

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
A61K 9/24  
A61K 31/4045  
A61P 25/16



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01809116.4

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1198598C

[22] 申请日 2001.4.12 [21] 申请号 01809116.4  
[30] 优先权  
[32] 2000.4.14 [33] IT [31] MI2000A000852  
[32] 2000.9.7 [33] IT [31] MI2000A001963  
[86] 国际申请 PCT/GB2001/001726 2001.4.12  
[87] 国际公布 WO2001/078688 英 2001.10.25  
[85] 进入国家阶段日期 2002.11.6  
[71] 专利权人 洁垢技术有限公司  
地址 瑞士穆藤茨  
[72] 发明人 G·弗格诺尔特 P·格里奈尔  
L·玛吉 U·肯特  
审查员 李 钢

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所  
代理人 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 49 页 附图 5 页

[54] 发明名称 亲水性/亲脂性聚合物骨架剂型  
[57] 摘要

一种包括一层或更多层片剂的口服剂型，其中的一层中负载有生理活性物质；所述片剂制剂中包括不同百分比的亲水性和亲脂性聚合材料以及辅料。本发明片剂的释放速率与片剂中活性物质的含量无关。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种多层控释片剂，包括：

(a)一层活性层，其中包含：(i)活性物质，其为罗匹尼罗或其可药用盐，(ii)与水性液体接触时可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀性的亲水性聚合物，(iii)亲脂性物质，和(iv)辅料，其中所述活性层中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 10:1-0.5:1；和

(b)一层或更多屏障层，其中包含一种或更多与水性液体接触时可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀性的亲水性聚合物，亲脂性物质，和辅料。

2. 如权利要求 1 的多层片，所述活性层中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1:1。

3. 如权利要求 1 或 2 的多层片，其中所包含的亲水性聚合物(ii)占活性层重量的 5%-65%。

4. 如权利要求 1-3 之一的多层片，其中所包含的亲脂性物质(iii)占活性层重量的 5%-55%。

5. 如权利要求 1-4 之一的多层片，其中所包含的辅料(iv)占活性层重量的 10%-40%。

6. 如权利要求 1-5 之一的多层片，其中活性层中活性物质(i)与辅料(iv)的重量比为 0.003:1-3:1。

7. 如前述任一权利要求的多层片，其中所述一层或更多屏障层包被于活性层的一个或两个表面(基质)上。

8. 如前述任一权利要求的多层片，其中屏障层中可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀性的亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 2:1-3.5:1。

9. 如前述任一权利要求的多层片，其中所包含的活性物质(i)占活性层重量的 0.05%-50%。

10. 如权利要求 9 的多层片，其中所包含的活性物质(i)占活性层重量的 0.05%-20%。

11. 如前述任一权利要求的多层片，所述亲水性聚合物包括可药用生物相容性和/或生物降解性材料，其中包括非交联的聚乙烯吡咯烷

酮, 分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素, 羧甲基纤维素钠, 羧甲基淀粉, 甲基丙烯酸钾-二乙烯基苯共聚物, 分子量为 2,000 和 4,000,000 的羟丙基甲基纤维素, 分子量为 200-15,000 的聚乙二醇, 分子量高达 20,000,000 的聚氧乙烯, 羧乙烯基聚合物, 泊咯沙姆(聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物), 聚乙烯醇, glucane(葡聚糖), 角叉菜胶, scleroglucane(scleroglucan), 甘露聚糖, 半乳甘露聚糖, 吉兰糖胶, 黄原胶, 海藻酸和/或及其衍生物, 聚氨基酸, 甲基乙烯醚/马来酸酐共聚物, 羧甲基纤维素和/或及其衍生物, 乙基纤维素, 甲基纤维素, 淀粉, 淀粉衍生物,  $\alpha$ 、 $\beta$  或  $\gamma$  环糊精和/或糊精衍生物。

12. 如前述任一权利要求的多层片, 其中所述亲脂性物质包括椰子、大豆、可可或者完全或部分氢化脂肪, 蜂蜡, 聚氧乙基化的蜂蜡, 单-、二-或三取代的甘油酯, 甘油硬脂酸棕榈酸酯, 甘油山嵛酸酯, 二甘醇硬脂酸棕榈酸酯, 聚乙二醇硬脂酸酯, 聚乙二醇硬脂酸棕榈酸酯, 甘油硬脂酸一棕榈酸酯, 棕榈酸鲸蜡酯, 聚乙二醇硬脂酸棕榈酸酯, 单-或二-甘油山嵛酸酯, 包括聚乙氧基化脂肪醇的脂肪醇, 鲸蜡醇, 硬脂酸, 饱和或不饱和脂肪酸或它们的氢化衍生物, 和/或氢化蓖麻油。

13. 如前述任一权利要求的多层片, 其中所述片剂是以 1000-5000 Kg/cm<sup>2</sup> 的工作压力压制粉末或颗粒混合物而制得的。

14. 如前述任一权利要求的多层片, 其中活性层中的亲脂性物质选自氢化蓖麻油和甘油山嵛酸酯。

15. 如权利要求 14 的多层片, 其中以罗匹尼罗碱的用量计, 罗匹尼罗及其可药用盐的用量高达 12.0mg。

16. 如权利要求 14 的多层片, 其中以罗匹尼罗碱的用量计, 罗匹尼罗及其可药用盐的用量为 0.75-12.0mg。

17. 如前述任一权利要求的多层片, 其中活性层由组分(i)~(iv)所组成, 其中所含的活性物质占活性层重量的 0.05%-20%, 辅料占活性层重量的 5%-50%, 并且活性层中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1:1。

18. 如前述任一权利要求的多层片, 其中亲水性聚合物包括分子

量为 2,000-4,000,000 的羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙。

19. 如前述任一权利要求的多层片，其中(i)所含的活性物质罗匹尼罗占活性层重量的 0.05%-20%，(ii)亲水性聚合物包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙，(iii)亲脂性物质包括氢化蓖麻油或甘油山嵛酸酯，和(iv)所含的辅料占活性层重量的 5%-50%，并且活性层中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1:1。

20. 如前述任一权利要求的多层片，其中活性层基本上由组分(i)~(iv)所组成，其中所含的活性物质占活性层重量的 0.05%-20%，辅料占活性层重量的 5%-50%，并且亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1:1。

21. 权利要求 1-20 之一定义的一种或多种多层片在制备治疗帕金森病的药物中用途。

22. 如权利要求 21 的用途，其中权利要求 1-20 之一定义的一种或多种多层片适于每天一次给药。

23. 如权利要求 21 的用途，其中药物包括适于每天一次施用的权利要求 1-22 之一定义的单一多层片。

24. 如权利要求 1-20 之一的多层片，其中的一层或更多屏障层：  
-包被于活性层的一个或两个表面(基质)上，  
-包含权利要求 11 定义的与水性液体接触时可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀的亲水性聚合物，和  
-包含亲脂性物质。

25. 如权利要求 1-20 和 24 之一的多层片，其中的一层或更多屏障层：  
-包被于活性层的一个或两个表面(基质)上，  
-包含与水性液体接触时可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀的亲水性聚合物，和亲脂性物质，和  
-经口服或浸入水性液体(例如水)之后 1 小时内，基本上仅在未被一层或更多屏障层包被的片剂表面释放出活性物质。

26. 如权利要求 1-20 或 24-25 之一的多层片，其中屏障层包被于活性层的两个表面(基质)上。

### 亲水性/亲脂性聚合物骨架剂型

本发明涉及一种剂型或片剂，其中包括亲水性与亲脂性组分的混合骨架，该骨架能控制一种或更多治疗性活性剂从制剂/片剂中的释放速率。

近年来，在制药工艺领域中，针对制备用于人治疗和兽用领域的运送活性物质的创新性药物剂型的研究，已取得了相当的成就。这些药物剂型和/或制得的制剂系统的一个重要创新性是能将药物(或活性物质)潜在地靶向释放到特定的作用部位，和/或以一种预设可控的速度释放这类活性物质，这可通过适宜的“体外”试验加以确定。

不仅人类健康部门，其他部门(即兽用和农业部门)也对这些技术领域感兴趣，尤其是涉及到对肥料、除草剂、杀虫剂和/或某些培养物的特定保护剂的控释。

制药部门有许多方案描述了可以零级动力学释放活性剂(活性物质)的药物剂型。本领域技术人员熟知，这意味着药物剂型所负载的活性物质可以一种恒定速度在可控制的时段内释放出来。具体地说，可用下面的经验关系式说明药物的释放：

$$M_t/M_o = Kt^n$$

其中药物释放分数( $M_t/M_o$ )与常数  $K$ (取决于在骨架中的扩散系数)成正比，而常数  $n$  取决于膨胀面(front)中聚合物链的膨胀特性和松弛速度。这类药物剂型有许多示例，例如 S. Dimitriu 在“多糖在医药中的应用”M. Dekker, 纽约 1996 中提及的剂型。

许多方案和药物应用涉及可用于不同给药途径(即经口、经皮、阴道和眼)给药的剂型。考虑到口服给药的重要性和广泛应用，多数方案均设计在胃肠道释放活性物质，例如 US4,160,020 描述的 OROS 系统。

US4,839,177 和 US5,422,123(分别对应于 EP0226884A 和 EP0432607A)所描述的药用口服剂型为该领域提供了进一步的发展,这些专利描述了可使活性物质以一种恒定的释放速率(即零级动力学,上式中的  $n=0$ )释放的口服药物剂型。具体地说,这些文献描述了一种治疗系统的制备,该系统的简单形式由包含药物和适宜赋形剂的亲水性骨架所组成,它可以不同的速率(即控释方式)释放活性物质。

可使活性物质缓慢释放的构成组分是可胶凝化的亲水性聚合物,这种聚合物与水和/或水性流体接触时会膨胀,形成了活性物质按 Fickian 动力学扩散的胶凝层。

上述 US4,839,177 和 US5,422,123 描述的治疗系统,其特征在于所述骨架的一部分被不透性屏障所覆盖(例如 US4,839,177 采用水不溶性聚合物膜和水性介质,或者通过压制(可按已知技术制粒)而包被了材料和/或聚合物混合物层制得),这样就使系统具有不透性,和/或阻止了骨架中负载的药物在预定的时间内从保护表面中释放出来(参见 US5,422,123)。这样处理的结果是,仅在可与溶出介质直接接触的包含活性物质的表面层,发生释放亲水性骨架所负载的活性物质的现象。如上述专利的权利要求书所强调的,该系统的特征在于所述药物剂型中负载的活性物质通常表现出恒定的释放速率(零级释放动力学)。

其他多层片中的层采用了适当的制剂形式,这些片剂制剂可以不同的释放速率释放一种或更多药物(WO94/06416)。另一类定时(phased)药物释放系统采用不透性膜来控制药物的释放(US5,487,901),或者采用生物降解性聚合物完全包衣(US6,027,748),或者采用更为坚固的控制性可透性材料层(EP0788790A)。另外,还有一类多层片具有较大的体积,这样增加与胃内容物的接触,延长了在胃内的滞留时间(EP0795324A)。

然而,在许多治疗方案中,那些进行慢性疾病治疗的患者必须长期施用药物,并且有时还必需遵循复杂的剂量学模型,24小时需施用两次或更多次的药物剂型。如此复杂和不同的治疗模型不受欢迎,并

且非住院患者很少遵循；事实上，对停药现象非常普遍，这在门诊病人中也较为常见，这种停药现象与治疗的复杂性和每日需要或推荐的施用次数直接相关。例如，在慢性疾病例如高血压的治疗中，必须根据病理学的严重性来调整药物剂量，这就意味着对那些有特定治疗需求的个体提供个性化治疗。

针对许多病理学模型，需要医药工业生产包含不同量活性物质的药物剂型（有利于实现剂量的个体化），这种剂型能以相似或相同的速度和释放动力学释放药物，而与所负载的活性物质量无关。

这种能以相同或相似速度释放不同剂量的相同药物的药物剂型，为医药工业解决重要的治疗难题提供了方案。通常，这类剂型会使药物的应用和生物活性物质最佳化。

业已发现，利用由多层片组成的特定制剂和药物剂型（优选包含二或三层），可以相似或相同的速率释放活性物质（释放速率不受片剂中活性物质的负载量的影响）。

在下面的详述中，除了这种新治疗系统的形态学和应用特性之外，还将将对新方案的创新性作进一步阐述。

本发明第一个方面是提供多层片，具体地说是多层控释片剂，其中包括：

(a) 活性层，其中含有：(i) 活性物质，(ii) 与水性液体接触时可膨胀和/或胶凝和/或溶蚀性的亲水性聚合物，(iii) 亲脂性物质，和(iv) 辅料，其中所述活性层中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为10:1-0.5:1；和

(b) 一层或更多层屏障层，该层包含一种或更多与水性液体接触时可膨胀

和/或胶凝和/或溶蚀的亲水性聚合物、亲脂性物质和辅料。

当多层片制剂的活性物质层中包含不同量的相同活性物质时，本发明制备的多层片能提供基本上相等（或同样的）释放动力学。本发明药物片剂的有益之处在于能以一种可控制的方式释放其中所负载的活性物质，优选还可避免剂量突释现象(dose dumping)，并由此满足了

特定治疗对活性物质的逐渐和控制释放的需求。

本发明制得的多层片可以是双层片、三层片或更多层数的片剂(视需要而定)。其中至少一层中包含有欲从片剂中释放的活性物质,和至少一层是活性物质层的屏障层或支持(support)层。多层片的可能构造如附图 1-9 所示。片剂的横切面基本上呈圆形,也可以是椭圆形横切面或任何其他适宜的几何形状例如直线。片剂也可呈小胶囊(胶囊形式的片剂)形状。可以理解的是,多层片中的层具有许多可能的排列(arrangement)。

活性层是指包含活性物质的层,本发明片剂中可以含有多于一种的活性物质。屏障层或支持层通常是指不包含活性物质的层。

一种简单的双层片如附图 1 所示,其中包含活性物质的层(圆点)的一侧表面被屏障层(影线)所包被。该结构的一种变化如附图 2 所示,其中两个屏障层包被着活性物质层的两个暴露的侧表面。在附图 3 中,单一屏障层包被着活性层的一个侧表面和边侧面。在附图 4 中,屏障层呈环状围绕着活性芯。在附图 5 中,活性芯由环状屏障层包围的 2 个活性层组成。

附图 6 所示的三层片包括:具有暴露的上侧表面和边侧面的屏障层(3),两个侧表面均被包被和边侧面暴露的活性层(2),具有暴露的下侧表面和边侧面的另一活性层(1),其中屏障层(3)与活性层(2)相邻,而活性层(2)又与活性层(1)相邻。两个活性层中可包含不同的量不同或相同的活性物质。附图 7 给出附图 6 方案的另一供选择方式,其中活性物质层(5)完全处于屏障层(6)和另一活性物质层(4)中。附图 8 是类似三层片的示意图,其中屏障层(8)介于包含活性物质的两个层(9)和(7)之间。

另一种三层片(小胶囊)的构造如附图 9 所示,所述片剂具有 2 个外屏障层(10, 12)和介于上述屏障层之间的活性物质层(11)。

在某些片剂结构中,屏障层中也可以包含活性物质,这样虽然它是第一活性物质层的屏障层,但是其自身也是包含活性物质的层。在这类实施方案中,尽管隔离活性层中也可包含不同量的相同活性物质,

但是活性层中的活性物质一般不同于隔离层中的活性物质。

屏障层是指活性层的限制释放表面，这样在制剂与溶出介质和/或生物液接触时，可采用精密的控制方法(如本发明实施例)，使所负载的活性物质仅在未包封的表面按体外动力学模型释放。

任何适于以片剂形式口服的药用活性物质均可制成本发明的片剂形式。活性物质应是具有治疗用途的药品(药物)，此类物质还包括非治疗用途的物质，例如用于饮食目的的诊断剂。

活性物质优选用于治疗慢性疾病，例如，药物作用于心血管系统，抗心律失常药，兴奋剂，血管舒张药，钙拮抗剂，抗高血压药，例如中枢和外周作用的抗肾上腺素能物质或作用于小动脉肌肉系统的物质，镇痛剂，作用于肾素-血管紧张素系统的物质，抗高血压药和利尿剂联用，抗 Parkinson 病药物，利尿剂和治疗 Alzheimer 病的药物，抗组胺和/或抗气喘药。

这类药物剂型中所用的活性物质示例包括：普萘洛尔，阿替洛尔，吲哚洛尔，罗匹尼罗(ropinirole)，哌唑嗪，雷米普利(spirapril)；螺内酯，美替洛尔，吗多明，莫索尼定(moxonidina)，纳多洛尔，萘呋洛尔(nadexolol)，左旋多巴，美托洛尔，塞吗洛尔。在一个特别优选的实施方案，活性物质(i)包括或是罗匹尼罗，及其可药用盐。

罗匹尼罗的化学结构、制备方法和治疗应用，可参见 EP0113964A(参见实施例 2)、EP0299602A、EP0300614A、W091/16306、W092/00735 和 W093/23035 中的描述，其公开内容引入作为参考。在此定义的“罗匹尼罗”包括其可药用盐。最优选地，片剂中所用的罗匹尼罗为其盐酸盐形式。目前用于治疗 Parkinson 病的市售速溶片剂中的罗匹尼罗是其 HCl 盐(参见 EP0299602A)。可按 W091/16306 中描述的方法合成罗匹尼罗。

在本发明的实施方案中，活性物质包括或是罗匹尼罗，罗匹尼罗及其可药用盐的用量可高达 12.0mg，优选为 0.75mg-12.0mg(按罗匹尼罗碱的量计算，不包括形成罗匹尼罗盐的酸例如盐酸的量)。按罗匹尼罗碱的量计算，每 150 mg 活性层中罗匹尼罗及其可药用盐的用量可高

达 12.0mg, 优选为 0.75mg-12.0mg。参见下面的实施例 13-18。

镇痛物质包括但不限于：甾族抗炎剂，阿片样镇痛剂，和非甾体抗炎剂(NSAIDs)。镇痛物质可以是非甾体抗炎剂(NSAID)，例如乙酰水杨酸，水杨酸，消炎痛，布洛芬，萘普生，萘普生钠，flubiprofen，吲哚洛芬，酮洛芬，吡罗昔康，二氯芬酸，二氯苯胺苯乙酸钠(diclofenac sodium)，依托度酸，酮咯酸(ketorolac)，或可药用盐和/或其衍生物或混合物。

其他适宜的镇痛物质包括但不限于：阿片样镇痛剂例如阿芬他尼(alfentanil)，烯丙罗定，阿法罗定，阿尼利定，苧吗啡，苯腈米特，丁丙诺啡，布托啡诺，氯尼他秦，可卡因，环佐辛，地索吗啡，右吗拉胺，地佐辛(dezocine)，地恩丙胺，双氢可待因，双氢吗啡，地美沙朵，地美庚醇，二甲噻丁，吗苯丁酯，地匹哌酮，依他佐辛，依索庚嗪，乙甲噻丁，乙基吗啡，依托尼秦，芬太尼，海洛因，氢可酮，氢吗啡酮，羟哌替啶，异美沙酮，凯托米酮，左洛啡烷，左吗啡，左芬啡烷(levophenacylmorphan)，洛芬太尼，哌替啶，美普他酚(meptazinol)，美他佐辛，美沙酮，美托酮，吗啡，麦罗啡，纳布啡，那碎因，尼可吗啡，去甲左啡诺，去甲美沙酮，烯丙吗啡，去甲吗啡，诺匹哌酮，阿片，氧可酮，羟吗啡酮，阿片全碱(papaveretum)，喷他佐辛，苯吗庚酮，非诺啡烷，非那佐辛，苯哌利定，去痛定，哌腈米特，普罗庚嗪，二甲哌替啶，丙哌利定，丙吡兰，丙氧芬，舒芬太尼(sufentanil)；曲马朵，替利定和可药用盐和/或其衍生物或混合物。

抗高血压药包括：地尔硫卓，曲匹地尔，乌拉地尔，苯碘达隆，双嘧达莫(潘生丁)，利多氟嗪，naphthydrofuryl oxalate，马来酸哌克昔林(perhexeline maleate)，盐酸麻黄苯丙酮。抗组胺和/或抗气喘药物包括：麻黄素，特非那定，茶碱或扑尔敏。

在任何情况下，所制得的负载任何类型活性物质的骨架，其药物制剂能以相同的释放动力学释放不同量的活性物质。

本发明片剂中所负载的活性物质在水中具有非常宽的溶解度间距，例如为 0.01 mg/L 至 3000 g/L，更优选 10 mg/L 至 1000 g/L(例

如，罗匹尼罗的溶解度为 133 g/L)，或为 0.01mg/L 至 100 g/L。

所包含的活性物质优选占活性层重量的 0.05%-50%；更优选为 0.05%-40%，0.05%-30%，0.05%-10%，0.05%-20%。

生物相容性和/或生物降解性材料和可药用天然或合成的亲水性聚合物，可用来制备所述活性层，这些聚合物例如：聚乙烯吡咯烷酮尤其是非交联的聚乙烯吡咯烷酮(例如，分子量为 30,000-400,000)，分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素，羧甲基纤维素钠(例如非交联的，例如典型的分子量为 90,000-700,000)，羧甲基淀粉，甲基丙烯酸钾-二乙烯基苯共聚物，分子量为 2,000-4,000,000 的羟丙基甲基纤维素，优选分子量为 200-15,000(更优选为 1000-15000)的聚乙二醇和分子量高达 20,000,000(更优选 400,000-7,000,000)的聚氧乙烯，羧乙烯基聚合物，泊洛沙姆(聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物)，聚乙烯醇，glucanes(葡聚糖)，角叉菜胶，scleroglucanes(scleroglucan)，甘露聚糖，半乳甘露聚糖，吉兰糖胶(gellan)，黄原胶，海藻酸和衍生物(例如藻酸钠或藻酸钙，丙二醇藻酸酯)，聚氨基酸(例如明胶)，甲基乙烯醚/马来酸酐共聚物，羧甲基纤维素和衍生物(例如，羧甲基纤维素钙)，乙基纤维素，甲基纤维素，淀粉和淀粉衍生物， $\alpha$ 、 $\beta$  或  $\gamma$  环糊精，和糊精衍生物(例如糊精)。所述亲水性聚合物可定义为控释聚合物或者能实现控释(CR)效力的聚合物。

为了实现对活性物质的有益控释，活性层中的亲水性聚合物更优选包括一种或更多的以下物质：分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素，分子量为 2,000-4,000,000(更优选为 10,000-1,500,000，更优选为 20,000-500,000，最优选约为 250,000)的羟丙基甲基纤维素(HPMC)，乙基纤维素或甲基纤维素。控释聚合物最优选是 HPMC。

可用作增粘剂/聚合物或“笼形成”(cage-forming)组分的亲水性聚合物(例如羧甲基纤维素钠和/或羧甲基纤维素钙)，也可作为例如活性层的优选组分。优选活性层中包含这些增粘性聚合物，因为它们有助于降低“剂量突释”效应(即在口服 1 小时之后偶而可观察到一定量

的可溶性活性物质例如罗匹尼罗从活性层中释放出来。出于上述考虑，活性层中的亲水性聚合物优选包括羧甲基纤维素钠，羧甲基纤维素或衍生物(例如羧甲基纤维素钙)，分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素，羧乙烯基聚合物，角叉菜胶，黄原胶，海藻酸或衍生物(例如藻酸钠或藻酸钙，丙二醇藻酸盐酯)，乙基纤维素，甲基纤维素，糊精和/或麦芽糖糊精，其中最优选羧甲基纤维素钠(NaCMC)(例如非交联的，例如典型分子量为 90,000-700,000)。本发明也可采用其他可用作增粘剂和/或“笼形成”组分的同等聚合物。

活性层中的亲水性聚合物更优选包括上述优选控释的聚合物和上面定义的增粘性聚合物。因此，活性层中的亲水性聚合物优选包括：

(a)一种或更多下列物质：分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素，分子量为 2,000-4,000,000 的羟丙基甲基纤维素(HPMC)，乙基纤维素或甲基纤维素；和

(b)羧甲基纤维素钠，羧甲基纤维素或衍生物(例如羧甲基纤维素钙)，分子量为 100,000-4,000,000 的羟丙纤维素，羧乙烯基聚合物，角叉菜胶，黄原胶，海藻酸或衍生物(例如藻酸钠或藻酸钙，丙二醇藻酸盐酯)，乙基纤维素，甲基纤维素，糊精和/或麦芽糖糊精。

这样，在片剂口服约 1 小时之后，处于逐渐膨胀和/或胶凝状态的控释聚合物(a)例如 HPMC，可能会由此降低对可溶性活性物质(例如罗匹尼罗)从活性层中释放的控制效力，这时增粘性聚合物(b)例如羧甲基纤维素钠(NaCMC)会降低活性物质从活性层的释放。不希望受任何理论所限，离子型增粘剂例如 NaCMC 也可能与羟丙基(例如 HPMC 的羟丙基)相互作用，从而协同促进了 HPMC 的水合和膨胀速率，产生了更大的凝胶强度。

这样，尤其是当活性物质具有较高水溶解度(例如 10 mg/L-1000 g/L，例如罗匹尼罗)时，活性层中的最优选亲水性聚合物组合包括(或者是)HPMC 和羧甲基纤维素钠。

亲水性聚合物的 HLB 值优选至少为 10(参见 A.Gennaro 和 J. Remington, Remington 制药学，第 18 版，Mack 出版社，Easton, 304

页(1990)和 W.C.Griffin, *J. Soc. Cosmetic Chemists*, 卷 1, 311 页(1949)中有关 HLB 值及其测量方法部分)。所述亲水性聚合物占活性层重量的 1%-75%, 但是优选为 5%-65%—/或 30-75%, 更优选为 43-75%或 43-67%或 43-65%。活性层中的 HPMC 优选约占活性层重量的 40-63 %。如果其中含有上述增粘性聚合物(例如羧甲基纤维素钠), 则其含量优选占活性层重量的 20%, 更优选(尤其是 NaCMC)占活性层重量的 3-20%、5-20%、7-15%或约为 10%。

所有上述聚合物的市售产品因其不同的化学、物理、溶解度和胶凝特性而分为不同的类型。具体地说, 可采用不同分子量(分子量为 1,000-4,000,000, 优选为 2,000-4,000,000, 更优选为 10,000-1,500,000, 更优选为 20,000-500,000, 最优选约为 250,000)和不同取代度的各种羟丙基甲基纤维素类型。所述类型的羟丙基甲基纤维素的区别特性主要在于其溶蚀性或胶凝能力, 这取决于其粘度和聚合物链中的取代度(D.S.)。可胶凝化的 HPMC(例如 Methocel K 级)比溶蚀 HPMC(例如 Methocel E 级)更可取。聚乙二醇和聚氧乙烯表现出相同性能: 事实上, 不同的分子量对应着不同的亲水性和胶凝特性。

聚合物的分子量与聚合物的 2%粘度直接相关(“用于片剂包衣的 METHOCEL™水性系统”, 12 页, The Dow Chemical 公司出版, [www.dow.com](http://www.dow.com), METHOCEL™是 The Dow Chemical 公司的商标), 其中聚合物的粘度定义为 20℃时测定的 2%水性溶液的粘度(以 mPa.s 表示)。粘度以帕斯卡秒(国际单位制)或泊(c. g. s. 单位)测得, 其中 1 厘泊= $10^{-3}$  Pa.s。以 METHOCEL™ K100M 为例, 其分子量约为 246,000-对应于其 2%粘度为 100,000 mPa.s(以平均粘度 80,000-120,000 mPa.s. 为基础); METHOCEL™ K4M 的分子量约为 86,000-对应于其 2% 粘度为 4,000 mPa.s; 和 MEI11OCEL™ K 100LV 的分子量约为 27,000-对应于其 2%粘度为 100 mPa.s。出于上述原因, 聚合物(例如羟丙基甲基纤维素聚合物)的优选分子量范围也可用粘度来定义。

上述定义的羟丙基甲基纤维素聚合物的优选粘度范围是 50-150,000 mPa.s, 或适当地为 80,000-120,000 mPa.s(例如, 实施

例 13-21 的活性层和屏障层中所用的 K100M)。这对活性层(上面讨论的)或屏障/支持层(下面将讨论的)均适用。

在另一实施方案中,为了获得较快的释放速率,活性层和/或屏障层中羟丙基甲基纤维素聚合物的粘度范围可以为 50-25,000 mPa. s(包括 Methocels K4M, K15M, K100LV)。在该实施方案中,优选某些或全部 HPMC 聚合物的粘度为 1000-25,000 mPa. s(包括 Methocels K4M & K15M,但是包括 K100LV 或 K100M)。更优选地,活性层或屏障层中 HPMC 聚合物(粘度为 1000-25,000 mPa. s)占活性层或屏障层重量的 5-50%。具体地说,与屏障层中含 45 wt% K100M HPMC 的实施例 13-18 和 19-21 相比,屏障层中分别含有 10%和 40 wt % HPMC K4M 的实施例 22 和 23 在体外表现出略快的释放模式,活性物质例如罗匹尼罗可更快地穿过屏障层。优选地,活性层或屏障层中所含的低粘度 HPMC 部分(粘度 50 至 < 1000 mPa. s, 包括 Methocel K100LV)低于所述层重量的 30%,例如实施例 22 的屏障中含有 20 wt %的这种 HPMC(K100LV)以及 10 wt %的 K4M HPMC。活性层或屏障层含有高达 30%的低粘度 HPMC,可增加水的吸收并有助于胶凝化,从而增加了骨架粘度并降低释放速率,但是并不优选更高量的上述聚合物。

在本发明的另一实施方案,提供了前述定义的片剂,其中活性层中包含具有缓慢膨胀和/或胶凝和/或溶蚀和/或溶解特性的聚合物。

本发明片剂的一个基本特征在于:对于具有包含活性物质的层和屏障层的制剂,均可使用亲脂性物质,所述亲脂性物质例如天然脂肪(椰子、大豆、可可)或完全或部分氢化脂肪,蜂蜡,聚氧乙基化的蜂蜡,一、二和三取代的甘油酯,甘油硬脂酸棕榈酸酯,甘油山嵛酸酯(甘油三山嵛酸酯  $C_{69}H_{134}CO_6$ , 例如 Compritol 888, 其中山嵛酸=二十二烷酸  $C_{21}H_{43}COOH$ ), 二甘醇硬脂酸棕榈酸酯,聚乙二醇硬脂酸酯,聚乙二醇硬脂酸棕榈酸酯,聚乙二醇硬脂酸棕榈酸酯,甘油硬脂酸一棕榈酸酯,鲸蜡醇十六酸酯,单-或二-甘油山嵛酸酯(甘油单山嵛酸酯或甘油二山嵛酸酯),包括聚乙氧基化脂肪醇的脂肪醇,鲸蜡醇,硬脂酸,饱和或不饱和脂肪酸及他们的氢化衍生物,氢化蓖麻油和亲脂性物质。

在本发明的某些优选实施方案中，亲脂性物质选自氢化蓖麻油和甘油山萮酸酯。

优选地，亲脂性物质的 HLB 值低于 10，更优选低于 5。

优选地，亲脂性物质占活性层重量的 1%-70%，但是优选为 5%-55%，更优选为 5-35%。

在包含活性物质的层中，亲水性聚合物和亲脂性物的重量比为 10:1-0.5:1，适当地为 10:1-1:1，但是更优选 7:1-1:1。

除了前述的亲水性聚合物和亲脂性物质之外，制剂中可采用以下亲脂性和/或两亲性物质：甘油分子或其他多元醇或分子量为 100-10,000 聚乙二醇分子(PEG)代表其亲水性部分，不饱和和/或饱和的脂肪酸(呈氢化植物油形式)代表其亲脂性部分。采用 PEG 分子或甘油或其他多元醇对氢化植物油进行酯化反应或部分醇解，将亲水性部分与亲脂性链连接起来。采用该方法，可得到具有不同程度亲水性的化合物，测定亲水-亲油平衡(HLB)可评价这种亲水性。可采用 HLB 值为 1-2 的三甘油三酯、HLB 值为 2 和 3 甘油二酯、HLB 值为 3 和 4 的单酸甘油酯、HLB 值为 6 和 15 的 PEG 二酯、以及 HLB 值为 10 和 17 的 PEG 单酯。事实上，增加 HLB 值会增加亲水性，即降低亲脂性。因此，本发明片剂还含有亲脂性聚合物。

本发明可采用制药技术常用的辅料，例如，稀释剂，粘合剂，润滑剂，助流剂和非粘性物质，例如，淀粉，甘露醇，乳糖，山梨醇，木糖醇，滑石粉，硬脂酸，苯甲酸钠，硬脂酸镁，胶体硅，麦芽糖糊精，和本领域技术人员已知的其他赋形剂。

为了促进层或核心中水和/或水性流体的渗透，可掺入亲水性稀释剂，例如甘露醇、乳糖、不同来源的淀粉、山梨醇或木糖醇，或者在制剂中负载优选具有湿润特性的物质和/或通常可促进固体中水份渗透的物质。

此外，下面的实施例中详细描述了所用的稀释剂、粘合剂、润滑剂、缓冲剂、非粘性物质、助流剂和增塑剂，以那些可为所述层带来所需特性的物质。

所含辅料优选占所述活性层重量的 5%-50%，优选为 10%-40%或 20-50 %或 20%-35%。活性层中活性物质(i)与辅料组分(iv)的重量比为 0.001:1-4:1，适当地为 0.003:1-3:1。

用于制备屏障层的聚合物与其他辅料一起可提供一种屏障(压制而成)，该屏障在一定时间内对下层中所负载的活性物质保持不透性，其时间的长短全然取决于材料的组成，例如可在 1 小时至约 20-24 小时或更长的范围内变化。在这种情况下，在一定时间内(例如，口服/浸入水性液体中 1 小时后)，基本上仅在未被屏障覆盖的片剂表面释放出活性物质。“不透性”即如上所定义。优选地，口服/浸入水性液体(例如水)中 1 小时后基本上仅在未被屏障层覆盖的片剂表面释放出活性物质。

为了试验屏障层对所释放活性物质的不透性，可采用片剂制药领域技术人员熟知的各种适宜试验进行验证。然而，在这类试验中应以活性层的游离表面经适宜物质选择性包衣的制剂为基础，所述包衣例如肠溶包衣(例如，“Eudragit”)，或蜡质材料(例如，蜂蜡)，这样活性物质不会在这些表面出现释放现象。然后，进行体外溶出试验，其中可在适当的时间点对溶出液取样。在该方法中，当屏障层组成物质与水性环境活性物质相互作用而使活性物质经过屏障层释放出来时，即可确定所述时间点(即屏障层聚合物允许释放的时间点)。或者按上述方法对屏障层的游离表面进行选择性的包衣，然后进行溶出试验。得到的释放曲线应对应着未包衣片剂能透过屏障层并从未包衣片剂中释放的时间点。

如上所述，屏障层可位于片剂活性层的一个或更多游离表面之上。通常，屏障层可形成一个能包被活性层的一个或更多侧表面的层。在本发明的优选实施方案中，所提供的片剂中包括一个或更多屏障层，所述屏障层可包被活性层的一个或或两个表面或者基质。因此，这种排列提供的是二层或三层片。

用于制备屏障层的普通的合成亲水性聚合物可选自用于制备活性层的材料。所述聚合物占所述层总重的 5-90%，但是优选为 25%-85%。

所述聚合物可单独或混合使用，并与亲脂性物质混合，即可在一定时间内对下层中所负载的活性物质保持不透性，时间的长短取决于材料的组成，例如可在1小时至约20-24小时或更长的范围内变化。

用于制备屏障层的亲脂性物质可选自用于制备活性层的材料。所述亲脂性物质占所述层总重的5%-70%，但是优选为5%-55%。

屏障层中疏水性膨胀和/或胶凝和/或溶蚀性聚合物与亲脂性物质的重量比为1:1-7.5:1，适当地为1.5:1-4:1，和优选为2:1-3.5:1。

可采用压制法制得厚度为0.1-4.5 mm的屏障层。压制粉末或颗粒的混合物可制备骨架，例如，混合后采用干法制粒或湿法制粒，然后进行压制，优选工作压力为1000-5000 Kg/cm<sup>2</sup>。

通常，可采用直接压片制备片剂，即将干粉混合物直接压片，但是该法有时会引起例如离析或流动性差等质量问题。采用全部或部分组分混合的制粒技术，可改善这些缺陷。

制粒是将粉末粒子加工聚集成颗粒的操作。制粒的目的在于：

1. 改善粉末混合物流动性，
2. 防止组成粉末的离析(改善均匀性)，
3. 改善可压性，
4. 使粉末混合物致密，和/或
5. 改变粒径/形状/亲水性特性。

本发明片剂可采用干法制粒制得。干法制粒是采用重压法(slugging)或滚压法压制粉末的制粒方法。这基本上是一种致密化过程。

重压法是指将粉末直接压缩成具有一定重量/厚度和直径的片状物的方法。然后，经粉碎或研磨将重压片破碎成所需粒径/范围的颗粒。

滚压法或Chilsonating法是指利用2个滚筒(可以是平滑或带凹槽的)间的缝隙，将粉末混合物滚压成片状物的方法。控制向滚筒间的饲料速度和推动滚筒的液压，即可压制这种材料。然后，经粉碎或研磨将所得的压缩物(称为条状物或带状物)破碎成所需粒径/范围的颗粒。

干法制粒所用的辅料与湿法制粒的辅料略有不同。例如，干法制粒不用乳糖一水化物(湿法制粒常用)，而优选采用包含无定形乳糖的喷雾干燥乳糖(例如，Fast-Flo lactose, Seppic, Paris, 法国)。

然而，本发明片剂优选采用湿法制粒制备。湿法制粒是最常用的制粒技术，其中包括向粉末混合物中加入制粒液/介质，使粉末致密化和/或附聚的操作。可以水性或溶剂为基础(例如以有机溶剂为基础)进行湿法制粒。剪切力取决于制粒机桨/叶片穿过粉末的速度。各种适宜的混合器包括：

湿法高剪切机，(转动式高剪切力(Fielder))

湿法低剪切机，(转动式低剪力(行星式混合器))

湿法低剪切转筒，(向配有或没配有增强器的转筒混合器中喷雾)

挤压，(将湿固体物挤压通过分级筛)

旋转式制粒机，(在容器的转盘或壁进行球形制粒、制丸)

在流化床中喷雾制粒，或

喷雾干燥制粒。

适宜的辅料尤其是稀释剂，包括用于制备固体制剂的常规辅料，可用来制备上述屏障层(压制)，这些辅料例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钠、滑石粉、苯甲酸盐、硼酸、聚乙二醇和/或胶体硅。

另外，稀释剂、润滑剂、非粘性和助流剂物质和其他物质用来制备具有所需特性的所述层(参见下面的实施例)。其他适宜的组分包括给最终多层片的片剂层着色的物质，例如氧化铁(黄色氧化铁)。

另外，还可采用包衣方法和/或本领域技术人员已知其他方法对所述最终片剂包衣。示例性包衣材料例如“OPADRY OY-S-28876 WHITE”。OPADRY OY-S-28876 WHITE 是 63% HPMC 2910 6cP、7% PEG 400、30%  $\text{TiO}_2$ 。也可加入红色/粉红(0.01-0.25%)和/或黄色(0.1-1.5%)着色剂(氧化铁)，HPMC 用量为 61-66%。另一可供选择的蓝色包衣含有 31-32% HPMC 2910 3cP、31-32% HPMC 2910 5cP、8% PEG400、23-24%  $\text{TiO}_2$ 、1%聚山梨酯，和 4-5%的蓝色染料靛蓝。

所述最终片剂上也可包被着色层或抗胃酸性(gastroresistant)

薄膜和肠溶性聚合物，这样仅在片剂达到十二指肠-肠道后才激活系统。后一种类型的药物系统可专门用来制备仅在肠道的后段(即结肠段)释放活性物质的片剂。为了达到抗胃酸性，可采用不同的分子量的聚合物例如醋酐纤维素、乙酰丙酸纤维素、三苯六甲酸纤维素(cellulose trimellitate)、聚合物和丙烯酸与甲基丙烯酸共聚物，这些材料的溶解度取决于不同的 pH 值。按采用标准包衣方法，采用在有机溶剂或水性分散体中的溶液，经喷雾或流化床喷雾，可将所述材料包被到最终药物剂型上(活性层和屏障层)。所述抗胃酸性和肠溶性材料也可与阻滞聚合物联用。

所述创新性方案的特征在于：利用目前使用的生产工艺即可制得我们要求保护的治疗系统，也就是说该系统适于工业化水平的生产。

本发明片剂的一个优选实施方案包括前述的片剂，即其中的活性层由组分(i)~(iv)组成，其中活性剂占活性层重量的 0.05%-20%，辅料占活性层重量的 5%-50%，和亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1: 1。

或者活性层基本上由组分(i)~(iv)所组成，其中活性剂占活性层重量的 0.05%-20%，辅料占活性层重量的 5%-50%，和亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1: 1。

在某些优选实施方案中，亲水性聚合物可包括羟分子量为 2,000-4,000,000 的羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙。

在活性物质为罗匹尼罗的实施方案中，片剂的特征在于：包括(i)占活性层重量 0.05%-20%的罗匹尼罗，(ii)亲水性聚合物为羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙，(iii)亲脂性物质为氢化蓖麻油或甘油山萮酸酯，和(iv)占活性层重量 5%-50%的辅料，其中亲水性聚合物与亲脂性物质的重量比为 7:1-1: 1。

本发明也涉及采用在此所述片剂的治疗方法。本发明另一方面提供了治疗疾病的方法，该方法包括将所述片剂给予有此治疗需要的患者/人。在一个优选实施方案中，所治疗的疾病是 Parkinson 病，其中

活性物质包括或者是罗匹尼罗或治疗该病的其他药物。按照该方法，可每天一次将一个或更多的多层片(尤其是罗匹尼罗)给予有此治疗需要的人。与市售的罗匹尼罗速释(IR)制剂相比，本发明的罗匹尼罗控释片更为有利，因为该控释片可在24小时内保持更为恒定和/或较低的全身浓度/ $C_{\max}$ 比值，无需象IR片剂那样每天3次施用罗匹尼罗，而且可避免施用IR罗匹尼罗时可能出现的某些副作用。尤其可参见下面的罗匹尼罗实施例13-18所示的在约24小时内的体外释放中的优点：这几乎最适于治疗Parkinson病。

本发明还提供在此定义的片剂在制备治疗Parkinson病的药物中的用途，其中活性物质包括或者是罗匹尼罗。本发明还提供提供用于治疗Parkinson病的此种片剂。

本发明第二和后续方面的优选特征是在细节上对第一方面作了必要的修改。

参考下面实施例和附图，将对本发明作进一步描述，所述实施例和附图旨在说明本发明，并不对本发明作任何限制。

附图1为双层片的横切面，其中影线表示屏障层，圆点表示包含活性物质的层。

附图2为三层片横切面，所述三层片包含上、下屏障层和中心活性层。

附图3为双层片的横切面，其中活性层的一个侧表面和边侧被屏障层所包被。

附图4为双层片的横切面，其中屏障层呈环状围绕着活性芯。

附图5为附图4中片剂的横切面，其中活性芯由2个不同的活性层组成。

附图6为三层片的横切面，其中屏障层(3)在活性层(2)的上面，而活性层(2)在活性层(1)的上面。

附图7为三层片的横切面，其中第一活性层(5)包含于屏障层(6)和第二活性层(4)之间。

附图8为三层片的横切面，其中屏障层(8)介于活性层(9)和(7)

之间。

附图 9 为三层小胶囊的平面图、侧视图和端视图，其中活性物质层(11)介于屏障层(10, 12)之间；以及沿 X—X 所作的横切面图。

附图 10 为溶出曲线比较图，以 0.75mg 罗匹尼罗(按有效游离碱计算)的剂量重复，考察包衣对释放的影响，其中“□”代表片剂 P00K39E、“◇”代表片剂 P00K40E、“△”代表片剂 P00K41E、“■”代表片剂 C511、“◆”代表片剂 C519 和“▲”代表片剂 C529。结果以制剂随时间(小时)的百分药物释放(%)表示。

附图 11 为溶出曲线比较图，以 6mg 罗匹尼罗(按有效游离碱计算)的剂量重复，考察了包衣对释放的影响，其中“□”代表片剂 P00K45E、“◇”代表片剂 P00K46E、“△”代表片剂 P00K47E、“■”代表片剂 C530、“◆”代表片剂 C531 和“▲”代表片剂 C532。

附图 12 为溶出曲线比较图，以 12mg 罗匹尼罗(按有效游离碱计算)的剂量重复，考察了包衣对释放的影响，其中“□”代表片剂 P00K42E、“◇”代表片剂 P00K43E、“△”代表片剂 P00K44E、“■”代表片剂 C512、“◆”代表片剂 C534 和“▲”代表片剂 C535。

附图 13 为溶出曲线比较图，以 0.75mg、6mg 和 12mg 罗匹尼罗(按有效游离碱计算)的剂量重复，考察了剂量对释放的影响，结果以制剂随时间(小时)的百分药物释放(%)表示。其中“-”代表含 0.75mg 罗匹尼罗的片剂 C511、C519 和 C529，“- - -”代表含 6mg 罗匹尼罗的片剂 C530、C531 和 C532，和“- - - - -”代表含 12mg 罗匹尼罗的片剂 C512、C534 和 C535。

#### 实施例 1：由单一双层片(4.0mg 吲哚洛尔)组成的系统

在实施例 1 中，第一层包含 4 mg 吲哚洛尔(缓释)；第二层由“屏障”层组成。

#### 1(a)制备用于制备包含 4.0 mg 缓释吲哚洛尔的层的颗粒

| 组分                                                          | 用量(mg)           |
|-------------------------------------------------------------|------------------|
| 吲哚洛尔                                                        | 4.0mg            |
| 甘露醇(C. Erba, Milan, I)                                      | 21.0mg           |
| 羟丙基甲基纤维素(HPMC) (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 63.0 mg (48 wt%) |
| 甘油山萆酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)             | 35.0mg           |
| 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) (Plasdone®; K29-32, I. S. P. )                 | 5.6mg (4.2%)     |
| 硬脂酸镁(C. Erba, Milan, I)                                     | 1.4mg            |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                       | 1.4mg            |
| 总计                                                          | 131.4mg          |

活性层总共包含 52.2 wt %的可胶凝、膨胀和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)。

混合吲哚洛尔、甘露醇、羟丙纤维素和甘油山萆酸酯，并用 20% 聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在流化床干燥器(Aeromatic mod. Strea)干燥至恒重，再过相同目的筛。加入润滑剂和胶体硅，在 turbula 中混合 10 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 1(a))具有良好的流动性(slide)和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

#### 1(b) 制备用于构成第二层(屏障层)的颗粒

| 组分                                                  | 用量(mg)  |
|-----------------------------------------------------|---------|
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 45.00 % |
| 甘油山萆酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)     | 25.00%  |
| 乳糖一水化物                                              | 23.30%  |
| 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) (Plasdone®; K29-32, I. S. P. )         | 5.00%   |
| 黄色氧化铁 FCF 铝色沉(Colorcon, Orpington, UK)              | 0.18%   |
| 胭脂红-靛蓝铝色沉 20%(Colorcon, Orpington, UK)              | 0.12%   |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C. Erba, Milan, I)                     | 1.00%   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 0.40%   |

混合羟丙基甲基纤维素，甘油山萆酸酯和乳糖，小心分散染料。

并用 5%聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在烤箱(炉)中 30 ℃干燥约 2 小时。再过相同目的筛。向所得颗粒中加入胶体硅和硬脂酸镁，在 turbula 中混合 15 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 1(b))具有良好的流动性(slide)和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

### 1(c) 制备二层系统(压制)

采用本领域技术人员已知方法，将前述制得的颗粒加到适宜生产多层片的旋转式压片机(例如 Manesty Layer-Press, 利物浦, UK)的加料斗中。具体地说，首先将 1(b)部分所述的颗粒装入第一加料斗中；将 1(a)部分所述的颗粒装入第二加料斗中。压片机配有 9 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产二层系统，该系统由最初的 100 mg 颗粒屏障和包含活性物质(相当于 4.0 mg 吲哚洛尔)的 131.4 mg 另一层组成。操作同前，所得双层片的均重为 231.4 mg，每片包含 4.0 mg 活性物质。表 1 是有关活性物质从实施例 1 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 2: 由单一双层片(含 8.0mg 吲哚洛尔)组成的系统

在实施例 2 中，第一层(缓释)包含 8 mg 吲哚洛尔；第二层由“屏障”层组成。

按实施例 1 的 1(a)部分所述制备颗粒，唯一的变化是活性物质的负载量加倍。第二层(屏障)与实施例 1 的 1(b)部分在性质和用量上保持一致。按 1(c)部分的描述操作，制得的双层片由最初的 100 mg 颗粒屏障(屏障)和包含活性物质(相当于 8.0 mg 吲哚洛尔)的 135.4 mg 另一层组成。所得双层片的均重为 235.4 mg，每片包含 8.0 mg 活性物质。表 1 是有关活性物质从实施例 2 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 3: 由单一双层片(含 16.0mg 吲哚洛尔)组成的系统

在实施例 3 中，按实施例 1 和 2 的描述制备其中包含 16.0 mg 吲哚洛尔双层片系统。

按实施例 1 的 1(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是负载 16 mg 活性物质, 这样 143.4 mg 颗粒中包含 16.0 mg 吲哚洛尔。第二层(屏障)与实施例 1 的 1(b) 部分在性质和用量上保持一致。按部分 1(c) 描述操作, 所制得的双层片由最初的 100 mg 颗粒屏障和包含活性物质(相当于 16.0 mg 吲哚洛尔)的 143.4 mg 另一层组成。所得双层片的均重为 243.4 mg, 每片包含 16.0 mg 活性物质。表 1 是有关活性物质从实施例 3 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 4: 由单一双层片(含 24mg 吲哚洛尔)组成的系统

在实施例 4 中, 按实施例 1 和 2 的描述制备其中包含 24.0 mg 吲哚洛尔双层片系统。

按实施例 1 的 1(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是负载 24 mg 活性物质, 这样 151.4 mg 颗粒中包含 24.0 mg 吲哚洛尔。第二层(屏障)与实施例 1 的 1(b) 部分在性质和用量上保持一致。按 1(c) 部分描述操作, 所制得的双层片由最初的 100 mg 颗粒屏障和包含活性物质(相当于 24.0 mg 吲哚洛尔)的 151.4mg 另一层组成。所得双层片的均重为 251.4mg, 每片包含 24.0 mg 活性物质。表 1 是有关活性物质从实施例 4 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 5: 由单一双层片(含 32.0mg 吲哚洛尔)组成的系统

在实施例 5 中, 按实施例 1 和 2 的描述制备其中包含 32.0 mg 吲哚洛尔双层片系统。

按实施例 1 的 1(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是负载 32.0 mg 活性物质, 这样 159.4 mg 颗粒中包含 32.0mg 吲哚洛尔和总计为 43 wt %的可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)或 40 wt % (更准确为 39.5 wt%) 的 HPMC。

第二层(屏障)与实施例 1 的 1(b) 部分在性质和用量上保持一致。按 1(c) 部分描述操作, 所制得的双层片由最初的 100 mg 颗粒屏障和包含活性物质(相当于 32.0 mg 吲哚洛尔)的 159.4 mg 另一层组成。所

得双层片的均重为 259.4mg，每片包含 32.0 mg 活性物质。表 1 是有关活性物质从实施例 5 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 1-5 片剂的溶出试验

在 100 r.p.m 下，以 37℃ 900 mL 0.1M 盐酸为溶出液，采用仪器 2、桨 (USP XXIII 版)，测定活性物质从实施例 1-5 制得双层片中的释放特性。然后，采用自动采样和记录系统，用 HPLC 在 227 nm 测定释放的活性物质。所得的实验结果如表 1 所示。

表 1

| 时间(小时) | 释放(%) |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        | 实施例 1 | 实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 4 | 实施例 5 |
| 1      | 22.2  | 19.4  | 22.4  | 23.3  | 23.8  |
| 2      | 34.0  | 32.2  | 33.2  | 34.2  | 34.5  |
| 4      | 50.2  | 48.7  | 49.7  | 52.2  | 51.7  |
| 6      | 63.5  | 61.5  | 63.0  | 64.1  | 64.0  |
| 8      | 72.7  | 72.1  | 73.4  | 74.9  | 74.2  |
| 10     | 82.8  | 81.6  | 81.9  | 83.5  | 82.9  |
| 12     | 88.7  | 87.4  | 88.2  | 90.7  | 89.8  |
| 16     | 96.3  | 95.0  | 95.9  | 96.6  | 97.1  |
| 20     | 100.3 | 99.2  | 98.9  | 100.8 | 100.1 |

应当指出的是，药物从上述制得系统中的释放减缓并且整个药物的释放大约需 20 小时。另外，片剂中任何含量水平的活性物质的释放动力学均基本上没有变化。这种特性是本发明的特性。

### 实施例 6: 由三层片(含 4mg 吗多明)组成的系统

在实施例中 6，所得三层片的第一层由 80 mg“屏障”层组成，第二层(缓释)包含 4 mg 吗多明；第三层由 100 mg “屏障层”组成。

**6(a) 制备用于制备包含 4.0 mg 缓释吗多明的层的颗粒**

| 组分                                                  | 用量(mg)           |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| 吗多明                                                 | 4.00mg           |
| 甘露醇(C. Erba, Milan, I)                              | 5.00mg           |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 60.00 mg (63wt%) |
| 甘油山萿酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)     | 20.00mg          |
| 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) (Plasdone®; K29-32, I. S. P.)          | 3.70mg           |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C. Erba, Milan, I)                     | 1.00mg           |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 1.63mg           |
| 总计                                                  | 95.33mg          |

活性层总共包含 66.8 wt % (即 67 wt%) 可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)。

混合吗多明、甘露醇、羟丙纤维素和甘油山萿酸酯，并用 20% 聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在流化床干燥器(Aeromatic mod. Strea)干燥至恒重，再过相同目的筛。加入润滑剂和胶体硅，在方形混合器混合 45 分钟，然后加入硬脂酸镁并再混合 15 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 6(a))具有良好的流动性(slide)和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

**6(b) 制备构成屏障层的颗粒**

| 组分                                                  | 用量(mg) |
|-----------------------------------------------------|--------|
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 39.88% |
| 甘油山萿酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)     | 13.50% |
| 乳糖一水化物                                              | 39.88% |
| 聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone®; K29-32, I. S. P.)                | 5.00%  |
| 黄色氧化铁 FCF(Sicovit Gelb 10-BASF Koln D)              | 0.24%  |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C. Erba, Milan, I)                     | 1.00%  |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 0.50%  |
| 总计                                                  | 100%   |

混合羟丙基甲基纤维素、甘油山嵛酸酯和乳糖，小心分散染料。并用 5% 聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在烤箱(炉)中 30 ℃ 干燥约 2 小时。再过相同目的筛。干燥恒重。向所得颗粒中加入胶体硅和硬脂酸镁，在 turbula 中混合 15 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 6(b))具有良好的流动性和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

### 6(c) 制备(压制)三层系统

采用本领域技术人员已知方法，将前述制得的颗粒加到适宜生产多层片的旋转式压片机(例如 Manesty Layer-Press LP 39，利物浦，UK)的加料斗中。具体地说，首先将 6(b) 部分所述的颗粒装入第一加料斗中；将 6(a) 部分所述的颗粒装入第二加料斗中。压片机配有 8 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统，该系统由最初的 80.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 4.0 mg 吗多明)的 95.33 mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 275.33 mg，每片包含 4.0 mg 活性物质。表 2 是有关活性物质从实施例 6 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 7：由单一的三层片(含 8mg 吗多明)组成的系统

在实施例中 7，第一层由 80 mg“屏障”层组成，第二层(缓释)包含 8 mg 吗多明；第三层由 100 mg“屏障”层组成。

按实施例 6 的 6(a) 部分所述制备颗粒，唯一的变化是活性物质的负载量加倍，这样的颗粒构成了三层片的第二层。第一层和第三层(屏障)与实施例 6 的 6(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 8 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统，该系统由最初的 80.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 8.0 mg 吗多明)的 99.33mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 279.33 mg，每片包含 8.0 mg 活性物质。表 2 是有关活性物质从实施例 7 的片剂中

释放的实验数据。

#### 实施例 8: 由单一的三层片(含 16 mg 吗多明)组成的系统

在实施例中 8, 第一层由 80 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 16 mg 吗多明; 第三层由 100 mg“屏障”层组成。按实施例 6 的 6(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是活性物质的负载量加倍, 这样的颗粒构成了三层片的第二层。

第一层和第三层(屏障)与实施例 6 的 6(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 8 mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统, 该系统由最初的 80.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 16.0mg 吗多明)的 107.33mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前, 所得三层片的均重为 287.33 mg, 每片包含 16.0 mg 活性物质。表 2 是有关活性物质从实施例 8 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 9: 由单一的三层片(含 20 mg 吗多明)组成的系统

在实施例 9 中, 第一层由 80 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 20mg 吗多明; 第三层由 100 mg“屏障”层组成。按实施例 6 的 6(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是活性物质的负载量加倍, 这样的颗粒构成了三层片的第二层。第一层和第三层(屏障)与实施例 6 的 6(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 8 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统, 该系统由最初的 80.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 20.0mg 吗多明)和 57.2 wt %可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)或 54 wt% HPMC 的 111.33mg 第二层、以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前, 所得三层片的均重为 291.33 mg, 每片包含 20.0 mg 活性物质。表 2 是有关活性物质从实施例 9 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 6-9 片剂的溶出试验

在 100 r.p.m 下, 以 37℃ 900 mL 蒸馏水为溶出液, 采用仪器 2、

浆(USP XXIII 版), 测定活性物质从实施例 6-9 制得三层片中的释放特性。然后, 采用自动采样和记录系统, 用 UV 分光光度计在 311nm 测定释放的活性物质。所得的实验结果如表 2 所示。

表 2

| 时间 (小时) | 释放 (%) |       |       |       |
|---------|--------|-------|-------|-------|
|         | 实施例 6  | 实施例 7 | 实施例 8 | 实施例 9 |
| 1       | 12.3   | 11.4  | 11.9  | 12.6  |
| 2       | 19.6   | 20.7  | 18.8  | 21.2  |
| 4       | 32.7   | 33.8  | 31.5  | 33.0  |
| 6       | 41.5   | 43.0  | 42.5  | 43.1  |
| 8       | 52.8   | 54.2  | 53.0  | 54.5  |
| 10      | 64.0   | 66.5  | 65.3  | 63.6  |
| 12      | 74.7   | 76.4  | 75.2  | 77.0  |
| 16      | 88.4   | 89.6  | 96.8  | 89.8  |
| 20      | 96.5   | 98.0  | 95.9  | 96.6  |
| 24      | 100.3  | 102.3 | 99.4  | 101.8 |

应当指出的是, 药物从上述制得系统中的释放减缓并且整个药物的释放大约需 20 小时。另外, 片剂中任何含量水平的活性物质的释放动力学均基本上没有变化。这种特性是本发明的特性。

#### 实施例 10: 由单一的三层片(含 0.1 mg 莫索尼定)组成的系统

在实施例 10 中, 第一层由 100 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 0.1 mg 莫索尼定; 第三层由 100 mg“屏障”层组成。

#### 10(a)制备用于制备包含 0.1 mg 缓释莫索尼定的层的颗粒

| 组分                                                  | 用量(mg)          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|
| 莫索尼定                                                | 0.10mg          |
| 乳糖一水化物                                              | 29.90mg         |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 50.00mg (52wt%) |
| 甘油山萘酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St.Priest; F)      | 10.00mg         |
| 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) (Plasdone®; K29-32, I. S. P.)          | 5.00mg          |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C.Erba, Milan, I)                      | 1.00mg          |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 1.00mg          |
| 总计                                                  | 97.00mg         |

活性层总共包含 56.7 wt %可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)。

混合莫索尼定、乳糖、羟丙纤维素和甘油山萘酸酯，并用 20%聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在流化床干燥器(Aeromatic mod. Strea)干燥至恒重，再过相同目的筛。加入胶体硅，在方形混合器混合 45 分钟，然后加入硬脂酸镁并再混合 15 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 10(a))具有良好的流动性和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

#### 10(b) 制备构成屏障层颗粒

采用实施例 6(b)所述的组合物和颗粒。

| 组分                                                  | 用量(mg)  |
|-----------------------------------------------------|---------|
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 39.88%  |
| 甘油山萘酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St.Priest; F)      | 13.50%  |
| 乳糖一水化物                                              | 39.88%  |
| 聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone®; K29-32, I. S. P.)                | 5.00%   |
| 黄色氧化铁 FCF(Sicovit Gelb 10-BASF Koln; D)             | 0.24%   |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C.Erba, Milan, I)                      | 1.00%   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 0.50%   |
| 总计                                                  | 100.00% |

混合羟丙基甲基纤维素、甘油山嵛酸酯和乳糖，小心分散染料。并用 5% 聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在烤箱(炉)中 30 °C 干燥约 2 小时。再过相同目的筛。干燥恒重。向所得颗粒中加入胶体硅和硬脂酸镁，在 turbula 中混合 15 分钟。该法制得的颗粒(颗粒 10(b))具有良好的流动性和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。  
10(c) (压制)制备三层系统

采用本领域技术人员已知方法，将前述制得的颗粒加到适宜生产三层片的旋转式压片机(例如 Manesty Layer-Press LP 39, 利物浦, UK)的加料斗中。具体地说，首先将 10(b)部分所述的颗粒装入第一加料斗中；将 10(a)部分所述的颗粒装入第二加料斗中。压片机配有 9 mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统，该系统由最初的 100.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 0.10 mg 吗多明)的 97.00 mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 297.00 mg，每片包含 0.1 mg 活性物质。表 3 是有关活性物质从实施例 10 的片剂中释放的实验数据。

实施例 11：由单一的三层片(含 0.30mg 莫索尼定)组成的系统

在实施例 11 中，第一层由 100 mg“屏障”层组成，97.00 mg 的第二层(缓释)包含活性物质(相当于 0.30 mg 莫索尼定)；第三层由 100 mg“屏障”层组成。

#### 11(a)制备用于制备包含 0.3 mg 缓释莫索尼定的层的颗粒

| 组分                                                   | 用量(mg)  |
|------------------------------------------------------|---------|
| 莫索尼定                                                 | 0.30mg  |
| 乳糖一水化物                                               | 29.70mg |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 50.00mg |
| 甘油山嵛酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St.Priest; F)       | 10.00mg |
| 聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone®; K29-32, I. S. P.)                 | 5.00mg  |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C. Erba, Milan, I)                      | 1.00mg  |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                | 1.00mg  |
| 总计                                                   | 97.00mg |

按实施例 10 的 10a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是负载 3 倍量的活性物质, 这样的颗粒构成了三层片的第二层。

第一层和第三层(屏障)与实施例 6 的 6(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 9.0mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统, 该系统由最初的 100.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 0.3mg 莫索尼定)的 97.00 mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前, 所得三层片的均重为 297.00 mg, 每片包含 0.3 mg 活性物质。表 3 是有关活性物质从实施例 11 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 12: 由单一的三层片(含 1.2 mg 莫索尼定)组成的系统

在实施例 12 中, 第一层由 100 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 1.2 mg 莫索尼定; 第三层由 100 mg“屏障”层组成。

#### 12(a) 制备用于制备包含 1.2 mg 缓释莫索尼定的层的颗粒

| 组分                                                  | 用量(mg)          |
|-----------------------------------------------------|-----------------|
| 莫索尼定                                                | 1.20mg          |
| 乳糖一水化物                                              | 28.80mg         |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 50.00mg (52wt%) |
| 甘油山嵛酸酯(Compritol 888 Gattefossé, St.Priest; F)      | 10.00mg         |
| 聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone®; K29-32, I. S. P.)                | 5.00mg          |
| 硬脂酸镁(USP 标准, C.Erba, Milan, I)                      | 1.00mg          |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 1.00mg          |
| 总计                                                  | 97.00mg         |

活性层总共包含 56.7 wt %可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物(PVP + HPMC)。

按实施例 11 的 11(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是负载 4 倍量的活性物质的, 这样的颗粒构成了三层片的第二层。

第一层和第三层(屏障)与实施例 6 的 6(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 9.0 mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统,该系统由最初的 100.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 1.20 mg 莫索尼定)的 97.00mg 第二层以及 100.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前,所得三层片的均重为 297.00 mg,每片包含 1.20 mg 活性物质。表 3 是有关活性物质从实施例 12 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 10-12 片剂的溶出试验

在 100 r.p.m 下,以 37℃ 900 mL 蒸馏水为溶出液,采用仪器 2、桨(USP XXIII 版),测定活性物质从实施例 10-12 制得三层片中的释放特性。然后,采用配有二极管阵列检测器的自动 Hewlett-Packard 系统,用 HPLC 在 230nm 处测定释放的活性物质。所得的实验结果如表所示 3。

表 3

| 时间 (小时) | 释放 (%) |        |        |
|---------|--------|--------|--------|
|         | 实施例 10 | 实施例 11 | 实施例 12 |
| 1       | 12.4   | 12.7   | 14.7   |
| 2       | 20.1   | 21.8   | 23.1   |
| 4       | 35.3   | 35.9   | 37.8   |
| 6       | 50.0   | 52.1   | 54.3   |
| 8       | 62.6   | 63.8   | 64.7   |
| 10      | 75.8   | 77.1   | 78.0   |
| 12      | 85.8   | 87.4   | 88.6   |
| 16      | 98.7   | 99.1   | 98.9   |
| 20      | 100.3  | 101.2  | 99.4   |

应当指出的是,药物从上述制得系统中的释放减缓并且整个药物的释放大约需 20 小时。另外,即使是片剂中活性物质的含量变化 120 %,其释放动力学也基本上没有变化。这种特性是本发明的特性。

**实施例 13: 由单一的三层片含 (0.75mg 罗匹尼罗组成) 的系统**

在实施例 13 中, 第一层由 130 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 0.86 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 0.75 mg 碱); 第三层由 120 mg“屏障”层组成。

**13(a) 制备用于制备包含 0.86 mg 罗匹尼罗 HC(相当于 0.75 mg 碱)的缓释基质层的颗粒**

| 组分                                                          | 用量(mg)          |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|
| 相当于 0.75 mg 碱量的罗匹尼罗 HCl                                     | 0.86mg          |
| 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg (41wt%) |
| 羧甲基纤维素钠 (NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                           | 15.00mg (10wt%) |
| 麦芽糖糊精 NF (Lycatab DSH)                                      | 7.50mg (5wt%)   |
| 乳糖 (C. Erba, Milan, I)                                      | 47.74mg         |
| 氢化蓖麻油 (Cutina HR-Henkel, D)                                 | 15.00mg (10wt%) |
| 硬脂酸镁 (C. Erba, Milan, I)                                    | 1.50mg (1wt%)   |
| 胶体硅 (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                      | 0.90mg          |
| 总计                                                          | 150.00mg        |

活性层总共包含 51 wt %可胶凝的、膨胀性和/或溶蚀性亲水聚合物 (HPMC + NaCMC), 或 56 wt%的麦芽糖糊精。

在适宜的混合器制粒机 (Niro-Fielder PMA 型) 中, 将罗匹尼罗与部分乳糖混合 20 分钟。加入羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、氢化蓖麻油、麦芽糖糊精和余量乳糖, 并混合 10 分钟, 用水湿润 (约占所用产品重量的 30%)。所得颗粒在干燥流化床干燥器 (Niro-Fielder TSG 2 型) 中干燥直至恒重。过 0.800 mm 目筛后再进入振荡制粒机。加入胶体硅, 并在方形混合器中混合 20 分钟, 然后加入硬脂酸镁并再混合 10 分钟。该法制得的颗粒 (颗粒 13(a)) 具有良好的流动性和可压

性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

### 13(b) 制备构成屏障层的颗粒

| 组分                                                      | 用量 (mg)          |
|---------------------------------------------------------|------------------|
| 羟丙基甲基纤维素<br>(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 44.76 (或 44.75%) |
| 甘露醇 (C. Erba)                                           | 23.60%           |
| 甘油山萘酸酯 (Compritol 888 Gattefossé, St. Priest; F)        | 25.00%           |
| 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) (Plasdone®; K29-32, I. S. P.)             | 5.00%            |
| 黄色氧化铁 FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Koln; D)                | 0.24% (或 0.25%)  |
| 硬脂酸镁 (USP 标准, C. Erba, Milan, I)                        | 1.00%            |
| 胶体硅 (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                  | 0.40%            |
| 总计                                                      | 100.00%          |

混合羟丙基甲基纤维素、甘油山萘酸酯和甘露醇，小心分散染料。并用 5% 聚乙烯吡咯烷酮水性溶液湿润。过 25 目筛，在烤箱 (炉) 中 30 °C 干燥约 2 小时。再过相同目的筛。干燥恒重。向所得颗粒中加入胶体硅和硬脂酸镁，在 turbula 中混合 15 分钟。该法制得的颗粒 (颗粒 13(b)) 具有良好的流动性和可压性。按下面的描述，将颗粒进行压制。

### 13(c) 制备 (压制) 三层系统

用本领域技术人员已知方法，将前述制得的颗粒加到适宜生产三层片的旋转式压片机 (例如 Manesty Layer-Press LP 39, 利物浦, UK) 的加料斗中。具体地说，首先将 13(b) 部分所述的颗粒装入第一和第三加料斗中；将 13(a) 部分所述的颗粒装入第二加料斗中。压片机配有略凹的 9 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统，该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质 (相当于 0.75 mg 碱的 0.86 mg 罗匹尼罗 HCL) 的 150 mg 第

二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 400.00 mg，每片包含 0.86 mg 罗匹尼罗 HCL。表 4 是有关活性物质从实施例 13 的片剂中释放的实验数据。

#### 实施例 13A: 实施例 13 的选择方案

在实施例 13 的另一实施方案中，如下制备了用于活性层 13(a) 的颗粒：

在适宜的混合器-制粒机 (Niro Fielder PMA 型) 中，将 HPMC、罗匹尼罗、乳糖、NaCMC、氢化蓖麻油和麦芽糖糊精混合 6 分钟。用水湿润 (约占所用产品重量的 30%)。所得颗粒在干燥流化床干燥器 (Niro Fielder TSG 2 型) 中至含水量为 1-4.5%。在锥形磨中过 1.57 mm 目筛。加入胶体硅，并在方形混合器中混合 20 分钟，然后加入硬脂酸镁并再混合 2 分钟。

在该选择性实施方案中，如下制备了用于屏障层 13(b) 的颗粒：

在适宜的混合器-制粒机 (Niro Fielder PMA 型) 中，将甘露醇、染料、甘油山嵛酸酯、HPMC 和 PVP 混合 6 分钟。用水湿润 (约占所用产品重量的 25%)。所得颗粒在干燥流化床干燥器 (Niro Fielder TSG 2 型) 中至含水量为 1.1-2.7%。在锥形磨中过 1.57 mm 目筛。加入胶体硅，并在方形混合器中混合 20 分钟，然后加入硬脂酸镁并再混合 2 分钟。

至于其他供选择的实施方案，可采用下面实施例 14-23 之一的组分/处方，并对上述选择性操作在细节上作必要的修改。

#### 实施例 14: 由单一的三层片 (含 1.00mg 罗匹尼罗) 组成的系统

在实施例 14 中，第一层由 130 mg “屏障”层组成，第二层 (缓释) 包含 1.14 mg 罗匹尼罗 HCL (相当于 1.00 mg 碱)；第三层由 120 mg “屏障”层组成。

按实施例 13 的 13(a) 部分所述制备颗粒，唯一的变化是增加活性物质的负载量，并相应地降低乳糖含量；这样的颗粒构成了三层片的

## 第二层。

### 14(a) 制备用于制备包含 1.14 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 1.00 mg 碱)的缓释层的颗粒

| 组分                                                  | 用量(mg)   |
|-----------------------------------------------------|----------|
| 相当于 1.00 mg 碱量的罗匹尼罗 HCl                             | 1.14mg   |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg  |
| 羧甲基纤维素钠(NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                    | 15.00mg  |
| 麦芽糖糊精 NF(Lycatab DSH)                               | 7.50mg   |
| 乳糖(C. Erba, Milan, I)                               | 47.46mg  |
| 氯化蓖麻油(Cutina HR-Henkel, D)                          | 15.00mg  |
| 硬脂酸镁(C. Erba, Milan, I)                             | 1.50mg   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 0.90mg   |
| 总计                                                  | 150.00mg |

第一层和第三层(屏障)与实施例 13 的 13(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有略凹的 9 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统, 该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含 1.14 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 1.00 mg 罗匹尼罗碱)的 150mg 第二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前, 所得三层片的均重为 400.00 mg, 每片包含 1.14 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 1.00 mg 罗匹尼罗碱)。表 4 是有关活性物质从实施例 14 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 15: 由单一的三层片(含 3.00 mg 罗匹尼罗)组成的系统

在实施例 15 中, 第一层由 130 mg“屏障”层组成, 第二层(缓释)包含 3.42 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 3.00 mg 碱); 第三层由 120 mg“屏障”层组成。

按实施例 13 的 13(a) 部分所述制备颗粒, 唯一的变化是增加活性

物质的负载量，并相应地降低乳糖含量；这样的颗粒构成了三层片的第二层。

15(a) 制备用于制备包含 3.42 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 3.00 mg 碱)的缓释层的颗粒

| 组分                                                  | 用量(mg)   |
|-----------------------------------------------------|----------|
| 罗匹尼罗 HCl 相当于 3.00 mg 碱                              | 3.42mg   |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel®K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg  |
| 羧甲基纤维素钠(NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                    | 15.00mg  |
| 麦芽糖糊精 NF(Lycatab DSH)                               | 7.50mg   |
| 乳糖(C.Erba, Milan, I)                                | 45.18mg  |
| 氢化蓖麻油(Cutina HR-Henkel, D)                          | 15.00mg  |
| 硬脂酸镁(C.Erba, Milan, I)                              | 1.50mg   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)               | 0.90mg   |
| 总计                                                  | 150.00mg |

第一层和第三层(屏障)与实施例 13 的 13(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有略凹的 9 mm 直径环形凹面冲。

用压片机生产三层系统，该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含 3.42mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 3.00 mg 罗匹尼罗碱)的 150mg 第二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 400.00 mg，每片包含 3.42mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 3.00 mg 罗匹尼罗碱)。表 4 是有关活性物质从实施例 15 的片剂中释放的实验数据。

实施例 16: 由单一的三层片(含 6.00mg 罗匹尼罗)组成的系统

在实施例 16 中，第一层由 130 mg“屏障”层组成，第二层(缓释)包含 6.84 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 6.00 mg 碱)；第三层由 120 mg“屏

障”层组成。

按实施例 13 的 13(a) 部分所述制备颗粒，唯一的变化是增加活性物质的负载量，并相应地降低乳糖含量；这样的颗粒构成了三层片的第二层。

16(a) 制备用于制备包含 6.84 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 6.00 mg 碱)的缓释层的颗粒

| 组分                                                   | 用量(mg)   |
|------------------------------------------------------|----------|
| 相当于 6.00 mg 碱量的罗匹尼罗 HCl                              | 6.84mg   |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg  |
| 羧甲基纤维素钠(NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                     | 15.00mg  |
| 麦芽糖糊精 NF(Lycatab DSH)                                | 7.50mg   |
| 乳糖(C.Erba, Milan, I)                                 | 41.76mg  |
| 氢化蓖麻油(Cutina HR-Henkel, D)                           | 15.00mg  |
| 硬脂酸镁(C.Erba, Milan, I)                               | 1.50mg   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                | 0.90mg   |
| 总计                                                   | 150.00mg |

第一层和第三层(屏障)与实施例 13 的 13(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有略凹的 9mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统，该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含 6.84 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 6.00 mg 罗匹尼罗碱)的 150mg 第二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 400.00 mg，每片包含 6.84 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 6.00 mg 罗匹尼罗碱)。表 4 是有关活性物质从实施例 16 的片剂中释放的实验数据。

实施例 17：由单一的三层片(含 9.00mg 罗匹尼罗)组成的系统  
在实施例 17 中，第一层由 130 mg “屏障”层组成，第二层(缓释)

包含 10.26 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 9.00 mg 碱);第三层由 120 mg“屏障”层组成。

按实施例 13 的 13(a)部分所述制备颗粒,唯一的变化是增加活性物质的负载量,并相应地降低乳糖含量;这样的颗粒构成了三层片的第二层。

17(a)制备用于制备包含 10.26 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 9.00 mg 碱)的缓释层的颗粒

| 组分                                                   | 用量(mg)   |
|------------------------------------------------------|----------|
| 相当于 9.00 mg 碱量的罗匹尼罗 HCl                              | 10.26mg  |
| 羟丙基甲基纤维素(Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg  |
| 羧甲基纤维素钠(NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                     | 15.00mg  |
| 麦芽糖糊精 NF(Lycatab DSH)                                | 7.50mg   |
| 乳糖(C.Erba, Milan, I)                                 | 38.34mg  |
| 氢化蓖麻油(CutinaHR-Henkel, D)                            | 15.00mg  |
| 硬脂酸镁(C.Erba, Milan, I)                               | 1.50mg   |
| 胶体硅(Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                | 0.90mg   |
| 总计                                                   | 150.00mg |

第一层和第三层(屏障)与实施例 13 的 13(b)部分在性质和用量上保持一致。压片机装有 8mm 直径的圆凹冲。用压片机生产三层系统,该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 9.00 mg 罗匹尼罗碱)的 150mg 第二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前,所得三层片的均重为 400.00 mg,每片包含 9.00 mg 活性物质。表 4 是有关活性物质从实施例 17 的片剂中释放的实验数据。

实施例 18: 由单一的三层片(含 12.00mg 罗匹尼罗)组成的系统

在实施例 18 中,第一层由 130 mg“屏障”层组成,第二层(缓释)包含 13.68 mg 罗匹尼罗 HCl(相当于 12.00 mg 碱);第三层由 120 mg“屏

障”层组成。

按实施例 13 的 13(a) 部分所述制备颗粒，唯一的变化是增加活性物质的负载量，并相应地降低乳糖含量；这样的颗粒构成了三层片的第二层。

### 18(a) 制备用于制备包含 13.68 mg 罗匹尼罗 HCl (相当于 12.00 mg 碱) 的缓释层的颗粒

| 组分                                                    | 用量 (mg)  |
|-------------------------------------------------------|----------|
| 相当于 12.00 mg 碱量的罗匹尼罗 HCl                              | 13.68mg  |
| 羟丙基甲基纤维素 (Methocel® K 100 M, Colorcon, Orpington, UK) | 61.50mg  |
| 羧甲基纤维素钠 (NaCMC) (Blanose 9 M31XF)                     | 15.00mg  |
| 麦芽糖糊精 NF (Lycatab DSH)                                | 7.50mg   |
| 乳糖 (C. Erba, Milan, I)                                | 34.92mg  |
| 氢化蓖麻油 (Cutina HR-Henkel, D)                           | 15.00mg  |
| 硬脂酸镁 (C. Erba, Milan, I)                              | 1.50mg   |
| 胶体硅 (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)                | 0.90mg   |
| 总计                                                    | 150.00mg |

第一层和第三层(屏障)与实施例 13 的 13(b) 部分在性质和用量上保持一致。压片机配有 8 mm 直径环形凹面冲。用压片机生产三层系统，该系统由最初的 130.0 mg 颗粒屏障、包含活性物质(相当于 12.00 mg 罗匹尼罗碱)的 150mg 第二层以及 120.0 mg 颗粒屏障第三层组成。操作同前，所得三层片的均重为 400.00 mg，每片包含 12.00 mg 活性物质。表 4 是有关活性物质从实施例 18 的片剂中释放的实验数据。

### 实施例 13-18 片剂的溶出试验

在 100 r.p.m 下，以 37℃ 500 mL 柠檬酸盐水性缓冲液 (pH4.0) 为溶出液，采用仪器 2、桨 (USP XXIII 版)，测定活性物质从实施例 13-18

制得双层片中的释放特性。然后，采用自动采样和记录系统，用 HPLC 在 250 nm 测定释放的活性物质。所得的实验结果如表 4 所示。

表 4

| 时间<br>(小时) | 实施例 13 - 18 片剂的释放 (%) |        |        |        |        |        |
|------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|            | 实施例 13                | 实施例 14 | 实施例 15 | 实施例 16 | 实施例 17 | 实施例 18 |
| 1          | 7.3                   | 8.6    | 7.8    | 7.5    | 8.8    | 9.4    |
| 2          | 12.1                  | 12.6   | 12.0   | 13.4   | 13.5   | 14.0   |
| 4          | 18.9                  | 21.0   | 19.5   | 20.7   | 22.1   | 23.9   |
| 6          | 26.0                  | 28.5   | 27.9   | 28.5   | 29.8   | 33.1   |
| 9          | 38.3                  | 39.7   | 39.2   | 40.3   | 41.2   | 44.9   |
| 12         | 49.6                  | 51.4   | 50.7   | 51.0   | 52.6   | 56.7   |
| 16         | 67.8                  | 66.9   | 64.5   | 66.3   | 66.4   | 70.0   |
| 20         | 82.0                  | 81.3   | 78.4   | 79.5   | 80.3   | 80.1   |
| 24         | 90.4                  | 91.3   | 88.9   | 89.1   | 88.7   | 91.2   |

应当指出的是，药物从上述制得系统中的释放减缓并且大多数药物的释放大约需 24 小时。

另外，片剂中任何含量水平的活性物质的释放动力学均基本上没有变化。这种特性是本发明的特性。

#### 实施例 19: 制备罗匹尼罗圆形片剂剂型

如下制备圆形片形式的罗匹尼罗片剂。片剂包括上支持层或屏障层(1)、活性层(2)和下支持层或屏障层(3)。HPMC 是羟丙基甲基纤维素的缩写。

## 支持层(1)

| 组分                            | 作用       | 用量(mg/片) |
|-------------------------------|----------|----------|
| HPMC 2208/K 100M(100,000 cps) | 亲水性骨架聚合物 | 58.18    |
| 甘露醇                           | 填充剂、稀释剂  | 30.68    |
| 甘油山萘酸酯                        | 疏水性化合物   | 32.50    |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)                  | 粘合剂      | 6.50     |
| 硬脂酸镁                          | 润滑剂      | 1.30     |
| 胶体胶体硅                         | 助流剂      | 0.52     |
| 黄色氧化铁                         | 着色剂      | 0.33     |
| 净化水                           | 制粒液      | b        |
| 总计                            |          | 130.00   |

## 活性层(2)

3种片剂中罗匹尼罗的含量分别为0.75mg、1mg或3mg/片(按有效的罗匹尼罗碱计算)。

| 组分                                | 作用       | 用量 mg/片           |        |        |
|-----------------------------------|----------|-------------------|--------|--------|
|                                   |          | 0.75mg            | 1 mg   | 3mg    |
| 罗匹尼罗 HCl                          | 活性物质     | 0.855             | 1.14   | 3.42   |
| 乳糖一水化物                            | 填充剂、稀释剂  | 47.745            | 47.46  | 45.18  |
| HPMC 2208/K 100M<br>(100,000 cps) | 疏水性骨架聚合物 | 61.50<br>(41 wt%) | 61.50  | 61.50  |
| 羧甲基纤维素钠                           | 粘度调节剂    | 15.00             | 15.00  | 15.00  |
| 麦芽糖糊精                             | 粘合剂      | 7.50              | 7.50   | 7.50   |
| 氢化蓖麻油                             | 疏水性化合物   | 15.00             | 15.00  | 15.00  |
| 硬脂酸镁                              | 润滑剂      | 1.50              | 1.50   | 1.50   |
| 胶体胶体硅                             | 助流剂      | 0.90              | 0.90   | 0.90   |
| 净化水                               | 制粒液      | b                 | b      | b      |
| 总计                                |          | 150.00            | 150.00 | 150.00 |

## 支持层(3)

| 组分                            | 作用       | 用量(mg/片) |
|-------------------------------|----------|----------|
| HPMC 2208/K 100M(100,000 cps) | 亲水性骨架聚合物 | 53.70    |
| 甘露醇                           | 填充剂、稀释剂  | 28.32    |
| 甘油山萘酸酯                        | 疏水性化合物   | 30.00    |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)                  | 粘合剂      | 6.00     |
| 硬脂酸镁                          | 润滑剂      | 1.20     |
| 胶体胶体硅                         | 助流剂      | 0.48     |
| 黄色氧化铁                         | 着色剂      | 0.30     |
| 净化水                           | 制粒液      | b        |
| 总计                            |          | 120.00   |

其中不残留净化水(制粒液)的终产品标记为“b”。

## 实施例 20：制备罗匹尼罗小胶囊剂型

如下制备小胶囊形式的罗匹尼罗片剂。片剂包括上支持层或屏障层(1)、活性层(2)和下支持层或屏障层(3)，如附图 9 所示(其中标记 10、12 代表屏障层，11 代表活性层)。HPMC 羟丙基甲基纤维素的缩写。4 种片剂中罗匹尼罗的含量分别为 1mg、3mg、6mg、9mg 或 12mg/片(按有效的罗匹尼罗碱计算)。

## 支持层(1)

| 组分                     | 作用           | 罗匹尼罗用量 (mg/片) |        |         |        |
|------------------------|--------------|---------------|--------|---------|--------|
|                        |              | 1mg           | 3mg    | 6 或 9mg | 12mg   |
| HPMC 2208(100,000 cps) | 疏水性骨架<br>聚合物 | 76.07         | 76.07  | 76.07   | 76.07  |
| 甘露醇                    | 填充剂、稀释剂      | 40.12         | 40.12  | 40.12   | 40.12  |
| 甘油山萘酸酯                 | 疏水性化合物       | 42.50         | 42.50  | 42.50   | 42.50  |
| 聚乙烯吡咯烷酮                | 粘合剂          | 8.50          | 8.50   | 8.50    | 8.50   |
| 硬脂酸镁                   | 润滑剂          | 1.70          | 1.70   | 1.70    | 1.70   |
| 胶体胶体硅                  | 助流剂          | 0.68          | 0.68   | 0.68    | 0.68   |
| 黄色氧化铁                  | 着色剂          | 0.43          | 0.43   | 0.43    | 0.43   |
| 净化水                    | 制粒液          | c             | c      | c       | c      |
| 总计                     |              | 170.00        | 170.00 | 170.00  | 170.00 |

## 活性层(2)

| 组分                         | 作用           | 罗匹尼罗用量( mg/片)    |        |        |        |        |
|----------------------------|--------------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|                            |              | 1mg              | 3mg    | 6 mg   | 9mg    | 12mg   |
| 罗匹尼罗 HCl                   | 活性物质         | 1.14             | 3.42   | 6.84   | 10.26  | 13.68  |
| 乳糖一水化物                     | 填充剂、稀释剂      | 47.46            | 45.18  | 41.76  | 38.34  | 34.92  |
| HPMC 2208<br>(100,000 cps) | 疏水性骨架<br>聚合物 | 61.50<br>(41wt%) | 61.50  | 61.50  | 61.50  | 61.50  |
| 羧甲基纤维素钠                    | 粘度调节剂        | 15.00            | 15.00  | 15.00  | 15.00  | 15.00  |
| 麦芽糖糊精                      | 粘合剂          | 7.50             | 7.50   | 7.50   | 7.50   | 7.50   |
| 氢化蓖麻油                      | 疏水性化合物       | 15.00            | 15.00  | 15.00  | 15.00  | 15.00  |
| 硬脂酸镁                       | 润滑剂          | 1.50             | 1.50   | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| 胶体胶体硅                      | 助流剂          | 0.90             | 0.900  | 0.90   | 0.90   | 0.90   |
| 净化水                        | 制粒液          | c                | c      | c      | c      | c      |
| 总计                         |              | 150.00           | 150.00 | 150.00 | 150.00 | 150.00 |

## 支持层(3)

| 组分                         | 作用           | 罗匹尼罗用量( mg/片) |        |         |        |
|----------------------------|--------------|---------------|--------|---------|--------|
|                            |              | 1mg           | 3mg    | 6 或 9mg | 12mg   |
| HPMC 2208<br>(100,000 cps) | 疏水性骨架<br>聚合物 | 62.65         | 62.65  | 62.65   | 62.65  |
| 甘露醇                        | 填充剂、稀释剂      | 33.04         | 33.04  | 33.04   | 33.04  |
| 甘油山萘酸酯                     | 疏水性化合物       | 35.00         | 35.00  | 35.00   | 35.00  |
| 聚乙烯吡咯烷酮<br>(聚维酮)           | 粘合剂          | 7.00          | 7.00   | 7.00    | 7.00   |
| 硬脂酸镁                       | 润滑剂          | 1.40          | 1.40   | 1.40    | 1.40   |
| 胶体胶体硅                      | 助流剂          | 0.56          | 0.56   | 0.56    | 0.56   |
| 黄色氧化铁                      | 着色剂          | 0.35          | 0.35   | 0.35    | 0.35   |
| 净化水                        | 制粒液          | c             | c      | c       | c      |
| 总计                         |              | 140.00        | 140.00 | 140.00  | 140.00 |

**薄膜包衣**

| 组分                      | 作用  | 罗匹尼罗用量 (mg/片) |        |         |        |
|-------------------------|-----|---------------|--------|---------|--------|
|                         |     | 1mg           | 3mg    | 6 或 9mg | 12mg   |
| OPADRY OY-S-28876 WHITE | 包衣剂 | 13.80         | 13.80  | 13.80   | 13.80  |
| 净化水                     | 包衣液 | c             | c      | c       | c      |
| 总片重<br>(1、2、3 层和包衣)     |     | 473.80        | 473.80 | 473.80  | 473.80 |

其中不残留净化水(制粒液或包衣液)的终产品标记为“c”。OPADRY OY-S-28876 WHITE 是 63% HPMC 2910 6cP、7% PEG 400、30% TiO<sub>2</sub>。也可加入红色/粉红(0.01-0.25%)和/或黄色(0.1-1.5%)着色剂(氧化铁), HPMC 用量为 61-66%。另一可供选择的蓝色包衣含有 31-32% HPMC 2910 3cP、31-32% HPMC 2910 5cP、8% PEG400、23-24% TiO<sub>2</sub>、1%聚山梨酯, 和 4-5%的蓝色染料靛蓝。

**实施例 21: 制备罗匹尼罗小胶囊剂型**

如下制备小胶囊形式的罗匹尼罗片剂。片剂同实施例 20, 包括上支持层或屏障层(1)、活性层(2)和下支持层或屏障层(3)。4 种片剂中罗匹尼罗的含量分别为 1mg、3mg、6mg、9mg 或 12mg/片(按有效的罗匹尼罗碱计算)。该实施例与实施例 20 相同, 但是支持层或屏障层中不含黄色氧化铁。

**支持层(1)**

| 组分                     | 作用       | 罗匹尼罗用量(mg/片) |
|------------------------|----------|--------------|
|                        |          | 1、3 或 6mg    |
| HPMC 2208(100,000 cps) | 亲水性骨架聚合物 | 76.50        |
| 甘露醇                    | 填充剂、稀释剂  | 40.12        |
| 甘油山萘酸酯                 | 疏水性化合物   | 42.50        |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)           | 粘合剂      | 8.50         |
| 硬脂酸镁                   | 润滑剂      | 1.70         |
| 胶体胶体硅                  | 助流剂      | 0.68         |
| 净化水                    | 制粒液      | d            |
| 总计                     |          | 170.00       |

## 活性层(2)

| 组分                         | 作用           | 罗匹尼罗用量( mg/片)    |        |        |        |        |
|----------------------------|--------------|------------------|--------|--------|--------|--------|
|                            |              | 1mg              | 3mg    | 6 mg   | 9mg    | 12mg   |
| 罗匹尼罗 HCl                   | 活性物质         | 1.14             | 3.42   | 6.84   | 10.26  | 13.68  |
| 乳糖一水化物                     | 填充剂、稀释剂      | 47.46            | 45.18  | 41.76  | 38.34  | 34.92  |
| HPMC 2208<br>(100,000 cps) | 疏水性骨架<br>聚合物 | 61.50<br>(41wt%) | 61.50  | 61.50  | 61.50  | 61.50  |
| 羧甲基纤维素钠                    | 粘度调节剂        | 15.00            | 15.00  | 15.00  | 15.00  | 15.00  |
| 麦芽糖糊精                      | 粘合剂          | 7.50             | 7.50   | 7.50   | 7.50   | 7.50   |
| 氢化蓖麻油                      | 疏水性化合物       | 15.00            | 15.00  | 15.00  | 15.00  | 15.00  |
| 硬脂酸镁                       | 润滑剂          | 1.50             | 1.50   | 1.50   | 1.50   | 1.50   |
| 胶体胶体硅                      | 助流剂          | 0.90             | 0.900  | 0.90   | 0.90   | 0.90   |
| 净化水                        | 制粒液          | c                | c      | c      | c      | c      |
| 总计                         |              | 150.00           | 150.00 | 150.00 | 150.00 | 150.00 |

## 支持层(3)

| 组分                     | 作用       | 罗匹尼罗用量(mg/片) |
|------------------------|----------|--------------|
|                        |          | 1、3 或 6mg    |
| HPMC 2208(100,000 cps) | 亲水性骨架聚合物 | 63.00        |
| 甘露醇                    | 填充剂、稀释剂  | 33.04        |
| 甘油山嵛酸酯                 | 疏水性化合物   | 35.00        |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)           | 粘合剂      | 7.00         |
| 硬脂酸镁                   | 润滑剂      | 1.40         |
| 胶体胶体硅                  | 助流剂      | 0.56         |
| 净化水                    | 制粒液      | d            |
| 总计                     |          | 140.00       |

## 薄膜包衣

| 组分                      | 作用  | 罗匹尼罗用量( mg/片) |        |         |        |
|-------------------------|-----|---------------|--------|---------|--------|
|                         |     | 1mg           | 3mg    | 6 或 9mg | 12mg   |
| OPADRY OY-S-28876 WHITE | 包衣剂 | 13.80         | 13.80  | 13.80   | 13.80  |
| 净化水                     | 包衣液 | d             | d      | d       | d      |
| 总片重<br>(1、2、3 层和包衣)     |     | 473.80        | 473.80 | 473.80  | 473.80 |

其中不残留净化水(制粒液或包衣液)的终产品标记为"d”。

### 实施例 22 和 23：制备罗匹尼罗小胶囊剂型

如下制备小胶囊形式的罗匹尼罗片剂。片剂同实施例 20 和 21，包括上支持层或屏障层(1)、活性层(2)和下支持层或屏障层(3)。实施例 22 和 23 的片剂中罗匹尼罗的含量按有效碱计算为 0.75mg/片(按 HCl 盐计算为 0.855mg)。可以看出，实施例 22 和 23 的活性层与活性层含有 0.75mg 罗匹尼罗的实施例 19 相同，与实施例 19 不同是：其屏障层含有不同的量和等级的 HPMC 屏障层，以乳糖代替甘露醇，并且降低了甘油山萘酸酯的用量。还可以看出，实施例 22 和 23 的屏障层中均含有 10%-40 wt %的 K4M HPMC，与屏障层中含有 45 wt% K100M HPMC 的实施例 13-18 和 19-21 相比，实施例 22 和 23 表现出略快的体外释放模式，罗匹尼罗可更快地穿过屏障层。实施例 22 的屏障层中含有 20 wt %的 K 100LV HPMC 以及 10 wt %的 K4M HPMC，屏障层中含有这类低粘度(LV)的 HPMC 会增加水份吸收并有助于胶凝作用，从而增加了骨架粘度并降低了释放速率。

#### 实施例 22、23 的支持层(1)

| 组分           | 作用       | 用量(mg/片) |        |
|--------------|----------|----------|--------|
|              |          | 实施例 22   | 实施例 23 |
| HPMC K 4M    | 亲水性骨架聚合物 | 13.00    | 51.84  |
| HPMC K100LV  | 亲水性骨架聚合物 | 26.00    |        |
| 乳糖一水化物       |          | 64.68    | 51.84  |
| 甘油山萘酸酯       | 疏水性化合物   | 17.56    | 17.55  |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮) | 粘合剂      | 6.50     | 6.50   |
| 硬脂酸镁         | 润滑剂      | 1.30     | 1.30   |
| 胶体胶体硅        | 助流剂      | 0.64     | 0.63   |
| 黄色氧化铁        | 着色剂      | 0.32     | 0.32   |
| 净化水          | 制粒液      | c        | c      |
| 总计           |          | 130.00   | 130.00 |

### 实施例 22 和 23 的活性层(2)

3 种片剂中罗匹尼罗的含量分别为 0.75mg/片(按有效的罗匹尼罗碱计算)。

| 组分                           | 作用       | 罗匹尼罗用量<br>(mg/片) |
|------------------------------|----------|------------------|
|                              |          | 0.75mg           |
| 罗匹尼罗 HCl                     | 活性物质     | 0.855            |
| 乳糖一水化物                       | 填充剂、稀释剂  | 47.745           |
| HPMC 2208/K100M(100,000 cps) | 亲水性骨架聚合物 | 61.50            |
| 羧甲基纤维素钠                      | 钠粘度调节剂   | 15.00            |
| 麦芽糖糊精                        | 粘合剂      | 7.50             |
| 氢化蓖麻油                        | 疏水性化合物   | 15.00            |
| 硬脂酸镁                         | 润滑剂      | 1.50             |
| 胶体胶体硅                        | 助流剂      | 0.90             |
| 净化水                          | 制粒液      | c                |
| 总计                           |          | 150.00           |

### 实施例 22 和 23 的支持层(3)

| 组分           | 作用       | 用量(mg/片) |        |
|--------------|----------|----------|--------|
|              |          | 实施例 22   | 实施例 23 |
| HPMC K 4M    | 亲水性骨架聚合物 | 12.00    | 47.86  |
| HPMC K100LV  |          | 24.00    |        |
| 乳糖一水化物       |          | 59.70    | 47.86  |
| 甘油山萘酸酯       | 疏水性化合物   | 16.20    | 16.20  |
| 聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮) | 粘合剂      | 6.00     | 6.00   |
| 硬脂酸镁         | 润滑剂      | 1.20     | 1.20   |
| 胶体胶体硅        | 助流剂      | 0.60     | 0.60   |
| 黄色氧化铁        | 着色剂      | 0.30     | 0.30   |
| 净化水          | 制粒液      | c        | c      |
| 总计           |          | 120.00   | 120.00 |

其中不残留净化水(制粒液或包衣液)的终产品标记为“c”。

注：实施例 22 和 23 活性层均可采用实施例 20 和 21 中活性层的用量(即含按有效碱计算的 1mg、3mg、6mg、9mg 和 12mg 罗匹尼罗)。

注：所有罗匹尼罗实施例 13-18 和 19-23，可按 24 mg 罗匹尼罗/天的高剂量施用(例如 2×12 mg 片剂)。也可采用其他剂量例如 4 mg/天(1×1 mg 和 1×3 mg 片剂/天)。另外，在实施例 13-23 中，活性层可包含不同量的罗匹尼罗(例如 0.25 mg、0.5 mg 和 2 mg)，同时相应变化乳糖的用量以保持活性层的总重恒定。

#### 实施例 24：对小胶囊制剂和药物溶出曲线的进一步研究

下面对包含 0.75mg、6mg 或 12mg 罗匹尼罗(按有效碱计算)的小胶囊制剂的药物溶出曲线进行了进一步的研究。

## 罗匹尼罗 HCl 控释小胶囊各层的详细处方 (mg/片)

|                        |         |         |         |
|------------------------|---------|---------|---------|
| 组分                     |         |         |         |
| 一层, 支持层 D14-4 黄        |         |         |         |
| HPMC 2208(100 000 cps) | 76.075  |         |         |
| 甘露醇                    | 40.120  |         |         |
| 甘油山嵛酸酯                 | 42.500  |         |         |
| 聚维酮                    | 8.500   |         |         |
| 黄色氧化铁                  | 0.425   |         |         |
| 硬脂酸镁                   | 1.700   |         |         |
| 胶体胶体硅                  | 0.680   |         |         |
| 净化水                    | a       |         |         |
| 总计                     | 170.000 |         |         |
|                        |         |         |         |
| 二层, 活性层                | 0.75 mg | 6 mg    | 12 mg   |
| 罗匹尼罗 HCl               | 0.855   | 6.840   | 13.680  |
| 乳糖一水化物                 | 47.745  | 41.760  | 34.920  |
| HPMC 2208(100 000 cps) | 61.500  | 61.500  | 61.500  |
| 羧甲纤维素钠                 | 15.000  | 15.000  | 15.000  |
| 麦芽糖糊精                  | 7.500   | 7.500   | 7.500   |
| 氢化蓖麻油                  | 15.000  | 15.000  | 15.000  |
| 硬脂酸镁                   | 1.500   | 1.500   | 1.500   |
| 胶体胶体硅                  | 0.900   | 0.900   | 0.900   |
| 净化水                    | a       | a       | a       |
| 二层总计                   | 150.000 | 150.000 | 150.000 |
|                        |         |         |         |
| 三层, 支持层 D14-4 黄        |         |         |         |
| HPMC 2208(100 000 cps) | 62.650  |         |         |
| 甘露醇                    | 33.040  |         |         |
| 甘油山嵛酸酯                 | 35.000  |         |         |
| 聚维酮                    | 7.000   |         |         |
| 黄色氧化铁                  | 0.350   |         |         |
| 硬脂酸镁                   | 1.400   |         |         |
| 胶体胶体硅                  | 0.560   |         |         |
| 净化水                    | a       |         |         |
| 总计                     | 140.000 |         |         |
|                        |         |         |         |
| 薄膜包衣                   |         |         |         |
| OPADRYOY-S-28876 WHITE | 13.800  |         |         |
| 净化水                    | a       |         |         |
| 总计, 片剂                 | 473.800 |         |         |

注:

a =终产品中不残留

0.855mg 罗匹尼罗 HCl 相当于 0.75mg 罗匹尼罗碱

6.840mg 罗匹尼罗 HCl 相当于 6.00mg 罗匹尼罗碱

13.680mg 罗匹尼罗 HCl 相当于 12.00mg 罗匹尼罗碱

采用标准技术测定药物释放曲线。结果如下所示(结果以给定时间间隔(小时)内的药物释放百分率表示):

| 分析结果      |         |         |         |         |         |         |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 剂量, mg    | 0.75    | 0.75    | 0.75    | 6       | 6       | 6       |
| 批号        | C511    | C519    | C529    | C530    | C531    | C532    |
| 片剂        | P00K41E | P00K40E | P00K39E | P00K45E | P00K46E | P00K47E |
| 片重, mg    | 471.95  | 472.32  | 472.08  | 474.08  | 471.50  | 473.37  |
| 片重 RSD, % | 0.78    | 1.44    | 0.65    | 0.98    | 1.10    | 1.08    |
| 时间(小时)    |         |         |         |         |         |         |
| 0.00      | 0.00    | 0.00    | 0.00    | 0.00    | 0.00    | 0.00    |
| 1.00      | 8.96    | 6.88    | 7.43    | 8.67    | 8.20    | 8.71    |
| 2.00      | 12.42   | 11.45   | 11.69   | 13.47   | 13.17   | 13.48   |
| 4.00      | 19.99   | 19.93   | 19.59   | 22.03   | 22.01   | 21.55   |
| 6.00      | 27.45   | 27.62   | 27.43   | 30.21   | 29.65   | 30.17   |
| 9.00      | 38.24   | 38.60   | 38.34   | 41.68   | 41.46   | 41.81   |
| 12.00     | 49.78   | 49.58   | 50.00   | 52.07   | 52.36   | 52.33   |
| 16.00     | 64.53   | 64.48   | 65.47   | 66.17   | 66.41   | 66.26   |
| 20.00     | 77.17   | 76.98   | 78.68   | 78.01   | 78.34   | 78.72   |
| 24.00     | 85.79   | 86.17   | 88.18   | 87.09   | 87.69   | 88.19   |
| 30.00     | 92.40   | 93.57   | 95.40   | 95.26   | 94.81   | 95.41   |
| 36.00     | 94.37   | 96.00   | 97.19   | 97.96   | 97.17   | 97.58   |

| 分析结果      |         |         |         |
|-----------|---------|---------|---------|
| 剂量, mg    | 12      | 12      | 12      |
| 批号        | C512    | C534    | C535    |
| 片剂        | P00K42E | P00K43E | P00K44E |
| 片重, mg    | 470.39  | 473.62  | 474.78  |
| 片重 RSD, % | 0.93    | 1.28    | 1.02    |
| 时间 (小时)   |         |         |         |
| 0.00      | 0.00    | 0.00    | 0.00    |
| 1.00      | 9.45    | 10.10   | 9.73    |
| 2.00      | 14.87   | 15.53   | 15.23   |
| 4.00      | 24.37   | 24.87   | 24.55   |
| 6.00      | 33.38   | 33.74   | 33.33   |
| 9.00      | 45.56   | 46.22   | 45.81   |
| 12.00     | 56.81   | 57.40   | 56.71   |
| 16.00     | 69.54   | 70.90   | 69.52   |
| 20.00     | 80.95   | 81.64   | 79.95   |
| 24.00     | 89.07   | 89.76   | 88.12   |
| 30.00     | 95.76   | 96.63   | 94.60   |
| 36.00     | 97.80   | 99.38   | 97.26   |

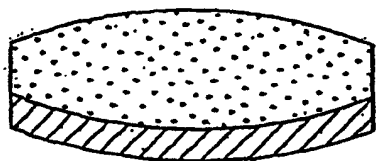


图1

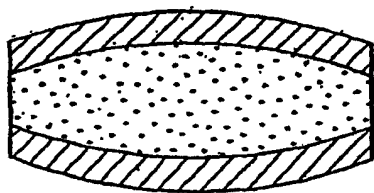


图2

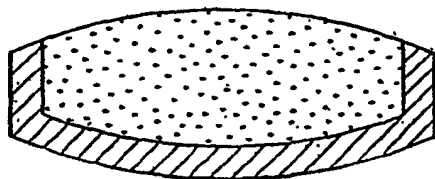


图3

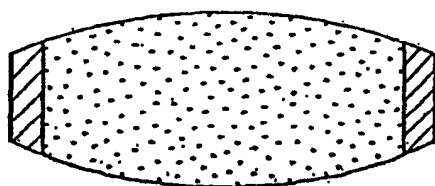


图4

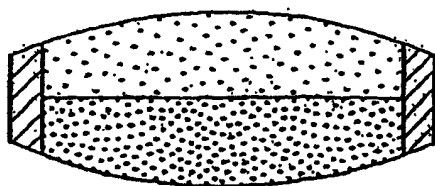


图5

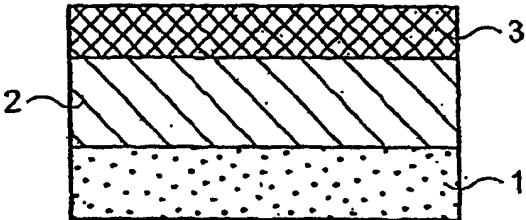


图6

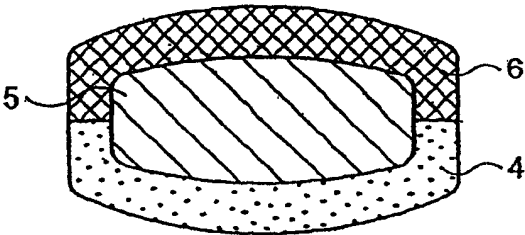


图7

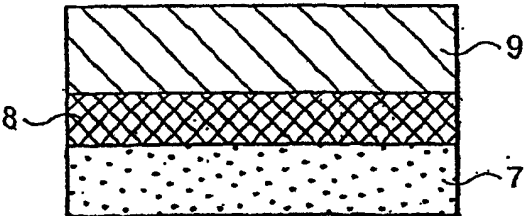


图8

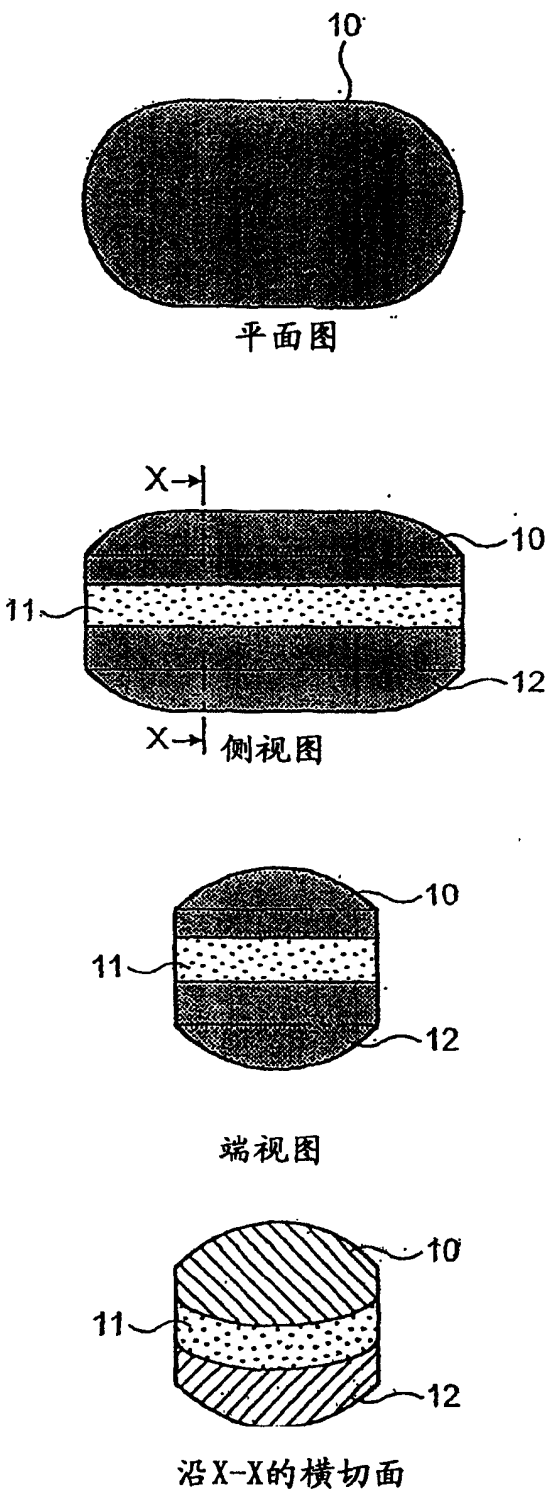


图9

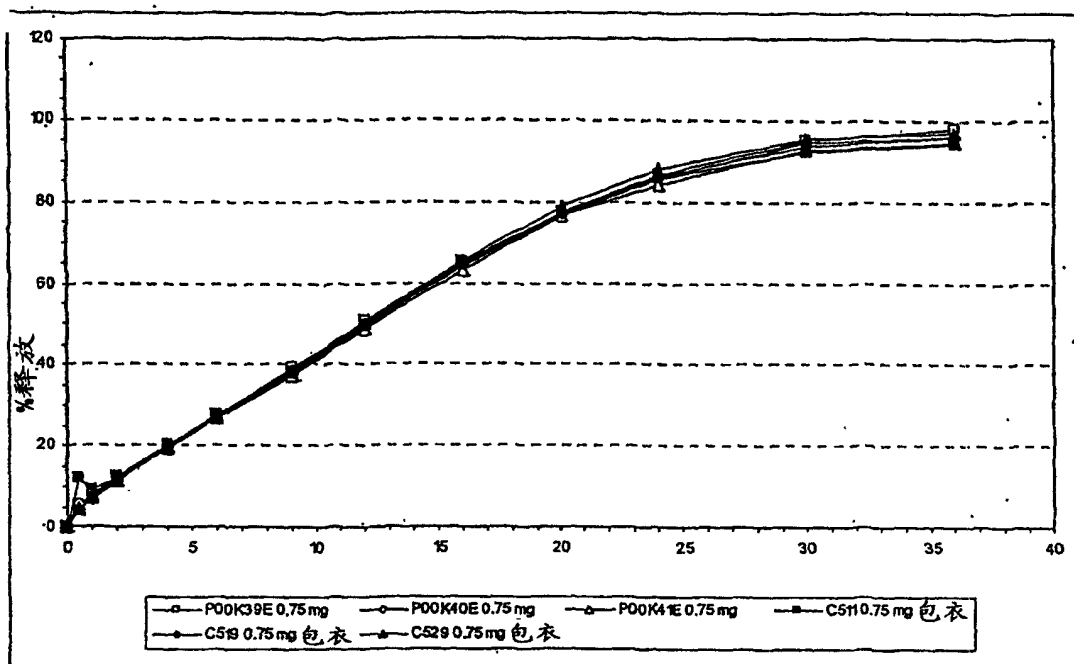


图10 溶出曲线比较, 重复批次, 剂量 0.75 mg

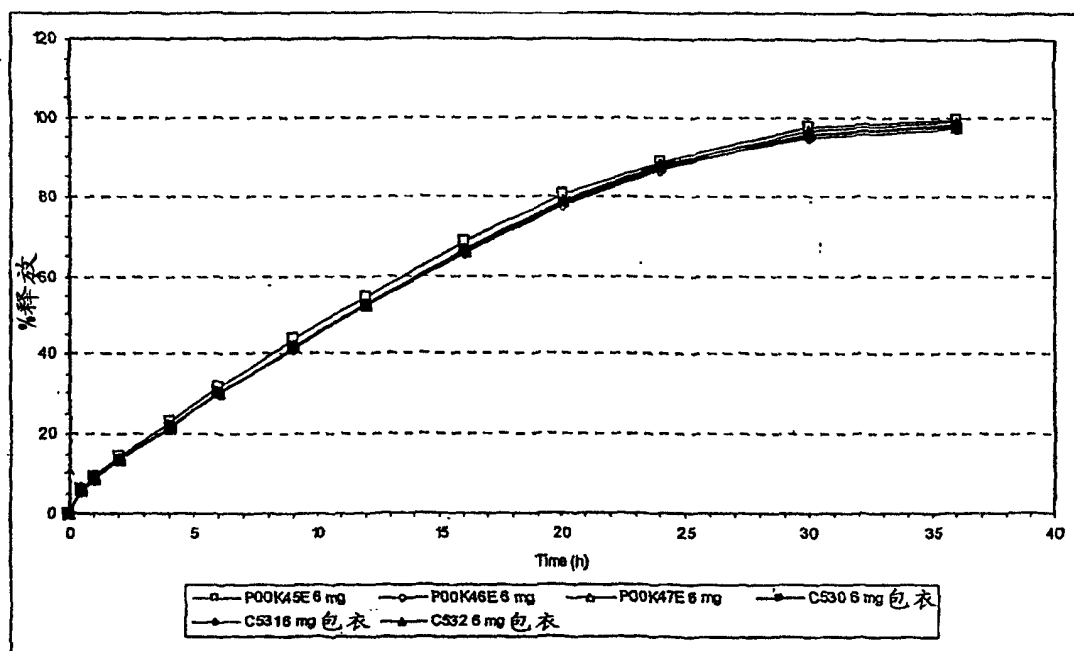


图11 溶出曲线比较, 重复批次, 剂量 6 mg

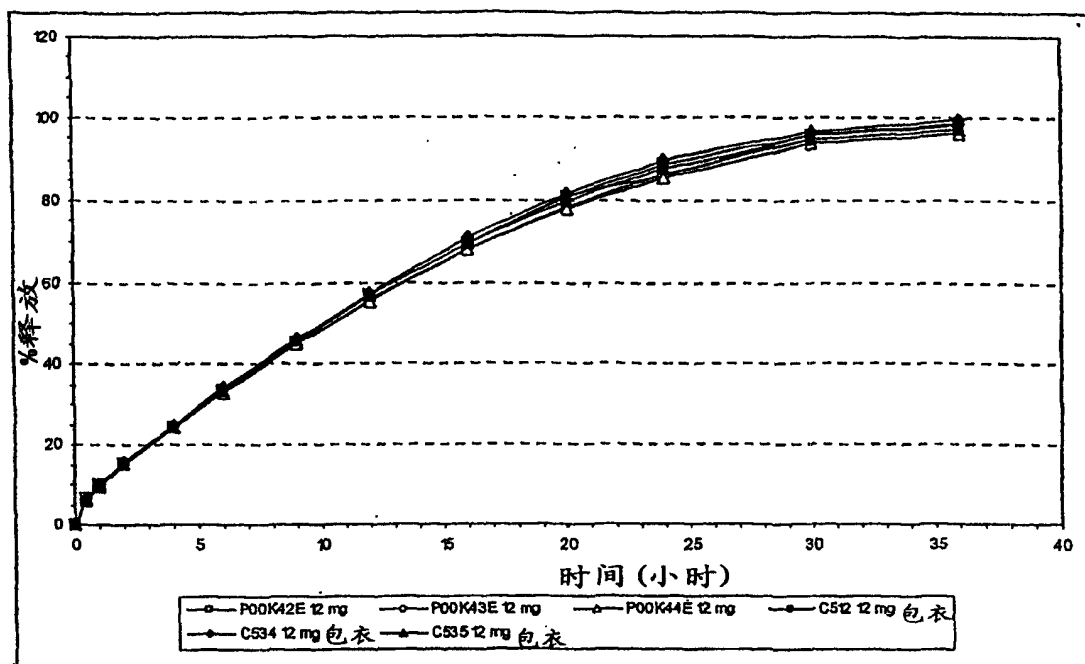


图12

溶出曲线比较, 重复批次, 剂量12 mg

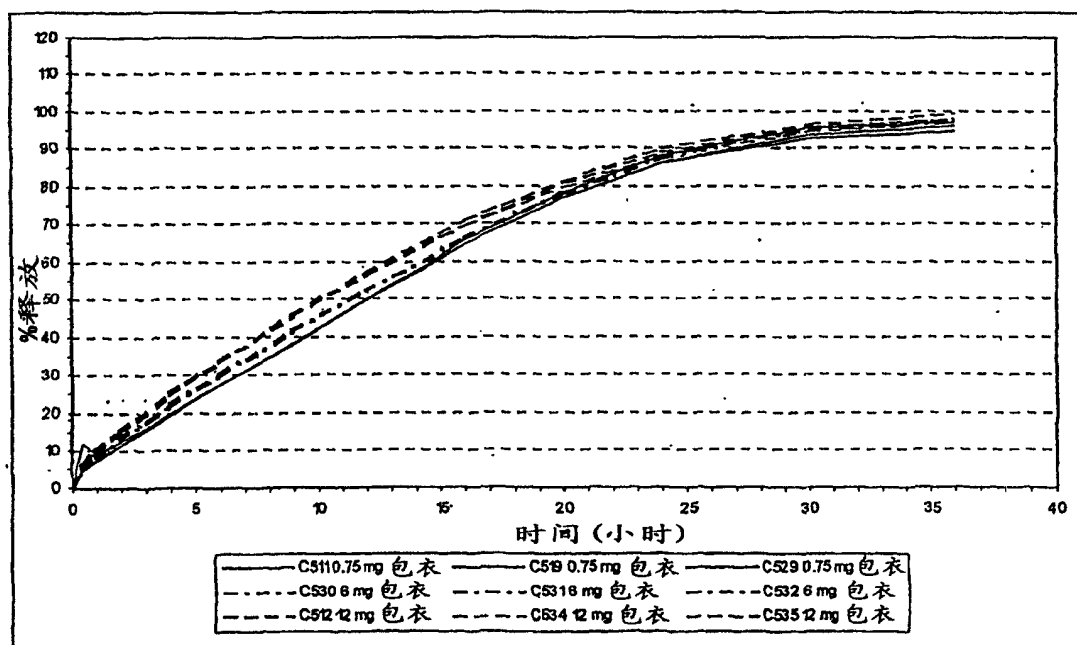


图13

溶出曲线比较, 重复批次, 剂量