

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/135

A61K 9/16 A61K 9/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98810881.X

[43]公开日 2000年12月27日

[11]公开号 CN 1278165A

[22]申请日 1998.11.3 [21]申请号 98810881.X

[30]优先权

[32]1997.11.5 [33]US [31]08/964,328

[86]国际申请 PCT/US98/23338 1998.11.3

[87]国际公布 WO99/22724 英 1999.5.14

[85]进入国家阶段日期 2000.4.30

[71]申请人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 D·M·舍尔曼 J·C·克拉克

J·U·拉默

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 持续释放制剂

[57]摘要

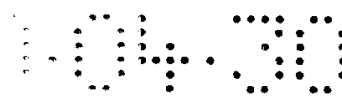
本发明涉及文拉法辛盐酸盐及抗抑郁剂的 24 小时持续释放制剂及其单位剂型,与每天必须服用二次或多次的常规片剂相比,它提供了对血浆浓度的更佳控制,而且恶心和呕吐的发生率比常规片剂低。本发明主要是提供了一种改进的、持续释放的含文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的小球的核心,即,不加入羟丙基甲基纤维素。

ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 含有文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的小球核心，它基本上不含羟丙基甲基纤维素。
2. 权利要求 1 的小球核心，其中含约 30-40% 重量的文拉法辛盐酸盐。
3. 权利要求 1 的小球核心，其中含约 6-29% 重量的文拉法辛盐酸盐。
4. 权利要求 1 的小球核心，其中含约 8-25% 重量的文拉法辛盐酸盐。
5. 权利要求 1 的小球核心，其中含约 8-18% 重量的文拉法辛盐酸盐。
6. 一种含有权利要求 1 至 5 中任一项的小球核心的小球，该小球有含有乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的涂层。
7. 权利要求 6 的小球，其中的涂层含有按重量计 80-90% 的乙基纤维素和 10-20% 的羟丙基甲基纤维素。
8. 权利要求 2 的小球，该小球有占总重量约 2-12% 的由乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物组成的涂层。
9. 权利要求 2 的小球，该小球有占总重量约 6-8% 的由乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物组成的涂层。
10. 权利要求 3 至 5 中任一项的小球，该小球有占总重量约 2-8% 的由乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物组成的涂层。
11. 权利要求 3 至 5 中任一项的小球，该小球具有占总重量约 3-6% 的由乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物组成的涂层。
12. 一种持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 6-11 中任一项的带涂层小球。
13. 一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 6-11 中任一项的带涂层小球，它在 USP 装置 1 (篮式) 中在 37°C 纯水中中和 100 rpm 下的溶解型式如下：

<u>时间 (小时)</u>	<u>文拉法辛盐酸盐释出的平均%</u>
2	<30
4	30-55
8	55-80



12

65-90

24

>80。

14. 一种治疗用的小球，其中包括核心与涂层，该核心含约 30-40 % 的文拉法辛盐酸盐和约 60-70 % 的微晶纤维素，该涂层含有占总重量约 2-12 % 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物，上述百分数均以重量计，所述核心基本上不含羟丙基甲基纤维素。

15. 权利要求 14 的治疗用小球，其中核心含约 35-40 % 文拉法辛和约 60-65 % 微晶纤维素，涂层含有占总重量约 6-8 % 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物，所有百分数均按重量计。

16. 一种持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 14 或 15 的带涂层小球。

17. 一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 14 或 15 的小球，它在 USP 装置 1 (篮式) 中于 37°C 纯水中 100 rpm 下的溶解型式如下：

时间 (小时)	文拉法辛盐酸盐释出平均 %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80。

18. 一种治疗用的小球，其中包含核心和涂层，该核心含有约 6-29 % 的文拉法辛盐酸盐和约 94-71 % 的微晶纤维素，涂层中含占总重量约 2-8 % 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物，所有百分数均以重量计，所述核心基本上不含羟丙基甲基纤维素。

19. 权利要求 18 的治疗用小球，其中核心含约 8-25 % 文拉法辛盐酸盐和约 92-75 % 微晶纤维素，涂层含约 3-6 % 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物，所有百分数均以重量计。

20. 一种持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 18 或 19 的带涂层小球。

21. 一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 18 或 19 的带涂层小球，它在 USP 装置 1 (篮式) 中在 37°C 纯水内和 100 rpm 下的溶解型式如下：



<u>时间 (小时)</u>	<u>文拉法辛盐酸盐释出的平均%</u>
----------------	----------------------

2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80。

22. 一种小球核心，其中按重量计含约 6-29% 的文拉法辛盐酸盐，约 94-71% 的微晶纤维素和约 0.25-1% 的羟丙基甲基纤维素。

23. 权利要求 22 的小球核心，其中按重量计含约 8-25% 的文拉法辛盐酸盐、约 92-76% 的微晶纤维素和约 0.25-1% 的羟丙基甲基纤维素。

24. 权利要求 22 或 23 的小球核心，其中按重量计含约 8-18% 的文拉法辛盐酸盐、约 92-82% 的微晶纤维素和约 0.4-0.6% 的羟丙基甲基纤维素。

25. 一种含有权利要求 22-24 中任一项的核心的小球，它具有一个含有乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物的涂层。

26. 权利要求 25 的小球，其中的涂层按重量计含 80-90% 的乙基纤维素和 10-20% 的羟丙基甲基纤维素。

27. 一种含有权利要求 25 或 26 的核心的小球，其中的涂层含有占总重量约 2-8% 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物。

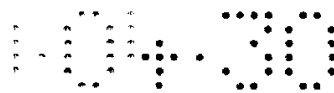
28. 一种含有权利要求 25 至 27 中任一项的核心的小球，其中的涂层含有占总重量约 3-6% 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物。

29. 一种持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 25-28 中任一项的带涂层小球。

30. 一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有权利要求 25 至 28 中任一项的治疗有效量的带涂层小球，该小球在 USP 装置 1 (篮式) 中于 37°C 纯水中 100 rpm 下的溶解型式如下：

<u>时间 (小时)</u>	<u>文拉法辛盐酸盐释出平均%</u>
----------------	---------------------

2	<30
4	30-55
8	55-80



12 65-90
24 >80。

31. 一种含有核心和涂层的治疗用小球，该核心含约 6-29% 的文拉法辛盐酸盐、约 94-71% 的微晶纤维素和 0.25-1% 的羟丙基甲基纤维素，该涂层含有占总重约 2-8% 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物。

32. 权利要求 31 的治疗用小球，其中核心含有约 8-25% 的文拉法辛盐酸盐和约 92-75% 的微晶纤维素，涂层中含有占总重约 3-6% 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素，所有百分数均以重量为基础。

33. 一种持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 31 或 32 的带涂层小球。

34. 一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有治疗有效量的权利要求 31 或 32 的带涂层小球，该小球在 USP 装置 1 (篮式) 中于 37°C 纯水中以 100 rpm 下具有以下溶解型式：

时间 (小时)	文拉法辛盐酸盐释出平均 %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80。

35. 一种制备权利要求 1 至 5 中任一项的小球核心的方法，该方法是将文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素挤压成形，然后使形成的混合物成球。

36. 权利要求 35 的方法，该方法的步骤还包括用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物涂覆小球核心。

37. 权利要求 36 的方法，其中还包括将小球筛分和用选出的小球装填胶囊的步骤。

38. 一种制备权利要求 22-24 中任一项的小球核心的方法，该方法是将文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的混合物挤压成形，然后使形成的混合物成球。

39. 权利要求 38 的方法，其中还包括用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物涂覆小球核心的步骤。

40. 权利要求 39 的方法，其中还包括将小球筛分并用选出的小球装填



胶囊的步骤。

41. 一种制造含文拉法辛盐酸盐的小球核心的方法，该方法包括由含有文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的组合物形成小球核心，组合物中基本上不含羟丙基甲基纤维素。

5 42. 权利要求 41 的方法，其中还包括用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物涂覆小球核心形成小球的步骤。

43. 权利要求 42 的方法，其中还含有将小球筛分和用选出的小球装填胶囊的步骤。

10 44. 权利要求 41 - 43 中任一项的方法，其中该小球核心是通过将文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的混合物挤压成型并将得到的混合物成球而形成的。

说明书

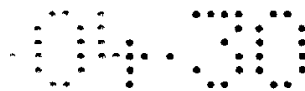
持续释放制剂

发明背景

5 持续释放药物制剂通常是利用水凝胶片剂技术制成压制的药片。为制造这些持续释放的片状药物剂型，通常将活性组分在加或不加其它赋形剂的情况下与纤维素醚（例如甲基纤维素、乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素）混合，并将形成的混合物压制成片。当这些药片经口服用时，药片中的纤维素醚在消化系统中水分作用下水化时会溶胀，从而限制了
10 活性组分与水分的接触。随着纤维素醚逐渐被水分溶滤掉，水更深地渗透到凝胶基体中，活性组分则慢慢溶解并穿过凝胶扩散，使得它可以被身体吸收。美国专利 4,966,768 中有止痛/消炎药伊托度酸 (Lodine[®]) 的这样一种持续释放片剂型的实例。美国专利 4,389,393 公开了由活性组分加上载体基料构成的持续释放的治疗用压制固体单位剂型，该载体
15 基料包括高分子量的羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及/和其它的纤维素醚。

在无法得到片剂的情形，在制药工业中通常是制备具有持续释放或持久释放性能的胶囊化药物制剂。在这种情形，持续释放胶囊剂型可以这样配制：将药物与一种或多种粘合剂混合以形成均匀的混合物，然后
20 将其用水或溶剂（如乙醇）浸湿以形成可挤压的塑性体，由它挤压成细小直径（通常 1 mm）的药物/基体圆柱体，切成适当的长度并用标准的成球设备转化成球体。这些小球在干燥后可以涂膜以延缓溶解。向明胶胶囊中装入为得到所希望的治疗效果所需量的包膜小球。可以将以不同速率释放药物的小球组合在明胶胶囊中以获得所要求的释放速率和血
25 液中浓度。美国专利 4,138,475 公开了一种持久释放的药物组合物，它由填充着包膜小球的硬明胶胶囊组成，小球中含有与微晶纤维素混合的心得安，其中的包膜是由乙基纤维素以及任选存在的羟丙基甲基纤维素和/或塑化剂组成的。

文拉法辛 (1 - [2 - (二甲基氨基) - 1 - (4 - 甲氧基苯基) 乙基] 环己醇) 是用于治疗抑郁的神经药物库中的一种重要药物。文拉法辛及其酸加成盐公开于美国专利 4,535,186 中，文拉法辛盐酸盐现在是以压制片剂的形式对成人给药，剂量范围 75 - 350 mg/天，每天分二或三次。
30



在用文拉法辛盐酸盐片剂治疗服药期间，快速溶解造成服药后不久血浆中活性化合物的浓度即迅速升高，随后几个小时内则因为排出或代谢使血浆浓度减小，直到服药后约 12 小时达到疗效血浆浓度之下，因此需要再用药。采用这种每日多次用药的方案，最常见的副作用是恶心，约 45% 的接受文拉法辛盐酸盐治疗的患者有此症状。在约 17% 的患者中还发生呕吐。

EP 0797991 A1 公开了胶囊化的文拉法辛持久释放制剂，其中用羟丙基甲基纤维素制成实用的含文拉法辛小球。EP 0797991 A1 提到，能得到含有文拉法辛盐酸盐的缓释制剂是完全没有料到的，因为文拉法辛盐酸盐的水溶性极强。另外，多次试图用水凝胶技术制造缓释片剂均未成功，因为这些压制的药片或是物理上不稳定（可压制性差或顶裂问题），或是在溶解研究中溶解太快。通常，制成水凝胶持久释放制剂形式的药片在 2 小时后溶解 40-50%，4 小时后溶解 60-70%，8 小时后溶解 100%。

EP 0797991 A1 还提到，为了寻找能够形成可以适当挤压成形的合适的成粒混合物的配方，使用不同级别的微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素、不同比例的文拉法辛盐酸盐和填料、各种不同的粘合剂（如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、水和不同分子量范围的聚乙二醇）制备了多种小球制剂。在挤压过程中会发生热量积聚，这使挤出物过分干燥，以致于很难将挤出的圆柱体转化成小球。随后 EP 0797991 A1 又说，向文拉法辛盐酸盐-微晶纤维素混合物中加入羟丙基甲基纤维素 2208 可以使小球的制造变得实际可行。

本申请的发明代表了 EP 0797991 A1 中公开的胶囊化持续释放剂型文拉法辛的改进。申请人发现，不必使用 EP 0797991 A1 中公开的羟丙基甲基纤维素，可以制成同样合适的含文拉法辛的持久释放小球，特别是文拉法辛含量比 EP 0797991 A1 中具体公开的含量低的小球。小球中不含羟丙基甲基纤维素使小球的制造方法，特别是工业规模生产的制造方法得以改进。

发明简述

根据本发明，进一步提供了含文拉法辛盐酸盐作为活性药物组分的持续释放的（ER）胶囊化制剂，该制剂以单剂量形式在 24 小时的范围内提供有疗效的血清浓度。



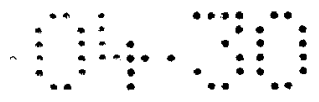
通过服用本发明的文拉法辛制剂，提供了一种获得药物血浆浓度随
时间平坦变化的方法，与每日多次用药相比，可实现更紧密的血浆疗效
浓度范围控制。换句话说，本发明提供了一种方法，它可以消除用常规
的立即释放型文拉法辛盐酸盐片剂每日多次给药时引起的血浆药物浓
5 度的尖峰和低谷。实质上，在服用本发明的持续释放制剂之后，文拉法
辛盐酸盐的血浆浓度上升约 5-8 小时（最佳约 6 小时），然后在 24 小
时的其它时间内由峰值血浆浓度开始长时间的、基本上线性地下降，在
整个 24 小时内至少保持着药物的阈值疗效浓度。相反，常规的立即释
10 放型文拉法辛盐酸盐片剂在 2-4 小时内达到血浆浓度峰值。因此，根
据本发明的应用方面，提供了一种用来调节与每日多次服用文拉法辛盐
酸盐片剂的药物动力学伴随发生的多个血浆浓度峰值和谷值的方法，该
方法包括使需要用文拉法辛盐酸盐治疗的患者每日一次服用文拉法辛
盐酸盐的持续释放制剂。

使用本发明的每日一次的文拉法辛盐酸盐制剂，通过适应性变化降
15 低了在每日多次服药时伴随的恶心的程度和呕吐的发生。在文拉法辛盐
酸盐 ER 的临床试验中，试验期间发生恶心的几乎在第一周后大大减小。
在两次 8 周和一次 12 周的临床研究中，与常规的文拉法辛盐酸盐片剂
相比，文拉法辛 ER 显示出统计显著性的改进，于是，根据本发明这方
面的应用，提供了一种减小在服用文拉法辛盐酸盐时伴随的恶心程度和
20 发生呕吐的方法，该方法包括对需要用文拉法辛盐酸盐治疗的患者每天
一次以治疗有效数量施用文拉法辛盐酸盐缓释制剂。

发明详述

1- [2- (二甲基氨基) -1- (4-甲氧基苯基) 乙基] 环己醇盐
酸盐，即文拉法辛盐酸盐，是多晶型物。在目前已分离和鉴定的晶型中，
25 I 型被认为是结晶的动力学产物，它在结晶溶剂内加热时可以转化成 II
型。I 型和 II 型不能由其熔点区分，但其红外光谱和 X 射线衍射图显示
出一些不同。任何多晶型物，如 I 型或 II 型，均可在本发明的制剂中使
用。作为本发明小球核心的一个组分的微晶纤维素可以是任何药物级的
微晶纤维素 (NF)，例如 Avicel[®] pH 101。

30 本发明的一个方面提供了一种改进的含有文拉法辛盐酸盐和微晶
纤维素的持续释放小球核心，它最好是基本上不含羟丙基甲基纤维素。
在这方面的一项实施方案中，小球核心含约 30-40% 重量的文拉法辛盐



酸盐，优选含约 35-40% 重量的文拉法辛盐酸盐。在这方面的另一实施方案中，小球核心中含约 6-29%、优选约 8-25%、更优选约 8-18% 重量的文拉法辛盐酸盐。

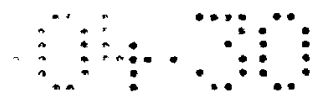
在本发明的另一方面，小球核心有一个含有乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的涂层。该涂层优选含 80-90% 重量的乙基纤维素和 10-20% 重量的羟丙基甲基纤维素。在小球核心含有约 30-40% 重量文拉法辛盐酸盐的实施方案中，涂层优选为带涂层的小球总重量的约 2-12%，更优选为约 6-8%。在其中小球核心含约 6-29% 重量文拉法辛盐酸盐的实施方案中，涂层优选为带涂层的小球总重量的约 2-8%，最好是约 3-6%。

在另一个方面，本发明提供了一种含有治疗上有效量的这种带涂层小球的持续释放制剂，小球内含有文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素。另外，本发明提供了含有治疗上有效量的这种带涂层小球的胶囊化持续释放制剂，该小球在 USP 装置 1 (篮式) 中在 37°C 纯水内 100 rpm 下的溶解型式如下：

表 A

时间 (小时)	文拉法辛盐酸盐释出平均 %
2	<30
4	30 - 55
8	55 - 80
12	65 - 90
24	>80

在一项优选的实施方案中，提供了一种治疗用的含有核心和涂层的小球，该核心含约 30-40% 的文拉法辛盐酸盐和约 60-70% 的微晶纤维素，涂层中则含有占总重约 2-12% 的乙基纤维素与羟丙基甲基纤维素的混合物，上述百分数均按重量计，所述核心最好是基本上不含羟丙基甲基纤维素。在这一实施方案中，核心优选含约 35-40% 文拉法辛盐酸盐和约 60-65% 微晶纤维素，涂层则占总重量的约 6-8%。在这一优选的实施方案中，本发明还提供了一种含有治疗上有效量的此种带涂层小球的持续释放制剂，和一种胶囊化的持续释放制剂，后者含有治



疗上有效量的具有表 A 列出的溶解型式的带涂层小球。

在另一优选的实施方案中，提供了一种包含核心和涂层的治疗用的小球，该核心含有约 6-29% 的文拉法辛盐酸盐和约 94-71% 的微晶纤维素，该涂层含占总重约 2-8% 的乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物，上述百分数均按重量计，所述核心优选基本上不含羟丙基甲基纤维素。在此实施方案中，核心中优选含约 8-25%、更优选约 8-18% 的文拉法辛盐酸盐和约 82-75%、更优选约 82-92% 的微晶纤维素，该涂层优选占带涂层小球总重量的约 6-8%，更优选为约 3-6%。在此优选实施方案中，本发明还提供了一种含有治疗有效量的此种带涂层小球的持续释放制剂，以及一种胶囊化的持续释放制剂，其中含有治疗上有效数量的此种带涂层小球，其溶解型式如表 A 所示。

在另一方面，本发明提供一种制备上述小球核心的方法，该方法包括将文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的混合物挤出，然后使形成的混合物成球。在另一步骤中，将这些小球核心用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物涂覆以形成本发明的带涂层的持续释放小球，优选具有所要求的释放速率特性。在又一步骤中，将带涂层的小球筛分，用选出的小球填充胶囊，形成本发明的持续释放胶囊。

薄膜涂层中含有按重量计 80-90% 的乙基纤维素 (NF) 和 10-20% 的羟丙基甲基纤维素 (USP)。乙基纤维素最好是乙氧基含量为 44.0-51%，5% 水溶液的粘度为 50 厘泊，而羟丙基甲基纤维素优选是 USP 2910，其 2% 水溶液粘度为 6 厘泊，甲氧基含量为 28-30%，羟基丙氧基含量为 7-12%。优选使用的乙基纤维素是 Aqualon HG 2834。具有与上述专利产品相同化学和物理性质的羟丙基甲基纤维素 2910 USP 和乙基纤维素 (NF) 的其它等效物，可以在制剂中替代使用而不改变本发明的概念。(EP 0797991 A1 提供了羟丙基甲基纤维素 2208 USP, K3, Dow, 它的 2% 水溶液的粘度为 3 厘泊，甲氧基含量为 19-24%，羟基丙氧基含量为 4-13%，优选用于小球核心中以便使小球的挤压成为实际可行。)

本发明还提供了一种制造含有文拉法辛盐酸盐小球核心的方法，该方法包括由含有文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的组合物形成小球核心，该组合物中基本上不含羟丙基甲基纤维素。这一方法还包括另一步骤，其中包括用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物涂覆小球核心



以形成小球。附加的步骤包括将小球筛分并用选出的小球装填胶囊。在以上步骤中，小球核心优选是通过将文拉法辛盐酸盐和微晶纤维素的混合物挤压成形并将得到的混合物成球而形成的。

以下实施例示例说明了本发明的实施，但不是对发明范围的限制。

5 含羟丙基甲基纤维素的文拉法辛盐酸盐持续释放胶囊

实施例 1

将 44.8 份 (88.4% 游离碱) 文拉法辛盐酸盐、74.6 份微晶纤维素 (NF) 和 0.60 份羟丙基甲基纤维素 2208 (USP) 的混合物通过加入 41.0 份水掺混。将该塑性体挤压、成球并干燥，以形成含药物的无涂层小球。

10 将 38.25 份乙基纤维素 (NF、HG 2834) 和 6.75 份羟丙基甲基纤维素 2910 (USP) 在 1:1 (v/v) 的二氯甲烷/无水甲醇混合物中搅拌，直到涂膜材料完全溶解。

向无涂层小球的流化床中每份无涂层小球施加 0.667 份涂布溶液，得到涂层含量为 3% 的持续释放的涂膜小球。

15 将小球过筛，保留粒径为 0.85 - 1.76 mm 的带涂层小球。将选出的这些涂膜小球以常规方式装入硬明胶胶囊中。

实施例 2

与实施例 1 相同，只是每份无涂层的小球施加 1.11 份涂膜溶液，以使涂层含量达到 5%。

20 实施例 3

与实施例 1 相同，只是每份无涂层的小球施加 1.33 份涂膜溶液，以使涂层含量为 6%。

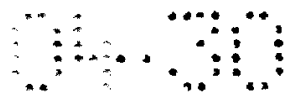
实施例 4

25 与实施例 1 相同，只是每份无涂层的小球施加 1.55 份涂膜溶液，以使涂层含量为 7%。

本领域熟练的技术人员将会理解，本发明可以用几种常用的挤压机实施。但是，具有螺旋型重力进料和圆筒齿轮出料装置的挤压机 (如 Hutt Pellitizer GCS-200/80 型)，或具有重力进料与径向螺杆出料装置的挤压机 (如 Nica Extruder, E140 型)，优于具有重力进料和圆筒出料装置的挤压机 (如 Alexanderwerk C1/100/1605 型)。

不含 HPMC 的文拉法辛盐酸盐持续释放胶囊

实施例 5



制成本发明的小球，其中有 8.25% (w/w) 的文拉法辛盐酸盐，其余 (91.75%，w/w) 为微晶纤维素，有一个占总重量 3-5% (w/w)、优选 4% 的涂层。将含 8.25% 文拉法辛盐酸盐和 4% 涂层的小球装入 2 号不透明的白色外壳中，预定填充量为 236 mg。

5 实施例 6

制成有 16.5% (w/w) 的文拉法辛盐酸盐、其余 (83.5%，w/w) 为微晶纤维素的本发明的另一种小球，所带的涂层为总重量的 4-6% (w/w)，优选为 5%。将有 16.5% 文拉法辛盐酸盐和 5% 涂层的小球装入 2 号不透明的白色外壳中，预定填充量为 122 mg。

10 含有 16.5% (w/w) 的文拉法辛盐酸盐 (在 18.75 mg 剂量的胶囊中) 且在小球核心中不含 HPMC 的胶囊的稳定性，在长达 6 个月的时间内，与小球核心中含有 HPMC 的文拉法辛盐酸盐浓度较高的胶囊相当。在这两种情形，在 6 个月结束后，文拉法辛含量均保持为原始值的 98% 或更高，可检测到的杂质少于 1%。另外，就小球核心中无 HPMC 的
15 文拉法辛盐酸盐含量为 16.5% (w/w) 的胶囊而言，在人体临床试验中显示了与剂量有关的药效。

涂层容许含量试验是通过分析包胶囊之前带涂层的成品小球的溶解速率来测定的。所遵照的溶解步骤使用 USP 装置 1 (篮式) 在 37°C 纯水中于 100 ppm 下进行。

20 符合表 1 所列的溶解速率能为本发明胶囊形式的持续释放胶囊的药物组分提供 24 小时有疗效的血浆浓度。在指定批次的带涂层小球释放药物慢得无法进行所要求的溶解速率研究时，可以向该批次中加入一部分无涂层的小球或涂层含量较低的小球，以便在充分混合后形成血浆药物浓度迅速增加所需的投药剂量。释放药物太快的一批带涂层小球可以
25 进行额外的涂膜，以达到所要求的溶解型式。

表 1

可接受的带涂层小球的溶解速率

30	<u>时间 (小时)</u>	<u>文拉法辛盐酸盐释出平均 %</u>
	2	<30
	4	30 - 55

8	55 - 80
12	65 - 90
24	>80

5 将溶解速率与表 1 相当的含文拉法辛盐酸盐的各批次带涂层小球，
 以提供所要求的单位剂量含量所需的量装入硬明胶胶囊。目前使用的标
 准单位剂量立即释放型 (IR) 片剂提供的文拉法辛盐酸盐的量相当于 25
 mg、37.5 mg、50 mg、75 mg 和 100 mg 文拉法辛。本发明的胶囊被装
 填成其文拉法辛盐酸盐量与目前使用的片剂型式相当，最高也为约 150
 10 mg 文拉法辛盐酸盐。

文拉法辛盐酸盐 ER 胶囊的溶解是按照美国药典 (USP) 中所述用装
 置 1 在 100 rpm 下于 0.9 升水中测定的。在指定的时间取出经过滤的溶
 解介质样品。以溶解介质为对照，测定该澄清溶液在 240 - 450 纳米
 (nm) 的吸光度。从 450 nm 经 400 nm 并延长至 240 nm 画一基线。相
 15 对于此基线，确定最大吸收波长 (约 274 nm) 处的吸光度。在六只硬
 明胶胶囊中装入理论量的文拉法辛盐酸盐小球并测定其溶解情况。标准
 样品由文拉法辛盐酸盐标准溶液加上明胶胶囊校正溶液组成。

释放出的文拉法辛百分数由下式确定：

$$\text{释出的文拉法辛盐酸盐 \%} = \frac{(As)(Wr)(S)(V1)(0.888)(100)}{(Ar)(V2)(C)}$$

25 其中 As 是样品制剂的吸光度，Wr 是参照标准的重量 (mg)；s 是参照
 标准的浓度 (十进小数)；V1 是用来溶解该剂型的溶解介质的体积 (ml)；
 0.884 是游离碱百分数，Ar 是标准制剂的吸光度，V2 是参照标准溶液
 的体积 (ml)；C 是胶囊重量 (mg)。

30 下面的表 2 引自 EP 0797991 A1，它表示了一只每 12 小时服用的
 75 mg 常规立即释放型 (IR) 药片、两只每 24 小时同时服用的 75 mg
 持续释放 (ER) 胶囊和每 24 小时服用一次的一只 150 mg 持续释放 (ER)
 胶囊在男性试验对象内的文拉法辛血浆浓度随时间的变化。这些试验对
 象已按照用药方案服用过文拉法辛盐酸盐，因此在给药时的零时刻血浆
 浓度不是零。这些 ER 胶囊是 EP 0797991 A1 中所述的胶囊，小球中有
 HPMC。

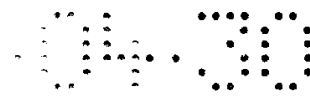


表 2
常规片剂（非持续释放型）与 ER 胶囊的
血浆文拉法辛浓度（ng/ml）随时间变化的比较

时间（小时）	75 mg (IR) 片 (每 12 h)	2×75 mg (ER) 胶囊 (每 24 hr)	1×150 mg (ER) 胶囊 (每 24 h)
0	62.3	55.0	55.8
0.5	76.3		
1	135.6	53.3	53.2
2	212.1	69.8	70.9
4	162.0	138.6	133.3
6	114.6	149.0	143.5
8	86.7	129.3	129.5
10		118.4	114.4
12	51.9	105.1	105.8
12.5	74.7		
13	127.5		
14	161.3	90.5	91.3
16	134.6	78.2	78.5
18	106.2		
20	83.6	62.7	63.3
24	57.6	56.0	57.3

5 表 2 表明,每只 75 mg 的二只文拉法辛盐酸盐 ER 胶囊和每只 150 mg 的一只文拉法辛盐酸盐 ER 胶囊形成的血浆浓度很相似。该数据还表明,在 24 小时之后,两种缓释方法的血浆浓度都与按 12 小时间隔服用两只立即释放的 75 mg 文拉法辛盐酸盐药片形成的血浆浓度很相近。

10 另外,用持续释放制剂得到的文拉法辛的血浆浓度没有增加到隔 12 小时服用的常规立即释放型片剂所达到的峰值浓度。由 (ER) 型造成的文拉法辛峰值浓度稍低于 150 ng/ml, 在约 6 ± 2 小时内达到, 这取决于正用文拉法辛盐酸盐 (IR) 治疗的患者当时用药的具体剂量。服用 (IR) 型后的文拉法辛峰值血浆浓度稍高于 200 ng/ml, 在用药 2 小时后达到



并随后快速下降。

下面的表 3 引自 EP 0797991 A1，该表显示了起始血浆浓度为零的男性试验对象中的文拉法辛血浆浓度。同样，在用文拉法辛盐酸盐持续释放胶囊按所示量给药后约 6 小时出现文拉法辛的峰值血浆浓度。接受
5 单个 50 mg 立即释放型药片的试验对象在约 4 小时时出现峰值血浆浓度。为比较起见，可以将接受常规配制片剂的患者的血浆文拉法辛浓度乘以因子 3，以近似等于对单剂量 150 mg 常规制剂预期的血浆浓度。ER 胶囊是 EP 0797991 A1 中所述的胶囊，其中小球内有 HPMC。

10

表 3
先前文拉法辛血浆浓度为 0 的男性的血浆浓度

时间 (小时)	1×50 mg IR 药片	2×75 mg ER 胶囊	1×150 mg ER 胶囊
0	0	0	0
1	27.87	1.3	0
1.5	44.12	6.0	2.2
2	54.83	20.6	12.8
4	66.38	77.0	81.0
6	49.36	96.5	94.4
8	30.06	93.3	86.9
10	21.84	73.2	72.8
12	15.91	61.3	61.4
14	13.73	52.9	51.9
16	10.67	47.5	41.1
20	5.52	35.2	34.0
24	3.56	29.3	28.5
28	2.53	23.4	22.9
36	1.44	11.9	13.5
48	0.66	5.8	5.2

文拉法辛的血浆浓度按以下步骤测定。将试验对象的血样收集在肝
15 素化的抽空血样管中，将试管温和地颠倒几次，尽可能快地将试管在

2500 rpm 下离心 15 分钟。将血浆吸取到塑料试管中，在完成分析前于 -20℃ 下保存。

向塑料试管内各个 1 ml 血浆样品中加入 150 μ l 内标贮备溶液(150 μ g/ml)。向每只管中加入饱和硼酸钠溶液 (0.2 ml) 并涡动搅拌。向
 5 每只管中加入 5 ml 乙醚，然后加盖并高速摇动 10 分钟。将试管在 3000 rpm 下离心 5 分钟。水层在干冰中冷冻，有机层则转移到透明的带螺旋盖的试管中。向每只管中加 0.3 ml 的 0.01 N 盐酸溶液并高速摇动 10 分钟。将水层冷冻，分出有机层并丢弃之。向每只试管中加入 50 μ l 移动相 (23:77 的乙腈:0.1 M 磷酸二氢铵缓冲液, pH 4.4)，涡动搅拌，
 10 将 50 μ l 样品注入到高压液相色谱仪的 Supelco Supelcoil LC-8-DB, 5 cm \times 4.6 mm, 5 μ 柱上，该仪器装有 Waters Lambda Max 481 检测器或在 229 nm 处的等效物。使用各种浓度的文拉法辛盐酸盐溶液作为标准。

于是，利用本发明的进一步包膜的小球组合物，实现了所希望的文
 15 拉法辛盐酸盐持续释放剂型的溶解速度，而这是水凝胶片剂技术无法做到的。