

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/50 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880009949.0

[43] 公开日 2010 年 2 月 10 日

[11] 公开号 CN 101646422A

[22] 申请日 2008.1.24

[21] 申请号 200880009949.0

[30] 优先权

[32] 2007. 2. 1 [33] US [31] 11/701,178

[86] 国际申请 PCT/US2008/000926 2008.1.24

[87] 国际公布 WO2008/094440 英 2008.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.25

[71] 申请人 米兰制药有限公司

地址 美国西弗吉尼亚

[72] 发明人 P·巴特 S·C·沙塔尔耶
A·A·肖

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威

权利要求书 10 页 说明书 21 页

[54] 发明名称

缓释剂型

[57] 摘要

本发明提供药物制剂，所述药物制剂包含缓释颗粒，所述缓释颗粒各具有包含活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。 本发明还提供包含两种小珠群的药物制剂，其中第一和第二小珠群各具有不同的药物释放曲线。 本发明还提供制备包含一种或多种小珠群的缓释剂量组合物 (extended release dosage composition) 的方法。

1. 药物制剂，所述药物制剂包含缓释颗粒，所述缓释颗粒具有包含活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。

2. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述活性药物成分是水溶性药物。

3. 权利要求 2 的药物制剂，其中，所述水溶性药物是普萘洛尔。

4. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述内核小珠还包含至少一种添加剂。

5. 权利要求 4 的药物制剂，其中，所述至少一种添加剂选自粘合剂、填充剂、渗透剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

6. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述内核小珠还包含微晶纤维素和羟丙基纤维素。

7. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述内核小珠中的所述活性药物成分的量是所述内核小珠的约 5 重量%-约 80 重量%。

8. 权利要求 7 的药物制剂，其中，所述内核小珠中的所述活性药物成分的量是所述内核小珠的约 40 重量%-约 70 重量%。

9. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述中间包衣包含选自水溶性组分、水不溶性组分、和水溶性组分与水不溶性组分的混合物的组分。

10. 权利要求 9 的药物制剂, 其中, 所述水溶性组分选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、盐类、丙二醇、糖、糖醇类、聚乙烯醇和它们的混合物。

11. 权利要求 9 的药物制剂, 其中, 所述水不溶性组分选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、硝酸纤维素、聚乙酸乙烯酯和它们的混合物。

12. 权利要求 9 的药物制剂, 其中, 所述水不溶性组分与所述水溶性组分的比率是约 1:6-约 9:1。

13. 权利要求 12 的药物制剂, 其中, 所述比率是约 1:3-约 3:1。

14. 权利要求 9 的药物制剂, 其中, 所述中间包衣还包含至少一种添加剂。

15. 权利要求 14 的药物制剂, 其中, 所述至少一种添加剂选自粘合剂、填充剂、渗透剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

16. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 施加于所述内核小珠的所述中间包衣的量为所述缓释颗粒的约 0.5 重量%-约 25 重量%。

17. 权利要求 16 的药物制剂, 其中, 施加于所述内核小珠的所述中间包衣的量为所述缓释颗粒的约 0.6 重量%-约 15 重量%。

18. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 所述非 pH 依赖性聚合物选自甲基丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物、具有季铵基的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、和铵基丙烯酸酯/甲基丙

烯酸酯共聚物。

19. 权利要求 18 的药物制剂，其中，所述非 pH 依赖性聚合物的量是所述外部包衣的约 40 重量%-约 80 重量%。

20. 权利要求 19 的药物制剂，其中，所述非 pH 依赖性聚合物的量是所述外部包衣的约 50 重量%-约 70 重量%。

21. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述外部包衣还包含至少一种添加剂。

22. 权利要求 21 的药物制剂，其中，所述至少一种添加剂选自粘合剂、填充剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

23. 权利要求 1 的药物制剂，其中，施加于所述涂有中间包衣的内核小珠的所述外部包衣的量为所述缓释颗粒的约 2 重量%-约 35 重量%。

24. 权利要求 23 的药物制剂，其中，所述量是所述缓释颗粒的约 4 重量%-约 25 重量%。

25. 权利要求 1 的药物制剂，其中，所述外部包衣还包含增塑剂。

26. 权利要求 25 的药物制剂，其中，所述增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、苯甲酸苄酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯和它们的混合物。

27. 权利要求 1 的药物制剂，其还包含附加包衣。

28. 权利要求 27 的药物制剂, 其中, 所述附加包衣是介于所述内核小珠和所述中间包衣之间的包底衣。

29. 权利要求 28 的药物制剂, 其中, 所述包底衣选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。

30. 权利要求 1 的药物制剂, 其还包含一种或多种添加剂。

31. 权利要求 30 的药物制剂, 其中, 所述一种或多种添加剂选自粘合剂、填充剂、稀释剂、抗粘剂、吸收剂、着色剂、染料、人造甜味剂、颜料、分散剂、密封剂、增味剂、流动助剂、抗氧化剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、防腐剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

32. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 进食条件下的曲线下面积与禁食条件下的曲线下面积的比率是约 0.8-约 1.25。

33. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 进食条件下的峰浓度与禁食条件下的峰浓度的比率是约 0.8-约 1.25。

34. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 所述缓释颗粒包含在胶囊中。

35. 权利要求 1 的药物制剂, 其中, 所述缓释颗粒压成片剂。

36. 药物制剂, 所述药物制剂包含: 第一小珠群和第二小珠群, 其中, 所述第一和第二小珠群各包含: 包含药物活性成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣, 并且其中所述第一和第二小珠群各具有不同的药物释放曲线。

37. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同量的所述中间包衣。

38. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同量的所述外部包衣。

39. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同的中间包衣。

40. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同的外部包衣。

41. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群在所述内核中含有不同量的所述活性药物成分。

42. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述第一小珠群与所述第二小珠群的比率是约 100:1-约 1:100。

43. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述活性药物成分是普萘洛尔。

44. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述中间包衣包含选自水溶性组分、水不溶性组分、和水溶性组分与水不溶性组分的混合物的组分。

45. 权利要求 44 的药物制剂，其中，所述水溶性组分选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、盐类、丙二醇、糖、糖醇类、聚乙烯醇和它们的混合物。

46. 权利要求 44 的药物制剂，其中，所述水不溶性组分选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸钠纤维素、硝酸纤维素、聚乙酸乙烯酯和它们的

混合物。

47. 权利要求 45 的药物制剂，其中，所述水不溶性组分与所述水溶性组分的比率是约 1:6-约 9:1。

48. 权利要求 47 的药物制剂，其中，所述比率是约 1:3-约 3:1。

49. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述非 pH 依赖性聚合物选自甲基丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物、具有季铵基的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、和铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物。

50. 权利要求 36 的药物制剂，其中，所述外部包衣还包含增塑剂。

51. 权利要求 50 的药物制剂，其中，所述增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、苯甲酸苄酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯和它们的混合物。

52. 权利要求 36 的药物制剂，其还包含附加包衣。

53. 权利要求 52 的药物制剂，其中，所述附加包衣是介于所述内核小珠和所述中间包衣之间的包底衣。

54. 权利要求 53 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同量的介于所述内核小珠和所述中间包衣之间的所述包底衣。

55. 权利要求 53 的药物制剂，其中，所述第一和第二小珠群含有不同的介于所述内核小珠和所述中间包衣之间的包底衣。

56. 权利要求 53 的药物制剂, 其中, 所述包底衣选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。

57. 权利要求 34 的药物制剂, 其还包含一种或多种添加剂。

58. 权利要求 57 的药物制剂, 其中, 所述一种或多种添加剂选自粘合剂、填充剂、稀释剂、抗粘剂、吸收剂、着色剂、染料、人造甜味剂、颜料、分散剂、密封剂、增味剂、流动助剂、抗氧化剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、防腐剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

59. 权利要求 36 的药物制剂, 其中, 所述第一小珠群和所述第二小珠群包含在胶囊中。

60. 权利要求 36 的药物制剂, 其中, 所述第一小珠群和所述第二小珠群压成片剂。

61. 权利要求 36 的药物制剂, 其中, 所述活性药物成分是水溶性药物。

62. 权利要求 63 的药物制剂, 其中, 所述水溶性药物是普萘洛尔。

63. 权利要求 36 的药物制剂, 其中, 进食条件下的曲线下面积与禁食条件下的曲线下面积的比率是约 0.8-约 1.25。

64. 权利要求 36 的药物制剂, 其中, 进食条件下的峰浓度与禁食条件下的峰浓度的比率是约 0.8-约 1.25。

65. 制备药物制剂的方法, 所述方法包括以下步骤: a) 制备包含活性药物成分的内核小珠, 和 b) 通过连续地施加以下包衣由所述内核小珠制备缓释颗粒: i. 向所述内核小珠施加中间包衣使得所述中间包衣基本上围住

所述内核小珠，和 ii. 向所述涂有中间包衣的内核小珠施加包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。

66. 权利要求 65 的方法，其中，所述活性药物成分是水溶性药物。

67. 权利要求 66 的方法，其中，所述水溶性药物是普萘洛尔。

68. 权利要求 65 的方法，其中，所述中间包衣包含选自水溶性组分、水不溶性组分、和水溶性组分与水不溶性组分的混合物的组分。

69. 权利要求 68 的方法，其中，所述水不溶性组分选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、硝酸纤维素、聚乙酸乙烯酯和它们的混合物。

70. 权利要求 68 的方法，其中，所述水溶性组分选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、盐类、丙二醇、糖、糖醇类、聚乙烯醇和它们的混合物。

71. 权利要求 68 的方法，其中，所述水不溶性组分与所述水溶性组分的比率是约 1:6-约 9:1。

72. 权利要求 71 的方法，其中，所述比率是约 1:3-约 3:1。

73. 权利要求 72 的方法，其中，所述非 pH 依赖性聚合物选自甲基丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物、具有季铵基的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、和铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物。

74. 权利要求 65 的方法，其中，所述外部包衣还包含增塑剂。

75. 权利要求 74 的方法，其中，所述增塑剂选自癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、苯甲酸苄酯、甘油、丙二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、乙酰化单酸甘油酯、柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯和它们的混合物。

76. 权利要求 65 的方法，其还包含向所述内核小珠施加附加包衣的步骤。

77. 权利要求 76 的方法，其中，所述附加包衣是介于所述中间内核小珠和所述内部包衣之间的包底衣。

78. 权利要求 77 的方法，其中，所述包底衣选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。

79. 权利要求 65 的方法，其中，所述内核小珠中的所述活性药物成分的量是所述内核小珠的约 5 重量%-约 80 重量%。

80. 权利要求 79 的方法，其中，所述内核小珠中的所述活性药物成分的量是所述内核小珠的约 40 重量%-约 70 重量%。

81. 权利要求 65 的方法，其还包括使第一缓释颗粒群与第二缓释颗粒群混合的步骤，其中，所述第一和第二缓释颗粒群各具有不同的药物释放曲线。

82. 权利要求 81 的方法，其中，所述第一缓释颗粒群与所述第二缓释颗粒群的比率是约 100:1-约 1:100。

83. 权利要求 65 的方法，其中，用于制备所述中间包衣的溶剂选自异丙醇和乙醇。

84. 权利要求 65 的方法，其中，用于制备所述外部包衣的溶剂是乙醇。

85. 权利要求 1 或 36 的药物制剂，其提供在水性介质中的溶出曲线，使得约 0.25%-约 14%的所述活性药物成分在约 1.5 小时后被释放；约 5%-约 35%的所述活性药物成分在约 4 小时后被释放；约 20%-约 65%的所述活性药物成分在约 8 小时后被释放；约 50%-约 85%的所述活性药物成分在约 14 小时后被释放；并且约 75%-约 100%的所述活性药物成分在约 24 小时后被释放。

缓释剂型

交叉引用

本申请要求 2007 年 2 月 1 日提交的题为“缓释剂型”的申请 11/701178 的利益，该申请的公开通过引用结合于此。

发明背景

许多缓释制剂，特别是片剂和胶囊形式的那些制剂具有调节从中释放活性成分的包衣。各种包衣技术已经被用于控制药物制剂中活性成分释放的速度或部位。

授予 Hsiao 的美国专利 4587118 公开了控制释放的包含包衣小丸的茶碱口服制剂；各小丸被设计成以近乎恒定的速度释放茶碱。所述小丸包含含药核芯，然后将所述核芯用约 70-90 重量%的乙基纤维素和约 10-30 重量%的羟丙基纤维素的混合物包衣。控释的特征依赖乙基纤维素与羟丙基纤维素的比率和包衣的厚度。

授予 Jonsson 等人的美国专利 4957745 描述了制备美托洛尔的盐的控释制剂的技术，该制剂包含多个通过将药物分层堆积到惰性二氧化硅小珠上制备的美托洛尔核芯，其中所述核芯用主要是由乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素的混合物制成的美托洛尔可渗透膜进行包衣，乙基纤维素与羟丙基甲基纤维素的比例依赖于所需的控释特性。

授予 Paradissis 等人的美国专利 5133947 公开了这样的控释制剂，该控释制剂包含约 0-50%速释颗粒和最多 100%缓释颗粒的混合物，所述速释颗粒含有药物、惰性基质、用滑石包衣的粘合剂，所述缓释颗粒包含用含有增塑剂和成膜剂的溶出度调节体系包衣的速释颗粒。任选地，包衣中包含药物。其中使用的成膜剂包括乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和它们的混合物。

授予 Chen 的美国专利 5472708 公开了制备快速崩解的片剂的技术，该片剂包含多个包埋在该片剂中的小丸，所述小丸含有含药核芯和溶胀剂，

所述核芯和溶胀剂具有由水不溶性乙基纤维素和水溶性薄膜形成聚合物和渗透性减小剂的混合物制成的控制溶出速度的聚合物膜。所述水溶性聚合物选自邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。所述溶胀剂具有增加暴露于所施用的水性环境的体积的性质，因此造成小珠破裂，然后药物快速释放。

美国公布 2004/0126427 A1 公开了单位剂型，其用于通过包含两群含普萘洛尔的颗粒的体系以缓释方式递送药物。通过结合速释小珠和缓释小珠来设计此类药物递送系统。缓释小珠通过用水不溶性聚合物（诸如乙基纤维素）或比率为约 65:35-95:5 的水不溶性聚合物和水溶性聚合物（诸如羟丙基纤维素）的混合物将速释小珠进行膜包衣来获得。

发明概述

根据本发明，已经发现这样的药物制剂，所述药物制剂包含缓释颗粒，各个颗粒具有包含活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。根据本发明的一个实施方案，所述活性药物成分是水溶性药物。根据本发明的另一个实施方案，所述水溶性药物是普萘洛尔或其药学上可接受的盐。根据本发明的另一个实施方案，所述内核小珠还包含至少一种添加剂。根据本发明的另一个实施方案，所述内核小珠还包含微晶纤维素和羟丙基纤维素。根据本发明的另一个实施方案，所述内核小珠中的所述活性药物成分(“API”)的量是所述内核小珠的约 5 重量%-约 80 重量%。根据本发明的另一个实施方案，所述内核小珠中的所述活性药物成分的量是所述内核小珠的约 40 重量%-约 70 重量%。

根据本发明的另一个实施方案，所述中间包衣包含选自水溶性组分、水不溶性组分、和水溶性组分与水不溶性组分的混合物的组分。根据本发明的另一个实施方案，所述水溶性组分选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、盐类、丙二醇、糖、糖醇类、聚乙烯醇和它们的混合物。根据本发明的另一个实施方案，所述水不溶性组分选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸钠纤维素、硝酸纤维素、聚乙酸乙烯酯或它们的混合物。根据本发明的另一个实施方

案,所述水不溶性组分与所述水溶性组分的比率是约 1:6-约 9:1。根据本发明的另一个实施方案,所述中间包衣还包含至少一种添加剂。根据本发明的另一个实施方案,施加于所述内核小珠的所述中间包衣的量是所述缓释颗粒的约 0.5 重量%-约 25 重量%。根据本发明的另一个实施方案,施加于所述内核小珠的所述中间包衣的量是所述缓释颗粒的约 1.0 重量%-约 4 重量%。

根据本发明的另一个实施方案,所述非 pH 依赖性聚合物选自甲基丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物、具有季铵基的丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、和铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯(ammonio acrylate/methacrylate)共聚物。根据本发明的另一个实施方案,所述非 pH 依赖性聚合物的量是所述外部包衣的约 40 重量%-约 80 重量%。根据本发明的另一个实施方案,所述非 pH 依赖性聚合物的量是所述外部包衣的约 50 重量%-约 70 重量%。根据另一个实施方案,围住涂有中间包衣的小珠群的外部包衣的量是所述小珠或缓释颗粒的约 2 重量%-约 35 重量%。根据本发明的另一个实施方案,所述外部包衣还包含至少一种添加剂。根据本发明的另一个实施方案,所述外部包衣还包含增塑剂。

根据本发明的另一个实施方案,所述药物制剂还包含附加包衣。根据本发明的另一个实施方案,所述附加包衣是介于所述内核小珠和所述中间包衣之间的包底衣(sub-coating)。根据本发明的另一个实施方案,所述包底衣选自羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。

根据本发明的另一个实施方案,所述缓释颗粒包含在胶囊中。根据本发明的另一个实施方案,所述缓释颗粒被压成片剂。

根据本发明的另一个实施方案,禁食条件下的曲线下面积与进食条件下的曲线下面积的比率是约 0.8-约 1.25。根据本发明的另一个实施方案,禁食条件下的峰浓度与进食条件下的峰浓度的比率是约 0.8-约 1.25。

根据本发明的另一个实施方案,所述药物制剂提供在水性介质中的溶出曲线,使得约 0.25%-约 14%的所述活性药物成分在约 1.5 小时后被释放;约 5%-约 35%的所述活性药物成分在约 4 小时后被释放;约 20%-约 65%的所述活性药物成分在约 8 小时后被释放;约 50%-约 85%的所述活性药物成分在约 14 小时后被释放;并且约 75%-约 100%的所述活性药物成分

在约 24 小时后被释放。

根据本发明,已经发现这样的药物制剂,所述药物制剂包含第一小珠群和第二小珠群,其中所述第一和第二小珠群各含有包含活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣,并且其中所述第一和第二小珠群各具有不同的药物释放曲线。通过选择性地改变用于所述不同的小珠群上的所述中间包衣的量和/或类型,和/或用于所述不同的小珠群上的所述外部包衣的量和/或类型,和/或用于所述不同的小珠群的内核中的所述活性药物成分的量,来形成这些不同的药物释放曲线。通过这种方式,能够产生无限多种不同的药物释放曲线。

根据本发明的一个实施方案,所述第一小珠群与所述第二小珠群的比率是约 100:1-约 1:100。

根据本发明的另一个实施方案,所述中间包衣包含选自水溶性组分、水不溶性组分、和水溶性组分与水不溶性组分的混合物的聚合物。当所述中间包衣由水溶性组分与水不溶性组分的混合物组成时,水不溶性组分与水溶性组分的比率是约 1:6-约 9:1。

根据本发明的另一个实施方案,所述非 pH 依赖性聚合物选自甲基丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯系聚合物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物。

根据本发明的另一个实施方案,所述外部包衣还包含增塑剂。

根据另一个实施方案,施加除了所述中间包衣和外部包衣之外的附加包衣。在一些实施方案中,在所述内核小珠和所述中间包衣之间施加包底衣。

根据另一个实施方案,所述缓释组合物还包含药学上可接受的添加剂。

根据本发明,已经发现用于制备药物制剂的方法,所述方法包含以下步骤:制备包含活性药物成分的内核小珠,通过连续地施加以下包衣来制备缓释颗粒:向所述内核小珠施加中间包衣使得所述中间包衣基本上围住所述内核小珠,和向所述涂有中间包衣的内核小珠施加包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。

根据本发明,也已经发现用于制备包含第一小珠群和第二小珠群的药

物制剂的方法，其中所述方法包括以下步骤：制备包含水溶性药物的内核小珠，通过连续地施加以下包衣来制备所述第一和第二小珠群：向所述内核小珠施加中间包衣使得所述中间包衣基本上围住所述内核小珠，和向所述涂有中间包衣的内核小珠施加包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。该剂量组合物(dosage composition)用比率为约 100:1-约 1:100 的所述第一和第二小珠群的小珠填充。

申请人发现，与在禁食条件下相比，本发明的用于所述内核小珠上的独特的多层包衣在进食条件下消除了剂量倾卸(dose dumping)。申请人还发现，本发明的药物制剂消除了食物影响，即无论是否存在食物，所述活性药物成分的吸收都以可再现的方式进行。

申请人还发现，含有单种或两种小珠群的药物剂型提供类似于或优于其它的含有同样活性成分的缓释剂型的药代动力学参数。

发明详述

本发明的一个实施方案是这样的药物制剂，所述药物制剂包含缓释颗粒或小珠，所述颗粒或小珠各自具有包含活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。

虽然术语“小珠”或“缓释颗粒”（在本文中可互换使用）用于描述本发明的微粒剂型，但是其它的各种尺寸和形状的微粒形式，包括小丸、扁球体(spheroids)、球体(spheres)、小片和颗粒也可以作为本发明的一部分来使用。

本发明的小珠或缓释颗粒各自由其上连续地施加了至少两层连续的包衣的内核小珠组成。可以通过改变各所述内核小珠中的组分和/或所述组分的量来获得各自具有不同的药物释放曲线的不同的内核小珠。

所述内核小珠本身包含活性药物成分(“API”)或药物（在本文中可互换使用）。所述活性药物成分可以选自抗酸药、抗炎物质、冠状动脉扩张药、脑血管扩张药(cerebral dilators)、周围血管扩张药、抗感染药、拟精神药物、抗狂躁症药物(anti-manics)、兴奋剂、抗组胺药、解充血药、胃肠镇静药、抗心绞痛药、血管扩张剂、抗心律失常药、抗高血压药、血管收

缩药、偏头痛治疗药、抗凝血药和抗血栓药、镇痛药、解热药、安眠药、镇静药、止吐药、止恶心药、抗惊厥药、神经肌肉药、促血糖增高药和降血糖药、甲状腺和抗甲状腺制剂、利尿药、镇痉药、子宫松弛药、抗肥胖药、合成代谢药物、红血球生成药、抗哮喘药、支气管扩张药、祛痰药、镇咳药、粘液溶解药、抗尿酸血症(anti-uricemic)药物等。

在一些实施方案中，所述活性药物成分是水溶性的，具有大于 1 份溶质/30 份溶剂的溶解度。水溶性的 API 包括：用无机酸和有机酸形成的盐，它们由于非共价地连接的质子而带正电荷；永久带正（或负）电荷的分子，和带负电荷的分子，它们是弱酸和强酸的盐。在其它实施方案中，所述 API 是易溶解的，具有约 1 份溶质/约 10 份溶剂的溶解度。在其它实施方案中，所述 API 是可溶解的，具有约 1 份溶质/约 1 份溶剂或更小的溶解度。

具体的 API 可以选自普萘洛尔、酒石酸美托洛尔、琥珀酸美托洛尔、加兰他敏、安非他酮、地尔硫卓、奥昔布宁、氢氯噻嗪、二甲双胍、多巴胺、环丙沙星、万古霉素、去甲万古霉素、柔红霉素、长春花生物碱类（例如长春瑞滨）、西替利嗪(cetirizine)、文拉法辛、阿片类镇痛药（例如吗啡）、曲马多、地尔硫卓、噻吗洛尔、曲司氯铵(trospium)、普拉克索、哌醋甲酯、西咪替丁、苯丙胺、甲基苯丙胺、头孢氨苄、和它们药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

在本发明的一些实施方案中，所述内核小珠包含一种活性药物成分。在本发明的其它实施方案中，所述内核小珠包含两种或多种 API 的混合物。在优选的实施方案中，所述内核小珠包含选自水溶性药物的 API。在最优选的实施方案中，所述内核小珠包含普萘洛尔或者其药学上可接受的盐或水合物。

包含在所述内核小珠内的活性药物成分的量可根据包含在其中的 API 而变化。存在于所述内核小珠中的 API 的量为所述内核小珠的约 5 重量%-约 80 重量%，优选所述内核小珠的约 40 重量%-约 70 重量%，最优选所述内核小珠的约 55 重量%-约 65 重量%。

在一些实施方案中，所述内核小珠可以含有一种或多种选自以下的添加剂：粘合剂、填充剂、渗透剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂(encapsulants)、流动助剂、硬化剂、渗透促进

剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。任何所用的添加剂必需是药学上可接受的并且与所述 API 和/或其他添加剂相容。而且，添加剂的任何组合都可以用于本发明的内核小珠。所述内核小珠中的添加剂的量可以是所述内核小珠的约 1 重量%-约 60 重量%。

在本发明的一些实施方案中，所述内核小珠包含 API 和至少一种添加剂。在其它实施方案中，所述内核小珠包含 API、粘合剂和/或填充剂，以便促进所述 API 在所述小珠内的粘合。

如本文中使用的，术语“粘合剂”指药学上可接受的无活性成分，它结合在一起或给予制剂强度。用作所述内核小珠的一部分的粘合剂可以是适用于药物领域的任何类型的粘合剂，包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、糖类（例如葡萄糖）、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、预胶化淀粉、海藻酸钠、玉米醇溶蛋白等或它们的混合物。

用作所述内核小珠的一部分的填充剂可以是适用于药物领域的任何类型，包括但不限于羧甲基纤维素钠、蔗糖、甘露醇、右旋糖、乳糖、微晶纤维素、果糖、木糖醇、山梨醇、淀粉等或它们的混合物。

在一些优选的实施方案中，所述内核小珠包含 API、微晶纤维素（可以商标名 Avicel[®] PH 101 得到）和羟丙基纤维素（可以商标名 Klucel[®] EF 得到）。在其他优选的实施方案中，所述内核小珠包含水溶性药物、微晶纤维素（可以商标名 Avicel[®] PH 101 得到）和羟丙基纤维素（可以商标名 Klucel[®] EF 得到）。在其他优选的实施方案中，所述内核小珠包含普萘洛尔或其药学上可接受的盐、微晶纤维素（可以商标名 Avicel[®] PH 101 得到）和羟丙基纤维素（可以商标名 Klucel[®] EF 得到）。

所述内核小珠用基本上围住所述内核小珠的中间包衣包被。如本文中使用的，“基本上围住”指任何所用的包衣覆盖了所述内核小珠或被包衣的内核小珠的约 40%-约 100%。所述中间包衣包含选自水不溶性组分、水溶性成孔剂或孔道形成剂(channeling agent)（在下文中被称为“水溶性组分”）、和水不溶性组分与水溶性成孔剂或孔道形成剂的混合物。

本领域众所周知的水不溶性组分可以用于本发明中。所述水不溶性组分是药学上可接受的无毒性聚合物，它基本上不溶于水性介质。此类水不

溶聚合物选自乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素、乙酸钠纤维素、硝酸纤维素、聚乙酸乙烯酯或它们的混合物。

本领域众所周知的水溶性成孔剂或孔道形成剂可以用于本发明中。所述水溶性组分是药学上可接受的无毒成分，它可溶于水。此类水溶性成孔剂或孔道形成剂选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、盐类、丙二醇、糖、糖醇类、聚乙烯醇或它们的混合物。

在优选的实施方案中，所述中间包衣包含水不溶性组分和水溶性组分的混合物。可以选择水溶性组分和水不溶性组分的任何组合，条件是所述混合物满足本发明的标准。关键是，所述水溶性组分相当地溶于该中间包衣混合物。当包含该混合物的所述中间包衣接触水性环境时，所述水溶性组分至少部分溶解，使得在所述中间包衣中形成孔。所述活性药物成分正是通过这些孔被释放。因此，当胃肠道的水性介质与所述内核小珠接触时，所述水溶性药物开始溶解并且通过所述包衣的孔被释放，实现控制的药物释放。

在优选的实施方案中，所述水不溶性组分是乙基纤维素（可以商标名为 Ethocel[®] Standard 45 Premium 得到），并且所述水溶性成孔剂或孔道形成剂是羟丙基甲基纤维素（可以商标名 Pharmacoat[®] 606 得到）。

存在于所述中间包衣中的所述水不溶性组分的重量与所述水溶性组分的重量的比率为约 1:6-约 9:1、优选约 1:3-约 3:1、最优选约 1:2-约 2:1。当水不溶性组分与所述水溶性组分的比率变化时，可实现不同的药物释放曲线。

在一些实施方案中，所述中间包衣可以含有一种或多种添加剂，包括粘合剂、填充剂、渗透剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。

通过改变用于所述中间包衣的组分和/或添加剂的类型和/或量，可以获得不同的被包衣的内核小珠，各内核小珠具有不同的药物释放曲线。

施加于所述内核小珠的中间包衣的量为所述小珠或缓释颗粒的约 0.5 重量%-约 25 重量%，优选所述小珠或缓释颗粒的约 0.6 重量%-约 15 重量

%，最优选所述小珠或缓释颗粒的约 1.0 重量%-约 4 重量%。通过改变施加于内核小珠的中间包衣的量，可以获得具有不同释放曲线的不同小珠。

基本上围住所述中间包衣的外部包衣施加于涂有中间包衣的内核小珠。所述外部包衣包含非 pH 依赖性聚合物。如本文中使用的，术语“非 pH 依赖性”指所述聚合物的透水性及其由此释放药物成分的能力不是 pH 的函数和/或仅仅非常轻微地依赖于 pH。因此，本发明的外部包衣能以控制的速度释放水溶性药物，所述控制的速度不依赖生理因素，诸如胃肠道的 pH，所述 pH 可随个体变化并且对于具体的病人也可随时间变化，而且可根据剂型的给药（伴随或不伴随食物）而变化。

本领域众所周知的非 pH 依赖性聚合物可以用作本发明的一部分。在一些实施方案中，所述非 pH 依赖性聚合物可以选自甲基丙烯酸酯系聚合物。在其它实施方案中，所述非 pH 依赖性聚合物可以选自丙烯酸酯系聚合物。在其它实施方案中，所述非 pH 依赖性聚合物可以选自共聚物，诸如丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯、铵基丙烯酸酯、铵基甲基丙烯酸酯、或铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物。任意上述类型的聚合物或共聚物的混合物可以用于形成用于本发明的外部包衣中的非 pH 依赖性聚合物。

在一个优选的实施方案中，非 pH 依赖性包衣是铵基丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物，其选自 Eudragit[®] RSPO、Eudragit[®] RLPO、Eudragit[®] RL30D、Eudragit[®] RL100、Eudragit[®] RS30D、Eudragit[®] RS100 或 Eudragit[®] RD100，所有这些都来自 Rohm GmbH。

小珠的外部包衣中的非 pH 依赖性聚合物的量是所述外部包衣的约 40 重量%-约 80 重量%、优选所述外部包衣的约 50 重量%-约 70 重量%。

所述外部包衣还可以含有一种或多种添加剂，包括粘合剂、填充剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、崩解剂、分散剂、密封剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、抗粘剂、助流剂、润滑剂和湿润剂。

在一些实施方案中，所述外部包衣含有抗粘剂。如本文中使用的，术语“抗粘剂”指减小制剂的粘着性或粘稠度的化合物。抗粘剂的代表性例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、Syloid、胶体二氧化硅或滑石。

存在于所述外部包衣中的抗粘剂的量是所述外部包衣的约 5 重量%-约 50 重量%、优选是所述外部包衣的约 20 重量%-约 35 重量%。

在其它实施方案中，所述外部包衣还含有增塑剂。如本文中使用的，术语“增塑剂”指能够减小聚合物的玻璃转化温度和熔解粘度的任何化合物。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、乙酰柠檬酸三正丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、乙酰化单酸甘油酯和它们的混合物。应该理解，所用的增塑剂可以取决于外部包衣组合物中所用的非 pH 依赖性聚合物的类型和期望的药物释放曲线。用于所述外部包衣中的增塑剂的量是所述外部包衣的约 4 重量%-约 40 重量%、优选是所述外部包衣的约 8 重量%-约 20 重量%。

施加于涂有中间包衣的内核小珠的外部包衣的量为整个小珠的约 2 重量%-约 35 重量%，优选整个小珠的约 4 重量%-约 25 重量%，最优选整个小珠的约 5 重量%-约 20 重量%。通过改变施加于涂有中间包衣的内核小珠的外部包衣的量，可以获得具有不同释放曲线的不同小珠。

本发明的小珠或缓释颗粒还可以含有除了所述中间包衣和所述外部包衣之外的附加包衣。所述附加包衣可以许多不同的方式安置，包括直接置于所述内核小珠上并且位于所述中间包衣的下方、作为层置于所述中间包衣和所述外部包衣之间、或位于所述外部包衣表面。

通常，期望在施加任何包衣之前先为所述内核小珠的表面涂底层。因此，所述小珠或缓释颗粒还可以包含包底衣，所述包底衣基本上围住所述内核小珠并且在施加所述中间包衣之前施加，使得所述中间包衣施加在所述包底衣之上。所述包底衣可以是选自以下的底层(primer)：羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇(“PVA”)、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物(诸如可从 Rohm GmBh 购买的 Eudragit[®] E)、或可从 Colorcon 购买的 Opadry[®] Clear。在优选的实施方案中，所述包底衣包含 Opadry[®] Clear。

施加于所述内核小珠的包底衣的量是整个小珠的约 1 重量%-约 10 重量%、优选整个小珠的约 2 重量%-约 6 重量%。

本发明的包衣的小珠或缓释颗粒的粒度是约 200 μm -约 1700 μm ，优选约 600 μm -约 1400 μm 。

在一些实施方案中，所述药物组合物作为多颗粒剂型，即含有单一类

型的小珠或缓释颗粒群的剂型（即所述制剂中所有小珠或缓释颗粒具有相同的组成成分和相同量的组分和/或包衣）给药。当然，通过在制剂中混合更多或更少的所述小珠或缓释颗粒，可以获得强度不同的不同药物制剂。所述小珠或缓释颗粒本身可以包封在明胶或纤维素基植物性胶囊中或者压成片剂。

在其它实施方案中，所述药物制剂包含含有多于一种小珠群的多颗粒剂型。例如，此类剂型可以包含第一小珠群和第二小珠群，其中所述第一和第二小珠群各包含含有活性药物成分的内核小珠、基本上围住所述内核小珠的中间包衣和基本上围住所述中间包衣的包含非 pH 依赖性的聚合物的外部包衣，其中所述第一和第二小珠群各具有不同的药物释放曲线。当然，此类多颗粒剂型不限于仅包含两种小珠群的制剂。

如果使用二珠群制剂，那么所述第一和第二小珠群的小珠含有之前所述的组分和包衣。所述第一和第二小珠群的小珠的差异在于：a) 施加的中间包衣的量和/或类型，b) 施加的外部包衣的量和/或类型，c) 存在或不存在附加包衣或层，和/或 d) 所述内核小珠中包含的一种或多种 API 和/或添加剂的量。不要求任何所述包衣都是相同的或者在所述第一和第二小珠群中使用相同的内核小珠。

通过在任何单一药物剂型中混合不同的小珠群，可以获得不同的药物释放曲线。因为各小珠群具有不同的药物释放曲线，所以通过改变所述剂型中各小珠群的量（或者甚至是存在的不同小珠群的量），可以获得强度不同的不同制剂。作为包含两种小珠群的剂型的例子，如果确定 2:1 的第一小珠群与第二小珠群的比率提供有效的药物释放曲线（对于具体的活性药物成分），那么，通过向所述剂型中加入小珠就可以简单地实现不同的剂量强度，条件是第一小珠群小珠与第二小珠群小珠的比率保持相同。

在含有两种小珠群的药物剂型中，通常该剂型含有比率为约 100:1-约 1:100 的第一小珠群小珠和第二小珠群小珠。所述第一和第二小珠群可以包封在明胶或纤维素基植物性胶囊中或者压成片剂。

无论在所述药物剂型中使用的是单种小珠群或多种小珠群，含有所述小珠的胶囊和/或片剂可以各自含有一种或多种添加剂以便进一步促进药物释放、辅助压片或包封过程、或增加药物组合物的体积。代表性的添加

剂包括粘合剂、填充剂、稀释剂、吸收剂、着色剂、染料、颜料、干燥剂、崩解剂、分散剂、密封剂、增味剂、流动助剂、硬化剂、渗透促进剂、缓和剂、稳定剂、崩解剂、压片剂、助流剂、润滑剂、增塑剂和湿润剂。确定应包含多少添加剂和通过添加这些添加剂希望达到的目的，属于本领域的普通技术人员能力范围之内。还可以包含其他药学上可接受选自着色剂、防腐剂、人造甜味剂、食用香料、抗氧化剂等的成分。

已进行了研究，以确定食物对本发明药物制剂的剂量的影响。测定进食和禁食条件下的曲线下面积(“AUCL”)。AUCL 指从时间零至最终可计量浓度的总 API 血浆浓度-时间曲线下方的面积。本发明的药物制剂禁食条件下的曲线下面积与进食条件下的曲线下面积的比率是约 0.8-约 1.25。还测量进食和禁食条件下的峰浓度(CPEAK)。CPEAK 指直接得自未差值数据的最大药物浓度。本发明的药物制剂禁食条件下的峰浓度与进食条件下的峰浓度的比率是约 0.8-约 1.25。

还公开了制备本发明的小珠或缓释颗粒和药物制剂的方法。首先，必需制备所述内核小珠。通常，可以通过本领域已知的制备包含活性药物成分的小珠、小丸、球体、颗粒、小片或颗粒的任何方法来制备所述内核小珠。在一些实施方案中，可以通过用含药物成膜配方将惰性颗粒或晶体包衣来制备所述内核小珠。然而，在优选的实施方案中，通过湿法制粒法，随后挤出和滚圆，来制备所述内核小珠。无论制备所述内核小珠的方法是什么，所述小珠都用于进一步的加工步骤中。

通过相继施加以下包衣来制备单个小珠或缓释颗粒：i) 向所述内核小珠施加中间包衣使得所述中间包衣基本上围住所述内核小珠，和 ii) 向所述涂有中间包衣的内核小珠施加包含非 pH 依赖性聚合物的外部包衣。当所述药物剂型包含两种小珠群时，第一和第二小珠群各自可以通过相同的或不同的制备方法来制备。

通过本领域已知的方法将所述中间和外部包衣层施加到所述内核小珠上。在一些实施方案中，可以在流化床或锅(pan)中将包衣组合物施加到所述内核小珠上。在其它实施方案中，可以通过将所述包衣组合物喷涂或涂抹到所述内核小珠上来施加所述包衣组合物。在其它实施方案中，通过使所述小珠于空气流中流态化，将所述包衣组合物施加到流化床底部喷雾

包衣机 (coater) 或顶部喷雾包衣机中, 将包衣的水分散系喷涂在其上。可以采用各种常规的包衣装置以便促进这些方法, 包括离心流化床包衣装置、锅包衣装置、或流化床包衣装置。在本文所述的方法中, 应该理解, 制备中所用的任何溶剂通过本领域的普通技术人员已知的技术, 例如通过干燥或固化来除去。在优选的实施方案中, 包衣层通过 Wurster 底部喷雾包衣机施加到所述内核小珠上。施加所述中间包衣的方法可以与施加所述外部包衣的方法相同或不同。已经用于包衣和/或制备小珠或缓释颗粒的装置描述于美国专利 4895733 和美国专利 5132142 中, 各专利文献通过引用结合于此。

本发明的小珠或缓释颗粒, 包括所述内核小珠, 可以如下制备: 使粉末颗粒接触, 使它们相互粘附, 通过辊压 (rolling) 运动压紧所述粘附的颗粒, 其中通过所述辊压运动中的能量吸收来控制致密化的程度。实施该过程的设备和方法描述于美国专利 6354728 和美国专利申请 2004/0185111 A1 中, 这两篇文献通过引用结合于此。

在一些实施方案中, 异丙醇在制备所述中间包衣中用作溶剂, 乙醇在制备所述外部包衣中用作溶剂。在其它实施方案中, 乙醇在制备所述中间包衣和外部包衣中都用作溶剂。与使用其他溶剂体系诸如二氯甲烷/甲醇相反, 使用异丙醇和乙醇提供环境友好的开发包衣体系的方法。

所述方法还可以包括向所述内核小珠施加除了所述中间包衣和外部包衣以外的附加包衣的步骤。该包衣可以在任何随后的加工步骤之前直接施加于所述内核小珠上、施加于所述中间包衣和外部包衣之间、或在所述外部包衣之后施加。在优选的实施方案中, 本文所述的包底衣在施加所述中间包衣之前施加于所述内核小珠。所述附加包衣可以通过本领域已知的任何方法如本文所述地施加。

各成品小珠与滑石或其他添加剂混合并且包封在明胶或纤维素基植物性胶囊中或者压成片剂, 以便形成药物剂型。在包含两种小珠群的实施方案中, 合适量的各小珠群被合并, 并且与滑石或其他添加剂混合。

以下的实施例进一步举例说明本发明及其独特的特征。这些实施例无意以任何方式限制本发明。

实施例 1

内核小珠的组成

组分	mg/g	%
盐酸普萘洛尔	600.00	60
微晶纤维素(Avicel® PH 101)	380.00	38
羟丙基纤维素(Klucel® EF)	20.00	2
总计(mg)	1000.0	

实施例 1 是包含本发明的内核小珠的组分的例子。在该具体的例子中，活性药物成分盐酸普萘洛尔与两种添加剂混合。具体地，将羟丙基纤维素(Klucel® RF)加入纯水中以制备粒化溶液。将微晶纤维素(Avicel® PH 101)和该活性药物成分(API)盐酸普萘洛尔混合并且用上述的溶液制粒。然后，使用 Twin Dome Granulator 挤出该制粒材料。使用球形造粒机使挤出物成球形(spheronized)，并且排出成球形的小珠。排出的小珠在流化床中干燥、筛选、使用“V”型混合器混合。所得产品是包含约 60% API 的内核小珠。当然，通过改变其中 API 或添加剂的量可以简单地制备不同强度的内核小珠。

实施例 2

小珠或缓释颗粒 (487.2 mg/g)的组成。

盐酸普萘洛尔缓释小珠	487.2 mg/g	
组分	mg/g	%
部分-I		
盐酸普萘洛尔内核小珠	811.919	
部分-II，包底衣		
Clear Opadry® (YS-2-19017)	40.5959	4.1
纯水，USP	(500.683)	
部分-III，中间包衣		
乙基纤维素 (Ethocel® Standard 45 Premium)	11.0827	1.1
羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat® 606)	5.9676	0.6
异丙醇	(323.956)	
部分-IV，外部包衣		

Eudragit® RSPO	83.1522	8.3
滑石，微粉化(Alphafil® 500)	32.6087	3.3
癸二酸二丁酯	14.6739	1.5
醇 190 标准酒精度（乙醇）	(739.131)	
总计-部分-I+II+III+IV+V（固体）	1000.0	
部分-V		
滑石，微粉化	0.9735	0.1
进食和禁食的 AUCL 和 CPEAK		
进食 AUCL	2908 ng*hr/mL	
进食 CPEAK	145.6 ng/mL	
禁食 AUCL	2817 ng*hr/mL	
禁食 CPEAK	145.7 ng/mL	
进食/禁食比率		
AUCL 进食/禁食	1.03	
CPEAK 进食/禁食	1.00	

这是包含盐酸普萘洛尔内核小珠的缓释颗粒或小珠群的例子。该具体的例子含有三层包衣——包底衣、中间包衣和外部包衣，各包衣相继施加于内核小珠上（例如实施例 1 的内核小珠）。

该包底衣通过混合 Clear Opadry®和纯水以获得包底衣溶液并且使用 Wurster 柱在流化床装置中将该包底衣溶液喷涂到内核小珠上来制备。然后筛选涂有包底衣的小珠。

中间包衣包含水溶性组分和水不溶性组分的混合物。在该具体的例子中，该水不溶性组分是乙基纤维素，该水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素。该中间包衣占小珠总重的约 1.7%。通过混合异丙醇、乙基纤维素(Ethocel®)和 Hypomellose 来制备该中间包衣。使用 Wurster 柱在流化床装置中将所得分散液喷涂在涂有包底衣的小珠上。使该涂有包底衣的小珠在流化床中干燥并冷却，筛选。

该外部包衣包含非 pH 依赖性包衣料、粘合剂和增塑剂。在该具体的例

子中，非 pH 依赖性聚合物是 Eudragit RSPO，抗粘剂是滑石，增塑剂是癸二酸二丁酯。该外部包衣占小珠总重的约 13.1%。通过使非 pH 依赖性聚合物(Eudragit RSPO[®])与乙醇和增塑剂（癸二酸二丁酯）混合来制备该外部包衣。筛选抗粘剂（滑石）并将其混入溶液以制备外部包衣分散液。使用 Wurster 柱在流化床装置中将最终的外部包衣喷涂到涂有中间包衣的小珠上。该外部包衣占小珠总重的约 13.1%。使小珠在流化床中干燥并冷却，筛选，并混合。该具体小珠群小珠含有 487.2 mg/g 盐酸普萘洛尔。

如表明的，在水性溶液或有机溶剂中制备各包衣组合物。在制备过程中，使用纯水、异丙醇和乙醇作为溶剂，并且在加工过程使它们蒸发。

提供该实施例进食和禁食条件下的曲线下面积和峰浓度数据。对于禁食研究，24 名人类受试者在服药前禁食至少 10 小时，然后接受 160 mg 剂量。然后，各受试者在服药后再禁食 4 小时。对于进食研究，24 名人类受试者在食用高脂肪早餐（两个黄油煎鸡蛋、2 根熏肉、2 片带黄油的烤面包、4 盎司煎土豆饼和 8 盎司全脂奶）后 30 分钟时接受 160 mg 剂量。

实施例 3

小珠或缓释颗粒 (484.8mg/g)的组成。

盐酸普萘洛尔缓释小珠	484.8 mg/g	
组分	mg/g	%
部分-I		
盐酸普萘洛尔内核小珠	807.9584	
部分-II，包底衣		
Clear Opadry [®] (YS-2-19017)	40.3979	4.0
纯水，USP	(498.2410)	
部分-III，中间包衣		
乙基纤维素（Ethocel [®] Standard 45 Premium）	13.7858	1.4
羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat [®] 606)	7.4231	0.7
异丙醇	(402.9690)	
部分-IV，外部包衣		

Eudragit® RSPO	83.1522	8.3
滑石, 微粉化(Alphafil® 500)	32.6087	3.3
癸二酸二丁酯	14.6739	1.5
醇 190 标准酒精度 (乙醇)	(739.1310)	
总计-部分-I+II+III+IV (固体)	1000.0	
进食和禁食的 AUCL 和 CPEAK		
进食 AUCL	2439 ng*hr/mL	
进食 CPEAK	127.6 ng/mL	
禁食 AUCL	2354.3 ng*hr/mL	
禁食 CPEAK	118.7 ng/mL	
进食/禁食比率		
AUCL 进食/禁食	1.04	
CPEAK 进食/禁食	1.07	

这是包含盐酸普萘洛尔内核小珠的小珠或缓释颗粒群的例子。该具体例子含有三层包衣——包底衣、中间包衣和外部包衣。

该中间包衣包含水溶性组分和水不溶性组分的混合物。具体地, 水不溶性组分是乙基纤维素, 水溶性组分是羟丙基甲基纤维素。该中间包衣占小珠总重的约 2.1%。

该外部包衣包含非 pH 依赖性包衣料、抗粘剂和增塑剂。该外部包衣占小珠总重的约 13.1%。具体地, 非 pH 依赖性聚合物是 Eudragit RSPO, 抗粘剂是滑石, 增塑剂是癸二酸二丁酯。该具体的第二小珠群小珠包含 484.8mg/g 盐酸普萘洛尔, 根据实施例 2 中所述的方法制备。如表明的, 在水性溶液或有机溶剂中制备各包衣组合物。

提供该实施例进食和禁食条件下的曲线下面积和峰浓度数据。对于禁食研究, 23 名人类受试者在服药前禁食至少 10 小时, 然后接受 160 mg 剂量。然后, 各受试者在服药后再禁食 4 小时。对于进食研究, 23 名人类受试者在食用高脂肪早餐(两个黄油煎鸡蛋、2 根熏肉、2 片带黄油的烤面包、4 盎司煎土豆饼和 8 盎司全脂奶)后 30 分钟时接受 160 mg 剂量。

实施例 4

小珠或缓释颗粒(517.82 mg/g)的组成。

盐酸普萘洛尔缓释小珠	517.82 mg/g	
组分	mg/g	%
部分-I		
盐酸普萘洛尔内核小珠	863.03303	
部分-II, 包底衣		
Clear Opadry® (YS-2-19017)	43.1517	4.3
纯水, USP	(532.204)	
部分-III, 中间包衣		
乙基纤维素 (Ethocel® Standard 45 Premium)	14.7255	1.5
羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat® 606)	7.92912	0.8
异丙醇	(402.9690)	
部分-IV, 外部包衣		
Eudragit® RSPO	44.4101	4.4
滑石, 微粉化(Alphafil® 500)	17.4157	1.7
癸二酸二丁酯	14.6739	1.5
醇 190 标准酒精度 (乙醇)	(394.756)	
部分-V		
滑石, 微粉化	1.49775	0.1
总计-部分-I+II+III+IV+V (固体)	1000.0	
进食和禁食的 AUCL 和 CPEAK		
进食 AUCL	3988.3 ng*hr/mL	
进食 CPEAK	175.7 ng/mL	
禁食 AUCL	4041.3 ng*hr/mL	
禁食 CPEAK	198.3 ng/mL	
进食/禁食比率		
AUCL 进食/禁食	0.99	

CPEAK 进食/禁食

0.89

这是包含盐酸普萘洛尔内核小珠的小珠或缓释颗粒群的例子。该具体例子含有三层包衣——包底衣、中间包衣和外部包衣。

该中间包衣由水溶性组分和水不溶性组分的混合物组成。具体地，水不溶性组分是乙基纤维素，水溶性组分是羟丙基甲基纤维素。该中间包衣占小珠总重的约 2.3%。该外部包衣包含非 pH 依赖性包衣料、抗粘剂和增塑剂。

该外部包衣占小珠总重的约 6.9%。具体地，非 pH 依赖性聚合物是 Eudragit RSPO，粘合剂是滑石，增塑剂是癸二酸二丁酯。该具体的第二小珠群小珠包含 517.82 mg/g 盐酸普萘洛尔，根据实施例 2 中所述的方法制备。如表明的，在水性溶液或有机溶剂中制备各包衣组合物。

提供该实施例进食和禁食条件下的曲线下面积和峰浓度数据。对于禁食研究，36 名人类受试者在服药前禁食至少 10 小时，然后接受 160 mg 剂量。然后，各受试者在服药后再禁食 4 小时。对于进食研究，36 名人类受试者在食用高脂肪早餐（两个黄油煎鸡蛋、2 根熏肉、2 片带黄油的烤面包、4 盎司煎土豆饼和 8 盎司全脂奶）后 30 分钟时接受 160 mg 剂量。

实施例 5

包含第一小珠群和第二小珠群的组合物 (506.3 mg/g)。

盐酸普萘洛尔缓释小珠的混合物	65%的小珠来自实施例 4 (517.82 mg/g) 35%的小珠来自实施例 3 (484.8 mg/g)	
组分	mg/g	%
部分-I		
盐酸普萘洛尔内核小珠	843.7569	
部分-II, 包底衣		
Clear Opadry® (YS-2-19017)	42.1879	4.3
纯水, USP	(520.3170)	

部分-III, 中间包衣		
乙基纤维素(Ethocel [®] Standard 45 Premium)	14.3966	1.4
羟丙基甲基纤维素(Pharmacoat [®] 606)	7.7520	0.8
异丙醇	(420.8239)	
部分-IV, 外部包衣		
Eudragit [®] RSPO	57.9698	5.8
滑石, 微粉化(Alphafil [®] 500)	22.7333	2.3
癸二酸二丁酯	10.2300	1.0
醇 190 标准酒精度(乙醇)	(515.2873)	
部分-V		
滑石, 微粉化	0.9735	0.1
总计-部分-I+II+III+IV+V (固体)	1000.0	
进食和禁食的 AUCL 和 CPEAK		
进食 AUCL	4052 ng*hr/mL	
进食 CPEAK	154.2 ng/mL	
禁食 AUCL	4310 ng*hr/mL	
禁食 CPEAK	180.6 ng/mL	
进食/禁食比率		
AUCL 进食/禁食	0.94	
CPEAK 进食/禁食	0.85	

实施例 5 提供两种不同的缓释颗粒或小珠群的组合的例证, 混合该组合以制备药物制剂。该具体的例子突出了含有 65% 第一小珠群(来自实施例 4) 和 35% 第二小珠群(来自实施例 3) 的药物剂型, 由此提供具体的药物释放曲线。

通过混合-包囊法制造实施例 5 的胶囊。除了两种小珠群以外, 该胶囊还含有微粒化的滑石(Alphafil 500)(助流剂)。各小珠群在包囊前单独地加入 V 型混合器中并且与滑石混合。使用指定的强度系数(potency factor)计算实际的目标胶囊填充重量, 指定的强度系数是在各小珠混合过程后确定的。

提供该实施例进食和禁食条件下的曲线下面积和峰浓度数据。对于禁

食研究，99 名人类受试者在服药前禁食至少 10 小时，然后接受 160 mg 剂量。然后，各受试者在服药后再禁食 4 小时。对于进食研究，98 名人类受试者在食用高脂肪早餐（两个黄油煎鸡蛋、2 根熏肉、2 片带黄油的烤面包、4 盎司煎土豆饼和 8 盎司全脂奶）后 30 分钟时接受 160 mg 剂量。

实施例 6

于 100 rpm 下，在 40 金属丝网篮中，在 0.1 N HCl (pH 1.2, 900 mL)中保持 1.5 小时，并在缓冲液(pH 6.8, 900 mL)中，评价该胶囊的体外溶出度。在 1.5 小时、4.0 小时、8 小时、24 小时时拉出样品。结果显示在下表中。

小时	实施例 3	实施例 4	实施例 5
	484.8 mg/g	517.82 mg/g	胶囊
1.5	2%	3%	3%
4	7%	20%	18%
8	24%	52%	42%
14	55%	77%	65%
24	83%	92%	83%

体外溶出度通常是如此：约 0.25%-约 14%的 API 在约 1.5 小时后被释放；约 5%-约 35%的 API 在约 4 小时后被释放；约 20%-约 65%的 API 在约 8 小时后被释放；约 50%-约 85%的 API 在约 14 小时后被释放；并且约 75%-约 100%的 API 在约 24 小时后被释放。

虽然本文已经参考具体的实施方案描述了本发明，但是应该理解，这些实施方案仅仅举例说明本发明的构思和应用。因此，应该理解，在不脱离由所附权利要求定义的本发明的精神和范围的情况下，可以对所述说明性的实施方案作许多修改，并且可以作出其他的安排。