

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2011年4月7日 (07.04.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/038683 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/077466
- (22) 国际申请日: 2010年9月29日 (29.09.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
61/246,804 2009年9月29日 (29.09.2009) US
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 台湾东洋药品工业股份有限公司 (TTY BIOPHARM COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国台湾省台北市民权东路三段 170 号 4 楼, Taiwan (CN)。 因华生技制药股份有限公司 (INNOPHARMAX, INC.) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 郝为华 (HAO, Wei-Hua) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan (CN)。 林宗忻 (LIN, Tsung-Hsin) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞

光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan (CN)。 吕大千 (LV, Ta-Chien) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan (CN)。

- (74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,

[见续页]

(54) Title: CONTROLLED RELEASE FORMULATION OF CARVEDILOL

(54) 发明名称: 卡维地洛控释剂

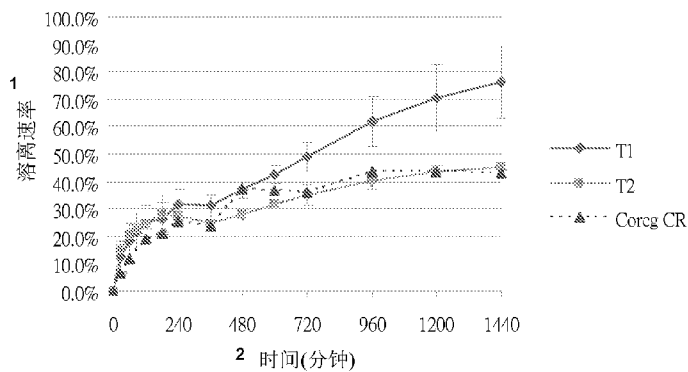


图 8 / Fig. 8

1 dissolution rate
2 time(min)

(57) Abstract: A controlled release formulation useful in the treatment and/or prevention of cardiac diseases is disclosed. The formulation comprises a therapeutically effective amount of carvedilol or its pharmaceutically acceptable salt, matrix-forming polymer, solubility enhancer and excipients. The matrix-forming polymer comprises one or more selected from 20-60%wt of Methocel K15M, 15-20%wt of Methocel K100M, 25-35%wt of Methocel E4M, 35-45%wt of Eudragit RSPO or 35-55%wt of WSR N12NF. The solubility enhancer comprises one or more selected from 25-55%wt of povidone, 25-35%wt of PEG6000 or 35-45%wt of HPC-L. The excipient comprises one or more selected from 15-35%wt of corn starch or 0.1-2%wt of magnesium stearate. In an embodiment, the formulation includes two or more sub units having with release profiles.

[见续页]



WO 2011/038683 A1

PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, **本国际公布:**
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, — 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
TG)。

(57) 摘要:

公开了一种用于治疗 and/或预防心血管疾病控释剂型。该控释剂包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂、以及赋形剂。该基质形成聚合物包含以下一种或多种: 20-60 重量%的美多秀 K15M, 15-20 重量%的美多秀 K100M, 25-35 重量%的美多秀 E4M, 35-45 重量%的尤特奇 RSPO、或 35-55 重量%WSR N12NF。该溶解度增强剂包含以下一种或多种: 25-55 重量%的聚维酮、25-35 重量%的聚乙二醇 6000、或 35-45 重量%的羟丙基纤维素-L。该赋形剂包含以下一种或多种: 15-35 重量%的玉米淀粉或 0.1-2 重量%的硬脂酸镁。在一实施例中, 该制剂包含了二个或更多个具有不同释放曲线的次单元。

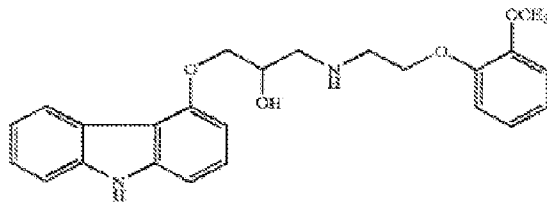
卡维地洛控释剂

技术领域

本发明是关于一种较不频繁的、较佳为一天投药一次的卡维地洛 (carvedilol) 控释剂。更具体地说, 本发明还关于该控释剂于治疗和/或预防罹患例如心血管疾病的患者的一种或多种症状的应用。

背景技术

卡维地洛的化学名称为(±)1-(咔唑基-4-基氧-3-[[2-(o-甲氧基苯氧基)乙基]-胺基]-2-丙醇 ((±)1-(carbazol-4-yloxy-3-[[2-(o-methoxyphenoxy)ethyl]-amino]-2-propanol), 其结构显示如下:



卡维地洛因可阻断 (blockage) α -肾上腺素受体, 为一具血管扩张作用的非选择性的 β -肾上腺素阻断剂 (blocking agent)。卡维地洛常用于治疗心血管疾病, 例如高血压、充血性心脏衰竭或心肌梗塞后的左心室功能异常。当卡维地洛使用于治疗高血压时, 卡维地洛的抗高血压作用主要是来自于 α -肾上腺素受体的阻断, 而 β -肾上腺素的阻断作用则避免了不良副作用 (主要是反射性心跳过快 (reflex tachycardia))。

然而, 在内科症状 (medical conditions) 的治疗上, 卡维地洛具有某些缺点。例如, 已知卡维地洛具有溶解度与稳定性的问题, 且其生物可用性差。卡维地洛为一弱碱, 故其溶解度取决于 pH 值。在医药上相关的范围为 1 至 8 的 pH 值, 卡维地洛在含水介质中的溶解度是由约 0.01mg/ml 增加至约 1mg/ml。此外, 卡维地洛于水、胃液 (模拟, 测试溶液, pH1.1) 及肠液 (模拟, 不含胰酶的测试溶液, pH7.5) 中呈现低溶解度。卡维地洛亦呈现狭窄吸收范围 (absorption window)。经报导, 卡维地洛于空肠、回肠及结肠中的相对吸收分别为 56%、28% 及 7% (参见例如 WO2003/028718 及 Nolte 等人 (Arzneimittelforschung 49(9):745-9, 1999))。卡维地洛的溶解度及吸收性限制使市面上的卡维地洛速释 (immediate release) 剂必须一天投药两次 (参见例如 Coreg[®] 药方信息)。

就上述缺点及目前可取得的卡维地洛剂型而言, 仍需要一种可提供充分的生物可用

性及延长释放持续期间的卡维地洛控释剂，其可满足较少频率投药的需求。

发明内容

5 本发明提供了一种具有充分生物可用性及延长释放持续期间的卡维地洛控释剂。该剂型包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂及医药可接受载体。

本发明还提供一种具有二个或多个次单元的卡维地洛控释剂，其中至少一个次单元包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物及医药可接受载体，且其中至少一个次单元包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物、
10 溶解度增强剂及医药可接受载体。

具体地说，本发明提供一种控释剂，该控释剂包含：

- (a) 治疗有效量的卡维地洛自由碱 (carvedilol free base) 或其卡维地洛盐；
- (b) 基质形成聚合物，其包含以下一种或多种：约 20 重量%至约 60 重量% (例如约 25 重量%至约 35 重量%) 的美多秀 (Methocel) K15M、约 15 重量%
15 至约 20 重量%的美多秀 K100M、约 25 重量%至约 35 重量%的美多秀 E4M、约 35 重量%至约 45 重量%的尤特奇 (Eudragit) RSPO、或约 35 重量%至约 55 重量%的 WSR N12NF；
- (c) 溶解度增强剂，其包含以下一种或多种：约 25 重量%至约 55 重量%的聚维酮 (Povidone)、约 25 重量%至约 35 重量%的聚乙二醇 (PEG) 6000、
20 或约 35 重量%至约 45 重量%的羟丙基纤维素-L (HPC-L)；以及
- (d) 赋形剂，其包含以下一种或多种：约 15 重量%至约 35 重量%的玉米淀粉或约 0.1 重量%至约 2 重量%的硬脂酸镁 (magnesium stearate)。

本发明还提供一种控释剂，该控释剂包含二个或多个次单元，其中该次单元中至少一个是速释 (immediate release) 的卡维地洛次单元，其包含治疗有效量的卡维地洛自由
25 碱或其卡维地洛盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂、以及医药可接受载体；且其中该次单元中至少一个是缓释 (slow release) 的卡维地洛次单元，其包含治疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐、基质形成聚合物、以及医药可接受载体。

根据本发明的具体实施方案，其中，所述卡维地洛是卡维地洛自由碱。

根据本发明的具体实施方案，其中，所述基质形成聚合物包含以下一种或多种：羟
30 丙甲基纤维素 (HPMC)、聚氧乙烯氧化物 (polyoxyethylene oxide)、海藻酸盐 (alginate)、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物或羟乙基甲基纤维素 (HEMC)。

根据本发明的具体实施方案，其中，所述溶解度增强剂包含以下一种或多种：羟丙

基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚乙烯吡咯啉酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙二醇 (PEG) 或十二烷基硫酸钠 (SLS)。

根据本发明的具体实施方案, 其中, 所述医药可接受载体包含以下一种或多种: 乳糖、玉米淀粉或硬脂酸镁。

5 本发明还提供一种控释剂, 该控释剂包含:

A. 一个或多个速释单元, 包含:

(i) 治疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐;

(ii) 约 4 重量%至约 5 重量%的基质形成聚合物, 其包含以下一种或多种: 羟丙甲基纤维素 (HPMC)、聚氧乙烯氧化物、海藻酸盐、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物、或羟乙基甲基纤维素 (HEMC); 以及

(iii) 约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的赋形剂; 以及

B. 一个或多个缓释单元, 包含:

(i) 医疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐;

(ii) 约 20 重量%至约 55 重量%的基质形成聚合物, 其包含以下一种或多种: 羟丙甲基纤维素 (HPMC)、聚氧乙烯氧化物、海藻酸盐、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物、或羟乙基甲基纤维素 (HEMC); 以及

(iii) 约 1.0 重量%至约 30 重量%的溶解度增强剂, 其包含以下一种或多种: 羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、聚乙烯吡咯啉酮 (PVP)、聚乙二醇 (PEG)、或十二烷基硫酸钠 (SLS); 以及

(iv) 约 0.01 重量%至约 25 重量%的赋形剂。

根据本发明的具体实施方案, 其中, 所述乙基纤维素含有约 20 重量%至约 80 重量%的乙氧基。

25 根据本发明的具体实施方案, 其中, 所述羟乙基甲基纤维素 (HEMC) 的甲氧基含量为约 10 重量%至约 60 重量%。

根据本发明的具体实施方案, 其中, 所述赋形剂包含以下一种或多种: 乳糖、玉米淀粉或硬脂酸镁。

根据本发明的具体实施方案, 所述控释剂显示, 该控释剂的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数对参考药物 (Coreg CRTM) 的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20; 或

其中该控释剂显示,该控释剂的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数对参考药物(Coreg CR™)的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20; 或

其中该控释剂显示,该控释剂的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数对参考药物(Coreg CR™)的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20。

根据本发明的具体实施方案,所述控释剂于经口服投药给予一病患后,显示约 4 小时的第一波峰血浆时间最大值 T_{max1} , 以及约 24 小时的第二波峰血浆时间最大值 T_{max2} 。

本发明还提供一种制备控释剂的方法, 该方法包含:

A. 制备速释次单元, 包含以下步骤:

- 10 i. 混合及调合治疗有效量的卡维地洛及约 4 重量%至约 5 重量%的基质形成聚合物, 以形成第一混合物;
- ii. 使该第一混合物成为颗粒以形成第一颗粒; 以及

B. 制备缓释次单元, 包含以下步骤:

- 15 i. 混合及调合治疗有效量的卡维地洛及约 20 重量%至约 55 重量%的基质形成聚合物以形成一混合物;
- ii. 添加约 1.0 重量%至约 30 重量%的溶解度增强剂至该混合物中, 形成第二混合物;
- iii. 使该第二混合物成为颗粒以形成第二颗粒; 以及

20 C. 添加约 0.01 重量%至约 25 重量%的赋形剂至所述第一颗粒及第二颗粒中, 并压缩第一颗粒及第二颗粒以形成锭剂。

根据本发明的具体实施方案, 本发明的方法中, 所述使第一混合物成为颗粒的步骤还包含于约 50°C 至约 70°C 的温度下加热该第一混合物。所述使第一混合物成为颗粒的步骤还可包含经由 20 目筛以筛滤该第一混合物。

25 根据本发明的具体实施方案, 本发明的方法中, 所述使第二混合物成为颗粒的步骤包含于约 50°C 至约 70°C 的温度下加热该第二混合物。所述使第二混合物成为颗粒的步骤还可包含经由 20 目筛以筛滤该第二混合物。

附图说明

- 30 图 1 所示为表 1 中的控释剂的溶离曲线图;
- 图 2 所示为表 2 中的控释剂的溶离曲线图;
- 图 3 所示为表 3 中的控释剂的溶离曲线图;
- 图 4 所示为表 4 中的控释剂的溶离曲线图;

图 5 所示为表 5 中的控释剂的溶离曲线图；

图 6 所示为表 6 中的控释剂的溶离曲线图；

图 7 所示为表 7 中的控释剂的溶离曲线图；

图 8 所示分别为表 8 及表 9 中的 T1 及 T2 剂型的溶离曲线图；

5 图 9 所示为表 10 中的 T4 剂型的溶离曲线图；

图 10A 所示为于受测者接受参考药物 (Coreg CRTM) (●R-平均) 及 T4 剂型(△T-平均)后, 具线性纵坐标的卡维地洛的平均血浆浓度-时间曲线图; 以及

图 10B 所示为于受测者接受参考药物 (CoregTM) (●R-平均) 及 T4 剂型(△T-平均)后, 具对数-线性纵坐标的卡维地洛的平均血浆浓度-时间曲线图。

10

具体实施方式

本发明提供一种卡维地洛控释剂, 其包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂及医药可接受载体。

于本发明的另一方面中, 该控释剂包括二个或更多个次单元, 其中至少一个次单元是“速释(immediate release)”的次单元, 且其中至少一个次单元是“缓释(slow release)”的次单元。该控释剂是藉由以不同速率释放卡维地洛来实现所需要的药物动力曲线: 缓慢释放卡维地洛的缓释次单元, 以及更迅速地释放卡维地洛的速释次单元, 以提供卡维地洛的加载体量 (loading dose)。次单元结构的一个例子包括: 一单层的速释次单元与一单层的缓释次单元结合以形成双层的剂型。第二例子是配置为使缓释次单元形成核
15 心, 并由速释次单元所围绕。

20

“速释次单元”包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物及医药可接受载体。该速释次单元是以一般或未经修饰的方式释放卡维地洛, 其于投药后两小时内, 一般为投药后一小时内, 释放大于等于约 60%的卡维地洛。

“缓释次单元”包含治疗有效量的卡维地洛或其医药可接受盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂及医药可接受载体。其于投药后, 在一延长的时间期间内, 较佳为约 24 小时的期间内, 以调控的或经修饰的方式释放卡维地洛。所述溶解度增强剂是用于增加卡维地洛于近端小肠 (proximal small intestine) 内的溶解度, 并延长吸收时间。

25

“次单元”包括可单独地或与其它次单元结合以递送卡维地洛的组合物、混合物、颗粒、球粒、微胶囊、微片或其它医药可接受的形态。

于此所使用的“有效量”代表一可减轻或降低心血管疾病的一种或多种症状 (例如高血压、呼吸短促及踝肿胀) 的量。于此所使用的“控释”是指于投药后, 在一延长的时间期间内, 较佳为 24 小时内, 以一调控的速率逐渐地释放卡维地洛。于一延长的时
30

间期间内，较佳为 24 小时内，卡维地洛的血浆浓度是维持于治疗范围内。

卡维地洛

本发明的剂型包含治疗有效量的卡维地洛，卡维地洛可以已知方法（例如美国专利第 4,503,067 号，该文献全文合并于此以供参考）制备。于一实施态样中，卡维地洛呈自由碱的形式。

“医药可接受盐”包括卡维地洛的衍生物，其中卡维地洛是以制备其酸性盐的方式来修饰。医药可接受盐的例子包括，但不限于，矿物或有机酸（例如氢氯酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、醋酸、三氟醋酸、苯甲酸、柠檬酸、丁烯二酸、丁二酸或甲磺酸）的盐。例示性的卡维地洛盐包括卡维地洛苯甲酸盐、卡维地洛柠檬酸盐、卡维地洛戊二酸盐、卡维地洛氢溴酸盐、卡维地洛氢氯酸盐、卡维地洛磷酸氢盐、卡维地洛磷酸二氢盐、卡维地洛乳酸盐、卡维地洛杏仁酸盐、卡维地洛顺丁烯二酸盐、卡维地洛甲磺酸盐、卡维地洛草酸盐、卡维地洛硫酸盐、或前述盐类的水合物或溶剂化物。

使用于本发明的卡维地洛或其医药可接受盐可呈结晶、无定形、多形、无水、或水合物的形式，或前述形式的组合。

基质形成聚合物

该控释剂是一基质剂型，其中活性化合物是藉由使用基质形成聚合物而均质地分散于基质中。使用于本发明的基质形成聚合物包含羟丙甲基纤维素（HPMC）、聚氧乙烯氧化物（polyoxethylene oxide）、海藻酸盐（alginate）、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯基共聚物、羟乙基甲基纤维素（HEMC）、或前述的任意组合。

于一实施态样中，羟丙甲基纤维素的分子量是在约 4,000 至约 220,000 道尔顿（Da）的范围内。于此使用的“约”代表所述数值的 $\pm 15\%$ 。本领域的普通技术人员可了解不同等级的羟丙甲基纤维素皆可使用于根据本发明的剂型中。例如，可使用美多秀（MethocelTM）E4M Premium 2、美多秀 E10M Premium CR、美多秀 F50 Premium、美多秀 F4M Premium、美多秀 K4M Premium 2、美多秀 K15M Premium 2、以及美多秀 K100M 10 Premium 2（可自陶氏化学公司(Dow Chemical Company)购得）。

于另一实施态样中，聚氧乙烯氧化物的分子量是在约 100,000 至约 7,000,000 道尔顿的范围内。本领域的普通技术人员可了解，不同等级的聚氧乙烯氧化物皆可使用于根据本发明的剂型中。例如，可使用 PolyoxTM WSR N-10 NF、15 PolyoxTM WSR N-12 NF、PolyoxTM WSR N-80 NF、PolyoxTM WSR N-750 NF、PolyoxTM WSR-205 NF、PolyoxTM WSR-1105 NF、PolyoxTM WSR N-12K NF、PolyoxTM WSR N-60K NF、PolyoxTM WSR-301

NF、Polyox™ WSR 凝聚剂 NF、以及 Polyox™ WSR-303 NF（可自陶氏化学公司购得）。

于另一实施态样中，海藻酸盐的分子量是在约 10,000 至约 50,000 道尔顿的范围内。本领域的普通技术人员可了解不同等级的海藻酸盐皆可使用于根据本发明的剂型中。

于本发明的一实施态样中，甲基纤维素的分子量是在约 10,000 至约 250,000 道尔顿的范围内。本领域的普通技术人员可了解，不同等级的甲基纤维素皆可使用于根据本发明的剂型中。甲基纤维素的例子包括美多秀 A15 Premium LV、美多秀 A4C Premium、美多秀 A15C Premium、以及美多秀 A4M Premium（可自陶氏化学公司购得）。

于又一实施态样中，乙基纤维素是含有约 20 重量%至约 80 重量%的乙氧基，较佳为约 45 重量%至约 55 重量%的乙氧基。乙基纤维素的例子包括益多秀（ETHOCEL）Standard 4 Premium、益多秀 Standard 7 Premium、益多秀 Standard 10 Premium、益多秀 Standard 14 Premium、益多秀 Standard 20 Premium、益多秀 Standard 45 Premium、以及益多秀 Standard 100 Premium（可自陶氏化学公司购得）。

于另一实施态样中，甲基丙烯酸共聚物的分子量是在约 10,000 至约 1,500,000 道尔顿的范围内。甲基丙烯酸共聚物的例子包括尤特奇（Eudragit®）L、尤特奇 S 100、尤特奇 E 100、尤特奇 E PO、尤特奇 E 12.5、尤特奇 L 100-55、尤特奇 L 30 D-55、尤特奇 NE 30 D、尤特奇 RL 100、尤特奇 RS 100、10 尤特奇 RL PO、尤特奇 RS PO、尤特奇 RL 12.5、尤特奇 RS 12.5、尤特奇 RL 30 D、尤特奇 RS 30 D、尤特奇 NM 30 D、以及尤特奇 FS 30 D（可自赢创工业公司（Evonik Industries AG）购得）。

于另一实施态样中，羟乙基甲基纤维素是含有约 10 重量%至约 60 重量%的甲氧基含量，较佳为约 15 重量%至约 45 重量%的甲氧基含量。羟乙基甲基纤维素的例子包括可自 Ashland 公司购得的 CULMINAL®。

溶解度增强剂

本发明的溶解度增强剂包含羟丙基纤维素（HPC）、羟乙基纤维素（HEC）、聚乙烯吡咯啉酮（polyvinylpyrrolidone, PVP）、聚乙二醇（PEG）、或十二烷基硫酸钠（SLS）、或前述的任意组合。

于一实施态样中，羟丙基纤维素的分子量为约 50,000 至约 1,250,000 道尔顿。羟丙基纤维素的例子包括羟丙基纤维素-L（HPC-L）、羟丙基纤维素-M（HPC-M）及羟丙基纤维素-SL（HPC-SL）（可自 Nisso America 公司购得）。

于一实施态样中，羟乙基纤维素的分子量为约 80,000 至约 1,500,000 道尔顿。羟乙基纤维素的例子包括可自 Ashland 公司购得的 Natrosol®。

于另一实施态样中，聚乙烯吡咯啉酮的分子量为约 2,500 至约 3,000,000 道尔顿。聚

乙烯吡咯啉酮的例子包括可自 BASF 公司购得的 Kollidon®。

于又一实施态样中，聚乙二醇的分子量为约 200 至约 35,000 道尔顿。聚乙二醇的例子包括聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、聚乙二醇 1000、聚乙二醇 2000、聚乙二醇 3000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、以及聚乙二醇 8000。

5 医药可接受载体

于本发明的一实施态样中，“医药可接受载体”代表于投药予受测者时或投药后，不会产生不良生理效应的载体。于医药组合物中的载体必须是“可接受的”，且其须与活性成分兼容，且较佳地，其能够稳定活性成分。可使用一种或多种助溶剂作为递送卡维地洛的医药载体。本领域的普通技术人员可利用已知的标准选择医药可接受载体。医药可接受载体包括，但不限于，无菌水或生理盐水溶液、含水电解溶液、等渗透压调节剂、水性聚醚（例如聚乙二醇）、聚乙烯（例如聚乙烯醇及聚维酮（povidone））、纤维素衍生物（例如甲基纤维素及羟丙甲基纤维素）、丙烯酸的聚合物（例如羧基聚丙烯酸）、多糖（例如聚葡萄糖）、葡萄糖胺聚糖（例如玻尿酸钠）、以及盐（例如氯化钠及氯化钾）。

15 于本发明的另一实施态样中，医药可接受载体是指一种或多种一般用于口服剂型的赋形剂，例如填充剂、增量剂（extender）、黏合剂、润湿剂、崩解剂、助湿剂、和/或润滑剂。使用于本发明的赋形剂的例子包括，但不限于，纤维素、微晶体、淀粉、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸、柠檬酸、交联聚维酮（crospovidone）、氯化钠、十六醇、单硬脂酸甘油酯、高岭土、膨土（bentonite clay）、滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、以及固态聚乙二醇。

剂型

于本发明中，以剂型的重量计，卡维地洛以约 1 重量%至约 40 重量%的量存在，较佳是以约 9 重量%至约 25 重量%的量存在，更佳是以约 9.5 重量%至约 10.5 重量%的量存在。以剂型的重量计，基质形成聚合物是以约 10 重量%至约 80 重量%的量存在，较佳是以约 2 重量%至约 55 重量%的量存在，更佳是以约 35 重量%至约 45 重量%的量存在。以剂型的重量计，溶解度增强剂是以约 0.1 重量%至约 60 重量%的量存在，较佳是以约 1.5 重量%至 55 重量%的量存在，更佳是以约 15 重量%至约 25 重量%的量存在。以剂型的重量计，赋形剂是以约 0.1 重量%至约 75 重量%的量存在，较佳系以约 0.3 重量%至约 35 重量%的量存在。

30 于一实施态样中，控释剂是包含约 15%至约 35%的羟丙甲基纤维素及约 20%至约

55%的聚乙烯吡咯啉酮的组合。于另一实施态样中，控释剂包含约 25%至约 35%的羟丙甲基纤维素及约 25%至约 35%的聚乙二醇的组合。于另一实施态样中，控释剂是包含约 35%至约 45%的尤特奇及约 35%至约 45%的羟丙基纤维素的组合。于另一实施态样中，控释剂是包含约 40%至约 50%的聚氧乙烯氧化物及约 25%至约 35%的聚乙烯吡咯啉酮的组合。于又一实施态样中，控释剂是包含约 35%至约 45%的聚氧乙烯氧化物及约 35%至约 45%的羟丙基纤维素的组合。

本发明的医药组合物可组成为任何适用于所选投药方式的形式。例如，适用于口服投药的组合物包括固体形式（例如丸剂、胶囊、颗粒、片剂及粉末）及液体形式（例如溶液、糖浆、酏剂（*elixir*）及悬浮液）。用于非经肠胃的注射投药（*parenteral administration*）的形式包括无菌溶液、乳液及悬浮液。

可使用任何已知方法以制备卡维地洛的控释剂，例如干式造粒或湿式造粒，随后进行压缩或压塑。例如，最常见的制备方法涉及混合卡维地洛与基质形成聚合物及溶解度增强剂，随后使混合物形成颗粒，经由 10 至 40（较佳为 20 至 30）目筛（*mesh*）来筛滤形成的颗粒，于约 50°C 至约 70°C（较佳为约 60°C）下加热颗粒，再将颗粒压成片剂。制备的细节将描述于以下实施例中。

溶离

溶离曲线图（*dissolution profile*）是活性药剂释放的累积量随时间变化的图。溶离曲线图可利用合并标准检验 USP26（检验<711>）的药物释放检验<724>来测量。曲线图经由所选择的检验条件（例如仪器型式、轴速、温度、体积及溶离介质的 pH 值）来界定。可测量一个以上的溶离曲线。例如，可于接近胃的 pH 值的 pH 值下测定第一溶离曲线，再于接近肠内一个位点的一个 pH 值、或接近肠内多个位点的多个 pH 值的 pH 值下测定第二溶离曲线。

可采用高酸性 pH 值以模拟胃，及采用低酸性至碱性 pH 值以模拟肠。“高酸性 pH 值”一词代表约 1 至约 4.5 的 pH 值。例如，可使用约 1.2 的 pH 值模拟胃的 pH 值。“低酸性至碱性 pH 值”一词代表大于约 4 至约 7.5，特别是约 6 至约 7.5 的 pH 值。可使用约 6 至约 7.5，特别是约 6.8 的 pH 值模拟肠的 pH 值。

药物动力研究

卡维地洛组合物对于一参考药物的药剂生物等效性（*bioequivalence*）可以活体内药剂生物等效性研究来测定，以决定卡维地洛组合物的药物动力参数。特定言之，药剂生物等效性可藉由比较两种组合物的药物动力参数的活体内药剂生物等效性研究来测定。

可使用重复 (replicate) 或非重复设计, 以单一或多剂量的药剂生物等效性研究测量卡维地洛组合物或参考药物的药物动力参数。授予单一剂量的测试组合物及参考药物, 并随时间测量活性药剂的血液或血浆浓度。统计评估药物动力参数表征速率及活性药剂吸收的程度。

5 可依据标准方法, 测定时间自零至测量最终可计算浓度的时间的血浆浓度-时间曲线的曲线下面积 (AUC_{0-t}) 及时间自零至无穷的血浆浓度-时间曲线的曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$)、最高浓度 (C_{max}) 及时间最大值 (T_{max})。使用变异分析 (ANOVA), 对经对数转换的数据 (例如 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 数据) 进行药物动力数据的统计分析。

10 于其它实施态样中, 使用由美国食品药品监督管理局 (FDA) 于具有治疗等效性评估的核准药品目录 (*approve drug products with therapeutic equivalence evaluations*, 橘皮书) 中所指定的浓度, 进行调控释放卡维地洛组合物与参考表列药物间的单一剂量的药物动力研究。

依照美国食品药品监督管理局的规定, 对于两种药品 (例如本发明组合物与 Coreg CRTM) 15 的经对数转换的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 的几何平均数的比值, 若其 90% 信赖区间 (Confidence Interval, CI) 极限值为约 0.80 至约 1.25, 则该两种药品具有药剂生物等效性。

于一实施态样中, 在一特定实验中, 若经对数转换的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 的几何平均数的测试/参考比值与其对应之下与上 90% 信赖区间极限值皆在约 0.80 的下极限 20 与约 1.25 的上极限内, 则卡维地洛组合物被视为与 Coreg CRTM 具有药剂生物等效性。因此, 为了直接比较卡维地洛组合物与 Coreg CRTM, 有时较佳是在同一药物动力研究中一并测定卡维地洛组合物与 Coreg CRTM 的药物动力参数。

本发明的控释剂于投药后, 甚至当周围 pH 值转为中性时 (亦即, 通过活体内小肠的期间), 可使卡维地洛的释放延长超过至少六小时, 较佳为超过至少十二小时, 且更 25 佳为超过至少二十四小时。

因此, 本发明更提供一种递送卡维地洛至需要卡维地洛的患者的方法, 包含将包含一个或多个于本文中所揭露及描述的次单元的卡维地洛控释剂投药予该患者。

本发明方法可用于治疗心血管疾病, 例如高血压、心绞痛、充血性心脏衰竭、及心肌梗塞后的左心室功能异常。

30 以下实施例进一步说明本发明。这些实施例仅用于例示本发明, 而不应视为限制本

发明。

实施例 1、制备卡维地洛控释剂

本发明的控释剂是以湿式造粒及随后的压片来制备，如以下所说明：

1. 除硬脂酸镁外，称重精确量的卡维地洛及其它成分（包括基质形成聚合物及溶
- 5 解度增强剂），随后转移至一高剪切造粒器；
2. 将步骤 1 的成分添加至混合器中，并以适当的主刀与侧刀转速混合 3 分钟，以
- 形成一混合物；
3. 将乙醇与水分散于步骤 2 的混合物中，以开始造粒程序；
4. 监控主刀与侧刀设定参数及造粒颗粒（granule）的特性；
- 10 5. 步骤 4 的造粒颗粒，当达到造粒终点时，经由 20 至 30 目筛以进行筛选；
6. 于 60°C 的炉中加热步骤 5 的颗粒，并维持颗粒的水分含量于约 1.0%至约 3.0%
- 的范围内。
7. 称重精确量的硬脂酸镁，并与步骤 6 的颗粒混合。
8. 以高速旋转的压片器压缩步骤 7 中的样品以形成片剂。
- 15 表 1 至表 7 显示依照上述步骤制备的控释剂的成分含量。

表 1

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.46	12.69%
羟丙甲基纤维素（美多秀 K15M）	145.00	29.00%
玉米淀粉	145.00	29.00%
聚维酮（Kollidon®）	145.00	29.00%
硬脂酸镁	1.50	0.30%
总计	499.96	100.00%

表 2

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.46	12.69%
羟丙甲基纤维素（美多秀 K15M）	155.00	31.00%
玉米淀粉	155.02	31.01%
聚维酮（Kollidon®）	125.00	25.00%
硬脂酸镁	1.50	0.30%
总计	499.98	100.00%

表 3

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.46	12.69%
羟丙甲基纤维素(美多秀 K100M)	87.00	17.40%
玉米淀粉	87.00	17.40%
聚维酮 (Kollidon®)	261.00	52.20%
硬脂酸镁	1.50	0.30%
总计	499.96	100.00%

表 4

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.46	12.69%
羟丙甲基纤维素 (美多秀 E4M)	145.00	29.00%
玉米淀粉	145.00	29.00%
聚乙二醇 6000	145.00	29.00%
硬脂酸镁	1.50	0.30%
总计	499.96	100.00%

表 5

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.30	21.10%
尤特奇 RSPO	117.60	39.20%
HPC-L	117.60	39.20%
硬脂酸镁	1.50	0.50%
总计	300.00	100.00%

表 6

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.30	21.10%
Polyox (WSR N12 NF)	141.12	47.04%
聚维酮 (Kollidon®)	94.08	31.36%
硬脂酸镁	1.50	0.50%
总计	300	100.00%

表 7

成分	重量(mg)	%
卡维地洛	63.30	21.10%
Polyox (WSR N12 NF)	117.60	39.20%
HPC-L	117.60	39.20%
硬脂酸镁	1.50	0.50%
总计	300.00	100.00%

实施例 2、卡维地洛控释剂的溶离试验

依据美国药典 (USP 31-NF 26) 711, 溶离, 装置 II 进行溶离。于最初 120 分钟期间, 使用氢氯酸 (0.1 当量浓度) 作为溶离介质。添加磷酸缓冲液改变溶离介质的 pH 值至 pH 4.5。于 240 分钟时, 添加磷酸缓冲液进一步改变溶离介质至 pH 6.8。于 900ml 的溶离介质中以 100 转/分钟的搅拌速度进行溶离达 24 小时。于适当的时间间隔取出样品, 并以高压液相层析仪 (HPLC) 分析卡维地洛含量。图 1 至图 7 分别显示表 1 至表 7 中的剂型的溶离曲线。此结果显示依照表 1 至表 7 制备的控释剂延长释放持续期间并维持充分的溶离达至少 24 小时。

实施例 3、制备控释剂 (T1 剂型)

10 速释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备速释次单元, 如以下说明:

1. 称重 76.25g 的卡维地洛、296.25g 的 Flow Lac 100 (乳糖) 及 125.60g 的美多秀 K100LV, 并混合 5 分钟;
2. 经由 40 目筛以筛选步骤 1 的混合物, 并再混合 10 分钟;
- 15 3. 将步骤 2 的混合物转移至一高剪切造粒器, 并混合 1 分钟;
4. 将 200ml、95% 的乙醇与 55ml 的水分散于步骤 3 的混合物中, 以开始造粒程序;
5. 于 60°C 的炉中加热步骤 4 的颗粒达 8 小时, 并维持颗粒的水分含量于 1.0% 至 3.0% 的范围内;
6. 经由 20 目筛以进一步筛滤该造粒颗粒;
- 20 7. 于一旋转双层 (double-deck) 压片器的第一单元 (cell) 中, 添加 1.5g 硬脂酸镁至该速释颗粒中。

缓释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备缓释次单元, 如以下说明:

- 1A. 称重 240.0g 的卡维地洛、600g 的玉米淀粉及 600g 的美多秀 K15M, 并混合 5 分钟;
- 25 2A. 经由 40 目筛以筛选步骤 1A 的混合物, 并再混合 10 分钟;
- 3A. 将步骤 2A 的混合物转移至高剪切造粒器, 并混合 1 分钟;
- 4A. 将 638.5ml、95% 的乙醇分散于步骤 3A 的混合物中, 并混合 5 分钟;
- 5A. 添加 187.5g 的聚维酮 K30 并混合 1 分钟, 再添加 250g 的聚维酮 K30 并混合 1

分钟，再添加 250g 的聚维酮 K30 并混合 3 分钟；

6A. 于 60°C 的炉中加热步骤 5A 的颗粒达 8 小时，并维持颗粒的水分含量于 1.0% 至 3.0% 的范围内；

7A. 经由 20 目筛以进一步筛滤该造粒颗粒；

5 8A. 于旋转双层压片器的第二单元中，添加 6.0g 硬脂酸镁至该缓释颗粒中。

形成控释剂

于旋转双层压片器中压缩步骤 8A 中的缓释颗粒及步骤 7 中的速释颗粒以形成双层 (bi-layered) 控释剂。所制得的卡维地洛控释剂含有共约 63.46mg 的卡维地洛。表 8 显示由上述方法制造的控释剂 (T1 剂型) 的成分。

10

表 8

成分	重量 (mg)	
速释次单元:		
卡维地洛	15.46	2.9%
羟丙甲基纤维素 (美多秀 K100LV)	25.04	4.8%
乳糖	59.20	11.3%
硬脂酸镁	0.30	0.0%
缓释次单元:		
卡维地洛	48.00	9.1%
羟丙甲基纤维素 (美多秀 K15M)	120.00	22.8%
玉米淀粉	120.00	22.8%
聚乙烯吡咯啉酮硬脂酸镁	137.50	26.2%
硬脂酸镁	1.20	0.0%
总计	526.7	

实施例 4、制备控释剂 (T2 剂型)

速释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备速释次单元，如以下说明：

1. 称重 76.25g 的卡维地洛、296.25g 的 Flow Lac 100 (乳糖) 及 125.60g 的美多秀 K100LV，并混合 5 分钟；
2. 经由 40 目筛以筛选步骤 1 的混合物，并再混合 10 分钟；
3. 将步骤 2 的混合物转移至高剪切造粒器，并混合 1 分钟；
4. 将 200ml、95% 的乙醇与 55ml 的水分散于步骤 3 的混合物中，以开始造粒程序；
5. 于 60°C 的炉中加热步骤 4 的颗粒达 8 小时，并维持颗粒的水分含量于 1.0% 至 3.0% 的范围内；

20

- 6. 经由 20 目筛以进一步筛滤该造粒颗粒；
- 7. 于旋转双层压片器的第一单元中，添加 1.5g 硬脂酸镁至该速释颗粒中。

缓释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备缓释次单元，如以下说明：

- 5 1A. 称重 240.0g 的卡维地洛、500g 的玉米淀粉、1500g 的美多秀 K15M、以及 50g 的十二烷基硫酸钠，并混合混合物 5 分钟；
- 2A. 经由 40 目筛以筛选步骤 1A 的混合物，并再混合 10 分钟；
- 3A. 将步骤 2A 的混合物转移至高剪切造粒器，并混合 1 分钟；
- 4A. 将 1374ml、95%的乙醇及 1832ml 的水分散于步骤 3A 的混合物中，并混合 3 分钟；
- 10 5A. 于 60°C 的炉中加热步骤 4A 的颗粒达 8 小时，并维持颗粒的水分含量于 1.0% 至 3.0%的范围内；
- 6A. 经由 20 目筛以进一步筛滤该造粒颗粒；
- 7A. 于旋转双层压片器的第二单元中，添加 6.0g 硬脂酸镁至该缓释颗粒中。

15 形成控释剂

于该旋转双层压片器中压缩步骤 7A 中的缓释颗粒及步骤 7 中的速释颗粒，以形成双层控释剂。所制得的卡维地洛控释剂含有总共约 63.46mg 的卡维地洛。表 9 显示由上述方法制造的控释剂（T2 剂型）的成分。

表 9

成分	重量 (mg)	
速释次单元:		
卡维地洛	15.46	2.7%
羟丙甲基纤维素 (美多秀 K100LV)	25.04	4.5%
乳糖	59.20	10.6%
硬脂酸镁	0.30	0.0%
缓释次单元:		
卡维地洛	48.00	8.6%
羟丙甲基纤维素 (美多秀 K15M)	300.00	53.6%
玉米淀粉	100.00	17.9%
十二烷基硫酸钠	10.00	1.8%
硬脂酸镁	1.20	0.0%
总计	559.2	

实施例 5、卡维地洛控释剂 (T1/T2 剂型) 的溶离试验

依据美国药典 (USP 31-NF 26) 711, 溶离, 装置 II 进行溶离。于最初 120 分钟期间, 使用氢氯酸 (0.1 当量浓度) 作为溶离介质。添加磷酸缓冲液改变溶离介质的 pH 值至 pH 4.5。于 240 分钟时, 添加磷酸缓冲液进一步改变溶离介质至 pH 6.8。于 900ml 的溶离介质中以 100 转/分钟的搅拌速度进行溶离达 24 小时。于适当的时间间隔取出样品, 并以高压液相层析仪 (HPLC) 分析卡维地洛含量。

图 8 显示 T1/T2 剂型及参考药物 Coreg CR™ (可自葛兰素史克 (GSK) 公司购得) 的溶离曲线。此结果显示依照表 8 及表 9 制备的控释剂延长释放持续期间并维持充分的溶离达至少 24 小时。

10 实施例 6、制备控释剂 (T4 剂型)

速释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备速释次单元, 如以下说明:

1. 称重 4g 的卡维地洛、32.5g 的 Granulac 200 及 13.5g 的美多秀 K100LV, 并混合 5 分钟;
- 15 2. 将步骤 1 的成分转移至高剪切造粒器, 并混合 1 分钟;
3. 将 20ml、95% 的乙醇与 5.5ml 的水分散于步骤 2 的混合物中, 以开始造粒程序;
4. 于 60°C 的炉中加热步骤 3 的颗粒达 8 小时, 并维持颗粒的水分含量于 1.0% 至 3.0% 的范围内;
5. 经由 20 目筛以筛滤该造粒颗粒;
- 20 6. 于旋转双层压片器的第一单元中添加 0.15g 硬脂酸镁至速释颗粒中。

缓释次单元

以造粒程序及随后压缩成经压缩的次单元的方式制备缓释次单元, 如以下说明:

- 1A. 称重 27.7g 的卡维地洛、60g 的玉米淀粉及 115g 的美多秀 K15M, 并混合 5 分钟;
- 25 2A. 将步骤 1A 的混合物转移至高剪切造粒器, 并混合 1 分钟;
- 3A. 将 63.9ml、95% 的乙醇分散于步骤 2A 的混合物中, 并混合 5 分钟;
- 4A. 添加 18.8g 的聚维酮 K30 并混合 1 分钟, 再添加 15.0g 的聚维酮 K30 并混合 1 分钟, 再添加 15.0g 的聚维酮 K30 并混合 3 分钟;
- 5A. 于 60°C 的炉中加热步骤 4A 的颗粒达 8 小时, 并维持颗粒的水分含量于 1.0%

至 3.0%的范围内；

6A. 经由 20 目筛以筛滤该造粒颗粒；

7A. 于旋转双层压片器的第二单元中，添加 0.8g 硬脂酸镁至该缓释颗粒中。

形成控释剂

- 5 于该旋转双层压片器中压缩步骤 7A 中的缓释颗粒及步骤 6 中的速释颗粒，以形成双层控释剂。所制得的卡维地洛控释剂含有总共约 63.3mg 的卡维地洛。表 10 显示由上述方法制造的控释剂（T4 剂型）的成分。

表 10

成分	重量(mg)	
速释次单元:		
卡维地洛	8.0	1.2%
Granulac 200 (乳糖)	65.0	10.1%
美多秀 (K100LV)	27.0	4.2%
硬脂酸镁	0.30	0.0%
缓释次单元:		
卡维地洛	55.3	8.6%
玉米淀粉	120.0	18.6%
美多秀 K15M	230.0	35.7%
聚维酮 K30	137.5	21.3%
硬脂酸镁	1.6	0.2%
总计	644.70	

实施例 7、卡维地洛控释剂（T4 剂型）的溶离试验

- 10 依据美国药典（USP 31-NF 26）711，溶离，装置 II 进行溶离。于最初 120 分钟期间，使用氢氯酸（0.1 当量浓度）作为溶离介质。添加磷酸缓冲液改变溶离介质的 pH 值至 pH 4.5。于 240 分钟时，添加磷酸缓冲液进一步改变溶离介质至 pH 6.8。于 900ml 的溶离介质中以 100 转/分钟的搅拌速度进行溶离达 24 小时。于适当的时间间隔取出样品，并以高压液相层析仪（HPLC）分析卡维地洛含量。

- 15 图 9 显示 T4 剂型及参考药物（Coreg CR™）的溶离曲线。结果显示依照表 10 制备的控释剂延长释放持续期间并维持充分的溶离达至少 24 小时。

实施例 8、T4 剂型的药物动力数据

- 20 对正常、健康的受测者进行 T4 剂型对 Coreg CR™ 的开放标签（open-label）、双向（two-way）及交叉研究。此研究是针对于相关临床条件下，来自 T4 剂型的卡维地洛的药剂生物等效性。

研究设计: 于此研究中包括十二名健康受测者, 其皆具有稳定的生命迹象、50 公斤以上的体重、且能够与研究者沟通。以至少三天的洗脱期 (washout period) 分隔两个投药期间。该两个投药的方式如下: 于禁食一整晚后, 在开始食用标准的早餐后 30 分钟, 投予 25mg 的 T4 剂型及 25mg 的 Coreg CRTM。于投药 (0 小时) 前 30 分钟及投予 T4 剂型及 Coreg CRTM 后 1.5、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16 及 24 小时取出血液样本。

结果: 表 11 显示受测者接受 Coreg CRTM (参考药物) 及 T4 剂型后, 卡维地洛的平均药物动力参数。

表 11

参数	AUC _{0-t} (ng/ml×hr)	AUC _{0-∞} (ng/ml×hr)	AUC _{0-t} / AUC _{0-∞}	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	MRT (hr)	T _{1/2} (hr)	RSQ
参考药物								
平均值	864.4	976.3	89.7	115.229	6.83	12.34	7.25	0.9730
SD	501.7	596.8	4.2	44.350	3.54	2.43	2.33	0.0176
CV(%)	58.0	61.1	4.7	38.5	51.8	19.7	32.2	1.8
测试药物(T4)								
平均值	779.4	950.0	83.7	116.783	5.21	14.98	10.98	0.9638
SD	452.6	527.2	14.0	93.013	3.88	8.60	7.30	0.0562
CV(%)	58.1	55.5	16.8	79.6	74.4	57.4	67.0	5.8

10 表 12 显示 CoregTM (参考药物) 及 T4 剂型的药物动力比值的整理结果。

表 12 药物动力数值

比较	曲线下面积 (AUC _{0-t}) 比值	曲线下面积 (AUC _{0-∞}) 比值	最大浓度 (C _{max}) 比值
T4/参考药物 几何平均数比值	0.8962	0.9749	0.8632
T4/参考药物 平均比值	0.9017	0.9730	1.0135

图 10A 及图 10B 显示受测者接受 CoregTM 及 T4 剂型后, 卡维地洛的平均血浆浓度-时间曲线图。此结果显示 T4 剂型提供速效性加载体量的卡维地洛, 延长卡维地洛释放的持续期间且维持充分的血浆浓度达至少 24 小时。

权利要求书

1. 一种控释剂，该控释剂包含：
 - (a) 治疗有效量的卡维地洛自由碱(carvedilol free base)或其卡维地洛盐；
 - (b) 基质形成聚合物，其包含以下一种或多种：约 20 重量%至约 60 重量%的美多秀 K15M、约 15 重量%至约 20 重量%的美多秀 K100M、约 25 重量%至约 35 重量%的美多秀 E4M、约 35 重量%至约 45 重量%的尤特奇 RSPO、或约 35 重量%至约 55 重量%的 WSR N12NF；
 - (c) 溶解度增强剂，其包含以下一种或多种：约 25 重量%至约 55 重量%的聚维酮、约 25 重量%至约 35 重量%的聚乙二醇 6000、或约 35 重量%至约 45 重量%的羟丙基纤维素-L；以及
 - (d) 赋形剂，其包含以下一种或多种：约 15 重量%至约 35 重量%的玉米淀粉或约 0.1 重量%至约 2 重量%的硬脂酸镁。
2. 根据权利要求 1 所述的控释剂，其中所述卡维地洛是卡维地洛自由碱。
3. 一种控释剂，该控释剂包含二个或多个次单元，其中该次单元中至少一个是速释的卡维地洛次单元，其包含治疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐、基质形成聚合物、溶解度增强剂、以及医药可接受载体；且次单元中至少一个是缓释的卡维地洛次单元，其包含治疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐、基质形成聚合物、以及医药可接受载体。
4. 根据权利要求 3 所述的控释剂，其中所述卡维地洛是卡维地洛自由碱。
5. 根据权利要求 3 所述的控释剂，其中所述基质形成聚合物包含以下一种或多种：羟丙甲基纤维素、聚氧乙烯氧化物、海藻酸盐、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物、或羟乙基甲基纤维素。
6. 根据权利要求 3 所述的控释剂，其中所述溶解度增强剂包含以下一种或多种：羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、或十二烷基硫酸钠。
7. 根据权利要求 5 所述的控释剂，其中所述乙基纤维素含有约 20 重量%至约 80 重量%的乙氧基。
8. 根据权利要求 5 所述的控释剂，其中所述羟乙基甲基纤维素的甲氧基含量为约 10 重量%至约 60 重量%。
9. 根据权利要求 3 所述的控释剂，其中所述医药可接受载体包含以下一种或多种：乳糖、玉米淀粉或硬脂酸镁。

10. 根据权利要求 3 所述的控释剂，该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数对参考药物（Coreg CRTM）的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20；或
其中该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数对
5 参考药物（Coreg CRTM）的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20；或
其中该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数对参考
药物（Coreg CRTM）的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数的比值为约 0.80
至约 1.20。
- 10 11. 根据权利要求 3 所述的控释剂，该控释剂于经口服投药给予一病患后，显示约 4 小
时的第一波峰血浆时间最大值 T_{max1} ，以及约 24 小时的第二波峰血浆时间最大值
 T_{max2} 。
12. 一种控释剂，该控释剂包含：
A. 一个或多个速释次单元，包含：
15 (i) 治疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐；
(ii) 约 4 重量%至约 5 重量%的基质形成聚合物，其包含以下一种或多种：羟
丙甲基纤维素、聚氧乙烯氧化物、海藻酸盐、甲基纤维素、乙基纤维素、
甲基丙烯基共聚物、或羟乙基甲基纤维素；以及
(iii) 约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的赋形剂；以及
20 B. 一个或多个缓释次单元，包含：
(i) 医疗有效量的卡维地洛自由碱或其卡维地洛盐；
(ii) 约 20 重量%至约 55 重量%的基质形成聚合物，其包含以下一种或多种：
羟丙甲基纤维素、聚氧乙烯氧化物、海藻酸盐、甲基纤维素、乙基纤维
素、甲基丙烯基共聚物、或羟乙基甲基纤维素；以及
25 (iii) 约 1.0 重量%至约 30 重量%的溶解度增强剂，其包含以下一种或多种：
羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、或十二烷
基硫酸钠；以及
(iv) 约 0.01 重量%至约 25 重量%的赋形剂。
13. 根据权利要求 12 所述的控释剂，其中所述卡维地洛是卡维地洛自由碱。
- 30 14. 根据权利要求 12 所述的控释剂，其中所述乙基纤维素含有约 20 重量%至约 80 重
量%的乙氧基。

15. 根据权利要求 12 所述的控释剂，其中所述羟乙基甲基纤维素的甲氧基含量为约 10 重量%至约 60 重量%。
16. 根据权利要求 12 所述的控释剂，其中所述赋形剂包含以下一种或多种：乳糖、玉米淀粉或硬脂酸镁。
- 5 17. 根据权利要求 12 所述的控释剂，该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数对参考药物（Coreg CRTM）的经对数转换的曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20；或
其中该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数对参考药物（Coreg CRTM）的经对数转换的曲线下面积 AUC_{0-t} 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20；或
10 其中该控释剂显示，该控释剂的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数对参考药物（Coreg CRTM）的经对数转换的最高浓度 C_{max} 的几何平均数的比值为约 0.80 至约 1.20。
18. 根据权利要求 12 所述的控释剂，该控释剂于经口服投药给予一病患后，显示约 4
15 小时的第一波峰血浆时间最大值 T_{max1} ，以及约 24 小时的第二波峰血浆时间最大值 T_{max2} 。
19. 一种制备控释剂的方法，该方法包含：
A. 制备速释次单元，包含以下步骤：
i. 混合及调合治疗有效量的卡维地洛及约 4 重量%至约 5 重量%的基质形成
20 聚合物，以形成第一混合物；
ii. 使该第一混合物成为颗粒以形成第一颗粒；以及
B. 制备缓释次单元，包含以下步骤：
i. 混合及调合治疗有效量的卡维地洛及约 20 重量%至约 55 重量%的基质形
成聚合物以形成一混合物；
25 ii. 添加约 1.0 重量%至约 30 重量%的溶解度增强剂至该混合物中，形成第二
混合物；
iii. 使该第二混合物成为颗粒以形成第二颗粒；以及
C. 添加约 0.01 重量%至约 25 重量%的赋形剂至所述第一颗粒及第二颗粒中，并
压缩第一颗粒及第二颗粒以形成锭剂。
- 30 20. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述使第一混合物成为颗粒的步骤还包含于约

50°C 至约 70°C 的温度下加热该第一混合物。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中所述使第一混合物成为颗粒的步骤还包含经由 20 目筛以筛滤该第一混合物。
22. 根据权利要求 19 所述的方法，其中所述使第二混合物成为颗粒的步骤包含于约
5 50°C 至约 70°C 的温度下加热该第二混合物。
23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中所述使第二混合物成为颗粒的步骤还包含经由 20 目筛以筛滤该第二混合物。

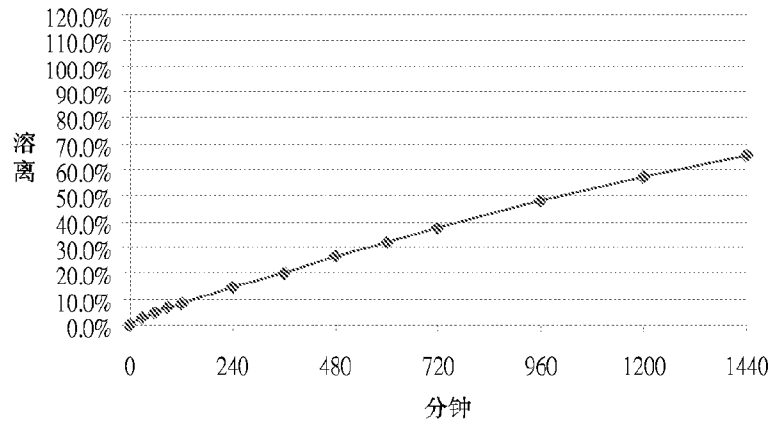


图 1

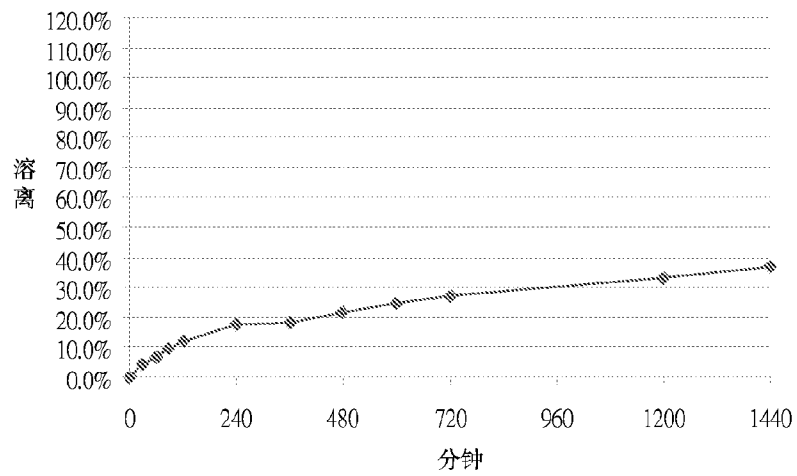


图 2

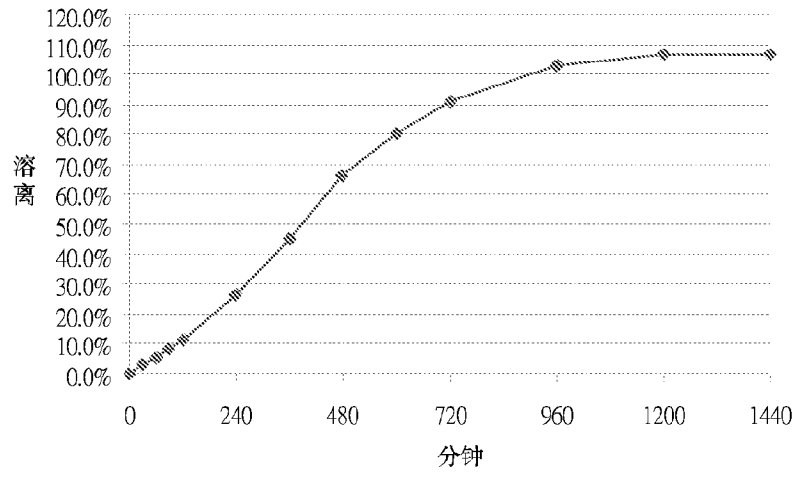


图 3

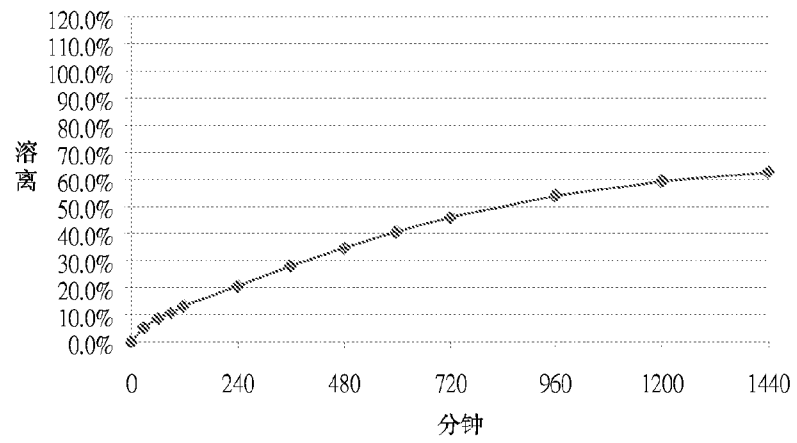


图 4

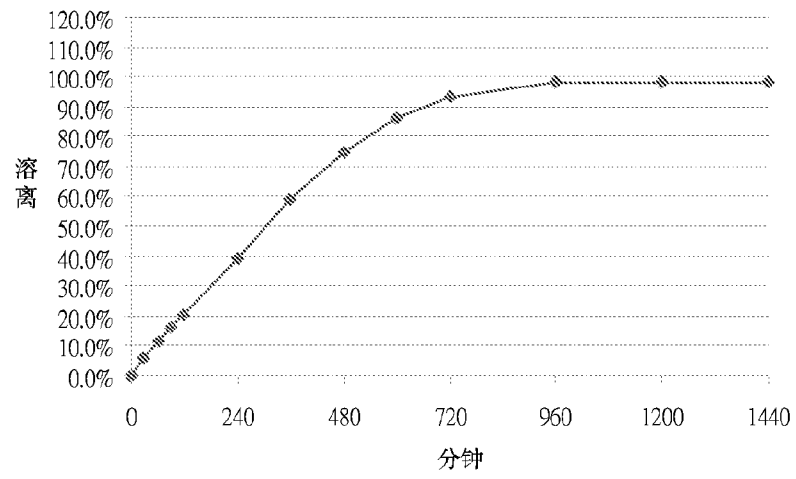


图 5

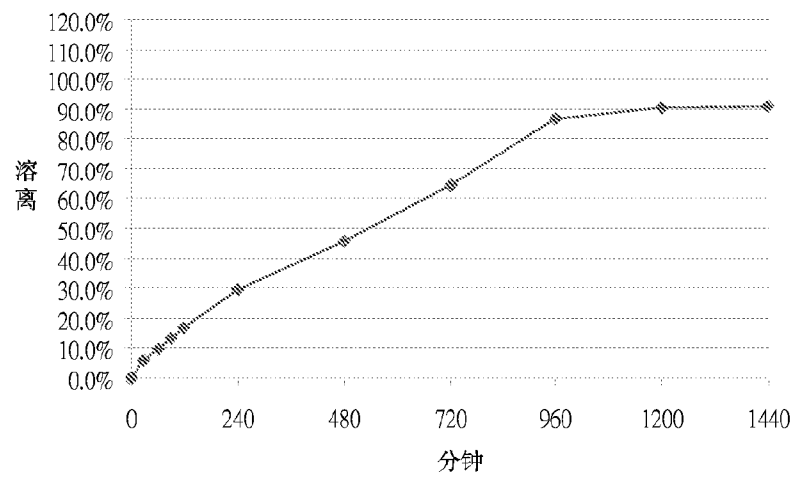


图 6

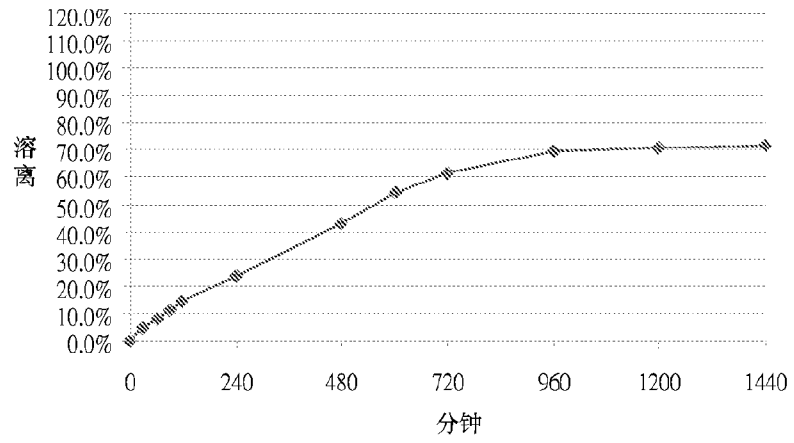


图 7

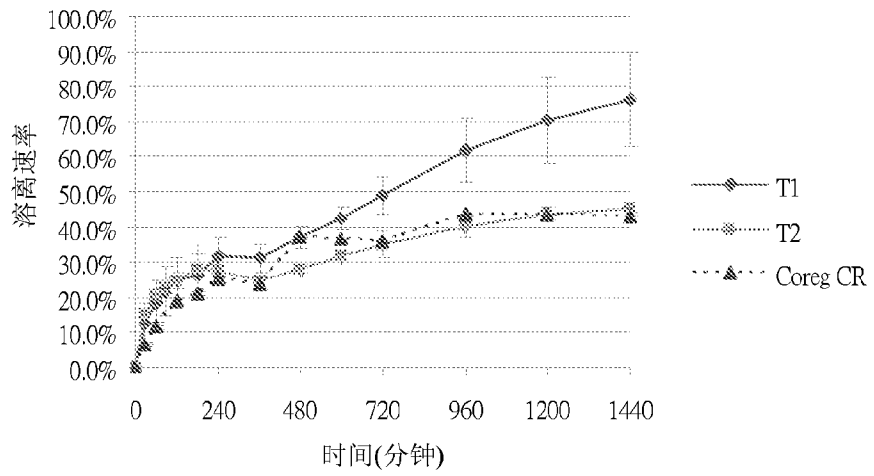


图 8

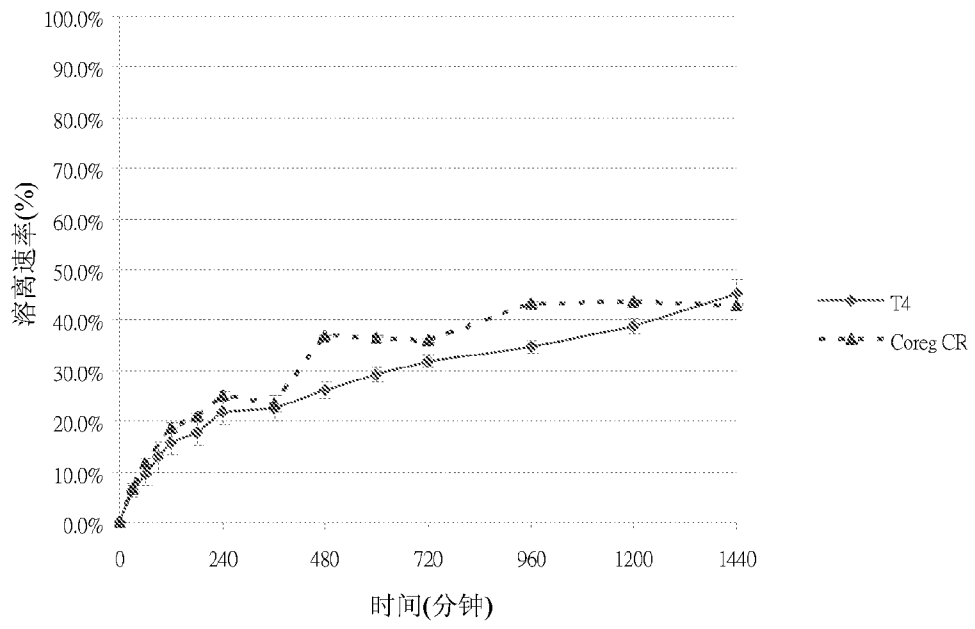


图 9

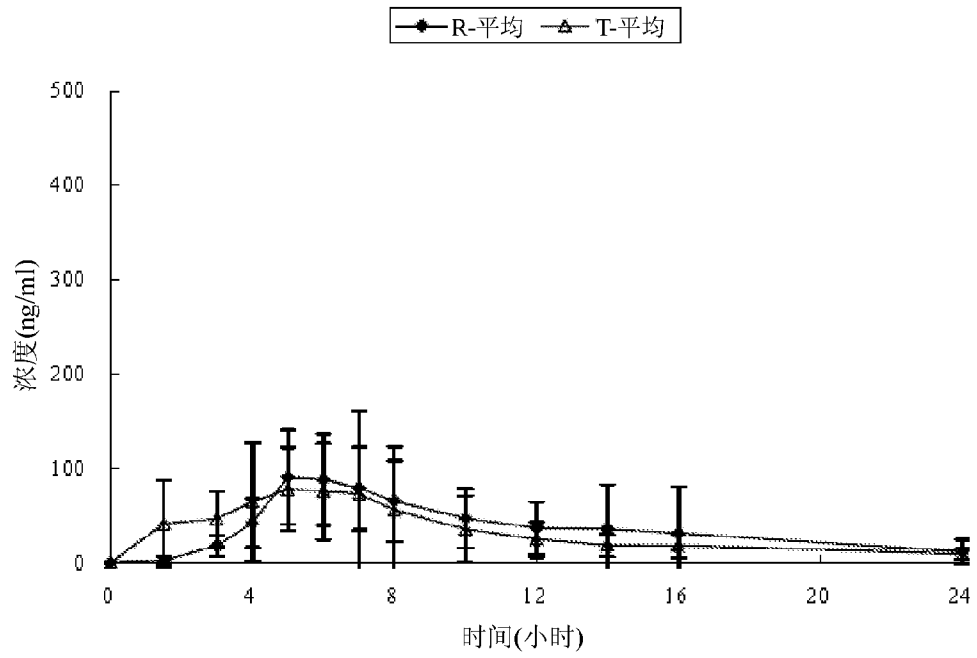


图 10A

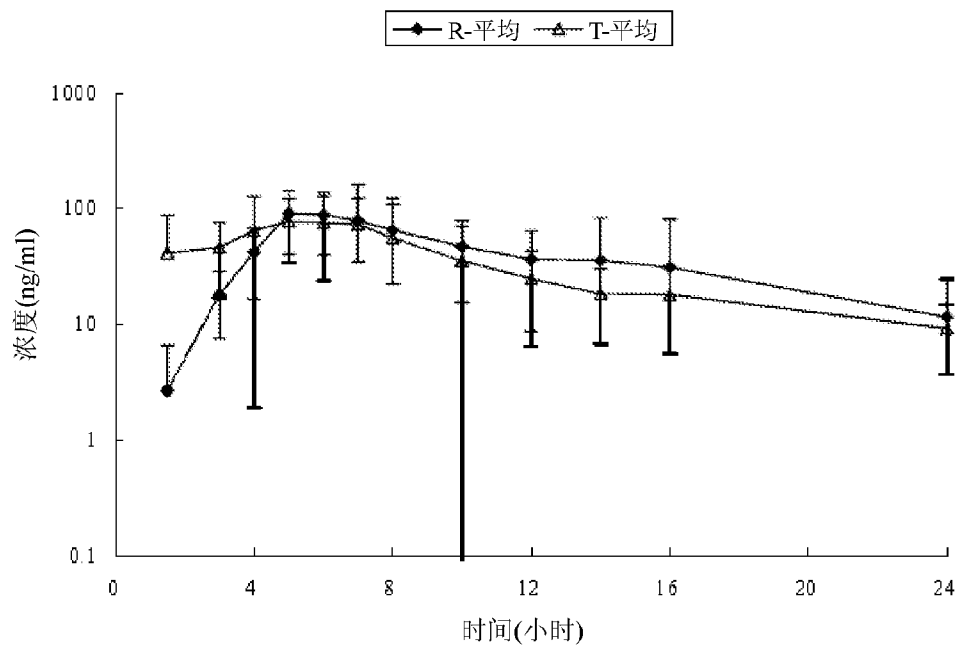


图 10B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2010/077466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See the extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC:A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
DATABASE: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA, MEDLINE, EMBASE.		
SEARCH TERMS: Carvedilol, Methocel, hypromellose, Hydroxypropyl methplcellulose, hpmc, Eudragit, acrylic, polyoxyethylene, povidone, Polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, Macrogol, hyprollose, hydroxypropyl cellulose, corn starch, magnesium stearate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1525855A(SUN PHARM IND LTD), 1 September 2004 (01.09.2004) , see example 1	1-2
X	CN1285738A (BOEHRINGER MANNHEIM PHARM CORP- SMITHKLINE BEECHA CORPORATION LIMITED PARTNERSHIP) , 28 February 2001 (28.02.2001) , see embodiment 1, 3, description page 3 line 21-23	3-23
X	WO2005051325A2 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC. et al.) , 9 June 2005 (09.06.2005) , see example 33	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&”document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 December 2010(18.12.2010)	06 Jan. 2011 (06.01.2011)	
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer YAO Zhanghuan Telephone No. (86-10)62411131	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/077466

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1525855A	01.09.2004	W02092078A1	21.11.2002
		US2003035836 A1	20.02.2003
		BE1014328 A7	05.08.2003
		EP1395258A1	10.03.2004
		AU2002314515A1	25.11.2002
		HU0400607A2	28.07.2004
		KR20040037026A	04.05.2004
		JP2004534031T	11.11.2004
		BR0210976 A	05.10.2004
		MXPA03010501A	01.03.2004
		ZA200309724 A	25.05.2005
		INMUM200100861A	04.03.2005
		INMUM200100862A	19.08.2005
		AU2002314515B2	16.08.2007
		IN218617B	13.06.2008
		IN191028B	13.09.2003
		CN1285738A	28.02.2001
AU1456999A	31.05.1999		
EP1030651A1	30.08.2000		
NO20002439A	11.05.2000		
BR9814127A	03.10.2000		
CZ20001720A3	11.10.2000		
HU0004345A2	28.06.2001		
KR20010031952A	16.04.2001		
JP2001522794T	20.11.2001		
AU751117B	08.08.2002		
MXPA00004573A	01.10.2001		
US2002182256A1	05.12.2002		
NZ504418A	28.02.2003		
US2004220250A1	04.11.2004		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/077466

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL136028A	21.02.2006
WO2005051325A2	09.06.2005	US2005169994A1	04.08.2005
		EP1686967A2	09.08.2006
		JP2007512350T	17.05.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/077466

Continuation of classification of subject matter:

A61K 9/20 (2006. 01) i

A61K 31/40 (2006. 01) i

A61P 9/00 (2006. 01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/077466

A. 主题的分类		
见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC:A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
数据库: WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CA, MEDLINE, EMBASE;		
检索词: 卡维地洛, 美多秀, 羟丙甲纤维素, 羟丙甲基纤维素, 尤特奇, 丙烯酸共聚物, 聚氧乙烯, 聚维酮, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙二醇, 羟丙基纤维素, 玉米淀粉, 硬脂酸镁, Carvedilol, Methocel, hypromellose, Hydroxypropyl methylcellulose, hpmc, Eudragit, acrylic, polyoxyethylene, povidone, Polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, Macrogol, hyprollose, hydroxypropyl cellulose, corn starch, magnesium stearate		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1525855A(太阳医药工业有限公司), 1.9 月 2004 (01.09.2004), 参见实施 1	1-2
X	CN1285738A (泊灵格曼海姆药品公司及史密斯克莱恩贝曼公司), 28.2 月 2001 (28.02.2001), 参见实施例 1, 说明书第 3 页第 21-23 行	3-23
X	WO2005051325A2 (SB PHARMCO PUERTO RICO INC.等), 9.6 月 2005 (09.06.2005), 参见实施例 33	1-2
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 18.12 月 2010(18.12.2010)		国际检索报告邮寄日期 06.1 月 2011 (06.01.2011)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 姚张欢 电话号码: (86-10) 62411131

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/077466

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
CN1525855A	01.09.2004	Wo02092078A1	21.11.2002		
		US2003035836 A1	20.02.2003		
		BE1014328 A7	05.08.2003		
		EP1395258A1	10.03.2004		
		AU2002314515A1	25.11.2002		
		HU0400607A2	28.07.2004		
		KR20040037026A	04.05.2004		
		JP2004534031T	11.11.2004		
		BR0210976 A	05.10.2004		
		MXPA03010501A	01.03.2004		
		ZA200309724 A	25.05.2005		
		INMUM200100861A	04.03.2005		
		INMUM200100862A	19.08.2005		
		AU2002314515B2	16.08.2007		
		IN218617B	13.06.2008		
		IN191028B	13.09.2003		
		CN1285738A	28.02.2001	WO9924017A1	20.05.1999
AU1456999A	31.05.1999				
EP1030651A1	30.08.2000				
NO20002439A	11.05.2000				
BR9814127A	03.10.2000				
CZ20001720A3	11.10.2000				
HU0004345A2	28.06.2001				
KR20010031952A	16.04.2001				
JP2001522794T	20.11.2001				
AU751117E	08.08.2002				
MXPA00004573A	01.10.2001				
US2002182256A1	05.12.2002				
NZ504418A	28.02.2003				
US2004220250A1	04.11.2004				
IL136028A	21.02.2006				
WO2005051325A2	09.06.2005			US2005169994A1	04.08.2005
				EP1686967A2	09.08.2006
		JP2007512350T	17.05.2007		

续主题的分类:

A61K 9/20 (2006. 01) i

A61K 31/40 (2006. 01) i

A61P 9/00 (2006. 01) i