(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101928269 A
(43)申请公布日 2010.12.29

(21)申请号 201010286088.X

(22)申请日 2006.06.22

(30)优先权数据
PA200500912 2005.06.22 DK

(62)分案原申请数据
200680020039.3 2006.06.22

(71)申请人 H. 隆德贝克有限公司
地址 丹麦哥本哈根

(72)发明人 R·丹瑟 H·彼得森 O·尼尔森
M·H·罗克 H·伊莱亚森
K·利杰格伦

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 谭明胜 李连涛

(51)Int.Cl.
C07D 307/87(2006.01)
A61K 31/343(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 26 页

(54)发明名称

依他普仑的结晶碱和包含依他普仑碱的口腔分散片

(57)摘要

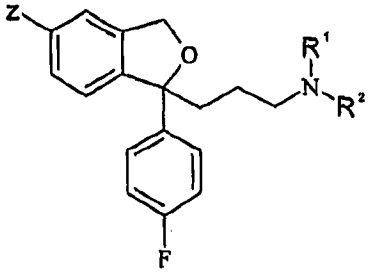
本发明涉及公知的抗抑郁药依他普仑即S-1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的结晶碱,所述碱的配方,使用该碱制备纯化依他普仑盐例如草酸盐的方法,通过所述方法获得的盐和含有所述盐的配方,以及使用氢溴化物制备纯化依他普仑游离碱或依他普仑盐例如草酸盐的方法,通过所述方法获得的盐和含有所述盐的配方。最后本发明涉及一种口腔分散片,其具有至少22N的硬度和低于120秒的口腔崩解时间,并且包含吸附在水溶性填充剂中的活性药物成分,其中所述活性药物成分具有40-100℃范围的熔点,以及制备该口腔分散片的方法。

CN 101928269 A

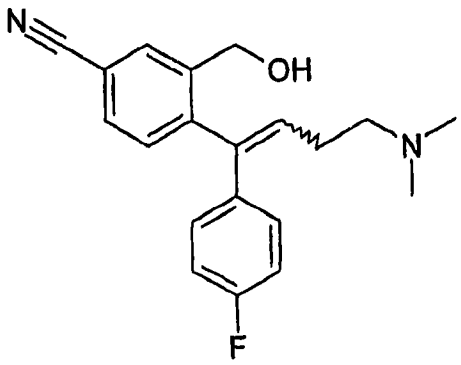
1. 依他普仑游离碱或其盐的制备方法，其特征是氢溴酸依他普仑以结晶形式从溶剂中沉淀，再从该溶剂中分离，任选地重结晶一次或多次，然后转化成依他普仑游离碱或其盐，条件是制备的该依他普仑盐不是氢溴酸盐。

2. 根据权利要求 1 的依他普仑游离碱或其盐的制备方法，其特征是所述氢溴酸依他普仑是从粗制依他普仑沉淀的。

3. 根据权利要求 1 或 2 的依他普仑游离碱或其盐的制备方法，其特征是所述式 (II) 或 (III) 的一种或多种杂质通过所述方法被从所述依他普仑中除去或减少：



(II)



(III)

其中 Z 是卤素、氰基或 $-CONH_2$，

R^1 和 R^2 独立地是氢或甲基，条件是如果 R^1 和 R^2 均是甲基，则 Z 不为氰基，

并且在式 (III) 中绘制为曲折线的键表示环绕所述双键的构型可以是 E- 或 Z-。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中所述的杂质是式 (II) 杂质，

其中

Z 是溴或氯并且 R^1 和 R^2 均是甲基，

Z 是 $-CONH_2$ 并且 R^1 和 R^2 均是甲基，或者

Z 是氰基、R^1 是氢并且 R^2 是甲基；

或者其中所述的杂质是式 (III)，其中环绕所述双键的所述构型 Z。

5. 根据权利要求 2 ～ 4 任一项所述的方法，其中所述粗制依他普仑在所述氢溴酸依他普仑以结晶形式沉淀之前经过初始纯化。

6. 根据权利要求 1 ～ 5 任一项所述的方法，其特征是所述氢溴酸依他普仑被转化成依他普仑游离碱或草酸依他普仑。

7. 依他普仑结晶碱或依他普仑草酸盐，其特征是其含有低于 0.20％的除 R- 西酞普兰外的杂质，特别是低于 0.10％。

8. 根据权利要求 7 所述的结晶碱或草酸盐，其特征是其含有低于 0.10％的除 R- 西酞普兰外的任意特定杂质。

9. 权利要求 1 ～ 6 任一项所述的方法制备的所述依他普仑的结晶碱或依他普仑草酸盐。

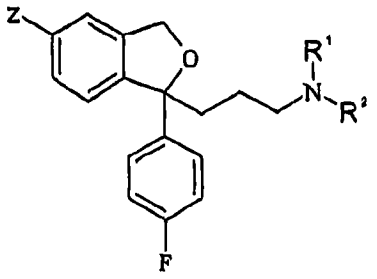
10. 权利要求 9 所述的碱或草酸盐，其特征是其含有低于 0.20％的除 R- 西酞普兰外的杂质，特别是低于 0.10％。

11. 根据权利要求 10 所述的结晶碱或草酸盐，其特征是其含有低于 0.10％的除 R- 西酞普兰外的任意特定杂质。

12. 依他普仑盐的制备方法，其特征是依他普仑游离碱是以固体形式从溶剂中沉淀，再从该溶剂中分离，任选地重结晶一次或多次，然后转化成依他普仑盐。

13. 根据权利要求 12 所述制备依他普仑盐的方法，其特征是所述依他普仑游离碱是从粗制依他普仑沉淀的。

14. 根据权利要求 12 或 13 所述制备依他普仑盐的方法，其特征是所述式 (II) 杂质通过所述方法被从所述依他普仑中除去或减少：



(II)

其中 Z 是氰基，R^1 是甲基并且 R^2 是氢。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，其中 Z 是溴。

16. 根据权利要求 13 ～ 15 任一项所述的方法，其中所述粗制依他普仑在所述氢溴酸依他普仑以结晶形式沉淀之前经过初始纯化。

17. 根据权利要求 13 ～ 16 任一项所述的方法，其特征是所述依他普仑游离碱被转化成草酸依他普仑。

18. 减少依他普仑游离碱或其盐中的依他普仑 N 氧化物的量的方法，其包括将依他普仑游离碱溶于二乙醚再除去固体物质依他普仑 N 氧化物。

19. 一种口腔分散片，其具有至少 22N 的硬度和低于 120 秒的口腔崩解时间，并且包含吸附在水溶性填充剂中的活性药物成分、一种或多种崩解剂和任选添加的水溶性填充剂，其中所述的活性药物成分具有 40-100℃范围的熔点。

20. 根据权利要求 19 的口腔分散片，其特征是所述活性药物成分具有 40-90℃范围的熔点。

21. 根据权利要求 19 或 20 的口腔分散片，其特征是所述活性药物成分选自依他普仑、乙琥胺、三甲双酮、苯丁酸氮芥、双硫仑、非诺贝特、非诺贝特、洛莫司汀、卡立普多和奋乃静。

22. 根据权利要求 20 的口腔分散片，其特征是所述活性药物成分是依他普仑。

23. 根据权利要求 19 ～ 21 任一项的口腔分散片，其特征是所述水溶性填充剂选自：单糖类、二糖类、糖醇类和多糖类。

24. 根据权利要求 22 的口腔分散片，其特征是所述水溶性填充剂选自：甘露醇、山梨醇、葡萄糖、甘露糖和乳糖。

25. 根据权利要求 19 ～ 23 任一项的口腔分散片，其特征是其具有至少 22N 的硬度。

26. 根据权利要求 19 ～ 24 任一项的口腔分散片，其特征是其具有低于 60 秒的口腔崩解时间。

27. 根据权利要求 19 ～ 25 任一项的口腔分散片，其特征是所述崩解剂选自：微晶纤维素、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮和聚维酮。

28. 根据权利要求 19 ～ 26 任一项的口腔分散片，其特征是其具有不超过 1％的脆碎度。

29. 根据权利要求 19 ～ 27 任一项的口腔分散片的制备方法，包括：

a) 在高于、大约或稍低于所述活性药物成分熔点温度下将所述水溶性填充剂和所述活性药物成分混合，由此所述活性药物成分被吸附在所述水溶性填充剂中；

b) 接着冷却至温度低于 40℃；

c) 将所述活性药物成分和所述水溶性填充剂的所述混合物与一种或多种崩解剂和任选的其它赋形剂混合；

d) 将所述混合物压制成硬度至少 22N 的片剂。

依他普仑的结晶碱和包含依他普仑碱的口腔分散片

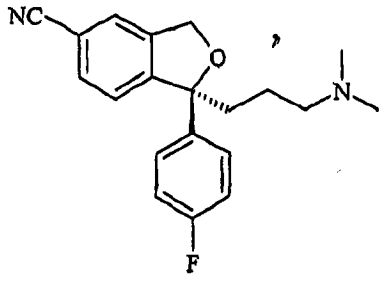
[0001] 本申请是申请号为 200680020039.3 申请的分案申请。

[0002] 本发明第一方面涉及公知的抗抑郁药依他普仑 (escitalopram) 即 S-1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的结晶碱，所述碱的配方，使用依他普仑的结晶碱或氢溴酸盐制备纯化依他普仑游离碱及其盐的方法，通过所述方法获得的盐以及含有所述盐的配方。本发明第二方面涉及包含吸附在水溶性填充剂中的活性药物成分的口腔分散片 (orodispersible tablets)，其中所述活性药物成分具有 40-100℃范围的熔点，以及制备所述口腔分散片的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 依他普仑是一种公知的抗抑郁药，其已上市多年并具有以下结构：

[0005]



(I)

[0006] 它是一种选择性的中枢作用 5-羟色胺 (5-羟基色胺；5-HT) 重吸收抑制剂，相应地具有抗抑郁活性。

[0007] 依他普仑首次公开于 US4,943,590。制备的依他普仑是以草酸盐分离的。此外，该依他普仑碱是以油状物获得的。依他普仑是以草酸盐上市的。

[0008] 依他普仑尤其可以根据 WO2003006449 和 WO2003051861 中公开的方法制备。

[0009] 结晶氢溴酸依他普仑公开于 WO2004056791。

[0010] 在过去几年口腔分散片得到了相当大的关注。口腔分散片在口中崩解，随后吞咽。这对于对普通片剂配方吞咽困难的患者是有利的，因此，口腔分散片不但增加了患者的便利性，而且增加了患者的顺应性。掺合到快速崩解片中的活性药物成分可以在口中部分或完全溶解，从而能够从口腔进行吸收。

[0011] 文献中有多个术语用于口腔分散片。它们是快速溶解片、快速分散片、快速崩解片、熔融片、迅速溶解片、迅速熔融片、口溶片、迅速崩解片。

[0012] 有多种方法用于制备快速崩解片。许多方法使用非常规设备以及复杂的工艺技术例如冷冻干燥法和发泡技术 (foam techniques)。其中许多方法导致快速崩解片具有差的片剂强度和低的脆碎度。这可能防碍常规包装材料以及常规包装方法的应用。

[0013] WO2005/018617 公开了使用常规熔融制粒法由 37℃或 37℃以下熔融或软化的低熔点化合物和水溶性赋形剂制备颗粒。接着将该颗粒与活性药物成分和添加的赋形剂混合，然后压制，得到 2.2kP 或更低硬度的快速溶解片。

[0014] 因此需要有基于常规设备和技术并产生具有足够强度的快速崩解片的制备方法。

[0015] 目前已发现依他普仑碱可以以非常纯净的结晶产物获得，其容易处理并方便地配

制成片剂和其它药物形式。此外，已发现有效纯化的依他普仑可以在制备依他普仑期间获得（例如其草酸盐），其通过将该碱结晶，其后任选地由该碱形成盐。

[0016] 同样已发现，非常有效纯化的依他普仑可以在制备依他普仑期间获得（例如其游离碱或草酸盐），其通过将该氢溴酸盐结晶，其后任选地由该碱形成所述的碱或盐，其不是氢溴酸盐。

[0017] 这些纯化方法在除去与依他普仑结构接近的中间体中是特别有用的，尤其是与依他普仑差异仅在于取代基位于异苯并呋喃环 5 位上的化合物和 / 或缺少一个或两个甲基的化合物，以及物理 / 化学性质与依他普仑的性质接近的中间体，例如在异苯并呋喃环的 5 位上具有卤素（尤其是溴和氯）、酰胺或酯的 1-[3-（二甲氨基）丙基]-1-(4- 氟苯基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃类，或者式 (III) 化合物。

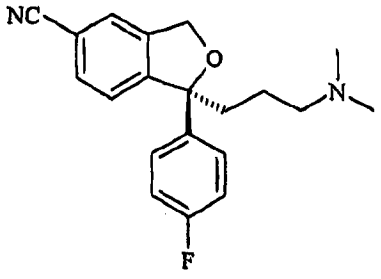
[0018] 此外，开发了具有高强度和低脆碎度的新型口腔分散片。该口腔分散片可以以熔融附聚 (melt agglomeration) 法、熔融包衣法或熔融挤出法制备，这些方法可以使用常规的熔融附聚设备或熔融挤出设备进行。在所述方法中，将活性药物成分加热到高于、大约或稍低于熔点温度以熔融附聚或熔融包衣填充剂颗粒。接着将附聚物或包衣的填充剂颗粒与适合的赋形剂混合，再压制成片剂。

[0019] 已发现依他普仑碱适合配制成所述的口腔分散片。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明提供了具有式 (I) 的依他普仑的结晶碱：

[0022]



(I)

[0023] 第二方面，本发明提供了制备依他普仑游离碱或其盐，优选草酸盐的方法，在该方法中将氢溴酸依他普仑以结晶形式从溶剂中沉淀，任选地重结晶一次或多次，然后转化成依他普仑游离碱或其可药用盐，条件是制备的该依他普仑盐不是氢溴酸盐。

[0024] 第三方面，本发明涉及通过本发明上述方法制备的纯化结晶依他普仑游离碱或草酸依他普仑。

[0025] 第四方面，本发明提供了制备依他普仑盐，优选草酸盐的方法，在该方法中将依他普仑游离碱以固体形式从溶剂中沉淀，再从该溶剂中分离，任选地重结晶一次或多次，然后转化成可药用依他普仑盐。

[0026] 第五方面，本发明涉及通过本发明上述方法制备的纯化结晶草酸依他普仑。

[0027] 第六方面，本发明涉及减少依他普仑游离碱或其盐中的依他普仑 N 氧化物 ((S)-1-(3- 二甲氨基 - 丙基)-1-(4- 氟 - 苯基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -5- 甲腈，N 氧化物）的量的方法，其包括将依他普仑游离碱溶于二乙醚，再除去固体物质依他普仑 N 氧化物。

[0028] 第七方面，本发明涉及一种口腔分散片，其具有至少 22N 的硬度和少于 120s 的口

腔崩解时间，并且包含吸附在水溶性填充剂中的活性药物成分、一种或多种崩解剂和任选添加的水溶性填充剂，其中所述活性药物成分具有 40-100℃范围的熔点。

[0029] 第八方面，本发明涉及制备上述口腔分散片的方法，其包括：

[0030] a) 将所述水溶性填充剂与所述活性药物成分在高于、大约或稍低于所述活性药物成分熔点温度下混合，由此将所述活性药物成分吸附在所述水溶性填充剂中；

[0031] b) 接着冷却到温度低于 40℃；

[0032] c) 将所述活性药物成分和所述水溶性填充剂与一种或多种崩解剂以及任选的其它赋形剂混合；将该混合物压制成硬度至少 22N 的片剂。

[0033] 第九方面，本发明涉及包含固体形式的依他普仑碱的药物配方。

[0034] 发明详述

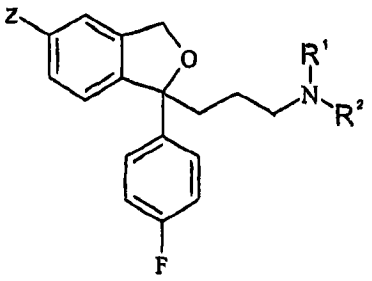
[0035] 在一种实施方案中，本发明涉及固体形式的依他普仑游离碱，特别是包含结晶依他普仑游离碱的固体形式，并且更特别地是至少 90％结晶的固体形式，甚至更特别地是至少 95％结晶的固体形式，并且最特别地是至少 99％结晶的固体形式。特别地，本发明涉及结晶依他普仑游离碱。

[0036] 在一种具体实施方案中，本发明涉及包含依他普仑游离碱的口腔分散片，而在另一同样具体的实施方案中，本发明涉及含有上述固体形式的依他普仑游离碱的药物组合物。特别地，该药物组合物供口服施用。根据本发明的该药物组合物可以通过与常规赋形剂混合的依他普仑直接压制制备。另选地，依他普仑的湿颗粒或熔融颗粒，任选地在与常规赋形剂的混合物中，可以用于压制片剂。

[0037] 在再另一种实施方案中，本发明涉及制备依他普仑游离碱或其盐的方法，其特征是将氢溴酸依他普仑以结晶形式从溶剂中沉淀，再从该溶剂中分离，任选地重结晶一次或多次，然后转化成依他普仑游离碱或其盐，条件是制备的该依他普仑盐不是氢溴酸盐。

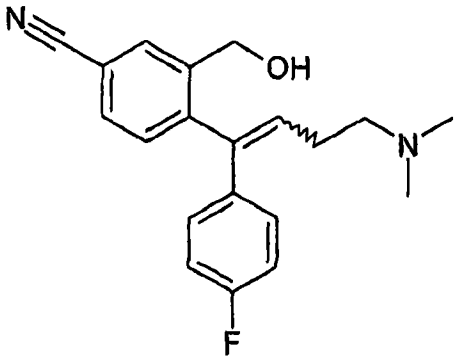
[0038] 在一种具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述氢溴酸依他普仑是从粗制依他普仑沉淀。

[0039] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述式 (II) 或 (III) 的一种或多种杂质通过所述方法被从所述依他普仑中除去或减少：



(II)

[0040]



(III)

[0041] 其中 Z 是卤素、氰基或 $-CONH_2$，R^1 和 R^2 独立地是氢或甲基，条件是如果 R^1 和 R^2 均是甲基，则 Z 不为氰基，并且在式 (III) 中绘制为曲折线的键表示环绕所述双键的构型可以是 E- 或 Z-。更具体地，本发明涉及一种方法，其中所述的杂质是式 (II) 杂质，其中 Z 是溴或氯并且 R^1 和 R^2 是甲基，Z 是 $-CONH_2$ 并且 R^1 和 R^2 是甲基，或者 Z 是氰基、R^1 是氢并且 R^2 是甲基；或者其中所述的杂质是式 (III)，其中环绕所述双键的所述构型 Z。

[0042] 在本说明书和权利要求中，式 (II) 化合物可以具有 S- 构型，R- 构型，为外消旋物或其任意的混合物。

[0043] 在本说明书和权利要求中，术语 " 草酸依他普仑 " 和 " 半草酸依他普仑 " 均指依他普仑与草酸同为 1 ： 1 的盐。

[0044] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述粗制依他普仑在所述氢溴酸依他普仑以结晶形式沉淀之前经过初始纯化。

[0045] 在再另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述氢溴酸依他普仑被转化成依他普仑游离碱或草酸依他普仑。

[0046] 在另一实施方案中，本发明涉及通过上述方法制备的依他普仑的结晶碱或依他普仑草酸盐；特别是含有低于 0.2％的除 R- 西酞普兰外的杂质，更特别是低于 0.1％。特别地本发明涉及上述的结晶碱或草酸盐，其含有低于 0.1％的除 R- 西酞普兰外的任意特定杂质。

[0047] 在另一实施方案中，本发明涉及依他普仑的结晶碱或依他普仑草酸盐，其特征是其含有低于 0.2％的除 R- 西酞普兰外的杂质，特别是低于 0.1％。在一种具体实施方案中，本发明涉及上述的结晶碱或草酸盐，其含有低于 0.1％的除 R- 西酞普兰外的任意特定杂质。

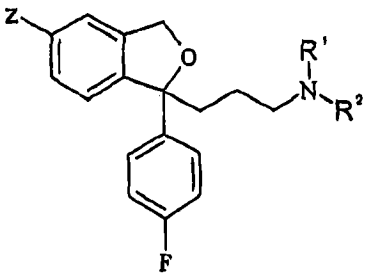
[0048] 在本说明书和权利要求中，杂质含量是以 HPLC 测定的面积％给出。

[0049] 在再另一种实施方案中，本发明涉及制备依他普仑盐的方法，其特征是依他普仑游离碱是以固体形式从溶剂中沉淀，再从该溶剂中分离，任选地重结晶一次或多次，然后转化成依他普仑盐。

[0050] 在一种具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述依他普仑游离碱是从粗制依他普仑沉淀。

[0051] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中依他普仑中的一种或多种式(II)杂质通过所述方法被除去或减少：

[0052]



(II)

[0053] 其中Z是卤素或$-CONH_2$；更特别地是其中Z是溴的方法。

[0054] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述粗制依他普仑在所述依他普仑游离碱以固体形式沉淀之前经过初始纯化。

[0055] 在再另一具体实施方案中，本发明涉及一种方法，其中所述依他普仑游离碱被转化成草酸依他普仑。

[0056] 在另一实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其具有至少22N的硬度和低于120秒的口腔崩解时间，并且包含吸附在水溶性填充剂中的活性药物成分、一种或多种崩解剂和任选添加的水溶性填充剂，其中所述的活性药物成分具有40-100℃范围的熔点，特别是40-90℃范围，更特别是40-80℃，并且最特别是45-70℃。

[0057] 在一种具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其中所述的活性药物成分选自依他普仑、乙琥胺、三甲双酮、苯丁酸氮芥、双硫仑、非诺贝特、非诺贝特、洛莫司汀、卡立普多和奋乃静，并且更特别地其中所述活性药物成分是依他普仑。

[0058] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其中所述水溶性填充剂选自：单糖类、二糖类、糖醇类和多糖类；并且更特别地其中所述水溶性填充剂选自：甘露醇、山梨醇、葡萄糖、甘露糖和乳糖。

[0059] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其包含作为颗粒内或颗粒外赋形剂的抗氧剂例如没食子酸C_{1-6}-烷基酯，例如没食子酸丙酯。

[0060] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其具有至少22N的硬度，特别是至少25N，更特别是至少30N，甚至更特别是至少40N，并且最特别是至少60N。适合的片剂具有22-125N范围的硬度，特别是25-125N，更特别是30-125N，甚至更特别是40-125N，并且最特别是60-125N。一般适合的片剂具有22-100N范围的硬度，特别是30-100N，更特别是40-100N，甚至更特别是25-60N，并且最特别是30-60N。

[0061] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其具有低于60秒的口腔崩解时间，特别是低于40秒，并且更特别是低于30秒。

[0062] 在另一具体实施方案中，本发明涉及一种口腔分散片，其具有不超过1％的脆碎度，特别是不超过0.8％。

[0063] 适用于上述口腔分散片的崩解剂选自：微晶纤维素（纤维素），淀粉羟乙酸钠（羧甲基淀粉钠），交联羧甲基纤维素钠（纤维素，羧甲基醚，钠盐，交联的），交聚维酮（聚乙烯

聚吡咯烷酮），聚维酮（聚乙烯吡咯烷酮），天然淀粉类如玉米淀粉和马铃薯淀粉，预胶化淀粉，可压性淀粉，海藻酸，海藻酸钠和聚克立林钾（2- 甲基 -2- 丙酸与二乙烯基苯的聚合物，甲盐）；并且特别是选自：微晶纤维素、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮和聚维酮。更特别地所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠产品，与其它崩解剂相比其可提供更稳定的产品。

[0064] 在再另一种实施方案中，本发明涉及制备上述口腔分散片的方法，其中所述方法包括：

[0065] a) 在高于、大约或稍低于所述活性药物成分熔点温度下将所述水溶性填充剂和所述活性药物成分混合，由此所述活性药物成分被吸附在所述水溶性填充剂中；

[0066] b) 接着冷却至温度低于 40℃；特别是低于 35℃并且更特别是低于 30℃；

[0067] c) 将活性药物成分和所述水溶性填充剂的所述混合物与一种或

[0068] 多种崩解剂和任选的其它赋形剂混合；

[0069] 将所述混合物压制成硬度至少 22N 的片剂。

[0070] 在本说明书和权利要求中，术语″冷却″包括主动和被动冷却。

[0071] 为了减少粘冲，使用具有包含氮化铬的表面的压片冲头是有益的。这种压片冲头可通过得自 BeamAlloy Technologies LLC，经离子束增强沉积涂渍而制备。

[0072] 在一种具体实施方案中，上述步骤 a) 的所述混合是在高于所述活性成分熔点的温度下进行。

[0073] 所述熔点优选为 44-49℃，最优选 45-48℃（DSC；起始点）。

[0074] 术语″粗制依他普仑″、″粗制盐″和″粗制混合物″分别是指所述盐或混合物包含有杂质，特别是式（II）的杂质，其必需除去或者其需要除去。

[0075] 所述的粗制盐可以从反应混合物中直接被分离，或者所述的粗制反应混合物可以经过一些初始纯化，例如重结晶，和 / 或用活性碳和 / 或硅胶处理，并且接着通过用本领域已知的方法以酸处理形成所述的盐。该盐可以通过沉淀而被分离，或者其可存在于溶剂中，例如在直接从盐合成而产生的混合物中。

[0076] 类似地，包含依他普仑的所述粗制混合物可以直接从根据上述任一方法合成的该化合物而获得，或者其可以经过某些初始或同时纯化，例如一重结晶，和 / 或用活性碳和 / 或硅胶处理。

[0077] 该依他普仑碱可以从粗制盐释放，其通过将该粗制盐在水和有机溶剂的混合物中溶解，然后加碱至 pH7 或更高。该有机溶剂可以是甲苯、乙酸乙酯、二乙醚、甲基叔丁基醚、二异丙基醚、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷或其它任何适合的溶剂以其混合物，并且该碱是任何适合的碱，优选 NaOH 或 NH_3。同样，如果需要，所述依他普仑碱可以从含有依他普仑的粗制混合物中通过用碱处理而释放。

[0078] 含有依他普仑碱的粗制混合物可以在该碱以结晶形式沉淀之前经过进一步纯化和萃取。所述依他普仑碱可以通过分离有机相与水相、蒸发溶剂获得最可能是油的碱、然后通过将该碱从溶剂中结晶而分离，该溶剂例如链烷，包括正庚烷、己烷、异辛烷、环己烷和甲基环己烷、2- 甲基 - 四氢呋喃；1- 戊醇以及高和低沸点石油醚或其混合物；以及一种或多种上述溶剂与更多的极性溶剂例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、乙腈、四氢呋喃以及醇类例如 2- 丁醇或 2- 丙醇，再从该溶剂中分离依他普仑碱。结晶依他普仑碱可以从同样

的溶剂中重结晶。结晶可以通过用结晶草酸依他普仑或结晶依他普仑游离碱种晶而引起。

[0079] 依他普仑可药用盐例如草酸盐可以通过本领域已知方法制备。因此，所述的碱可以与化学量的酸在水混溶溶剂例如丙酮或乙醇中反应，接着通过浓缩和冷却将该盐分离，或者所述的碱可以与过量的酸在水不混溶溶剂例如二乙醚、乙酸乙酯二氯甲烷中反应，自然地分离该盐。通过本发明方法获得的依他普仑游离碱或草酸依他普仑具有高的纯度并且含有低于0.20％的除R-西酞普兰外的杂质，特别是低于0.10％。特别地，通过本发明方法获得的依他普仑游离碱或草酸依他普仑含有低于0.10％的除R-西酞普兰外的任何特定杂质。通过该方法还可以以非常纯的形式获得其它依他普仑盐。

[0080] 式(II)化合物可以如DE2,657,013、WO0011926以及WO0013648、WO9819513、WO9819512和WO9900548中描述的方法制备。

[0081] 在本说明书和权利要求中，术语″固体形式″是指任何固体形式，举例有结晶形式、无定型固体形式、玻璃形式、泡沫状物及其混合。

[0082] 在本说明书和权利要求中，熔点是使用差示扫描量热法(DSC)测定的。使用的仪器是TA-Instruments DSC-Q1000，以5℃/min校准，得到起始点值的熔点。在氮气流下、松动闭合的器皿中，将大约2mg样品以5℃/min加热。

[0083] 在本说明书和权利要求中，卤素表示氯、溴或碘。

[0084] 在本说明书和权利要求中，术语″口腔分散片″是指欲置于口腔中的未包衣片剂，在口腔中它们在吞咽之前迅速分散。当通过2005年第5版欧洲药典5.1第2.9.1节所述片剂和胶囊崩解试验检查时，口腔分散片在3min内崩解。

[0085] 在本说明书和权利要求中，术语″硬度″是指如2005年第5版欧洲药典5.1第2.9.8节所定义的″片剂抗压力″。硬度尤其可以以牛顿(N)或千磅(kP)测定。1kP＝9.807N。

[0086] 在本说明书和权利要求中，术语″脆碎度″具有2005年第5版欧洲药典5.1第2.9.7节中定义的含义。

[0087] 在本说明书和权利要求中，术语″水溶″是指如2005年第5版欧洲药典5.1所定义的在水中溶解、易溶或极易溶解。即″水溶″是指物质1g溶于低于30ml的水中。特别地，其是指易溶或极易溶解于水中。即1g物质溶于低于10ml的水中。

[0088] 在本说明书和权利要求中，术语″崩解剂″是指加到片剂颗粒中的目的是使压制片剂在置于水性环境中时裂开（崩解）的物质。

[0089] 在一种具体实施方案中，本发明涉及包含依他普仑游离碱的口腔分散片，然而在另一同样的具体实施方案中，本发明的该药物组合物可以以任何适合的途径并以任何适合的形式施用，例如以片剂、胶囊剂、散剂或糖浆剂的形式经口施用，或者以常用的注射用无菌溶液形式胃肠外施用。优选的，本发明的该药物组合物是经口施用的。

[0090] 在一种具体实施方案中，本发明涉及包含依他普仑游离碱的口腔分散片，然而在另一同样的具体实施方案中，包含本发明的依他普仑游离碱的药物配方可通过本领域常规方法制备。例如，片剂可通过将活性成分与常规赋形剂混合，接着以常规压片机器压制该混合物而制备。赋形剂的实例包括：微晶纤维素、二碱式磷酸钙、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、胶类(gums)等。可以使用其它任何赋形剂例如着色剂、芳香剂、防腐剂等，条件是它们不降低片剂的贮存期。优选的赋形剂对配方中的活性成分的

稳定性不会产生不利的作用。

[0091] 在一种具体实施方案中，本发明涉及包含依他普仑游离碱的口腔分散片，然而在另一同样的具体实施方案中，根据本发明的该配方可以通过将依他普仑与常规赋形剂的混合物直接压制而制备。另选地，依他普仑的湿颗粒或熔融颗粒，任选地与常规赋形剂的混合物可以用于压制片剂。

[0092] 注射用溶液可通过将活性成分与可能的添加剂溶于部分注射用溶剂中，优选无菌水中，调节溶液至需要的体积，溶液灭菌，再填充于适合的安瓿瓶或管形瓶中而制备。

[0093] 可以加入本领域常规应用的任何适合的添加剂，例如张度剂、防腐剂、抗氧剂、增溶剂等。

[0094] 根据本发明，发现该依他普仑碱是具有稳定的白色晶体的结晶，并且发现该碱可以以非常纯净的形式容易地结晶。例如通过从至少95％纯氢溴酸依他普仑未经进一步纯化而结晶，可获得含有低于0.2％的不同于R-西酞普兰的杂质的纯依他普仑碱，特别是低于0.1％。在一种具体实施方案中，获得了含有低于0.1％的任何特定杂质的纯依他普仑碱。相应地，发现本发明制备依他普仑盐的方法得到了可药用质量的非常纯净的产物的盐。相应地，在制备依他普仑时产率基本上得到改善。

[0095] 熔融附聚是一种附聚方法，籍此使用熔融粘合剂液体。在室温下该熔融粘合剂固化。这种粘合剂是指例如可熔融的粘合剂。在熔融附聚法中，该方法通常在高温下进行。该方法温度可以与该粘合剂熔融的温度相似，但它也可高于甚至低于该熔点。一旦方法温度达到了该水平，就会造成该粘合剂熔化或软化，该粘合剂有助于形成或产生附聚。在附聚方法中，在所述的混合物中温度可能是不均匀的，原因是局部摩擦力引起局部摩擦热。这就造成部分粘合剂是固态而其它部分已熔化或软化。该附聚方法既可通过分配式机理、浸入式机理进行，也可通过这两种机理的组合进行。当形成需要大小的附聚物时，将该附聚物冷却至低于40℃，籍此熔化或软化的粘合剂凝固。接着可将该附聚物在压制成片剂之前与赋形剂混合。

[0096] 也可进行不发生附聚的方法。此时，该方法称为熔融包衣法。该操作与熔融附聚所述的相似。唯一差别是包衣材料，即可熔融粘合剂，将分布到填充剂颗粒上产生或多或少的均匀包衣层。为避免附聚，该操作条件或包衣材料即可熔融粘合剂的量相对于填充剂颗粒的量必需控制。该包衣填充颗粒在压制成片剂之前可以接着与赋形剂混合。

[0097] 用于熔融附聚的可熔融粘合剂通常为聚乙二醇类、脂肪酸类、脂肪醇类或甘油酯类。目前已发现，在熔融附聚方法中具有适宜熔点的药学活性物质可以用作可熔融粘合剂。适合的熔点是40-100℃的范围。

[0098] 在一种实施方案中，所述的附聚或包衣填充颗粒是通过将活性药物成分熔融，再将该熔融物喷雾或倾注到填充剂中而制备的。该喷雾或倾注步骤可以根据已知操作进行。

[0099] 在另一实施方案中，附聚或包衣填充颗粒的全部组分被加至高剪切混合器，其任选具有加热夹套。通过操作该高剪切混合器，摩擦热和/或加热夹套提供的热将熔化沉着在所述填充剂中的活性药物成分。该方法对于附聚是非常有吸引力的方法，原因是该方法快速并且容易操作。

[0100] 熔融挤出法是一种将低熔点化合物和填充剂混合并在混合器中加热的方法，该混合器通常是挤出机的一部分。然后将软化团块饲入挤出腔中，再强力通过小孔或小口，

使之形成细柱状或筒状。该熔融挤出法另选的可以通过将低熔点化合物 (low melting compound) 和填充剂在未加热混合器中混合而进行。接着将该混合物转移到加热的挤出机中。在该加热的挤出机中，低熔点化合物熔融并能够在挤出腔中形成软化团块。将软化团块强力通过小孔或小口，使之形成细柱状或筒状。在挤出的物质附聚之后可使用标准设备将其磨碎或球化 (spheronized)。

[0101] 根据本发明的附聚物、包衣填充颗粒或挤出物可以使用本领域已知的熔融附聚的方法和设备制备。可使用的设备的实例是低剪切混合器、高剪切混合器、流化床、流化床制粒机、旋转流化床和滚筒制粒机。

[0102] 在制备片剂之前，预先启动操作是需要的，以便确定需要给期望硬度、脆碎度的片剂施加的压制力。本领域技术人员清楚如何调节该压制力以便获得需要的硬度和 / 或脆碎度。然而，本领域技术人员已知，配方的可压性决定了通过给定压制力所能达到的片剂硬度。

[0103] 通过以下实施例对本发明作进一步说明。

[0104] HPLC 分析是在 Luna C_{18}，(2)250x4.6mm，ID 5μm 柱上进行的，使用流动相 A(25mM 磷酸盐缓冲液，pH3.0/ 乙腈 (90 ： 10)) 和流动相 B(25mM 磷酸盐缓冲液，pH3.0/ 乙腈 (35 ： 65)) 作梯度洗脱，在 224nm 处 UV 检测。使用 45℃的柱温，进样体积 20μL。运行时间 65min，梯度模式如下 ：

[0105]

时间	A 相	B 相	流速
(min)	(％)	(％)	(ml/min)
0.0	95	5	1.0
35.0	65	35	1.0
45.0	0	100	1.0
45.1	0	100	2.0
60.0	0	100	1.0
60.1	95	5	1.0
65.0	95	5	1.0

[0106] 以面积％报告结果。标准仅用于鉴别涉及的化合物。

[0107] 实施例 1、从草酸依他普仑游离释出依他普仑游离碱

[0108] 将 704g 草酸依他普仑置于 6L 装配有机械搅拌器和压力补偿漏斗的三颈烧瓶中。加入 3L 水，接着加入 600mL 二乙醚。通过添加 27％ w/w 氨水将 pH 调节至 9-9.5，再将该混合物搅拌 1/2 小时。分离各相，再将水相用 300mL 二乙醚再次萃取。将合并的有机相用

300mL 水洗涤 2 次，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，再在真空和 40℃下蒸发，得到浅棕色油。

[0109] 产率 :542.5g(98.4％)

[0110] 实施例 2、氢溴酸依他普仑的沉淀，游离碱的释出和碱的结晶

[0111] 依他普仑氢溴酸盐的沉淀 :

[0112] 将 3kg 溶于 12kg 的 2- 丙醇的浅棕色油状物依他普仑游离碱 (经 HPLC 纯化 : 99.16％ (面积％)) 加至 20L 具有机械搅拌、回流冷凝器、洗气器 (scrubber)、气体入口和温度计的恒温控制反应器中。将该溶液加热至 40℃，再将 HBr 气体充入该溶液中直至 pH 为 3 ～ 4。该反应是放热的并且反应器中的温度保持在 40 ～ 43℃之间。加入少量种晶 (氢溴酸依他普仑，100-200mg)，10 分钟内开始结晶。然后经 5 小时将该混合物冷却至 10℃，再在该温度下保持另外 12 小时。滤出结晶，在滤器上用 3x1 L2- 丙醇冲洗，再在真空和 60℃下干燥至恒重。

[0113] 产率 :3.49kg(93％)

[0114] 产物的 HPLC 纯度 :99.86％ (面积％)

[0115] 游离碱的释出 :

[0116] 将 650g 氢溴酸依他普仑 (经 HPLC 纯化 (氢溴酸盐) :面积％为 99.86％) 置于 4L 装配有机械搅拌器和压力补偿漏斗的三颈烧瓶中。加入 2L 水，接着加入 1L 二乙醚。通过添加 27％ w/w 氨水将 pH 调节至 9-9.5，再将该混合物搅拌 1/2 小时。分离各相，再将水相用 500mL 二乙醚再次萃取。将合并的有机相用 300mL 水洗涤 2 次，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，再在真空和 40℃下蒸发，得到浅棕色油。

[0117] 产率 :520g(100％)

[0118] 游离碱的结晶 :

[0119] 将依他普仑游离碱转移至装配有机械搅拌器、回流冷凝器、N2 进 / 出口和温度计的 2L 恒温控制反应器中。加入 50mL 乙酸乙酯，接着加入 1.3L 庚烷。将该混合物加热至 40℃，形成均匀溶液。此后，开始经 12 小时缓缓冷却至 -5℃，当温度约为 20℃时将该混合物用少量草酸依他普仑 (10-20mg) 种晶。大约 1/2 小时后开始游离碱结晶。然后在 -5℃下将该混合物搅拌 5 小时，滤出结晶，在滤器上用 2x 150mL 庚烷冲洗，再在真空和 25℃下干燥至恒重。

[0120] 产率 :432g(83％)

[0121] 产物的 HPLC 纯度 :99.95％ (面积％)

[0122] 熔点 (DSC，起始点) :46.6℃

[0123] 实施例 3、依他普仑游离碱的结晶

[0124] 将浅棕色油状的 520 依他普仑游离碱 (纯度 :99.25％;HPLC) 置于 2L 装配有机械搅拌器、回流冷凝器、N_2 进 / 出口和温度计的恒温控制反应器中。加入 50mL 乙酸乙酯，再将该混合物加热至 35℃，随后加入 1.3L 庚烷。当该溶液均匀时，开始经 12 小时缓缓冷却至 -5℃。当温度为 20℃时，加入少量种晶 (依他普仑碱)(10-20mg)。大约在 10℃开始结晶。在 -5℃下将该混合物搅拌另外 5-7 小时，随后通过过滤滤出结晶。在滤器上将该结晶用 2x 150mL 庚烷冲洗，再在真空和 25℃下干燥至恒重。

[0125] 产率 :485g(93.3％)

[0126] 产物的 HPLC 纯度 :99.58％ (面积％)

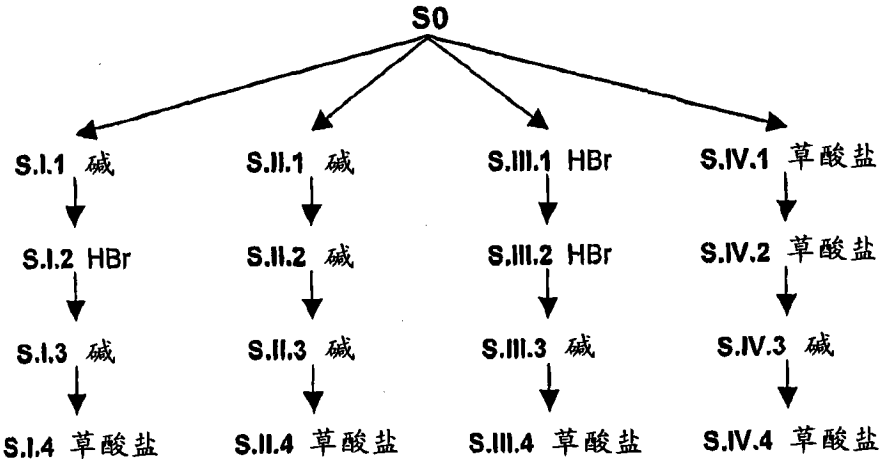
[0127] 熔点 (DSC,起始点):45.8℃

[0128] 实施例 4、通过依他普仑游离碱或氢溴化物沉淀纯化依他普仑

[0129] 使用依他普仑 (游离碱,油) 在乙醇中的贮备溶液。在减压下除去乙醇,再将 400g 产生的油量入烧瓶中,接着向其中加入 :2g 西酞普兰的 5- 氨基类似物 ((R, S)-1-(3- 二甲氨基 - 丙基)-1-(4- 氟 - 苯基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -5- 羧酰胺)、2g 西酞普兰的 5- 溴代类似物 ((R,S)-{3-[5- 溴 -1-(4- 氟 - 苯基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -1- 基]- 丙基 }- 二甲基 - 胺) 和 2g 西酞普兰的去甲基类似物 ((R, S)-1-(4- 氟 - 苯基)-1-(3- 甲氨基 - 丙基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -5- 甲腈)。将生成的混合物 (S0) 溶于乙酸乙酯至 1000mL,再分成 4 等份,将各份分别蒸发,得到油状物。

[0130] 根据以下图解和操作将四部分继续结晶。

[0131]



[0132] 结晶游离碱的沉淀 :

[0133] 在 40℃下将 100g 游离碱溶于 10mL 乙酸乙酯和 240mL 庚烷中。使该混合物冷却至室温,此时将该混合种以结晶依他普仑游离碱。然后将该混合物冷却至约 0℃,再搅拌约 2 小时,滤出结晶,在滤器上用庚烷冲洗,再在真空和 25℃下干燥至恒重。

[0134] 按游离碱沉淀相同的操作将游离碱重结晶。

[0135] 依他普仑氢溴酸盐的沉淀

[0136] 将 100 游离碱溶于 250mL 的 2- 丙醇中。加入在 2- 丙醇中的溴化氢 (无水物) 直至获得 3.5-4 的 pH,再用 2- 丙醇将体积调节至 400mL。在 10 分钟内开始结晶。然后使该混合物冷却至室温,再搅拌约 2 小时。滤出结晶,在滤器上用 2- 丙醇冲洗,再在真空和 60℃下干燥至恒重。

[0137] 依他普仑氢溴酸盐的重结晶

[0138] 在 70℃下将 100g 氢溴酸依他普仑溶于 500mL 的 2- 丙醇中。使该混合物冷却至室温。滤出结晶,在滤器上用 2- 丙醇冲洗,再在真空和 60℃下干燥至恒重。

[0139] 依他普仑草酸盐的沉淀 :

[0140] 将 100g 游离碱溶于 250mL 的 2- 丙醇中。将 1 当量草酸二水合物溶于 250mL 温热的 2- 丙醇中,再在 40℃下加至该依他普仑碱溶液中。在 40℃下搅拌 10min 后开始结晶。然后使该混合冷却至室温,再搅拌约 2 小时。滤出结晶,在滤器上用 2- 丙醇冲洗,再在真空和 60℃下干燥至恒重。

[0141] 依他普仑草酸盐的重结晶：

[0142] 在回流下将 100g 草酸依他普仑溶于 1250mL 乙醇中。使该混合物冷却至室温。滤出结晶，在滤器上用乙醇冲洗，再在真空和 60℃下干燥至恒重。

[0143] 游离碱的释出：

[0144] 将 100g 依他普仑氢溴酸盐或草酸盐溶解或混悬于水中，再加入乙酸乙酯。通过添加 27％ w/w 氨水将 pH 调节至 9-9.5，再将该混合物搅拌 1/2 小时。分离各相，再将水相用乙酸乙酯再次萃取。将合并的有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，再在真空和 40℃下蒸发，得到浅棕色油。

[0145] 得到各沉淀或结晶之后，对西酞普兰的 5- 氨基类似物、西酞普兰的 5- 溴代类似物和西酞普兰的去甲基类似物全部作纯度和含量分析。得到表 1 中以％表示的结果。除非另有说明，所有产物均为结晶。

[0146]

样品	形式	纯度	5-氨基类似物	5-溴类似物	去甲基类似物
S.0	碱 (油)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.I.1	碱	98,51	0,48	0,44	0,13
S.I.2	HBr	99,50	0,07	0,21	0,06
S.I.3	碱	99,65	0,06	0,20	0,03
S.I.4	草酸盐	99,60	0,05	0,17	0,03
S.0	碱 (油)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.II.1	碱	98,55	0,42	0,42	0,14
S.II.2	碱	98,71	0,43	0,42	0,07
S.II.3	碱	98,78	0,45	0,40	0,04
S.II.4	草酸盐	98,87	0,41	0,37	0,04
S.0	碱 (油)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.III.1	HBr	99,34	0,10	0,23	0,16
S.III.2	HBr	99,65	0,02	0,15	0,06
S.III.3	碱	99,71	0,017	0,16	0,03
S.III.4	草酸盐	99,70	0,015	0,10	0,03
S.0	碱 (油)	97,63	0,52	0,50	0,47
S.IV.1	草酸盐	98,06	0,45	0,42	0,48
S.IV.2	草酸盐	98,81	0,20	0,21	0,47
S.IV.3	碱	99,42	0,16	0,165	0,13
S.IV.4	草酸盐	99,34	0,15	0,15	0,13

[0147] 表 1

[0148] 实施例 5、通过依他普仑游离碱或氢溴化物沉淀纯化依他普仑

[0149]

		5-氨基	去甲基	5-氯	5-溴	依他普仑
样品#	类型	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS纯度(%)
对映体		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	粗制	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	半草酸盐	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	重结晶草酸盐	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.1	碱	0.118	0.115	0.091	0.166	99.51
T.IV.1	半草酸盐	0.078	0.059	0.069	0.133	99.66

[0150]

		5- 氨基	去甲基	5- 氯	5- 溴	依他普仑
样品 #	类型	Lu 14-017	Lu 11-109	Lu 10-134	Lu 10-132	LC-MS 纯度 (%)
对映体		(S)	(S)	(S)	(S)	
T.0	粗制	0.73	0.753	0.165	0.291	97.59
T.I	半草酸盐	0.253	0.274	0.167	0.289	98.89
T.II	重结晶草酸盐	0.13	0.114	0.164	0.276	99.27
T.III.2	HBr 盐	0.022	0.064	0.078	0.137	99.67
T.IV.2	半草酸盐	0.014	0.037	0.073	0.126	99.76

[0151] 如上述图解所述的,将含有四种杂质的粗制依他普仑碱 (油状物,20.7g)(T.0) (纯度 :97.59%, CL-MS 测定,相对于标准品) 以不同的方法纯化,这四种杂质是依他普仑的 5- 氨基类似物 ((S)-1-(3- 二甲氨基 - 丙基)-1-(4- 氟 - 苯基)-1,3- 二氢 - 异苯并呋喃 -5- 羧酰胺)(0.73%)、依他普仑的去甲基类似物 ((S)-1-(4- 氟 - 苯基)-1-(3- 甲

基-氨基-丙基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-5-甲腈)(0.753%)、依他普仑的5-氯代类似物((S)-{3-[5-氯-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-二甲基-胺)(0.165%)、依他普仑的5-溴代类似物((S)-{3-[5-溴-1-(4-氟-苯基)-1,3-二氢-异苯并呋喃-1-基]-丙基}-二甲基-胺)(0.291%))。

[0152] 依他普仑的半草酸盐从IPA(2-丙醇,150mL)和草酸·$2H_2O$(8.0g)中结晶(T.I,26.0g)。将该半草酸盐(T.I,26.0g)从IPA(250mL)中结晶(T.II,24.3g)。

[0153] 从(T.II,20g)依他普仑碱释出并分离油状物(15.4g)。将约一半量的该碱(7.8g)从(正庚烷/乙酸乙酯(95:5),8.5mL)中沉淀为结晶碱(T.III.1,7.0g)。将另一半(7.6g)溶于IPA(60mL)中,再通过加入HBr(HBr在IPA中:0.12g HBr/mL;16.6mL),以结晶形式沉淀和分离氢溴酸依他普仑(T.III.2,8.53g)。

[0154] (T.III.1,6.91g)溶于IPA(70mL),再加入草酸·$2H_2O$(2.82g)。沉淀半草酸依他普仑(T.IV.1,8.67g)。同样地,在从IPA(70mL)和草酸·$2H_2O$(2.77g)中由(T.III.2)释出和分离该碱(6.78g)后将依他普仑半草酸盐(T.IV.2,8.35g)沉淀。

[0155] 实施例6、减少依他普仑中依他普仑N氧化物的含量

[0156] 在室温下将含有依他普仑N氧化物(0.45%,HPLC-面积%)的依他普仑碱(51.3g,纯度98.60%(HPLC-面积%))溶于二乙醚(250mL)。在该粗制依他普仑几乎刚溶解后,开始形成沉淀。在20℃下将该混悬液搅拌3小时。滤出沉淀物(0.77g),用LC-MS鉴别为一依他普仑碱和依他普仑N氧化物以约2/1比率的混合物。滤液含有依他普仑碱(50.5g,纯度99.0%(HPLC-面积%))。在滤液中依他普仑N氧化物的量经测定为相对于依他普仑碱的0.07%(HPLC-面积%)。

[0157] 配方实施例(口腔分散片)

[0158] 实施例7

[0159]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	4.98
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	99.57
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	63.96
V 硬脂酸镁	3.69

[0160] 表2

[0161] 在高剪切混合器中将(I)依他普仑碱和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)熔融附聚。加热夹套的温度保持在50℃,并使用500rpm的搅拌器速度。将得到的混合物与(III)甘露醇(颗粒外填充剂)、(IV)微晶纤维素(Avicel PH101)(颗粒外填充剂)和(V)硬脂酸镁(润滑剂)混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表3。

[0162]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	67	0.19	00:26
2	93	0.09	00:50
3	103	0.08	01:26

[0163] 表 3

[0164] 实施例 8

[0165]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	4.98
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	99.57
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	61.5
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	51.66
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	24.6
VI 硬脂酸镁	3.69

[0166] 表 4

[0167] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 50℃,并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇 (颗粒外填充剂)、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)(颗粒外填充剂)、(V) Ac-Di-Sol(崩解剂) 和 (VI) 硬脂酸镁 (润滑剂) 混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 5。

[0168]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	56	未检测	00:30
2	78	未检测	00:46
3	107	未检测	00:56

[0169] 表 5

[0170] 实施例 9

[0171]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	51.17
V 交聚维酮 (Kollidon CL)	12.3
VI 硬脂酸镁	3.69

[0172] 表 6

[0173] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 50℃，并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)（颗粒外填充剂）、(V)) 交聚维酮 (Kollidon CL)（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 7。

[0174]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分: 秒)
1	70	0.11	00:14
2	90	0.04	00:21
3	121	0.007	00:35

[0175] 表 7

[0176] 实施例 10

[0177]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	51.17
V 羧甲基淀粉钠	12.3
VI 硬脂酸镁	3.69

[0178] 表 8

[0179] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 50℃，并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)（颗粒外填充剂）、(V) 羧甲基

淀粉钠（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 9。

[0180]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分: 秒)
1	64	0.26	00:20
2	85	0.19	00:27
3	103	0.13	00:40

[0181] 表 9

[0182] 实施例 11

[0183]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.0
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.04
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	73.80
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	51.17
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	12.3
VI 硬脂酸镁	3.69

[0184] 表 10

[0185] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 50℃，并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)（颗粒外填充剂）、(V) Ac-Di-Sol（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 11。

[0186]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分: 秒)
1	64	0.16	00:22
2	87	0.15	00:31
3	94	0.11	00:32

[0187] 表 11

[0188] 实施例 12

[0189]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.01
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	47.52
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.90
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 101)	25.58
V 交聚维酮 (Kollidon CL)	6.15
VI 硬脂酸镁	1.85

[0190] 表 12

[0191] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol SD 100) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 50℃，并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)（颗粒外填充剂）、(V) 交聚维酮 (Kollidon CL)（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 13。

[0192]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	35	0.6	00:14
2	58	0.6	00:30
3	86	0.62	01:22

[0193] 表 13

[0194] 实施例 13

[0195]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 结晶麦芽糖醇 (Maltisorb P 90)	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0196] 表 14

[0197] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 结晶麦芽糖醇 (Maltisorb P90) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)（颗粒外填充剂）、(V)

Ac-Di-Sol（崩解剂）和（VI）硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 15。

[0198]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	24.6	Not measured	01:09

[0199] 表 15

[0200] 实施例 14

[0201]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 结晶葡萄糖-水合物 SF	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0202] 表 16

[0203] 在高剪切混合器中将（I）依他普仑碱和（II）结晶葡萄糖一水合物 SF（粒度约 50μm）熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与（III）甘露醇（颗粒外填充剂）、（IV）微晶纤维素（Avicel PH102）（颗粒外填充剂）、(V)Ac-Di-Sol（崩解剂）和（VI）硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 17。

[0204]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	30.5	0.6	01:11

[0205] 表 17

[0206] 实施例 15

[0207]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 结晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0208] 表 18

[0209] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 结晶乳糖 (Pharmatose 125M. 粒度约 55μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇 (颗粒外填充剂)、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)(颗粒外填充剂)、(V)Ac-Di-Sol(崩解剂) 和 (VI) 硬脂酸镁 (润滑剂) 混合。将该混合物分成二部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 19。

[0210]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分: 秒)
1	33.5	0.5	00:37
2	41.7	0.5	00:34

[0211] 表 19

[0212] 实施例 16

[0213]

组分	mg/ 片
I 依他普仑碱	5.02
II 结晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0214] 表 20

[0215] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 结晶乳糖 (Pharmatose 110M. 粒度约 105μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇 (颗粒外填充剂)、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)(颗粒外填充剂)、(V)Ac-Di-Sol(崩解剂) 和 (VI) 硬脂酸镁 (润滑剂) 混合。将该混合物分成三部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 21。

[0216]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分: 秒)
1	33.3	0.5	00:38
2	36.3	0.6	01:03
3	40.4	0.6	01:20

[0217] 表 21

[0218] 实施例 17

[0219]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 结晶乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0220] 表 22

[0221] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 结晶乳糖 (Pharmatose 90M. 粒度约 135μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)（颗粒外填充剂）、(V)Ac-Di-Sol（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 23。

[0222]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	30.6	0.8	00:53

[0223] 表 23

[0224] 实施例 18

[0225]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 喷雾干燥乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0226] 表 24

[0227] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 喷雾干燥乳糖 (PharmatoseDCL 11. 粒度约 110μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃，并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)（颗粒外填充剂）、(V)Ac-Di-Sol（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 25。

[0228]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	25.1	0.9	00:49

[0229] 表 25

[0230] 实施例 19

[0231]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	5.02
II 喷雾干燥乳糖	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0232] 表 26

[0233] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 喷雾干燥乳糖 (PharmatoseDCL 14. 粒度约 110μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 80℃,并使用 800rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇 (颗粒外填充剂)、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH102)(颗粒外填充剂)、(V)Ac-Di-Sol(崩解剂) 和 (VI) 硬脂酸镁 (润滑剂) 混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 27。

[0234]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	24.3	0.8	01:01

[0235] 表 27

[0236] 实施例 20

[0237]

组分	mg/片
I 非诺贝特	5.02
II 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	100.46
III 甘露醇 (Pearlitol SD 100)	36.00
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.02
V 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	9.00
VI 硬脂酸镁	4.5

[0238] 表 28

[0239] 在高剪切混合器中将(I)非诺贝特和(II)甘露醇(Pearlitol SD 100)熔融附聚。加热夹套的温度保持在80℃。将得到的混合物与(III)甘露醇(颗粒外填充剂)、(IV)微晶纤维素(Avicel PH102)(颗粒外填充剂)、(V)Ac-Di-Sol(崩解剂)和(VI)硬脂酸镁(润滑剂)混合。将该混合物分成二部份。在压片过程期间使用不同的压制力将各部分压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表29。

[0240]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	33.2	0.6	00:28
2	56.3	0.7	00:30

[0241] 表29

[0242] 实施例21

[0243]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	4.99
II 甘露醇 (Pearlitol 160C)	99.84
III 甘露醇 (Pearlitol 160C)	36.40
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.30
V 交聚维酮 (Kollidon CL)	9.10
VI 硬脂酸镁	6.37

[0244] 表30

[0245] 在高剪切混合器中将(I)依他普仑碱和(II)甘露醇(Pearlitol 160C. 粒度约160μm)熔融附聚。加热夹套的温度保持在65℃,并使用500rpm的搅拌器速度。将得到的混合物与(III)甘露醇(Pearlitol 160C)(颗粒外填充剂)、(IV)微晶纤维素(Avicel PH101)(颗粒外填充剂)、(V)交聚维酮(崩解剂)和(VI)硬脂酸镁(润滑剂)混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表31。

[0246]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	24.1	0.7	00:18

[0247] 表31

[0248] 实施例22

[0249]

组分	mg/片
I 依他普仑碱	4.99
II 甘露醇 (Pearlitol 300DC)	99.84
III 甘露醇 (Pearlitol 300DC)	36.40
IV 微晶纤维素 (Avicel PH 102)	25.30
V 交聚维酮 (Kollidon CL)	9.10
VI 硬脂酸镁	6.37

[0250] 表 32

[0251] 在高剪切混合器中将 (I) 依他普仑碱和 (II) 甘露醇 (Pearlitol 300DC. 粒度约 300μm) 熔融附聚。加热夹套的温度保持在 65℃，并使用 500rpm 的搅拌器速度。将得到的混合物与 (III) 甘露醇 (Pearlitol 300DC)（颗粒外填充剂）、(IV) 微晶纤维素 (Avicel PH101)（颗粒外填充剂）、(V) 交聚维酮（崩解剂）和 (VI) 硬脂酸镁（润滑剂）混合。将该混合物压制成片剂。片剂硬度、片剂脆碎度和口腔崩解时间显示于表 33。

[0252]

压力水平	片剂硬度 (N)	片剂脆碎度 (%)	崩解时间 (分:秒)
1	27	0.33	00:30

[0253] 表 33