

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/22

A61P 25/00 A61P 25/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02816710.4

[43] 公开日 2004 年 11 月 17 日

[11] 公开号 CN 1547466A

[22] 申请日 2002. 8. 28 [21] 申请号 02816710. 4

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 29 [33] SE [31] 0102886 - 9

[86] 国际申请 PCT/SE2002/001540 2002. 8. 28

[87] 国际公布 WO2003/017982 英 2003. 3. 6

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 26

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 K·埃尔斯特伦 U·谢尔贝里

H·尼奎斯特 A·施韦霍菲

M·滕萨马尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 韦欣华 郭广迅

权利要求书 5 页 说明书 15 页 按照条约第 19 条的修改 5 页

[54] 发明名称 新型缓释口服剂型

[57] 摘要

本发明涉及一种缓释的口服剂型，其药学活性物质为游离碱形式的(R)-3-N，N-双环丁氨基-8-氟-3，4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物。进一步，本发明涉及一种缓释口服剂型，其提供了一种确定的血浓度分布图，当以低剂量服用所述的活性物质时在血浆中没有初期迅速升高。本发明进一步涉及制备上述剂型的方法、上述剂型的用途以及使用上述剂型来预防和/或治疗 CNS 病症和有关的医学紊乱的方法。

ISSN 1008-4274

1. 一种缓释口服剂型，含有游离碱形式的(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物作为活性物质，用以预防和/或治疗中枢神经系统病症和有关的医学紊乱，通过给药在预定的时间内释放上述物质，使得到达最大血浆浓度的时间至少是将所述活性物质以水溶液给药时的时间的5倍。

2. 一种缓释口服剂型，含有游离碱形式的(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物，用以预防和/或治疗中枢神经系统病症和有关的医学紊乱，通过给药提供的MRT至少是将上述活性物以水溶液给药的3倍。

3. 根据权利要求1和2的任一权利要求的缓释口服剂型，还含有至少一种形成凝胶的聚合物和任选的赋形剂如粘合剂、润滑剂、缓释调节剂、助流剂或其它药学赋形剂。

4. 一种缓释的口服剂型，含有的活性物质为游离碱形式的(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物，其与至少一种形成凝胶的聚合物和任选粘合剂、润滑剂、缓释调节剂、助流剂或其它药学赋形剂混合，由此使该剂型在给药在长达24小时的时间内释放上述物质，其中到达最大血浆浓度的时间(t_{max})至少是口服所述活性物质的水溶液所获得的 t_{max} 的5倍。

5. 根据权利要求1-4的缓释口服剂型，所述 t_{max} 至少是3小时。

6. 一种缓释的口服剂型，含有的活性物质为游离碱形式的(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺，其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物，其与至少一种形成凝胶的聚合物和任选的粘合剂、润滑剂、缓释调节剂、助流剂或其它药学赋形剂混合，通过使该剂型在给药时，提供的活性物质平均滞留时间(MRT)至少是将上述活性物以水溶液给药所得的MRT的3倍。

7. 根据权利要求2和6的缓释口服剂型，所述MRT在8-15小时之间，优选8-13小时。

8. 一种缓释的口服剂型，含有的活性物质为游离碱形式的(R)-

3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺, 其药
学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物, 其与至少一种形成凝胶的
聚合物和任选的粘合剂、润滑剂、缓释调节剂、助流剂或其它药学赋
形剂混合, 其中该剂型的平均体外溶出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8,
5 使用美国药典浆法, 以每分50转的速度测定, 为在4小时后大约30-
75%的活性物质溶出, 12小时后大约60-100%溶出, 24小时后大约
80-100%溶出。

9. 根据权利要求8的缓释口服剂型, 其中该剂型的平均体外溶
出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典浆法, 以每分50转的
10 速度测定, 为在4小时后大约30-55%的活性物质溶出, 12小时后大
约60-90%溶出, 24小时后大约80-100%溶出。

10. 根据权利要求8的缓释口服剂型, 其中该剂型的平均体外溶
出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典浆法以每分50转的速
度测定, 为在4小时后大约50-75%的活性物质溶出, 12小时后大约
15 70-95%溶出, 24小时后大约90-100%溶出。

11. 根据权利要求1-10的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中
(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺的
盐是(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰
胺(2R,3R)-酒石酸氢盐。

20 12. 根据权利要求1-11的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中
(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺的
盐是(R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰
胺(2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物。

25 13. 根据权利要求1-12的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中形
成凝胶的聚合物选自于羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、
羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯
烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷和泊洛沙姆。

30 14. 根据权利要求13的缓释口服剂型, 其中形成凝胶的聚合物是
HPMC, 它的粘度在3000-21000cP之间, 优选7500-21000cP, 最优选
11250-21000 cP, 所述HPMC的甲氧基的取代度为19-30重量%, 优
选19-28重量%, 更优选19-24重量%, 所述HPMC的羟丙氧基取代度
为4-12重量%, 最优选7-12重量%。

15 15. 根据权利要求14的缓释口服剂型,其中HPMC与低粘度的HPMC相混合,所述低粘度的HPMC的粘性为3.75-140 cP,优选11.3-140 cP,最优选37.5-70 cP,该纤维素的甲氧基的取代度为19-30重量%,优选19-28重量%,更优选19-24重量%,羟丙氧基的取代度为4-12重量%,最优选7-12重量%。

16. 根据权利要求1-12的任一权利要求的缓释口服剂型,其中粘合剂选自羟丙基纤维素、二十二烷酸甘油酯、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物等。

10 17. 根据权利要求1-12的任一权利要求的缓释口服剂型,其中润滑剂选自硬脂酸镁粉末、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、聚乙二醇和滑石粉。

18. 根据权利要求1-12的任一权利要求的缓释口服剂型,其中释放调节剂选自乳糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、硅酸铝、石蜡、羧基聚亚甲基、羧乙烯聚合物、丙烯酸聚合物、乙基纤维素和聚乙二醇。

15 19. 根据权利要求1-12的任一权利要求的缓释口服剂型,其中助流剂是胶态二氧化硅。

20. 根据权利要求1-19的任一权利要求的缓释口服剂型,其中活性物质与形成凝胶的比例为1:10到1:60,优选1:30至1:60。

20 21. 根据权利要求1-19的任一权利要求的缓释口服剂型,其中活性物质与粘合剂的比例是从1:0.5到1:5,优选1:0.7。

22. 根据权利要求1-21的任一权利要求的缓释口服剂型,其中活性物质在剂型中的数量为低于10%w/w。

25 23. 根据权利要求1-22的任一权利要求的缓释口服剂型,其中该剂型中含有包衣层,包衣层包含聚合物如羟丙基纤维素、聚乙二醇和低粘度HPMC或其混合物。

24. 根据权利要求23的缓释口服剂型,其中包衣层任选含有增塑剂、着色剂、色素、掩味剂和抗粘剂。

25. 根据权利要求1-22的任一权利要求的缓释口服剂型,其是不包衣的。

30 26. 根据权利要求1-25的任一权利要求的缓释口服剂型在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长的药物中的用途。

27. 根据权利要求 26 的用途, 用于预防和/或治疗 5-羟色胺介导的病症和紊乱。

28. 根据权利要求 26 的用途, 用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍, 如阿耳茨海墨氏疾病。

5 29. 根据权利要求 26 的用途, 用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

30. 根据权利要求 26 的用途, 用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

31. 根据权利要求 1-25 的任一权利要求的缓释口服剂型, 用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长。

32. 根据权利要求 31 的缓释口服剂型, 用于预防和/或治疗 5-羟色胺介导的病症和紊乱。

33. 根据权利要求 31 的缓释口服剂型, 用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍, 如阿耳茨海墨氏疾病。

15 34. 根据权利要求 31 的缓释口服剂型, 用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

35. 根据权利要求 31 的缓释口服剂型, 用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

36. 一种用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长的方法, 包括将根据权利要求 1-25 中任一权利要求的对所述预防和/或治疗有效的缓释口服剂型给药于需要这种预防和/或治疗的哺乳动物。

37. 根据权利要求 36 的方法, 用于预防和/或治疗 5-羟色胺介导的病症和紊乱。

25 38. 根据权利要求 36 的方法, 用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍, 如阿耳茨海墨氏疾病。

39. 根据权利要求 36 的方法, 用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

40. 根据权利要求 36 的方法, 用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

30 41. 根据权利要求 1-25 的任一权利要求的缓释剂型的制备方法, 其特征在于,

方法 A, 包括以下步骤:

Ai) 活性物质与形成凝胶的聚合物, 任选的粘合剂润滑剂, 释放调节剂和其它赋形剂混合,

Aii) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型, 和

Aiii) 任选对获得的剂型进行包衣;

5 或,

方法 B, 包括以下步骤:

Bi) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合,

Bii) 将所述混合物制粒,

10 Biii) 任选干燥所获得的颗粒,

Biv) 颗粒与其它赋形剂混合;

Bv) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型, 和

Bvi) 任选对获得的剂型进行包衣;

或,

15 方法 C, 包括以下步骤:

Ci) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合,

Cii) 将所述混合物制粒,

Ciii) 任选干燥所获得的颗粒,

20 Civ) 压制颗粒使之成为松的压缩物,

Cv) 粉碎压缩物, 并与其它赋形剂混合,

Cvi) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型, 和

Cvii) 任选对获得的剂型进行包衣。

25 42. 根据权利要求 41 的过程, 其中制粒步骤 Bii 和 Cii 在水中进
行。

新型缓释口服剂型

发明领域

- 5 本发明涉及一种缓释口服剂型，其药学活性物质为 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺，为游离碱或药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物的形式，用以预防和/或治疗中枢神经系统 (CNS) 病症和有关的医学紊乱，特别是 5-羟色胺 (hydroxytryptamine) 介导的病症和紊乱。更特别的是，本发明涉及
- 10 一种缓释口服剂型，其提供了一种明确的血浓度分布图，当以低剂量服用所述的活性物质时在血浆中没有初期迅速升高。本发明进一步涉及制备上述剂型的方法、上述剂型在药物制造中的用途以及一种使用上述剂型预防和/或治疗 CNS 病症和有关的医学紊乱的方法。

15 发明背景

- 一种新的药物活性物质的研发经常由于这种新的活性物质的副作用受到妨碍和阻滞。一些副作用可能通过开发适当药剂形式来克服。对于例如具有在开始时血浆浓度在初期迅速升高，导致出现早期又尖又高的血浆浓度的血浆浓度分布图的物质来说，情况就是这样。这种
- 20 活性物质的早期又尖又高的血浆浓度会造成严重的副作用。这种问题可以通过改变血浆浓度分布图以得到更平缓的吸收速度来克服。

- 同样的，活性物质的半衰期短在服药间隔末期可以导致活性物质在血浆中的浓度低且不足。增加剂量可以克服这种低且不足的血浆浓度。然而，众所周知，活性物质的大剂量给药会增加副作用的危险性。
- 25 对于在大脑中有它们的作用部位的活性物质，这是特别正确的。抗抑郁药的大剂量给药可以造成例如头晕、恶心、呕吐等副作用。在预防和/或治疗 CNS 病症和有关的医学紊乱时，使用有短的半衰期和/或早期迅速升高的血浆浓度的溶解性良好的活性物质。会由此而受到限制。

- 30 缓释剂型可以用于克服这种问题。

缓释口服剂型使其可能以控制的方式运送活性物质到血液中，因此活性物质的血浆浓度早期迅速升高得到避免。缓释口服剂型的另一优

点是，活性物质的指定每日剂量能够以一个单位剂量的形式进行给药，同时可以维持所需的治疗应答长达 24 小时的期间。以这种方式，给药将会更为便利。此外，由于不依照频率用药和夜间缺乏用药而使得治疗无效的危险性可能降到最低。缓释口服剂型此外还能用于提高如慢性疾病的疗效。而且，可以减少全身和局部的副作用，例如由活性物质局部高浓度导致胃肠道刺激。

已经作了许多有关缓释口服剂型开发的研究。结果导致复杂的制剂，例如，在不同的层和/或包衣中含有不同数量的活性物质的完全或部分多层包衣片。不管这些发展如何，总之，缓释口服剂型仍然具有某些劣势。开发缓释口服剂型使溶解性良好的活性物质的释放时间可以变化仍然是一个挑战。此外，使用形成凝胶的聚合物时，具有短的半衰期的溶解性良好的活性物质难以制成缓释口服剂型。另一问题是生物利用率和/或程度经常受到不同的胃肠道生理学条件如 pH、酶的活性和食物的摄取的影响。特别是食物的摄取可以造成有关生物利用率和/或程度的问题。另一个问题是有关剂量的浪费(dumping)，例如，大量的药剂在短时间内释放。

发明概述

惊奇地发现本发明的药物缓释口服剂型可避免上述的问题。本发明提供了一种特别适合于溶解性良好的活性物质的缓释剂型，包含溶解性良好活性物质、形成凝胶的聚合物和任选的其它赋形剂的均匀混合物，由此活性物质的数量在剂型中是非常低的 (<10% w/w)。该剂型可以包衣和不包衣。本发明的口服剂型在长达 24 小时的时间内在体内提供活性物质确定的释放分布图，由此，活性物质血浆浓度初期迅速上升得到避免。这意味着整个期间的血浆浓度较少波动，由此相对于立即释放的药物剂型，减少了这种波动产生副作用的危险性。延长和受控的活性物质的血浆水平使其可能每天给予活性物质一到两次，从而增加病人的顺应性。

本发明使用的活性物质是药学上具良好溶解性的活性物质，例如可应用于预防和/或治疗 CNS 的病症和有关的紊乱。本发明特别适合于具有短的半衰期和/或血浆浓度初期迅速上升的物质。特别有关的是游离碱形式的 5-羟色胺受体拮抗剂 (R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-

3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺或其药剂上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物。特别是 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺酒石酸氢盐。这种酒石酸盐包含任何的光学形式 (2R,3S)、(2R,3R) 和 (2S,3S)。这些形式中的 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐是优选的。最优选的药物是 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物 (J. of Pharm. and Exp. Ther. (1997) 283 卷, 1 期, 216-225 页), 在 25 °C 它的水溶解度为 70 mg/ml, 血浆清除半衰期 $t_{1/2}$ 为 1.5 小时。

10 在禁食的情况下, 口服本发明的缓释口服剂型的活性物质后, 最大血浆浓度的达峰时间 (t_{max}) 将至少是口服同种药物水溶液的达峰时间的 5 倍。达峰时间 t_{max} 可在 3-7 小时之间, 优选至少 3 小时。用于表示本发明的缓释口服剂型所提供的活性物质血浆浓度分布图的其它参数是曲线下面积 (AUC)、平均滞留时间 (MRT) 和相关生物利用度 (F_{rel})。15 活性物质的 MRT 反映了分子在体内的平均滞留时间。本发明的缓释剂型的活性物质的 MRT 应当至少是当口服同样药物的水溶液的 MRT 的三倍。MRT 优选 8 至 15 小时之间, 更优选 8 至 13 小时之间。水溶液指含有活性物质的水溶液。

此外, 本发明涉及缓释口服剂型, 可在血浆中提供至少 24 小时的20 活性物质治疗浓度, 其体外溶解分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典桨法 (USP Paddle method), 以每分 50 转的速度测定, 为在 4 小时后大约 30-75% 的活性物质溶出, 12 小时后大约 60-100%, 24 小时后大约 80-100% 溶出。

特别是, 本发明涉及缓释口服剂型, 其可在血浆中提供至少 24 小25 时的活性物质治疗浓度, 其体外溶解分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典桨法以每分 50 转的速度测定, 为在 4 小时后大约 30-55% 的活性物质溶出, 12 小时后大约 60-90%, 24 小时后大约 80-100% 溶出。

本发明进一步提供缓释口服剂型, 其中通过使用的释放调节剂, 如30 乳糖, 使活性物质的释放时间容易得到调整。本发明也涉及缓释口服剂型, 其可在血浆中提供至少 12 小时的活性物质治疗浓度, 其体外溶解分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典桨法, 以每分 50 转的

速度测定,为在4小时后大约50-75%的活性物质溶出,8小时后大约70-95%,12小时后大约90-100%溶出。

本发明的剂型将包含至少一种形成凝胶的聚合物,它选自于羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷和泊洛沙姆。优选形成凝胶的聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在20℃下2%(w/w)的HPMC水溶液的粘度在3000-21000cP之间,优选7500-21000cP,最优选11250-21000cP。这些纤维素的甲氧基的取代度应当为19-30重量%,优选19-28重量%,更优选19-24重量%,羟丙氧基的取代度应当为4-12重量%,最优选7-12重量%。

这种HPMC可混合低粘度的HPMC。所述低粘度纤维素在20℃下2%(w/w)的水溶液应当有3.75-140cP的粘度,优选11.3-140cP,最优选37.5-70cP。这些纤维素的甲氧基的取代度应当为19-30重量%,优选19-28重量%,最优选19-24重量%羟丙氧基的取代度应当为4-12重量%,最优选7-12重量%。

本发明缓释口服剂型中,活性物质与形成凝胶的聚合物的比例可从1:10到1:60,优选1:30到1:60。

除了形成凝胶的聚合物,该剂型可任选含有赋形剂,例如粘合剂、释放调节剂、润滑剂、助流剂等。适宜的粘合剂是羟丙基纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、聚乙二醇、二十二烷酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡等。优选的粘合剂是羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和微晶纤维素。粘合剂的数量占组合物的0-25% w/w。

活性物质与粘合剂的比例从1:0.5到1:5,优选1:0.7。

可能在制剂中使用的其它赋形剂是润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、聚乙二醇、滑石粉等。用以释放调节(或减慢或加速释放)的其它赋形剂可提及乳糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、硅酸铝、石蜡、羧基聚亚甲基、羧乙烯聚合物、丙烯酸聚合物、乙基纤维素、聚乙二醇等。此外,可以使用赋形剂,如调味剂和着色剂,赋形剂的数量为0-55% w/w。

该剂型可以这样制备,在适合的混合机中,如Turbula混合机,混合活性物质、形成凝胶的聚合物和其它可任选的赋形剂,如粘合剂、

5 润滑剂等，然后直接压制上述均匀混合物。可选择地，该剂型可以用颗粒粉剂制备。均匀的粉末混合物可以由在适宜的混合机中混合活性物质、形成凝胶的聚合物和任选的赋形剂，例如粘合剂而获得。然后，混合物可以被制粒，用水或其它的制粒液体，如醇，例如乙醇、甲醇、异丙醇，酮，例如丙酮或其含水混合物。从环境角度出发首选水。湿颗粒产品可以在干燥柜或流化床干燥机中干燥，然后过筛整粒。制粒也可以在高温下使用可熔的粘合剂进行。冷却的颗粒可以被碾压过筛整粒。干的颗粒与其它的赋形剂混合，压制成适合的剂型。

10 第三，剂型可以如下制备：首先压缩干颗粒，制备成松的压缩物。这种松的压缩物可过筛整粒，最终与其它的赋形剂，如粘合剂、润滑剂和助流剂混合。然后将干的均匀粉末制成适宜的剂型，例如在制片机中压制成片剂。其它适宜的口服剂型是胶囊、小片剂等。

15 本发明的剂型进一步包括包衣层。可用于包衣层的适当的聚合物为羟丙基纤维素、低粘度羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇。包衣层可进一步包含粘合剂，如微晶纤维素、羟丙基纤维素等，增塑剂聚乙二醇、柠檬酸乙酰三丁酯等，着色剂如氧化钛、氧化铁等。还有抗粘剂，如胶态二氧化硅、滑石粉等均可以应用于包衣层。此外，包衣可含有掩味剂。包衣液可以用水或醇，如乙醇，可任选含有抗菌剂如过氧化氢。包衣可使用流化床喷雾包衣法，锅包衣法或本领域技术人员熟知的其它技术。

20 本发明一个实施方案中的缓释口服剂型是不包衣的。

制备该剂型的组合物可含有不同数量的活性物质，例如，从 0.1 到 50mg 之间，优选 1 到 25mg，但并不限于这些区间范围。活性物质适宜的每日剂量可在一个宽的范围变化，依赖于各种因素的变化，如相应的疾病或医学条件，年龄、体重和性别，也可能决定于主治医生。

30 本发明的剂型可用于预防和/或治疗 CNS 疾病和有关的医学紊乱，泌尿失禁、血管痉挛、肿瘤生长控制，特别是 5-羟色胺介导的疾病和医学紊乱。此外，缓释口服剂型可用于例如预防和/或治疗情感性精神病、情绪症，如抑郁、严重抑郁发作、精神抑郁症、季节性的情感性精神病、两极症的抑郁阶段，焦虑病，例如强迫人格症、恐慌症（伴有/不伴有旷野恐怖症）、社会恐怖症、特定恐怖症、普通化焦虑症、

- 创伤后应激症，人格症，例如，冲动控制障碍，拔毛（发）癖（trichotellomania），睡眠障碍，饮食障碍，肥胖症、厌食症，食欲过盛，经前综合症，性障碍，酗酒，酗酒，孤独症，注意力下降，机能亢进，偏头痛，记忆障碍，例如，与年龄有关的记忆损害、衰老和老年痴呆，例如，阿耳茨海墨氏疾病，病理性攻击，精神分裂症，内分泌失调，高催乳素血症(hyperprolactinaemia)，中风，运动障碍，帕金森氏病，温度调节，疼痛，高血压，尿失禁，例如，膀胱活动过度、逼肌不稳定、神经原膀胱症、逼肌反射亢进，夜间遗尿，例如，小孩尿床、尿频、尿急、紧迫性失禁、压迫性失禁、混合性失禁，不稳定膀胱继发性前列腺炎，或间质膀胱炎，心血管系统疾病以及胃肠道系统紊乱。

本发明也涉及制备缓释剂型的方法，其特征在于，

方法 A，包括以下步骤：

- 15 Ai) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂、润滑剂、释放调节剂等赋形剂混合，

Aii) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型，和

Aiii) 任选对获得的剂型进行包衣；

或

方法 B，包括以下步骤：

- 20 Bi) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合，

Bii) 将所述混合物制粒，

Biii) 任选干燥所获得的颗粒，

Biv) 颗粒与其它赋形剂混合，

- 25 Bv) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型，

Bvi) 任选对获得的剂型进行包衣；

或，

方法 C，包括以下步骤：

- 30 Ci) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合，

Cii) 将所述混合物制粒，

Ciii) 将选干燥所获得的颗粒，

- Civ) 压制颗粒使成为松的压缩物,
 Cv) 碾碎压缩物, 并与其它赋形剂混合,
 Cvi) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型,
 Cvii) 任选对获得的剂型进行包衣。

5

术语“缓释口服剂型”意思为任何口服剂型, 其以一定的速度持续释放活性物质, 释放速度足以在这种剂型的每一次单剂量给药后提供延长的治疗作用时间。备选的名称例如受控释放、持续释放和缓慢释放。

- 10 根据 FDA 使用的生物药剂学分类系统, 术语“良好溶解性”是指将要给予的最大剂量应当在 pH 为 1-8 的范围内能够溶解于 250ml 的水溶液中。水性溶剂优选水。

缩写词:

- | | | |
|----|-----------|----------------------------|
| 15 | CNS | 中枢神经系统 |
| | C_{max} | 最大血浆浓度 (nmol/L) |
| | C_{24} | 24 小时后血浆浓度 (nmol/L) |
| | C_t | t 小时后血浆浓度 (nmol/L) |
| | t | 时间 (h) |
| 20 | $t_{1/2}$ | 血浆清除半衰期 (h) |
| | t_{max} | 到达最大血浆浓度的时间 (h) |
| | AUC | 血浆浓度-时间曲线下面积 (nmol·h/l) |
| | MRT | 平均滞留时间 (h) |
| | F_{rel} | 相对生物利用度 |
| 25 | n | 参加临床试验的人数 |
| | ER | 缓释 |
| | HPMC | 羟丙基甲基纤维素 |
| | HPC (LF) | 羟丙基纤维素 (分子量接近 95000, 药用等级) |
| | PEG | 聚乙二醇 |
| 30 | ATBC | 柠檬酸乙酰三丁酯 |
| | PVP | 聚乙烯吡咯烷酮 |
| | HPLC | 高压液相色谱法 |

实施例

本发明将通过以下非限定的实施例来举例说明。

5 实施例 1

以下成分表示为每片使用的毫克，每批 2000 片：

	活性物质	5.00
	HPCLF	3.5
	HPMC (15000cP)	138.00
10	HPMC (50 Cp)	59.2
	水	110.20
	硬脂酸镁	3.2
	胶态二氧化硅	1.1

15 HPMC (15000 cP) 的粘度范围是 11250-21000 cP，甲氧基的取代度为 19-24 重量%，羟丙氧基的取代度为 7-12 重量%。

HPMC (50 cP) 的粘度范围是 37.5-70cP，甲氧基的取代度为 28-30 重量%，羟丙氧基的取代度为 7-12 重量%。

粘度值是在 20℃ 下 2% (w/w) 水性溶剂的粘度值。

20

活性物质 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1- 苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R, 3R)-酒石酸氢盐一水合物, HPC 和两种不同的 HPMC 均要过 1.0mm 的筛，并在 Turbula 混合机中以每分 46 转的速度混合 2 分钟。将粉末混合物用水在行星式混合机中制粒 1+1 分钟。湿颗粒在 25 45℃ 干燥柜中干燥 15 小时。将颗粒碾过 1.27mm 筛整粒。干燥粉末与硬脂酸镁 (过 0.5mm 筛) 在 Turbula 混合机中以 46rpm 的速度混合 2 分钟。通过 0.5mm 的筛加入胶态二氧化硅，进一步持续混合 2 分钟。

最终的均匀粉末混合物在配备直径为 8mm 常规曲线冲头的制片机中压制成片剂。

30 为了测试活性物质从片剂的释放，使用美国药典桨法，以 50rpm 的速度，完成片剂的体外溶出 (溶出测试，UPS24 第 1941 页)。

使用条件：

溶媒：磷酸缓冲液，pH = 6.8，500ml，温度：37℃。

获得以下结果：

5	时间 (h)	溶解量 %
	0	0
	0.5	14
	1	20
10	2	30
	4	46
	8	66
	12	81
	18	94
15	24	105

实施例 2:

以下成分表示为每片使用的毫克，每批 2000 片：

	活性物质	5.00
20	HPC LF	3.5
	HPMC (15000 cP)	118.0
	HPMC (50 cP)	50.0
	特制石蜡	18.0
	水	110.2
25	硬脂酸镁	2.7
	胶态二氧化硅	0.9

以与实施例 1 的相同方式制备实施例 2 的片剂。

30 使用与实施例 1 相同的方法来获得活性物质 (R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R, 3R)-酒石酸氢盐一水合物从实施例 2 的剂型中的体外释放结果。

获得以下结果:

	时间 (h)	溶解量 %
	0	0
5	0.5	15
	1	23
	2	34
	4	51
	8	73
10	12	86
	18	99

实施例 3

以下成分表示为每片使用的毫克, 每批 5000 片:

15	活性物质	5
	HPC LF	3.5
	HPMC (15000 cP)	200
	HPMC (50 cP)	86
	水	110.2
20	硬脂酸镁	4.5
	胶态二氧化硅	1.5

活性物质 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物, 乳糖粉末, HPMC (15000cP) 和 HPC-LF 均过 1.0mm 的筛, 并在 Turbula 混合机中混合 10 分钟。粉末混合物用水在一个强力混合机中用 2 分钟制粒。湿颗粒在 45℃ 干燥柜中干燥 15 小时。颗粒在振动研磨机中过 1.0mm 的筛整粒。整粒颗粒与胶态二氧化硅和硬脂酸镁 (均过 0.5mm 筛) 在 Turbula 混合机混合 2 分钟。最终的均匀粉末混合物在离心单冲片机中压成片剂, 该机器配备直径 9mm 常规曲线冲头。

使用与实施例 1 相同的方法, 获得活性物质 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一

水合物从实施例 3 的剂型中的体外释放数据。
获得以下结果：

时间 (h)	溶解量 %
0	0
1	13
2	22
4	35
8	53
12	67
16	76
20	84
24	90

15

结论：

从实施例 1-3 显然可以看出，在本发明的片剂中，活性物质可获得超过 24 小时的持续的缓释。

20 实施例 4

以下成分表示为每片使用的毫克，每批 5000 片：

活性物质	5
乳糖粉末	90
HPMC (15000cP)	72
25 HPC LF	3.5
水	110
胶态二氧化硅	0.9
硬脂酸镁	2.7

30 实施例 4 片剂的制备与实施例 3 的相同，例外的是该冲头直径为 8mm。

为了测试活性物质从片剂的释放，通过使用美国药典浆法，50rpm

的速度，完成片剂的体外溶出（溶出测试，UPS24 第 1941 页）。

使用条件：

溶媒：磷酸缓冲液，pH = 6.8，500ml，温度：37℃。

获得以下结果：

5	时间 (h)	溶解量 %
	0	0
	1	28
	2	46
	4	69
10	6	85
	8	93
	10	98
	12	99

15 实施例 4 的获得结果显示，添加乳糖作为释放调节剂增强了体外的释放，从 20-24 小时后 100% 的释放变为 10-12 小时后 100% 的释放。

实施例 5

以下成分表示为每片使用的毫克，每批 2850 片：

	活性物质	5
20	HPMC (15000cP)	250
	PVP	25
	水	100
	微晶纤维素	55
	胶态二氧化硅	1.6
25	硬脂基富马酸钠	3.3
	包衣	
	HPMC (6cP)	4.2
	PEG (6000)	1.0
	二氧化钛	1.2
30	水	115

HPMC (15000 cP) 的粘度范围是 11250-21000 cP，甲氧基的取代度为 19-24 重量%，羟丙氧基的取代度为 7-12 重量%。

粘度值是在 20℃ 时 2% (w/w) 水性溶剂的粘度值。

5 活性物质 (R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1- 苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R, 3R)-酒石酸氢盐一水合物, HPMC (15000 cP) 和聚乙烯吡咯烷酮均过 0.5 mm 筛(或对于 HPMC 和 PVP, 则过 1.0 mm 筛), 然后在 Turbula 混合机中以 33rpm 的速度混合 10 分钟。将粉末混合物在强力混合机中在加水的过程中用水制粒, 并另外多混合 2 分钟。湿颗粒在 45℃ 干燥柜中干燥 10 小时。将颗粒在振动研磨机中以 147rpm 的速度碾过 1.25mm 筛整粒。在配备直径为 11mm 冲头的制片机中将该颗粒压成松的压缩物。该压缩物被碾过 4mm 筛, 然后通过 1.25mm 筛整粒。整粒后的颗粒与微晶纤维素和胶态二氧化硅(过 0.5mm 筛)在 Turbula 混合机中以 33rpm 的速度混合 6 分钟。通过 0.5mm 筛加入硬脂基富马酸钠, 继续进一步混合 2 分钟。

15 最终的均匀混合物在配备直径为 10mm 常规曲线冲头的压片机中压成片剂。片剂在片剂包衣机中喷雾包衣, 所用的是 HPMC (6cP) 和 PEG6000 和高速均匀混悬的二氧化钛的含水包衣悬浮液。

20 为了测试活性物质 (R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟- 3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R, 3R)-酒石酸氢盐一水合物的从片剂的释放, 使用 USP 浆法, 以 50rpm 的速度, 完成片剂的体外溶出(溶出测试, UPS24 第 1941 页)。

溶媒: 磷酸缓冲液, pH = 6.8, 500ml, 温度: 37℃。

获得以下结果:

时间	溶解量 %
(h)	
25 0	0
1	16
2	25
5	44
10	63
30 15	76
20	85
24	90

生物利用度

在 18 名健康志愿者中，进行了一种单剂量两种方式交叉的生物利用度研究。对 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物的两种不同的缓释形式进行了试验。禁食的两群平行志愿者第一天服用了 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物水溶剂，第二天是根据实施例 3 或 4 制备的缓释片剂。平行的第三群第一天接受了单剂量 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物的水溶液，第二天是根据实施例 3 制备的缓释片，两次均进食（高脂肪标准早餐）。受试者经过一夜禁食后服用 5mg (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物的片剂，或者 2.5 mg (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物的水溶液。抽取给药之前和超过 24 小时后的血浆样品。用 HPLC 测定血浆中的 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物。计算 (R)-3-N,N-双环丁氨基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺 (2R,3R)-酒石酸氢盐一水合物血浆浓度对应时间的曲线下面积 (AUC₀₋₂₄)、最大血浆浓度 (C_{max})、最大血浆浓度的达峰时间 (t_{max})、平均滞留时间 (MRT) 和相对生物利用度 (F_{rel})，结果呈现在下面的表 A 和 B 中。

表 A 服用实施例 3 的缓释剂型后得到的药动学数据。

参数	水溶液 (2.5 mg) 禁食	缓释 _{24小时} (5 mg) 禁食	ER _{24小时,禁食} /水溶液 禁食	水溶液 (2.5 mg) 用餐	缓释 _{24小时,用餐} (5 mg) 用餐	ER _{24小时,用餐} /水溶液 用餐
C _{max} (nmol/l)	119.0	45.8		113.0	84.5	
t _{max} (h)	0.67	4.0	6.0	1.1	6.0	5.5
AUC ₀₋₂₄ (nmol*h/l)	303	512		518	962	
MRT (h)	2.5	11.2*	4.5	3.6	12.3*	3.4
F _{rel}		0.81			0.93	

* 估计的 MRT

表 B 服用实施例 4 的缓释剂型药动学数据。

参数	水溶液 (2.5 mg) 禁食	ER _{12小时} (5 mg) 禁食	ER _{12小时} /水溶液 禁食
C _{max} (nmol/l)	149.0	82.7	
t _{max} (h)	0.33	2.0	6.1
AUC ₀₋₂₄ (nmol*h/l)	328	629	
MRT (h)	2.2	8.2*	3.7
F _{rel}		0.95	

* 估计的MRT

结果显示,本发明的缓释剂型在预定时间内有能提供指定的活性物质血浆浓度。进一步显示,本发明的缓释剂型所提供的活性物质血浆分布图具有延长的最大峰值浓度时间(t_{max})。到达最大血浆浓度的时间(t_{max})至少是口服活性物质的水溶液的达峰时间 t_{max} 的 5 倍。通过服用本发明缓释剂型的活性物质,血浆浓度初期的迅速升高得到避免。

结果同样显示,相对于口服活性物质的水溶液获得的 MRT,服用本发明口服缓释剂型活性物质的 MRT 增加了至少三倍。

进一步,当服用本发明缓释剂型的活性物质时,没有浪费的剂量。

1. 一种缓释口服剂型, 含有的药物活性物质为游离碱形式的(R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺, 其药学上可接受的盐和/或水合物或溶剂化物, 其与至少一种形成凝胶的聚合物和任选的粘合剂、润滑剂、缓释调节剂、助流剂或其它药赋形剂形成混合物。

2. 根据权利要求1的缓释口服剂型, 其中(R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺的盐是(R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺(2R, 3R)-酒石酸氢盐。

3. 根据权利要求1的缓释口服剂型, 其中(R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺的盐是(R)-3-N, N-双环丁氨基-8-氟-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-甲酰胺(2R, 3R)-酒石酸氢盐一水合物。

4. 根据权利要求1-3的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中形成凝胶的聚合物选自于羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷和泊洛沙姆。

5. 根据权利要求4的缓释口服剂型, 其中形成凝胶的聚合物是HPMC, 其粘度在3000-21000cP之间, 优选7500-21000cP, 最优选11250-21000cP, 所述HPMC的甲氧基的取代度为19-30重量%, 优选19-28重量%, 更优选19-24重量%, 羟丙氧基的取代度为4-12重量%, 最优选7-12重量%。

6. 根据权利要求5的缓释口服剂型, 其中HPMC与低粘度的HPMC相混合, 该低粘度的HPMC的粘性为3.75-140cP, 优选11.3-140cP, 最优选37.5-70cP, 该纤维素的甲氧基的取代度为19-30重量%, 优选19-28重量%, 更优选19-24重量%, 羟丙氧基的取代度4-12重量%, 最优选7-12重量%。

7. 根据权利要求1-6的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中粘合剂选自羟丙基纤维素、二十二烷酸甘油酯、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物等。

8. 根据权利要求1-7的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中润

滑剂选自硬脂酸镁粉末、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、聚乙二醇和滑石粉。

9. 根据权利要求 1-8 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中释放调节剂选自乳糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、硅酸铝、石蜡、羧聚乙烯、羧基聚亚甲基、羧乙烯聚合物、丙烯酸聚合物、乙基纤维素和聚乙二醇。

10. 根据权利要求 1-9 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中助流剂是胶态二氧化硅。

11. 根据权利要求 1-10 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中活性物质与形成凝胶的比例为 1:10 到 1:60, 优选 1:30 到 1:60。

12. 根据权利要求 1-10 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中活性物质与粘合剂的比例是从 1: 0.5 到 1:5, 优选 1: 0.7。

13. 根据权利要求 1-12 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中活性物质在剂型中的数量为低于 10%w/w。

14. 根据权利要求 1-13 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中该剂型中含有包衣层, 包衣层包含聚合物如羟丙基纤维素、聚乙二醇和低粘度 HPMC 或其混合物等。

15. 根据权利要求 14 的缓释口服剂型, 其中包衣层任选含有增塑剂、着色剂、色素、掩味剂和抗粘剂。

16. 根据权利要求 1-13 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其是不包衣的。

17. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型在制备预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长的药物中的用途。

18. 根据权利要求 17 的用途, 用于预防和/或治疗 5-羟色胺介导的病症和紊乱。

19. 根据权利要求 17 的用途, 用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍, 如阿耳茨海墨氏疾病。

20. 根据权利要求 17 的用途, 用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

21. 根据权利要求 17 的用途, 用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

22. 根据权利要求1-16的任一权利要求的缓释口服剂型,用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长。

5 23. 根据权利要求22的缓释口服剂型,用于预防和/或治疗5-羟色胺介导的病症和紊乱。

24. 根据权利要求22的缓释口服剂型,用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍,如阿耳茨海墨氏疾病。

25. 根据权利要求22的缓释口服剂型,用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

10 26. 根据权利要求22的缓释口服剂型,用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

27. 一种用于预防和/或治疗中枢神经系统疾病和有关医学紊乱、尿失禁、血管痉挛和控制肿瘤生长的方法,包括将根据权利要求1-16中任一权利要求的对所述预防和/或治疗有效的缓释口服剂型给
15 药于需要这种预防和/或治疗的哺乳动物。

28. 根据权利要求27的方法,用于预防和/或治疗5-羟色胺介导的病症和紊乱。

29. 根据权利要求27的方法,用于预防和/或治疗抑郁、焦虑和记忆障碍,如阿耳茨海墨氏疾病。

20 30. 根据权利要求27的方法,用于预防和/或治疗心血管系统疾病和胃肠道系统紊乱。

31. 根据权利要求27的方法,用于预防和/或治疗膀胱活动过度。

25 32. 根据权利要求1-16的任一权利要求的缓释剂型的制备方法,其特征在于,

方法A,包括以下步骤:

Ai) 活性物质与形成凝胶的聚合物,任选的粘合剂润滑剂,释放调节剂和其它赋形剂混合,

Aii) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型,和

30 Aiii) 任选对获得的剂型进行包衣;

或,

方法B,包括以下步骤:

Bi) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合,

Bii) 将所述混合物制粒,

Biii) 任选干燥所获得的颗粒,

5 Biv) 将颗粒与其它赋形剂混合;

Bv) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型, 和

Bvi) 任选对获得的剂型进行包衣;

或,

方法 C, 包括以下步骤:

10 Ci) 活性物质与形成凝胶的聚合物、任选的粘合剂和其它赋形剂混合,

Cii) 将所述混合物制粒,

Ciii) 任选干燥所获得的颗粒,

Civ) 压制颗粒使之成为松的压缩物,

15 Cv) 粉碎压缩物, 并与其它赋形剂混合,

Cvi) 使获得的干粉混合物形成一种合适的固体剂型, 和

Cvii) 任选对获得的剂型进行包衣。

33. 根据权利要求 32 的过程, 其中制粒步骤 Bii 和 Cii 在水中进行。

20 34. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中该剂型的平均体外溶出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典浆法, 以每分 50 转的速度测定, 为在 4 小时后大约 30-75% 的活性物质溶出, 12 小时后大约 60-100% 溶出, 24 小时后大约 80-100% 溶出。

25 35. 根据权利要求 34 的缓释口服剂型, 其中该剂型的平均体外溶出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典浆法, 以每分 50 转的速度测定, 为在 4 小时后大约 30-55% 的活性物质溶出, 12 小时后大约 60-90% 溶出, 24 小时后大约 80-100% 溶出。

30 36. 根据权利要求 34 的缓释口服剂型, 其中该剂型的平均体外溶出分布图在磷酸缓冲液, pH6.8, 使用美国药典浆法, 以每分 50 转的速度测定, 为在 4 小时后大约 50-75% 的活性物质溶出, 12 小时后大约 70-95% 溶出, 24 小时后大约 90-100% 溶出。

37. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中该

剂型在给药时在长达 24 小时的时间内释放所述物质, 其中到达最大血浆浓度的时间 (t_{max}) 至少是口服所述活性物质的水溶液所得 t_{max} 的 5 倍。

38. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型, 所述
5 t_{max} 至少是 3 小时。

39. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中该剂型给药时提供的平均滞留时间 (MRT) 至少是将所述活性物以水溶液给药所得 MRT 的 3 倍。

40. 根据权利要求 1-16 的任一权利要求的缓释口服剂型, 其中
10 MRT 在 8-15 小时之间, 优选 8-13 小时。