[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610136550.1

[51] Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 20 日

[11] 公开号 CN 101125128A

[51] Int. Cl. (续)
A61P 25/16 (2006.01)
[22] 申请日 2003.7.25
[21] 申请号 200610136550.1
分案原申请号 03817878.8
[30] 优先权
[32] 2002. 7.25 [33] US [31] 60/398,427
[32] 2002. 7.25 [33] US [31] 60/398,447
[32] 2002. 8.28 [33] US [31] 60/406,609
[32] 2003. 6.18 [33] US [31] 60/479,387
[71] 申请人 法玛西雅公司
地址 美国密苏里州
[72] 发明人 G·E·阿米顿 L·D·加诺卡尔
J·M·海姆利奇 E·J·李
A·C·马蒂诺 R·M·诺阿克
J·P·利奥 C·J·斯库格
[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 袁志明
权利要求书 4 页 说明书 42 页 附图 3 页

[54] 发明名称

含普拉克索的缓释片剂

[57] 摘要

一种含普拉克索的缓释片剂。该片剂可经口腔递送，含有选自普拉克索和其盐的活性药剂的缓释药物组合物，其中活性药剂分散在含亲水性聚合物和淀粉的基质中，淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少 0.15kN cm^{-2}。

1. 可经口腔递送的片剂形式的含有选自普拉克索和其盐的活性药剂的缓释药物组合物，其中活性药剂分散在含亲水性聚合物和淀粉的基质中，淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少 0.15 kN cm^{-2}。

2. 权利要求 1 的组合物，其中淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少 0.175 kN cm^{-2}。

3. 权利要求 1 的组合物，其中淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少 0.2 kN cm^{-2}。

4. 权利要求 1 至 3 任一项的组合物，其中淀粉是预胶化的淀粉。

5. 权利要求 1 至 4 任一项的组合物，其中淀粉按重量计以 25% 至 75%的量存在。

6. 权利要求 1 至 4 任一项的组合物，其中淀粉按重量计以 40% 至 70%的量存在。

7. 权利要求 1 至 4 任一项的组合物，其中淀粉按重量计以 45% 至 65%的量存在。

8. 前述权利要求任一项的组合物，其中亲水性聚合物选自甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲纤维素钠和卡波姆。

9. 前述权利要求任一项的组合物，其中亲水性聚合物为羟丙基甲基纤维素。

10. 权利要求 1 至 9 任一项的组合物，其中亲水性聚合物按重量计以 20%至 70%的量存在。

11. 权利要求 1 至 9 任一项的组合物，其中亲水性聚合物按重量计以 30%至 60%的量存在。

12. 权利要求 1 至 9 任一项的组合物，其中亲水性聚合物按重量计以 35%至 50%的量存在。

13. 权利要求 1 至 12 任一项的组合物，其中活性药剂为普拉克索的对映体或其盐。

14. 权利要求 1 至 12 任一项的组合物，其活性药剂为普拉克索二盐酸盐一水合物。

15. 权利要求 13 或 14 的组合物，其中按重量计活性药剂占该组合物的 0.05%至 5%。

16. 权利要求 13 或 14 的组合物，其中每片组合物含 0.1 至 10mg 的活性药剂。

17. 权利要求 13 或 14 的组合物，其中每片组合物含 0.2 至 6mg 的活性药剂。

18. 权利要求 13 或 14 的组合物，其中每片组合物含 0.3mg 至 5mg 的活性药剂。

19. 前述权利要求任一项的组合物，其中在片剂上进一步包括包

衣。

20. 权利要求 19 的组合物，其中所述包衣为控释层。

21. 权利要求 20 的组合物，其中所述控释层占片重的 1%至 15%。

22. 权利要求 19 的组合物，其中所述包衣为非功能性的包衣。

23. 前述权利要求任一项的药物组合物在制备用于治疗患有需用普拉克索或其盐治疗的疾病或病症的个体的药物中的用途。

24. 权利要求 23 的用途，其中所述组合物每天给药至多一次。

25. 权利要求 23 或 24 的用途，其中所述疾病或病症为选自下述的中枢神经系统状况或病症：偏执性、类精神分裂性、精神分裂症性、双极性、表演性、妄想性、自恋性、情绪不稳定性、精神变态性和社会病态人格障碍；习惯性和冲动性障碍；强制性障碍；被动-攻击性障碍；急性和暂时性精神障碍；精神病性抑郁症；情感分裂性障碍；疑病症；循环性情感；情绪不良；燥狂抑郁病；严重的抑郁性障碍；抗治疗性抑郁症；成人和儿童期发作的精神分裂症；鸦片样物质、麻醉剂、巴比妥类药物、酒精、苯并二氮䓬类、安非他明、可卡因、大麻素类、致幻物、兴奋药、尼古丁、其它药物和溶剂的不良使用和滥用、成瘾或依赖；与药物依赖性相关的戒断状态和情绪以及精神障碍；性功能障碍；性身份障碍；性选取障碍；一般性焦虑症；社会性焦虑症；混合性焦虑症和忧郁症；注意缺陷活动过度症以及与之相关的抑郁症和焦虑症；与智力迟钝有关的忧郁症、焦虑症、情绪调节障碍和行为障碍；发育障碍；儿童期行为和依恋障碍；月经前焦虑症；产后忧郁症；恐怖症；创伤后应激障碍；分离性障碍；Briquet 综合征；情感障碍；由脑损伤或功能障碍引起的器质性情绪、焦虑症和情绪不稳定性

障碍；慢性疲劳；应激诱发的精神病发作；早老性痴呆、皮克氏病、血管性痴呆、多梗塞性痴呆、阿尔茨海默氏病、与 Creutzfeldt - Jakob 病有关的痴呆、与 HIV 相关的痴呆及其它痴呆；帕金森氏病；亨廷顿舞蹈病；自杀行为；进食障碍疾患；调节障碍；躯体化障碍；躯体形的自主性功能障碍；躯体形的疼痛障碍；恐慌发作；恐慌障碍；健忘症；神经性疼痛；纤维肌痛；偏头痛；癫痫症；耳鸣；遗尿症；睡眠障碍；精神错乱；脑震荡后综合征；多发性硬化症；震颤；肌痉挛；多动腿综合征；Lennox - Gastaut 综合征；运动性抽搐和声带痉挛障碍；Tourette 综合征；核上性麻痹；Shy - Drager 综合征；三叉神经痛；面瘫；运动神经元疾病如肌萎缩性侧索硬化症；以及与非中枢神经系统疾病有关的心身性社会心理性疾病。

26. 权利要求 25 的用途，其中中枢神经系统状况或病症为帕金森氏病。

含普拉克索的缓释片剂

本申请是申请日为2003年7月25日、申请号为03817878.8、发明名称为“含瑞波西汀的缓释片剂”的中国专利申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及片剂制剂，更具体地说涉及用于口腔递送水溶性药物或前药的缓释片剂组合物。

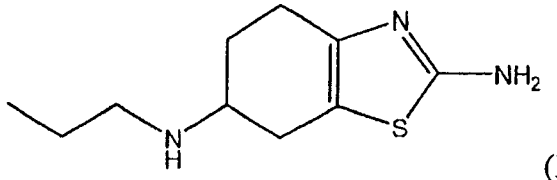
发明背景

许多活性药物试剂，包括药物和前药，已经能配制成可经口腔递送的剂型，这种剂型在一段时间内能使上述治疗剂有效缓释以允许每天给药一次。配制这类剂型公知的系统包括含亲水聚合物的基质，其中所述试剂分散于基质中；在基质溶解或溶蚀时，试剂在一段时间内在胃肠道中释放。包括上述基质系统的缓释剂型适宜制备成压缩片，本文中描述为"基质片"。

在水中溶解度较高的药物和前药，例如溶解度为10mg/ml或更高，给配方设计师带来的挑战是希望提供一种缓释剂型，且溶解度越高挑战越大。这些挑战以在水中溶解度为约200 mg/ml的普拉克索二盐酸盐和在水中的溶解度为250 mg/ml的瑞波西汀甲磺酸盐为例子进行很好地举例说明。

普拉克索(I)是一种用于治疗帕金森氏病的多巴胺D_2受体激动剂。二盐酸盐形式的普拉克索在美国可在市场上买得到的，如Pharmacia & Upjohn生产的片剂Mirapex®。这类片剂为0.125 mg、0.25 mg，0.5 mg、1.0 mg和1.5 mg强度的速释片剂，设计成用于口服给药每天三次、每次一片以提供0.375至4.5 mg的日剂量的片剂。参见

Physicians' Desk Reference 第 57 版(2003), 2768—2772。除非另作说明本文中的剂量以普拉克索二盐酸盐一水合物的量表示；1.0 mg 普拉克索二盐酸盐一水合物相当于约 0.7 mg 普拉克索碱。



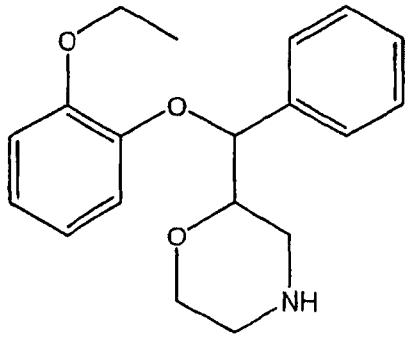
(I)

对于速释普拉克索二盐酸盐片剂，每日三次的给药方案能很好地为个体耐受，但若每日一次的给药方案成为可能则个体的依从性将得到很大改善。关于这一点，应当注意该药物的主要适应症帕金森氏病是一种随着年岁的增加而越来越普遍的痛苦，并且常常伴随记忆力下降。每日一次的给药方案将对提高老龄个体的依从性特别有用。

本发明人已经发现亲水性基质片的普拉克索二盐酸盐一水合物的制剂通常不足以提供符合每日一次剂量给药的缓释性质。可以通过用缓释包衣更进一步改进释放特性。这类包衣一般含有疏水性聚合物和亲水性的致孔剂。

在基质片上提供包衣产生了另外的问题。增加的处理操作包括包衣步骤，需要足够的片剂硬度以避免在这些操作过程中尤其是在高速加工情况下片剂破裂和／或磨损。

瑞波西汀(II)是一种用于治疗忧虑症的选择性的去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)。甲磺酸盐形式的瑞波西汀在英国和其它地方有市售如 Pharmacia & Upjohn 生产的 Edronax® 片剂。这些片剂是具有折断刻痕便于等分的速释片剂。每片 Edronax® 片剂含 4 mg 瑞波西汀，并设计成每天口服给药两次以提供 4 至 12 mg 日剂量的片剂，必要时可将其等分。参见 British National Formulary 第 41 版(2001)，196。除非另有说明，本文中剂量以瑞波西汀碱的量表示。



(II)

对于速释瑞波西汀片剂，每日两次的给药方案能很好地为个体耐受，但若每日一次的给药方案成为可能并基本上不增加不良副作用的可能性将使个体的依从性将得到很大改善。关于这一点，应当注意该药物的主要适应症，忧虑症是一种常常伴随较差依从性的痛苦。

本发明人已经发现亲水性的基质片的瑞波西汀盐制剂可以提供符合每日一次剂量给药的缓释性质。然而，所得到的片剂在加工过程，尤其在高速制片操作中易于破坏和／或磨损。

已经证实难以配制缓释与加工性质适当结合的片剂，其中药物为具有较高溶解度的药物，如普拉克索或瑞波西汀的盐。

美国专利 6,197,339 公开了一种在基质中含(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-酮(Z)-2-丁烯二酸盐(1:1) (舒马尼罗（Sumanirole）马来酸盐)的缓释片剂，其中基质含有羟丙基甲基纤维素(HPMC)和淀粉。该片剂被公开用于治疗帕金森氏病。该专利公开的合适的淀粉包括预胶化的淀粉。

美国专利 5,458,887 公开了一种含渗透性芯和包衣的控释片剂，该芯由药物与水胀型组分，如 HPMC 或聚环氧乙烷混合构成，包衣含抗水性聚合物和少量起致孔剂作用的水溶性化合物。当由水溶性化合物溶解而在包衣上形成孔时，水涨性成分使芯膨胀并提供与胃肠液接触的富含药物的表面。

美国专利 5,656,296 公开了一种双重控制的缓释制剂，该制剂包括片芯和片芯上的包衣层，其中片芯含药物和低熔点的赋形剂，包衣层含不依赖 pH 的水不溶性的聚合物和水溶性的成膜聚合物。

欧洲专利申请 EP 0 933 079 公开了一种淀粉，该淀粉据称适合于制备有高硬度且能在水介质中快速崩解的片剂。最后成品片剂的抗张强度由硬度计算。

以上引用的专利与出版物在此引入作为参考。

本发明的目的是提供一种适合于口服每日给药一次的水溶性药物或前药的缓释片剂组合物。本发明进一步的目的是提供这样一种组合物：具有的硬度足以承受高速片剂操作，尤其是抵抗在包衣层应用过程中的溶蚀。本发明进一步的目的是提供一种药物片剂，该药物片剂在每天给药一次时能提供对中枢神经系统(CNS)长达一天的治疗效果。本发明具体的目的是提供这样一种片剂，该片剂每天给药一次时能提供长达一天的多巴胺激动剂的治疗效果而基本上不增加不良副作用发生率，尤其是其中水溶性的药物为普拉克索的盐。本发明另一具体的目的是提供这样一种片剂，该片剂每天给药一次时能提供长达一天的 SNRI 的治疗效果而基本上不增加不良副作用发生率，尤其是其中水溶性的药物为瑞波西汀盐或其对映体，例如(S,S)-瑞波西汀。本发明更进一步的目的是提供一种测试淀粉的方法以评价其是否适合于含在水溶性的药物或前药缓释基质片中。

发明概述

本发明提供一种可经口腔递送的片剂形式的含溶解度不低于约 10 mg/ml 的活性药剂的缓释药物组合物，其中活性药剂分散于含有亲

水性聚合物和淀粉的基质中，淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少约 0.15 kN cm^{-2}。 优选地所述组合物显示出缓释性质，当对需要这种治疗的个体每天口服给药至多一次时该缓释性质足以提供治疗效果。

本发明进一步提供制备可经口腔递送的片剂形式的缓释药物组合物的方法，该方法包括：通过适当的试验选择在片剂的代表性固体分数时具有至少约 0.15 kN cm^{-2} 的抗张强度的淀粉；将所选择的淀粉与亲水性聚合物和溶解度不低于约 10 mg/ml 的活性药剂混合得到一种混合物，其中治疗剂分散于含所述聚合物和淀粉的基质中；并压缩该混合物形成片剂。

一种特别方便的试验方法，该试验方法本身是本发明进一步的实施方案，它包括：于自动压片机上在一定的压力范围下制备淀粉样品的压块，测量压块的硬度，测定压块的固体分数，由压块的硬度和尺寸计算压块的抗张强度，确定压块的抗张强度与固体分数之间的关系，根据上述关系估计在相当于所需片剂的固体分数时的抗张强度。

本发明进一步提供一种治疗其疾病或病症需要用溶解度不低于约 10 mg/ml 的活性药剂的个体的方法，所述方法包括让个体口服片剂形式的含所述治疗剂的缓释药物组合物，其中治疗剂分散于含有亲水性聚合物和淀粉的基质中，淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少约 0.15 kN cm^{-2}。

本文中的活性药剂可以是药物或前药或其盐，包括诊断剂。 除非另有说明，本文中"溶解度"是指 20—25℃任何生理上可接受的 pH(例如在约 4 至约 8 范围内的任何 pH)下在水中的溶解度。 在治疗剂为盐的情况下，本文中谈到的在水中的溶解度指的是其盐而不是所述治疗剂游离酸或碱形式的溶解度。

本文中术语"可经口腔递送的"是指适合于口腔给药，包括口服和口腔内(例如，舌下或颊内)给药，但是本发明的片剂主要适合于口服给药，即借助于水或其它可饮用的液体吞下，一般整体或破碎后吞下。

本文中的"压块"为压片，例如在压片机上制备的压片，只由需要测量抗张强度的淀粉样品组成。 "固体分数"为淀粉压块的绝对密度与表观密度比值。 "片剂的代表性固体分数"为所选择的与按照本发明方法制备的片剂之固体分数相似的固体分数。 一般选择约 0.75 至约 0.85 的固体分数，例如 0.8。

本文中 "个体"为任何种类的动物，优选哺乳动物，最优选人。本文中“适应”一定治疗剂的个体的疾病和病症不仅局限于该治疗剂已经被管理性权威明确证实的适应性疾病和病症，而且包括医生认识或相信用该治疗剂能治疗的其它疾病和病症。 本文中"治疗"包括预防性治疗，除非上下文另有说明。

附图简述

图 1 是显示各批预胶化淀粉的抗张强度的关系图，其中抗张强度是按本发明的试验方法使用 4 秒保压时间(本文中的实施例 1)对三维的抗张强度进行的测定。

图 2 为显示各批预胶化淀粉的抗张强度的关系图，其中抗张强度是按本发明的试验方法使用 90 秒保压时间(本文中的实施例 1)对三维的抗张强度进行的测定。

图 3 为显示各批预胶化淀粉的抗张强度与含有这些预胶化淀粉的片剂的最大硬度的相关性的图。

图 4 为普拉克索二盐酸盐一水合物三种不同的 0.375 mg 的缓释片制剂的体外溶解性质图，在实施例 10 中进行了更完整的描述。

图 5 为琥珀酸盐形式的(S,S)-瑞波西汀的三种不同的 4 mg 的缓释片制剂的体外溶解性质图，在实施例 12 中进行了更完整的描述。

发明详述

本发明提供一种可经口腔递送的片剂形式的含活性药剂的药物组合物。优选地所述组合物显示出缓释性质，当每天口服给药至多一次时该缓释性质足以提供治疗效果。

通常，特别适用于本发明的治疗剂在配制成速释组合物时不适于每天给药一次。这种不适合性可能由这类治疗剂的一种或多种性质产生，这些性质非限制性地包括:

(a)治疗剂或其活性代谢产物的在血液中的短半衰期(T1/2)，要求血浆浓度在短于一天的时间间隔被"加满"以维持治疗有效浓度；和

(b)可能由治疗剂或其治疗活性代谢产物高的最大血浆浓度（Cmax）产生不希望的副作用。

较少有溶解度不低于约 10 mg/ml 的治疗剂是非电离的化合物。大多数化合物以游离酸或游离碱的形式，并更通常以药学上可接受的盐形式存在于本发明的组合物中。优选治疗剂的溶解度不低于约 50 mg/ml，更优选不低于约 100 mg/ml。对本发明而言，按美国药典第 24 版(2000)(USP 24)分类为"很易溶"或"极易溶"的治疗剂被认为溶解度不低于约 100 mg/ml，同时按 USP 24 分类为"可溶解"或"微溶"的治疗剂被认为溶解度不低于约 10 mg/ml。

用于本发明中的活性药剂可以是任何治疗种类的化合物，例如可以是 **The Merck Index**，第 **13** 版**(2001)**中所列的任何治疗种类的化合物。下面给列举了部分用于本发明中的治疗剂作为举例说明，应注意其中列举的是试剂的一种或多种盐，但其它溶解度不低于约 **10 mg/ml** 的盐("类似的盐")可以代用：

阿巴卡韦硫酸酯

阿卡波糖

醋丁洛尔盐酸盐

乙酰水杨酸的钙盐

无环鸟苷钠

沙丁胺醇硫酸酯

阿伦膦酸钠

阿芬太尼盐酸盐

阿莫曲坦马来酸盐

阿洛司琼盐酸盐

盐酸金刚烷胺

氮卓西林

氨基乙酰丙酸盐酸盐

氨茶碱

对氨基水杨酸钙、钠和钾盐

amitryptiline 盐酸盐

氨氯地平乙酸盐、盐酸盐和甲磺酸盐

安非他明磷酸和硫酸盐

阿布他明

氨酰心安

硫酸阿托品

阿洛西林钠

巴柳氮二钠盐

benazipril 盐酸盐

苯托品甲磺酸盐

氯贝胆碱

比索洛尔富马酸盐

马来酸溴苯吡胺

丁氨苯丙酮盐酸盐

咖啡因和枸橼酸咖啡因

卡培他滨

卡托普利

羧苄西林二钠

咳必清

马来酸氯苯吡醇胺

头孢克洛

头孢美唑钠

头孢地嗪二钠

头孢替唑钠

头孢噻呋钠

头孢三嗪二钠

头孢呋辛钠

头孢唑喃钠

西替立嗪盐酸盐

西维美林盐酸盐

利眠宁盐酸盐

氯喹磷酸盐

扑尔敏

盐酸氯丙嗪

西司他丁钠

西米替丁盐酸盐

氯林肯霉素盐酸盐

氯林肯霉素磷酸盐

氯丙咪嗪盐酸盐

盐酸可乐宁

氯氮卓二钾

可待因盐酸盐和硫酸盐

磷酸可待因

环苯扎林盐酸盐

盐酸二苯环庚啶

半胱胺盐酸盐

道诺红菌素盐酸盐

去郁敏盐酸盐

地塞米松 21-磷酸酯二钠

氢溴酸右甲吗喃

地贝卡星

双氯芬酸钾

双氯青霉素钠

盐酸双环胺

去羟肌苷

二氢可待因

地尔硫卓盐酸盐

盐酸苯海拉明

二硫化四乙基秋兰姆

多拉司琼甲磺酸盐

多奈哌齐盐酸盐

多巴胺盐酸盐

多佐胺盐酸盐

多虑平盐酸盐

强力霉素海克酸盐

依立曲坦半硫酸盐

依那普利马来酸盐

依匹斯汀盐酸盐

红霉素葡庚糖酸盐和乳糖醛酸盐

乙琥胺

etidronic 酸和二钠盐

依托哌酮盐酸盐

法屈唑盐酸盐

泛昔洛韦

枸橼酸芬太尼

氟胞嘧啶

氟达拉滨磷酸盐

氟西汀盐酸盐

氟伐他汀钠

磷霉素和磷霉素缓血酸胺

磷柳酸

福辛普利钠

磷苯妥英二钠

夫罗曲普坦琥珀酸盐

加巴喷丁

加替沙星

甘罗溴铵

格拉司琼盐酸盐

愈创木酚甘油醚

氟哌啶醇盐酸盐

溴甲基后马托品

肼苯哒嗪盐酸盐

二氢可待因酮重酒石酸和盐酸盐

盐酸氢吗啡酮

羟氯奎硫酸盐

羟嗪二盐酸盐

氢溴酸莨菪碱

imatinib mesylate

盐酸丙咪嗪

伊卡膦酸二钠

茚地那韦硫酸盐

异烟肼

异克舒令盐酸盐

酮咯酸缓血酸胺

柳胺苄心定盐酸盐

拉米夫定

左旋四咪唑盐酸盐

左乙拉西坦

盐酸利多卡因

赖诺普利

氯沙坦钾

磺胺米隆乙酸盐

美加明盐酸盐

美托咪定盐酸盐

美格鲁托

哌替啶盐酸盐

重酒石酸间羟胺

二甲双胍盐酸盐

美舍东盐酸盐

盐酸脱氧麻黄碱

乌洛托品

甲巯咪唑

溴化甲基东莨菪碱

甲基多巴

盐酸哌甲酯

甲基强的松龙21-琥珀酸盐钠

灭吐灵

美托洛尔琥珀酸盐

美曲吲哚盐酸盐

美西律盐酸盐

美洛西林钠

咪达唑仑盐酸盐

甲氧胺福林盐酸盐

米格列醇

咪唑立宾

莫昔普利盐酸盐

吗啉吲酮盐酸盐

孟鲁司特钠

盐酸吗啡

硫酸吗啡

吗啉水杨酸盐

纳美芬盐酸盐

盐酸纳洛酮

萘普生钠

纳拉曲坦盐酸盐

奈多罗米二钠

溴化新斯的明和新斯的明甲基硫酸盐

烟碱重酒石酸盐、水杨酸盐和硫酸盐

呋喃妥因

尼扎替丁

去甲替林盐酸盐

氧氟沙星

奥沙拉嗪钠

昂丹司琼盐酸盐

盐酸邻甲基苯海拉明

盐酸羟丁宁

盐酸氧可酮

泮托拉唑钠

帕瑞考昔钠

吡嘧司特钾

青霉胺

青霉素 G 钠盐和钾盐

青霉素 V 钾

戊烷脒羟乙基磺酸盐

戊巴比妥钠

戊聚糖多硫酸钠

已酮可可豆碱

培哚普利特丁胺

苯甲曲嗪酒石酸盐

硫酸苯乙基肼

苯氧苄胺盐酸盐

苯丁胺盐酸盐

盐酸苯肾上腺素

盐酸去甲麻黄碱

苯妥英钠

枸橼酸苯甲苯氧胺

匹多莫德

盐酸毛果芸香碱

氧哌嗪青霉素钠

哌仑西平二盐酸盐

普拉克索二盐酸盐

普伐他汀钠

强的松龙磷酸钠酯

普鲁卡因酰胺盐酸盐

盐酸丙卡巴肼

丙考达唑

异丙嗪盐酸盐

丙帕他莫盐酸盐

普洛帕吩盐酸盐

普萘洛尔盐酸盐

普罗替林盐酸盐

伪麻黄碱盐酸盐

溴化美定隆

喹硫平半富马酸盐

喹那普利盐酸盐

葡糖酸奎尼定

重硫酸奎宁

雷贝拉唑钠

雷替曲塞

雷莫司琼盐酸盐

雷尼替丁盐酸盐

瑞波西汀甲磺酸盐和琥珀酸盐

三氮唑核苷

盐酸金刚乙胺

利塞膦酸钠盐

利伐斯的明酒石酸盐

利扎曲普坦苯甲酸盐

罗匹尼罗盐酸盐

氢溴酸东莨菪碱

司来吉兰盐酸盐

索他洛尔盐酸盐

2',3'-双脱氢-3'-脱氧胸苷

磺苄西林二钠

乙酰磺胺钠

舒马尼罗马来酸盐

舒马普坦琥珀酸盐

他克林盐酸盐

甲双二嗪

特拉唑嗪盐酸盐

盐酸四环素

可可碱醋酸钠和可可碱水杨酸钠

茶碱乙醇胺和茶碱异丙醇胺

茶碱乙酸钠和茶碱甘氨酸钠

盐酸硫利哒嗪

甲状腺素钠

噻氯匹定盐酸盐

噻吗洛尔马来酸盐

托特罗定酒石酸盐

曲马多盐酸盐

曲恩汀盐酸盐

三氟拉嗪二盐酸盐

伐昔洛韦盐酸盐

更昔洛韦盐酸盐

丙戊酸钠

文拉法辛盐酸盐

维拉帕米盐酸盐

华法林钠

佐米曲坦

唑吡坦半酒石酸盐

用于本发明中的其它治疗剂包括 **N-[5-(l,4-diazepan-l-yl)-2-[(3-**

氟苯基)磺酰]苯基]乙酰胺、N-[(3R)-1-氮二环[2.2.2]辛-3-基]氟[2,3-c]吡啶-5-羧酰胺及其盐。

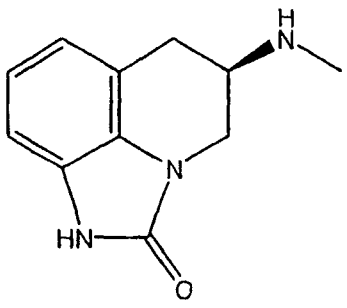
应当理解本文中提及的一活性药剂包括其消旋体、对映体，多晶型物、水合物和溶剂合物。

本发明尤其适合于高度强效的药物和前药，即在较低的每日剂量下治疗有效，例如不高于约 100 mg/天，尤其不高于约 50 mg/天，更尤其不高于约 25 mg/天，更尤其不高于约 10 mg/天，最尤其不高于约 mg/天。

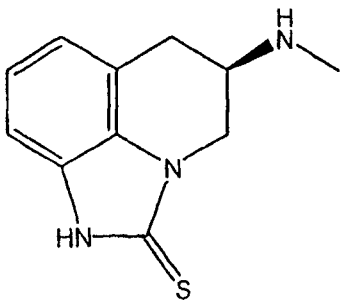
在一实施方案中活性药剂对中枢神经系统(CNS)具有治疗效果。这类治疗剂本文中称为"中枢神经系统治疗剂"，用于治疗或预防中枢神经系统病症，非限制性地包括抗惊厥剂、抗抑郁药、抗运动障碍药、抗癫病药、抗躁狂药、抗偏头疼药、抗毒蕈碱剂、抗强迫药、抗震颤麻痹药、抗精神病药、解痉药、抗焦虑药、胆碱能药物、中枢神经系统兴奋药、多巴胺受体激动剂、多巴胺受体拮抗剂、安眠药、单胺氧化酶抑制剂、安定药、神经保护剂、NMDA 受体拮抗剂、促智药、催乳激素抑制剂、镇静剂（sedatives）、选择性的 血清素再摄取抑制剂（SSRI）、选择性的去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）、serenic、血清素受体激动剂、血清素受体拮抗剂和镇定剂（tranquilizers）。

用于本发明中的示例性的中枢神经系统治疗剂包括舒马尼罗、瑞波西汀和普拉克索的盐。

优选地舒马尼罗以其 R-对映异构体的形式(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-酮(III)使用，并可以由其硫酮对应物(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮(IV)代替。



(III)



(IV)

对于化合物(III)或(IV)任一化合物而言，合适的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐，氢碘酸盐、硫酸盐，磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、马来酸盐，苹果酸、琥珀酸盐，酒石酸盐、环己烷氨基磺酸盐、甲磺酸盐（甲烷磺酸盐）、乙磺酸盐（乙烷磺酸盐）、苯磺酸盐和甲苯磺酸盐(对-甲苯磺酸盐)。 优选马来酸盐。

本发明的舒马尼罗组合物适于每天仅仅给药两次、优选每天仅仅给药一次。这种组合物用于治疗任何舒马尼罗对其有治疗效用的疾病或病症，但尤其用于治疗帕金森氏病和与之相关的并发症。

瑞波西汀(II)可以外消旋混合物的形式使用，其外消旋混合物包括(R,R)-瑞波西汀、(S,S)-瑞波西汀和(S,R)-瑞波西汀中的两种或更多形式，或单独以这些对映体中的任何一种形式使用。 优选地使用(S,S)-瑞波西汀。

合适的瑞波西汀盐包括盐酸盐、氢溴酸盐，氢碘酸盐、硫酸盐，磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、马来酸盐，苹果酸、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、环己烷氨基磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐和甲苯磺酸盐(对-甲苯磺酸盐)。 至于瑞波西汀消旋体，优选其甲磺酸盐。 至于(S,S) -瑞波西汀，优选其琥珀酸盐和富马酸盐，更优选琥珀酸盐。

优选地本发明的瑞波西汀和(S,S)-瑞波西汀组合物适于每天仅仅给药不超过一次。这种组合物用于治疗任何瑞波西汀及其对映体对其有治疗效用的中枢神经系统疾病或病症，但尤其用于治疗忧虑症和神

经性疼痛（包括带状疱疹神经痛和糖尿病性神经病变）。

普拉克索(I)优选地使用其 S-对映异构体，(S)-2-氨基-4,5,6,7-四氢-6-(丙胺基)-苯并噻唑。 优选的普拉克索盐为二盐酸盐，最优选一水合物的形式。

本发明的普拉克索组合物优选适于每天给药不超过一次。 这类组合物用于治疗任何普拉克索对其有治疗效用的疾病或病症，但尤其用于治疗帕金森氏病和与之相关的并发症。

用于本发明中的所有活性药剂可以通过本身已知的方法制备，包括在与正在研究中的具体治疗剂有关的专利及其它文献中公开的方法。

本发明的组合物中活性药剂的量取决于治疗剂的效力，但某个时间段给药一片到少许片(例如一至约四片时)足以提供日剂量。 优选地全部日剂量以单一的片剂递送。 大多数情况下治疗剂的量为约 0.1 至 200 mg，优选约 0.2 至约 100 mg。 以占组合物的重量百分率表示，治疗剂的量通常为约 0.01% 至 约 25%，优选约 0.05% 至约 20%。至于盐形式的治疗剂，本文中治疗剂量用相当于游离酸或游离碱的量来表示，除非另有说明。

例如对于舒马尼罗，每片约 0.5 至约 25 mg 的量或占组合物重量的约 0.1%至约 15%的量通常是合适的。 本发明考虑的每片的具体剂量包括 0.5、1、2、4、8、12 和 24 mg 的为舒马尼罗马来酸盐形式的舒马尼罗。

例如对于普拉克索，每片约 0.1 至约 10 mg 的量或占组合物重量的约 0.05%至约 5%的量通常是合适的。 优选地每片含约 0.2 至约 6

mg 普拉克索，更优选每片含约 0.3 至约 5 mg 普拉克索。 本发明考虑的每片的具体剂量包括 0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、3.0 和 4.5 mg 的为普拉克索二盐酸盐一水合物。

至于瑞波西汀或(S,S)-瑞波西汀，每片约 0.2 至约 15 mg 的量或占组合物重量的约 0.1%至约 10%的量通常是合适的。 优选地每片含约 1 至约 12 mg 瑞波西汀或(S,S)-瑞波西汀。 本发明考虑的每片的具体剂量包括 1、2、4、6、8 和 12 mg 的为甲磺酸盐形式的瑞波西汀或琥珀酸盐形式的(S,S)-瑞波西汀。

本发明的组合物含上面定义的活性药剂，其中活性药剂分散于含有亲水聚合物和淀粉的基质中，淀粉在相当于片剂的固体分数例如约 0.75 至约 0.85，例如 0.8 时的抗张强度为至少约 0.15 kN cm^{-2}。

用于本发明中的亲水聚合物为药学上可接受的聚合物质，其中聚合物质具有足量的和充分分布的亲水性的取代基如羟基和羧基，从总体上赋予聚合物亲水性的性质。合适的亲水聚合物包括但不限于甲基纤维素、HPMC (羟丙甲纤维素)、羧甲纤维素(羧甲基纤维素)钠和卡波姆(聚丙烯酸)。 可以任选地使用一种以上的上述聚合物。

HPMC 为优选的亲水性聚合物。 可利用多种型号和级别的 HPMC。 在一实施方案中使用的是 2208 型 HPMC，优选地符合标准药典如第 24 版美国药典规定的规格。2208 型 HPMC 含 19—24% (重量比)的甲氧基和 4—12% (重量比)羟丙氧基取代基。尤其合适的 HPMC 具有约 100 至约 10,000 mPa s 的标称粘度；例如合适的 2208 型 HPMC 是一种具有约 4,000 标称粘度 HPMC，实测粘度约 3,000 到约 5,600 mPa s。 这种 HPMC 可购得，例如 Dow Chemical Co.生产的 Methocel ®K4MP， 与之基本上相当的产品可从其它制造厂商购得。

组合物中亲水性聚合物的量取决于所选择的具体亲水性聚合物，也取决于活性药剂和期望的缓释性质。 然而，通常亲水性聚合物的含量为组合物重量的约 20%至约 70%，优选约 30%至约 60%，更优选约 35%至约 50%。 在示例性的 2208 型 HPMC 的例子中，合适的量通常为组合物重量的约 30%至约 60%，优选约 35%至约 50%，例如约 40%。

一般认为，但不受理论束缚，亲水性聚合物起提供活性药剂缓释的作用，例如通过聚合物在胃肠道中逐渐溶解或溶蚀起作用。

用于本发明中的淀粉包括源自任何合适的植物来源的淀粉，例如玉米、小麦、大米、木薯、马铃薯等等。 优选的淀粉具有较高的直链淀粉与支链淀粉比率，例如含至少约 20%、更优选至少约 25%的直链淀粉。 尤其优选预胶化淀粉，它是一种已经加工成使淀粉更易流动和可直接压缩的改性淀粉。 可部分或完全使用预胶化淀粉。

一般认为，但不受理论束缚，本发明组合物中的淀粉主要作用是作为粘合剂。 满足本文中定义的抗张强度标准的淀粉可以称为"超粘合剂"。

该组合物中淀粉的量一般高于片剂中作为粘合剂的常规用量。合适的量按重量计算通常为约 25%至约 75%。 优选地淀粉的量为组合物重量的约 40%至约 70%，更优选约 45%至约 65%，例如约 50%。

可通过任何适当的试验测量淀粉的抗张强度。示例性的试验方法在 Hiestand & Smith (1984)，Powder Technology 38，145—159，和 Hiestand & Smith (1991)，International Journal of Pharmaceutics 67，231—246 中有描述，这些文章在此引入作为参考。

可以运用的抗张强度试验的例子(本文中称为"三维抗张强度试验")需要制备一系列的淀粉样品压块，接着使用计算机化的多功能片剂测定器(MTT)测定压块的抗张强度。 用各种压缩力程度制备压块以提供具有一定范围的固体分数的压块。 由于缓释片制剂通常具有约0.8 的固体分数，因此制备接近上述的固体分数的压块是有用的。

淀粉样品的绝对密度可以使用氦气-空气比重计测定。

计算机控制的三维压片机可用于制备压块。 将压片机冲头和冲模加样室的电压输出首先调至零。冲头和冲模用硬脂酸镁粉末润滑并将压模装置装入压片机内。 在计算机上选择加压和减压参数。 称取需要量的准备压块的淀粉并注入到模腔中。将所得的粉末层与刮粉器平齐。 将冲头插入冲模中并启动计算机控制的加压/减压周期。

恰好在压缩期结束之前，记录 LVDT 测量的压块的厚度。 在压缩期的末尾，记录以冲头测力传感器的电压测量的终末压力。

在减压期的结束时，缩回冲头和冲模压头。 从冲模上取下压块并检查是否有缺损如裂缝或粘着。可通过增加减压时间减少裂缝。若压块无缺损，则测量其长度、宽度、厚度和重量使能够计算表观密度。将表观密度除以绝对密度计算出固体分数。

在用于抗张强度测定 MTT 的准备中，运行适当的软件程序。 将压盘螺钉在 MTT 的加样室上，抗张强度组件滑入压盘反面的 MTT 中。由计算机监测加样室信号并调节信号调节器上的零以使正基线电压尽可能接近零。 选择前进速度使其产生大约 15 秒的时间常数(通常所选择的速度将是约 0.8 至约 1.2 mm s^{-1})。

将待测定的压块置入抗张强度组件的夹圈（holder）中。 由计算

机启动传动器（motor），将压盘向压块推进直至检测到压块的表面，在离压块几毫米处使压盘停下来。 触发（trigger）示波器，以记录施加到压块上的力，并重新启动传动器（motor）。 将压盘推进压块直至凭目视或凭声音检测到裂缝，立即使传动器反向。

记录来自示波器描迹的峰值力。使用适当的计算机软件由峰值力计算出抗张强度。

根据使用约 0.8 的一定范围的固体分数的压块几次操作，绘制数据曲线图并计算在固体分数 0.8 时的抗张强度。 若固体分数 0.8 时的抗张强度为约 0.15 kN cm^{-2} 或更大，则认为淀粉样品适合用于本发明组合物的制备。

现在意外地发现一种更简单的试验方法，更易在加工设施中实行的试验方法，可被用来估算淀粉样品的抗张强度，尤其是用于测定淀粉样品在所需缓释片剂的代表性固体分数时是否具有至少约 0.15 kN cm-2 的抗张强度。

按照这种试验方法，淀粉样品的压块是在标准的自动化压片机上在一定范围的压力下制备的。 例如，已经发现装有合适直径(例如，对于 300 mg 的压块，10/32 英寸或约 0.7 cm)的平表面模具（flat faced tooling）的 Carver 压片机(例如，型号 3888.IDTOO0O)，在约 4 至约 16 kN (约 900 至约 3600 lbf)的压力、至少约 4 秒的保压时间下操作能得到令人满意的结果。 示例性地，上述压块可在 1000、1500、2000 以及 3000 lbf (4.45、6.67、8.90 以及 13.34 kN)下制备。 优选地使用至少约 10 秒的保压时间，更优选至少约 30 秒，更优选至少约 60 秒。例如，已经发现 90 秒的保压时间能得到令人满意的结果。 准确地测量每个压块的重量、直径和厚度(另外，可认为其直径等于模具的直径)使能够计算出表观密度并由此计算出固体分数，绝对密度按上面描述

的方法测量，例如通过氦气-空气测比重术。

然后通过任何合适的片剂硬度测试方法，例如使用 Key HT 500 硬度试验机测定由此制备的每个压块的硬度。硬度是引起压块破碎所需要的力的测量，通常以如千克力(kp)单位或 Strong-Cobb 单位(SCU)表示。 约 10.2 kp 或约 14.4 SCU 的硬度相当于 0.1 kN 的力。

对本发明而言认为压块的压碎强度相当于抗张强度。 因此抗张强度(σT，单位 $kN\ cm^{-2}$)可由下面的公式计算

$$\sigma T = 2F/\pi DH$$

其中 F 是引起压块压碎所需要的力(单位： kN)，D 是压块的直径（单位： cm），H 是压块的厚度（单位： cm）。 例如，直径为 0.7 cm、厚度为 0.4 cm、硬度为 20 SCU（相当于 0.139 kN 的力)的压块计算出的抗张强度为 $0.316\ kN\ cm^{-2}$。

然后确定淀粉样品的抗张强度和固体分数之间的关系 这可通过在图上对抗张强度和固体分数的数据绘制曲线（固体分数倾向于随压块制备过程中压力的增加而增加）或通过回归分析得到。 根据得到的关系，可以计算在标准化值的固体分数时的抗张强度。 所选择的标准化值是目的缓释片的代表性固体分数的值，例如 0.8。

在压块的物料为预胶化的淀粉时，按刚才上面描述的简单试验法测定的抗张强度令人惊奇地接近于通过先前描述的三维抗张强度试验方法测定的"真实的"抗张强度测量值，其中三维抗张强度试验方法又与本领域已知的方法如 Hiestand & Smith (1984)，*op.cit.*公开的方法基本上相似。

还发现在本发明的测试方法中较长的保压时间(例如，90 秒)比很短的保压时间(例如，4 秒)能产生与三维抗张强度较好的相关性。 参见下面的实施例 1 和图 1 和 2。

因此，按照本发明的一个实施方案，提供一种测定淀粉是否适用于可经口腔递送的缓释片剂的方法，其中该片剂含有溶解度不低于约 10mg/ml 的活性药剂，活性药剂分散于含有亲水性聚合物和淀粉的基质中。 该方法包括下列步骤:

(a)于自动压片机上在一定的压力范围下使用至少约 4 秒的保压时间制备淀粉样品的压块;

(b) 测量各压块的硬度，以使压块破碎需要的力表示;

(c) 测定各压块的固体分数;

(d)用下面的公式计算各压块的抗张强度 σT

$$\sigma T = 2F/\pi DH$$

其中 F 是使压块破碎所需要的力，D 是压块的直径，且 H 是压块的厚度。

(e)确定压块的抗张强度与固体分数之间的关系，例如通过在图上绘制这些参数的曲线和/或通过进行回归分析; 和

(f)利用步骤(e)中确定的关系计算在所需缓释片剂的代表性固体分数例如 0.8 的固体分数时的抗张强度。

若由此计算的淀粉的抗张强度为至少约 0.15 $kN\ cm^{-2}$，则认为该淀粉是适用的。

尤其优选的淀粉在所需缓释片剂的代表性固体分数时具有至少约 0.175 $kN\ cm^{-2}$ 的抗张强度，更优选至少约 0.2 $kN\ cm^{-2}$。

即使在市售的预胶化淀粉(供本发明组合物之用的优选淀粉)之中，抗张强度也存在相当大的变化。 如果不进行试验，例如通过上面公开的方法试验，不很容易能确定不满足本文中建立的抗张强度标准的预胶化淀粉。 这类预胶化淀粉因为下面即将谈到的问题，通常不适于用作水溶性的药物或前体药物缓释基质片的商业规模加工。

含有淀粉和亲水性聚合物(淀粉和亲水性聚合物充当水溶性药物或前体药物的基质)的未包衣的片剂或包衣之前的片芯要求具有一定的最小硬度以便能抵抗由于在高速制片操作过程(包括所有的加速步骤和包括将片剂装填到容器内的操作)中施加的机械应力而引起的破裂和／或磨损。 最小可接受的硬度将取决于许多因素，包括机械应力的强度，但通常为至少约 20 SCU，优选至少约 22 SCU，更优选至少约 24 SCU (约 17 kp)。

可以通过增加压片机施加的压力增加硬度，但只能达到一定的值。 至少在本文中描述的片剂中，超过一定的压力之后进一步增加压力只引起片剂硬度很小的增加或不再增加。 换而言之，压缩具体的淀粉/亲水性聚合物/活性剂组合物可得到的硬度具有一个最大值。 提供的最大硬度不足以承受高速片操作的机械应力的淀粉对本发明而言是不适合的。 如图 3 所示，已经发现某些预胶化淀粉提供的最大硬度为 20 SCU 或更小;这些预胶化淀粉目前被确定为具有低抗张强度(0.1 kN cm^{-2} 或更小，按照本发明的试验方法，采用 90 秒的保压时间)的淀粉。

即使能得到至少约 20 SCU 的最大硬度，由于淀粉的抗张强度低可能只有使用极高的压力才能得到这样的硬度。这样的压力要求降低速度和效率并增加制片操作的成本，为此它是不合乎需要的。

在压制药片后还要经历其它加工步骤（尤其是包衣步骤）的情况下，大大地增加了对机械应力的暴露。 因此，按照优选的实施方案本

发明的缓释片剂进一步包括包衣。

对于本文中所述的高水溶性的药物和前药，亲水性聚合物基质往往不足以提供足够长持续时间的缓释以允许每天给药一次。这类药物与水介质如胃肠液接触时容易地从亲水性基质中浸出。因此需要通过在药片上提供控释包衣以进一步减缓药物释放的过程。这类包衣通常含有疏水性的或水不溶性的聚合物成分，如乙基纤维素和亲水性的或水溶性的成孔成分，如 HPMC。

当使用的淀粉在相当于片剂的固体分数(例如，约 0.75 至约 0.85)时的抗张强度为至少约 0.15 kN cm^{-2}、优选至少约 0.175 kN cm^{-2}、更优选至少约 0.2kN cm^{-2} 时，发现组合物尤其适合于高速制片操作，包括用控释层对药片进行包衣的步骤。

释放包衣层组分乙基纤维素和 HPMC 的替代物包括其它纤维素聚合物(例如，甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、纤维素酯如醋酸纤维素等) 、聚醋酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸和甲基丙烯酸及其酯的聚合物和共聚物、聚乙二醇、角叉菜胶及其它树胶等。

控释层，若存在，通常占片总重的约 1%至约 15%，优选约 2.5%至约 10%。 疏水性的或水不溶性的成分，优选地包括乙基纤维素，通常占片总重的约 1%至约 10%，优选约 2%至约 7%。 成孔成分，优选地包括 HPMC，通常以水不溶性的或疏水性的成分重量的约 5%至约 50%的量存在，优选约 10%至约 40%。

包衣，若存在，可以任选地含另外的药学上可接受的赋形剂，如增塑剂、着色剂等。

例如，相当于片芯重(即除包衣外的片重)的约 2.5%至约 5%的控释层含以乙基纤维素为基质的物料(例如，Colorcon 的 Surelease ®)和以 HPMC 为基质的成孔剂(例如，Colorcon 的 Opadry ®)，其重量比为约 3:1 至约 4:1。

控释层或包衣应尽可能施加均一的厚度以提供最佳的的活性药剂的控释速度。

此外，本发明的缓释片剂包括非功能性的包衣。 非功能的包衣可含聚合物成分，例如 HPMC，任选地含其它成分，例如一种或多种增塑剂、着色剂等。 在本文的上下文中术语"非功能性"是指对片剂的释放性质基本上没有影响，但不意味该包衣没有有用的效果。 例如，这类包衣可以赋予片剂有特征的外观、防止包装和运输过程中的磨损、改善吞咽、和／或提供其它益处。 非功能性的包衣施加的量应足以完全覆盖药片。 通常占片总重的约 1%至约 10%的量，更通常占片总重的约 2.5%至约 5%的量被认为是合适的。

除上面描述的淀粉和亲水性聚合物组分之外，本发明未包衣的片剂和包衣片剂的片芯可任选地含一或多种药学上可接受的赋形剂。这类赋形剂非限制性地包括助流剂和润滑剂。还可以包括本领域已知的其它常规赋形剂。

助流剂可被用来改善在制片前和在制片过程中粉末的流动性以及减轻结块。 合适的助流剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉末状的纤维素、淀粉、滑石粉、三碱式磷酸钙等。 在一实施方案中，包括胶体二氧化硅作为助流剂，其量高达片重的约 2%，优选约 0.2%至约 0.6%。

润滑剂可用于增强片剂从加工设备上的释放，例如通过防止对上

冲("啄食"(picking))或下冲"粘着")面的粘着而增强释放。合适的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、芸苔油、棕榈酰硬脂酰甘油酯、氢化植物油、氧化镁、矿物油、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、氢化植物油、硬脂酸锌。在一实施方案中,包括润滑剂硬脂酸镁,其量高达片重的约0.1%至约1.5%,优选约0.3%至约1%。

片剂可为任何合适的大小与形状,例如圆形、椭圆形、多边形或枕形,任选地带有非功能性的表面标记。尤其在包衣片剂的情况下优选地将其设计成能整体吞咽的片剂,因此通常不带有折断刻痕。本发明的片剂可密封于容器中,附有提供相关信息的包装说明书,例如,剂量和用法信息、禁忌症、注意事项、药物相互作用和不良反应。

本发明还提供一种有需用溶解度不低于约 10 mg/ml 的活性药剂的疾病或病症的个体的治疗方法,所述方法包括让个体口服片剂形式的含所述治疗剂的缓释药物组合物,其中治疗剂分散于含还有亲水性聚合物和淀粉的基质中,淀粉在片剂的代表性固体分数时的抗张强度为至少约 0.15 kN cm-2。优选地这组合物每天仅仅给药一次。

在一个实施方案中,所述疾病或病症为本文中定义的中枢神经系统疾病或病症,治疗剂为本文中定义的中枢神经系统治疗剂。中枢神经系统疾病和病症包括具有神经病的和/或精神病的成分的疾病和病症。

例如,示例性的通过本发明的方法能治疗的中枢神经系统疾病和病症包括人格障碍(包括偏执性、类精神分裂性、精神分裂症性(schizotypal)、双极性、表演性、妄想性、自恋性、情绪不稳定性、精神变态性和社会病态人格障碍);习惯性和冲动性障碍(包括病理性赌博、偷窃、拔毛癖等);强制性障碍;被动-攻击性障碍(passive

- aggressive disorder）；急性和暂时性精神障碍；精神病性抑郁症；情感分裂性障碍；疑病症；循环性情感；情绪不良（dysthymia）；燥狂抑郁病；严重的抑郁性障碍；抗治疗性抑郁症；成人和儿童期发作的精神分裂症（adult and childhood onset schizophrenias）；包括鸦片样物质、麻醉剂、巴比妥类药物、酒精、苯并二氮䓬类、安非他明、可卡因、大麻素类、致幻物、兴奋药、尼古丁(烟草)、其它药物和溶剂的不良使用和滥用、成瘾或依赖；与药物依赖性相关的戒断状态和情绪以及精神障碍；性功能障碍（包括机能减退的性欲障碍 、性厌恶、性回避和勃起障碍）；性身份障碍；性选取障碍（sexual preference disorders）；一般性焦虑障碍；社会性焦虑障碍；混合性焦虑和忧郁障碍；注意缺陷障碍（ADHD）以及与之相关的忧郁症和焦虑症；与智力迟钝有关的忧郁症、焦虑症、情绪调节障碍和行为障碍；发育障碍（包括孤独症、Asperger 综合征、雷特氏综合征）；儿童期行为和依恋障碍；月经前焦虑障碍；产后忧郁症；恐怖症（包括社会恐怖、广场恐怖和特异恐怖，例如与医院、注射、放血等相关的特异恐怖）；创伤后应激障碍；分离性障碍；Briquet 综合症；情感障碍（包括忧虑症、双极性情感障碍和复发性抑郁障碍；器质性情绪、焦虑症和情绪不稳定性障碍，例如由脑损伤引起的或颅脑损伤、颅内肿块、中风等引起的功能障碍）；慢性疲劳；应激诱发的精神病发作；早老性痴呆、皮克氏病、血管性痴呆（vascular dementia）、多梗塞性痴呆（multi - infarct dementia）、阿尔茨海默氏病、与 Creutzfeldt - Jakob 病有关的痴呆、与 HIV 相关的痴呆及其它痴呆；其它神经变性障碍（包括帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病；自杀行为）；进食障碍疾患（包括厌食症、食欲过盛和狂食障碍）；调节障碍；躯体化障碍（somatization disorder）；躯体形的自主功能障碍（somatoform autonomic dysfunction）；躯体形的疼痛障碍（somatoform pain disorder）；恐慌发作（panic attacks）；恐慌障碍（panic disorder）；健忘症；神经性疼痛；纤维肌痛；偏头痛；癫痫症；耳鸣；遗尿症；睡眠障碍（包括失眠、睡眠过度、昏睡病、恶梦和梦惊）；精神错乱；脑震荡后综

合征；多发性硬化症；震颤；肌痉挛；多动腿综合征；Lennox - Gastaut 综合征；运动性抽搐和声带痉挛障碍；Tourette 综合征；核上性麻痹；Shy - Drager 综合征；三叉神经痛；面瘫；运动神经元疾病，如肌萎缩性侧索硬化症；以及与非中枢神经系统疾病有关的心身性社会心理性疾病，如糖尿病、炎症性疾病、不育症、变态反应、牛皮癣、哮喘、高血压、过度的膀胱活动、甲状腺疾病、肥胖症、免疫病变和癌症。

在一具体的实施方案中，所述疾病或病症为对多巴胺 D2 受体激动剂治疗或 SNRI 治疗敏感的疾病或病症，所述活性药剂为多巴胺 D2 受体激动剂或 SNRI 或其前药。目前用于本发明方法优选的多巴胺 D2 受体激动剂包括普拉克索和舒马尼罗的盐。 这类多巴胺 D2 受体激动剂尤其用于治疗帕金森氏病。 目前用于本发明方法中的优选 SNRI 包括瑞波西汀和(S,S)-瑞波西汀的盐。 这类 SNRI 尤其用于治疗忧虑症和神经性疼痛，包括带状疱疹神经痛和糖尿病性神经病变。

例如对于舒马尼罗，合适的日剂量剂量包括 0.5、1、2、4、8、12 和 24 mg 的为舒马尼罗马来酸盐形式的舒马尼罗。 至于普拉克索，合适的日剂量包括 0.375、0.5、0.75、1.0、1.5、3.0 和 4.5 mg 的为普拉克索二盐酸盐一水合物。 至于瑞波西汀或(S,S)-瑞波西汀，合适的日剂量包括 1、2、4、6、8 和 12 mg 的为其甲磺酸盐形式的瑞波西汀或琥珀酸盐形式的(S,S)-瑞波西汀。

在进一步的实施方案中，本发明的组合物与另外的一种或多种药物或前药联合治疗给药。 本文中术语"联合治疗"是指本发明组合物提供的药剂与另一种药剂分别或一起、顺次或同时给药的治疗方案，以这样一种方式能提供这些治疗剂共同作用的有益效果。这种有益效果包括但不限于这些治疗剂的药代动力学或药效学共同作用。 例如，联合治疗可以使一种或两种药剂比单一治疗过程中正常给药的剂量低，因此降低了与较高剂量有关的不良反应的风险或发生率。 另外，

在各药剂为单一治疗中正常的剂量下联合治疗可以产生增加的治疗效果。 本文中"联合治疗"不包括作为单独的单一治疗方案的一部分的两种或更多治疗剂的给药，这种单独的单一治疗方案偶然和任意地导致顺次的或同时的治疗。

本发明的组合物特别适合于联合治疗，尤其是在第二种药剂每日给药一次或可以每日给药一次情况下。在联合治疗的两种组分可以同时和以相同的频率给药情况下在个体方便使用和依从性方面有明显的优点。 在老年个体或记忆力损伤个体的情况下尤其是这样。

同时给药时，联合治疗的两种组分可以单独的剂型给药或以共制剂即单一剂型给药。 顺次给药或以单独的剂型给药时，第二药剂可以任何合适的途径和以任何药学上可接受的剂型给药，例如以不同于本发明组合物的途径和／或剂型给药。 在优选的实施方案中，将联合治疗的两种组分配制成单一剂型。

示例性的联合治疗包括含 SNRI（例如瑞波西汀或(S,S)-瑞波西汀的盐）的本发明组合物的每日一次给药，和 SSRI（例如氟苯氧丙胺、氟伏沙明、帕罗西丁或舍曲林或它们的盐）的每日一次给药。已有人建议 SNRI/SSRI 联合治疗，例如 Forbes & Rogers（2003），Progress in Neurology and Psychiatry 7 (2), 10—14 中公开的用于抗治疗的忧郁症中；按照本发明这类联合治疗两种组分都可以每日给药一次，伴随病人依从性的改善。

实施例

实施例 1

使用上文中描述三维抗张强度试验方法测定六批市售的预胶化淀粉的抗张强度。 固体分数为 0.8 的抗张强度数据显示在表 1 中。

表 1. 各批预胶化淀粉在固体分数为 0.8 时的抗张强度

(三维试验方法)

批	抗张强度(kN cm^{-2})
1	0.323
2	0.220
3	0.074
4	0.119
5	0.287
6	0.236

观察到预胶化淀粉的抗张强度在 0.074 至 0.323 kN cm^{-2} 之间存在很大的变化， 第 3 和第 4 批显示出最低的抗张强度值，它们来自于同一制造厂。 第 1、5 和 6 批显示出最高的抗张强度值，它们来自于另一制造厂。 第 2 批显示出中等的抗张强度值，来自于第三制造厂。

实施例 2

通过下面的简化试验方法对同样的六批预胶化淀粉的抗张强度进行测定。

各批淀粉的压块在装有的 10/32 英寸(0.7 cm)平表面模具的型号为 3888.lDTOOOO 的 Carver press 上制备，压力为 1000、1500、2000 和 3000 lbf (4.45、6.67、8.90 和 13.34 kN)，保压时间为 4 秒或 90 秒。另外的来自与第 3 和 4 批同一制造厂的三批预胶化淀粉的压块(第 7、8 和 9 批)只使用 90 秒的保压时间制备。测量各压块的重量和厚度(直径和模具的直径相等)使能够计算表观密度。 各批淀粉的绝对密度通过氦气-空气测比重术进行测定。 固体分数以表观密度与绝对密度的比值进行计算。

使用 Key FIT 500 硬度试验机测定各压块的硬度(引起破碎所需要

的力）。 使用下面的公式由该力与压块的尺寸计算抗张强度:

$$\sigma T = 2F/\pi DH$$

如上文所述。

进行回归分析以确定各批淀粉的抗张强度与固体分数之间的关系，计算在标准化的固体分数 0.8 时的抗张强度。数据显示在表 2 中。

表 2. 各批预胶化淀粉在固体分数为 0.8 时的抗张强度
(本发明的简化试验步骤)

批	抗张强度(kN cm^{-2})	
	4 秒保压时间	90 秒保压时间
1	0.310	0.306
2	0.227	0.191
3	0.092	0.085
4	0.134	0.096
5	0.316	0.277
6	0.333	0.242
7	n.d.	0.087
8	n.d.	0.088
9	n.d.	0.172

使用 4 秒的保压时间按简化的试验方法测量的抗张强度(本实施例)与实施例 1 中按三维试验方法测量的抗张强度之间的相关性显示在图 1 中。

使用 90 秒的保压时间按简化的试验方法测量的抗张强度(本实施例)与实施例 1 中按三维试验方法测量的抗张强度之间的相关性显示在图 2 中。

两个保压时间都显示出强相关性，但在简化试验方法中使用 90 秒的保压时间时这种相关性尤其密切。可得出这样的结论：本文中描述的简化试验测试方法可用于估算某一批淀粉的抗张强度以便预测该批淀粉是否适合于制备本发明的缓释片制剂。

实施例 3

制备具有表 3 所示的组成的舒马尼罗马来酸盐缓释片。片剂的含量以舒马尼罗碱的毫克数来表示。

表 3. 实施例 3 中舒马尼罗马来酸盐片剂的组成

成分	片强度（mg）							
	0.5	1	2	4	8	8	12	24
	量（重量%）							
马来酸舒马尼罗	0.23	0.45	0.9	1.8	3.6	3.6	5.4	10.9
2208 型 HPMC,4000mPas	35.00	35.00	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
预胶化淀粉	63.87	63.65	63.2	62.3	60.5	60.0	58.2	52.5
胶体二氧化硅	0.40	0.40	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0

除润滑剂(硬脂酸镁)外所有成分都经筛以除去团块并在低剪切搅拌机中在 24 rpm 下充分混合 10—30 分钟。然后将润滑剂过筛加入搅拌机中，并将该原料再混合 2—5 分钟。使用 Kilian S100 压片机将所得被润滑的混合物压缩成 350 mg 枕形片剂。

实施例 4

使用在实施例 1 和 2 中测试过的第 1—6 批预胶化淀粉制备与实施例 3 相似的片剂。 测定用各批预胶化淀粉可获得的片剂的最大硬度。

最大硬度与所使用的预胶化淀粉的抗张强度有关，抗张强度按实施例 2 的简化试验方法使用 90 秒的保压时间进行测量。 结果如图 3 所示。 其相关性基本上为线性的。

在随后的试验中，不同硬度的片剂被用作供包衣的片芯并测试在高速包衣操作过程中的抗冲蚀性。 发现硬度为至少约 24 SCU (约 17 kp)的片芯具有可接受的抗冲蚀性。 如图 3 所示，使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm-2 的预胶化淀粉可达到该硬度。 第 3 和 4 批的预胶化淀粉不合适，其抗张强度小于约 0.15 kN cm^{-2} 且提供的片剂的最大硬度不大于约 20 SCU (约 14 kp)。

实施例 5

制备具有表 4 所示组成的普拉克索二盐酸盐缓释片剂。

表 4. 实施例 5 中普拉克索二盐酸盐片剂的组成

成分	量（mg）							
普拉克索二盐酸盐一水合物	0.375	0.75	1.5	3.0	4.5	0.375	0.375	4.5
2208 型 HPMC,4000mPas	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	70.0	157.5	157.5
预胶化淀粉	206.5	206.1	205.4	203.9	202.4	101.5	189.0	184.9
胶体二氧化硅	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
硬脂酸镁	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75
总计	350	350	350	350	350	175	350	350

按实施例 3 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备该片剂。

实施例 6

制备具有表 5 所示组成的普拉克索二盐酸盐的包衣缓释片剂。

表 5. 实施例 6 的包衣片剂的组成

成分	量（mg）
普拉克索二盐酸盐一水合物	0.375
2208 型 HPMC,4000mPas	140.0
预胶化淀粉	206.5
胶体二氧化硅	1.4
硬脂酸镁	1.75
总核	350
以乙基纤维素为基质的包衣物料 Surelease ®	7.88
以HPMC为基质的包衣物料Opadry ®	2.63
总包衣	10.5

完全按实施例 5 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备片剂的片芯。 包衣溶液制备如下。 将 6.004 g 以 HPMC 为基质的物料 Opadry®加入到 106.682 g 水中并混合 45 分钟得到 HPMC 混合物。 然后，将 72.045 g 以乙基纤维素为基质的物料 Surelease®加入到该 HPMC 混合物中并再混合 30 分钟得到包衣溶液。

将该包衣溶液以提供 3%增重的量施加到片剂的片芯上。 将所得的包衣片用 12 英寸(约 30 cm)的载体 LCDS 或 24 英寸(约 60 cm) Thomas Accela-Coata 包衣锅在至少约 70℃的床温下处理约 15 分钟。处理完毕，使温度在 8 分钟内斜线降至（ramped down）约 45℃的排气温度。

实施例 7

制备具有表 6 所示组成的普拉克索二盐酸盐的包衣缓释片剂。

表 6. 实施例 7 中包衣片剂的组成

成分	量（mg）
普拉克索二盐酸盐一水合物	0.375
2208 型 HPMC,4000mPas	140
预胶化淀粉	206.5
胶体二氧化硅	1.4
硬脂酸镁	1.75
总核	350
以乙基纤维素为基质的包衣物料 Surelease ®	8.4
以 HPMC 为基质的包衣物料 Opadry ®	2.1
总包衣	10.5

完全按实施例 5 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备片剂的片芯。 包衣溶液制备如下。 将 4.801 g 以 HPMC 为基质的物料 Opadry®加入到 103.041 g 水中并混合 45 分钟得到 HPMC 混合物。 然后，将 76.819 g 以乙基纤维素为基质的物料 Surelease®加入到该 HPMC 混合物中并再混合 30 分钟得到包衣溶液。

包衣至获得 3%的增重并完全按实施例 6 的加工过程对该包衣片进行处理。

实施例 8

制备具有表 7 所示组成的普拉克索二盐酸盐的包衣缓释片剂。

表 7. 实施例 8 中包衣片剂的组成

成分	量（mg）
普拉克索二盐酸盐一水合物	0.375
2208 型 HPMC,4000mPas	140.0
预胶化淀粉	206.5
胶体二氧化硅	1.4
硬脂酸镁	1.75
总核	350
以乙基纤维素为基质的包衣物料 Surelease ®	13.13
以 HPMC 为基质的包衣物料 Opadry ®	4.38
总包衣	17.5

完全按实施例 5 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备片剂的片芯。包衣溶液制备如下。将 10.003 g 以 HPMC 为基质的物料 Opadry®加入到 177.737 g 水中并混合 45 分钟得到 HPMC 混合物。然后，将 120.03 g 以乙基纤维素为基质的物料 Surelease®加入到该 HPMC 混合物中并再混合 30 分钟得到包衣溶液。

包衣至获得 3%的增重并完全按实施例 6 的加工过程对该包衣片进行处理。在这第一次处理步骤之后，再包衣至总片剂增重约 5%，接着在至少约 70℃的床温下处理约 15 分钟。处理完毕，使温度在 8 分钟内斜线降至约 45℃的排气温度。

实施例 9

制备具有表 8 所示组成的普拉克索二盐酸盐的包衣缓释片剂。

表 8. 实施例 9 中包衣片剂的组成

成分	量（mg）
普拉克索二盐酸盐一水合物	0.375
2208 型 HPMC,4000mPas	140.0
预胶化淀粉	206.5
胶体二氧化硅	1.4
硬脂酸镁	1.75
总核	350
以乙基纤维素为基质的包衣物料 Surelease ®	14.0
以 HPMC 为基质的包衣物料 Opadry ®	3.5
总包衣	17.5

完全按实施例 5 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备片剂的片芯。 包衣溶液制备如下。 将 8.002 g 以 HPMC 为基质的物料 Opadry®加入到 171.735 g 水中并混合 45 分钟得到 HPMC 混合物。然后，将 128.032 g 以乙基纤维素为基质的物料 Surelease®加入到该 HPMC 混合物中并再混合 30 分钟得到包衣溶液。

包衣至获得 5%的总增重并完全按实施例 8 的加工过程对该包衣片进行处理。

实施例 10

实施例 5、6 和 9 中各自的 0.375 mg 普拉克索二盐酸盐的溶解性质用美国药典标准的体外溶解检测方法在下面的条件下进行检测评价。 使用 USP 仪器 1 搅拌溶解介质(900 ml pH 为 6.8 的 0.05M 磷酸盐缓冲液)，轴转速为 100 rpm，温度为 37℃。

数据如图 4 所示。 实施例 5 中未包衣的片剂与实施例 6 含 3%包

衣（含有 25%致孔剂）的片剂显示出极相似的整体溶解性质图。 然而，应注意到在严格的检验中实施例 5 中未包衣的片剂显示出更快的初始溶解，以致于在 1 小时和 2 小时的取样时间时的溶解百分比比实施例 6 包衣片剂大。 例如，在 1 小时时实施例 6 的包衣片剂显示仅 11%溶解，而实施例 5 中未包衣的片剂显示 15%溶解。 类似地，在 2 小时时实施例 6 的包衣片剂显示仅仅 20%溶解，而实施例 5 中未包衣的片剂显示 24%溶解。

实施例 9 中含 5%包衣（含有 20%致孔剂）的片剂的溶解显示出比实施例 5 的片剂或实施例 6 的片剂中任一片剂慢得多的溶解性质。

实施例 11

制备具有表 9 所示组成的(S,S)-瑞波西汀琥珀酸盐缓释片剂。 注意每片含 5.5 mg (S,S)-瑞波西汀琥珀酸盐，相当于 4 mg (S,S)-瑞波西汀碱。

表 9. 实施例 11 的(S,S)-瑞波西汀琥珀酸盐片剂组成

成分	量（mg）		
(S,S)－瑞波西汀琥珀酸盐	5.5	5.5	5.5
2208 型 HPMC,4000mPas	40.0	80.0	160.0
预胶化淀粉	53.5	112.5	230.5
胶体二氧化硅	0.5	1.0	2.0
硬脂酸镁	0.5	1.0	2.0
总	100.0	200.0	400.0

按实施例 3 描述的方法、使用抗张强度为至少约 0.175 kN cm^{-2} 的预胶化淀粉制备该片剂。

实施例 12

实施例 11 的 4 mg(S,S)-瑞波西汀片剂的溶解性质用美国药典标准的体外溶解检测方法在下面的条件下进行检测评价。使用 USP 仪器 2 搅拌溶解介质(1 升的 pH 为 6.8 的 0.05M 磷酸盐缓冲液),桨转速为 50 rpm,温度为 37℃。 然后过滤介质并通过 UV 探测对样品进行分析。

数据如图 5 所示。 总重为 100 mg 的片剂显示出最快的溶解,且总重为 400 mg 的片剂显示出最慢的溶解。 总重为 200 mg 的片剂溶解速率中等。

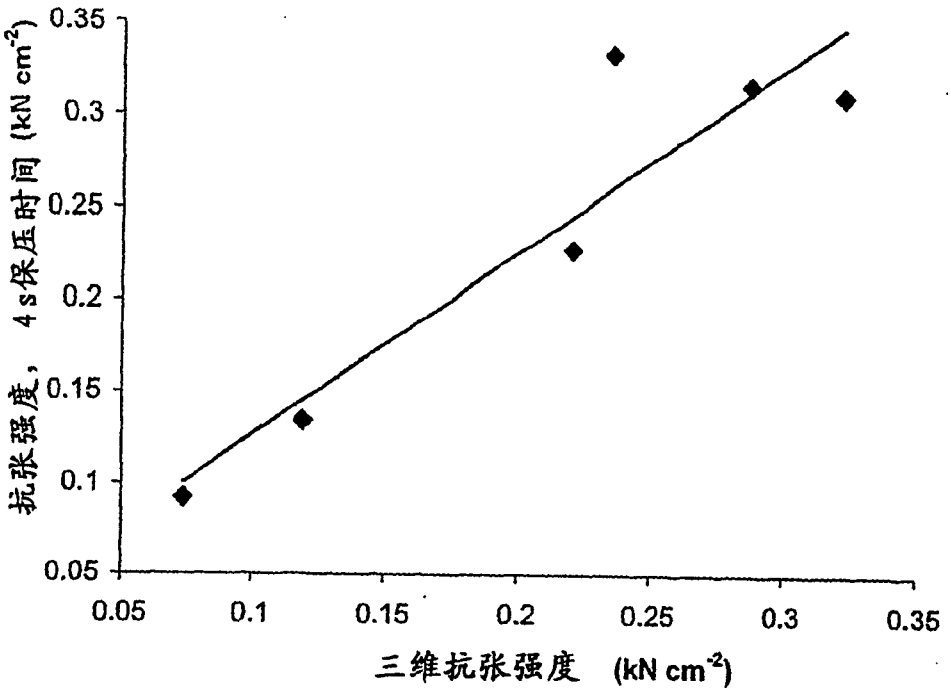

抗张强度，4s保压时间 (kN cm-2)
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0.05
0.1
0.15
0.2
0.25
0.3
0.35
三维抗张强度 (kN cm-2)

图1

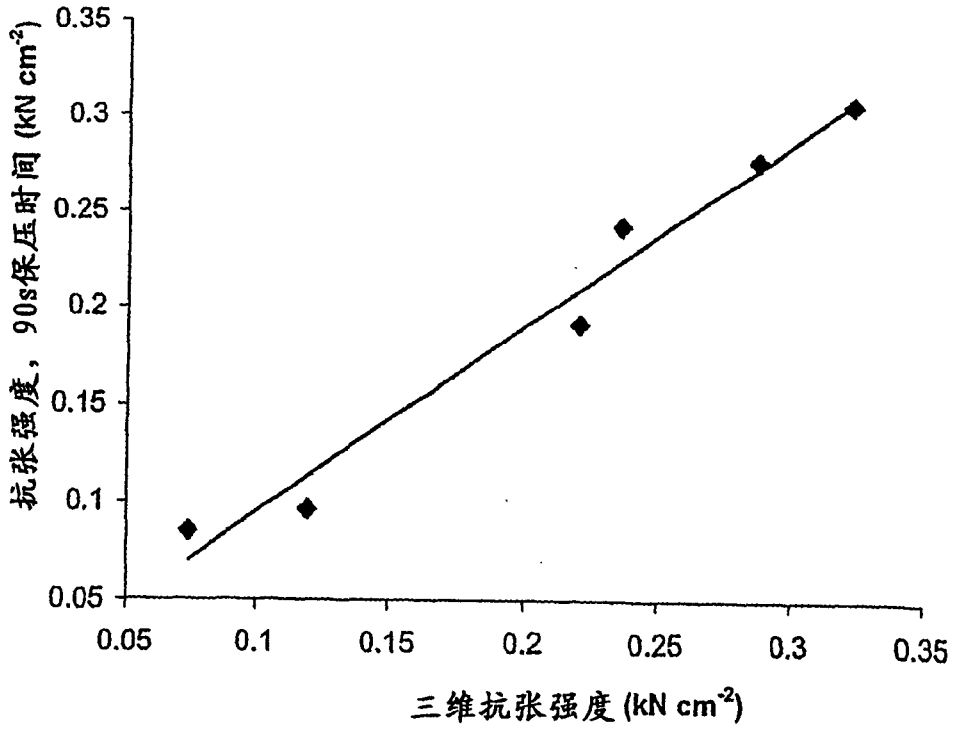

抗张强度，90s保压时间 (kN cm-2)
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0.05
0.1
0.15
0.2
0.25
0.3
0.35
三维抗张强度 (kN cm-2)

图2

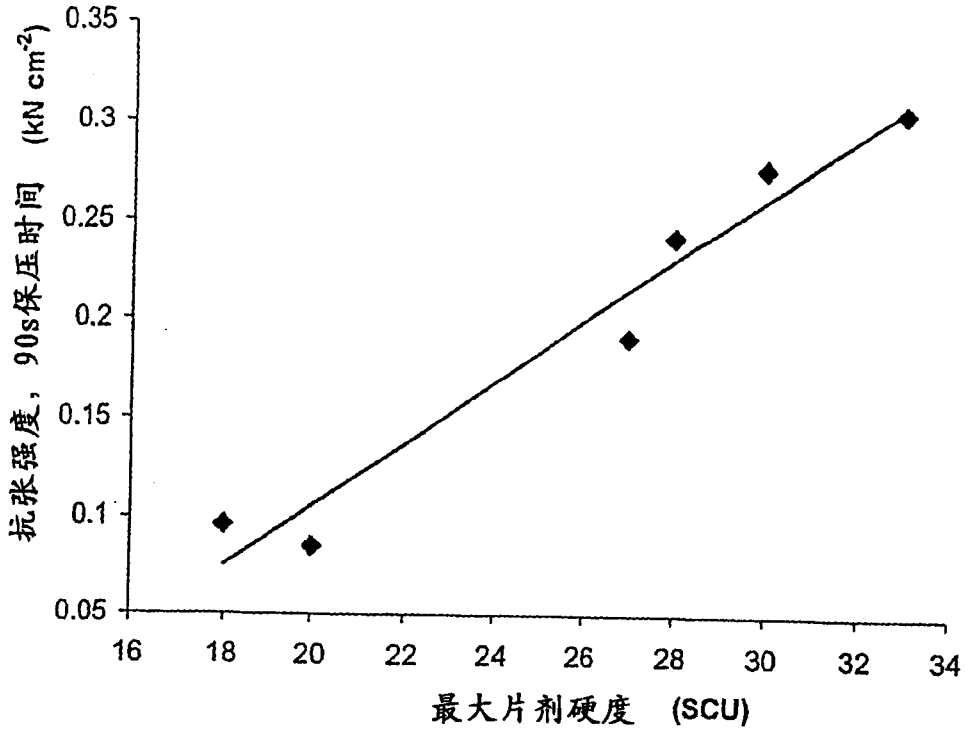

抗张强度，90s保压时间 (kN cm-2)
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
最大片剂硬度 (SCU)

图3

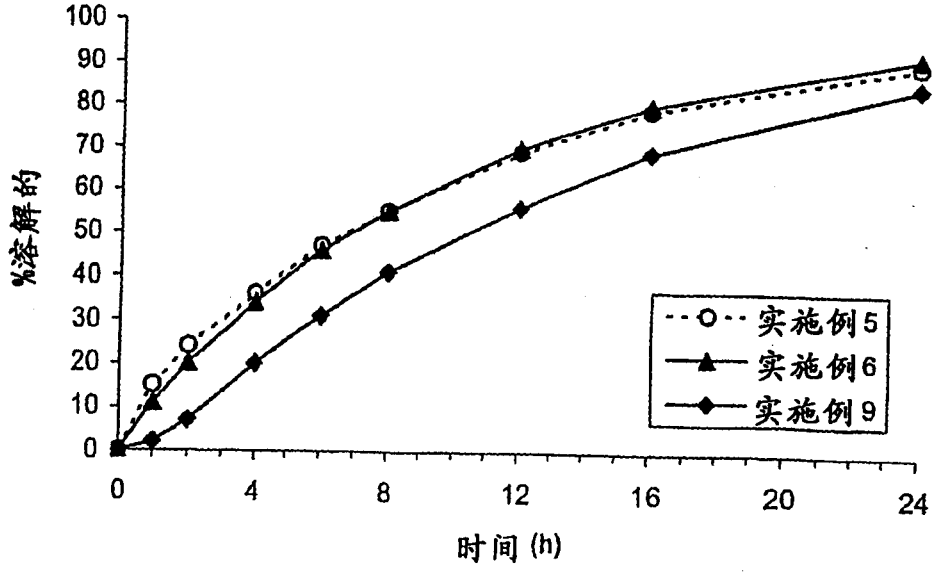

%溶解的
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
4
8
12
16
20
24
时间 (h)
实施例5
实施例6
实施例9

图4

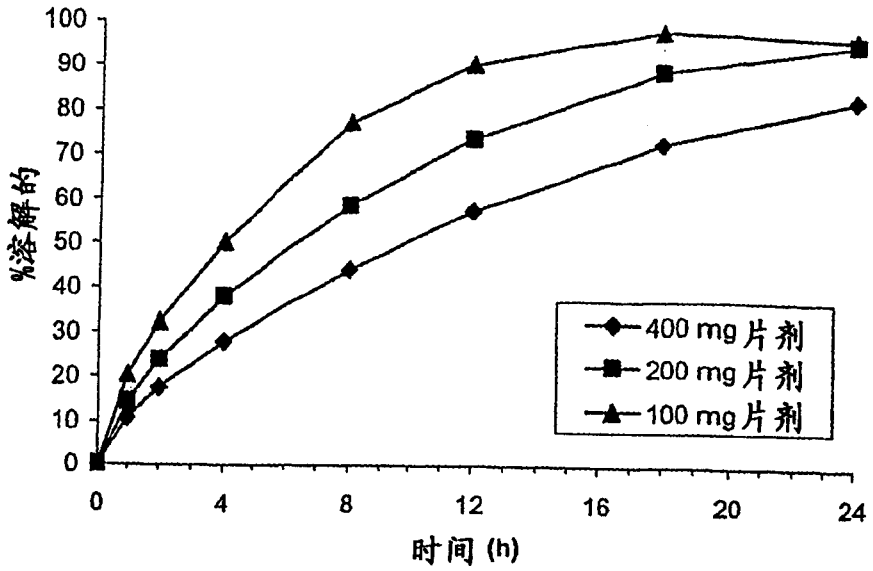

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%溶解的
0
4
8
12
16
20
24
时间 (h)
400 mg 片剂
200 mg 片剂
100 mg 片剂

图5