



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102065691 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 18

(21) 申请号 200980123134. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 06. 18

A01N 43/62(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/074, 464 2008. 06. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/047807 2009. 06. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02009/155426 EN 2009. 12. 23

(71) 申请人 欧兰德股份有限公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 戈皮·文卡特什

詹姆斯·M·克莱文杰

蒂莫西·格林斯特德

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 4 页

(54) 发明名称

控制释放的骨骼肌松弛药物剂型的制备

(57) 摘要

本发明是针对制备一种包括环苯扎林的延长释放药物组合物的一种方法,包括用一种含有环苯扎林的药物层组合物对惰性颗粒进行包被以形成 IR 珠粒,然后用一种延长释放包衣对这些 IR 珠粒进行包被以形成 ER 珠粒。

1. 一种制备药物组合物的方法,该方法包括:
  - a) 用药物层组合物对惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林或它的药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯、以及药学上可接受的溶剂,由此形成 IR 珠粒;并且
  - b) 用 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒。
2. 如权利要求 1 所述的方法,该方法进一步包括:
  - c) 在大约 60°C 下、在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下、使这些 ER 珠粒进行固化约 4-12 小时。
3. 如权利要求 1 所述的方法,进一步包括在所述 ER 包衣步骤 b) 之前用密封包衣组合物对步骤 a) 的这些 IR 珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括药学上可接受的溶于水的聚合物。
4. 如权利要求 3 所述的方法,其中,所述惰性颗粒具有约 20-25 目的粒度。
5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述密封包衣组合物进一步包括水。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述包被步骤 a) 和 b) 是在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行的。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该 ER 包衣组合物进一步包括增塑剂。
8. 如权利要求 7 所述的方法,其中,该 ER 包衣组合物是通过在将该增塑剂添加到该药学上可接受的不溶于水的聚合物以及药学上可接受的溶剂以后,将该药学上可接受的不溶于水的聚合物、增塑剂、以及药学上可接受的溶剂进行搅拌达至少约 1 小时来制备的。
9. 如权利要求 8 所述的方法,其中,在将该增塑剂添加到该药学上可接受的不溶于水的聚合物以及药学上可接受的溶剂以后,将该药学上可接受的不溶于水的聚合物、增塑剂、以及药学上可接受的溶剂进行搅拌达至少约 3 小时。
10. 如权利要求 1 所述的方法,其中该药物层组合物进一步包括盐酸环苯扎林、以及约 50 : 50 的丙酮 : 水。
11. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药学上可接受的水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素。
12. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药学上可接受的不溶于水的聚合物是选自下组,其构成为:乙基纤维素、纤维素的醚类、纤维素的酯类、醋酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、基于丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物类、丙烯酸与具有季铵基团的甲基丙烯酸酯类的共聚物类、pH-不敏感的含氮的甲基丙烯酸共聚物类、蜡类、乙酰化的多糖类、聚氨酯类、高分子量羟丙基甲基纤维素、聚丙烯酸酯与聚甲基丙烯酸酯聚合物类、以及它们的混合物。
13. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药学上可接受的不溶于水的聚合物包括乙基纤维素。
14. 如权利要求 7 所述的方法,其中,该增塑剂是选自下组,其构成为:邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三正丁酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇、聚丙二醇、蓖麻油、乙酰化的单甘油酯以及乙酰化的二甘油酯类、单硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、甘油三丁酸酯、邻苯二甲酸酯类、柠檬酸酯类、甘油三丁酸酯;癸二酸酯、己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯、三氯叔丁醇、聚乙二醇、植物油、橄榄油、蓖麻油、矿物油、富

马酸酯类、苹果酸酯类、草酸酯类、琥珀酸酯类、丁酸酯类、鲸蜡醇酯类、丙二酸酯类、聚山梨酸酯、甘油、N-丁基苯磺酰胺、N-甲基吡咯烷酮、以及它们的混合物。

15. 如权利要求 7 所述的方法,其中,该增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯。

16. 如权利要求 7 所述的方法,其中该 ER 包衣组合物包括溶解在溶剂中的乙基纤维素以及邻苯二甲酸二乙酯,该溶剂包括丙酮和水,丙酮/水重量比的范围为从约 85/15 到约 98/2。

17. 如权利要求 7 所述的方法,其中,不溶于水的聚合物与增塑剂的比率是约 9 : 1。

18. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药物层组合物包括盐酸环苯扎林,并且在干燥后,这些药物分层的珠粒包括从大约 20wt. % 到大约 30wt. % 的盐酸环苯扎林。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中,该药物层组合物包括盐酸环苯扎林,并且在干燥后,这些药物分层的珠粒包括大约 25wt. % 的盐酸环苯扎林。

20. 如权利要求 1 所述的方法,其中,这些 IR 珠粒包括大约 2% 的该药学上可接受的水溶性聚合物。

21. 如权利要求 1 所述的方法,其中,这些 ER 珠粒包括大约 7% 到大约 12% 的该药学上可接受的不溶于水的聚合物。

22. 如权利要求 7 所述的方法,其中,这些 ER 珠粒包括大约 9% 的该药学上可接受的不溶于水的聚合物以及增塑剂。

23. 如权利要求 1 所述的方法,其中,这些 ER 珠粒提供了在以下溶出模式中的任何时间点不偏离超过约 10% 的药物释放特征曲线:

当使用美国药典装置 2 (桨法 @50rpm) 在 37°C 下在 900mL 的 0.1N HCl 中进行测试时:

2 小时后,不超过大约 40% 的总活性物被释放;

4 小时后,从大约 40% -65% 的总活性物被释放;

8 小时后,从大约 60% -85% 的总活性物被释放;并且

可任选的是,12 小时后,从大约 75% -85% 的总活性物被释放。

24. 如权利要求 1 所述的方法,其中,当使用美国药典装置 2 (桨法 @50rpm) 在 37°C 下在 900mL 的 0.1N HCl 中进行测试时,这些 ER 珠粒在 2 小时后提供了大约 20% 到大约 50% 的药物释放。

25. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述包被步骤 b) 是在具有从大约 6°C 至 17°C 的露点范围的气氛下进行的。

26. 如权利要求 2 所述的方法,其中,所述固化步骤 c) 是在具有从大约 6°C 至 17°C 的露点范围的气氛下进行的。

27. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述包被步骤 a) 是在具有从大约 6°C 至 17°C 的露点范围的气氛下进行的。

28. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药物组合物包括 30mg 的环苯扎林 HCl,并且在第一次单一口服给药之后提供了在约 80% 到 125% 的大约 19.9ng/mL 的环苯扎林 HCl 范围内的最大血浆浓度 ( $C_{max}$ )、以及在约 80% 到 125% 的大约 736.6ng · hr/mL 范围内的  $AUC_{0-168}$ 。

29. 如权利要求 1 所述的方法,其中,该药物组合物包括 15mg 的环苯扎林 HCl,并且在第一次单一口服给药之后提供了在约 80% 到 125% 的大约 8.3ng/mL 的环苯扎林 HCl 范围

之内的最大血浆浓度 ( $C_{\max}$ ), 以及在约 80% 到 125% 的大约  $318.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  范围内的  $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ 。

## 控制释放的骨骼肌松弛药物剂型的制备

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2008 年 6 月 20 日提交的美国临时申请系列号 61/074,464 的优先权,出于所有目的将其披露的内容通过引用以其全文结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] 对用于适应症(比如心血管疾病类、慢性疼痛、肌肉痉挛的缓解、以及特别是在老年人中相关联的症状)的控制释放的剂型进行研发以及商品化的一个主要目标是递送这种药物使得保持该药物处于治疗学上有效浓度经过一个延长的时间段,由此提高患者配合性以及治疗效果,由此降低治疗成本以及副作用二者。

[0005] 许多治疗剂当在吸收部位上或其附近以一种恒定速率可供使用时是最有效的。因此被使得能获得的治疗剂吸收一般产生所希望的血浆浓度,导致最大的疗效以及最小的毒副作用。已经非常努力地致力于研发用于口服应用的基于骨架片的以及基于多微粒胶囊的药物递送系统。

[0006] 授予 Colombo 等人(转让给 Jagotec AG)的美国专利号 4,839,177 广义上提及活性物质的控制释放,这些活性物质包括药剂以及任何类型的将以一种控制的速率释放进入一种水流体的物质。该专利是针对用于控制-速率释放活性物质的一种系统,该系统由一种沉积内芯组成,该沉积内芯包括一种活性物质以及以下的至少一种:(a)一种聚合材料,该聚合材料一经与水接触就具有高度的肿胀,以及一种可胶凝的聚合材料,或(b)一种单一聚合材料(该单一聚合材料具有肿胀以及胶凝化作用特性二者)、以及应用于该沉积内芯上的一种支持平台,其中该支持平台由一种不溶于水的聚合材料组成。

[0007] 两者都授予 Zentner 等人(转让给 Merck&Company)的美国专利号 4,851,228 和 4,968,507 提及一种用于控制释放一种药用活性剂的多微粒渗透泵,各渗透泵元件实质上由一种内芯组成,这种内芯包含一种活性剂以及一种控制速率的不溶于水的壁,该不溶于水的壁包括一种半渗透性聚合物以及至少一种 pH 不敏感的分散遍及该壁的成孔添加剂。授予 Jang(转让给 TechTrade Corporation)的美国专利号 4,590,062 以及授予 Jang 的美国专利号 4,882,167 是针对一种压制的产品,这种压制的产品包含通过与一种疏水聚合物(如乙基纤维素)与一种蜡、脂肪酸、中性脂类、或它们的组合物的一种基质组合物干混而产生的一种活性。

[0008] 授予 Kelleher(转让给 Richardson-Vicks)的美国专利号 4,996,047 是针对一种处于离子交换树脂颗粒的单位剂型的口服药物组合物,这些离子交换树脂颗粒具有结合在其上的一种药理学活性药物,其中这些药物-树脂复合物颗粒已经用一种不透水的扩散阻挡层包被以提供该活性药物的控制释放。授予 McClelland 等人(转让给 Merck&Company)的美国专利号 5,120,548 是针对一种控制释放药物递送装置,该控制释放药物递送装置包括:一种聚合物的一种组合物(一旦暴露于一种水性的环境就溶胀)、多个控制释放溶胀调节剂、至少一种活性剂、以及围绕该组合物的一种不溶于水的聚合物包衣或围绕该组合物的一种微孔性壁。授予 McClelland 等人(转让给 Merck&Company)的美国专利号 5,350,584 涉及一种方法,该方法用于生产不含微晶纤维素的多颗粒,这些不含微晶纤维素的多颗粒

包括一种药物以及一种带电荷的树脂。所产生的滚圆的珠粒可被用于某些控制释放的剂型。

[0009] 授予 Rork 等人 (转让给 Merck&Company) 的美国专利号 5,366,738 是针对一种药物递送装置,用于一种活性剂的控制释放。该药物递送装置包括一种压制的内芯,该压制内芯具有一种活性剂以及一种聚合物(一旦水合就形成凝胶状的微观颗粒),以及一种不溶于水的、不透水的聚合物包衣(包括一种聚合物以及增塑剂),该包衣围绕并且粘合到该内芯上。

[0010] 授予 Rork 等人(转让给 Merck&Company) 的美国专利号 5,582,838 涉及一种药物递送装置,用于一种有益剂(beneficial agent)的控制释放。该药物递送装置包括一种压制的内芯,该压制的内芯具有至少两层:至少一层是一种有益剂与一种聚合物的一种混合物(一旦水合就形成微观聚合物凝胶珠粒);以及至少一个外层,该外层包括一种聚合物,该聚合物一旦水合就形成微观聚合物凝胶珠粒。一种不溶于水的、不透水的包衣被施用到该内芯上,并且该包衣具有孔,这些孔暴露了约 5% -75% 之间的内芯表面。

[0011] 授予 Stella 等人(转让给 Cydex) 的美国专利号 5,874,418 是针对一种药物组合物,该药物组合物包括一种载体以及一种磺烷基醚-环糊精与一种治疗剂的一种混合物,其中该治疗剂的一个主要部分没有复合到该磺烷基醚-环糊精衍生物上。还描述了延迟的、持续的、或控制释放的配制品,其中该药物内芯是用一种薄膜包衣包被的,该薄膜包衣包括一种成膜剂(fileforming agent)和一种成孔剂。授予 Rork 等人(转让给 Merck&Company) 的美国专利号 5,882,682 是针对一种药物递送方法,该药物递送方法包括以下步骤:制备一种聚合物(一旦水合就形成凝胶状的微观颗粒)、该有益剂和在该内芯的制备中所使用的其他赋形剂的均匀混合物;将这种混合物压制成内芯;用一种不溶于水的、不透水的聚合物的包衣对整个的内芯进行包被,该包衣包括一种聚合物和一种增塑剂;并且形成通过该包衣的孔。

[0012] 授予 Zhao(转让给 Guilford Pharmaceuticals) 的美国专利号 5,952,451 是针对一种方法,该方法用于制备高分子量的聚(磷酸酯)组合物,该组合物包括一种生物活性物质以及一种聚(磷酸酯),并且针对由此产生的高分子量的组合物。这样产生的聚合物在延长释放的药物递送系统中是有用的。授予 Faour 等人(转让给 Laboratorios Phoenix U. S. A.) 的美国专利号 6,004,582 是针对一种多层渗透装置,该多层渗透装置包括:一种压制的内芯,该压制的内芯包括一种第一活性剂与一种渗透剂,一种围绕该内芯并且其中具有一种预成型的通道的半透膜,其中在使用的环境中该膜对于一种流体是可渗透的,而对于该第一活性剂基本上是不可渗透的。该半透膜优选地基本上由醋酸纤维素与聚(乙二醇)组成。该外部的包衣可以包含聚(乙烯吡咯烷酮)和聚(乙二醇),并且可以进一步包含以下材料:比如 HPMC、乙基纤维素、羟乙基纤维素、CMC、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及它们的组合。

[0013] 授予 Kleinbart 等人(Merck&Company) 的 W0 99/18937 是针对一种组合物,该组合物包括:一个药用有效量的环苯扎林与磷酸氢钙水合物,其中该片剂在一小时内释放这种活性组分的大部分。授予 Ron E. S. 的 W099/30671 是针对一种口服递送的运载体,该运载体包括:一种涉及此方面的颗粒,该颗粒包括一种药用的活性组分以及赋形剂,其中该运载体被配制以提供该药用的活性组分的受控制的递送。该运载体可以进一步包含一种包

衣以提供持续的递送到该颗粒。授予 Faour 等人 (Laboratorios PhoenixUSA) 的 WO 98/53802 是针对一种多层渗透装置, 该多层渗透装置能够在一种外层中的一种第一活性剂递送进入一个使用环境, 并且将在该内芯中的一种第二活性剂递送进入另一个使用环境。在一种内部的半透性膜与一种包含第二活性剂的外部的包衣之间的一种可侵蚀的聚合物包衣包括聚(乙烯基吡咯烷酮)-乙酸乙烯酯) 共聚物。在该内芯中的这种活性剂经由一种包含可侵蚀的塞的孔被递送。

[0014] 授予 Van Lengerich 的 WO 98/18610 是针对包含一种活性剂的颗粒, 该包含一种活性剂的颗粒提供这种活性成分的控制释放, 而基本上没有损坏该基体材料。一种控制释放率的组分被结合进入一种基体以控制来自这些颗粒的胶囊剂的释放率。一种疏水的组分或一种具有高度结合水能力的组分可以被用于延长释放时间。释放特性还可以通过对该胶囊剂进行预包被和 / 或用一种成膜剂组分对这些颗粒进行包被而控制。授予 Oedemoed 的 WO98/06439 (Osteotech) 是针对一种组合物, 该组合物包含一种包囊入一种基体中的生物活性剂, 该基体包括一种聚醚酯共聚物, 比如聚对苯二甲酸乙二醇酯 / 聚对苯二甲酸丁二酯共聚物。这些聚醚酯共聚物保护该活性剂免于降解并且由此有助于该药物递送。

[0015] 盐酸环苯扎林 (一种骨骼肌松弛药) 是一种中枢性起作用的药物, 它在超张力的状态时作为对抗超相位障碍 (hyperphasic disorder) 减少或消除了过度的张力肌活性。Flexeril<sup>®</sup> 是处于一种包衣片剂形式的一种立即释放的环苯扎林组合物。Flexeril<sup>®</sup> 片剂的制备是通过对这种环苯扎林与多种赋形剂 (乳糖、淀粉、硬脂酸镁、以及着色剂) 进行混合并且压制, 然后用一种水溶性的药学上可接受的聚合物溶液 (羟丙基纤维素 / 羟丙基甲基纤维素) 包被这种生成的片剂。Flexeril<sup>®</sup> 片剂是以 5mg 或 10mg 剂量可供使用的, 并且典型地是一天给药三次以产生这种所希望的治疗效果。包含 10mg 的环苯扎林 HCl 的 Flexeril<sup>®</sup> IR (立即释放) 片剂是一天给药三次以缓解局部产生的骨骼肌痉挛而不干扰肌肉功能。这种每天三次口服给药是患者配合性的一个问题, 特别是对于老年人。因此, 对于适合于每日一次单一给药的改进释放的骨骼肌松弛药存在一种需求, 特别是以 15mg 及 30mg 的剂型, 以使受试者之间可变性实质上最小化并且改进生命质量, 特别是在老年人群中。

[0016] 此外, 重要的是具有一种制造方法, 该制造方法可重复的并且一致的产生具有递送特异性的药物代谢动力学特性的药用剂型, 并且在现实的世界中运输和存储条件之下执行。不能始终如一地递送满足被批准的规范的产品的一种方法对于商业目的是没有实用性的。超出规范的产品必须被丢弃因为它们不能确保递送经管理机构批准的药物代谢动力学的和稳定性的性能。制造方法典型地包括很多步骤, 其中任一项可以影响所产生的产品的药物代谢动力学性能特性。

## 发明内容

[0017] 在一个实施方案中, 本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法, 该方法包括: a) 制备立即释放的 (IR) 珠粒, 这些珠粒包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯; 并且 b) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被, 该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物, 在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行, 由此形成 ER 珠粒。在其他实施方案中, 这种方法进一步包括在所述 ER 包衣步骤 b) 之前用一种密封包衣组合物对步骤 a) 的这些 IR 珠粒进行包被, 该密封包衣组合物

包括一种药学上可接受的溶于水的聚合物。

[0018] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;并且b)用一种ER包衣组合物对这些IR珠粒进行包被,该ER包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约5°C至20°C的露点范围的气氛下进行,由此形成ER珠粒。在另一个实施方案中,这种方法进一步包括在所述ER包衣步骤b)之前用一种密封包衣组合物对步骤a)的这些IR珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的溶于水的聚合物。

[0019] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;b)用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的溶于水的聚合物,由此形成IR珠粒;并且c)用一种ER包衣组合物对这些IR珠粒进行包被,该ER包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约5°C至20°C的露点范围的气氛下进行,由此形成ER珠粒。

[0020] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;b)用一种ER包衣组合物对这些IR珠粒进行包被,该ER包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约5°C至20°C的露点范围的气氛下进行,由此形成ER珠粒;并且c)在具有从大约5°C至20°C的露点范围的气氛下、在大约60°C下使这些ER珠粒固化约4-12小时。

[0021] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:用一种药物层组合物对约20-25目的惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂(如一种水性的有机溶剂);使这些包被的惰性颗粒干燥,由此形成药物分层的珠粒;用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物和水;使这些包被的药物分层的珠粒干燥,由此形成IR珠粒;并且用一种ER包衣组合物对这些IR珠粒进行包被,该ER包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约5°C至20°C的露点范围的气氛下进行,由此形成ER珠粒。在另一个实施方案中,本方法是针对一种药物组合物进行制备的方法,该方法包括:用一种大约25wt.%固体含量的药物层组合物对约20-25目的惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林或它的药学上可接受的盐类、溶剂化物质类、和/或酯类、以及一种水性有机溶剂;使这些包被的惰性颗粒干燥,由此形成药物分层的珠粒;用一种大约8wt.%-10wt.%固体含量的密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物和水;使这些包被的药物分层的珠粒干燥,由此形成IR珠粒(如、药物载荷:25% w/w);用一种大约6wt.%固体含量的ER包衣组合物对这些IR珠粒进行包被,该ER包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物以及一种任选的增



塑剂；使包被的 IR 珠粒在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下干燥，由此形成 ER 珠粒；并且可任选地在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下、在大约 60°C 下使这些分筛的 ER 珠粒固化长达 4 小时。

[0022] 附图简要说明

[0023] 本发明将参照附图进行进一步详细说明，其中：

[0024] 图 1 显示对于盐酸环苯扎林 MR（改进释放）胶囊的所推荐的目标释放特征曲线。

[0025] 图 2 显示一天 3 次给予 1x10mg Flexeril® 的剂量以及每日一次给予 1x30mg 环苯扎林 HCl MR 胶囊后的模拟的第 1 天血浆水平。

[0026] 图 3 显示一种环苯扎林 HCl MR 胶囊生产方法的流程图。

[0027] 图 4 显示在前瞻性 PK 临床研究中所测试的每日三次给予环苯扎林 HCl 改进释放（MR）胶囊（30mg）对比 Flexeril（环苯扎林 HCl 立即释放（IR）片剂，10mg）的血浆浓度 - 时间特征曲线。

[0028] 图 5 显示对于 CMR 30mg 的真实的以及模拟的体外释放特征曲线（使用来源于临床研究的 PK 参数获取模拟特征曲线）。

[0029] 图 6 显示环苯扎林 HCl 改进释放（MR）胶囊（30mg，在 40°C /75% RH 下存储在密闭式感应 HDPE 瓶中）的药物释放特征曲线。

[0030] 本发明的详细说明

[0031] 出于所有的目的，在此引用的所有文件通过引用以其全文结合在此。对任何文件的引用不得被解释为相对于本发明承认它是现有技术。

[0032] 这些术语“药物”、“活性物”、“有活性的药用成分”、等等可以互换地使用。

[0033] 对于一种具体的药物或活性的所有引用在此包括它们的药学上可接受的盐类、溶剂化物类、酯类、异构体类、等等，除非另外明确的表明。

[0034] 在它的不同的实施方案中，本发明是针对制备如在此所述的药物组合物的方法，即用于对骨骼肌松弛药（例如环苯扎林）的口服剂型进行制备的方法。

[0035] 在一个实施方案中，本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法，该方法包括：a) 制备立即释放的（IR）珠粒，这些珠粒包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯；并且 b) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被，该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物，在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行，由此形成 ER 珠粒。在另一个实施方案中，这种方法进一步包括在所述 ER 包衣步骤 b) 之前用一种密封包衣组合物对步骤 a) 的这些 IR 珠粒进行包被，该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性的聚合物。

[0036] 在一个实施方案中，本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法，该方法包括：a) 用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被，这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯、以及一种药学上可接受的溶剂，由此形成药物分层的珠粒；并且 b) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被，该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物，在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行，由此形成 ER 珠粒。在另一个实施方案中，这种方法进一步包括在所述 ER 包衣步骤 b) 之前用一种密封包衣组合物对步骤 a) 的这些 IR 珠粒进行包被，该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性的聚合物。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;b)用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物,由此形成 IR 珠粒;并且 c)用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒。在另一个实施方案中,这些惰性颗粒具有约 20-25 目的一种粒度。在另一个实施方案中,在这个药物层组合物中这种药学上可接受的溶剂包括一种水性的有机溶剂。在另一个实施方案中,这种密封包衣组合物进一步包括水作为一种溶剂。

[0038] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;b)用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒;并且 c)在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下、在大约 60°C 下使这些 ER 珠粒固化约 4-12 小时。

[0039] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;b)用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物,由此形成 IR 珠粒;并且 c)用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒。在又一个实施方案中,本发明进一步包括使来自步骤 c)的这种 ER 珠粒在具有大约 5°C 至 20°C 的一种露点范围的气氛下、在大约 60°C 以上进行固化。这个固化步骤可以进行约 12 小时、约 10 小时、约 8 小时、约 6 小时、约 4 小时、或约 2 小时。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明进一步包括在形成这些药物分层的珠粒后的一个干燥步骤。例如,这种包括对一种药物组合物进行制备的方法,该方法包括:a)用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和/或酯,以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒;(a1)使这些药物分层的珠粒干燥;b)用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物,由此形成 IR 珠粒;并且 c)用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒。在另一个实施方案中,这个干燥步骤(a1)是在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行的。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明进一步包括在形成这些 IR 珠粒后的一个干燥步骤。例如,这种方法包括对一种药物组合物进行制备,该方法包括:a)用一种药物层组合物对

惰性颗粒进行包被,这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒 ;b) 用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物,由此形成 IR 珠粒 ;(b1) 使这些 IR 珠粒干燥 ;并且 c) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行,由此形成 ER 珠粒。在另一个实施方案中,这个干燥步骤 (b1) 是在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下被实施的。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明进一步包括在形成这些 ER 珠粒后的一个干燥步骤。例如,这种方法包括对一种药物组合物进行制备,该方法包括 :a) 用一种药物层组合物对惰性颗粒进行包被,这些药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯、以及一种药学上可接受的溶剂,由此形成药物分层的珠粒 ;b) 用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物,由此形成 IR 珠粒 ;并且 c) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物,在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下进行 ;(c1) 使这些包被的立即释放的珠粒干燥,由此形成 ER 珠粒。

[0043] 在一个实施方案中,本发明涉及对一种药物组合物进行制备的一种方法,该方法包括 :(a) 用一种药物层组合物对约 20-25 目的惰性颗粒进行包被,该药物层组合物包括环苯扎林、或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、和 / 或酯、以及一种水性的有机溶剂 ;b) 使这些包被的惰性颗粒干燥,由此形成药物分层的珠粒 ;c) 用一种密封包衣组合物对这些药物分层的珠粒进行包被,该密封包衣组合物包括一种药学上可接受的水溶性聚合物和水 ;d) 使这些包被的药物分层的珠粒干燥,由此形成 IR 珠粒 ;e) 用一种 ER 包衣组合物对这些 IR 珠粒进行包被,该 ER 包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物 ;f) 在具有从大约 5°C 至 20°C 的露点范围的气氛下、使这些包被的立即释放的珠粒干燥,由此形成 ER 珠粒。

[0044] 在一个实施方案中,药学上可接受的惰性颗粒首先用一种药物层组合物包被。适合的药学上可接受的颗粒的非限制性实例包括 :具有适合的粒度或粒度分布的 (如大约 20-25 目) 的糖球或珠粒 (如 Celphere<sup>®</sup>)、纤维素球、二氧化硅球、酸性的缓冲颗粒、碱性的缓冲颗粒、或类似物。在一个实施方案中,这些惰性颗粒是具有约 20-25 目的一种粒度的糖珠粒 (药用空白丸芯 (non-pareil seeds))。在另一个实施方案中,这些包含药物的颗粒可以通过进行造粒和碾磨、通过在 Granurex 40 中进行控制的球化作用、或通过造粒和挤出 / 球化作用而制备,以形成 IR 球粒。

[0045] 这种药物层组合物包括溶解在或分散在一种水性的有机溶剂中的药物 (如环苯扎林和它的药学上可接受的盐类、溶剂化物类、和 / 或酯类)。非限制性的水性的有机溶剂包含水性的酮类或水性的醇类,例如水性的丙酮。在一个实施方案中,这种水性的有机溶剂是 1 : 1 水 / 丙酮,并且这种药物是盐酸环苯扎林,如溶解至一种固体含量约为 25wt. %。

[0046] 在其他的实施方案中,这种药物层组合物进一步包括一种可任选的粘合剂,例如一种药学上可接受的水溶性聚合物,比如聚乙烯吡咯酮 (PVP)、羧烷基纤维素类、聚环氧乙烷、多糖类 (比如右旋糖酐、玉米淀粉)、纤维素衍生物类 (比如羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和羟丙基纤维素)。在一个实施方案中,这种药物层组合物包含如在此所述的一种粘合剂。

在另一个实施方案中,这种药物层组合物不包含一种粘合剂。

[0047] 这个药物层组合物的包衣重量(即沉积在这些惰性颗粒上的溶解在这种水性的有机溶剂中的固体的重量,表示为在进行包被和干燥后这些珠粒的一种重量增大百分数)可以取决于所希望的药物的剂量而变化,并且其范围可以从大约 5wt. % 到大约 30wt. %, 包括约 5wt. %、约 10wt. %、约 15wt. %、约 20wt. %、约 25wt. %、或约 30wt. %。在一个实施方案中,该药物层组合物的包衣重量是大约 25wt. %。

[0048] 这种药物层组合物可以通过任何适合的方法而被应用,该方法包含一种连续的或批次型流化床包衣装置,比如由 Glatt 制造的那些。例如,这种药物层可以在一种装备有一种 18 英寸底部喷射 Wurster 插件(如,使用一种“C”型空气分布板,该板在中心具有 1.5mm 的孔,并且在外围具有 2.0mm 的孔;或一种“D”型空气分布板,该板在中心具有 2.0mm 的孔,并且在外围具有 3.5mm 的孔)的 Glatt GPCC 120 上进行。这种流化床包衣装置可以在任何适合的操作,这些适合的条件使得这些药物分层的珠粒在包衣过程中的附聚作用最小化,并且提供了在此所述的包衣重量。例如,距离这个分布板的分区高度可以是大约 53mm,范围从大约 45mm 到大约 55mm。在一个实施方案中,距离这个分布板的分区高度可以是大约 53±2mm。同样,这种药物层组合物被喷射到这些惰性颗粒上的速率以及工艺用风量(以及其他的操作参数)可以被改进,例如以获取所希望的包衣重量。例如,在一个实施方案中,该喷射速率范围从 100g/分钟到大约 400g/分钟,并且工艺用风量范围从大约 800-1500CFM。

[0049] 在一个实施方案中,这些干燥的药物分层的珠粒然后可以用一种密封包衣组合物包被,例如以改善这些药物分层的珠粒的机械强度。可以使用任何适合的密封包衣组合物,该适合的密封包衣组合物不妨碍在随后的步骤中添加的延长释放包衣的特性。适合的密封包衣组合物包括一种溶解在或分散在水中的药学上可接受的水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括:聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、以及它们的混合物。在一个实施方案中,该水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素(如 Opadry® Clear)。这种密封包衣组合物的固体含量可以是范围从大约 2wt. % 到大约 10wt. %, 例如约 2wt. %、约 3wt. %、约 4wt. %、约 5wt. %、约 6wt. %、约 7wt. %、约 8wt. %、约 9wt. %、或约 10wt. %。在一个实施方案中,这种密封包衣组合物的固体含量是大约 8wt. % -10wt. %。在另一个实施方案中,这种密封包衣组合物的这种固体含量是大约 8wt. %。

[0050] 在一个实施方案中,这个密封包衣步骤可以例如使用如在此所述的一种流化床包衣装置来进行,并且可以在适合条件下干燥,例如在如在此所述的温度条件下在一种流化床包衣装置中。例如,这个密封包衣组合物可以被应用到一种大约 200g/分钟的喷射速率,并且在范围从大约 35°C 到大约 60°C 的生产温度下干燥。在一个实施方案中,这种生产温度是大约 42°C。这些生成的密封包被的药物分层的珠粒然后被称为“立即释放”(IR)珠粒,因为一旦溶解或给药这种药物基本上被立即释放。

[0051] 在用该药物层组合物分层以后,使这种生成的药物分层的珠粒干燥以去除该水性有机溶剂。可以使用任何适当的不降解该药物(如环苯扎林或它的药学上可接受的盐类、溶剂化物质、和/或酯类)的干燥条件。例如,可以使这些药物分层的珠粒在该包衣装置中(如,一种流化床包衣装置,比如一种装备有一种 Wurster 插件的 Glatt 流化床包衣机)进

行干燥。适合的干燥温度是大约 50°C,例如在大约 45°C到大约 55°C的范围内。

[0052] 若希望,在使这些 IR 珠粒干燥后,可以任选地将其“按尺寸分类”以去除细粉(即、非常细小的颗粒)或附聚物类。例如,可以用 14-目和 24-目筛来将这些 IR 珠粒“按尺寸分类”以去除尺寸过小以及过大的颗粒。

[0053] 然后用一种“延长释放”(ER)包衣组合物包被这些 IR 珠粒,该(ER)包衣组合物包括一种药学上可接受的不溶于水的聚合物。适合的药学上可接受的不溶于水的聚合物的非限制性实例包括:蜡、不溶于水的纤维素衍生物类(如乙基纤维素、纤维素的醚类、纤维素的酯类、醋酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、乙基纤维素混合的纤维素酯、等等)、具有 3000-5600cps 或更高的 2wt. %的水溶液的一种粘度的高分子量羟丙基甲基纤维素、酰化的多糖类、聚氨酯类、聚乙酸乙烯酯(如来自 BASF 的 Kollicoat SR30D)、聚丙烯酸酯以及聚甲基丙烯酸酯聚合物类以及衍生物类、包含丙烯酸乙酯和 / 或甲基丙烯酸甲酯的重复单元的中性共聚物类(比如 Eudragit NE)、pH-不敏感的含氮的甲基丙烯酸共聚物类、丙烯酸与具有季铵基团的甲基丙烯酸酯类的不溶于水的共聚物类(比如 Eudragit RS、RS30D、RL、或 RL30D、以及类似物)、以及它们的组合。在这个 ER 包衣组合物中的不溶于水的聚合物可以被增塑或不增塑。

[0054] 在本发明的另一个实施方案中,这个 ER 包衣组合物包括一种不溶于水的聚合物和一种增塑剂。适合的增塑剂的非限制性的实例包括:甘油和其酯类(如,乙酰化的甘油单酯类或甘油二酯类,包括可商购获得的 Myvacet® 9-45)、单硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、甘油三丁酸酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯、乙酰柠檬酸三丁基酯、乙酰柠檬酸三乙基酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰三丁基酯、柠檬酸三乙酯、甘油三丁酸酯;癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、己二酸二丁酯、壬二酸二丁酯、苯甲酸二丁酯、三氯叔丁醇、聚乙二醇、植物油、富马酸二乙酯、苹果酸二乙酯、草酸二乙酯、丁二酸二丁酯、二丁基丁酸酯、鲸蜡醇酯类、丙二酸二乙酯、蓖麻油、聚山梨酸酯、N-丁基苯磺酰胺、N-甲基吡咯烷酮、以及它们的混合物。该增塑剂可以构成这种 ER 包衣的大约 3wt. %到 30wt. % (例如大约 3wt. %、约 5wt. %、约 10wt. %、约 15wt. %、约 20wt. %、约 25wt. %、或约 30wt. %),并且更典型的约 10wt. %到 25wt. % (相对于不溶于水的聚合物的量值)。

[0055] 该 ER 包衣组合物可以处于一种溶液的形式(如这种不溶于水的聚合物与可任选的增塑剂在一种适合的药学上可接受的溶剂中)、或处于一种分散体的形式(如这种不溶于水的聚合物和 / 或可任选的增塑剂在一种适合的药学上可接受的液体中)。在一个实施方案中,这个 ER 包衣组合物包括乙基纤维素与一种增塑剂(如癸二酸二丁酯)的一种水性分散体。在另一个实施方案中,这个 ER 包衣组合物包括乙基纤维素(如 Ethocel Premium 标准品 10cps)与一种增塑剂(如邻苯二甲酸二乙酯)在丙酮 / 水中的一种溶液。在一个另外的实施方案中,这种 ER 包衣包括乙基纤维素与邻苯二甲酸二乙酯在 98 : 2 的丙酮 : 水中的一种溶液。在又一个实施方案中,这种 ER 包衣包含大约 90%乙基纤维素和大约 10wt. %邻苯二甲酸二乙酯。在又一个实施方案中,这个 ER 包衣组合物包括乙基纤维素与邻苯二甲酸二乙酯在一种丙酮 : 水混合物中的一种溶液,该混合物包括大约 85wt.%到 98wt. %的丙酮以及 15wt. %到 2wt. %的水,包括丙酮 : 水的重量比约 88/12、约 90/10、约 92/8、以及约 95/5 到大约 98/2。在又一个另外的实施方案中,这种 ER 包衣包括乙基纤维素与邻苯二

甲酸二乙酯在约 98 : 2 的丙酮 : 水中的一种溶液。在另一个实施方案中, 这个 ER 包衣组合物包括乙基纤维素在约 98 : 2 丙酮中的一种溶液。

[0056] 这个 ER 包衣组合物的固体含量可以从大约 5wt. % 到大约 10wt. % 变化。在一个实施方案中, 这个 ER 包衣组合物的固体含量是大约 6wt. % -7wt. %。在又一个实施方案中, 这个 ER 包衣组合物的固体含量是大约 6wt. %。在又一个实施方案中, 这种 ER 包衣组合物包括乙基纤维素与邻苯二甲酸二乙酯在丙酮 : 水中的一种溶液, 具有大约 6wt. % 的固体含量。

[0057] 这个 ER 包衣组合物是通过如在此所述的一种药学上可接受的不溶于水的聚合物 (如乙基纤维素)、任选地一种如在此所述的增塑剂、以及一种药学上可接受的溶剂 (如在此所述的, 如一种水性的有机溶剂) 的一种混合物进行搅拌而制备。在一个实施方案中, 这个 ER 包衣组合物是通过一种药学上可接受的不溶于水的聚合物 (如乙基纤维素)、一种增塑剂 (如邻苯二甲酸二乙酯)、以及一种药学上可接受的溶剂 (如丙酮 / 水) 的一种混合物进行搅拌而制备, 其中在这种增塑剂的添加之后对所生成的溶液搅拌长达 8 小时, 但不少于一小时 (如达约 1-2 小时、达约 2-6 小时、达约 3-4 小时、或约 1 小时) 以确保正常的均化作用。

[0058] 这个 ER 组合物包衣步骤可以例如使用一种流化床包衣装置、以约 75-700g/ 分钟的喷射速率、使用 700-1500CFM 的工艺风量来进行。这些 ER 包衣的珠粒可以在适合条件下干燥, 例如在这种流化床包衣装置中在如在此所述的温度和湿度条件下, 例如在 27°C 至 40°C 的生产温度 (典型地在稳态下 33°C 至 34°C), 以及约 5°C 至 20°C 的露点下 (包括约 5°C、约 6°C、约 7°C、约 8°C、约 9°C、约 10°C、约 11°C、约 12°C、约 13°C、约 14°C、约 15°C、约 16°C、约 17°C、约 18°C、约 19°C、或约 20°C, 包括其间所有的值、范围、以及子范围; 典型地在稳态下 10°C)。

[0059] 若希望, 在使这些 ER 珠粒干燥后, 可以任选地将其“按尺寸分类”以去除细粉 (即、非常细小的颗粒) 或附聚物类。例如, 可以用 14- 目和 24- 目筛来将这些 ER 珠粒“按尺寸分类”以去除尺寸过小以及过大的颗粒。

[0060] 可任选地, 使这些 ER 珠粒的固化或进一步干燥可以例如在一种常规的烘箱中、更具体地说在一种盘式干燥烘箱中进行。还可以使用在本领域中已知的其他干燥或固化方法 (如, 在一种气体流下干燥)。在一个实施方案中, 使这些 ER 珠粒在一个确定的露点下干燥以给出一种所希望的药物释放特征曲线 (如在 2 小时后, 不超过约 40% 的总活性物被释放; 在 4 小时后, 从约 40% -65% 的总活性物被释放; 在 8 小时后, 从约 60% -85% 的总活性物被释放; 以及可任选地在 12 小时后, 从约 75% -85% 的总活性物被释放)。在另一个实施方案中, 使这些 ER 珠粒在约 5°C 至 20°C 的露点下干燥 (包括约 5°C、约 6°C、约 7°C、约 8°C、约 9°C、约 10°C、约 11°C、约 12°C、约 13°C、约 14°C、约 15°C、约 16°C、约 17°C、约 18°C、约 19°C、或约 20°C, 包括其间所有的值、范围、以及子范围), 例如约 6°C 至 17°C 或约 8°C 至 10°C。任何适当配备的烘干装置的可被用于在露点受控制的条件下进行干燥。例如, 可以将监测并且校正露点的一种条件单元添加到该烘干装置中。另一种适当的方法包括使用一种干燥气体 (使用任何干燥 / 去湿润装置干燥的), 其中该干燥气体被干燥到所希望的露点。

[0061] 一种更低的露点与更干燥空气相关联。因此, 可替代地, 可以监测这种干燥过程并且将其调整以保持一种所希望的相对湿度。在另一个实施方案中, 使这些 ER 珠粒在一种

确定的相对湿度下干燥以给出一种所希望的药物释放特征曲线（如在 2 小时后，不超过约 40% 的总活性物被释放；在 4 小时后，从约 40% -65% 的总活性物被释放；在 8 小时后，从约 60% -85% 的总活性物被释放；以及可任选地在 12 小时后，从约 75% -85% 的总活性物被释放）。在另一个实施方案中，在大气压下在大约 0% -20%（包括大约 2% -10% 以及大约 4% -8%）的相对湿度下使这些 ER 珠粒干燥。

[0062] 另外，可以改变进行干燥或固化的时间以及温度，只要这些条件产生具有一种所希望的药物释放特征曲线的 ER 珠粒。在一个实施方案中，这种固化温度是大约  $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。还可以采用其他的固化温度，比如大约  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。同样地，可以变化固化时间，包括例如高达 24 小时、大约 2-24 小时、大约 2-12 小时、大约 2-6 小时、以及大约 4 小时。在一个实施方案中，使这些 ER 珠粒在大约  $60^{\circ}\text{C}$  下固化大约 4 小时。在另一个实施方案中，在该流化床单位本身中在一种入口空气温度约为  $60^{\circ}\text{C}$  下进行流化约 15 分钟时，使这些 ER 珠粒固化。

[0063] 如上说明所制备的 ER 珠粒具有一种药物释放特征曲线，当使用美国药典装置 2（桨法 @50rpm）在 900mL 的 0.1N HCl（或一种适合的溶出介质）中在  $37^{\circ}\text{C}$  下进行测试时，基本上与以下模式对应：

[0064] 2 小时后，释放不超过大约 40% 的总活性物；

[0065] 4 小时后，释放从大约 40% -65% 的总活性物；

[0066] 8 小时后，释放从大约 60% -85% 的总活性物；并且

[0067] 可任选的是，12 小时后，释放从大约 75% -85% 的总活性物。

[0068] 当用这个 ER 包衣组合物在包被条件下（如在一种流化床包衣装置中）对 IR 珠粒进行包被时，其中这种温度和湿度被保持以提供约  $5^{\circ}\text{C}$  至  $20^{\circ}\text{C}$  的露点，并且任选地在约  $5^{\circ}\text{C}$  至  $20^{\circ}\text{C}$ （如  $7^{\circ}\text{C}$  - $16^{\circ}\text{C}$ ）的露点下固化，所生成的 ER 珠粒显示改进的稳定性特性。例如，按这种方式而制备并且封装在瓶中的经受长期稳定性试验条件（如在存储长达 48 个月以后在 25% RH 下）的来自商品化的胶囊的 ER 珠粒，当体外条件下测试时，恒定地提供基本上一致的溶出特征曲线。在一个实施方案中，如此制备的 ER 珠粒提供了溶出特征曲线，其中在存储大约 3 个月、6 个月、12 个月、24 个月、36 个月、或 48 个月以后的任何所测试的时间点的药物浓度与初始的溶出特征曲线相比不会偏离超过 10%。使用其他的加工条件而制备的延长释放珠粒不能一致的展示可比的稳定性特性。例如，通过用一种 ER 包衣组合物对 IR 珠粒进行包被并且可任选地在一些条件下（其中该露点没有被控制）或在大约  $5^{\circ}\text{C}$  至  $20^{\circ}\text{C}$  的露点范围之外（如  $7^{\circ}\text{C}$  至  $16^{\circ}\text{C}$ ）的一种大气压下固化而制备的 ER 珠粒没有一致的提供溶出特征曲线，这些溶出特征曲线贯穿存储期限的预期的期限（如、存储在仓库或药房中在 12 个月、24 个月、36 个月、或高达 48 个月以后）是稳定的。

[0069] 另外，还发现对于 ER 珠粒（其中这种 ER 包衣包括增塑剂），这种释放特征曲线的一致性取决于如何制备该 ER 包衣溶液。在一个实施方案中，这种 ER 包衣是通过以下来制备的：将不溶于水的聚合物（如乙基纤维素）溶解在一种适合的溶剂（如一种水性的有机溶剂，比如水性的丙酮）中，然后将这种增塑剂添加到这种溶液中，并且在添加这种增塑剂之后对不溶于水的聚合物与增塑剂的这种溶液进行搅拌达至少一小时。在一些实施方案中，这种不溶于水的聚合物与增塑剂的溶液在添加这种增塑剂之后被搅拌达至少约 2 小时、至少约 3 小时、至少约 4 小时、至少约 5 小时。若这种不溶于水的聚合物与增塑剂的溶液在添加这种增塑剂之后被搅拌小于一小时，这些生成的 ER 珠粒不会一致的提供随着时间的过

去而稳定的溶出特征曲线（如，在存储条件下）。

[0070] 通过本发明的方法而制备的环苯扎林组合物对于治疗肌肉痉挛以及与肌肉痉挛相关联的疼痛、连同纤维肌痛（一种慢性的症候群，该症候群的特征为弥漫性或特异性的肌肉、关节、或骨骼疼痛、疲劳、以及其他的症状）是有用的，并且用于治疗下背痛。

[0071] 本发明的剂型的活性内芯可以包括一种惰性的颗粒或一种酸性的或碱性的缓冲晶体，这种活性内芯是用一种包含药物的成膜配制品并且优选一种水溶性的成膜组合物进行包被以形成一种水溶性的 / 可分散的颗粒。可替代地，可以通过进行造粒以及碾磨和 / 或通过将包含这种药物物质的一种聚合物组合物挤出以及滚圆而制备这种活性。在这种内芯中药物的量值将取决于所要求的剂量，并且典型地从大约 5 重量%到 60 重量%而变化。总体上，取决于所要求的释放特征曲线的类型和 / 或所选择的聚合物以及包衣溶剂，在这个活性内芯上的这种聚合物包衣将是基于这种包衣颗粒的重量的从大约 4%到 20%。本领域的普通技术人员将能够选择一种适当的药物的量值用于包被在这个内芯上或结合进入这个内芯以获得这种所希望的剂量。在一个实施方案中，这种无活性的内芯可以是一种糖球或一种缓冲晶体或一种装入胶囊的缓冲晶体，比如碳酸钙、碳酸氢钠、富马酸、酒石酸、等等，它们改变药物的微环境以有助于其释放。

[0072] 可以用一种延长释放 (ER) 包衣来包被这种包含药物的颗粒，该 ER 包衣包括一种不溶于水的聚合物或一种不溶于水的聚合物与一种水溶性聚合物的一种组合，以提供 ER 珠粒。根据某些实施方案，这种不溶于水的聚合物与这种水溶性聚合物可以按从 100/0 到 65/35 的重量比率存在；更具体地说从大约 95/5 到 70/30，以及又更具体地说按从大约 85/15 到 75/25 的比率。这种延长释放包衣是按一种必要的量值施用的以提供所希望的释放特征曲线。这种延长释放包衣典型地构成这些包被的珠粒的按重量计从大约 1%到 15%、更具体地说从大约 7%到 12%。

[0073] 本发明还提供了对一种改进释放剂型进行制造的一种方法，该改进释放剂型包括两个珠粒群的一种混合物。根据一个实施方案，该方法包括以下这些步骤：

[0074] 制备一种包含药物的内芯，通过用一种药物以及一种聚合物粘合剂对一种惰性颗粒（比如一种药用空白丸芯）、一种酸性的缓冲晶体、或一种碱性的缓冲晶体进行包被或通过成粒作用和研磨或通过挤出 / 滚圆，以形成一种立即释放 (IR) 珠粒；

[0075] 用一种不溶于水的聚合物（可任选地为增塑的）单独（比如乙基纤维素）或与一种水溶性聚合物（比如羟丙基甲基纤维素）组合对这种 IR 珠粒进行包被以形成一种延长释放 (ER) 珠粒；

[0076] 将 ER 珠粒单独或与 IR 珠粒按一种适当的比率组合填充进入硬明胶胶囊以产生提供了所希望的释放特征曲线的 MR（改进释放）胶囊。

[0077] 当根据随后的步骤进行测试时，IR 珠粒在 30 分钟内释放至少约 70%、更确切地说至少约 90%的活性。

[0078] 溶出步骤：

[0079] 溶出装置：USP 装置 2（桨叶在 50rpm 下），溶出介质：900mL 0.1N HCl（或一种适合的溶出介质）在 37°C 下并且通过 HPLC 测定药物释放）。

[0080] 可以使用一种水性的或一种药学上可接受的溶剂介质来制备包含药物的内芯颗粒。用于将这种药物结合到这种惰性的糖球上的成膜粘合剂的类型不是关键性的，但是通



常使用水溶性的、醇溶性的、或丙酮 / 水可溶的粘合剂。粘合剂比如聚乙烯吡咯酮 (PVP)、聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、多糖类如右旋糖酐、玉米淀粉可以按从大约 0.5 到 5 重量%的浓度被使用,虽然其他的浓度或许是有用的。取决于这种包衣配制品的粘度,这种药物物质可以存在于处于溶液形式的包衣配制品中、或可以按高达约 35 重量%的固体含量被分散。

[0081] 用于包衣应用的适合的聚合物的实例包括:蜡、不溶于水的纤维素衍生物类(如乙基纤维素、纤维素的醚类、纤维素的酯类、醋酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、乙基纤维素、混合的纤维素酯、等等)、酰化的多糖类、聚氨酯类、聚乙酸乙烯酯(如来自 BASF 的 Kollicoat SR30D)、聚丙烯酸酯以及聚甲基丙烯酸酯聚合物类以及衍生物类、包含丙烯酸乙酯和 / 或甲基丙烯酸甲酯的重复单元的中性共聚物类(比如 Eudragit NE)、pH-不敏感的含氮的甲基丙烯酸共聚物类、丙烯酸与具有季铵基团的甲基丙烯酸酯类的不溶于水的共聚物类(比如 Eudragit RS、RS30D、RL、或 RL30D、以及类似物)、以及它们的组合物。优选的包衣厚度范围是从大约 1 微米到大约 1000 微米,最优选地在大约 20 微米与大约 500 微米之间。

[0082] 根据某些实施方案,将这种药物物质、可任选地一种粘合剂(比如 PVP)、一种溶出速率控制聚合物(若使用的话),以及可任选地其他药学上可接受的赋形剂在一种行星式的混合器或一种高剪切造粒机(比如 Fielder)中一起共混,并且通过添加 / 喷射一种造粒液体(比如水或醇)使之成为粒状。可以使用一种挤出机 / 制药丸机将湿的块挤出并且滚圆以生成球形颗粒(珠粒)。在这些实施方案中,这种药物载荷可以高达基于这种挤出的 / 滚圆的内芯的总重量的按重量计的 90%。

[0083] 代表性的肌肉松弛药包含环苯扎林、丹曲洛林钠、美索巴莫、美他沙酮、卡立普多、地西洋、以及它们的药学上可接受的盐类、溶剂化物类、和 / 或酯类。盐酸环苯扎林是一种特别有用的肌肉松弛药。如在此使用的,这种有用的肌肉松弛药包括基础物、它们的药学上可接受的盐类(比如盐酸化物)、它们的立体异构体、以及它们的混合物。

[0084] 在该 ER 包衣中有用的不溶于水的聚合物的代表性例子包括:蜡类(如脂肪酸酯类,比如甘油二十二烷酸酯或巴西棕榈蜡(carnauba wax))、乙基纤维素粉末或一种水性分散体(比如 AQUACOAT<sup>®</sup> ECD-30)、醋酸纤维素、聚乙酸乙烯酯(来自 BASF 的 Kollicoat SR#30D)、基于丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物(比如 Eudragit NE)、具有季铵基团的丙烯酸与甲基丙烯酸酯的不溶于水的共聚物(比如 Eudragit RS 以及 RS30D、RL、或 RL30D 以及类似物)。在此有用的水溶性聚合物的代表性的例子包括:低分子量的羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯酮、聚乙二醇(分子量 > 3000 的 PEG)、以及它们的混合物。这种延长释放包衣将典型地按从大约 1 重量%到高达 15 重量%的厚度范围被施用,这取决于活性物在水和溶剂或所使用的基于胶乳悬浮液的包衣配制品中的溶解度。

[0085] 在这些膜的成型中所使用的包衣组合物可任选地是被增塑的。可以用于使这些膜增塑的增塑剂的代表性的例子包括:三乙酸甘油酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三正丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇、聚丙二醇、蓖麻油、癸二酸二丁酯,乙酰化的甘油单酯以及类似物,或它们的混合物。基于该聚合物,该增塑剂可以构成约 3wt. % 到 30wt. % 并且更典型地约 10wt. % 到 25wt. %。增塑剂的类型以及它的含量取决于这种或这

些聚合物、这个包衣系统的特性（例如基于水或溶剂，基于溶液或分散液，以及总固体）。

[0086] 总体而言，所希望的是在施用一种延长释放膜包衣之前为该颗粒的表面上底漆或通过施用一种薄的羟丙基甲基纤维素（HPMC）（OPADRY® Clear）薄膜将这些不同的膜层分开。虽然典型地是使用 HPMC，还可以使用其他的底漆，比如羟丙基纤维素（HPC）。

[0087] 使用在制药行业中常用的任何包被技术可以将这些膜包衣施用到这个内芯上，但是流化床包衣是特别有用的。

[0088] 本发明被应用于多-剂型，即，处于多颗粒剂型（球粒、珠粒、粒料、或小片剂）或处于适合于口服给药的其他形式的药物产品。如在此使用的，这些术语可交换地用于指多颗粒剂型。

[0089] 本发明还提供了对一种延长释放剂型进行制造的一种方法，该延长释放剂型包括两个或多个珠粒群的一种混合物。根据本发明的一个方面，该方法包括以下这些步骤：

[0090] 用一种药物以及聚合物粘合剂对一种惰性颗粒进行包被（比如一种药用空白丸芯，一种酸性缓冲晶体或一种碱性缓冲晶体）以形成一种活性药物颗粒（IR 珠粒），这种活性药物颗粒可以是以单位剂型存在以作为一种丸药剂量；

[0091] 用一种不溶于水的聚合物或一种水溶性的与一种不溶于水的聚合物的混合物的一种溶液或悬浮液包被这种活性药物颗粒以形成一种延长释放包被的药物颗粒（ER 珠粒）；

[0092] 将 ER 珠粒单独以及可任选地与 IR 珠粒按范围从 95/5 到 70/30（ER 珠粒 / IR 珠粒）的一种适当的比率组合填充进入一种硬明胶胶囊以产生展示了一种目标药物释放特征曲线的一种 MR（改进释放）胶囊。

[0093] 本发明的这些方法提供一种骨骼肌松弛药的一种改进释放的多-颗粒剂型，包括一个或多个珠粒群，这些珠粒群提供了在体外条件下（密切模仿来自药物代谢动力学模型模拟的特征曲线）该活性物的一种延长释放特征曲线。这些珠粒群的至少一个是一种 ER（延长释放）珠粒群，这种 ER 珠粒群典型地包括单独一种不溶于水的聚合物或它与一种水溶性聚合物的组合的一种包衣，应用到包含活性物的内芯上。本发明的剂型的有活性的内芯可以包括一种惰性的颗粒比如一种糖球、或一种酸性的或碱性缓冲晶体，用一种骨骼肌松弛药将它们包被，比如包含盐酸环苯扎林的成膜配制品、优选一种水溶性的成膜组合物。这种第一包衣配制品可以还包含（除这种活性物之外）一种粘合剂，比如羟丙基纤维素。可以用 OPADRY® Clear 的一种保护性的密封包衣包被这些药物分层的珠粒以产生 IR 珠粒。可替代地，这种内芯颗粒可以通过进行造粒并且干燥研磨和 / 或通过将包含该活性物的一种药物组合物挤出以及滚圆而形成。在这种内芯中药物的量值将取决于所要求的剂量，并且典型地从按重量计大约 5% 到 60% 而变化。

[0094] 通过本发明的这些方法而制备的 ER 珠粒包括在 IR 珠粒上的一种有功能的膜（如延长释放膜），该膜包括单独一种不溶于水的聚合物或与一种水溶性聚合物的组合。根据本发明制备的用于一天一次口服给予一种骨骼肌松弛药的胶囊配制品包括 ER 珠粒，这些 ER 珠粒包含这种活性物质以及可任选地 IR 珠粒。IR（立即释放）珠粒允许这种活性物的立即释放而 ER 珠粒允许这种活性经过若干小时的一种延长释放特征曲线。一旦口服给药，这样一种胶囊配制品提供了经过一种延长的时间期限的对于治疗学上有效的血浆特征曲线，由此产生改进的患者配合性。

[0095] 通过本发明的这些方法而制备的这些剂型包括一个或多个珠粒群并且提供一种改进的释放特征曲线。这些珠粒群的至少一个包括延长释放 (ER) 珠粒, 其中, 这些 ER 珠粒包括一种内芯颗粒 (IR (立即释放) 珠粒) (包括一种骨骼肌松弛药) 以及包括一种不溶于水的聚合物的围绕这种内芯的一种 ER (延长释放) 包衣。根据某些实施方案, 当使用美国药典装置 2 (桨法 @50rpm) 在 900mL 的 0.1N HCl (或一种适合的溶出介质) 中在 37°C 下进行溶出测定时, 这种剂型展示一种基本上与以下模式对应的药物释放特征曲线:

[0096] 2 小时后, 不超过大约 40% 的总活性物释放;

[0097] 4 小时后, 从大约 40% -65% 的总活性物释放;

[0098] 8 小时后, 从大约 60% -85% 的总活性物释放; 并且

[0099] 可任选的是, 12 小时后, 从大约 75% -85% 的总活性物释放。

[0100] 该剂型由此提供了经过一种延长的时间期限的一种治疗学上有效的血浆浓度、典型地超过 24 小时的期限以治疗在人类中与疼痛的肌骨骼的病况相关联的肌肉痉挛。可替代地, 通过本发明的这些方法制备的这些剂型可以被用于治疗纤维肌痛或失眠症。

[0101] 以下非限制性的实例展示了根据本发明使用盐酸环苯扎林作为一种测试例制造的胶囊剂型, 它们展示了体外药物释放特征曲线、类似于通过实行模型而完成的预测。这类剂型在口服给药时, 将能够在经过延长的时间期限保持治疗学上有效水平的药物血浆浓度, 由此显著地改进患者配合性。

#### [0102] 实例 1

[0103] 在口服给药以后环苯扎林被完全吸收, 但是在血浆水平中有一种大的受试者之间变化的情况。它被相当缓慢的消除, 具有长达一到三天的一种半寿期。目前这种每天三次 10mg 的治疗方案是患者配合性的一个问题, 特别是对于老年人。因此, 一种改进释放剂型 (胶囊) 被设计为具有一种如图 1 所示的释放特征曲线。为确定是否这是这种适当的释放特征曲线, 从这些文献中取出一天 3 次给予 Flexeril<sup>®</sup> 片剂 10mg 的一种单一剂量之后的环苯扎林的药物代谢动力学的资料。使用 WinNonlin<sup>™</sup> 版本 1.5 从这种资料研发了一种药物代谢动力学的模型。

[0104] 这些产生的模型参数如以下所列:

[0105] 模型参数	量值
[0106] 分布的体积 /F	亮氨酸 (L)
[0107] K01	0.2031 小时 <sup>-1</sup>
[0108] K10	0.1004 小时 <sup>-1</sup>
[0109] K12	0.0828 小时 <sup>-1</sup>
[0110] K21	0.0398 小时 <sup>-1</sup>
[0111] Tlag	0 小时
[0112] 剂量	2x10mg 片剂

[0113] 使用以上给出的药物代谢动力学模型以及如图 1 中给出的目标体外释放速率来模拟理论上的血浆水平。图 2 显示了一天 3 次给予 1x 10mg Flexeril<sup>®</sup> 片剂的剂量以及每日一次给予 30mg 推荐的环苯扎林 HCl MR 胶囊后的一天的模拟的血浆水平。

#### [0114] 实例 2A

[0115] 一种制造方法流程图表是如图 3 所示, 用于制备环苯扎林 HCl MR 胶囊。(见美国

专利 7, 387, 793, 出于所有的目的通过引用将其全文结合在此。) 被用于不同的临床研究 (如前瞻性研究以及阶段性临床试验) 的胶囊以及注册稳定性的批次还根据实例 2A 的这种方法而被制备。

[0116] 包括盐酸环苯扎林 (20.0kg) 的一种药物溶液 (25 重量% 固体) 的制备是在 50/50 丙酮 / 净化水 (各 30.0kg) 中并且在一种 Glatt 流化床包衣机 GPCG120 (装备有一种 18 寸的底部喷射 Wurster 插件、空气分布板 D(100 目)、距离该分布板大约 53mm 的一种区分高度) 中被包被到 20-25 目糖球 (58.4kg) 上, 按以下条件: 喷嘴直径: 3.0mm; 露点大约 8°C; 雾化气压: 2 巴; 初始的喷射速率: 100g/ 分钟倾斜到高达大约 400g/ 分钟; 生产温度: 49°C, 降低到 43°C; 工艺用风量: 950-1100CFM。这些生成的药物分层的珠粒被提供有 OPADRY<sup>®</sup> Clear 的一种保护性密封包衣, 以 2wt. % 的一种包衣水平, 在 Glatt 流化床包衣机上、通过以一种大约 200g/ 分钟的喷射速率在 8°C 的一种露点下在 42°C 的一种生产温度下喷射水性溶液 (8wt. % 固体)、然后在一种 8°C 的露点下在大约 50°C 下干燥 5 分钟以提供“立即释放”(IR) 珠粒。

[0117] 一种 ER 包衣组合物 (6.0wt. % 固体) (包括一种 98/2 丙酮 / 水溶液中的乙基纤维素 (6.9kg, Ethocel Premium Std, 10cps) 与邻苯二甲酸二乙酯 (0.75kg)) 的制备是通过在 850 ± 25rpm 下混合达不少于一个小时。这是指混合时间可以在制造环境中根据该作者的酌情考虑而变化。然后将这种包衣组合物应用到 IR 珠粒上 (77.4kg), 条件为: 在一种 10°C 的露点下以大约 250g/ 分钟的一种初始的喷射速率倾斜到高达 500g/ 分钟、1000CFM 的工艺用风体积、工艺用风温度 46°C、雾化气压 2.5 巴、在一种 Glatt GPCG 120 中、装备有一种 18 寸底部喷射 Wurster 插件、空气分布板 C(100 目)、距离该分布板的大约 50mm 的一种区分高度、喷嘴口尺寸 3mm。这种 ER 包衣在 10°C 的露点下被施用以提供 9% 包衣重量。在 10°C 的露点下在 50°C 下使这些生成的 ER 珠粒在单元中干燥达大约 5 分钟以去除残余溶剂。

[0118] 然后使这些 ER 珠粒通过 14- 目和 24- 目筛, 丢弃留存在 14 目筛上的任何珠粒, 然后在 60°C 下在一种烘箱内固化达 4 小时。然后使用生产规模的胶囊填充设备, MG Futura, 将所要求的延长释放珠粒的量值 (131.9mg 相当于 30mg 的环苯扎林 HCl) 填充进入尺寸 4 胶囊 (空胶囊重量: 37mg) 以提供环苯扎林 HCl MR 胶囊 30mg 作为前瞻性临床试验材料 (CTM)。使用相同的胶囊填充器, 使这种所要求的延长释放珠粒的量值 (65.9mg 相当于 15mg 的环苯扎林 HCl) 以及当量的 20-25 目的糖球也填充进入尺寸 4 白色不透明的胶囊中以产生环苯扎林 HCl MR 胶囊 15mg 作为前瞻性 CTM。采用具有一种主体以及帽 (颜色不同) 以及一种识别标记的尺寸 4 硬明胶胶囊来生产商品, 为环苯扎林 HCl MR 胶囊, 15mg & 30mg。

#### [0119] 实例 2B

[0120] 根据实例 2A 研发了一种改进的方法, 具有对这种 ER 包衣和烘箱 - 固化步骤的改进。在这种改进方法中, 如在实例 2A 中而制备这些 IR 珠粒。在这种 ER 包衣步骤中, 包括丙酮 / 水溶液中的乙基纤维素与邻苯二甲酸二乙酯的这种 ER 包衣组合物 (如在实例 2A 中所制备) 是通过在邻苯二甲酸二乙酯的添加以后以 850 ± 25rpm 混合达不小于 1 小时来制备的。然后将这种包衣组合物在 10°C 的露点下被施用到这些 IR 珠粒上以提供 9% 包衣重量。在 10°C 的露点下在 50°C 下使这些生成的 ER 珠粒在这种单元中干燥达大约 5 分钟以去除残余溶剂。在进行筛选以后 (14- 目以及 24- 目筛), 使这些 ER 珠粒在 8°C 至 10°C 的露点下 (目标 10°C) 在 60°C 下在一种烘箱内固化达 4 小时。

## [0121] 实例 3

[0122] 使根据实例 2A 的步骤而制备的组合物在以下研究中进行测试：药物代谢动力学的 (PK) 以及 3 阶段临床研究 (禁食对比使用 CMR 30mg 剂量的饲喂状态研究)、在健康的志愿者中环苯扎林 HCl MR 30mg 以及每日三次环苯扎林 HCl 10mg 的多剂量的安全性以及生物利用率研究、在患有由于局部起源的肌肉痉挛的疼痛患者中环苯扎林 HCl MR 15mg 以及 30mg 对比安慰剂的效力以及安全性研究、以及在健康的志愿者中一种随机化的、双盲的、两阶段交叉试验 (每 7 天为评估周期)。后者试验在 18 位健康志愿者的两个亚组 (年龄 18 岁到 45 岁以及年龄 65 岁到 75 岁) 中比较了每日一次 30mg 的环苯扎林 HCl 改进 - 释放 (CMR) 与每日三次 10mg 的 Flexeril (环苯扎林 HCl) 的安全性以及药物代谢动力学。每 7 天的评估周期由以下组成：血液收集以及在预剂量下的安全评估, 在给药以后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、36、48、72、96、120、144、以及 168 小时进行, 并且通过证实的 LC-MS/MS 进行生物分析试验。图 4 显示了对健康的禁食过夜的成人志愿者给予环苯扎林 HCl MR (CMR 30mg) 以及 Flexeril<sup>®</sup> (10mgx3 次) 的血浆浓度 - 时间特征曲线。

[0123] 表 1A : 在健康的成人受试者中目标药物代谢动力学 (PK) 参数的概述。

[0124]

参数平均值 ±SD	CMR 15mg	CMR 30mg
AUC <sub>0-168</sub> (ng · 小时 /mL)	318.3 ± 114.7	736.6 ± 259.4
AUC <sub>0-∞</sub> (ng · 小时 /mL)	354.1 ± 119.8	779.9 ± 277.6
C <sub>max</sub> (mg/ml)	8.3 ± 2.2	19.9 ± 5.9
T <sub>max</sub> (小时)	8.1 ± 2.9	7.1 ± 1.6
t <sub>1/2</sub> (小时)	33.4 ± 10.3	32.0 ± 10.1

[0125] 因此, 本发明的一个方面涉及一种用于制备环苯扎林 HCl 剂型的方法, 用于提供在表 1A 中所列的、在如上说明的临床研究中所获取的药物代谢动力学的 (PK) 参数, 并且在另一个方面中, 涉及生物等价的剂型, 提供在表 1A 中所列的 80% 到 125% 的一个或多个平均药物代谢动力学的参数 (如、C<sub>max</sub> 以及 AUC)。包含盐酸环苯扎林各 MR 剂型将遵循这种调整的批准用于商业分销而被制造, 若在健康志愿者中测试, 在口服给予一种单一 30mg 环苯扎林 HCl MR 胶囊之后, 应当提供在 19.851 ± 5.8765ng/mL 的环苯扎林 HCl 的大约 80% 到 125% 范围内的一种最大血浆浓度 (C<sub>max</sub>) 以及在 736.60 ± 259.414ng · 小时 /mL 的约 80% 到 125% 范围内的一种 AUC<sub>0-168</sub>。类似地, 在一种单一 15mg 的环苯扎林 HCl MR 胶囊口服给药之后, 该环苯扎林 MR 剂型应当提供 8.315 ± 2.1635ng/mL 的环苯扎林 HCl 的约 80% 到 125% 的范围内的一种最大血浆浓度 (C<sub>max</sub>)、以及大约 318.3 ± 114.657ng · 小时 /mL 的约 80% 到 125% 的范围内的一种 AUC<sub>0-168</sub>。

[0126] 如在表 1B 中所列的在年龄 18-45 岁的健康的成人受试者 (在禁食条件之下) 中

以及表 1C 中所列的在年龄 65-75 岁的健康的成人受试者（在禁食条件之下）中,30mg 的根据实例 2A 所制备的环苯扎林 HCl MR 胶囊提供 80% 到 125% 的平均药物代谢动力学的值。 $AUC_{0-168}$  是指通过线状梯形法则计算的在血浆浓度 - 时间曲线直到最后可测量的时间点（168 小时）下的面积, $AUC_{0-\infty}$  是指在浓度 - 时间曲线直到无穷大下的面积, $C_{max}$  是指最大血浆浓度,并且  $T_{max}$  是指到环苯扎林的最大血浆水平的时间。对于环苯扎林 10mg TID,使用在该第一剂量之后并且在第二剂量之前的血浆水平评价  $C_{max(第一)}$  和  $T_{max(第一)}$  值,而对于 CMR 30mg,使用整体研究期间并且使这个值进行剂量调整为一种 10mg 剂量。对于这两种研究药物,在整个研究期间过程中使用血浆水平来评价  $T_{max}$ 。

[0127] 表 1B :

[0128] 在安全群体中对于年龄为 18 到 45 岁的受试者的平均 ( $\pm$ SD)PK 参数

[0129]

参数	Flexeril® 10 mg; 每日三次 (n = 17)	CMR 30 mg (n = 18)
$AUC_{0-168}(\text{ng}\cdot\text{小时}/\text{mL})$	805.4 $\pm$ 330.7	715.1 $\pm$ 264.2
$AUC_{0-\infty}(\text{ng}\cdot\text{小时}/\text{mL})$	837.4 $\pm$ 340.2	751.2 $\pm$ 271.5
$C_{max(第一)}(\text{ng}/\text{mL})^a$	13.0 $\pm$ 4.6	6.4 $\pm$ 1.9
$C_{max}(\text{ng}/\text{mL})^b$	18.1 $\pm$ 5.4	19.2 $\pm$ 5.6
$T_{max(第一)}(\text{小时})^a$	4.3 $\pm$ 1.0	6.8 $\pm$ 1.9
$T_{max}(\text{小时})^b$	17.2 $\pm$ 5.7	6.8 $\pm$ 1.9
$t_{1/2}(\text{小时})$	30.4 $\pm$ 7.1	32.4 $\pm$ 8.1

[0130] <sup>a</sup> 对于环苯扎林 10mg TID,使用在第一剂量之后并且在第二剂量之前的血浆水平来评价;对于 CMR 30mg,使用整体研究期间并且使这个值进行剂量调整为一种 10mg 剂量。

[0131] <sup>b</sup> 对于这两种研究药物,在这种整个研究期间过程中使用血浆水平来评价。

[0132] 表 1C :

[0133] 在安全群体中对于年龄为 65 到 75 岁的受试者的平均 ( $\pm$ SD)PK 参数

[0134]

参数	Flexeril® 10 mg; 每日三次 (n = 17)	CMR 30 mg (n = 18)
AUC <sub>0-168</sub> (ng·小时/mL)	1017.4 ± 261.3	945.9 ± 255.2
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·小时/mL)	1129.1 ± 309.6	1055.2 ± 301.9
C <sub>max(第-)</sub> (ng/mL)	12.2 ± 2.6	6.4 ± 1.7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.5 ± 3.3	19.2 ± 5.1
T <sub>max(第-)</sub> (小时)	5.0 ± 1.4	8.5 ± 2.3
T <sub>max</sub> (小时)	19.7 ± 5.0	8.5 ± 2.3
t <sub>1/2</sub> (小时)	47.1 ± 9.4	49.0 ± 8.3

[0135] 图 5 显示实际的体外药物释放特征曲线与使用 Gastro-Plus 软件以及从如上所述的研究所获得的 PK 参数而计算的模拟的体外药物释放特征曲线的比较。这两个特征曲线是显著地非常相近的。图 6 显示了在加速的稳定状态之下 (40°C/75% RH (相对湿度)) 存储在 60-ct 密封式感应 HDPE 瓶中的前瞻性生物批次 (30mg, 根据实例 2A 制备) 的药物释放特征曲线。15mg (PF307EA001) 以及全部注册稳定性批次 (PF312 (15mg) 以及 PF313 (30mg), 也根据实例 2A 制备) 在 ICH 稳定状态下 (如在 25°C /60% RH 下 36 个月、在 30°C /65% RH 下 12 个月、以及在 40°C /75% RH 下 6 个月) 存储在 60-ct 密封感应 HDPE 瓶时展示了类似的严格的药物释放特征曲线。

#### [0136] 实例 4

[0137] 表 2 概述了对于环苯扎林 (Cylcobenzaprine)HCl MR 胶囊 15mg 以及 30mg (如 PF312EA001V 到 PF312EA003V (15mg) 以及 PF313EA001V 到 PF313EA003V, 根据实例 2A 制备) 的一系列工艺验证批次的稳定性结果。该第一验证批次 (PF313EA001) 以及另一个批次 (PF313EA006) 在释放时 (即, 在零时间下) 对应地具有相对高以及低的溶出度 (见表 3)。批号 #PF3130001V 在以下情况不能溶解: 40°C /75% RH (相对湿度) 下 1 个、3 个、以及 6 个月, 在 25°C /60% RH 下 3 个、6 个月, 以及在 30°C /65% RH 下 3 个月时间点。这些规范溶出度点之外的是 4 小时和 / 或 8 小时时间点。其他五个验证批次在释放时 (即在零时间) 满足溶解、测定、降解规范 (见表 2)。此外, 对于这些验证批次的稳定性资料还满足产品规格说明。该研究表明: 对于 PF3130001V 所观测到的规范之外的 (OOS) 溶出结果不是由于一种伴随该产品的稳定性问题, 而是由于对于这种具体的批次在释放时 (即在零时间下) 比典型溶出特征曲线更高的一种溶出特征曲线。这种零时间点以及随后时间的溶出资料没有表明在溶出值方面的一种上升趋势, 而是典型分析的和 / 或批 - 与 - 批的可变性。

[0138] 表 2: 对于环苯扎林 HCl MR 胶囊 15mg&30mg (工艺验证批次) 的分析数据

[0139]

环苯扎林 HCl MR 胶囊	测定 (%)	湿度 (%)	%药物释放				总杂质 %
			2 小时 8 小时	4 小时 16 小时			
在 HDPE 瓶中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 30 mg 验证批次 PF3130001V							
初始的	100.1	2.1	36 (34-38)	60 (57-62)	80 (76-83)	93 (88-96)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	100.3	1.6	36 (34-37)	62 (60-65)	82 (79-86)	97 (95-101)	0.2
25°C/60% RH, 6 mo	99.9	2.1	37 (36-39)	63 (58-67)	84 (77-88)	99 (94-103)	0.1
25°C/60% RH, 12 mo	101.2	2.7	33 (31-34)	58 (56-59)	76 (74-78)	89 (87-92)	0.2
40°C/75% RH, 1 mo	100.0	2.3	36 (35-38)	61 (59-64)	82 (78-87)	93 (90-97)	0.1
40°C/75% RH, 3 mo	99.0	2.2	35 (33-38)	62 (59-65)	83 (79-85)	97 (94-101)	0.2
40°C/75% RH, 6 mo	100.3	2.0	34 (33-36)	63 (60-65)	84 (80-87)	98 (95-99)	0.2
在 HDPE 瓶中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 30 mg 验证批次 PF3130002V							
初始的	99.7	1.9	31 (30-33)	56 (54-58)	75 (73-78)	88 (86-92)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	98.9	2.0	32 (30-33)	59 (56-61)	80 (76-83)	97 (93-100)	0.1
25°C/60% RH, 6 mo	98.7	1.5	30 (28-32)	56 (54-59)	77 (74-80)	93 (89-95)	0.2
25°C/60% RH, 12 mo	101.5	1.8	31 (28-32)	56 (54-57)	74 (71-75)	88 (85-89)	0.0

[0140]



环苯扎林 HCl MR 胶囊	测定 (%)	湿度 (%)	%药物释放				总杂质 %
			2 小时 8 小时	4 小时 16 小时			
25°C/60% RH, 18 mo	101.2	2.0	29 (27-30)	54 (51-56)	73 (69-76)	87 (82-92)	0.1
40°C/75% RH, 1 mo	100.3	2.4	31 (30-31)	58 (56-59)	78 (76-79)	93 (90-96)	0.2
40°C/75% RH, 3 mo	98.3	2.1	31 (30-32)	58 (57-59)	79 (78-80)	94 (93-97)	0.1
40°C/75% RH, 6 mo	100.8	1.5	29 (28-29)	56 (55-57)	76 (74-79)	91 (89-93)	0.3
在 HDPE 瓶中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 30 mg 验证批次 PF3130003V							
初始的	98.0	2.3	31 (30-32)	56 (54-58)	76 (73-78)	90 (88-93)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	98.0	2.0	32 (30-34)	58 (56-60)	78 (76-80)	91 (89-93)	0.1
25°C/60% RH, 6 mo	97.9	1.9	33 (30-34)	57 (52-62)	77 (72-82)	94 (90-97)	0.2
25°C/60% RH, 12 mo	98.7	2.3	30 (29-30)	55 (53-56)	74 (73-75)	88 (86-90)	0.3
25°C/60% RH, 18 mo	98.7	1.9	29 (27-31)	54 (52-56)	73 (69-75)	87 (82-90)	0.1
40°C/75% RH, 1 mo	98.5	2.0	32 (30-34)	57 (54-60)	77 (73-80)	90 (86-94)	0.3
40°C/75% RH, 3 mo	96.6	2.2	30 (28-31)	57 (54-59)	78 (74-81)	92 (87-95)	0.1
40°C/75% RH, 6 mo	98.9	1.3	29 (27-30)	57 (54-59)	80 (74-83)	93 (88-96)	0.2
在 HDPE 瓶中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 15 mg 验证批次 PF3120001V							
初始的	98.4	2.6	24 (22-26)	50 (48-51)	71 (65-74)	87 (78-91)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	96.2	1.9	26 (21-29)	53 (48-56)	74 (69-79)	90 (86-94)	0.1
25°C/60% RH, 6 mo	96.5	1.7	28 (22-31)	55 (50-58)	77 (73-79)	92 (89-95)	0.2
25°C/60% RH, 12 mo	97.2	2.4	23 (22-26)	50 (48-52)	71 (67-74)	87 (80-91)	0.2
25°C/60% RH, 18 mo	96.0	2.0	22 (20-25)	49 (46-52)	71 (67-73)	85 (81-88)	0.1
40°C/75% RH, 1 mo	97.3	2.5	24 (23-28)	51 (49-54)	72 (69-74)	88 (84-90)	0.1
40°C/75% RH, 3 mo	95.6	2.3	24 (20-27)	53 (47-60)	75 (70-80)	91 (86-93)	0.1
40°C/75% RH, 6 mo	98.3	1.9	22 (17-29)	51 (49-56)	74 (71-79)	90 (86-96)	0.2
在 HDPE 瓶中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 15 mg 验证批次 PF3120002V							
初始的	99.6	2.4	23 (21-27)	50 (47-54)	72 (69-75)	88 (86-91)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	100.7	2.1	24 (22-26)	53 (49-54)	75 (70-76)	91 (85-92)	0.1
25°C/60% RH, 6 mo	98.4	1.8	26 (22-29)	55 (46-59)	75 (69-82)	94 (91-97)	0.1
25°C/60% RH, 12 mo	99.8	2.1	24 (22-25)	52 (49-55)	73 (70-76)	87 (84-92)	0.2

[0141]

环苯扎林 HCl MR 胶囊	测定 (%)	湿度 (%)	%药物释放				总杂质 %
			2 小时 8 小时	4 小时 16 小时			
mo							
25°C/60% RH, 18 mo	99.2	2.0	22 (17-28)	51 (45-56)	73 (69-78)	93 (88-99)	0.1
40°C/75% RH, 1 mo	99.2	2.4	22 (19-24)	50 (47-54)	72 (69-76)	89 (85-94)	0.1
40°C/75% RH, 3 mo	98.9	2.3	27 (25-28)	54 (52-56)	76 (72-80)	92 (87-97)	0.1
40°C/75% RH, 6 mo	99.9	2.0	23 (20-25)	54 (52-58)	75 (71-81)	88 (84-90)	0.1
在 PVC 透明塑料罩中的环苯扎林 HCl MR 胶囊 15 mg 验证批次 PF3120003V							
初始的	96.3	2.1	24 (21-27)	52 (50-53)	73 (71-75)	88 (85-91)	0.0
25°C/60% RH, 3 mo	98.6	2.2	22 (19-25)	49 (47-51)	71 (68-73)	87 (83-89)	0.0
25°C/60% RH, 6 mo	98.2	1.9	20 (17-23)	48 (45-51)	70 (68-71)	85 (83-88)	0.0
25°C/60% RH, 12 mo	97.8	2.9	24 (21-25)	49 (46-50)	68 (65-71)	83 (78-87)	0.1
25°C/60% RH, 18 mo	98.2	2.3	20 (17-22)	47 (43-51)	68 (64-72)	83 (80-87)	0.0
40°C/75% RH, 1 mo	99.7	3.0	24 (22-26)	53 (50-57)	76 (74-81)	92 (89-99)	0.1
40°C/75% RH, 3 mo	98.6	2.3	24 (22-25)	51 (47-53)	74 (71-76)	90 (87-92)	0.1
40°C/75% RH, 6 mo	99.2	2.5	24 (23-24)	50 (48-52)	72 (69-76)	88 (83-92)	0.0

[0142] 对于实例 2A 的方法做了两个改进。第一,在这种 ER 包衣溶液中添加增塑剂以后的搅拌时间被一致的控制到至少一个小时,具有一种上限,例如 2 小时。第二,装入一个干燥剂轮以在干燥 / 固化过程中严格控制露点。对于药物层、ER 珠粒包衣、以及 ER 珠粒固化的一种目标露点被设置在 8°C 至 10°C。

[0143] 表 3 概述了在新的控制被一致地被采用 (即实例 2B 的搅拌时间以及固化露点控制) 以后对于商业化批次 (环苯扎林 HCl MR 胶囊 30mg (PF313) 的 7 个批次以及环苯扎林 HCl MR 胶囊 15mg (PF312) 的 32 个批次) 的具有标准误差的平均值、测定的极大和极小值、溶解、湿度、总的降解、以及剂量单位的一致性。显示出非典型的 (即高或低) 溶出值的以上涉及的较早工艺验证批次 PF3130001V 以及第一 3 个商品化的批次 (PF3130006) 的一个 (根据实例 2A 制造) 在表 3 中被分开地显示。清楚的是,这些测定以及溶出值是严格的,表明这些制造方法是充分健全的。

[0144] 表 3 :对于 15mg&30mg 环苯扎林 HCl MR 胶囊的分析数据

[0145]

环苯扎林 HCl MR 胶囊	测定 平均 值 (%)	湿度 (%)	%药物释放				总杂质%	剂量单位的一 致性	
			2小 时	4小 时	8小 时	16小 时		测定 (%)	平均 Stdev
环苯扎林 HCl MR 胶囊 30 mg 的验证批次 (PF3130001V) 以及商品化的批次 (PF3130006) 具有非典型的药物释放特征曲线									
PF313EA001V	101.3	1.7	35	60	79	93	0.03	100.0	4.1
PF313EA006	100.7	1.0	20	46	67	84	0.00	101.1	5.8
环苯扎林 HCl MR 胶囊 30mg (PF313) 的 7 个批次的平均值									
平均值	100.4	1.54	30.3	55.7	75.2	89.3	0.07	100.9	2.55
Stdev	0.96	0.18	3.0	3.5	3.8	3.5	0.04	1.49	0.56
最大 (%)	101.9	1.9	35	61	80	93	0.11	103.7	3.25
最小 (%)	99.3	1.4	26	51	69	84	0.02	99.4	1.69
环苯扎林 HCl MR 胶囊 15 mg (PF312) 的 32 个批次的平均数									
平均值	99.6	2.1	24.1	50.5	71.2	86.7	0.066	99.8	3.38
Stdev	2.72	0.52	3.40	3.64	3.76	3.54	0.049	2.88	1.03
最大 (%)	103.9	3.0	33	58	79	93	0.20	106.3	5.81
最小 (%)	92.2	1.0	17	43	63	79	0.00	94.7	1.74

[0146] 虽然已经详细地说明了本发明并且参照了其具体实例,对于在本领域中的一个普通技术人员将会清楚的是在没有背离其精神以及范围下可以做出不同的改变和改进。

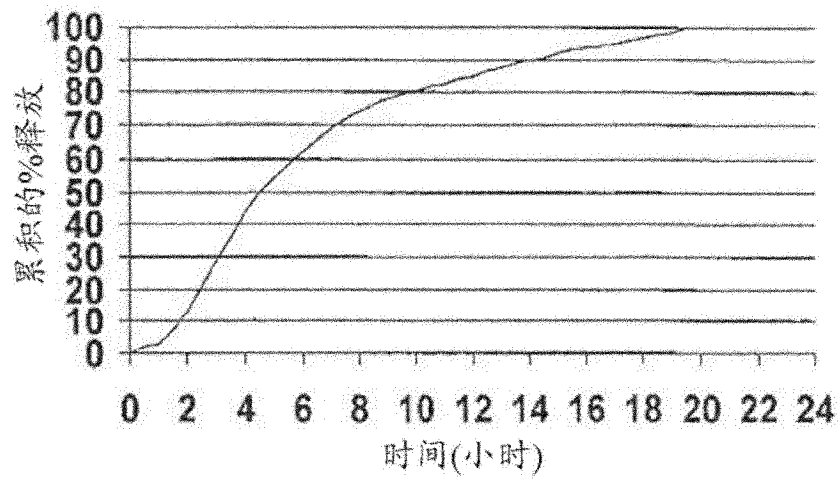


图 1

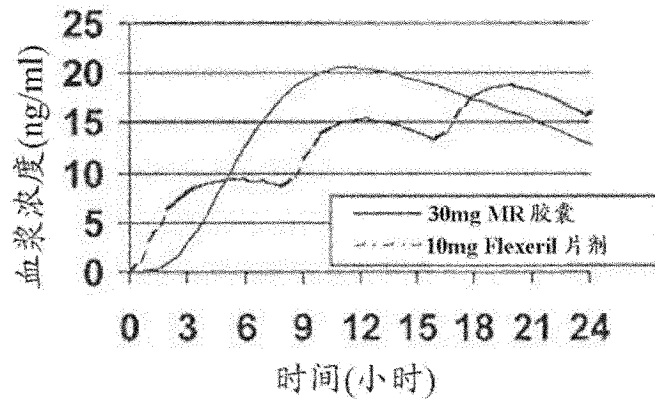


图 2

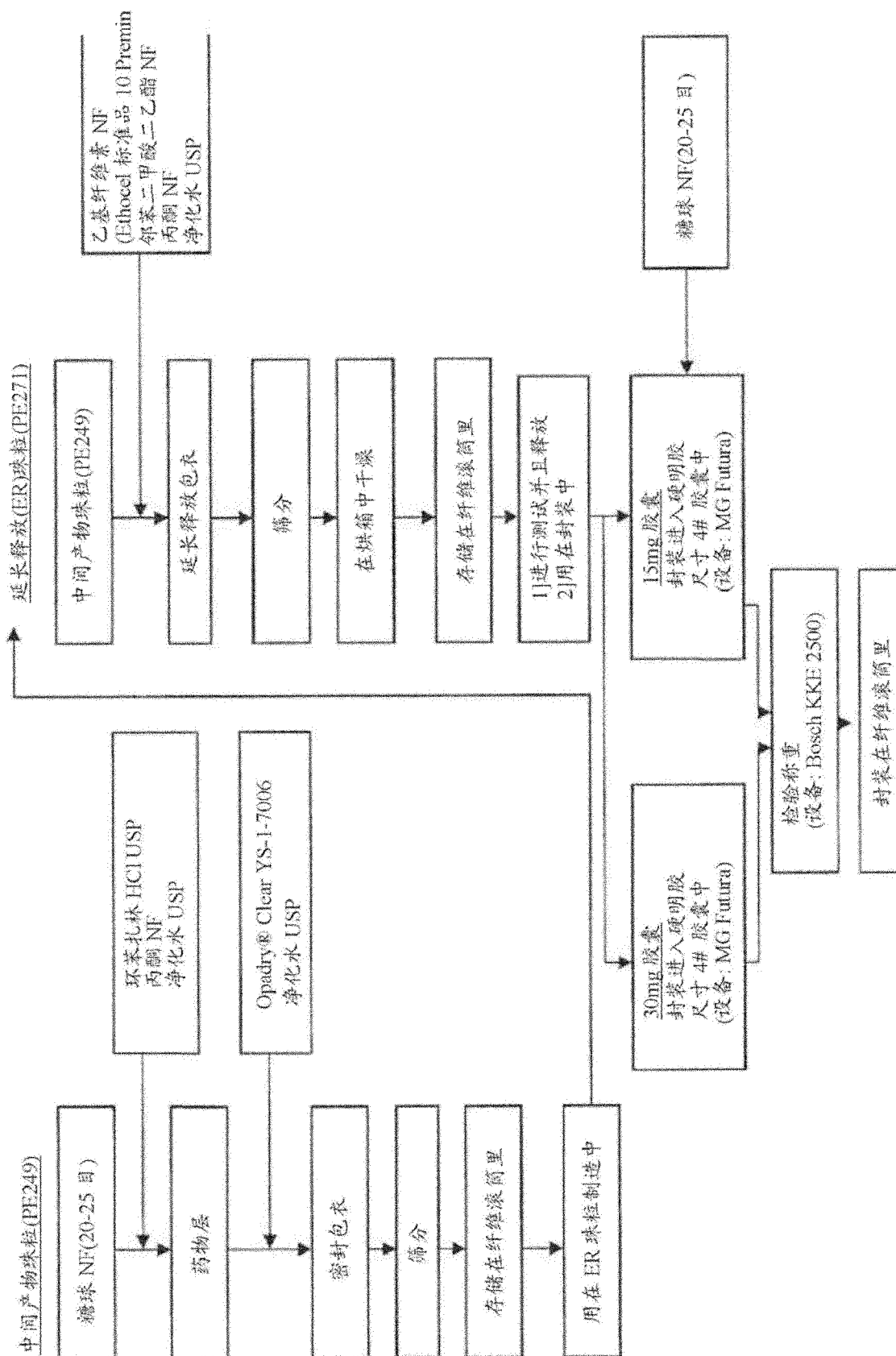


图 3

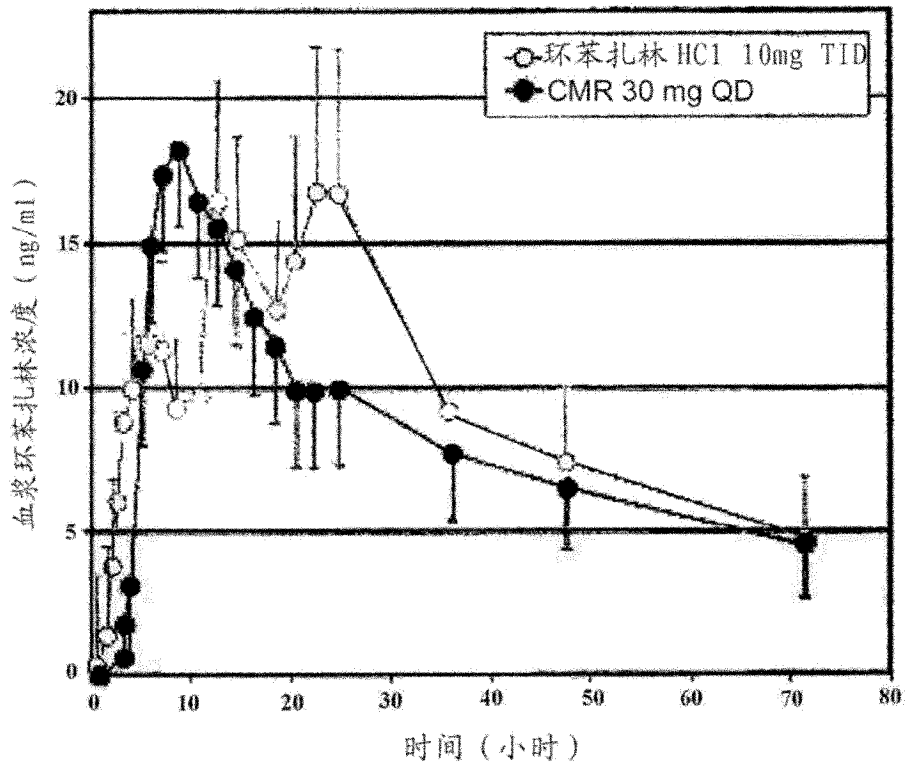


图 4

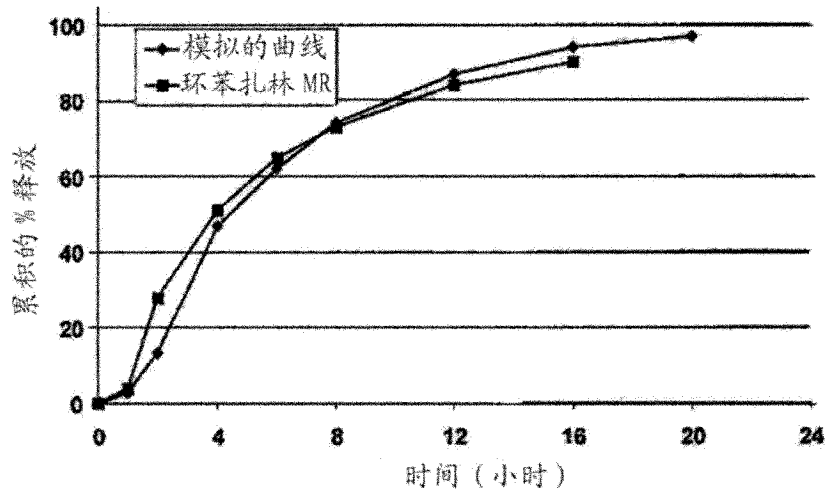


图 5

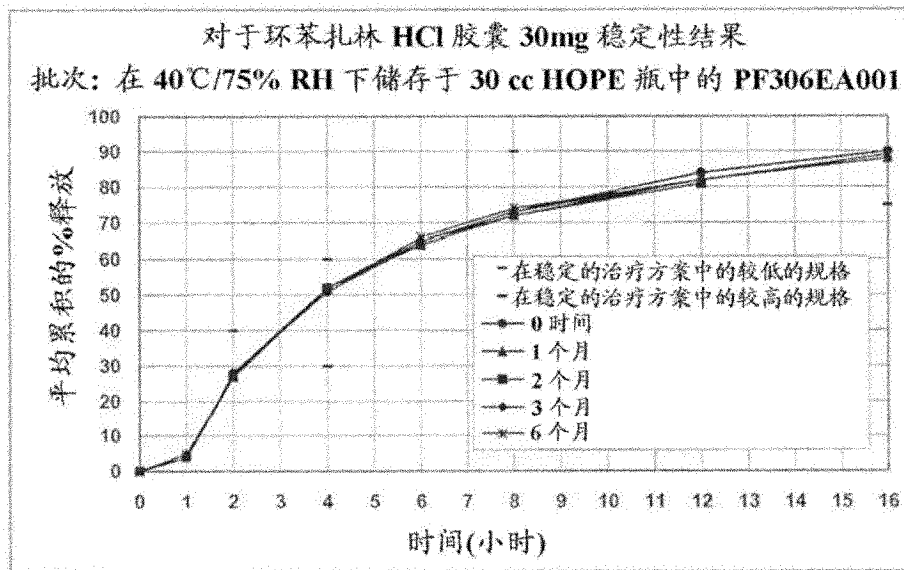


图 6