的方法，包括对该患者给予有效量的舍曲林 L-天冬氨酸盐。  
25

本发明的目的还在于制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将舍曲林游离碱与天冬氨酸在合适的有机溶剂存在下反应。

30 本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该舍曲林盐是舍曲林盐酸盐。

本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该溶剂是己烷。

本发明进一步的目的在于制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法，包括舍曲林游离碱与天冬氨酸在合适的有机溶剂存在下反应。

本发明的目的尤其在于上段所述的方法，其中该溶剂是己烷。

5 本发明的目的还在于制备舍曲林 L-天冬氨酸盐的方法，包括舍曲林盐在合适的有机溶剂存在下与碱反应形成舍曲林游离碱，将该舍曲林游离碱分配入该有机溶剂并将该舍曲林游离碱与天冬氨酸在合适的有机溶剂存在下反应，并从该溶剂中分离该舍曲林 L-天冬氨酸盐。

#### 附图简介

10 图 1 为衍生于单晶的 X-射线晶体图的舍曲林乙酸盐的 X-射线晶体结构(原子坐标)。

图 2 为表示舍曲林乙酸盐是晶体的特征性 X-射线衍射图(纵轴：强度(CPS)；横轴：2θ(度))。

15 图 3 为衍生于单晶 X-射线晶体图的舍曲林 L-乳酸盐的 X-射线晶体结构(原子坐标)。

图 4 为表示舍曲林 L-乳酸盐是晶体的特征性 X-射线衍射图(纵轴：强度(CPS)；横轴：2θ(度))。

图 5 为表明舍曲林 L-天冬氨酸盐是晶体的特征性 X-射线衍射图(纵轴：强度(CPS)；横轴：2θ(度))。

20 图 6 是 PK/PD 图，表示实施例中所给出的恶心试验中血浆舍曲林浓度和平均的自报告的目测类似物得分间的关系。

#### 发明详述

##### 缓释

可被广泛地实现本发明的缓释剂型。为了讨论而非限制的目的，下文25 中的许多实施方案可根据设计和操作原理分类。

下文中描述的第一类缓释剂型是骨架系统，包括但不限于 1)非可蚀性骨架制剂，片剂，多颗粒剂，和水凝胶基系统； 2)亲水可蚀，可分散或可溶解性骨架系统，片剂和多颗粒剂； 和 3)包被的骨架系统。第二类由贮库系统组成，其药物释放由膜调节，如胶囊，和包衣的片剂或多颗粒剂。第30 三类由渗透基系统构成，如 1)包衣的双层片剂； 2)包衣的均相片剂核； 3)包衣的多颗粒剂； 和)渗透胶囊。第四类由可溶胀系统构成，其中通过溶胀

并将通过包衣或周围的壳和外层中的通道挤出该核成分而释放药物。

第一类包括骨架系统，其中含曲林溶解，包埋或分散在用于延迟含曲林释放入水性环境(即 GI 道的腔液体)的另一材料的骨架中。当含曲林溶解，包埋或分散于此类骨架中时，该药物的释放主要发生在该骨架的表面。  
5 因此，当药物通过该骨架扩散入外周体液后或当并入该骨架的装置表面溶解或腐蚀并暴露该药物时，该药物从该装置表面释放。在一些实施方案中，两种机制是同时进行的。该骨架系统可大，即片剂大小(约 1cm)，或小(< 0.3cm)。该系统可为单元性的，可为按前述的分份的，其是通过由基本上同时给药的几个亚单位(如构成单剂量的几片)构成所实现的，其可由在一个胶囊  
10 囊中的几个小片剂而组成或可包括许多颗粒，下文称为多颗粒剂。多颗粒剂可有许多剂型用法。例如，多颗粒剂可用作填充胶囊壳的小球或粉末，可压成片剂，或其自身用于与食物(如冰淇淋)混合以增加可口性，或作为可分散于液体如果汁或水中的囊剂。

影响含曲林从骨架装置中释放的变量的多重性允许在不同的材料，大小和释放时间的装置的设计中的足够的灵活性。在本发明的范围中的实施例的具体实施方案中的含曲林释放特征的修饰的例子如下文详述。  
15

提供释缓含曲林的非可蚀性骨架片可用含曲林游离碱和各种含曲林盐如含曲林盐酸盐，含曲林乳酸盐，含曲林乙酸盐和含曲林天冬氨酸盐和水不可溶性材料如蜡，纤维素，或其它水不可溶性聚合物制成。用于制备这些剂型的基质材料包括微晶纤维素如 Avicel(FMC 公司的注册商标，  
20 Philadelphia, PA)，包括各级微晶纤维素，其中已加入了诸如羟丙基甲基纤维素的粘合剂，蜡如石蜡，改性植物油，巴西棕榈蜡，氢化蓖麻油，蜂蜡，以及类似物，和聚合物如纤维素，纤维素酯，纤维醚，聚(氯乙烯)，聚(乙酸乙烯酯)，乙酸乙酯和乙烯的共聚物，聚苯乙烯和类似物。可任选配入骨架中的水可溶性的粘合剂或释放修饰剂包括水可溶性聚合物如羟丙基纤维素(HPC)，羟丙基甲基纤维素(HPMC)，甲基纤维素，聚(N-乙烯-2-吡咯烷酮)(PVP)，聚(环氧乙烷)(PEO)，聚(乙烯醇)(PVA)，黄原胶，角叉菜聚糖，  
25 和其它天然和合成材料。此外，作为释放修饰剂的材料包括水溶性材料如糖或盐。优选的水溶性材料包括乳糖，蔗糖，葡萄糖和甘露糖醇以及 HPC，  
30 HPMC 和 PVP。此外，增溶酸赋形剂如苹果酸，柠檬酸，异抗坏血酸，抗坏血酸，己二酸，谷氨酸，马来酸，乌头酸和天冬氨酸和增溶赋形剂如部

分甘油酯，甘油酯，甘油酯衍生物，聚乙二醇酯，聚丙二醇酯，多元醇酯，聚氧乙烯醚，脱水山梨糖醇酯，聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯，糖酯，磷脂，聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物，和聚乙二醇可加入到骨架片中以提高舍曲林的释放速率，增加释放的舍曲林的总量，以及有力地增加舍曲林的吸收和随后的生物利用度，尤其是自在 6 个小时或更长的时间内释放舍曲林的骨架制剂。

除了该骨架系统的成分，该骨架系统的大小可影响舍曲林释放的速度，因此，诸如片剂的大骨架系统一般具有不同于诸如多颗粒剂的小骨架系统的成分以获得类似的释放特征。该骨架系统对舍曲林释放动力学的影响按照扩散研究中周知的按比例行为。为了举例说明，下表显示了所需的舍曲林通过骨架的扩散系数，以实现通过扩散基机制(而非腐蚀或结合腐蚀机制)的不同大小的骨架系统的 10 小时释放的特征性时间。

半径(cm)	扩散系数( $\text{cm}^2/\text{s}$ )
0.0025(50 $\mu\text{m}$ 直径)	$1.7 \times 10^{-10}$
0.1(2mm 直径)	$3 \times 10^{-7}$
0.5(1cm 直径)	$7 \times 10^{-6}$

上表例举了为了实现释放的靶特征时间所需的扩散系数可随着该装置的所需大小的变化而有数量级的变化。可在扩散系数范围的低限提供舍曲林扩散系数的骨架材料是诸如纤维素乙酸酯的聚合物。相反，在该范围的上限的材料是诸如水合时形成水凝胶的聚合物的材料。任何具体装置的扩散速率可相应地通过所选择的材料和该骨架的结构而调整。

为了进一步例举的目的，为获得在直径约 50 $\mu\text{m}$  的颗粒中的缓释非可蚀的骨架，可类似地需要诸如纤维素乙酸酯的聚合物的骨架材料或类似材料，趋于补偿小粒径特征的短距离的慢扩散的骨架材料。相反，为得到大(如 1cm)装置中的缓释，则类似地需要更类似液体(如下文的水凝胶)或具有更大的多孔性的材料。至于中等大小的装置，如直径约 1mm，可用中等特征的骨架材料。

也注意到舍曲林在骨架中的有效扩散系数可通过加入本领域周知的增塑剂，多孔或孔诱生添加剂而增加到所需的值。也可用慢水化的材料以有效地降低舍曲林的扩散速率，特别是在刚刚给药后。除了改变有效扩散系数，也可通过加入更多的可溶盐型(相对于游离碱)如舍曲林乙酸盐，舍曲林

乳酸盐或舍曲林天冬氨酸盐或增溶舍曲林和最小化胶凝作用，尤其是在氯离子存在时的赋形剂如酸和/或表面活性剂类化合物而改变释放速率。

另一种缓释非可蚀性骨架系统包括分散在水凝胶骨架中的舍曲林。此实施方案不同于下文讨论的亲水性骨架片剂，在此实施方案中的水凝胶并非可溶或可蚀的颗粒材料的压制片剂而是整体聚合物网络。正如本领域所周知，水凝胶是水可溶胀性网络聚合物。水凝胶可制成许多几何形状，如胶囊，片状和多颗粒。作为例子，片剂可通过含有 10-80 % 的可交联聚合物的标准技术而制备。一旦形成片剂，该聚合物可通过化学交联剂如戊二醛或形成水凝胶的 UV 辐射而交联。水凝胶是骨架装置的优选材料，因为其能吸收或制成含有大体积份的水，从而可在骨架内扩散溶剂化的药物。水凝胶中药物的扩散系数特征性地高，而至于高水溶胀性凝胶，该凝胶中药物扩散系数可趋于纯水中的值。此高扩散系数允许从相对大的装置(即不需形成微粒)中的实用释放速率。尽管水凝胶装置可以充份水化的状态被制备，用舍曲林负载，贮存，分散和给药，优选的是其以干燥态被贮存，分散和给药。除了稳定和便利，水凝胶装置的干态给药可提供由于第二种情况的运输(即溶胀水凝胶和通过被溶胀的水凝胶的药物扩散的结合)的良好的舍曲林释放力学。优选的形成水凝胶的材料包括亲水性的乙烯和丙烯酸聚合物，多糖如海藻酸钙，和聚(环氧乙烷)。特别优选的是聚(甲基丙烯酸 2-羟乙酯)，聚(丙烯酸)，聚(甲基丙烯酸)，聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮)，聚(乙烯醇)及其相互的共聚物，以及与疏水性单体如甲基丙烯酸甲酯，乙酸乙烯酯等的共聚物。也优选的是含有大聚(环氧乙烷)嵌段的亲水性聚氨酯。其它优选的材料包括含有聚合物的互穿网络的水凝胶，其可通过加成聚合或缩聚而形成，其组分可含有如刚刚列举的亲水和疏水单体。

非可蚀性骨架片可通过制药工业常见的制片方法而制备。优选的非可蚀性骨架片的实施方案包括 10-80 % 舍曲林，5-50 % 不可溶骨架材料如纤维素，纤维素乙酸酯，或乙基纤维素，及任选 5-85 % 的增塑剂，成孔剂或增溶赋形剂，以及任选约 0.25-2 % 的制片润滑剂，如硬脂酸镁，硬脂酰富马酸钠，硬脂酸锌，硬脂酸钙，硬脂酸，聚乙二醇-8000，滑石或硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。这些材料可用制药工业常见的各种设备混合，造粒和压片。

非可蚀骨架多颗粒包括许多含舍曲林的颗粒，每个颗粒包括舍曲林和

一种或多种选择以形成能限制舍曲林溶解入水性介质的速率的骨架的赋形剂。用于此实施方案的骨架材料一般是水不溶性材料如蜡，纤维素或其它水不溶性聚合物。若需要，该骨架材料可任选地用水溶性材料(用作粘合剂或渗透性修饰剂)配制。用于制备这些剂型的骨架材料包括微晶纤维素如 Avicel(FMC 公司的注册商标， Philadelphia， PA)，包括各级微晶纤维素，其中已加入了诸如羟丙基甲基纤维素的粘合剂，蜡如石蜡，改性植物油，巴西棕榈蜡，氢化蓖麻油，蜂蜡，以及类似物，和合成聚合物如聚(氯乙烯)，聚(乙酸乙烯酯)，乙酸乙烯酯和乙烯的共聚物，聚苯乙烯和类似物。可任选配入骨架中的水可溶性的释放修饰剂包括水可溶性聚合物如羟丙基纤维素(HPC)，羟丙基甲基纤维素(HPMC)，甲基纤维素，聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮)(PVP)，聚(环氧乙烷)(PEO)，聚(乙烯醇)(PVA)，黄原胶，角叉菜聚糖，和其它天然和合成材料。此外，作为释放修饰剂的材料包括水溶性材料如糖或盐。优选的水溶性材料包括乳糖，蔗糖，葡萄糖和甘露糖醇以及 HPC， HPMC 和 PVP。此外，前面已经提到的增溶酸或表面活性剂类的赋形剂中的任一个可加入到骨架多颗粒剂中以提高舍曲林的释放速率，增加释放的舍曲林的总量，以及有力地增加舍曲林的吸收和随后的生物利用度，尤其是自在 6 个小时或更长的时间内释放舍曲林的骨架制剂。

优选的制备骨架多颗粒的方法是挤出/团成球状法。为此法，将舍曲林与粘合剂湿态成块，通过开孔盘或模挤出，并置于旋转的盘上。理想地，该挤出物裂成碎块，在旋盘上转成球状，类球状或圆棒。此法优选的方法和组合物涉及用水将包括约 20-75 % 的微晶纤维素与相应的约 80-25 % 的舍曲林的混合物湿法成块。

优选的制备骨架多颗粒的方法是旋转制粒法。为此法，将舍曲林和赋形剂如微晶纤维素置于流化床处理器的转子筒中。流化该药物和赋形剂，同时喷洒结合该药物和赋形剂成颗粒或多颗粒状的溶液。喷入流化床的溶液可为水或粘合剂的水溶液或悬浮液如聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素。此法的优选组合物可包括 10-80 % 舍曲林， 10-60 % 微晶纤维素，和 0-25 % 粘合剂。

进一步优选的制备骨架多颗粒剂的方法包括包被舍曲林，骨架型赋形剂以及若需要的释放修饰或增溶赋形剂到种核如称为 non-pareils 的糖种核上。可用制药工业周知的许多方法进行该包被，如在流化床包被器中的喷

雾包被，喷雾干燥，以及制粒法如流化床或旋转制粒法。可从水性，有机或融熔溶液或悬乳液中进行包被。

进一步优选的制备骨架多颗粒的方法是蜡颗粒的制备。此法中，将所需量的舍曲林与液体蜡搅拌形成均相混合物，冷却并接着压挤过网形成颗粒。  
5 优选的骨架材料是蜡质物质。特别优选的是氢化的蓖麻油和巴西棕榈蜡和硬脂醇。

进一步优选的制备骨架多颗粒的方法包括使用有机溶剂以辅助舍曲林与骨架材料的混合。此技术可在需利用具有不适合的高熔点的骨架材料时使用，此时若以熔融态使用该材料，将会导致该药物或骨架材料的降解，  
10 或导致不可接受的融熔粘度，从而妨碍了舍曲林与骨架材料的混合。舍曲林与骨架材料可结合中等量的溶剂以形成糊，并压过网形成颗粒，然后从中除去溶剂。或者，舍曲林和骨架材料可结合足够量的溶剂以彻底溶解该骨架材料，并将所得的溶液(含固态药物颗粒)喷干形成颗粒剂型。该技术优选在该骨架材料是高分子量的合成聚合物如纤维素醚或酯时使用。典型地  
15 用于该法的溶剂包括丙酮，乙醇，异丙醇，乙酸乙酯和其中两种或多种的混合物。

制备骨架多颗粒的进一步的方法包括使用舍曲林和形成骨架材料的水溶液或悬浮液。该溶液或悬浮液可喷雾干燥或喷或滴进骤冷浴或通过光室以启动骨架材料的交联并固化小滴。在此法中，骨架可通过喷雾干燥技术由胶乳(如用增塑剂如油酸或用挥发性的水溶混的溶剂如丙酮或乙醇分散的乙基纤维素)制备。骨架也可按此法通过交联水溶性聚合物或胶而制备。例如，海藻酸钠可通过喷进含有可溶性钙盐的溶液中而交联，聚乙烯醇则可通过喷入含戊二醛的溶液中而交联，而二和三-丙烯酸酯可通过 UV 辐射而  
20 交联。

一旦形成，舍曲林骨架多颗粒可与可压赋形剂如乳糖，微晶纤维素，磷酸二钙等混合，压制该混合物成片剂。崩解剂如淀粉羟乙酸钠或交联的聚(乙烯吡咯烷酮)也可有益地使用。此法制备的片剂在置于水性介质(如 GI 道)时崩解，从而暴露多颗粒骨架，从中释放舍曲林。舍曲林骨架多颗粒也可填充入胶囊如硬明胶胶囊。  
25

骨架系统的进一步的实施方案有亲水性骨架片剂，其最终溶解或分散在含舍曲林和足以提供有用程度的控制舍曲林释放的量的亲水性聚合物。  
30

舍曲林可通过该骨架的扩散，腐蚀或溶解或这些机制的组合而从该骨架中释放。用于形成亲水性骨架的亲水性聚合物包括 HPMC，HPC，羟乙基纤维素(HEC)，PEO，PVA，黄原胶，carbomer，角叉菜胶和动物胶。优选的材料是 HPMC。也可使用其它类似的亲水性聚合物。使用中，该亲水性材料被水溶胀并最终溶解或分散在水中。从亲水性骨架剂中释放舍曲林的速率可通过使用的亲水性聚合物的量和分子量而控制。通常，使用较大量的亲水性聚合物可降低释放速率，正如使用较高分子量的聚合物一般。使用较低分子量的聚合物升高释放速率。该释放速率也可通过使用水溶性添加剂如糖，盐或可溶性聚合物而控制。这些添加剂的实例是糖如乳糖，蔗糖或甘露糖醇，盐如 NaCl，KCl，NaHCO<sub>3</sub>和水溶性聚合物如 PVP，低分子量 HPC 或 HPMC 或甲基纤维素。通常，增加该制剂中的可溶性材料的分数，则增加释放速率。此外，任何前述的增溶的酸赋形剂可加入骨架片剂中以提高舍曲林的释放速率，增加释放的舍曲林的总量，并有力地增加舍曲林的吸收并随后的生物利用度，尤其是从在 6 小时或更长的时间内释放舍曲林的骨架制剂中。亲水性骨架片剂一般包括约 10-90 % 重量的舍曲林和约 80-10 % 重量的聚合物。

优选的亲水性骨架片剂包括约 30-80 % 重量的舍曲林，约 5 %-35 % HPMC，0 %-约 35 % 乳糖，0 %-约 15 % PVP，0 %-约 20 % 微晶纤维素，和约 0.25-约 2 % 的硬脂酸镁。

聚合物和/或胶的混合物也可用于制备亲水性骨架系统。例如，与杂聚多糖胶(如黄原胶或其衍生物)混合的均聚多糖胶如半乳甘露聚糖(如刺槐豆胶或瓜耳胶)可提供协同作用，在使用中该协同作用提供更快形成和更坚硬的骨架用于释放活性剂(如 US 专利 5,455,046 和 5,512,297 中所公开)。任选地，可加入诸如钙盐的交联剂以改善骨架特性。

最终溶解或分散的亲水性骨架制剂也可以多颗粒形式制备。亲水性骨架多颗粒可通过前文所述的有关非可蚀骨架多颗粒的技术制备。优选的制法是，通过喷洒包衣法将舍曲林，亲水性骨架材料，以及若需要，释放修饰剂涂层到糖种核(如 non-pareils)上或通过制粒形成多颗粒，如在舍曲林，亲水性骨架材料以及若需要，释放修饰剂中的旋转制粒。

该类骨架系统通常表现出药物从骨架中的非恒定释放。此结果可能源自药物释放的扩散机制，而对该剂型的几何形状的调节和/或包衣或部分包

衣该剂型可用于有利地使该药物的释放速率如下述般更恒定。

在进一步的实施方案中，用不透性的包衣包被舍曲林骨架片，并提供从中将制剂的内容物暴露于水性 GI 道的孔(如圆洞和垂直开口)。这些实施方案基于引入本文作为参考的 Ranade 的 U.S.4792448 和 Hansson 等在药物学会杂志 77(1988)322-324 所述。该开口一般的大小是使得暴露的下层舍曲林组合物的面积占该装置的表面积的不到约 40%，优选低于约 15%。

在另一个实施方案中，用不可渗透材料在其表面的部分如一个或两个制剂表面，或制剂的径向表面包被舍曲林骨架片。

在另一个实施方案中，用不可渗透材料包被舍曲林骨架片和透过该包衣钻孔产生药物运输开口。该孔可仅穿过该包衣，或延伸为进入该制剂的通道。

在另一个实施方案中，用不可渗透材料包被舍曲林骨架片并通过穿过整个制剂钻的通道产生药物运输通道。

在另一个实施方案中，用不可渗透材料包被舍曲林骨架片，通过从不可渗透包衣中除去一个或多个带或通过穿过该包衣切下一个或多个狭长切口，优选在该片的径向表面或接合区产生一个或多个药物运输通道。

在另一个实施方案中，将舍曲林骨架片制成锥形并用不可透性材料完全包衣。通过切下该锥的顶端而产生药物运输通道。

在另一个实施方案中，将舍曲林骨架片制成半球体并用不可透性材料完全包衣。通过在该半球体的平面的中心钻孔产生药物运输通道。

在另一个实施方案中，将舍曲林骨架片制成半圆柱体并用不可透性材料完全包衣。沿着该半圆柱体的平面的中心线的半圆柱体轴穿过不可透包衣切下一狭长切口(或移去一条带)产生药物运输的通道。

本领域的技术人员会意识到对上述实施方案的几何形状的修饰可通过多于一个方法相当地产生。例如，可通过其它操作如通过直接产生所需的部分包衣的技术实现制备药物运输的通道的切或钻。

“不可透性材料”是指具有足够的厚度和对舍曲林的不可渗透性从而在预定的药物释放的时间段(即几小时到约一天)内使得大部分舍曲林通过该通道而非“不可透性材料”释放的材料。该包衣可通过选择具有对舍曲林的足够低的扩散系数的包衣材料并涂到足够的厚而得到。形成这些实施方案的不可透性包衣的材料包括其中舍曲林的扩散系数低于约  $10^{-7} \text{cm}^2/\text{s}$  的

任何材料。注意到前述扩散系数可被放大到足以让舍曲林从骨架装置中释放，如上述。然而，至于现在讨论的已设置了宏观的开口或通道的类型的装置，具有此扩散系数的材料可相对于穿过该通道的舍曲林运输有效地对舍曲林不可透的。优选的包衣材料包括成膜聚合物和蜡。特别优选的是热塑性聚合物，如聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)，聚(氯乙烯)，乙基纤维素和乙酸纤维素酯。这些材料在涂为超过约 100 $\mu\text{m}$  的厚度的涂层时呈现出所需的低的舍曲林渗透率。

本发明的第二类舍曲林缓释剂型包括膜调节的或贮库系统如膜-包衣的-扩散-基胶囊，片剂，或多颗粒剂。胶囊，片剂和多颗粒剂可全部为贮库系统，如膜-包衣的扩散-基的。此类中，舍曲林的贮库被限速膜包围。舍曲林通过本领域周知的质量运输机制跨越膜，包括但不限于在膜中溶解，随后通过穿膜扩散或通过在膜中的液体填充的孔的扩散。这些单个的贮库系统剂型可为大的如含单个大贮库的片剂，或多颗粒剂如含多个贮库颗粒的胶囊，每个分别用膜包被。该包衣可为非多孔的，但对舍曲林可透的(例如舍曲林可通过膜直接扩散)，或其可为多孔的。

可使用本领域已知的缓释包衣制备该膜，尤其是聚合物包衣，如纤维素酯或醚，丙烯酸聚合物，或聚合物的混合物。优选的材料包括乙基纤维素，乙酸纤维素酯和乙酸丁酸纤维素酯。该聚合物可用作有机溶剂中的溶液或水性分散液或胶乳。该包衣操作可在诸如流化床包衣器，Wurster 包衣器或旋转床包衣器的标准设备中进行。

若需要，该包衣的渗透性可通过混合两种或多种材料而调节。调理该包衣的多孔性的尤其有用的方法包括加入预定量的细分的水溶性材料如糖或盐或水溶性聚合物到待用的成膜聚合物的溶液或分散体(如水性胶乳)。当该剂型被摄入 GI 道的水性介质时，这些水溶性膜添加剂漏出该膜，留下便于药物释放的孔。该膜包衣也可通过加入增塑剂而修饰，如本领域所公知。

用于膜包衣的方法的特别有用的变化包括溶解该包衣聚合物于选定的溶剂的混合物中从而使得当包衣干燥时，在所用的涂层溶液中发生相转化，导致具有多孔结构的膜。此类型的涂层系统的许多实施例见于引入作为参考的公开于 1990 年 3 月 7 日的欧洲专利说明书 0357369B1。

该膜的形态并不特别重要，只要满足具有本文所列举的渗透性特征。然而，具体的膜设计会有膜形态限制以便达到所需的透性。该膜可为无定

形的或晶态的。其可具有由任何具体的方法产生的任何类型的形态，并可为，例如，界面聚合膜(包括多孔支持物上的薄的限速表层)，多孔亲水膜，多孔疏水膜，水凝胶膜，离子膜，和特征为对舍曲林的控制透性的其它这类膜设计。

5 有用的贮库系统实施方案是具有含限速膜材料、包括前述的膜材料的壳的胶囊，并填充舍曲林药物组合物。此形态的具体优点是该胶囊可独立于药物组合物制备，因此，可以用对药物有不利影响的工艺条件来制备胶囊。优选的实施方案是具有热成形工艺所制的多孔或可透性聚合物所制的壳的胶囊。特别优选的实施方案是呈不对称膜形式的胶囊壳；即在一面有  
10 薄密度区并且其大部分厚度由高透性多孔材料构成的膜。优选的制备不对称膜胶囊的方法包括溶剂交换相转化，其中包在胶囊成形模上的聚合物溶液通过用混溶的非溶剂交换该溶剂而诱导相分离。用于本发明的不对称膜的例子公开于前述的 EP 说明书 0 357 369 B1。

15 片剂也可为贮库系统。含舍曲林的片核可通过制药工业中的各种标准技术而制备。这些核可用前述的限速包衣而包衣，其允许贮库(片核)中的舍曲林以所需的速度穿过包衣而扩散。

另一个贮库系统的实施方案包括多颗粒剂，其中每个颗粒用设计的聚合物包衣以得到舍曲林的缓释。每个多颗粒剂的颗粒含舍曲林和一个或多个制备和性能所需的赋形剂。前述的每个颗粒的大小一般介于约 50 $\mu\text{m}$  和  
20 3mm，尽管也可用超过此范围的小球。一般，该小球包括舍曲林和一种或多种粘合剂。由于通常需要产生小的和易于吞咽的剂型，含有相对于赋形剂的较多部分的舍曲林的小球剂是优选的。用于制备这些小球的粘合剂包括微晶纤维素(如 Avicel<sup>®</sup>， FMC 公司)， HPC， HPMC 和其相关的材料或组合。一般地，用于制粒和制片的粘合剂，如淀粉，预胶凝的淀粉，和 PVP  
25 也可用于形成多颗粒。

可用本领域周知的技术制备贮库系统舍曲林多颗粒剂，包括但不限于，挤出和团成球状法，湿法制粒，流化床制粒和旋转床制粒技术。此外，也可通过利用药物涂布技术如粉包衣将舍曲林组合物(药物加赋形剂)构建到种核(如 non-pareil 种)或通过将合适的粘合剂溶液中的舍曲林溶液或分散  
30 液喷洒到种核(在流化床如 Wurster 包衣器或旋转加工器中)制备该小球。合适的组合物和方法的例子是喷雾舍曲林/羟丙基纤维素组合物在水中的分散

液。有益地，舍曲林可超过其在水中的溶解度极限而装入水性组合物中。

此实施方案的优选的制备多颗粒核的方法是前述有关骨架多颗粒的挤出/团成球状法。此法优选的工艺和组合物包括用水将约 5-75 % 的微晶纤维素和相应的约 95-25 % 的舍曲林的混合物湿法成块。尤其优选的是用约 5-30 % 的微晶纤维素与相应的约 95-70 % 的舍曲林。

优选的制备该实施方案的多颗粒核的方法是旋转制粒法，如前文有关骨架多颗粒所述。

优选的制备该实施方案的多颗粒的方法是用舍曲林和任选的其它赋形剂包衣种核的方法，如前文有关骨架多颗粒的所述。

可用本领域周知的缓释包衣，尤其是聚合物包衣，制备该膜，如前文有关贮库系统的所述。合适和优选的聚合物包衣材料，设备和包衣方法还包括前述的那些。

舍曲林从包衣的多颗粒剂中的释放速率也可通过诸如含药核的组合物和粘合剂的含量，包衣的厚度和透性，以及多颗粒的表面积对体积的比来控制。本领域的技术人员应知道增加包衣的厚度会降低释放速率，而增加包衣的透性或多颗粒的表面积对体积的比会增加释放速率。若需要，可通过混合两种或多种材料而调节该包衣的透性。有用的包衣系列包括水不可溶的和水可溶的聚合物的混合物，分别例如乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。对该包衣的特别有用的修饰是加入细分的水溶性材料如糖和盐。当置于水性介质时，这些水溶性膜添加剂漏出该膜，留下便于药物释放的孔。膜包衣也可通过加入本领域周知的增塑剂而修饰。一个特别有用的膜包衣变型利用所选的溶剂混合物从而使得当包衣干燥时，在所用的涂层溶液中发生相转化，导致具有多孔结构的膜。

优选的实施方案是带有包括约 50-95 % 舍曲林和 5-50 % 一种或多种下列物质：微晶纤维素，PVP, HPC 和 HPMC 的多颗粒。每个核用干燥形成连续的膜的乙基纤维素的水性分散液，或者含 PEG，山梨醇或甘油作为释放调节剂的乙酸纤维素膜包被。

第三类舍曲林缓释剂型包括本领域周知的渗透释放装置或“渗透泵”。渗透泵包括含有环绕有半透膜的渗透有效组合物的核。本发明中术语“半透”指水可透过该膜，但溶于水中的溶质以比水低得多的速率透过膜。使用中，当置于含水环境中时，该装置由于核心成分的渗透活性而吸水。由

于环绕膜的半透性，装置的内容物(包括药物和任何赋形剂)不能透过该膜的非多孔区并由渗透压驱动通过开口或通道离开该装置，该开口或通道是预制剂型中的，或者，由于在渗透压的影响下包衣中预先掺入的薄弱点的破裂而在 GI 道中原位形成，或者通过溶解和除去掺入包衣中的水溶性孔原而在 GI 道中原位形成。渗透有效的成分包括产生胶体渗透压的水溶性物质，和水溶胀性聚合物。药物本身(若高水溶性)可为该混合物的渗透有效成分。舍曲林乙酸盐和乳酸盐分别有 65 和 125mg/ml 的溶解度，可提供 2-4 个大气压的渗透压，足以产生一些渗透驱动力。由于舍曲林是碱，其溶解度一般在酸性 pH 时较高。因此，舍曲林的渗透有效性可因制剂中存在酸性缓冲液而辅助。药物组合物可通过可移动的分配或活塞从渗透有效成分中分离。

用于形成半透膜的材料包括聚酰胺，聚酯，和纤维素衍生物。优选的是纤维素醚和酯。特别优选的是乙酸纤维素，乙酸丁酸纤维素，和乙基纤维素。特别有用的材料包括在制备过程中或置于使用环境时自发形成一个或多个出口通道的材料。这些优选的材料包括多孔聚合物，其孔通过如下文的制备过程中相转换或通过溶解存在于膜中的水溶性成分而形成。

一类在形成用于渗透释放装置的半透膜中有特别用途的材料是多孔疏水性聚合物或透蒸汽的膜，见于并入作为参考的 1993 年 7 月 22 日提交的普通转让的待审 U.S. 申请系列号 08/096,144。这些材料是高度的水渗透性的，但对溶于水的溶质是高度不透性的。这些材料的高度水透性是由于存在许多的微观孔(即比分子尺寸大得多的孔)。虽然多孔，这些材料因为液态水不湿润该孔而对水溶液中的分子是不透性的。气相的水易穿过这些材料制成的膜。该膜也称为可透蒸汽的膜。

此类渗透释放装置的优选的实施方案由包衣的双层片构成。该片的包衣包括透水性但其中含有基本上不透舍曲林和赋形剂的膜。该包衣含有与舍曲林层相联的一个或多个出口通道用于释放药物组合物。片核由两层构成：一层含舍曲林组合物(包括任选的渗透剂和亲水性水溶聚合物)而另一层由可膨胀水凝胶构成，含或不含其它的渗透剂。此类释放装置举例子实施例 20 中。

当置于水性介质中，片剂透膜吸水引起舍曲林组合物形成可分散的水性组合物并导致水凝胶层膨胀并推动舍曲林组合物，促使舍曲林组合物放

出出口通道。该舍曲林组合物可溶胀而辅助性促使舍曲林放出出口通道。舍曲林也可从此类溶解或分散在流出出口通道的组合物中的释放系统中释放。

舍曲林的释放速率可通过如包衣的透性和厚度，含舍曲林层的渗透压，水凝胶层的水活性以及该装置的表面积而控制。本领域的技术人员会理解到增加包衣的厚度会降低释放速率，而升高包衣的透性或水凝胶的水活性或含舍曲林层的渗透压或该装置的表面积会提高释放速率。

用于形成舍曲林组合物的示范性材料，除舍曲林本身外，包括 HPMC，PEO 和 PVP 以及其它药用载体。此外，可加入渗透剂如糖或盐，特别是蔗糖，甘露糖醇或 NaCl。用于形成水凝胶层的材料包括羧甲基纤维素钠，聚(环氧乙烷)，聚(丙烯酸)，(聚丙烯酸)钠和其它高分子量亲水材料。此外，可加入渗透剂如糖或盐。尤其有利的是分子量约 5000000-7500000 的聚(环氧乙烷)。

用于形成该包衣的材料是纤维素酯，纤维素醚，和纤维素酯-醚。优选的是乙酸纤维素和乙基纤维素和任选地带有作为渗透修饰成分的 PEG。

出口通道必须位于含舍曲林组合物的片剂的旁边。可有多于一个的该出口通道。该出口通道可通过机械方式或激光钻孔，或在压片过程中用特殊工具在片剂上产生难以包衣区或其它方式而产生出口通道。舍曲林从该装置的释放速率可最优化以提供达到最佳治疗效果的对哺乳动物释放舍曲林的方法。

渗透系统也可由半透膜包衣围绕的均相核制备。如实施例 16, 17 和 18 所示，舍曲林可引入也含有提供足够的渗透驱动力的其它赋形剂以及任选的增溶赋形剂如酸或表面活性剂型化合物的片核中。半透膜包衣可通过常规的片包衣技术如用盘式包衣器(pan coater)而进行。然后，可通过激光或其它机械方法在包衣中钻孔而在此包衣中形成药物释放通道。或者，该通道可通过裂开一部分包衣或如上述在片上产生难以包衣的区域而形成。

本发明的舍曲林缓释渗透剂型的实施方案包括渗透性的含舍曲林的片剂，其被不对称膜包被，其中该不对称膜除了较低密实的多孔区域外，具有一个或多个薄的密实区。此类型膜类似于用于逆渗透工业的那些，一般允许比用密实膜得到的更高的水渗透通量。当应用于药物剂型如片剂时，不对称膜允许高药物通量和良好控制的药物缓释。此不对称膜包括半透性

聚合物材料，即透水性并对盐和有机溶质如药物(如舍曲林)不透的材料。

用于形成半透膜的材料包括聚酰胺，聚酯和纤维素衍生物。优选的是纤维素醚和酯。特别优选的是乙酸纤维素，乙酸丁酸纤维素，和乙基纤维素。特别有用的材料包括在制备过程中或置于使用环境时自发形成一个或多个出口通道的材料。这些优选的材料包括多孔聚合物，该孔通过如下文的制备过程中相转换或通过溶解膜中存在的水溶性成分而形成。

不对称膜通过相转换法形成。该包衣聚合物如乙基纤维素或乙酸纤维素溶解于含有乙基纤维素或乙酸纤维素的溶剂(如丙酮)和非溶剂(如水)的混合物的混合的溶剂系统。选择该混合的溶剂的成分使得溶剂(如丙酮)比非溶剂(如水)是更加挥发性的。当片剂浸入该溶液、移出并干燥该片剂时，此溶剂混合物的溶剂成分比非溶剂成分挥发的更快。干燥过程中该溶剂组分的变化产生相转换，导致聚合物作为带有薄密实外部区的多孔固体沉淀在该片剂上。此外部区具有多个可通过它发生药物释放的孔。

在不对称的膜包被片剂的优选实施方案中，该聚合物/溶剂/非溶剂混合物被喷雾到片剂床上(在片剂包衣器上如 Freund HCT-60 片剂包衣器中)。此法中，用厚的多孔区包衣该片剂，并带有最外层的薄密实区。

在使用环境如 GI 道中，水透过半透性不对称膜吸入该片核。由于片核中的可溶材料溶解，建立了跨膜的渗透压梯度。当包被核的膜中的水压超过使用环境(如 GI 腔)的压力时，含舍曲林的溶液通过半透膜中形成的孔“抽”出该剂型。跨膜的恒定的渗透压差导致稳定的良好控制地释放舍曲林到使用环境中。一部分溶于此片剂中的舍曲林也通过扩散而排出。此类型装置的几个例举性制剂示于实施例 16, 17, 18 和 19 中。

在此不对称的膜包被的舍曲林片剂实施方案中，舍曲林盐由于其水溶解度而优选。尤其优选盐酸盐，天冬氨酸盐，乙酸盐和乳酸盐。其中，最优选乙酸盐和乳酸盐。还优选的是含有一个或多个增溶赋形剂，抗坏血酸，异抗坏血酸，柠檬酸，谷氨酸，天冬氨酸，部分甘油酯，甘油酯，甘油酯衍生物，聚乙二醇酯，聚丙二醇酯，多元醇酯，聚氧乙烯醚，脱水山梨糖醇酯，聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯，糖酯，磷脂，聚环氧乙烷 - 聚环氧丙烷嵌段共聚物，以及聚乙二醇。最优选的是增溶赋形剂抗坏血酸，天冬氨酸，单辛酸甘油酯，单硬脂酸甘油酯，单月桂酸甘油酯和 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 部分甘油酯。

渗透片也可用含首先用含药层再用第二半透包衣包围的渗透剂和/或增

溶赋形剂的核心片制备。该含渗透剂和/或增溶赋形剂的核心片可通过制药工业周知的标准制片法制备。含药层可通过喷雾-包衣法应用到该核周围，其中将药物溶液或浆料包被到片核上。该药和赋形剂也可通过利用片压机形成如实施例 19 所述的片核周围的第二含药层制备“分层”型构型而层压到片核周围。可以用这种压缩包衣法将粉末包衣(无溶剂)施用到片核周围。然后，通过本领域周知的许多方法将半透包衣施加到分层核上，如前述的喷雾包衣或浸入包衣法。

本发明的缓释舍曲林渗透剂型的另一个实施方案由包被有不对称膜的舍曲林多颗粒构成。含舍曲林的多颗粒通过例如挤出/团成球状法或流化床造粒法，或如前述用舍曲林和水溶性聚合物的混合物包被 non-pareil 种而制备。然后，用如前述的聚合物在溶剂和非溶剂的混合物中的溶液喷雾包被含舍曲林多颗粒以形成不对称膜包衣的多颗粒。此喷雾包衣操作优选在流化床包衣器如 Glatt GPCG-5 流化床包衣器中进行。用于形成半透性不对称膜的聚合物如上述有关不对称膜包衣片所述而选择。类似地，如上文有关不对称膜包衣片的所述选择类似的多颗粒核的赋形剂。

用与上述的有关渗透片和多颗粒相同或类似的成分制备渗透胶囊。胶囊壳或其部分可为半透性并由上述材料制备。然后，该胶囊可填充入由舍曲林，提供渗透能力的赋形剂，以及任选的增溶赋形剂组成的粉末或液体。也可制备该胶囊核使其具有类似于上述双层片的双层或多层组成。

第四类本发明的舍曲林缓释剂型包括描述于引入作为参考的共同待审的普通转让的 U.S. 系列号 07/296,464(1989 年 1 月 12 日提交，1990 年 7 月 7 日出版为 EP 378404 A2) 的包衣的可溶胀片和多颗粒剂。包衣的可溶胀片包括含舍曲林和溶胀材料，优选为亲水性聚合物的片核，包被有含洞或孔的膜，在水性使用环境中，该亲水性聚合物可通过该孔或洞中挤出或放出舍曲林。或者，该膜可含有聚合的或溶于水性使用环境中的低分子量水溶性孔原，只要通过孔可挤出亲水性聚合物和舍曲林。孔原的例子是水溶性聚合物如羟丙基甲基纤维素，和低分子量化合物如甘油，蔗糖，葡萄糖和 NaCl。此外，可通过用激光或其它机械方法在包衣上钻孔而在包衣中形成孔。在第四类舍曲林缓释剂型中，膜材料可包括任何成膜聚合物，包括透水性或不透水的聚合物，只要沉积在片核上的膜是多孔的或含有水溶性孔原或宏观孔用于水进入和舍曲林缓释。可用包被有多孔或含孔原的膜的舍

曲林/溶胀材料核类似地制备多颗粒(或小球)。此第四类舍曲林缓释剂型的实施方案可为多层次的，如 EP 378404A2 所述。

也可制备其中一小部分剂量快速起始释放，随后缓释残留的大部分剂量的缓释剂型。这种情况中合并的舍曲林释放特性是在本发明的缓释剂型的范围内，即舍曲林以低于 40mgA/小时的速率释放，只要在吞下或测试起始后的第一小时内释放不超过 70 % 的所含舍曲林，和(2)以至少 1mgA/小时的速率释放舍曲林。

当配制舍曲林时，使用高溶解性盐、以其它方式增加舍曲林溶解度的剂型，或两者合并的统称为“高溶解度型”是有益的。下文将从配制的观点讨论使用高溶解度型舍曲林的原因和所致的优点。或者由于所用的盐型或者由于该剂型中所用的具体赋形剂，高溶解度型应实现至少 10mgA/ml 的舍曲林溶解度。

有助于增溶舍曲林的舍曲林盐或与舍曲林联用的赋形剂可有益于几乎所有类型的缓释剂型。增溶的舍曲林可通过增加诸如骨架剂型和贮库剂型的基于扩散的系统的浓度梯度而增加从该剂型的释放。溶解的舍曲林也增加渗透剂型的释放，因为更可溶的舍曲林可增加核中的渗透压并增加抽出或挤出该剂型的流体中的舍曲林浓度。此外，增溶的舍曲林可通过辅助药物从 GI 吸收而有利于缓释剂型。例如，在结肠中较高浓度的药物由于跨直肠壁的较高浓度梯度可增加吸收。

溶解对缓释舍曲林剂型尤其重要，由于舍曲林在许多水溶液中趋于形成凝胶，包括在诸如含氯离子的小肠液的溶液中。舍曲林凝胶可通过仅将氯离子引入舍曲林乙酸盐或舍曲林乳酸盐中而形成。凝胶也可类似地通过在舍曲林溶液中引入酸如酒石酸或酸的组合和表面活性剂如琥珀酸和十二烷基硫酸钠而形成。然而，其它酸和/或表面活性剂类化合物可提供增溶作用，最小化凝胶形成和提供在含有氯离子的水溶液如小肠液中释放舍曲林的制剂基础。

舍曲林的胶凝是令人惊异的，且防止该胶凝的某些添加剂的能力是令人惊异和不可预知的。

在缓释剂型中舍曲林的胶凝可尤其在非可蚀骨架系统，贮库系统，和渗透系统中被破坏。在这些类型的缓释剂型的每一个中，药物的释放依赖于药物穿过装置(骨架或包衣层)内的距离运输到环境液体中。该药物运输可

通过扩散或对流机制而发生。在这两种机制中，凝胶的形成可将运输减少几个数量级或更多，而在许多情况下会导致表现出不完全的药物释放的装置(如少于制剂中总药物的 70 %)。

因此，使用增溶缓释剂型中舍曲林的方法是有利的。一种增溶舍曲林的方法是制备具有较高溶解性的舍曲林盐，如舍曲林乳酸盐，舍曲林乙酸盐，和舍曲林天冬氨酸盐。优选的盐在水中表现超过舍曲林 HCl 盐的多于 3 倍的溶解度，而后的溶解度为约 3mgA/ml。

另一种增溶舍曲林的方法是使用本文称之为“增溶剂”的试剂，其实 10 际功能是相对于不存在增溶剂时的相同的使用环境中的舍曲林溶解度而在使用环境中增加和优先地维持舍曲林(或其盐)的溶解度。

本文有用的许多增溶剂可分成七大类：

1. 有机酸和有机酸盐；

2. 部分甘油酯，即低于完全酯化的甘油衍生物，包括单甘油酯和双甘 15 油酯。

15 3. 甘油酯；

4. 甘油酯衍生物；

5. 聚乙二醇酯；

6. 聚丙二醇酯；

7. 多元醇酯；

20 8. 聚氧乙烯醚；

9. 脱水山梨醇酯；和

10. 聚氧乙烯脱水山梨醇酯

11. 碳酸盐。

应使用的增溶剂的量基于具体的增溶剂。

若用的是有机酸增溶剂，优选的增溶剂量计算为系数乘以所用的舍曲林的量，其中系数为有机酸溶解度对舍曲林盐溶解度的比例：(有机酸或盐溶解度/舍曲林或其盐溶解度)×舍曲林的量，其中所说的溶解度以 mg/ml 表示。上述表达式是大约的，而一些调整有利于最优化。一般，上述表达式会给出最终用量的± 25 % 的量，尽管引入较高量的增溶剂也没有任何特别 30 的其它优点。此外，可加入有机酸盐以调节有机酸的 pH 和/或其溶解度，有效地最优化该试剂的增溶作用。

至于所列的其它类型的增溶剂，通常，剂型中所用的增溶剂的量为其中所用舍曲林重量的 1-150 %，优选 1-100 %，更优选 3-75 %。可用超过 150 % 的增溶剂的量，虽然据信在多数情况下不会提供任何特别的好处。

用于本发明的有机酸的实例包括苹果酸，柠檬酸，异抗坏血酸，己二酸，谷氨酸，天冬氨酸，马来酸，乌头酸和抗坏血酸。优选的酸是柠檬酸，异抗坏血酸，抗坏血酸，谷氨酸和天冬氨酸。有机酸盐如碱土金属(镁，钙)盐和碱金属盐(锂，钾，钠)盐以及有机酸及其盐的混合物也是有效的。钙盐如碳酸钙，乙酸钙，抗坏血酸钙，柠檬酸钙，葡萄糖酸钙一水合物，乳糖酸钙，Calcium gluceptate，乙酰丙酸钙，泛酸钙，丙酸钙，磷酸二氢钙(calcium phosphate dibasic)和糖二酸钙是优选的有机酸盐。

在上述其它类型中的化合物的实例总结于表 1 中。

表 1 增溶剂

类型	实例, 化学名称	实例, 商品名(来源)
部分甘油酯	单辛酸甘油酯	Monocaprylin®(Sigma), Capmul® MCM(Abitec), Imwitor®308(Huls)
	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> 部分甘油酯	Capmul®MCM(Abitec), Imwitor®742(Huls), Imwitor®988(Huls)
	单油酸甘油酯	Myverol®18-99(Eastman), Calgene® GMO(Calgene), Capmul®GMO(Abitec)
	单亚油酸甘油酯	Myverol®18-92(Eastman)
	单硬脂酸甘油酯	Imwitor®191(Huls)Calgene® GSO(Calgene)
	单月桂酸甘油酯	Imwitor®312(Huls)Calgene®GLO(Calgene)
	二月桂酸甘油酯	Capmul®GDL(Abitec)
甘油酯	三乙酸甘油酯	Triacetin(Sigma)
甘油酯衍生物	PEG-衍生的甘油酯	Cremophor®RH40, Cremophor®RH60(BASF), Acconon®CA5, CA-9, CA-15, W230, TGH(Abitec)
	聚甘醇化的甘油酯	Gelucire®44/14, 42/12, 50/13, 53/10, 35/10, 48/09, 46/07, 62/05, 50/02; Labrasol®(Gattefosse); Capmul®3GO; 3GS, 6G2O, 6G2S, 10G4O, 10G10O(Abitec)
聚乙二醇酯	PEG 200 单月桂酸酯, PEG 400 单月桂酸酯, PEG 600 单月桂酸酯,	Calgene®20-L, Calgene®40-L, Calgene®60-L
	PEG 200 单硬脂酸酯, PEG 400 单硬脂酸酯, PEG 600 单硬脂酸酯	Calgene®20-S, Calgene®40-S, Calgene®60-S
	PEG 200 二月桂酸酯, PEG 400 二月桂酸酯,	Calgene®22-L, Calgene®42-L Calgene®62-L

	PEG 600 二月桂酸酯	
聚丙二醇酯	二辛酸丙二醇酯	Captex®200(Abitec)
多元醇酯	单月桂酸二乙二醇酯	Calgene®DGL
	单月桂酸丙二醇酯	Calgene®PGML
	抗坏血酸棕榈酸酯	Ascorbyl Palmitate(Sigma)
聚氧乙烯醚	PEG 月桂基醚	Nonionic L-4(Calgene)
	PEG 硬脂基醚	Nonionic S-20(Calgene), Myrij45, 52, 53, 59(Sigma)
脱水山梨醇酯	单月桂酸脱水山梨醇酯	Calgene®SML, Span®20(Sigma)
	单油酸脱水山梨醇酯	Calgene®SMO, Span®80(Sigma)
聚氧乙烯脱水山梨醇酯	POE-20 脱水山梨醇单月桂酸酯	Calgene®PSML-20, Span®20(Sigma), Tween®20(Sigma), Capmul®POE-L(Abitec)
	POE-20 单油酸酯	Tween®80, PSMO-20
蔗糖酯	蔗糖单月桂酸酯	Ryoto LW-1540(Chem Service)
磷脂	卵磷脂	Lecithin(Sigma)
	混合磷脂	Emphos D70-30C(Witco)
嵌段共聚物	PEO-PPO 嵌段共聚物	Pluronic®F-68, F127, L-62(BASF)
聚乙二醇	PEG 3350	各种来源

此外，在本发明中用作增溶剂的其它化合物是丙酸乙酯，羟苯甲酸甲酯，羟苯甲酸丙酯，棓酸丙酯，烟酰胺，乙基香兰素，对氨基苯甲酸，丁化羟基苯甲醚，imidurea，和甘油。也注意到优选的成分包括有或无相应的有机酸盐的有机酸以及一种或多种上面列出或表 1 中的非有机增溶剂的混合物。也应注意到通常已发现：为了最有效，该增溶剂在含氯离子的含水的使用环境中的溶解度至少为 1mg/ml，并优选大于 5mg/ml。

优选的增溶剂组，除了前述的优选的有机酸外，包括表 2 中的那些。

表 2 优选的增溶剂

类型	实例，化学名称	实例，商品名(来源)
部分甘油酯	单辛酸甘油酯	Monocaprylin (sigma), Capmul® MCM(Abitec),Imwitor® 308 (Huls)
	C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> 部分甘油酯	Capmul® MCM(Abitec),Imwitor® 742(Huls), Imwitor® 988(Huls)
	单油酸甘油酯	Imwitor® 191 (Huls)Calgene® GSO(Calgene)
	单亚油酸甘油酯	Imwitor® 312(Huls) Calgene® GLO (CAlgine)
甘油酯	三乙酸甘油酯	Triacetin (Sigma)
脱水山梨醇酯	单月桂酸脱水山梨醇酯	Calgene® SML, Span® 20(Sigma)
	单油酸脱水山梨醇酯	Calgene® SMO, Span® 80(Sigma)
磷脂	卵磷脂	Lecithin(Sigma)
	混合磷脂	Emphos D70-30C(Witco)
嵌段共聚物	PEO-PPO 嵌段共聚物	Pluronic® F-68, F127, L-62(BASF)
聚乙二醇	PEG 3350	各种来源

注：上述的商品来源如下：

Abitec Corp.Janesville, WI

BASF, Parsippany, NJ

Calgene Chemical Inc.Skokie, IL

5 Chem Service, Inc.,West Chester, PA

Huls America, Piscataway, NJ

Sigma, St.Louis, MO

Witco, Houston, TX .

优选的增溶剂组合包括：(1)有机酸加相同或不同的有机酸的盐，(2)有

机酸加非离子增溶剂如在表 1 中列出的那些中的任一个，和(3)有机酸加相同或不同的有机酸的盐加非离子增溶剂。

特别优选的单个增溶剂包括天冬氨酸，单辛酸甘油酯，单月桂酸甘油单酯，乙酸钙，抗坏血酸，柠檬酸，谷氨酸和碳酸钙。最优先的是天冬氨酸，单辛酸甘油酯和乙酸钙。

还优先的是优先的酸和优先的增溶的表面活性剂类化合物的组合。测试与低溶解度的舍曲林盐如舍曲林盐酸盐共用的候选的增溶剂的筛选测试如实施例中进行。

优先的缓释剂型的实施方案是包括一核的渗透系统，该核含舍曲林乳酸盐或舍曲林乙酸盐或舍曲林天冬氨酸盐，酸如抗坏血酸，异抗坏血酸，柠檬酸，谷氨酸或天冬氨酸，以及在需要时的作为渗透剂的可溶糖，粘合剂材料如微晶纤维素，可溶胀的亲水性聚合物，以及润滑剂如硬脂酸镁。更优先的实施方案包括舍曲林乳酸盐或舍曲林乙酸盐。

另一个优先的缓释剂型的实施方案是包括一核的渗透系统，该核含舍曲林乳酸盐或舍曲林乙酸盐，酸如抗坏血酸，异抗坏血酸，柠檬酸，谷氨酸或天冬氨酸，表面活性剂类材料如部分甘油酯，甘油酯，脱水山梨醇酯，磷脂，聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物，和聚乙二醇，以及若需要，增加核中渗透压的可溶性糖，可溶胀的亲水聚合物，粘合剂材料如微晶纤维素和润滑剂如硬脂酸镁。

另一个优先的缓释剂型的实施方案是包括一核的渗透系统，该核含舍曲林乳酸盐或舍曲林乙酸盐，表面活性剂类材料如部分甘油酯，甘油酯，脱水山梨醇酯，磷脂，聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物，和聚乙二醇，增加核中渗透压的可溶性糖，以及若需要，可溶胀的亲水聚合物，粘合剂材料如微晶纤维素和润滑剂如硬脂酸镁。

优先的缓释剂型的实施方案是渗透系统如前述三个渗透系统中的任一，并进一步用通过相转换法制备的不对称膜包衣而包被。对于用于这些膜系统来说，特别优先的是舍曲林乳酸盐，正如抗坏血酸和天冬氨酸和部分甘油酯一样。

#### 延迟加缓释

由于本发明的另一目的是降低上 GI 道对高浓度舍曲林的暴露以减轻某些副作用(如恶心，腹泻和反胃)，另一类型的剂型包括在舍曲林的缓释开始

前引入延迟的那些剂型。该剂型可被描述为空间延迟加缓释舍曲林剂型或时间延迟加缓释舍曲林剂型，如上述。原则上，包括上述许多实施方案的任何缓释装置可用外部的(通常是全部覆盖的)包衣包被，其在缓释开始前提供延迟释放(即低于 1mgA/小时)。该包衣可为提供时间或空间延迟的类型。

5 第一实施方案可例举为一种片剂，包括含舍曲林的即释核，其包衣有用于提供从该核中缓释舍曲林的类型的聚合物材料的第一包衣以及用于一旦咽下剂型即提供药物的延迟释放的类型的第二包衣。一旦该片剂离开胃或在预定的时间后该第二包衣破裂并变成可透性的。第一(内)包衣涂在并包围在该片剂的周围。第二(外表或外)包衣涂在并包围在第一包衣周围。

10 该片剂可用本领域周知的技术制备并可含有治疗有效量的舍曲林加用该技术形成片剂所需的赋形剂。第二包衣是延迟包衣，或者是时间延迟或者是空间延迟。

15 第一包衣可为本领域已知的缓释包衣，尤其是聚合物包衣以制备如前述贮库系统用的膜。合适的和优选的聚合物包衣材料，设备，和包衣方法也包括前述的那些。

20 用于制备片剂上的第二(延迟)包衣的材料包括本领域周知的聚合物，如药物的 pH 引发的延迟释放的肠溶包衣。该包衣在胃的 pH 下对舍曲林不可透，但在小肠环境中通过溶解，崩解或以其它方式破裂而变成可透性的，从而舍曲林可自由通过该包衣。在胃中 pH 下相对不溶和不可透的，但在小肠和结肠的 pH 下更加可溶和可透的 pH 敏感性聚合物包括聚丙烯酰胺，邻苯二甲酸衍生物如烃的酸性邻苯二甲酸酯，乙酸邻苯二甲酸淀粉酯，乙酸邻苯二甲酸纤维素酯，其它的邻苯二甲酸纤维素酯，纤维素醚邻苯二甲酸酯，邻苯二甲酸羟丙基纤维素酯，邻苯二甲酸羟丙乙基纤维素酯，邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素酯，邻苯二甲酸甲基纤维素酯，邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯，邻苯二甲酸氢聚乙酸乙烯酯，邻苯二甲酸乙酸纤维素钠，酸性邻苯二甲酸淀粉酯，苯乙烯-马来酸邻苯二甲酸二丁酯共聚物，乙酸偏苯三酸纤维素酯，苯乙烯-马来酸邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯共聚物，苯乙烯和马来酸共聚物，聚丙烯酸衍生物如丙烯酸和丙烯酸酯共聚物，聚甲基丙烯酸和其酯，聚丙烯酸甲基丙烯酸共聚物，紫胶片，和醋酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物。

30 优选的 pH 敏感性聚合物包括紫胶片，邻苯二甲酸衍生物，尤其是乙

酸邻苯二甲酸纤维素酯，邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯，和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素酯；乙酸偏苯三酸纤维素酯；聚丙烯酸衍生物，尤其是包括丙烯酸和至少一个丙烯酸酯的共聚物，混有丙烯酸和其酯的共聚物的聚甲丙烯酸甲酯，和醋酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物。

5 尤其优选的 pH 敏感聚合物组包括乙酸邻苯二甲酸纤维素酯，邻苯二甲酸聚醋酸乙烯酯，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素酯，乙酸偏苯三酸纤维素酯，甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子丙烯酸共聚物，以及含丙烯酸和至少一种丙烯酸酯的共聚物。

10 调整延迟释放包衣的厚度以给出所需的延迟特性。通常，越厚的包衣越耐腐蚀，并从而得到更长的延迟。优选的包衣的厚度范围从约 20 $\mu\text{m}$  到约 1mm。

15 咽下时，双重包衣的片剂通过胃，其中第二包衣在那里占优势的酸性条件下防止舍曲林的释放(即保持释放速率低于 1mg/小时)。若该片穿出胃(其中可介导某些副作用)并进入小肠(其中的 pH 较高)，该第二包衣根据所选材料的理化特性而腐蚀或溶解。在第二包衣的腐蚀或溶解时，第一包衣防止舍曲林的立即或快速释放并调节该释放以防止产生高浓度，从而使副作用最小化。

20 延迟加缓释舍曲林剂型的第二个实施方案包括多颗粒剂，其中每一颗粒如前述片剂般被双重包衣，首先用设计产生缓释舍曲林的聚合物，接着用设计在咽下该剂型时在 GI 道环境中的延迟释放的开始的聚合物。小球含有舍曲林并可含有一种或多种加工和性能所需的赋形剂。优选相对于粘合剂含有大部分舍曲林的多颗粒剂。该多颗粒剂可为组合物并通过任何前述的用于制备贮库系统的多颗粒剂的技术制备(包括挤出和团成球状法，湿法制粒法，流化床制粒法，和旋转床制粒，种构建等)。

25 该缓释包衣可按本领域已知的那样施用。合适的和优选的聚合物包衣材料，设备，和包衣方法也包括前述的那些。

舍曲林从该缓释包衣的多颗粒剂(即在其接受延迟释放包衣前的多颗粒剂)中的释放速率和修饰该包衣的方法也受前述的贮库系统舍曲林多颗粒剂般的因素所控制。

30 双重包衣的多颗粒剂的第二膜或包衣是如上述片剂般施加到第一缓释包衣上的延迟释放包衣，并可由相同的材料形成。但是，优选在延迟释放

包衣已溶解或腐蚀后进行舍曲林的缓释或控释，因此，该实施方案的优点可通过延迟释放特征和缓释特征的合适组合而实现，而单独的延迟释放部分可以或可以不需要符合标准的 USP 肠溶标准。调整延迟释放的包衣的厚度以给出所需的延迟特性。通常，包衣越厚越耐腐蚀，并从而得到更长的  
5 延迟。

延迟加缓释舍曲林剂型的第三个实施方案包括可蚀或非可蚀的舍曲林骨架核，通常为片剂或多颗粒剂，如前述，其包有延迟舍曲林缓释的开始直至包衣片穿过胃到十二指肠或更远的地方的包衣。用于延迟释放包衣的聚合物是 pH 敏感的聚合物，如前述包衣的贮库片剂和多颗粒剂般。

10 pH 引发的延迟加缓释舍曲林剂型也可通过用含水不可溶性成膜聚合物，优选半透聚合物如醋酸纤维素或乙基纤维素，以及 pH 敏感的选自上述列举的聚合物的混合物的单膜来包衣骨架片或多颗粒剂、或渗透片核或多颗粒核而形成。此实施方案的优选的和特别优选的 pH 敏感聚合物是上述的那些优选的和特别优选的 pH 敏感聚合物。此实施方案的优选的包衣膜包括  
15 10-70 % pH 敏感的聚合物。通常，越厚的包衣膜会给出越长的延迟。通常，包衣膜中越低的 pH 敏感的聚合物含量，会给出越长的延迟。该延迟可进一步通过引入或多或少的水溶性聚合物如 HPMC，和低分子量化合物如甘油，蔗糖，葡萄糖，氯化钠，柠檬酸，和富马酸而控制。该延迟时间可通过选择水溶性的具有较低的溶解度或较慢的水化的膜孔原而提高。例如，  
20 相对于富马酸，柠檬酸作为膜包衣孔原会由于柠檬酸的较高溶解性而导致较短的延迟。

第四个实施方案包括渗透剂型，如前面有关“缓释”的部分所述，但加工成具有多于 15 分钟的延迟期。该渗透实施方案包括双层片，其包括(1)含舍曲林和渗透剂层，其中的渗透剂为乳糖，蔗糖，有机酸或碱，盐或类似物，(2)含溶胀的聚合物如聚环氧乙烷的第二层，以及(3)包围着该整个双层片的聚合物包衣，该包衣包括优选的半透性聚合物如醋酸纤维素，带有位于该片的含舍曲林侧边的一个或多个舍曲林出口孔。可合适地将该延迟期通过增加该膜厚度或减少其多孔性而加工成渗透剂型。该延迟可有治疗性优势如减少副作用和减少与共用药物的代谢相互作用。  
25

30 本发明的延迟加缓释剂型的渗透剂型包括含舍曲林核片剂和多颗粒剂，包围有半透性不对称膜。该核片剂含舍曲林，渗透有效溶质以及任选

的酸性舍曲林增溶剂，表面活性剂类的舍曲林凝胶形成的抑制剂，溶胀聚合物，改变粘度的聚合物，及其它需要的常用的药物赋形剂。药物本身(若高水溶性)可为该混合物的渗透有效成分。优选舍曲林盐。尤其优选盐酸盐，天冬氨酸盐，乙酸盐和乳酸盐。其中，最优先乙酸盐和乳酸盐。舍曲林乙酸盐和乳酸盐分别有 65 和 125mg/ml 的溶解度，可提供 2-4 个大气压的渗透压，足以产生一些渗透驱动力。

用于形成半透膜的材料包括聚酰胺，聚酯，和纤维素衍生物。优选的是纤维素醚和酯。特别优选的是乙酸纤维素，乙酸丁酸纤维素，和乙基纤维素。特别有用的材料包括在制备过程中或置于使用环境时自发形成一个或多个出口通道的材料。使用这些优选的材料来制备多孔包衣，其孔通过制备过程中的相转换或通过溶解膜中存在的水溶性成分而形成。上文已描述了相转换不对称半透膜的制备。

在不对称的膜包被片剂的优选实施方案中，该聚合物/溶剂/非溶剂混合物被喷雾到片剂床上(在片剂包衣器上如 Freund HCT-60 片剂包衣器中)。此法中，用厚的多孔区包衣该片，并带有最外层的薄密实区。为形成导致延迟的密实区，在迥然不同于导致用于制备无延迟期的不对称膜包衣片的相转换条件的条件下喷洒喷雾液。

在使用环境如 GI 道中，水透过半透性不对称膜吸入该片核。由于片核中的可溶材料溶解，建立了跨膜的渗透压梯度。当包被核的膜中的水压超过使用环境(如 GI 腔)的压力时，含舍曲林的溶液通过半透膜中形成的孔“泵”出该剂型。

优选地，包括在该片剂或多颗粒剂核中的是一个或多个舍曲林增溶赋形剂，包括抗坏血酸，异抗坏血酸，柠檬酸，谷氨酸，天冬氨酸，部分甘油酯，甘油酯，甘油酯衍生物，聚乙二醇酯，聚丙二醇酯，多元醇酯，聚氧乙烯醚，脱水山梨醇酯，聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯，糖酯，磷脂，聚环氧乙烷-聚环氧丙烷嵌段共聚物，以及聚乙二醇。最优先的是增溶赋形剂抗坏血酸，天冬氨酸，单辛酸甘油酯，单硬脂酸甘油酯，单月桂酸甘油酯和 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> 部分甘油酯。

该延迟期可通过选择不对称膜的组成而加工成多达 3 小时或更多，如通过选择膜聚合物(如醋酸纤维素或乙基纤维素)对增塑剂(如 PEG-3350 或其它水溶性增塑剂)的比率。增加膜厚度或膜聚合物对增塑剂比率导致更长

的延迟时间。该延迟可进一步通过引入或多或少的水溶性聚合物如 HPMC，和低分子量化合物如甘油，蔗糖，葡萄糖，氯化钠，柠檬酸和富马酸而控制。该延迟时间可通过选择具有较低的溶解度或较慢的水化的水溶性膜孔原而提高。例如，相对于富马酸，柠檬酸作为膜包衣孔原会由于柠檬酸的较高溶解性而导致较短的延迟。延迟时间可通过在该包衣液中引入较低比例的非溶剂以稍微偏离理想的相转换条件而增加。延迟时间可通过引入较大比例的渗透赋形剂，或具有较高的渗透压的赋形剂，或增溶剂到该核配方中而降低。实施例 17 和 18 中例举了本发明的不对称膜包衣的渗透片剂加缓释舍曲林制剂型。

第五个延迟加缓释剂型的实施方案包括描述于引入作为参考的共同待审的普通转让的 U.S. 系列号 07/296,464(1989 年 1 月 12 日提交，1990 年 7 月 7 日出版为 EP 378404 A2) 的包衣的可溶胀水凝胶片剂和多颗粒剂。包衣的可溶胀片剂包括含舍曲林和溶胀材料，优选为亲水性聚合物的片核，包被有含洞或孔的膜，在水性使用环境中，该亲水性聚合物从该孔或洞中可挤出并放出舍曲林。或者，该膜可含有聚合的或低分子量的溶于水性使用环境中的水溶性孔原，只要通过孔可挤出亲水性聚合物和舍曲林。孔原的例子是水溶性聚合物如羟丙基甲基纤维素，和低分子量化合物如甘油，蔗糖，葡萄糖和 NaCl、柠檬酸和富马酸。此外，可通过用激光或其它机械方法在包衣上钻孔而在包衣中形成孔。在该第五个延迟加缓释舍曲林制剂型的实施方案中，膜材料可包括任何成膜聚合物，包括透水性或不可透水性聚合物，只要沉淀在片核上的膜是多孔的或含有水溶性孔原或具有用于水进入和舍曲林释放的宏观孔。

对于包衣的溶胀的水凝胶片剂和多颗粒剂，该核的优选的溶胀聚合物包括分子量从 3000 到 500,000 的聚环氧乙烷和羧甲基纤维素。优选的包衣聚合物包括醋酸纤维素和乙基纤维素以及疏水聚合物如 EVA(乙烯-乙酸乙烯酯)。

对于包衣的溶胀水凝胶片剂和多颗粒剂，该延迟期可通过选择不对称膜的组成而加工成多达 3 小时或更多，即通过选择膜对孔原的比率。增加膜厚度或膜聚合物对孔原的比率导致更长的延迟时间。该延迟时间可通过选择具有较低的溶解度或较慢的水化的水溶性膜孔原而提高。例如，相对于富马酸，柠檬酸作为膜包衣孔原会由于柠檬酸的较高溶解性而导致较短

的延迟。延迟时间可通过引入较大比例低分子量(如低于 20,000 道尔顿)溶胀聚合物到该核制剂中而降低。

第六个实施方案是酶引发系统，如国际申请 PCT/US93/07463 (1994 年 6 月 9 日以 WO 94/12159 出版，引入作为参考)所述类型酶引发的支持的液体膜包衣。该包衣是微孔疏水膜，具有在该膜的孔中传输的疏水液体。该膜包围着有助于在该剂型排出胃后控制舍曲林释放的扩散骨架核或渗透活性核。该疏水液体对水性环境和下面的缓释剂型都基本上不可透的。疏水液体能改变从而使其对水性环境可透。哺乳动物咽下剂型后，延迟舍曲林释放入胃肠系统直到该剂型被排出胃并进入十二指肠。传输的疏水液体进行变化，其是在小肠腔而非胃中酶促催化的从而在延迟包衣孔中的疏水液体破裂使得膜变成对水和舍曲林可透。示范性的疏水液体是甘油三酯，脂肪酸酐，胆固醇脂肪酸酯，疏水的氨基酸酯以及类似物。优选的甘油三酯包括油酸甘油三酯，辛酸甘油三酯，月桂酸甘油三酯，橄榄油，棕榈油，椰子油，芝麻籽油，玉米油，花生油，大豆油等。优选的脂肪酸酐包括辛酸酐，月桂酸酐，十四烷酸等。可用疏水液体的混合物。示范性的微孔疏水支持物延迟膜或包衣材料包括纤维素酯，聚碳酸酯，聚链烯，聚苯乙烯，聚乙烯酯，聚硅氧烷，聚丙烯酸酯和聚酯。优选的带有传输的疏水液体的疏水微孔膜对舍曲林不可透，直到胃肠道酶在疏水油中催化一个变化，如下述。

在使用环境中，即小肠腔中，脂酶或酯酶降解前述的疏水油，在此实施方案的微孔膜的孔中形成表面活性剂产物，从而产生水性通道，而装置核中的舍曲林可通过该通道排出微孔的疏水支持物膜。一旦该延迟膜变成多孔的，舍曲林的释放可通过下面装置的缓释限定或多孔疏水包衣的多孔性和厚度而控制。

在上述的酶引发支持的液体延迟膜中，疏水油可用作小肠蛋白酶如胰蛋白酶，羧肽酶和糜蛋白酶的底物。示范性油是氨基酸衍生物的疏水酯。

在空间延迟加缓释舍曲林剂型的进一步的实施方案中，用含有在小肠腔而非胃腔中的酶的霉促降解的成分的包衣包被缓释的舍曲林片剂，胶囊剂，小球剂或粉末剂。包衣包括在体温下为固态的天然或合成来源的蜡或甘油三酯。在优选的实施方案中，包括 2-20 % 的在体温下为液体的材料，其通过小肠酶(如胰蛋白酶，糜蛋白酶，弹性蛋白酶，脂酶)降解。合适的酶

促活液体上是上述有关“酶引发的支持的液体膜装置”(“enzyme triggered supported liquid membrane devices”)的那些。优选的蜡包衣以未包衣的舍曲林片剂，胶囊剂，小球剂或粉末剂重量的 3-20 % 施用。

在第七个实施方案中，可制备时间延迟的舍曲林制剂型，缓释的舍曲林片剂，小球剂，或颗粒剂，并进一步包衣有水溶性和/或水崩解性延迟层。在优选的实施方案中，可用时间延迟层包衣崩解或非崩解的舍曲林骨架片或小球。优选的延迟包衣包括 HPC, HPMC, PEO 和 PVP。对于片剂来说，该包衣可在诸如购自 Freund 公司的 HCT-30, HCT-60, 或 HCT-130 包衣器的片剂包衣器中进行。用 HPMC 水溶液或其它合适的聚合物包衣该片剂直到最终包衣片的重量的 5-50 % 的最终重量。越重的包衣重量，导致舍曲林释放入使用环境如 GI 腔开始前的延迟越长。该延迟时间也可通过引入少量到中等量的弱水溶性聚合物，包括但不限于乙基纤维素(EC)，乙酸纤维素(CA)和醋酸丁酸纤维素到包衣配方中而增加。例如，包衣配方可由 95:5HPMC/EC 到 50:50HPMC/EC，或 95:5HPMC/CA 到 50:50HPMC/CA 构成。在这种混合的聚合物包衣系统的情况下，需要调节溶剂组成以溶解水溶性和弱水溶性聚合物的混合物。例如，可根据需要使用丙酮和水，或乙醇和水的混合物。小球和颗粒可用流化床包衣器如 Glatt GPCG-5 包衣器类似地包衣。对于小球剂，包衣包括未包衣的小球核重量的约 10 % 到 100 %。对于舍曲林粉末剂，包衣占未包衣的小球核重量的约 15 % -200 %。

## 20 盐

本发明涉及舍曲林乙酸盐，其可按下列步骤制备。

舍曲林的游离碱溶于合适的有机溶剂如乙酸乙酯；不饱和烃如己烷或戊烷；芳香烃，如苯或甲苯；或环或非环醚如二噁烷，四氢呋喃，二乙醚或甲氧甲醚或其组合或任何那些溶剂与水的组合。合适的有机溶剂是任何这样的溶剂，其中舍曲林的游离碱自由溶解，舍曲林的乙酸盐尤其不溶并便于形成所需的晶型。优选己烷，因为其溶解舍曲林的能力，不能溶解舍曲林乙酸盐的能力以及在与其造粒时获得的晶体的质量。溶液的温度维持在室温或升至所用溶剂的沸点。优选升温至略低于所用溶剂的沸点，一般介于 30 °C 到 60 °C。若用己烷，优选升温至约 40 °C。然后，加入过量的乙酸到反应混合物中。通常，优选每当量的舍曲林加入 1 到 2 当量的乙酸。典型地，加入 1.1 当量的乙酸。反应完成时，舍曲林乙酸盐通常沉淀。偶尔，

为获得更佳的舍曲林乙酸盐收率，冷却该反应混合物，通常到约室温或约 0 °C。该盐沉淀后，继续搅拌或粒化沉淀通常是有利的。粒化时，通常优选在室温或略高于室温并不超过 35 °C 进行。过滤分离所形成的晶体。舍曲林的乙酸盐晶体用己烷洗涤并在升高的温度和减压下干燥，通常 30-60 °C，  
5 24-48 小时或是足以基本上除去所有痕量己烷和任何未反应的乙酸的时间。

或者，舍曲林乙酸盐可直接由舍曲林的盐，如舍曲林盐酸盐或扁桃酸盐制备，无需分离游离碱类型的舍曲林。典型地，舍曲林盐酸盐用于此制备中。用此步骤时，该舍曲林盐在水中浆化并滴加或分小批加入稀释的水性碱。在加入碱过程中监测该溶液的 pH 以防止加入过量的碱。典型地，  
10 pH 维持在约 6.5-9.5。优选地，pH 维持在 8.5。可用于此反应的合适的水性碱包括 NaOH，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，NaHCO<sub>3</sub>，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 KHCO<sub>3</sub>。优选地，用水性 NaOH。如此形成的舍曲林的游离碱分配入不混溶的有机溶剂如己烷，乙酸乙酯，苯，甲苯或醚如二乙醚，二噁烷或甲氧甲醚。一般，优选己烷。  
15 从水相中分离不混溶有机相并用水洗涤有机相以除去氯离子。然后，如前段所述处理含游离碱类型的舍曲林的有机相以获得舍曲林乙酸盐。

本发明涉及舍曲林 L- 乳酸盐，其可按下列步骤制备。

舍曲林的游离碱溶于合适的有机溶剂如乙酸乙酯；不饱和烃如己烷或戊烷；芳香烃，如苯或甲苯；或环或非环醚如二噁烷，四氢呋喃，二乙醚或甲氧甲醚或其组合或任何那些溶剂与水的组合。合适的有机溶剂是任何这样的溶剂，其中舍曲林的游离碱自由溶解，舍曲林的 L- 乳酸盐尤其不溶并便于形成所需的晶型。优选乙酸乙酯，因为其溶解舍曲林的能力，不能溶解舍曲林 L- 乳酸盐以及在与其成粒时获得的晶体的质量。溶液的温度维持在室温或升至所用溶剂的沸点。优选升温至略低于所用溶剂的沸点，一般介于 30 °C 到 60 °C。若用乙酸乙酯，优选升温至约 40 °C。然后，加入过量的 L- 乳酸到反应混合物中。通常，优选每当量的舍曲林加入 1 到 2 当量的 L- 乳酸。典型地，加入 1.1 当量的 L- 乳酸。反应完成时，舍曲林 L- 乳酸盐通常沉淀出。偶尔，为获得更佳的舍曲林 L- 乳酸盐收率，冷却该反应混合物，通常到约室温或约 0 °C。该盐沉淀后，继续搅拌或粒化沉淀通常是有利的。粒化时，通常优选在室温或略高于室温并不超过 35 °C 进行。过滤收集所形成的晶体。舍曲林的 L- 乳酸盐晶体用乙酸乙酯或己烷洗涤并在升

高的温度和减压下干燥，通常 30-60 °C，24-48 小时或是足以基本上除去所有痕量溶剂和任何未反应的 L-乳酸的时间。

或者，舍曲林 L-乳酸盐可直接由舍曲林的盐，如舍曲林盐酸盐或扁桃酸盐制备，无需分离游离碱类型的舍曲林。典型地，舍曲林盐酸盐用于此制备中。用此步骤时，该舍曲林盐在水中浆化并滴加或分小批加入稀释的水性碱。在加入碱过程中监测该溶液的 pH 以防止加入过量的碱。典型地，pH 维持在约 6.5-9.5。优选地，pH 维持在 8.5。可用于此反应的合适的水性碱包括 NaOH，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，NaHCO<sub>3</sub>，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 KHCO<sub>3</sub>。优选地，用水性 NaOH。如此形成的舍曲林的游离碱分配入不混溶的有机溶剂如己烷，乙酸乙酯，苯，甲苯或醚如二乙醚，二噁烷或甲氧甲醚。一般，优选乙酸乙酯。从水相分离不混溶有机相并用水洗涤有机相以除去氯离子。然后，如前段所述处理含游离碱类型舍曲林的有机相获得舍曲林 L-乳酸盐。

舍曲林 L-乳酸盐也可直接由舍曲林扁桃酸盐制备。用此步骤时，通过 U.S. 专利 No.4,536,518 所述方法制备的舍曲林扁桃酸盐在水和合适的有机溶剂的混合物中浆化。此反应用的合适的有机溶剂包括乙酸乙酯；不饱和烃如己烷或戊烷；芳香烃，如苯或甲苯；或环或非环醚如二噁烷，四氢呋喃，二乙醚或甲氧甲醚。通过将该浆料冷至室温以下如 0 °C-20 °C。典型地，冷却反应混合物至约 15 °C。舍曲林的游离碱通过加入合适的碱而产生。此反应用合适的碱包括 NaOH，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，NaHCO<sub>3</sub>，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 KHCO<sub>3</sub>。优选地，用水性 NaOH。加入足量碱到该反应混合物以确保舍曲林扁桃酸盐完全转化为舍曲林游离碱。典型地，当水层 pH 为约 9.6 时，此转变是彻底的。含舍曲林游离碱的有机层从水性部分分离，并且通常用另外部分的有机溶剂萃取该水性部分。合并并浓缩有机层。偶尔，需要过滤以澄清该溶液。直接加入 L-乳酸到此溶液中并通常搅拌该反应混合物更长的时间以粒化所形成的舍曲林 L-乳酸盐。通常，该搅拌继续 8-48 小时，优选约 16-24 小时。然后，如上述分离并纯化舍曲林 L-乳酸盐。

本发明涉及结晶的舍曲林 L-天冬氨酸盐，其可按下列步骤制备。

舍曲林的游离碱溶于合适的有机溶剂如乙酸乙酯；不饱和烃如己烷或戊烷；芳香烃，如苯或甲苯；或环或非环醚如二噁烷，四氢呋喃，二乙醚或甲氧甲醚或其组合或任何那些溶剂与水的组合。合适的有机溶剂是任何这样的溶剂，其中舍曲林的游离碱自由溶解，舍曲林的 L-天冬氨酸盐尤其

不溶并便于形成所需的晶型。优选结合了少量水的乙酸乙酯，因为其溶解舍曲林和 L-天冬氨酸的能力，不能溶解舍曲林 L-天冬氨酸盐以及在与其成粒时获得的晶体质量。优选含有 2 至 3 % 水的乙酸乙酯的溶液。尤其优选含有 3 % 水的乙酸乙酯的溶液。将溶液的温度维持在室温或升至所用溶剂的沸点。优选将溶液的温度维持在室温。然后，加入过量的天冬氨酸到反应混合物中。通常，优选每当量的舍曲林加入 1 到 2 当量的天冬氨酸。典型地，加入 1.1 当量的天冬氨酸。反应完成时，舍曲林 L-天冬氨酸盐通常沉淀出。偶尔，为获得更佳的舍曲林 L-天冬氨酸盐收率，冷却该反应混合物，通常到约室温或约 0 °C。该盐沉淀后，继续搅拌或粒化沉淀通常是有利的。10 粒化时，通常优选在室温或略高于室温并不超过 35 °C 进行。过滤收集所形成的晶体。舍曲林的 L-天冬氨酸盐晶体用水饱和的乙酸乙酯洗涤并在升高的温度和减压下干燥，通常 30-60 °C，24-48 小时或是足以基本上除去所有痕量乙酸乙酯、水和任何未反应的天冬氨酸的时间。

或者，舍曲林 L-天冬氨酸盐可直接由舍曲林的盐，如舍曲林盐酸盐或扁桃酸盐制备，无需分离游离碱类型的舍曲林。典型地，舍曲林盐酸盐用于此制备中。用此步骤时，该舍曲林盐酸盐在水中浆化并滴加或分小批加入稀释的水性碱。在加入碱过程中监测该溶液的 pH 以防止加入过量的碱。典型地，pH 维持在约 6.5-9.5。优选地，pH 维持在 8.5。可用于此反应的合适的水性碱包括 NaOH，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，NaHCO<sub>3</sub>，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 KHCO<sub>3</sub>。优选地，用稀 NaOH。如此形成的舍曲林的游离碱分配入不混溶的有机溶剂如己烷，乙酸乙酯，苯，甲苯或醚如二乙醚，二恶烷或甲氧甲醚。一般，优选 2-3 % 的含水盐酸乙酯。从水相中分离不混溶有机相并用水洗涤有机相以除去氯离子。然后，如前段所述处理含游离碱类型舍曲林的有机相获得舍曲林 L-天冬氨酸盐。

如美国专利 No.4,536,518 所述或通过用水性碱如 NaOH，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，NaHCO<sub>3</sub>，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 KHCO<sub>3</sub> 中和舍曲林盐如舍曲林盐酸盐或舍曲林扁桃酸盐的水溶液而制备舍曲林的游离碱。舍曲林的游离碱可用于溶液或作为结晶固体分离出。

通过 U.S.4,536,518 所述方法制备舍曲林盐酸盐和舍曲林扁桃酸盐。

用湿度微平衡仪如 VTI 湿度平衡仪(VTI 湿度微平衡仪，MB 300G 和 MB 300W，VTI 公司，Hialeah，Florida，美国)测定舍曲林乙酸盐，舍曲

林 L-乳酸盐和舍曲林天冬氨酸盐的收湿性。将舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐和舍曲林天冬氨酸盐暴露到湿度范围为 10 % -90 % 的大气中。在整个收湿性测定过程中，维持温度在 25 °C。用 VTI 湿度平衡仪测定大气中这三种盐的吸湿性和吸收等温线。这三种盐在所研究的湿度范围内是不收湿的。

通过测试其压缩应力，固体分数，动态压痕，降低的弹性模量，准静态压痕，弹性模量，剪切模量和拉伸强度测定舍曲林乙酸盐和舍曲林 L-乳酸盐的机械性能。表 1 列出了舍曲林乙酸盐机械性能的测试结果。

表 1：舍曲林乙酸盐的机械性能

性能	测试	舍曲林乙酸盐
压缩压力, MPa	压实制剂	36.7(2.5)
固体分数	压实制剂	0.831
动态压痕硬度, MPa	动态压痕	60.0(0.4)
降低的弹性模量, GPa	动态压痕	5.1(0.5)
准静态压痕硬度, MPa	准静态压痕	25.1(1.3)
弹性模量, GPa	准静态压痕	2.2(0.2)
剪切模量, MPa	准静态压痕	99.9(19.1)
拉伸强度, MPa	拉伸断裂	0.52(0.03)

表 1a 列出了舍曲林 L-乳酸盐的机械性能测试结果。

表 1a：舍曲林 L-乳酸盐的机械性能

性能	测试	舍曲林乙酸盐
压缩压力, MPa	压实制剂	52.8(0.7)
固体分数	压实制剂	0.862
动态压痕硬度, MPa	动态压痕	81.6(1.6)
降低的弹性模量, GPa	动态压痕	7.4(0.6)
准静态压痕硬度, MPa	准静态压痕	31.1(1.4)
弹性模量, GPa	准静态压痕	2.0(0.2)
剪切模量, MPa	准静态压痕	113.9(4.6)
拉伸强度, MPa	拉伸断裂	0.56(0.02)

药物压实物(药物，赋形剂以及药物和赋形剂)的机械性能如拉伸强度，

弹性模量和硬度不能通过冶金学所用的标准方法评价，因为药物固体不能被压缩成完全均匀的致密件。一般，常规评价以下四类机械性能：弹性，粘弹性，塑性和断裂。四类均有助于压实过程的三个事件，即压缩，暂停和减压。药物粉末的机械性能评价是困难的，因为影响机械性能测量的关键参数如粒径分布，结晶习性，表面纹理，结晶度和晶体学对称在这些材料变化相当大。然而，压片性能指数(下文称为“ITP”)用于预测药物压实物的压片性能(Hiestand, E.N.Smith, D.P.Powder Tech., 38 : 145-159 , 1984 ; Hiestand , E.N., Smith, D.P.Adv, Ceram., 9:47-57 , 1984)。这些指数衍生于评价该压实物的机械反应的关键测定(在在压实过程中不进行测定)。通过测定并计算这些机械性能，本领域技术人员会理解药物粉末的基本特性。这个理解会令本领域的技术人员决定是否可制备片剂剂型。ITP 机械性能如拉伸强度，压痕模量和压缩的压实体的硬度的测量和计算按 Hiestand 的方法完成(J.Pharm.Sci, 60:758-763, 1971; J.Pharm.Sci., 63:605-612, 1974; J.Pharm.Sci., 74:768-770, 1985; Pharmaceutical Technology, 8:54-66, 1989; Int.J.Pharm., 67:217-229, 1991; Int.J.Pharm., 67:231-246, 1991)。

机械性能的测定可用纯药物的方压实体而常规地完成(舍曲林乙酸盐和舍曲林 L-乳酸盐)。测量一式三份，并通过单轴向压缩和三轴减压制备压实体。

影响粉末未压实的最关键的材料特性是其延性，弹性和拉伸强度。延性通过摆锤式冲击测定，并且是测定该压实体硬度的动态压痕试验。该复合物的硬度与其延性成反比。由于塑性形变增加粒子间结合，高延性或低硬度是最理想的。典型地，低于 100MPa 的动态压痕硬度值是高的；100-200MPa 范围的值是临界的而大于 200MPa 的值是低的。

该压实体的弹性模量(也称杨氏模量)通过测量在延长的(准弹性)压痕硬度测试后的压痕回复的量而测定。需要在减压过程中具有低弹性反应的材料，暗示该材料是表现出低弹性模量。超过 8GPa 的弹性值是高的，1-8GPa 的弹性值是中等的而低于 1GPa 的值是低的。

拉伸强度通过压实体的横向压缩直至导致拉伸断裂而测定。需要具有高的拉伸强度。超过 2MPa 的拉伸强度是高的，介于 0.8-2.0MPa 的值是中等的而低于 0.8MPa 的值是低的。

Hiestand ITP 是下列特征构成：脆裂指数(本文称为 BFI)，最佳粘接指

数(本文称为 bBI), 最差粘接指数(本文称为 wBI)和应变指数(本文称为 SI)。

BFI 是测定来自压实体中存在的裂纹和孔的应力下压实体断裂或分段的倾向。本领域技术人员可用 BFI 表示在加工(即断裂)如在从压片机喷发过程中或在膜包衣过程中片剂断裂或分段的倾向。脆裂指数值为 0 是优秀的, 5 介于 0.01-0.09 范围的值是良好的, 介于 0.1-0.19 范围的值是临界的而 0.2-1.0 的值是差的。

粘接指数是评价压实物在弹性回复过程中保持粒间粘接的能力。 Hiestand 已将塑性变形的过程归为在药物粉末接受负荷下的应力时的片剂粘接形成的主要机制。塑性形变的评价用于计算粘接指数。由于减压是制 10 片过程中的主要步骤, 评价粘接指数是重要的。最差粘接指数(wBI)和最佳粘接指数(bBI)评价在压缩过程中形成的颗粒间粘接经受压缩过程中的应变释放的能力。在高速制片的条件下, wBI 比 bBI 可用性更好。高于或等于 2 的粘接指数值是优秀的, 而介于 0.8-1.9 的值是良好的, 介于 0.3-0.7 的值是临界的, 而低于 0.3 的值是差的。

15 应力指数是压实体的弹性回复的量度。其可描述为测量未负荷阶段的弹性回复的程度。可用从压痕过程的弹性回复来评价弹性模量。

按标准方法制备机械性能测试的样品。为产生可靠的数据, 该样品必需没有机械缺陷, 如微裂纹。因此, 使用美国专利 No.4,880,373 所述制备专门化的压片机。此压片机单轴压粉末(即单向), 然后三轴缓慢减压粉末 20 (即, 三维)。压缩该样品到预定程度的压实体, 称为参照状态。这允许该机械性能数据相当于已压成同样的参照状态的其它材料。标准的压实步骤将粉末压到固体分数为 0.85。固体分数, 或相对密度, 是该压实体的表观密度除以该压实体的真实(绝对)密度。该压实体的表观密度通过测定其体积并除以质量而测得。该量度通常是  $\text{cm}^3/\text{g}$ 。通过氮比重测定法测定该粉末的真 25 密度。通常, 为获得所需的固体分数, 必须进行小心称量的粉末样品的试验性压实并测定所得压实体的固体分数。通过增减粉末重量进行固体分数的调整。

用作测试样品的方压实体是用三轴减压片压机(如美国专利 No.4,880,373 所述制备), 使用正方形组合模和 1.9cm 正方形上和下冲孔而 30 制得。预润滑的模和下冲孔装在压片机上并该模中填入预称量的粉末。用刮勺刮平粉末表面并将上冲孔置于模中粉末的顶部。为确保高度的精确,

通常计算机控制该过程。将模的液压油缸完全拉伸，将冲模的两半紧紧地压在一起。接着，将冲孔油缸完全拉伸，单轴压缩该粉末。一旦油缸完全拉伸，在这种状态保持五分钟的暂停期。在此暂停过程中，冲孔和冲模由于样品中的应力放松被迫在一定程度放松。在暂停结束时，计算机除去冲孔和冲模液压油缸上金属-金属之间的力，然后，开始三轴减压 15 分钟。在此过程中，冲孔和冲模力同时缓慢回撤，以 1 对 1 的比率保持压力，直至达到液压系统可得的最小力。然后，恢复最终的压实体并重复此过程。除了下冲孔中装有弹簧加压栓外，以同样方式制备中心孔压实体。通常，中孔穿过该压实体的 75 %。使用装有与冲孔栓具有同样直径的钻的微打孔机完成该孔。所有样品在试验前松弛 18-24 小时。

该放松的压实体用作机械测量的试验样品。下表总结了测试技术，关键测量，以及试验中测出的性能。

表 2 测试机械性能的技术和测定

技术	关键测量	测定的性能	衍生的性能
压痕硬度	1 起始高度, $h_i$ 2 回弹高度, $h_r$ 3 弦径, $a$	动态硬度, $H_0$	1 降低的弹性模量, $E'$ 2 粘弹性常数, $VE$ 3 最差粘接指数, $BI_w$ 4 脆/粘弹性粘接指数, $bBI_v$
压痕硬度	1 放松力, $F$ 2 弦径, $a$	1 准静态硬度, $H_{10}$ 2 剪切模量, $G$	1 最佳粘接指数, $BI_b$ 2 粘弹性常数, $VE$ 3 弹性模量, $E$
断裂	1 力, $F$ 2 压实体厚度, $T$	1 拉伸强度, $\sigma_T$	1 最差粘接指数, $BI_w$ 2 最佳粘接指数, $BI_b$ 3 脆裂指数, $BFI$ 4 脆/粘弹性粘接指数, $bBI_v$
断裂	1 力, $F$ 2 压实体厚度, $T$	1 断裂的拉伸强度, $\sigma_{T_0}$	1 脆裂指数, $BFI$
粉末流动	1. 剪切强度	1 内摩擦的有效角,	1 均一流动数, $UFN$

动态压痕硬度  $H_0$ ，按美国专利 No,4,885,933 所述用摆锤式冲击仪测定压实

体的  $H_0$ 。将该压实体装于气压驱动夹中，并在压实体下垫有固体。已知质量和直径的球形摆锤在释放前在预定的起始角平衡。朝压实体释放该摆锤，冲击该压实体并回弹。测量该摆锤穿过预定距离的两个光电管间所需的时间并自动计算摆锤回弹高度  $h_r$ 。这些测量和计算由计算机方便地进行。从其夹中移出带压痕的压实体，并装到表面外形仪上(Surfanalyzer 5000, Federal Products, Inc., Providence, Rhode Island)。仔细装上该仪器的探针，然后，通过横过而扫描压痕表面。在每一压痕上进行三次平行的扫描。第一次穿过压痕中心，第二次和第三次在第一次扫描的任一边等距离进行。保留全部三次扫描的特征数据并通过环形曲线拟合以测定压痕的弦径并按等式(1)计算  $H_0$ ，

$$H_0 = ((4mgrh_r)/\pi a^4) * ((h_i/h_r) - 0.375) \quad (1).$$

其中  $m$  和  $r$  是压痕器的质量和半径， $g$  是重力常数， $a$  是压痕的弦半径而  $h_i$  和  $h_r$  是压痕器的起始和回弹高度。

准静态压痕硬度， $H_{10}$ ，按美国专利 No.4,957,003 所述通过缓慢推动电动球形压痕器到压实体表面到预定的距离并保持在那位置到固定的时间以测定  $H_{10}$ 。这称为暂停期。通常保持该压痕器在那位置约 5-20 分钟，并优选 10 分钟。在暂停期的末端，计录压痕器上的力。除去该压实体，如上述摆锤试验般扫描并分析其压痕，而  $H_{10}$  按式(2)计算，

$$H_{10} = F_r / (\pi a^2) \quad (2).$$

其中  $F_r$  是暂停时间后压痕器上的放松力而  $a$  是压痕的弦半径。通过气压驱动夹将该压实体固定在合适的位置。压痕器直径相同于摆锤直径(2.54cm)。准静态压痕器的贯入深度是使得该压痕的弦半径匹配于在冲击测试中产生的弦半径。

规则压实体的拉伸强度， $\sigma_T$  是通过在预定宽度的静态压板和电动压板间横向压缩该压实体至断裂而测定。连续监测压板上的力并在测试后于计算机屏上显示力-时间曲线。通过鉴定通常表现出力的剧烈下降的断裂点而分析此特征。事件标志也用于帮助鉴定样品出现可见裂纹时的断裂。然后，按式(3)计算拉伸强度。

$$\sigma_T = F_{break} / (W_p \cdot T) \cdot PTF$$

(3)

其中  $W_p$  是压板宽度,  $T$  是压实体宽度而 PTF 是垂直的拉伸力, 当板宽为压实体的宽度的 40 % 时, 其为 0.16。此实验中的压缩速率通过计算时间常数并调节压板速度从而使时间常数落入 10-20 秒间而监测。具有相当的时间常数, 避免了材料粘弹性作用。时间常数定义为力 - 时间曲线上  $F_{break}$  和  $F_{break}/e$  间的时间(秒), 其中  $F_{break}$  是压实体断裂时的力, 而  $F_{break}/e$  是指数,  $F_{break}$  和  $F_{break}/e$  间的时间差异定义为“时间常数”。时间常数的归一化引入计算以消除材料的粘弹性对其断裂的影响。

断裂的(compromised)拉伸强度,  $\sigma_{T_0}$ , 是在中心孔压实体上用规则的拉伸强度测试中相同的仪器和电动速度设置测定。按上式(3)计算。

粉末流量 在在非压实的粉末室温下平衡至少 18 小时以达到给定的相对湿度(RH), 通常 50 % 后用简单的板型剪切盒在非压实的粉末上进行评估。剪切盒按 Hiestand 和 Wilcox, J.Pharm.Sci., 1969, 58, 1403-10; Hiestand 等, J.Pharm.Sci., 1973, 62, 1513-1517; 和 Hiestand 和 Wells, Proceedings International Powder and Bulk Solids Handling and Processing Conference, Rosemont, IL, May 10-12(1977)所述制备。用模板在粗砂纸表面上形成 4-6mm 厚和 63.5-82.5mm 直径的粉末环形床。除去模板并将通过拖缆粘附到压力计的滑板置于该粉末上。在该滑板上放置一重物并开始启动马达, 推动负载的滑板穿过粉末。通过压力计连续测定推力。该力迅速增加到最大直到该滑板开始以剪切的方式移过该粉末, 此时观察到力的降低。然后, 反转马达方向直到拖缆变松。然后, 再拉该马达到最大力, 并又反转马达方向。重复此过程几次直到重现力最大值。然后, 操作该粉末床到原先的形状。负有相同重量的滑板放回到粉末顶部上。重复上述过程直到获得平稳力。改形该粉末床并在该滑板上用不同的重量重复整个过程。内摩擦的有效角计算为平稳剪切应力对固结应力的曲线的斜率的反正切(arctg)。此参数用于计算均匀流量数, UFN, 如下式(4)所示,

$$UFN = 0.667 * (42 - \delta) \quad (4)$$

其中  $\delta$  是内摩擦的有效角度。

舍曲林乙酸盐没有任何在压缩和减压过程中阻碍颗粒粘接形成和保持的缺陷。具体地, 发现舍曲林乙酸盐具有高度的延性和相对低的弹性模量。

总之，舍曲林乙酸盐具有卓越的机械性能和颗粒粘结能力并从而是制片的优秀候选者。

5 乳酸盐的固有的机械性能的值表明其没有在压缩和减压过程中阻碍颗粒粘结形成和保持的缺点。发现舍曲林 L-乳酸盐的拉伸强度极高。而且，舍曲林 L-乳酸盐具有卓越的机械性能，颗粒粘结能力和压片指数值。因此，舍曲林 L-乳酸盐是制片的卓越候选者。

10 通过偏振光显微镜和粉末 X-射线衍射测定舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐和舍曲林 L-天冬氨酸盐的结晶度。在室温下用 X-射线衍射仪(Diffraktometer 5000, Siemens Analytical X-ray System, Inc., 6300 Enterprise, Lane, Madison, WI 53719-1173)测定粉末 X-射线衍射图。样品通常置于铝制托架中并用衍射角  $2\theta$ ，从  $5^\circ$  增加到  $35^\circ$ ，每步  $0.02^\circ$  和一秒的计数时间扫描。用两种仪器：示差扫描量热器(DSC 4, Perkin Elmer, USA)和热重量分析仪(SSC 5200, Seiko, Japan)测定热性能，熔点，熔化热和加热过程中的重量损失。

15 为测定舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐和舍曲林 L-天冬氨酸盐的溶解性，加入一等份舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐或舍曲林 L-天冬氨酸盐到螺丝帽瓶中的测定的量水中。为加速平衡的获得，可在高于室温的温度下制备饱和的溶液。将瓶置于浸入  $40^\circ\text{C}$  水浴的旋转器上。在此温度下，加入足量舍曲林盐直到在该瓶中存在过量固体。维持该瓶在  $40^\circ\text{C}$  6 小时，此时降溫至  $15^\circ\text{C}$ ，2 小时。然后，调节小瓶温度到  $25^\circ\text{C}$  并维持在此温度直到 2 天。在平衡时间结束时，过滤该溶液，测定滤液的 pH 并用反相 HPLC 分析一等份滤液以测定溶液中舍曲林的浓度。用 Waters Symmetry C-18， $250 \times 4.6\text{mm}$  柱， $1.0\text{mL}/\text{分钟}$  的流动相溶液洗脱进行 HPLC 分析。该柱购自 Waters 公司，34 Mapple Street, Milford, MA01757。通过混合 270ml 四氢呋喃，230ml 甲醇和 400ml 缓冲液制备流动相溶液。该缓冲液通过加入 1.7ml 磷酸和 3.5ml 三乙胺到 1 升水中而制备。收集瓶中过量的固体，干燥并用显微镜和热分析研究其结晶度。本发明的乙酸盐水溶解度为  $84\text{mg/ml}$ 。本发明的舍曲林 L-乳酸盐的水溶解度为  $125\text{mg/ml}$ 。本发明的舍曲林 L-天冬氨酸盐的水溶解度为  $28.6\text{mgA/mL}$ 。高度的水溶性允许在较短的时间内释放更多的舍曲林材料，其尤其用于急性指示(acute indications)中。此外，高溶解度在以

控制方式释放舍曲林溶液的渗透口服控释剂型中是有利的。

舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐的化学稳定性用反向 HPLC 测定(条件同上)已进行了加速稳定性攻击的样品而测定。在加速稳定性攻击中，舍曲林乙酸盐样品进行了在不同时间长度的湿度和温度 5 条件的各种组合。以下湿度和温度条件的组合尤其用于评价舍曲林及其各种盐的化学稳定性。在这些研究中，定量了舍曲林乙酸盐的活性以及存在的杂质和降解产物。通常，若检测的新杂质的量低于所用药物量的 0.1 %，则认为药物是稳定的。测定了舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐在固态和溶液中的稳定性。

10 加速稳定性测试是通过舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐或舍曲林 L-天冬氨酸盐在 ICH(人用药物注册的技术要求的一致性国际会议)指南定义的湿度和温度的标准测试条件下进行。通常，舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐的样品在  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$  下评价 24 周。此外，样品置于下列条件： $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/20\% \text{ RH}$ ，24 周； $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH} < 10\%$ ，3 周。也通过将其置于 0.01N 盐酸溶液，6 周，50 °C 和 15 0.01N NaOH 溶液中，6 周，50 °C 评价舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐的稳定性。使用同上条件的反向 HPLC 分析评价进行稳定性测试的所有样品的纯度和降解。当在舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐上进行上述实验时，没有发现含量超过母化合物 20 的 0.01 % 的新的降解产物。舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐样品每一个的纯度大于 99 %。

在治疗本文公开和所附权利要求书中要求的疾病中，可将舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐配成例如美国专利 No.4,536,518 所公开的即释剂型。或者，可将舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐配成控释剂型，如缓释剂型，胶囊化溶液剂型或延迟释放剂型。该缓释剂型，胶囊化溶液剂型和延迟释放剂型的制备和使用方式公开于标题分别为“舍曲林的胶囊化溶液剂型”和“舍曲林的延迟释放剂型”的普通转让的共同待审的美国申请中(辉瑞档案号分别为 PC9838JTJ 和 25 PC9824JTJ，每个都是指定美国的 PCT 申请并且引入本文作为参考)。

30 通常，舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐一般以约 0.2mgA/kg 体重/天到约 10mgA/kg 体重/天的剂量给药，管尽要根据待治

的患者的疾病和所选的具体给药途径而进行变化。典型地，优选的剂量范围是对体重约为 70kg 的平均的成人患者约 15mgA-200mgA 舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐/天。然而，优选的剂量将取决于给药的舍曲林乙酸盐，舍曲林 L-乳酸盐，舍曲林 L-天冬氨酸盐的剂量和本领域技术人员如内科医生显而易见的其他因素。

本文所用的缩写“Mpa”指兆帕而“Gpa”指千兆帕。

本文所用的术语“渗透片剂”指由渗透压驱动的控释固体剂型。

为了方便和一致，权利要求书中治疗量和释放速率涉及的“舍曲林”指活性舍曲林，缩写为“mgA”，即分子量为 306.2g/mol 的非盐，非水化的游离碱。可方便地将 mgA 量转换成分子量为 366.3g/mol 的舍曲林乙酸盐的相当重量。舍曲林乙酸盐的 1/4 水合物形式的分子量为 370.8g/mol。舍曲林 L-乳酸盐的分子量为 396.3g/mol。舍曲林 L-天冬氨酸盐的分子量为 439.3g/mol。

本发明将通过以下非限制性的实施例举例说明。通常，实施例证明舍曲林口服和 IV 给药的胃肠副作用的发生率，控释剂型的这些副作用的缓解，本发明范围内的舍曲林缓释剂型的制备，盐，其制备方法等。

在以下实施例中，使用了下列定义和试验：

1. “Q”用于指所述的 mgA 或百分数(%)表示的舍曲林的量。Q 相关于取出预定份的溶液用于检测舍曲林的时间或“取样点”，作为下标的取出时间或取样点以小时表示。因此，15 % 的“Q<sub>1</sub>”指 15 % 的舍曲林在 1 小时内溶解。

2. 除非另有说明，百分数(%)表示的量指基于总重量的重量的百分数。

3. “t<sub>80</sub> %”指 80 % 的舍曲林从该剂型中释放的时间(小时)。

4. 释放速率用下式定义：

释放速率 =  $0.8 * (\text{剂量}) / t_{80}$  % 或若在 24 小时内没有释放 80 % 的舍曲林的  $Q_{24} / 24$

5. “Surelease®”是 Colorcon Inc., West Point, PA 为乙基纤维素的水性的，完全增塑的聚合物分散体的注册商标。

6. “Opadry®”是 Colorcon Inc., West Point, PA 为以用于在水中重建的粉末形式提供的一类增塑的纤维素醚(包括羟丙基甲基纤维素，羟丙基纤维

素和甲基纤维素)的注册商标。

7. “mgA”是“活性舍曲林的毫克数”的缩写。例如，“200mgA”指200毫克的活性的舍曲林。

8. “X mgA 多颗粒剂”(其中 X 是数量)指含 X mgA 的多颗粒的量。例如，“100mgA 多颗粒”指含 100mgA 活性舍曲林的多颗粒剂的重量。

9. 体外溶出度测试：以下体外测试用于筛选本发明的缓释实施方案的体内适应性。若具体的剂型满足本文公开的体外或体内标准，则其在本发明的范围内。

舍曲林的缓释剂型在美国药典 XXIII(USP)，溶出度测定，第 711 章，仪器 2 所公开的标准 USP 旋转棒仪器中测试。棒以 50rpm 旋转(若该剂型是多颗粒或迅速崩解成多颗粒，则为 100rpm)，该溶出在作为测试介质的用 KOH 调节 pH 至 4.0 的含 0.075M NaCl 的 900mL 的乙酸盐缓冲液中(0.13M 乙酸)于 37 °C 下进行。盖上溶出的容器以防蒸发。若用明胶胶囊，则需加入 0.1mg/ml 的胰蛋白酶到缓冲液中。在测试开始(即将该剂型插入仪器中)后的指定的时间，从测试介质中取出过滤的等份样(一般 2 或 10ml)并通过反向 HPLC 或其他合适的定量分析法分析舍曲林。溶出结果报告为溶解的 mgA 舍曲林对时间或溶解的活性舍曲林对时间。满足下列标准的缓释剂型在本发明的范围内：在 80 % 药物释放的起始时间内，(1)舍曲林释放速率为上述的介于 1mgA/小时-40mgA/小时；(2)舍曲林释放速率在任一小时内不超过 40mgA/小时；(3)在使用环境中的第一小时内释放少于 70 % 的引入的舍曲林。

对于延迟是时间性的延迟加缓释的实施方案，完全按上述纯粹缓释的实施方案的实验进行。该剂型在相应于延迟期的多达 3 小时或更少的时间内以低于 1mgA/小时的速率释放舍曲林，随后，以介于 1mgA/小时-40mgA/小时的速率释放舍曲林。

对于本发明的空间延迟加缓释的实施方案的方便的测试是体外溶出度测试分为两部分的改进方案，其描述于 1995 年美国药典(USP 23)，节(724)，小节“延迟释放(肠溶包衣的)物品 - 一般药物释放标准”，其引入 2 小时测试舍曲林在模拟的胃液(“酸测试”)中释放，随后测试模拟的肠液(“中性测试”)中的药物释放。对于不含多颗粒或未迅速崩解成多颗粒的片剂和胶囊剂来说，桨以 50rpm 进行搅拌。对于多颗粒或迅速崩解成多颗粒的剂型，

浆以 100rpm 进行搅拌。若用明胶胶囊，则需加入 0.1mg/ml 的胰蛋白酶到缓冲液中。调节此体外测试的两阶段以用于评价现在描述的本发明的空间延迟加缓释的实施方案。

对于 pH 引发的空间延迟加缓释的实施方案，体外测试如 USP “肠溶实验” 所述进行，要求本发明的剂型(a)在测试的“酸性”阶段(在 0.1N HCl 中)，以不超过 1mgA/小时的速率释放舍曲林至少 1 小时，(b)在测试的“中性”阶段，舍曲林释放速率介于 1mgA/小时-40mgA/小时，只要在测试的“中性”阶段的第一小时内释放不多于引入的舍曲林的 70 % 的添加量。若需要，测试的“酸性”阶段部分可进行超过 1 小时，即在甚至更严格的条件下而该实施方案也在本发明的范围内。在测试的“中性”阶段的舍曲林释放速率的计算如下。记录 1 小时延迟后的添加的 80 % 的剂量释放到中性(pH6.8)介质中的时间，然后进行除法，其中分子是 mgA 表示的该剂量的 80 %，而分母是添加的 80 % 的剂量释放到中性(pH6.8)介质中的时间减去 1 小时(或其它时间，若酸性阶段超过 1 小时)。测试的“酸性”阶段部分在 750ml 的 0.1N HCl 中进行 1 小时。1 小时后，加入含 10gm 多乙氧基醚的 250ml 磷酸三钠到酸性介质中(含该剂型)，并用 2M HCl 或 2M NaOH 调节 pH 到 pH 6.8。舍曲林在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中的溶解度是低的。因此，加入多乙氧基醚(1 % w/v)中性(pH 6.8)磷酸盐介质中以增加舍曲林的溶解度以提供溶解的“泄漏状态” (“sink conditions”)。

对于本公开所述的酶引发的空间延迟加缓释的实施方案，舍曲林的释放通过小肠中胰脂酶，酯酶，或蛋白酶的存在“引发”。对于脂酶引发的延迟加缓释剂型的体外评估来说，将 5mg/ml 猪胰脂酶(Sigma Chem., St.Louis, MO)加入溶出度测试的第二中性阶段的溶解介质中。对于酯酶或蛋白酶引发的延迟释放剂型，合适的酯酶或蛋白酶(如胰酯酶，胰蛋白酶，糜蛋白酶，弹性蛋白酶)被加入体外测试的第二阶段。因此，测试以与 pH 引发的空间延迟剂型相同的方式进行，但是中性阶段在适于引发缓释开始的酶的存在下进行。若多乙氧基醚将脂酶，酯酶或蛋白酶变性，则“中性”阶段的第 1 小时在酶的存在和没有多乙氧基醚的情况下进行。“中性”阶段的 1 小时后，加入 10g 多乙氧基醚。

### 30 实施例 1

此实施例证明舍曲林的缓释剂型(200mg 的剂量，分 16 个 12.5mg 剂量，

在零时及 15 小时内的每小时给药)相对于 200mg 团块单剂量导致了降低的副作用严重性。

在双盲，随机，安慰剂对照的平行组研究中，将健康的男性受试者分成三组。组 A，“团块给药组”，分两个 100mg 舍曲林即释片剂(ZOLOFT<sup>R</sup>)接受单一的 200mg 舍曲林剂。用 50ml 水将该片剂给药。团块给药组在 15 小时内的每小时也接受 50ml 安慰剂溶液。安慰剂溶液含乳糖，薄荷醇，和聚乙烯吡咯烷酮以模拟舍曲林溶液的外观和口感从而确保双盲。组 B，“分次给药组”，接受相同的总剂量，在 15 小时内以每小时 12.5mg 一剂的速率给药 12.5mg 舍曲林在 50ml 水中的溶液。B 组也在第一次给药时接受两片安慰剂。C 组，“安慰剂组”，在合适的对应时间点接受安慰片和安慰溶液。所有受试者均在禁食过夜后给药。

在给药前，给药后的 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 和 240 小时取血样。用毛细管气相色谱测定血浆舍曲林浓度。总的全身性对舍曲林的暴露是通过测量每给定组中每一受试者的血浆舍曲林浓度对时间的曲线下的面积(AUC)，然后计算该组的平均 AUC 而测定。C<sub>max</sub> 是在受试者中观察到的最大血浆舍曲林浓度。T<sub>max</sub> 是达到 C<sub>max</sub> 的时间。此实施例的血浆药物动力学数据见于表 1-1 中。

给药和每次采血样前，每个受试者填一个调查表，其由一系列“直观模拟标度”(“Visual Analogue Scales”)构成，其中要求每个受试者在某些可能的副作用的严重性上以 0-10 分等级。受试者被告知“0”意味着无作用，而“10”指最坏的可能作用。

共有 45 个受试者完成了此项研究，A, B, C 组各有 15 人。对于在 30 个时间点评价的八种副作用来说，获得了共 10,800 个直观模拟标度评价值。

表 1-1 证明反映在 AUC 中的 A 和 B 组的两个给药组的总的全身性舍曲林暴露是类似的。对于分次给药组，如所料，C<sub>max</sub> 是较低的而 T<sub>max</sub> 是较长的，因为给药在 15 小时内进行而非单一的团块剂。200mg 团块给药组的三个受试者在 4.15, 11.2 和 7.6 小时呕吐。由于呕吐发生在全部三个受试者的基本血药浓度达到后和两个的 T<sub>max</sub> 后，这些受试者的数据处理并没有与其它受试者的数据处理不同。15 小时分次给药方案的受试者没有发生呕吐

事件。因此，15 小时分次给药方案表现出相对于团块给药方案的降低的呕吐发生率。

如下进行副作用直观模拟标尺数据分析。对具体的受试者的具体的副作用(如腹痛)，给药后 24 小时内的直观模拟标度尺得分相加得“累计得分”。

5 一治疗组所有成员的“累加得分”相加，除以该组中受试者的数量得到平均累加得分。平均累加得分的标度并不相应于起始的 0-10 标度，由于其反映了整个评价期内的所有非零得分的总和。表 1-2 代表一系列胃肠副作用的平均累加得分：腹痛，恶心，便急，反胃，腹泻，和腹绞痛。也评价了非胃肠副作用：眩晕和震颤。

10 表 1-2 证明了 15 小时分次给药治疗的舍曲林诱导的副作用的总体严重性较低。

表 1-1

以单剂量给药，或以 16 个 12.5mg 剂量在 15 小时内每小时给药的  
200mg 剂量的舍曲林药物动力学(平均值)

治疗	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (小时)	AUC <sub>0-最后</sub> (ng·小时/ml)
200mg 单剂量(A 组)	74	6	1646
12.5mg/小时共 15 小时 (B 组)	32	16	1227

15

表 1-2

各种副作用的平均累加直观模拟得分数据，每组中全部 15 个受试者的平均，见于说明书中“平均累加得分”的解释

平均累加得分

副作用	A 组(团块给药)	B 组(分 16 次给药)	C 组(安慰剂)
腹痛	2.7	0.1	1.7
恶心	17.5	2.6	1.2
便急	3.1	0.5	0.6
反胃	4.0	0.3	0.3
腹绞痛	3.1	0.1	0.9
腹泻	3.9	0.2	0.2

眩晕	13.8	0.5	6.8
震颤	7.9	1.7	0.5

实施例 1 进一步证明(1)副作用可通过控制舍曲林释放入胃肠道的速率而缓解, (2)以  $200\text{mg}/15\text{hr} = 13.3\text{mg/hr}$  的速率的释放导致分次给药的胃肠道和全身性副作用较之于团块给药降低到或接近安慰剂的水平(表 1-2), 和(3)含有少于 200mg 舍曲林的缓释剂型也有有益的副作用特征。在进行本实施例的 200mg/15hr 分次给药研究的前半部分的过程中, 在 7 小时内释放八个 12.5mg 剂量, 观察到的副作用强度是低的(总剂量 100mg)。类似地, 在本实施例的 200mg/15 小时分次给药研究的前四分之一阶段, 在 3 小时内释放四个 12.5mg 的剂量, 观察到的副作用强度是低的(总剂量 50mg)。

另一方面, 副作用(尤其是全身性介导的而非舍曲林和胃肠道的直接接触而介导的震颤和眩晕)可通过控制口服后的全身性循环中的最大舍曲林浓度而改善。在此实施例,  $16 \times 12.5\text{mg}$  分次给药给出  $C_{\max}$  为  $32\text{ng/ml}$ , 副作用严重性极低。另一方面, 200mg 团块给药给出  $C_{\max}$  为  $74\text{ng/ml}$ , 并表现出显著的副作用。

## 实施例 2

此实施例证明舍曲林的缓释剂型(200mg 的剂量分 8 次在零时及 7 小时内的每小时给药)相对于 200mg 团块单剂量导致了降低的副作用严重性。

在双盲, 随机, 安慰剂对照的平行组研究中, 将健康的男性受试者分成三组。组 A( $n = 14$ )以两个 100mg 舍曲林即释片剂(ZOLOFT<sup>R</sup>)接受 200mg 舍曲林剂量(“团块给药”组)。用 50ml 水将该片剂给药。组 A 在 7 小时内的每小时也接受 50ml 安慰剂溶液。安慰剂溶液含乳糖, 薄荷醇。组 B( $n = 16$ ), 接受相同的总剂量, 在 7 小时内以每小时一个 25mg 剂量的速率给药 25mg 舍曲林在 50ml 水中的溶液(“分次给药组”)。B 组也在第一次给药时接受两片安慰剂。C 组( $n = 15$ )在合适的对应时间点接受安慰片和安慰溶液。所有受试者均在禁食过夜后给药。

在给药前, 给药后的 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 24, 48, 72, 96, 120 和 144 小时取血样。也以相同的方式测血药浓度,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  和 AUC。此实施例的血浆药物动力学数据见于表 2-1 中。

给药和每次采血样前, 每个受试者填一个调查表, 其由如实施例 1 所述的一系列“直观模拟标度”构成。共有 45 个受试者完成了此项研究。在

30 个时间点评价了三种副作用，获得了共 4,500 个直观模拟标度评价值。

表 2-1 证明反映在 AUC 中的 A 和 B 组的两个给药组的总的全身性舍曲林暴露是类似的。对于分次给药组，如所料， $C_{max}$  是较低的而  $T_{max}$  是较长的，因为给药在 7 小时内进行而非单一的团块剂型。200mg 团块给药组的 5 四个受试者在 2.6, 2.8, 2.8 和 3.8 小时呕吐。这四个受试者的药物动力学数据没包括在表 2-1 的平均中。7 小时分次给药方案的一个受试者在 12.6 小时呕吐。由于这发生在此个体的  $T_{max}$  后 3.5 小时，其数据没包括在分次给药组的平均分析中。分别在团块给药组和分次给药组中观察到 4 次和 1 次呕吐事件表明，7 小时分次给药表现出较低的呕吐发生率，同时提供药物动 10 力学 AUC 所示的治疗的舍曲林剂量。

如实施例 1 所述进行副作用直观模拟标度数据分析。表 2-2 证明了 8 小时分次给药治疗的舍曲林诱导的副作用的总体严重性较低。

因此，副作用可通过控制舍曲林释放入胃肠道的速率而缓解。实施例 2 从而证明以  $200\text{mg}/7\text{hr} = 28.6\text{mg/hr}$ (或更慢)的速率释放导致副作用严重性的降低(表 2-2)。

实施例 2 也证明含有少于 200mg 舍曲林的缓释剂型也有有益的副作用特征。在进行本实施例前半部分的过程中，在 3 小时内释放四个 25mg 剂量，观察到的副作用强度是低的(总剂量 100mg)。

正如实施例 1，副作用(尤其是震颤和眩晕)可通过控制口服给药后的全身性循环中的最大舍曲林浓度而改善。在此实施例中， $8 \times 25\text{mg}$  分次给药给出  $C_{max}$  为  $46\text{ng/ml}$ ，而 200mg 团块给药给出  $C_{max}$  为  $75\text{ng/ml}$ 。该  $8 \times 25\text{mg}$  分次给药方案表现出比团块给药方案更低的副作用严重性。

表 2-1

以单剂量给药，或以 7 个 25mg 剂量在 8 小时内每小时给药的  
25 200mg 剂量的舍曲林药物动力学(平均值)

治疗	$C_{max}(\text{ng/ml})$	$T_{max}(\text{hr})$	$AUC_{0-\infty}(\text{ng.hr/ml})$
200mg 单剂量	75	5.4	1744
25mg/hr 共 7 小时	46	10.4	1439

表 2-2

各种副作用的平均累加直观模拟得分数据，每组中全部 15 个受试者的平均，见于说明书中“平均累加得分”的解释

### 平均累加得分

副作用	A 组(团块给药)	B 组(分 8 次给药)	C 组(安慰剂)
反胃	3.9	0.1	0.1
眩晕	10.4	4.8	2.1
震颤	8.9	2.7	0.3

#### 实施例 3

此实施例证明当舍曲林直接给药于胃肠道的各个部分时，其吸收是不同的。在到达横或降结肠前释放大部分舍曲林的剂型比在横或降结肠中释放显著量的舍曲林的剂型给出更高的全身性舍曲林暴露。

两组六个志愿者(A 和 B 组)的每个用不同的四种方式交叉的方案给药 200mg 舍曲林或安慰剂。给药是通过(1)口服片剂，或(2)通过鼻肠管将溶液注入胃，十二指肠，或小肠的回盲肠区，或(3)通过肛门插管注入横结肠。

在四种不同的情况下，A 组接受(1)口服舍曲林即释片加注入胃中的安慰剂溶液，或(2)口服安慰剂片加注入胃中的舍曲林溶液，或(3)口服安慰剂片加注入小肠的回盲接头处的舍曲林，(4)口服安慰剂片加注入小肠的回盲接头处的安慰剂溶液。在四种不同的情况下，B 组接受(1)口服舍曲林即释片加注入十二指肠中的安慰剂溶液，或(2)口服安慰剂片加注入十二指肠中的舍曲林溶液，或(3)口服安慰剂片加注入横结肠的舍曲林，(4)口服安慰剂片加注入横结肠的安慰剂溶液。

口服舍曲林制剂分两个 100mg 片给药。以 20ml/min 的速率给药作为 2mg/ml 溶液的注入剂 5 分钟。

给药前，给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192 和 240 小时采血样。也按实施例 1 测定舍曲林血药浓度， $C_{max}$ ， $T_{max}$  和 AUC。该实施例的血浆药物动力学数据示于表 3-1 中。

表 3-1 提供了各种给药方案的所测得的平均  $C_{max}$ ， $T_{max}$  和 AUC。注入胃和十二指肠区给出的 AUC(总全身性暴露)是口服片剂给药后测得 AUC 的 79 % 和 110 %。因此，从胃肠道的这些区域的吸收(除了更远的区域，因为给药的材料随着时间而远移)类似于从口服片剂的吸收。注入小肠的回盲区产生的 AUC 为口服片剂后测得的 62 %。因此，该回盲区(除了更远的区域)具有有限的吸收舍曲林的能力。注入横结肠引起的 AUC 为口服片剂所测得的 16 %。因此，横(和更远的降)结肠具有更有限的吸收舍曲林的能力。

表 3-1

释放到胃肠道的各个部分的 200mg 舍曲林的药物动力学

A 组			
给药途径	C <sub>最大</sub> (ng/ml)	T <sub>最大</sub> (小时)	AUC <sub>0-最后</sub> (ng · 小时/ml)
口服片剂	39.9	7.0	1174.5
胃注入	35.6	7.0	923.1
回盲注入	27.3	5.0	727.1

B 组			
给药途径	C <sub>最大</sub> (ng/ml)	T <sub>最大</sub> (小时)	AUC <sub>0-最后</sub> (ng · 小时/ml)
口服片剂	44.7	6.7	1153.4
十二指肠注入	48.8	3.7	1270.3
结肠注入	10.9	4.4	179.4

## 实施例 4

此实施例说明制备缓释舍曲林亲水性骨架片，其以基于其组成，大小和形状的不同的速率释放舍曲林。此方法包括(1)混合除了硬脂酸镁外的表 4-1, 4-2 和 4-3 所示的全部组分；(2)筛选并再混合该相同的组分；(3)加入并混合硬脂酸镁；并将最终的混合物压片。

在大小为 200-350g 的批中，用 Turbula 振动仪系统(Basal, 瑞士)将舍曲林盐酸盐在合适的缸中与除了硬脂酸镁外的所有的其它成分混合 15 分钟。接着，将该混合物通过 20 目筛并再振摇 15 分钟。然后，加入硬脂酸镁并振摇该混合物 2 分钟。用常规的压片机(Manesty F-Press, Manesty Machines, Liverpool, England)将终混合物压成片剂，用实施例 4A-4M 的 1/4 英寸 × 3/4 英寸被膜的工具冲孔，实施例 4N 和 4O 的 13/32 英寸的标准圆凹面(SRC)冲孔，实施例 4P-4X 的 1/4 英寸 × 1/2 英寸被膜的工具冲孔，或者实施例 4Y-4AD 的 1/4 英寸 × 9/16 英寸被膜的工具冲孔。通过直接压缩各组分的混合物制备的组合物分别以 200mgA 舍曲林/片概述在表 4-1(实施例 4A-4O)，以 100mgA 舍曲林/片示于表 4-2(实施例 4P-4X)，以 50mgA 舍曲林/片示于表 4-3(实施例 4Y-4AD)。

表 4-1

在 F-Press 上以 200mg/片的剂量直接压制的缓释亲水性骨架片组合物

实施例	舍曲林 化合物 % *	HPMC K100LV <sup>1</sup> %	HPMC K4M <sup>2</sup> %	乳糖 %	DCP <sup>3</sup> %	MgSt <sup>4</sup> %	片重 (mg)
4A	29.8	24.9	5.0	-	39.3	1.0	750
4B	29.8	34.9	5.0	-	29.3	1.0	750
4C	29.8	41.6	8.2	-	19.4	1.0	750
4D	39.8	24.9	5.0	-	29.3	1.0	562
4E	29.8	24.9	5.0	39.3	-	1.0	750
4F	29.8	34.9	5.0	29.3	-	1.0	750
4G	29.8	41.6	8.2	19.4	-	1.0	750
4H	39.8	24.9	5.0	29.3	-	1.0	562
4I	30.0	20.0	10.0	38.0	-	2.0	750
4J	30.0	15.0	15.0	38.0	-	2.0	750
4K	30.0	50.0	10.0	8.0	-	2.0	750
4L	30.0	33.3	16.7	18.0	-	2.0	750
4M	30.0	25.0	25.0	18.0	-	2.0	750
4N	39.8	24.9	5.0	-	29.3	1.0	562
4O	39.8	24.9	5.0	29.3	-	1.0	562

<sup>1</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K100LV(Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>2</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K4M(Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>3</sup>DCP 指二元的磷酸钙二水合物, Emcompress(Edward Mendell Co., Surrey, UK)

<sup>4</sup>MgSt 指硬脂酸镁

\*舍曲林化合物 % 反映达到 200mgA 所需的舍曲盐的量。

表 4-2

在 F-Press 上以 100mg/片的剂量直接压制的缓释亲水性骨架片剂组合物

实施例	舍曲林 化合物 % *	HPMC K100LV <sup>1</sup> %	HPMC K4M <sup>2</sup> %	乳糖 %	MgSt <sup>3</sup> %	片重 (mg)
-----	-------------------	----------------------------------	-------------------------------	---------	------------------------	------------

4P	30.0	20.0	10.0	38.0	2.0	375
4Q	15.0	24.4	12.2	46.4	2.0	750
4R	30.0	15.0	15.0	38.0	2.0	375
4S	15.0	18.3	18.3	46.4	2.0	750
4T	30.0	33.3	16.7	18.0	2.0	375
4U	15.0	40.6	20.4	22.0	2.0	750
4V	30.0	26.6	13.4	28.0	2.0	375
4W	15.0	32.5	16.3	34.2	2.0	750
4X	15.0	30.5	6.1	46.4	2.0	750

<sup>1</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K100LV(Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>2</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K4M(Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>3</sup>MgSt 指硬脂酸镁

5 \*舍曲林化合物%反映达到200mgA所需的舍曲盐的量。

表 4-3

在 F-Press 上以 50mg/片的剂量直接压制的缓释亲水性骨架片剂组合物

实施例	舍曲林 化合物 % *	HPMC K100LV <sup>1</sup> %	HPMC K4M <sup>2</sup> %	乳糖 %	MgSt <sup>3</sup> %	片重 (mg)
4Y	30.0	20.0	10.0	38.0	2.0	187.5
4Z	15.0	24.4	12.2	46.4	2.0	375
4AA	15.0	18.3	18.3	46.4	2.0	375
4AB	15.0	40.6	20.4	22.0	2.0	375
4AC	15.0	32.5	16.3	34.2	2.0	375
4AD	15.0	30.5	6.1	46.4	2.0	375

<sup>1</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K100LV(Dow Chemical, Midland, MI)

10 <sup>2</sup>HPMC 指羟丙基甲基纤维素, Methocel K4M(Dow Chemical, Midland, MI)

<sup>3</sup>MgSt 指硬脂酸镁

\*舍曲林化合物%反映达到200mgA所需的舍曲盐的量。

## 实施例 5

表 5-1 所示的实施例 4 的选择的缓释骨架片用体外的缓释溶出度测试步骤测试，其用反相 HPLC 分析定量舍曲林以测定以总剂量的百分数表示的舍曲林释放，如下述。

5 舍曲林的缓释剂型在美国药典 XXIII(USP)，溶出度测定，第 711 章，  
仪器 2 所公开的标准 USP 旋转桨仪中测试。桨以 50rpm 旋转并且溶出在作为  
为测试介质的用 KOH 调 pH 至 4.0 的含 0.075M NaCl 的 900mL 的乙酸盐缓  
冲液中(0.13M 乙酸)中于 37 °C 下进行。盖上溶出的容器以防蒸发。在测试  
开始(即将该剂型插入仪器中)后的指定的时间，从测试介质中取出过滤的等  
10 份样(一般 2 或 10ml)并通过反向 HPLC 如下分析舍曲林。

通过反相 HPLC 如下进行舍曲林定量。将 20μl 的固定体积注入分析柱  
(150mm 长 × 3.9mm 直径 Nova-Pac C-18 柱)。恒组成溶剂流动相由体积百分  
比为 40/15/45 的水性乙酸盐缓冲液，甲醇和乙腈组成。水性乙酸盐缓冲液  
如下制备：(1)将 2.86ml 冰醋酸加入置于冰浴中的带有磁力搅拌棒的 1000ml  
15 锥形烧瓶中；(2)搅拌下将 3.48ml 三乙胺加入烧瓶中；(3)并将烧瓶加到刻度  
并良好混合。向水性乙酸盐缓冲液(40 %)中加入 HPLC 级的甲醇(15 % v/v)  
和 HPLC 级乙腈(45 % v/v)。混合充分后，真空过滤流动相并用 0.45μm PTFE  
滤膜(Lid-X 305，一次性固液分离器)脱气。流动相流速为 1.8ml/min，在  
254nm 下用 UV 检测舍曲林。

20 报告为溶解的舍曲林百分数对时间的溶出度结果示于表 5-1( $n = 3$   
片)。实施例 4P, 4Q, 4V, 4X, 4Z, 4AB, 4AC, 和 4AD 满足溶出度标准且是本  
发明的缓释实施方案。没测试表 4-1, 4-2 和 4-3 的其它配方，但其也是本发  
明的缓释实施方案。

表 5-1

25 表 4-1, 4-2 和 4-3 所示的亲水性骨架片组合物的体外舍曲林缓释

实施例	Q <sub>1</sub> (%)	Q <sub>4</sub> (%)	Q <sub>8</sub> (%)	Q <sub>12</sub> (%)	Q <sub>16</sub> (%)	Q <sub>24</sub> (%)
4P	13.2	26.6	41.4	56.1	70.0	89.7
4Q	9.6	20.4	32.4	47.8	60.2	75.2
4V	6.3	20.9	40.2	54.0	65.1	82.1
4X	8.9	24.8	44.1	61.3	73.7	92.2
4Z	11.3	25.8	43.0	59.0	73.3	88.4

4AB	5.0	16.4	28.7	40.4	51.9	70.7
4AC	5.7	19.6	37.3	54.9	70.4	92.2
4AD	9.6	28.5	52.0	72.4	86.2	96.8

Q = 代表 3 片的平均值的药物释放百分数的报告值。

### 实施例 6

此实施例证明某些舍曲林副作用(如恶心, 反胃和腹泻)部分地或主要由口服的舍曲林与上胃肠道的直接接触而介导, 而非通过吸收后全身性循环中存在的舍曲林而介导。通过口服给药表现出缓释前的延迟释放剂型(即延迟加缓释剂型)的舍曲林而避开胃可因此进一步改善局部介导的舍曲林副作用。

在一小组的较大的双盲, 随机, 安慰剂对照的平行组研究中, 将健康男性受试者分成两组(研究 I)。A 组分两个 100mg 舍曲林片(Zoloft 市售 10 100mg 片剂)接受单一的 200mg 舍曲林剂量(“团块给药组”)。用 50 毫升水给药该片。B 组接受两片安慰剂。所有的受试者在禁食过食后给药。

在给药前, 给药后的 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 和 240 小时取血样。用毛细管气相色谱测定血浆舍曲林浓度。总的全身性对舍曲林的暴露通过测量每给定组中每一受试者的血浆舍曲林浓度对时间的曲线下的面积(AUC), 然后计算该组的平均 AUC 而测定。C<sub>max</sub> 是在受试者中观察到的最大血浆舍曲林浓度。T<sub>max</sub> 是达到 C<sub>max</sub> 的时间。给药 200mg 舍曲林后, 平均 C<sub>max</sub> 为 74ng/ml, 平均 T<sub>max</sub> 为 6 小时, 而平均 AUC 为 1646ng·hr/ml(15 个受试者的平均)。

进行类似的第二研究(研究 II)。给药 200mg 舍曲林后, 平均 C<sub>max</sub> 为 20 75ng/ml, 平均 T<sub>max</sub> 为 5.4hr, 平均 AUC 为 1744ng·hr/ml(11 个受试者的平均)。200mg 剂量组的四个受试者在 2.6, 2.8, 2.8 和 3.8 小时呕吐。这四个受试者的数据没被包括在药物动力学平均值内。

给药和每次采血样前, 每个受试者填一个调查表, 其由一系列“直观模拟标度”构成, 其中要求每个受试者在某些可能的副作用的严重性上根据 0-10 评等级。受试者被告知“0”意味着无作用而“10”指最坏的可能作用。指示受试者介于 0 到 10 的中度的副作用。

共有 30 个受试者完成了研究 I, A, B 组各有 15 人。对于在 30 个时间点评价的每一种副作用来说, 获得了共 900 个直观模拟标度评价值。共 29

一个受试者完成了研究 II：A 组有 14 人而 B 组有 15 人。对于在 30 个时间点评价的每种副作用来说，得到了 870 个直观模拟标度评价值。

图 6 表示研究 I 中血浆舍曲林浓度与平均的自报告的恶心的直观模拟得分间的关系。如下得到称为药物动力学 - 药效关系图(“PK/PD 图”)的此图。对 A 组中的 15 个受试者，在每个采血样时间点将血浆舍曲林浓度平均以得到每个时间点的 A 组的平均舍曲林浓度。类似地，对 A 组的 15 个受试者，在每个时间点将恶心的直观模拟得分值平均。将每个时间点的平均的恶心得分(Y 轴)对相应的时间点的舍曲林血浆浓度(X 轴)作图。图上的箭头证明 PK/PD 关系随着时间而演变。图 6 的 PK/PD 图表现出 200mg 团块剂量的“顺时针滞后”。因此，随着时间流逝，恶心得分和血浆舍曲林浓度均增加直到恶心得分在低于  $C_{max}$  的血浆舍曲林浓度时达到最大值。当达到  $C_{max}$ (~ 70ng/ml)时，恶心得分降到较低的值。随着随后的血浆舍曲林浓度降低，认为恶心得分值低于在先前的时间点的相同的血浆舍曲林浓度所测得的得分。此“顺时针滞后”(或“Proteresis”)符合这样的解释，即舍曲林诱导的恶心显著地通过舍曲林与 GI 道的直接接触而介导而非完全由全身性血中存在的舍曲林而介导，由于平均恶心得分并非单调地相关于血浆舍曲林浓度。在口服后的早期时间点(0-3hr)，口服给药的舍曲林主要与胃接触。由于恶心并非直接单调地相关于血浆舍曲林浓度，并明显主要由与胃肠道的接触而局部介导，在下部的胃肠道如十二指肠或空肠中释放舍曲林会导致与上胃肠道壁的接触时间减少，并从而减少恶心。

研究 I 中，腹泻也在其副作用得分对血浆舍曲林浓度曲线中表现出顺时针滞后。在给药后 3 小时得到最大腹泻得分，这远远地早于这些受试者中观测到的平均血浆  $T_{max}$  的 6 小时。因此，延迟口服舍曲林的释放直到穿过胃会导致较少的腹泻。

如上述，在研究 2 中，四个受试者表现出反胃。这些受试者的副作用反胃的个体 PK/PD 图表现出顺时针滞后。因此，延迟口服舍曲林的释放直到通过胃会减少反胃。

#### 实施例 7

此实施例说明制备本发明的缓释舍曲林多颗粒的方法，其包括用微晶纤维素作为球化剂，水作为成粒剂，通过旋转造粒法制备未包衣的舍曲林多颗粒核直达到平均粒径 > 1mm。

用带有转子插入物的流化床处理器(Glatt GPCG-1 , Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ)制备舍曲林多颗粒。转筒中装有300g 舍曲林药物和300g 微晶纤维素作为球化剂。然后，切向喷水到药物和微晶纤维素的旋转床中直到达到凝聚终点(由平均粒径定义)。完成粒化后，在旋转式流化床中干燥多颗粒直到其水含量低于2 % (通过干燥失重或 LOD 测定)。这些多颗粒的组成和主要工艺参数列于表 7-1 中。

表 7-1

旋转造粒加工中所用的缓释舍曲林多颗粒组成和主要工艺参数

实施例号	舍曲林*(克)	Avicel (克)	水 (克)	转子速度 (rpm)	喷雾速度 (g/min)	终点 LOD(% H <sub>2</sub> O)	平均粒径(μm)
7A	300	300	1100	640	15-20	49	1200

\* 盐酸盐形式的舍曲林量

10 实施例 8

此实施例说明制备本发明的缓释舍曲林多颗粒剂的方法，其以不同速率释放，这取决于缓释包衣的厚度。此法包括(1)用有或无微晶纤维素作为制粒剂和水或粘合剂溶液通过旋转制粒法制得未包衣的舍曲林多颗粒核；和(2)在核上施加限速包衣。此实施例进一步评价了缓释多颗粒剂的释放特征。

15 用装有转子插入物的流化床加工器(Glatt GPCG-1 , Glatt Air Techniques , Ramsey, NJ)制备舍曲林多颗粒剂。该转筒中装有300-500 克舍曲林药物和 0-500 克微晶纤维素作为球化剂。切向喷入水，增塑的羟丙基甲基纤维素(Opadry<sup>TM</sup>)或聚乙烯吡咯烷酮(Povidone C15)粘合剂溶液(10 % 固体浓度)到旋转床中直到达到凝聚终点(由平均粒径定义)。在这些制剂的制备过程中，靶平均粒径介于 100-1400μm。完成制粒后，在旋转式流化床中干燥最终的多颗粒直到其水份含量少于 2 % (干燥失重， LOD 测定)。用水作为成粒剂制备的多颗粒剂的组成的总结详述于实施例 8A-8F 的表 8-1 中。利用由水性 Opadry 或 Povidone 溶液组成的粘合剂溶液作为成粒剂的该制剂制备过程中的多颗粒核组成，制备参数和所产生的最终平均粒径的总结示于实施例 8G-8S 的表 8-2 中。

表 8-1

用水作为成粒剂的旋转制粒过程中所用的舍曲林多颗粒核组成和制备参数

实施例号	舍曲林(克)	Avicel(克)	水(克)	转子速度(rpm)	喷雾速度(g/min)	终点 LOD(b)(% H <sub>2</sub> O)	平均粒径(μm)
8A	300	300	1340	640	13	39	320
8B	300	300	1340	640	12	41	470
8C	500	500	2950	640-585	13-15	42	465
8D	335	165	630	630	14	36	510
8E	300 <sup>(a)</sup>	300	700	630	13	37	370
8f	300	300	1060	630	12	45	600

(a) 喷射碾磨的舍曲林盐酸盐<10μm

(b) LOD-干燥失重。

表 8-2

用粘合剂溶液作为成粒剂的旋转造粒过程中所用  
的舍曲林多颗粒核组成和制备参数

5

实施例号	舍曲林(克)	Avicel(克)	粘合剂(10 %)	转子速度(rpm)	喷雾速度(g/min)	出口温度(℃)	空气速度(Pa)	平均粒径(μm)
8G	500	0	OC	640	5-15	33	10-14	530
8H	500	0	OC	640	5	34	10	130
8I	500	0	OC	640	5	32	10	205
8J	500	0	OC	640	10	27	12	270
8K	400	100	OC	640	15	30	13	320
8L	375	125	OC	800	26	31	20	680
8M	375	125	OC	810	21	37	10	340
8N	375	125	PVP	800	25	33	8	未测
8O	375	125	OC	855	24	36	8	1400
8P	375	125	OC	855	25	37	8	390
8Q	375	125	OC	855	24	36	10	510
8R	375	125	OC	855	24	37	12	360
8S	375	125	OC	855	24	36	11	430

OC 指 Opadry<sup>TM</sup> Clear，增塑的羟丙基甲基纤维素

PVP 指 Povidone C15，增塑的聚乙烯吡咯烷酮。

接着，在旋转流化床(Glatt GPCG-1, Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ)中用限速包衣喷洒包被舍曲林多颗粒核颗粒(实施 8D)直到达到所需终点(包衣重%)。此实施例中，限速包衣由稀释到 25 % 固体的增塑的乙基纤维素(Surelease<sup>TM</sup>)悬浮液和羟丙基甲基纤维素(Opadry<sup>TM</sup>, Colorcon, Inc.)组成，重量比为 85 % Surelease<sup>TM</sup> 对 15 % Opadry<sup>TM</sup>。将该包衣施加到按本实施例所制的多颗粒核颗粒上到包衣含量介于 5wt % 到 25wt %。

#### 实施例 9

此实施例说明制备缓释舍曲林非可蚀性骨架片。此方法包括(1)混合除了硬脂酸镁外的全部组分；(2)筛选并再混合该相同的组分；(3)加入并混合硬脂酸镁；并(4)将最终的混合物压片。此实施例进一步用本说明书所述的体外测试评价了该骨架片的舍曲林体外释放特征。

在大小为 100g 的批中，用 Turbula 振动仪系统(Basal, 瑞士)将舍曲林在合适的缸中与除了硬脂酸镁外的所有的其它成分混合 10 分钟。接着，将该混合物通过 40 目筛并再混合 5 分钟。然后，加入硬脂酸镁并混合 5 分钟。用 Manesty F-Press,(Manesty Machines, Liverpool, England)，将终混合物压成片剂，使用顶对底的直径比为 1:3 而高对底边比为 2:5 的锥形片剂加工工具冲孔。直接压缩该配方混合物所制的以 127mgA 舍曲林/片的组合物概要示于表 9-1 中。

20

表 9-1

在 F-Press 上通过直接压缩所制的剂量为 127mgA/片  
的缓释非可蚀性骨架片剂组合物

% 舍曲林化合物*	% Ethocel <sup>1</sup>	% 乳糖	% MgSt	片重(mg)
33.7	40.0	24.3	2.0	420

<sup>1</sup>Ethocel<sup>TM</sup>, Ethylcellulose NF Standard Premium, viscosity 10, Dow Chemical

\* 盐酸盐形式的舍曲林化合物量

25 用实施例 5 所述的缓释剂型的体外测试步骤测试最终的缓释非可蚀骨架片。结果示于表 9-2 中(n = 1 片)。此非可蚀骨架片满足溶出度标准并是本发明的缓释实施方案。

表 9-2

表 9-1 中的非可蚀性骨架片组合物在含有 0.075M NaCl, pH4.0

的 900ml 0.13M 乙酸盐缓冲液中于 37 °C 下的体外舍曲林  
缓释(在配有浆速设置为 50rpm 的 USP 仪 # 2 中)

$Q_1(\%)$	$Q_4(\%)$	$Q_8(\%)$	$Q_{12}(\%)$	$Q_{16}(\%)$	$Q_{24}(\%)$	释放速率 <sup>↑</sup> (mgA/小时)
6.2	13.9	23.1	28.5	33.8	41.2	2.2

$Q$  = 释放的药物报告值 % 代表一片

<sup>↑</sup>指由于 80 % 的释放没有发生在 24 小时的测试期内，舍曲林释放速率基于

5 24 小时时间点而计算。

#### 实施例 10

此实施例证明有机酸具有升高舍曲林盐酸盐的溶解度的能力。该酸通过将候选酸溶于水中，然后在该酸溶液中搅拌过量的舍曲林盐酸盐至少 8 小时而筛选。然后，通过 HPLC 分析测定上清液中舍曲林的浓度。此试验 10 结果列于下表 10-1 中。表中所列的大部分酸成功地升高了舍曲林盐酸盐的 溶解度(正常溶解度 2.5mg/ml)。

表 10-1

赋形剂	大约的赋形剂浓度(mg/ml)	舍曲林溶解度(mg/ml)
D,L-苹果酸	900	21
柠檬酸	600	20
异抗坏血酸	400	19
己二酸	14	12
马来酸	700	6.4
L-天冬氨酸	10	5.5
酒石酸	1400	5.5
L-谷氨酸	12	5.4
富马酸	11	3.1
鞣酸	2000	2.8
D,L-酪氨酸	600	2.2

基于该筛选试验，优选的酸为苹果酸，柠檬酸，异抗坏血酸，和己二酸。马来酸，L-天冬氨酸，酒石酸和 L-谷氨酸也显著地改进舍曲林盐酸盐 15 溶解度。一些在核中带有该酸的控释剂型会比没有这些酸的效果更好。对

于释放药物溶液的基于渗透的制剂尤其是这样。

### 实施例 11

此实施例通过类似于实施例 10 中用于盐酸盐的方法证明有机酸具有升高舍曲林乙酸盐的溶解度的能力。赋形剂，赋形剂浓度和舍曲林溶解度列于下表 11-1 中。基于这些结果，包括于剂型中的需要增加舍曲林乙酸盐溶解度的优选的酸是抗坏血酸，异抗坏血酸，柠檬酸，乳酸，天冬氨酸，谷氨酸和乌头酸。

表 11-1

赋形剂	赋形剂浓度(mg/ml)	舍曲林溶解度(mg/ml)
抗坏血酸	400	> 425
异抗坏血酸	400	> 330
柠檬酸	600	146
乳酸	213	> 294
天冬氨酸	7	110
谷氨酸	12	108
乌头酸	500	> 92
衣康酸	150	72
琥珀酸	77	28
没有	-	64

### 实施例 12

此实施例通过类似于实施例 10 中用于盐酸盐的方法证明有机酸和三种钙盐具有升高舍曲林乳酸盐在水中溶解度的能力。赋形剂，水性测试溶液中赋形剂浓度和舍曲林乳酸盐溶解度列于下表 12-1 中。舍曲林乳酸盐在水中的溶解度为约 125mg/ml。下列数据表明八种有机酸溶液具有约相同于或高于 125mg/ml 的溶解度的舍曲林乳酸盐，己二酸，异抗坏血酸，衣康酸，柠檬酸，天冬氨酸，谷氨酸，组氨酸和抗坏血酸。同时，这些酸中两种的混合物溶液也具有高溶解度；抗坏血酸和天冬氨酸。舍曲林乳酸盐溶解度在钙盐溶液，单独(柠檬酸钙)或混合有抗坏血酸中也有高溶解度。

表 12-1

赋形剂	赋形剂浓度(mg/ml)	舍曲林乳酸盐溶解度
-----	--------------	-----------

		(mg/ml)
己二酸	14	360
异抗坏血酸	400	> 217
衣康酸	150	> 202
柠檬酸	600	162
天冬氨酸	7	> 155
谷氨酸	12	> 125
组氨酸	42	> 116
抗坏血酸/天冬氨酸	400/7	116
天冬氨酸	400	102
甘氨酸	250	66
乌头酸	200	< 59
酒石酸	1400	12
富马酸	11	< 9
山梨酸	3	< 9
乳酸钙/抗坏血酸	50/400	160
柠檬酸钙	10	165
碳酸钙/抗坏血酸	50/400	176
无	-	125

### 实施例 13

舍曲林氯盐和全部舍曲林乳酸盐和舍曲林乙酸盐在高氯离子浓度存在的较低溶解度提示核制剂优选于舍曲林保持在溶液中的，即其在存在氯离子时，不沉淀或形成凝胶状材料。通过下列筛选试验发现在存在氯离子时某些有机酸和盐抑制舍曲林的沉淀或胶凝。舍曲林乳酸盐单独(作为对照)或与候选的赋形剂一起溶解在水中。然后，加入氯化钠(作为浓缩液)并观测结果。若该溶液保持澄清和液态，则认为赋形剂是有益的。加入到保持澄清溶液的赋形剂溶液中的氯离子越多，该赋形剂越有益。下表 13-1 表明该筛选试验的结果，表明所有的测试赋形剂均增加氯化物溶液中舍曲林浓度。

表 13-1

赋形剂	赋形剂浓度(mg/ml)	NaCl 浓度(mM)	最终舍曲林浓度(mg/ml)	NaCl 加入后的观察结果
无	-	38	22	凝胶/沉淀
抗坏血酸/天冬氨酸	400/7	152	162	溶液
天冬氨酸	7	114	162	溶液
	7	152	100	凝胶
抗坏血酸	400	100	102	沉淀
抗坏血酸/乳酸钙	400/50	150	165	溶液
抗坏血酸/碳酸钙	400/50	150	170	微浊
柠檬酸/乳酸钙	600/50	150	162	溶液
组氨酸	42	150	110	微沉淀

## 实施例 14

筛选有机化合物(增溶剂)增加舍曲林乳酸盐在含或不含氯化物的水溶液中的溶解度的能力。加入过量的舍曲林乳酸盐到候选的增溶剂以及大多数情况下的有机酸的水溶液中。有机酸在这些溶液中是饱和的而其它增溶剂的浓度如表 14-1 所示。测定平衡舍曲林溶解度。然后，加入 NaCl 到该饱和溶液中并测定最终的舍曲林浓度。这些筛选试验的结果总结于表 14-1 中。

表 14-1

	增溶剂	增溶剂浓度(mg/ml)	有机酸	含曲林溶解度(ng/ml)	NaCl 浓度 (mM)	含曲林浓度(含 NaCl)
1	无(对照)	-	无	125	150	5
2	单辛酸甘油酯	10	抗坏血酸	160	150	160
3	三乙酸甘油酯	100	抗坏血酸	170	150	170
4	丁酸甘油酯	50	无	120	150	120
5	二乙酸甘油酯	50	抗坏血酸	120	150	120
6	Imwitor®312	10	抗坏血酸	120	150	120
7	Imwitor®375	10	抗坏血酸	120	150	120
8	Imwitor®742	50	无	120	150	120
9	Imwitor®988	50	无	140	100	140
10	柠檬酸三乙酯	50	抗坏血酸	160	150	160
11	Pluronic®L31	50	无	120	100	120
12	Cremophore EL	50	抗坏血酸	120	150	120
13	蔗糖乙酸酯异丁酸酯	50	抗坏血酸	120*	150	120
14	辛基乳酸钠	50	抗坏血酸	120	150	120
15	蔗糖单月桂酸酯	50	无	150	150	150
16	月桂基乳酸钠	50	抗坏血酸	120	150	120
17	Span®80	50	抗坏血酸	120	150	120

### 实施例 15

此实施例说明舍曲林的增溶剂也可增加舍曲林的溶出速率。候选赋形剂对舍曲林溶出速率的作用通过加入固体药物，候选的增溶赋形剂以及某些情况下的其它赋形剂如有机酸和渗透剂(如糖)到 1.8ml 离心管中而测定。

- 5 在微量离心机中以 14KG 旋转该样品管 5 分钟以压实粉末。加入 150 $\mu$ l 胃的缓冲液到该压实的粉末并稍微搅拌该样品，然后在微量离心机中以 14KG 旋转 2 分钟。然后，从离心机中移出样品并让其无干扰静置直到溶液被移出。在胃缓冲液加入该粉末堆后共十分钟后，从样品中移出溶液，并用 HPLC 分析以测定舍曲林浓度。
- 10 从上清液中测定的溶解的舍曲林浓度作为溶出的头十分钟内的时间的函数计算溶出速率(mg 舍曲林/ml-min)。这些溶出速率和测定的赋形剂混合物总结于下表 15-1 中。如所示，与单独的舍曲林相比和与舍曲林和抗坏血酸相比，几种含增溶剂的赋形剂混合物显著(约 3X 或更高)增加舍曲的溶出速率。

表 15-1

候选赋形剂		有机酸	有机酸 浓度(wt %)	渗透剂 浓度 (wt %)	渗透剂浓 度 (wt %)	其它赋形剂	其它赋形剂 浓度(wt %)	含曲林盐 型	含曲林溶出速率 (mg/ml·min)
名称	浓度								
无	--	无	--	无	--	无	--	乳酸盐 100	0.9
无	--	抗坏血酸	51.0	乳糖	20	无	--	乳酸盐 14	3.5
Imwitor <sup>®</sup> 312	5.0	抗坏血酸	49.5	乳糖	12.5	CaCO <sub>3</sub>	5	乳酸盐 14	20.9
卵磷脂	5.0	抗坏血酸	51.0	乳糖	15	无	--	乳酸盐 14	10
PEG 3550	5.0	抗坏血酸	51.0	乳糖	15	无	--	乳酸盐 14	9.3
Capmul <sup>®</sup> MCM	5.0	抗坏血酸	71.0	无	--	无	--	乳酸盐 24	14.5
Capmul <sup>®</sup> MCM	4.7	无	无	乳糖	17	CaCO <sub>3</sub> 柠檬酸钙	4.7 4.7	乳酸盐	4.3
Imwitor <sup>®</sup> 191	5.0	抗坏血酸	49.5	乳糖	12.5	CaCO <sub>3</sub>	1.0	乳酸盐 14	8.0
Myrerol <sup>®</sup> (18-99)	5.0	抗坏血酸	49.5	乳糖	12.5	无	--	乳酸盐 14	6.4
Span <sup>®</sup> 60	5.0	抗坏血酸	51.0	乳糖	15	无	--	乳酸盐 14	9.5
棕榈酸抗坏血基 酯	6.8	无	无	乳糖	74.2	无	--	乳酸盐 19	4.3
羟苯甲酸甲酯 羟苯甲酸丙酯 棓酸丙酯	0.5/0.5 /1.0	抗坏血酸	50.0	乳糖	17.5	无	--	乳酸盐 14	11.5
Imwitor <sup>®</sup> 312	6.8	天冬氨酸	74.2	无	--	无	--	乳酸盐 19	5.3

### 实施例 16

此实施例说明制备渗透片的方法，该片包括被半透性不对称膜包衣包围的含有舍曲林的片核。用 6.5 英寸直径的研杵，用柠檬酸和微晶纤维素(Avicel PH102，FMC)手动研磨舍曲林盐酸盐 10 分钟。然后，用刮勺搅拌 5 60 秒将硬脂酸镁作为润滑剂混入。舍曲林盐酸盐对柠檬酸对微晶纤维素对硬脂酸镁的重量比为 8.5：63.8：23.7：4；总重量为 10 克。在装有压力表和 3/8 英寸凹孔的改进的液压千斤顶(Dayton 制造)中于 2500PSI 压力下 2 秒钟，将混合物压成 470mg 片。所得片剂的大小为 3/8 英寸直径和 1/4 英寸厚。用 LDCS-20 盘式包衣器(Vector Corp.)以每分钟 20 克的喷速，入口温度 10 为 40 °C 和气流量为 40cfm，将半透膜包衣(如 96 年 6 月 10 日授权的题目为不对称膜在释放装置中的应用的美国专利申请 No.397,974 所述)施用到这些片上。包衣溶液含 10 % 重量醋酸纤维素(Eastman Chemical，CA398-10)，2.5 % 聚乙二醇(BASF，PEG 3350)，15 % 水和 72.5 % 丙酮。测试前在 50 °C 下干燥该包衣的片一小时。干燥后，所用的包衣材料的重量为总重量的 15 15.4 %。这些片剂含 50mgA/片剂量的舍曲林。

### 实施例 17

用基本上与实施例 16 所述的制备片核和施加不对称膜包衣到该核上的相同方法制备渗透释放片。该核的组成和包衣溶液变化于实施例 16 所用的那些(如表 17-1 所示)。实施例 16 列于表 17-1 以便比较。所示的明显的核组 20 成改变包括：舍曲林剂型，增溶剂的类型和量，以及渗透剂的类型和量。根据需要改变粘合剂(Avicel)，润滑剂(硬脂酸镁)和增溶剂的量以获得良好的制片和湿润性能。这些片剂含 50mgA/片剂量的舍曲林。

表 17-1

实施例号	核重(mg)	核组合物										渗透包衣溶液					
		药物盐型	wt %	酸类型	wt %	增溶剂类型	wt %	渗透剂类型	wt %	MgSt. wt %	其它	聚合物类型	wt %	PEG wt %	水wt %	包裹重量(干wt %)	
16	470	氯化物	12	无		无		乳糖	66	20	2	无	CA	10	2.5	15	15.4
17a	470	乳酸盐	14	无		无		乳糖	65.4	19.3	1.33	无	EC	6	4	8	1
17b	470	乙酸盐	14	抗坏血酸	50	无		乳糖	20	15	无	Myrij	EC	6	4	10	10.1
17c	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	50	无		乳糖	15	21	无	无	EC	6	4	10	10.1
17d	470	乳酸盐	14	柠檬酸	50	无		乳糖	20	15	无	Tween	EC	6	4	10	9.9
17e	470	乳酸盐	14	天冬氨酸	11	无		果糖	38	29.5	2.5	乙酸钙	CA	10	2.5	15	11
17f	470	乳酸盐	14	无		Im	5	乳糖	58.4	20	2.6	无	EC	6	4	10	10
17g	470	乳酸盐	14	无		Im	5	木糖醇	53.5	25	2.5	无	CA	10	2.5	15	15.5
17h	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	50	MC	5	乳糖	12.5	12.5	无	Myrij	EC	6	4	10	10.5
17i	470	乳酸盐	14	谷氨酰胺	10	MC	5	蔗糖	50	15	无	乳酸钙	EC	6	4	10	10.5
17j	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	11	MC	5	蔗糖	53	15	无	Myrij	EC	6	4	10	10.1
17k	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	32	Im	5	乳糖	12	29	3	CaCO <sub>3</sub>	EC	7	3	6	15.1
17l	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	32	Im	5	乳糖	12	29.5	2.6	CaCO <sub>3</sub>	EC	6	4	10	10.1
17m	470	乳酸盐	14	天冬氨酸	11	Im	5	果糖	36	27	2.5	乙酸钙	CA	10	2.5	15	10.3
17n	470	乳酸盐	14	甘氨酸	25	Im	5	果糖	28.5	25	2.5	无	CA	10	2.5	15	15.9
17o	580	乳酸盐	11.2	抗坏血酸	36.5	三醋精	4.2	乳糖	16.2	31.1	无	Myrij	EC	6	4	10	10
17p	470.5	乳酸盐	13.9	琥珀酸	37.2	PEG	15.9	乳糖	37.9	无	无	Klucel SLS	EC	6	4	10	10
17q	536	乳酸盐	12.1	天冬氨酸	44	Capmul	4.4	乳糖	12	22.1	1.5	CaCO <sub>3</sub>	EC	6	4	10	9.9
17r	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	37	Span 60	5	乳糖	11.4	25	2.6	CaCO <sub>3</sub>	EC	6	4	10	9.8
17s	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	37	卵磷脂	5	乳糖	11.4	25	2.6	CaCO <sub>3</sub>	EC	6	4	10	9.9
17t	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	32	Im	5	乳糖	12	29.5	2.7	CaCO <sub>3</sub>	EC	7	3	6	17
17u	470	乳酸盐	14	抗坏血酸	32	Im	5	乳糖	12	29.5	2.7	CaCO <sub>3</sub>	EC	6	4	8	15
17v	470	乳酸盐	14	天冬氨酸	11	Im	5	果糖	36	27	2.5	乙酸钙	CA	10	2.5	15	20
17w	470	乳酸盐	14	天冬氨酸	11	无		果糖	38	29.5	2.5	乙酸钙	CA	10	2.5	15	10

IM = Imwitor 312      Capmul = Capmul MCM      Tween = Tween 80      CA = 醋酸纤维素 398-10  
 MC = 单辛酸甘油酯      Mg St. = 硬脂酸镁      Klucel = Klucel EF      EC = Ethocel S-100  
 PEG = 聚乙二醇 3350      Myrij = Myrij 52      SLS = 十二烷基硫酸钠

## 实施例 18

除了在溶出仪中使用 750ml 的溶液和搅拌速度为 100rpm 外，按实施例 5 所述的步骤测定实施例 16 和 17 所述的选择的剂型的舍曲林释放速率。释放的舍曲林的分析是通过反相高效液相色谱(RP HPLC)测定。

用这些步骤进行的释放速率测试的结果列于表 18-1 中。所列的头两个剂型，18a 和 18b(制剂 16 和 17a)，表现出的释放速率低于本发明要求的释放速率且作为对比实施例被包括。这两个制剂均含有舍曲林盐(盐酸盐或乳酸盐)和单独的乳糖作为渗透剂且没有增溶的赋形剂。表 18-1 中所列的制剂 18c，18e 和 18h 都含有增溶赋形剂并且都表现了舍曲林的缓释，是本发明的实施方案。剂型 18d, 18f 和 18g 是本发明的延迟加缓释的实施方案。类似地，实施例 17(17b-w)中其余的剂型也是本发明的实施方案的舍曲林剂型。

表 18-1

舍曲林释放测试号	片剂的 实施例号	在特定的时间所释放的药物份数(%)						
		0Hr	1Hr	2Hr	4Hr	8Hr	12Hr	20Hr
18a	16	0	0	0	0	0	0	0
18b	17a	0	0	1	2	-	10(17hr)	12
18c	17e	0	6	15	35	62	76	78
18d	17j	0	0	0	4	19	28	44
18e	17m	0	8	19	37	60	73	83
18f	17n	0	0.7	6	17	37	54	78
18g	17v	0	0.4	4	13	31	41	53
18h	17w	0	8	18	38	56	64	66

## 实施例 19

此实施例证明基于渗透的舍曲林片剂，其由包围有舍曲林和赋形剂层，再包有半透性包衣的含有渗透剂和增溶赋形剂的内核组成。此实施例的片剂与其它实施例的不同之处在于制备了含有酸，粘合剂和增溶剂的内核，制片，并置于较大的含药的片剂的内部。用 4.5 英寸直径的研杵研磨柠檬酸和微晶纤维素(Avicel, PH102, FMC)5 分钟。然后，加入聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯(Myrij52, BASF)并研磨 1 分钟。柠檬酸对微晶纤维素对 Myrij 的重量比为 86.1:9.8:4.1，总重量为 4 克。除了片冲孔是 1/4 英寸外，按实施

例 16 所述，将该混合的混合物压成 232mg 的片剂。所得的片核直径为 1/4 英寸而厚度为 1/4 英寸。如实施例 17 制备外片的混合物。其含有重量比为 14:50:20:15:1 的舍曲林乳酸盐，琥珀酸，乳糖，Avicel 和聚氧乙烯脱水山梨醇酯(Tween 80, ICI)。通过将 200mg 含药物的混合物置于标准的 3/8 英寸的冲模的底部，然后在其上部放置 232mg 柠檬酸片并在其上再注入 270mg 含药物的混合物而制备最终的片剂。然后，用相同于实施例 16 的条件压制该片。所得的片剂的大小是 3/8 英寸直径，1/2 英寸厚。用相同于实施例 16 的方法将半透膜包衣施用到该片上。类似于实施例 5 所述的释放速率测试结果表明该舍曲林的渗透剂型是本发明的实施方案。

#### 10 实施例 20

此实施例证明制备由包有半透性包衣的双层片核构成的渗透片剂的方法。为形成含药物的颗粒，混合以下材料并在混合器中湿法制粒：50-200 克舍曲林及其药用盐；250-325 克聚环氧乙烷(分子量为约 100,000)以及 0-275 克聚环氧乙烷(分子量为约 200,000)；10-30 克平均分子量为约 11,300 的羟丙甲基纤维素；以及 0-10mg 硬脂酸镁。在片核中制备第二层的第二成粒作用包括约 110-140 克平均分子量为约 5,000,000-7,500,000 的聚环氧乙烷；5-25 克平均分子量约为 11,300 的羟丙甲基纤维素；40-70 克蔗糖；以及 0-10 克硬脂酸镁。这些成粒作用用于制备第一层含舍曲林而第二层的大部分是可溶胀亲水性材料的双层片核。然后，这些双层片用含有 70 % -98 % 醋酸纤维素(乙酰基含量为 32 % -39.8 % )和 2-30 % 的平均分子量为约 3350 的聚乙二醇的半透包衣包被。在包衣中在该片剂的含舍曲林的侧边形成至少一个出口通道。

#### 实施例 21

用透水性外包衣制备渗透释放片，通过外包衣钻出释放孔用作溶解于该片核中所含的水性溶液的舍曲林的通道。基本上按实施例 17 相同的方法制备由 14.0wt % 舍曲林乳酸盐，11.0wt % 天冬氨酸，47.4wt % 蔗糖，25.0wt % Avicel PH101，和 2.6wt % 硬脂酸镁组成的片核(总核重是 470mg)。然后，用实施例 17 所述的方法，用在丙酮中的由 6 % 乙基纤维素(Ethocel S-100, Dow Chemical)，4wt % 聚乙二醇(PEG 3350, BASF)和 8wt % 水组成的溶液包衣这些片核从而使得包衣重量为每片 70.4mg(总包衣片重是 540.4mg)。对于其中的一些片剂，在每个片的每个面钻出每个直径为 340 $\mu$ m

的 3 个孔(每片共 6 个孔)。对于第二组片剂，在每片的每面钻出每个直径为 340 $\mu\text{m}$  的 18 个孔(每个片剂总共 36 个孔)。

用实施例 5 所述的 0.75 升乙酸盐/盐水缓冲液测试每种类型的片剂的舍曲林释放。每种类型的片剂的释放到受体溶液的舍曲林百分数作为时间的函数示于下表 21-1。两种类型的片剂都显示出类似的释放特征，表明药物的释放主要是渗透驱动，(或释放主要是扩散的，36 个孔的片剂应比 6 个孔的片剂的释放快约 6 倍)。

表 21-1

时间 (hr)	释放的舍曲林(%)	
	6-孔片剂	36-孔片剂
0	0	0
1	3	7
2	12	17
4	26	32
8	44	44
12	47	46

### 实施例 22

此实施例描述了溶胀水凝胶控释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与 20K 分子量的聚环氧乙烷(PEO-20K)(350mg)和其它增溶剂和赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上将该混合物制片。用丙酮/乙醇中的醋酸纤维素溶液喷雾包衣该片剂以得到总的包衣的片重的 14 % 的最终干燥包衣。在一部分该片剂的一面上，穿过包衣钻出(通过机械，激光或其它方式)2mm 直径的孔。在另一部分该片剂中，穿过该片剂的整个中心钻出 2mm 直径的孔。

### 实施例 23

此实施例描述了溶胀水凝胶控释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与 20K 分子量的聚环氧乙烷(PEO-20K)(350mg)和其它增溶剂和赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上将该混合物制片。用 9:1 丙酮/甲醇中的醋酸纤维素/羟丙基纤维素(1:1)溶液喷雾包衣该片剂以得到总的包衣的片重的 15 % 的最终干燥包衣。

### 实施例 24

此实施例描述了溶胀水凝胶控释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与 100K 分子量的聚环氧乙烷(PEO-100K)(350mg)和其它增溶剂和赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上将该混合物制片。用丙酮/乙醇中的醋酸纤维素溶液喷雾包衣该片剂以得到总的包衣的片重的 14 % 的最终干燥包衣。在一部分该片剂的一面上，穿过包衣钻出(通过机械，激光或其它方式)2mm 直径的孔。在另一部分该片剂中，穿过该片剂的整个中心钻出 2mm 直径的孔。

#### 5 实施例 25

此实施例描述了溶胀水凝胶控释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与 20K 分子量的聚环氧乙烷(PEO-20K)(350mg)和其它增溶剂和赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上将该混合物制片。醋酸纤维素(2.5 %)和 PEG-600(2.5 %)的丙酮溶液中的蔗糖(50/60 目)悬浮液喷雾包衣该片剂。包衣中醋酸纤维素对 PEG-600 对蔗糖的重量比为 1:1:2。最终包衣是总包衣的片重的 15 %。

#### 15 实施例 26

此实施例描述了溶胀水凝胶控释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与 20K 分子量的聚环氧乙烷(PEO-20K)(350mg)和其它增溶剂和赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上将该混合物制片。用醋酸纤维素(2.2 %)和 HPC(2.2 %)的 9/1 丙酮/甲醇溶液喷雾包衣该片剂。包衣中醋酸纤维素对 HPC 的重量比为 1:1，而最终的包衣是总的包衣的片重的 15 %。

#### 20 实施例 27

此实施例描述了穿过中心孔释放舍曲林的穿孔的包衣的缓释舍曲林片剂。将舍曲林盐酸盐或乙酸盐或乳酸盐或天冬氨酸盐(50mgA 舍曲林)与乳糖，硬脂酸镁，以及任选的乙基纤维素和其它赋形剂混合，并在 Manesty Type-F3-Press 上压片。用乙烯乙酸乙烯酯的甲醇溶液包衣该片。干燥后，包衣重量是未包衣的片剂的总重量的 15 %。在一部分该片剂的一面上，穿过包衣钻出(通过机械，激光或其它方式)2mm 直径的孔。在另一部分该片剂中，穿过该片剂的整个中心钻出 2mm 直径的孔。舍曲林释放速率随着该片剂的乙基纤维素含量的变化而变化。

#### 30 实施例 28

此实施例描述了 pH 引发的(肠溶包衣的)空间延迟加缓释舍曲林片剂的制备。如实施例 4, 9, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 和 27 制备舍曲林缓释骨架或渗透或包衣的水凝胶片剂。

按表 28-1 的配方制备包衣制剂。

5

表 28-1

包衣制剂

成分	功能	6 WT %
Eudragit L30D-55	肠溶的聚合物	16.0
柠檬酸三乙酯	增塑剂	1.6
滑石	防粘剂	4.0
水	溶剂	78.4

用 Freund HCT-30 Hi-Coater 将包衣溶液喷涂到舍曲林缓释片剂上。所用的包衣[Eudragit 聚合物 + 柠檬酸三乙酯 + 滑石]介于未包衣的片重的 5-25%。这些包衣片剂在胃的 pH 下几乎不或都不释放舍曲林，而在移入十二指  
10 肠后以缓慢的方式(1mgA/hr-40mgA/hr)释放舍曲林。

实施例 29

此实施例说明制备 pH 引发的空间延迟加缓释舍曲林多颗粒的方法。

按实施例 7 和 8 所述制备缓释舍曲林多颗粒剂。用 Wurster 底部喷涂流化床加工器(Glatt GPCG-1)施用延迟释放的包衣。典型的延迟释放包衣水平  
15 为 ~ 5 到 ~ 50 %。延迟释放包衣是含有 12.3 % 甲基丙烯酸共聚物(Eudragit®L30D-55), 6.2 % 滑石, 1.5 % 柠檬酸三乙酯和 80 % 水的悬浮液。

由于该延迟释放包衣可溶于 pH 高于 5.5 的环境中，如此制备的多颗粒剂防止舍曲林从低 pH 的胃中的包衣的颗粒核的释放，并允许舍曲林从 pH  
20 大于 5.5 的小肠和结肠中的包衣的颗粒核中释放。

实施例 30

此实施例说明在缓释多颗粒核和 pH 引发的延迟释放膜之间带有保护层的 pH 引发的空间延迟加缓释舍曲林多颗粒剂的制备方法。此剂型设计改善缓释核与缓释膜之间任何物理或化学的不相容性。此法包括(1)制备缓释舍曲林多颗粒核；(2)在该核颗粒上施用保护性包衣；以及(3)在第一包衣上施用第二个，pH 敏感性，延迟释放包衣。

按实施例 7 和 8 所述制备缓释舍曲林多颗粒核。用流化床加工器，在该缓释核颗粒上喷涂含 5 % 增塑的羟丙甲基纤维(Opadry<sup>®</sup>)溶液的溶液直到施用 10 % 的包衣。

用同上的流化床加工器施用延迟释放包衣(典型地，其是包衣的多颗粒的最终重量的 5-50 %)。延迟释放包衣是含有 12.3 % 甲基丙烯酸共聚物(Eudragit<sup>®</sup> L30 D-55)，6.2 % 滑石，1.5 % 柠檬酸三乙酯和 80 % 水的悬浮液。

### 实施例 31

此实施例说明带有乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣的 pH 引发的空间延迟加缓释舍曲林包衣片。

如实施例 4, 9, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 和 27 制备舍曲林缓释片。然后，在 HCT-60 Hi-Coater<sup>®</sup>喷涂包衣器(Freund Ind.Corp., Tokyo)中，用乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)的丙酮溶液喷涂包衣该缓释片。用 25 % (重量)邻苯二甲酸二乙基酯(DEP)增塑 CAP。喷涂足够量 CAP 到该片剂上以产生干燥后相对于未包衣的片重为 5-50wt % 的最终包衣聚合物重量。

### 实施例 32

此实施例说明带有屏障包衣的 pH 引发的空间延迟 CAP-包衣的缓释舍曲林片剂的制备。

如实施例 4, 9, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 和 27 所述制备舍曲林缓释片。用 HCT-60 Hi-Coater<sup>®</sup>喷涂包衣羟丙甲基纤维素(HPMC；Colorcon, Inc)的水溶液。此法中，相对于起始的缓释片重量，用 5wt % HPMC 屏障包衣包被片剂。然后，在 HCT-60 Hi-Coater 中，用实施例 31 所述的 CAP 和 DEP 增塑剂进一步喷涂包衣该片。在该片上喷涂足量 CAP 以便产生干燥后相对于未包衣的片重的 5-50wt % 的最终的包衣聚合物重。 HPMC 包衣用作缓释舍曲林片和 pH 敏感 CAP 包衣间的屏障。此屏障包衣防止该 CAP 包衣例如在胃中的低 pH 环境中的过早溶出(或弱化)，可能是由于因舍曲林的存在所致的片内部的局部较高的 pH 所引起。

### 实施例 33

此实施例说明带有屏障包衣的 pH 引发的空间延迟(丙烯酸树脂包衣的)加缓释舍曲林片剂的制备。

如实施例 4, 9, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 和 27 所述制备舍曲

林缓释片剂。使用 HCT-60 Hi-Coater，用 HPMC(Colorcon, Inc.)的水溶液喷雾包衣缓释的舍曲林片剂。此法中，用 HPMC 的 5wt % (相对于起始片重) 屏障包衣包被该片。

按表 28-1 的配方制备包衣制剂。

5 用 Freund HCT-30 Hi-Coater 将包衣溶液喷涂到 HPMC-包衣的缓释舍曲林片上。

所用的丙烯酸树脂聚合物总重量为舍曲林缓释片床的 5-50 %。HPMC 内涂层用作舍曲林和 pH 敏感的丙烯酸树脂包衣间的屏障。此屏障包衣防止丙烯酸树脂包衣例如在胃中的低 pH 环境下的过早溶出(或弱化)，这可能是由于舍曲林的存在所致的片内部的局部较高的 pH 所引起。  
10

#### 实施例 34

此实施例说明时间延迟的(水活化的)加缓释的舍曲林片剂的制备。

按实施例 4, 9, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 和 27 所述制备缓释舍曲林片。然后，在诸如 HCT-30, HCT-60, 或 HCT-130 Coater(Freund Inc) 的片剂包衣器中，用水溶性和/或水崩解性延迟层包被这些片。用 HPMC 水溶液包衣该片直到最终的包衣重量为该包衣片的最终重量的 5-50 %。越重的包衣在舍曲林开始释放入使用环境(胃肠腔)之前产生越长的延迟。该延迟时间可通过引入少到中量弱水溶性聚合物(包括但不限于乙基纤维素(EC), 乙酸纤维素(CA), 丁酸乙酸纤维素)到包衣制剂中而增加。例如，该包衣制剂可由 95:5 HPMC/EC 到 50:50 HPMC/EC，或 95:5 HPMC/CA 到 50:50 HPMC/CA 组成。在该混合的聚合物包衣系统的情况下，可能需要调节溶剂组成以溶解水溶性和弱水溶性聚合物的混合物。例如，可按需要使用丙酮，乙醇和水的混合物。  
15  
20

在使用环境中，此实施例的剂型在该包衣聚合物从舍曲林延迟加缓释片表面溶解期间表现出舍曲林释放的延迟。延迟后，该舍曲林缓释片以介于 1mg/hr-40mg/hr 的速率释放其中的舍曲林。  
25

#### 实施例 35

此实施例说明制备包括包围有半透性不对称膜包衣的含舍曲林乳酸盐的片核的渗透片的方法。用制药工业中标准的设备制备片核。混合包括 30 13.8wt % 舍曲林乳酸盐，11wt % L-天冬氨酸，5wt % 乙酸钙，29.5wt % 微晶纤维素和 38.2wt % 果糖的片核成份，然后通过辊压机并研磨。然后，将

该研磨的材料与 2.5wt % 硬脂酸镁混合以形成用于在常规压片机上(Kilian T-100)制备总重为 470mg 的片的最终的混合材料。用侧开口的盘式包衣器(LDCS-20, Vector Corp.)将半透性不对称膜包衣(如美国专利 5,612,059 所述)施用到片上。将含 10wt % 醋酸纤维素 398-10, 2.5wt % PEG 3350, 15wt % 水, 和 72.5 % 丙酮的包衣溶液以 20g/min 的速率喷涂包衣到片上直到片上有 10wt % 包衣量。

### 实施例 36

此实施例说明制备包括包围有半透性不对称膜包衣的含舍曲林乳酸盐的片核的渗透片的方法。用制药工业中标准的设备制备片核。使用包括 13.8wt % 舍曲林乳酸盐, 5 % 单月桂酸甘油酯, 11wt % L-天冬氨酸, 5wt % 乙酸钙, 27wt % 微晶纤维素和 35.7wt % 果糖的片核成份来制备片核。开始, 单月桂酸甘油酯与 14wt % 微晶纤维素用乙醇(95 %)作为湿法制粒溶剂进行湿法制粒。干燥并研磨后, 湿颗粒与上述成份(包括余量的微晶纤维素)混合, 然后通过辊压机并研磨。然后, 将该研磨的材料与 2.5wt % 硬脂酸镁混合以形成用于在常规压片机上(Kilian T-100)制备总重为 470mg 的片的最终的混合材料。用侧开口的盘式包衣器(LDCS-20, Vector Corp.)将半透性不对称膜包衣(如美国专利 5,612,059 所述)施用到片上。将含 10wt % 醋酸纤维素 398-10, 2.5wt % PEG 3350, 15wt % 水, 和 72.5 % 丙酮的包衣溶液以 20g/min 的速率喷涂包衣到片上。制备一批带有 10wt % 包衣的片剂以及一批带有 20wt % 包衣的片剂。

### 实施例 37

舍曲林乙酸盐 在 5ml 反应瓶中将舍曲林碱(制备 AA 的化合物, 200.2mg)溶于乙酸乙酯(200μl)中。加入冰醋酸(41.2μl)到持续搅拌的舍曲林碱溶液中。加入另外 500μl 的乙酸乙酯以便于搅拌。让该反应混合物在室温下成粒 5 小时。过滤固体, 用 10ml 乙酸乙酯洗涤并接着在真空箱中 40 °C 干燥 20 小时。测定产率为 16 %, mp 126 °C。

### 实施例 38

舍曲林乙酸盐 在 10ml 反应瓶中将舍曲林碱(制备 AA 的化合物, 200mg)溶于己烷(1.5ml)中。加热该溶液至 40 °C。加入冰醋酸(41.2μl)到舍曲林碱溶液中。让该反应混合物冷却至室温并接着成粒 1 小时。过滤固体, 并在真空箱中 40 °C 干燥 72 小时。测定产率为 90 %, mp 126 °C。

### 实施例 39

舍曲林乙酸盐 将舍曲林盐酸盐(125g)在水(1 升)和己烷(2.5 升)的混合物中制浆。加入 NaOH(25 % 水溶液, 35ml)。将舍曲林碱分配到己烷相中。分离己烷层。用己烷(500ml)再次萃取水层。合并己烷层。加热舍曲林碱的己烷溶液到 50 °C。加入冰醋酸(23ml)到舍曲林碱溶液中。50 °C 下搅拌反应混合物 30 分钟。冷却该反应混合物到室温并室温下搅拌过夜。过滤晶体并用总体积为 250ml 的己烷洗涤五次。在真空箱中于 40 °C 下干燥该固体 48 小时。产率为 89 %, mp126 °C。

### 实施例 40

单晶体 X-射线分析 测定了代表性的晶体并在西门子 R3RA/V 衍射仪, 西门子分析 X-射线系统公司, 6300 Enterprise Lane, Madison, WI 53719-1173 上收集 1 埃数据设置。原子散射因素取自 X-射线晶体学的国际表。X-射线晶体学国际表, IV 册, 第 55, 99 和 149 页, Birmingham Kynoch Press, 1974。SHELXTL 系统方便了所有的晶体学计算(G.M.Sheldrick, SHELXTL 使用手册, Nicolet 仪器公司, 5225 Verona Rd, Madison, WI 53711, 1981)。在室温下收集所有衍射仪数据。下表 40-1 总结了相关晶体, 数据收集和提纯参数。

通过直接法获得了试验结构。常规精制该试验结构。差异图说明了在二重轴上有少量水。提纯表明此水的布居数为 0.25。若可能, 计算氢位置。通过差异 Fourier 技术定位甲基氢和氮上的氢。未定位水上的氢。加入氢参数到此结构因素计算中, 但未提纯。在最小二乘方精制的最终循环中计算的位移全部低于其相应的标准偏差的 0.1。最终的 R-指数为 8.97 %。最终差异 Fourier 表明无丢失的或错放的电子密度。

示于图 1 的提纯结构用所说 SHELXTL 使用手册所示的 SHELXTL 作图盒作图。未建立绝对的构型。

表 40-1

舍曲林乙酸盐的晶体参数	
通式	$C_{17}H_{18}NCl_2 \cdot C_2H_3O_2 \cdot 0.25H_2O(371.3)$
晶体化介质	水
晶体大小(mm)	0.10 × 0.16 × 0.22
孔径	a = 15.629(8)埃

	b = 8.695(3)埃
	c = 15.048(3)埃
	$\alpha = 90.0^\circ$
	$\beta = 110.45(3)^\circ$
	$\gamma = 90.0^\circ$
	V = 1916(1)埃
间隔基	C2
分子/每孔	4
计算的密度, g/cm <sup>3</sup>	1.287
线性吸收因子, mm <sup>-1</sup>	3.144

表 40-2 原子坐标( $\times 10^4$ )和相当的同位素位移系数(埃 $^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)*
C(1)	8321(14)	10711(22)	-3626(12)	79(2)
C(2)	7559(13)	10583(20)	-3227(12)	66(2)
C(3)	7581(14)	8997	-2770(12)	83(2)
C(4)	8453(11)	8847(21)	-1902(11)	67(2)
C(5)	9260(11)	9344(22)	-2182(12)	66(2)
C(6)	9268(14)	10390(22)	-2917(12)	87(2)
C(7)	10033(16)	10928(24)	-3028(14)	103(2)
C(8)	10898(14)	10516(24)	-2347(14)	91(2)
C(9)	10883(16)	9557(24)	-1637(14)	97(2)
C(10)	10115(12)	9074(21)	-1513(12)	67(2)
C(11)	8555(14)	7256(22)	-1473(14)	79(2)
C(12)	8418(12)	6975(22)	-625(12)	66(2)
C(13)	8514(14)	5542(25)	-215(12)	89(2)
C(14)	8760(12)	4314(21)	-708(18)	90(2)
C(15)	8861(18)	4526(27)	-1587(15)	132(2)
C(16)	8763(14)	6002(22)	-1905(13)	88(2)
N(17)	8112(9)	9728(19)	-4522(10)	65(2)

C(18)	8616(14)	10130(25)	-5161(13)	98(2)
C1(19)	8377(5)	5313(12)	862(4)	127(2)
C1(20)	8816(6)	2473(13)	-178(6)	144(2)
C(1A)	9993(16)	5929(28)	-3685(16)	157(3)
C(2A)	9026(12)	5594(27)	-4223(12)	83(2)
O(3A)	8771(11)	4331(19)	-4476(12)	119(2)
O(4A)	8464(12)	6651(19)	-4306(11)	116(2)
O(1W)	10000(37)	2700(33)	-5000(37)	132(4)

\*相当的同位素 U 定义为正交的  $U_{ij}$  张量的痕量的三分之一

#### 实施例 41

##### 舍曲林乙酸盐渗透片

此实施例说明制备包括包围有半透性不对称膜包衣的含舍曲林乙酸盐的片核的渗透片的方法。用制药工业中标准的设备制备片核。用研杵手工混合包括 14wt % 舍曲林乙酸盐， 50wt % 抗坏血酸， 20wt % 乳糖， 15wt % 微晶纤维素和 1wt % 聚乙二醇硬脂酸醚(Mgrj 52， Sigma Chemical， St.Louis， MO)的片核成份。将该混合材料用于在单站压片机上(F-Press)制备总重为 470mg 的片。用侧开口的盘式包衣器(LDCS-20， Vector Corp., 675 44th St. , Marion, IA52302)将半透性不对称膜包衣(如美国专利 5,612,059 所述)施用到片上。将含 6wt % 乙基纤维素 S-100， 4wt % PEG 3350， 10wt % 水， 和 80 % 丙酮的包衣溶液以 20g/min 的速率喷涂包衣到片上直到已得到片上的 10wt % 包衣含量。

#### 实施例 42

此实施例说明用于制备设计用于主要在胃下释放舍曲林的延迟释放剂型的多颗粒的制备方法。此法包括(1)制备未包衣的舍曲林乙酸盐多颗粒核；(2)在该核粒上施用保护的包衣；以及(3)在第一包衣上施用第二层 pH 敏感的延迟释放包衣。

用带有转子插入物的流化床加工器(Model GPCG-1, Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ 07446)制备含药物的多颗粒核。设转子筒开始装以 400gA 舍曲林药物(舍曲林乙酸盐，舍曲林乳酸盐或舍曲林天冬氨酸盐)和含 5 % 聚(丙烯酸乙酯，丙烯酸甲酯)(Eudragit<sup>®</sup> NE-30-D)，5 % 增塑的羟丙基甲基纤维素(Opadry<sup>®</sup>, Colorcon, West Point, PA 19486)和 90 % 水的粘合剂

溶液喷雾到旋转床上直到达到约 250 $\mu\text{m}$  的平均核粒径。

将含有 5 % 增塑的羟丙基甲基纤维素(Opadry<sup>®</sup>)的溶液喷涂到相同的带有转子插入物的流化床加工器中的未包衣的核粒上。此中间包衣增强了最终延迟释放包衣对核粒的粘附。

5 用同上的流化床加工器施用延迟释放包衣(一般, 为满足延迟释放标准需要 5-50 % )。该延迟释放包衣是含有 12.3 % 甲基丙烯酸共聚物(Eudragit<sup>®</sup>L30 D-55, Rohm GMBH, Darmstadt, Germany; U.S.Office; Somerset, NJ), 6.2 % 滑石, 1.5 % 柠檬酸三乙酯和 80 % 水的悬浮液。最终产物为平均粒径为约 300 $\mu\text{m}$  的延迟释放多颗粒。

#### 10 实施例 43

舍曲林 L-乳酸盐 在 10ml 锥形反应瓶中将舍曲林碱(制备 AA 的化合物, 200mg)溶于乙酸乙酯(200 $\mu\text{l}$ )中。将 L-乳酸(固体, 68.5mg)单独溶于乙酸乙酯(100 $\mu\text{l}$ )中。在用磁力搅拌器持续搅拌下加入 L-乳酸溶液到舍曲林碱溶液中。在完全加入 L-乳酸溶液到舍曲林碱溶液中后约 2 分钟内, 观察到沉淀。15 让该反应混合物在室温下粒化过夜(18 小时)。过滤沉淀并用 1ml 乙酸乙酯漂洗该固体。在真空箱中于 40 °C 下干燥该固体 20 小时。定性并鉴定该干燥的固体为舍曲林 L-乳酸盐。测定产率为 72 %, mp 153 °C。

#### 实施例 44

舍曲林 L-乳酸盐 在 50ml 圆底烧瓶中, 将舍曲林碱(制备 AA 的化合物, 20 1.0g)溶于乙酸乙酯(20ml)中并加热该溶液至 40 °C。将 L-乳酸(342.5mg)单独溶于乙酸乙酯(5ml)。少量多次加入 L-乳酸溶液到用磁力搅拌器持续搅拌的圆底烧瓶中的溶液中。在 L-乳酸溶液加完后, 在 40 °C 下将反应混合物搅拌 2 小时。然后, 让该反应混合物冷至室温并过滤该固体。用 5ml 乙酸乙酯洗涤该固体并在真空下于 40 °C 干燥 24 小时。鉴定该干燥的固体为舍曲林 L-25 乳酸盐。计算该产率为 86 %, mp 153 °C。

#### 实施例 45

舍曲林 L-乳酸盐 在 500ml 圆底烧瓶中, 将舍曲林碱(10g)溶于异丙醇(150ml)中并加热该溶液至 40 °C。将 L-乳酸(3.4g)单独溶于乙酸乙酯(25ml)。少量多次加入 L-乳酸溶液到用磁力搅拌器持续搅拌的圆底烧瓶中的溶液。在 L-乳酸溶液加完后, 在 40 °C 下将反应混合物搅拌 4 小时。然后, 让该反应混合物冷至室温并过滤该固体。用 50ml 己烷洗涤该固体并在真空下于 40 °C 干

燥 48 小时。鉴定该干燥的固体为舍曲林 L-乳酸盐。计算产率为 94 %, mp153 °C。

#### 实施例 46

舍曲林 L-乳酸盐 将舍曲林扁桃酸酯(750g)在水(3.9 升)和乙酸乙酯(3.9 升)的混合物中制浆。冷却该浆料到 15 °C。加入 NaOH(25 % 水溶液, 250ml)得到 pH9.6 的溶液。将舍曲林游离碱分配入分离的乙酸乙酯层。用另外的 3.4 升乙酸乙酯萃取水层。用 3.9 升水洗涤合并的乙酸乙酯层。在真空下浓缩舍曲林碱的乙酸乙酯层并过滤以澄清该溶液。加入 L-乳酸(155g)到此溶液中。室温下粒化该反应混合物 20 小时。过滤该固体, 用乙酸乙酯(400ml, 每次)洗涤 4 次。真空下于 40 °C 干燥该晶体过夜。计算产率为 84 %, mp 153 °C。

#### 实施例 47

舍曲林 L-乳酸盐 将舍曲林盐酸盐(300g)在水(3 升)和乙酸乙酯(1 升)的 3:1 混合物中成泥浆。加入约 1 升 1N NaOH 溶液将该浆料的 pH 调节到 8.0。将舍曲林游离碱分配入乙酸乙酯相中。通过让该双相溶液无搅拌静置过夜而彻底分离两相。然后, 分离乙酸乙酯层并用 3 升去离子水洗涤两次以除去氯离子。真空下浓缩舍曲林碱的最终乙酸乙酯层到 300ml 以除去残留的水。加热舍曲林碱的乙酸乙酯溶液到 40 °C。将 L-乳酸溶于乙酸乙酯形成 7.5M 溶液。持续搅拌下少量多次加入乳酸溶液到舍曲林碱液中。让该混合物搅拌并成粒过夜(16-20 小时)。过滤该晶体并用等量(200ml, 每次)乙酸乙酯洗涤 4 次。真空箱中 40 °C 下干燥该晶体过夜。产率为 97 %, mp153 °C。

#### 实施例 48

单晶体 X-射线分析 测定了代表性的晶体并在西门子 R3RA/v 衍射仪上收集 1 埃数据设置(最大  $\sin \theta/\lambda = 0.5$ )。原子散射因素取自 X-射线晶体学的国际表。X-射线晶体学国际表, IV 册, 第 55, 99 和 149 页, Birmingham Kynoch Press, 1974。SHELXTL 系统方便了所有的晶体学计算(见于 G.M.Sheldrick, SHELXTL 使用手册, Nicolet 仪器公司, 5225 Verona Rd, Madison, WI 53711, 1981)。在室温下收集所有衍射仪数据。下表 48-1 总结了相关晶体, 数据收集和提纯参数。

表 48-1

舍曲林 L-乳酸盐晶体参数	
通式	$C_{17}H_{18}NCl_2 \cdot C_3H_5O_3$ (396.3)
晶体化介质	乙酸乙酯
晶体大小(mm)	$0.07 \times 0.07 \times 0.11$
孔径	$a = 8.660(5)$ 埃
	$b = 24.43(1)$ 埃
	$c = 9.382(3)$ 埃
	$\alpha = 90.0^\circ$
	$\beta = 91.94(3)^\circ$
	$\gamma = 90.0^\circ$
	$V = 1984(2)$ 埃 <sup>3</sup>
间隔基	P2 <sub>1</sub>
分子/每孔	4
计算的密度, g/cm <sup>3</sup>	1.327
线性吸收因子, mm <sup>-1</sup>	3.101

通过直接方法获得了试验结构。常规提纯该试验结构。若可能，计算氢位置。通过差异 Fourier 技术定位甲基氢和氮和氧上的氢。将氢参数加入此结构因素计算中，但未提纯。在最小二乘法提纯的最终循环中计算的位移全部低于其相应的标准偏差的 0.1。最终的 R-指数为 5.49 %。最终差异 Fourier 表明无丢失的或错放的电子密度。

示于图 3 的提纯结构用的 SHELXTL 作图盒作图。绝对的构型通过 Ibers 和 Hamilton 的方法(Hamilton, Acta Cryst, 1965, 18, 502-510 和 Ibers 等, Acta Cryst, 1964, 17, 781-782)测定。X-射线绝对构型符合 L-乳酸盐构型。原子坐标列于表 48-2 中。

10 表 48-2 原子坐标( $\times 10^4$ )和相当的同位素位移系数(埃<sup>2</sup>  $\times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)*
C(1)	-4173(13)	4373(5)	7866(10)	44(2)
N(1A)	-4127(10)	3773(4)	7483(9)	47(2)
C(1B)	-5542(14)	3455(6)	7614(12)	69(2)
C(2)	-2556(12)	4576(6)	8220(10)	54(2)
C(3)	-1658(12)	4605(5)	6877(11)	55(2)
C(4)	-2328(12)	5027(5)	5834(10)	44(2)
C(4A)	-4064(12)	4979(5)	5658(10)	45(2)
C(5)	-4860(13)	5273(5)	4565(11)	49(2)
C(6)	-6411(15)	5250(6)	4430(12)	68(2)
C(7)	-7291(13)	4981(6)	5430(13)	68(2)

C(8)	-6563(13)	4705(5)	6491(12)	56(2)
C(8A)	-4955(12)	4700(5)	6662(10)	39(2)
C(1')	-1539(12)	5015(5)	4411(10)	46(2)
C(2')	-1022(12)	5517(5)	3816(12)	52(2)
C(3')	-308(13)	5493(5)	2508(11)	52(2)
C1(1)	243(5)	6117(2)	1757(4)	91(1)
C(4')	-9(13)	5024(6)	1820(11)	54(2)
C1(2)	972(4)	4996	258(3)	81(1)
C(5')	-486(14)	4545(5)	2414(11)	56(2)
C(6')	-1219(14)	4538(5)	3694(11)	52(2)
C(1X)	495(13)	7219(5)	-5303(11)	47(2)
N(1XA)	648(11)	7826(4)	-4926(9)	50(2)
C(1XB)	-814(13)	8109(5)	-4598(12)	58(2)
C(2X)	2126(14)	7016(5)	-5601(12)	67(2)
C(3X)	3130(13)	6938(6)	-4263(11)	64(2)
C(4X)	2437(13)	6525(5)	-3240(10)	53(2)
C(4XA)	702(12)	6586(5)	-3183(11)	46(2)
C(5X)	-45(14)	6304(5)	-2112(12)	55(2)
C(6X)	-1610(15)	6299(5)	-1995(13)	65(2)
C(7X)	-2501(16)	6604(6)	-2945(14)	80(2)
C(8X)	-1807(13)	6890(5)	-4024(12)	56(2)
C(8XA)	-206(12)	6900(5)	-4117(10)	39(2)
C(1X')	3233(13)	6545(5)	-1796(10)	49(2)
C(2X')	3944(14)	6083(5)	-1250(11)	58(2)
C(3X')	4642(13)	6084(5)	101(11)	52(2)
C1(3)	5554(5)	5501(2)	743(3)	85(1)
C(4X')	4732(14)	6569(6)	875(11)	62(2)
C1(4)	5695(4)	6600(2)	2528(3)	78(1)
C(5X')	3978(14)	7023(5)	350(11)	62(2)
C(6X')	3293(15)	7006(5)	-982(11)	63(2)
C(1Y)	1318(16)	2575(6)	9581(14)	106(2)
C(2Y)	540(13)	3113(5)	9839(11)	57(2)
O(3Y)	103(10)	3150(5)	11268(8)	87(2)

C(4Y)	-786(14)	3217(5)	8778(12)	49(2)
O(5Y)	-479(11)	3255(4)	7509(8)	86(2)
O(6Y)	-2081(10)	3239(4)	9294(8)	65(2)
C(1Z)	6352(15)	8746(8)	-2633(15)	110(2)
C(2Z)	4677(13)	8843(6)	-2407(12)	66(2)
O(3Z)	4349(11)	8757(5)	-1000(8)	101(2)
C(4Z)	3602(14)	8483(5)	-3343(11)	50(2)
O(5Z)	3800(10)	8497(4)	-4676(7)	66(2)
O(6Z)	2594(10)	8209(4)	-2782(7)	60(2)

\*相当的同位素 U 定义为正交的  $U_{ij}$  张量的轨道(trace)的三分之一。

#### 实施例 49

##### 舍曲林 L-乳酸盐渗透片

此实施例说明制备包括包围有半透性不对称膜包衣的舍曲林 L-乳酸盐的片核的渗透片的方法。用制药工业中标准的设备制备片核。混合包括 13.8wt % 舍曲林 L-乳酸盐, 11wt % L-天冬氨酸, 5wt % 乙酸钙, 29.5wt % 微晶纤维素和 38.2wt % 果糖的片核成份, 然后通过辊压机并研磨。然后, 将该研磨的材料与 2.5wt % 硬脂酸镁混合以形成用于在常规压片机上 (Killian T-100) 制备总重为 470mg 的片的最终的混合材料。用侧开口的盘式包衣器(LDCS-20, Vector Corp., 675 44th St., Marion, IA 52302)将半透性不对称膜包衣(如美国专利 5,612,059 所述)施用到片上。将含 10wt % 醋酸纤维素 398-10, 2.5wt % PEG 3350, 15wt % 水, 和 72.5wt % 丙酮的包衣溶液以 20g/min 的速率喷涂包衣到片上直到片上有 10wt % 包衣含量。

#### 实施例 50

##### 舍曲林 L-乳酸盐的渗透片

此实施例说明制备包括包围有半透性不对称膜包衣的舍曲林 L-乳酸盐的片核的渗透片的方法。用制药工业中标准的设备制备片核。片核如下制备: 单月桂酸甘油酯(5 %)与 14wt % 微晶纤维素以乙醇(95 %)作为湿法制粒溶剂进行湿法制粒。干燥并研磨后, 湿颗粒与 13.8wt % 舍曲林 L-乳酸盐, 11wt % L-天冬氨酸, 5wt % 乙酸钙, 另外的 13wt % 微晶纤维素和 35.7wt % 果糖混合。加入全部成分后, 将颗粒通过辊压机并研磨。然后, 将该研磨的材料与 2.5wt % 硬脂酸镁混合以形成用于在常规压片机上(Kilian T-

100, Kilian & Co., 415 Sargon Way Unit 1, Horsham, PA 19044)制备总重为  
470mg 的片的最终的混合材料。用侧开口的盘式包衣器(LDCS-20, Vector  
Corp.)将半透性不对称膜包衣(如美国专利 5,612,059 所述)施用到片上。将含  
10wt % 醋酸纤维素 398-10, 2.5wt % PEG 3350, 15wt % 水, 和 72.5wt %  
5 丙酮的包衣溶液以 20g/min 的速率喷涂包衣到片上。制备一批带有 10wt %  
包衣的片剂以及一批带有 20wt % 包衣的片剂。

#### 实施例 51

舍曲林 L-乳酸盐的胶囊化溶液剂型 在 Capmul MCM<sup>TM</sup>(辛酸单和双甘油酯  
和辛酸, Abitec 公司, Columbus, Ohio 43219)中以 75mgA/ml 的浓度制备  
10 舍曲林 L-乳酸盐溶液。以 0.67ml 的填充体积在软明胶中胶囊化该溶液, 得  
到 50mgA 的单元剂量。

#### 实施例 52

舍曲林 L-天冬氨酸盐 舍曲林游离碱(制备 AA 化合物, 200.3mg)溶于乙酸  
乙酯(800μl, 已用水饱和)。将 L-天冬氨酸(95.53mg)悬浮于乙酸乙酯(3ml,  
15 已用水饱和)。加入天冬氨酸悬浮液到舍曲林游离碱溶液中。搅拌该反应混  
合物 24 小时。过滤该固体, 用水饱和的乙酸乙酯洗涤并在真空箱中 40 °C  
下干燥 48 小时。舍曲林 L-天冬氨酸盐收率为 96.4 %。mp247 °C。

#### 制备 AA

舍曲林游离碱 将舍曲林盐酸盐(2.5g)溶于水(1升)。加入所需量的 1N NaOH  
20 到此溶液中直到将此溶液的 pH 调节为 8.0。过滤所得固体并用去离子水  
(50ml/克固体)洗涤。在真空箱中 40 °C 下干燥该固体 48 小时。收率为 98 %,  
mp 67 °C。

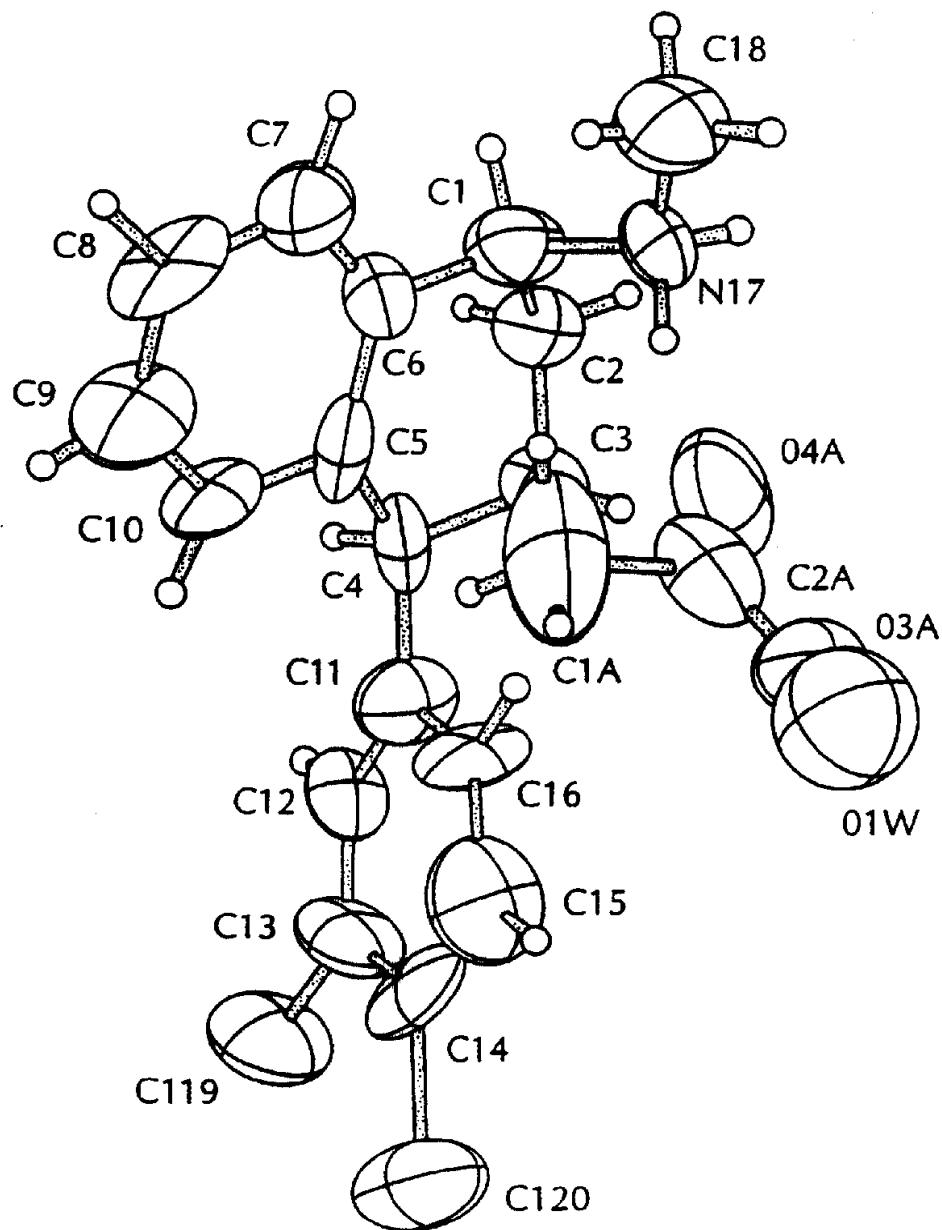
#### 制备 BB

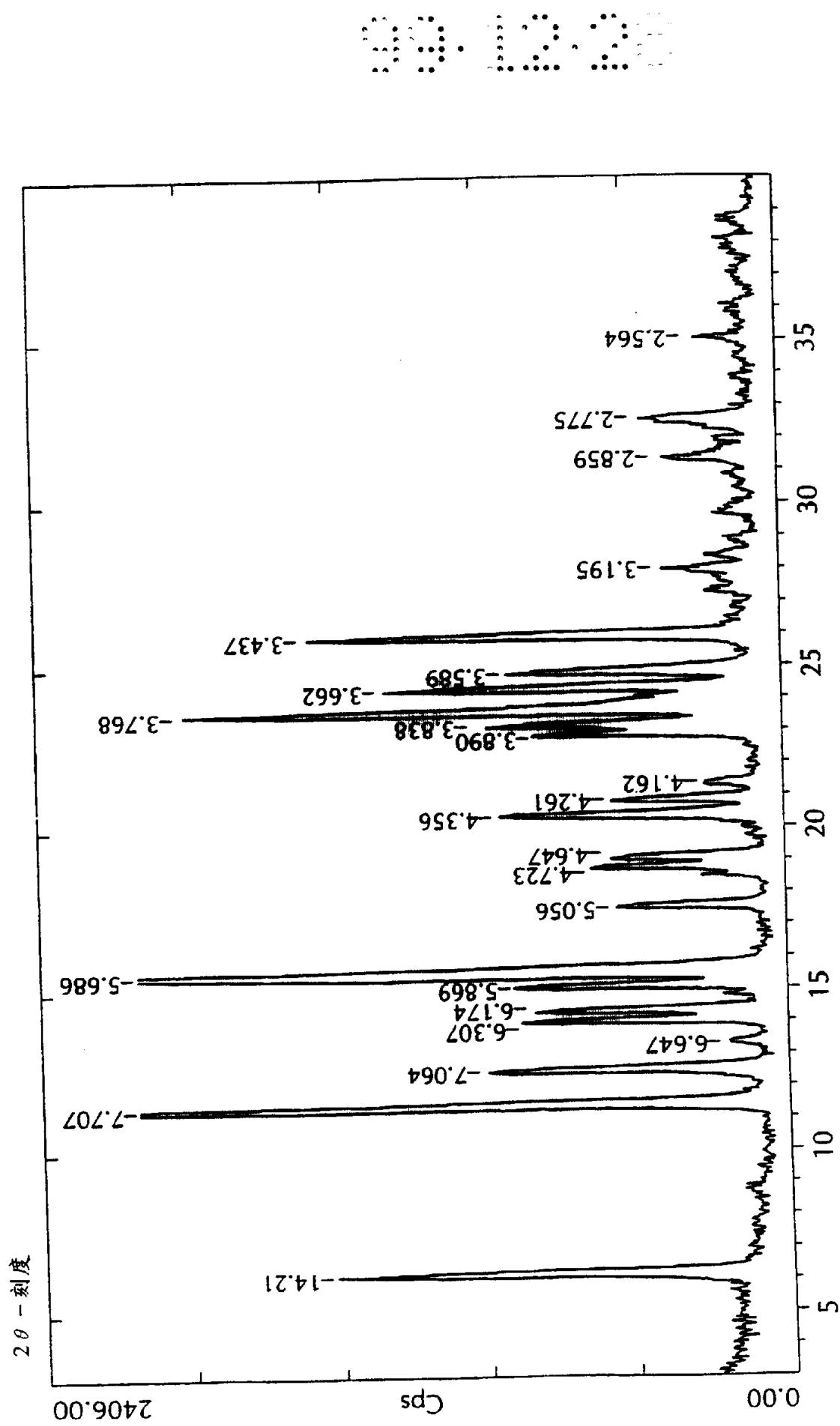
舍曲林游离碱 将舍曲林盐酸盐(300g)在水(3 升)和乙酸乙酯(1 升)的 3:1 混  
25 合物中制浆。加入约 1 升 1N NaOH 溶液将该浆料的 pH 调节为 8.0。将舍  
曲林游离碱分配入乙酸乙酯相中。通过让该双相溶液无搅拌静置过夜而彻  
底分离两相。然后, 分离乙酸乙酯层并用 3 升去离子水洗涤两次以除去氯  
离子。真空下浓缩含舍曲林碱的最终乙酸乙酯层到 300ml 以除去残留的水。

99·10·28

说 明 书 附 图

---





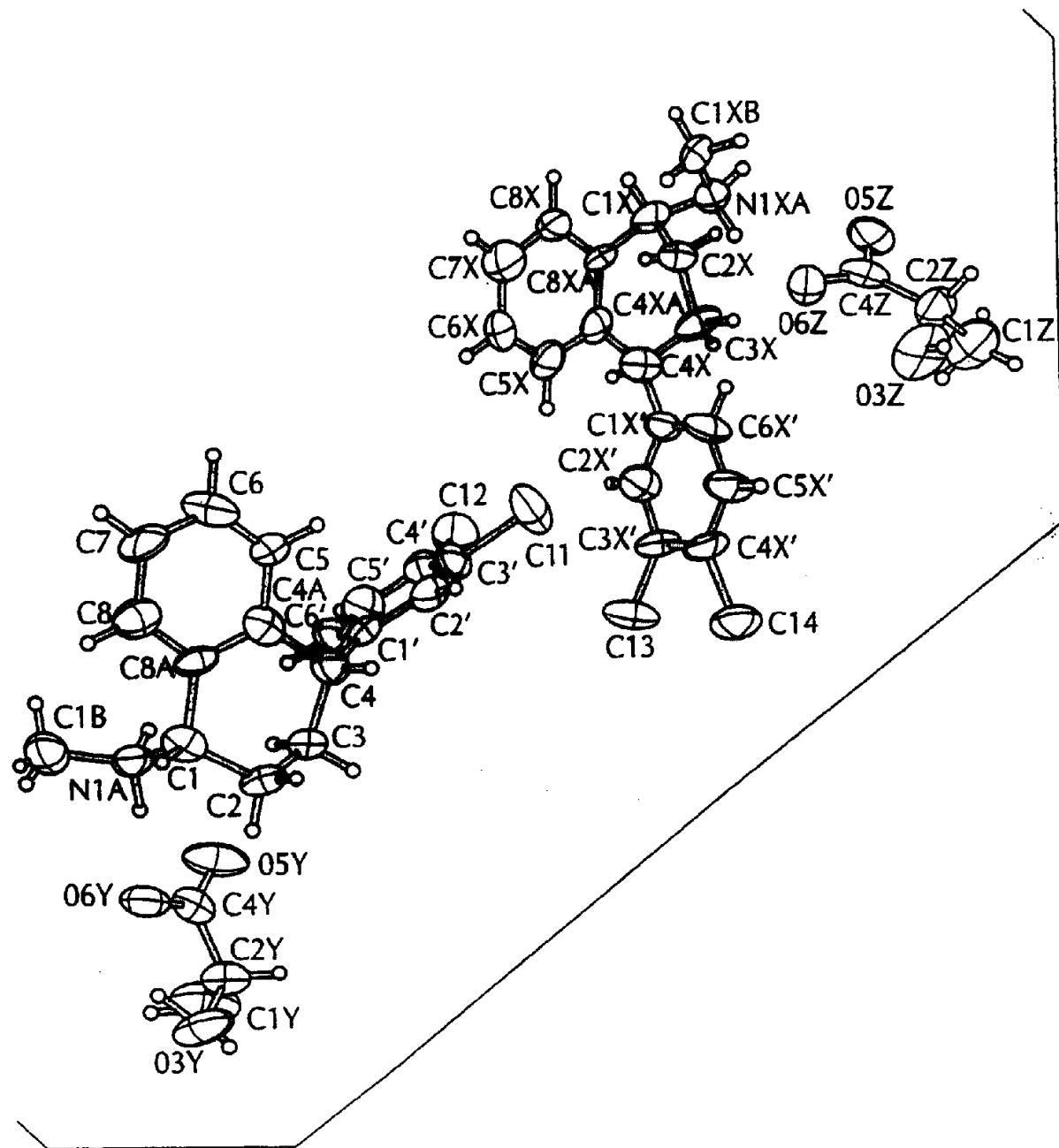


图 3

图 4

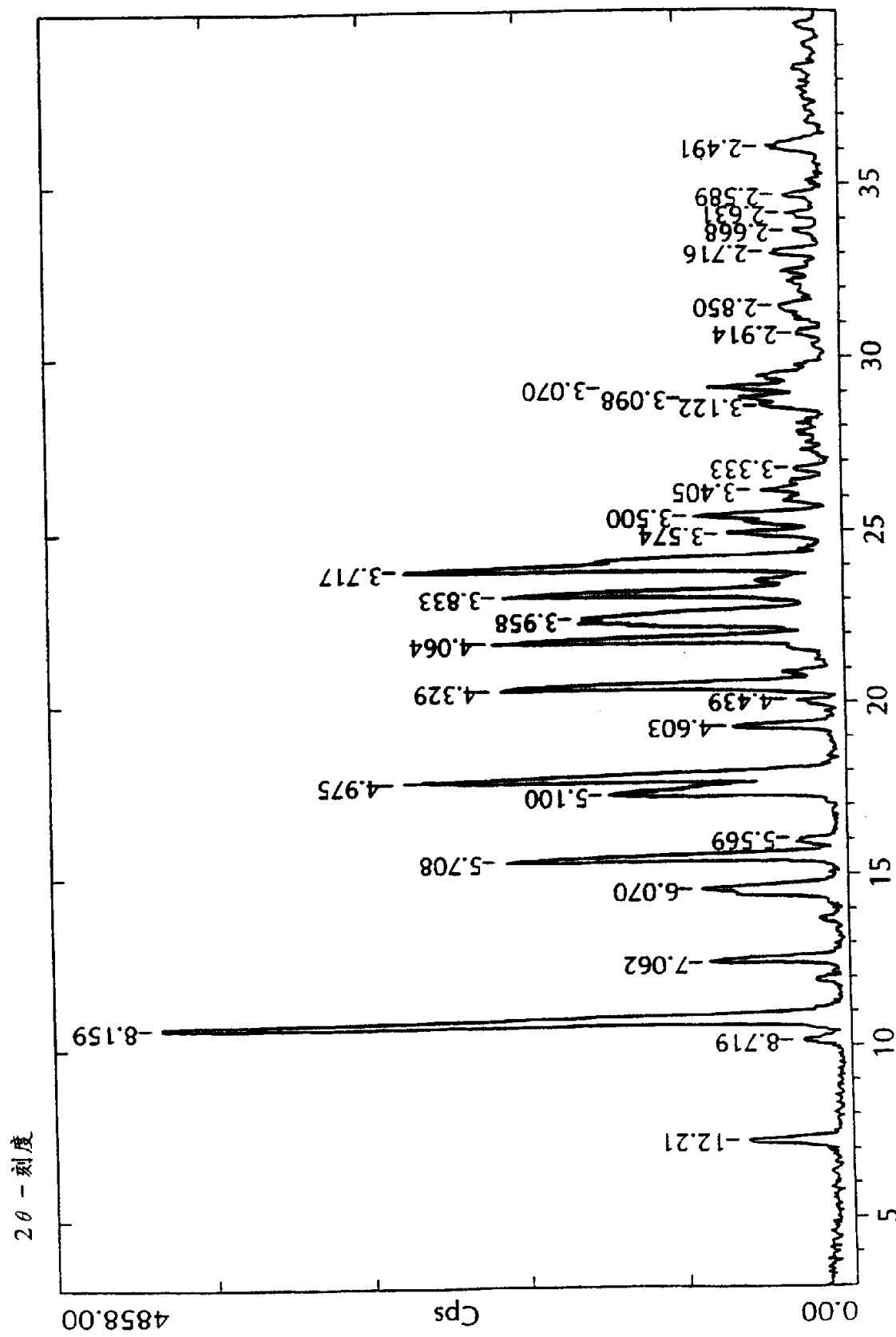


图 5

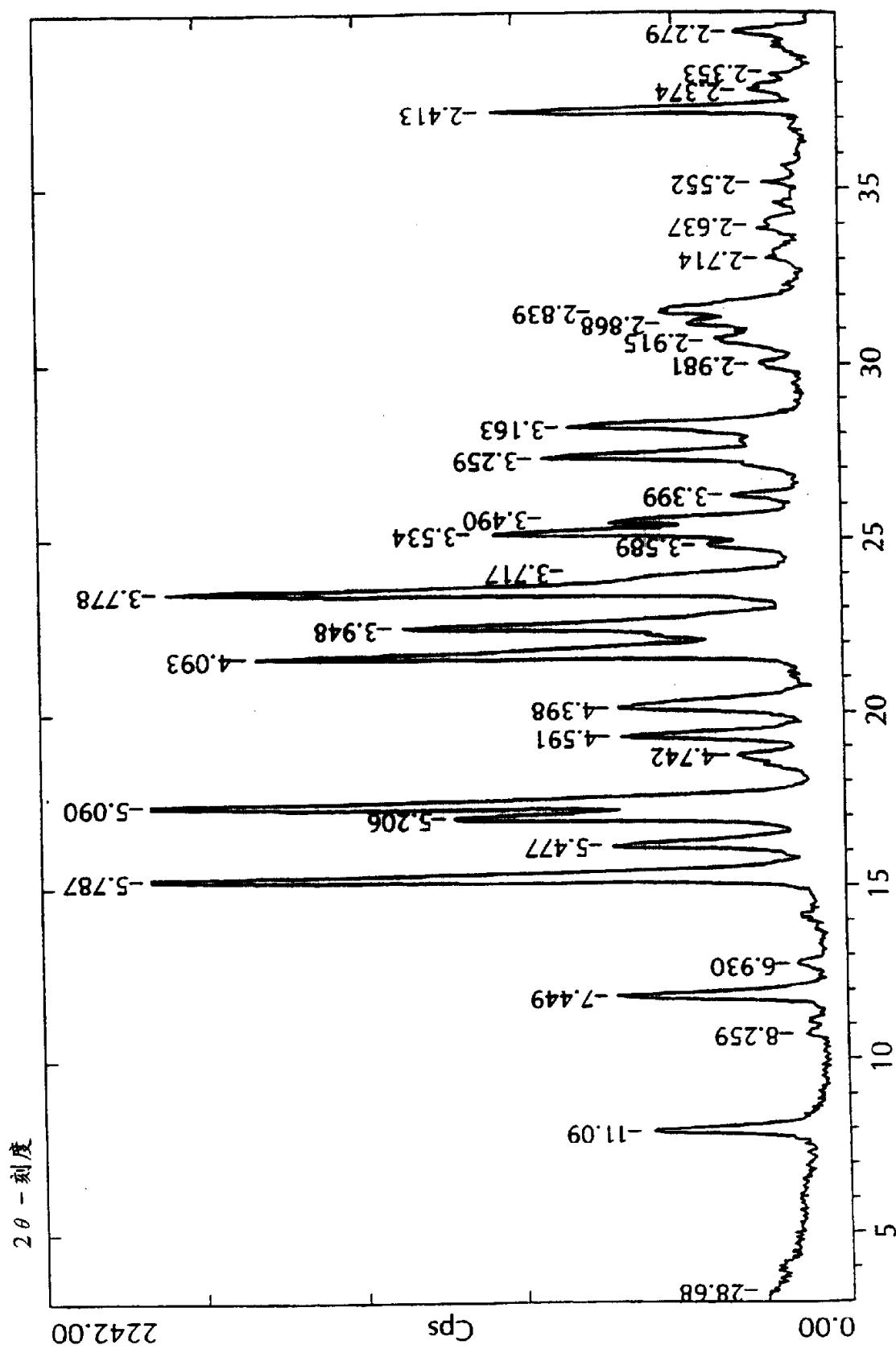


图 6

