

[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 200580018576. X

[51] Int. Cl.

*A61K 9/28 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 31/565 (2006.01)*

*A61P 5/30 (2006.01)*

*A61P 5/34 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年9月17日

[11] 公开号 CN 101267809A

[22] 申请日 2005.6.7

[21] 申请号 200580018576. X

[30] 优先权

[32] 2004.6.7 [33] US [31] 60/577,668

[86] 国际申请 PCT/US2005/019972 2005.6.7

[87] 国际公布 WO2005/120466 英 2005.12.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.7

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·C·克拉克 J·J·米切卢西

D·M·舍尔曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹 锋 梁 谋

权利要求书 15 页 说明书 33 页 附图 1 页

[54] 发明名称

糖包衣及其方法

[57] 摘要

本发明提供了特别用作治疗剂的固体剂型包衣的组合物、以及包括所述包衣的固体剂型、制备所述固体剂型的方法和这些方法的产品。本发明的包衣组合物总体上提供优异的强度和抗破裂能力，即使将其施用于柔软/可膨胀的片剂核心如水凝胶型核心上时也是如此。所述组合物还表现出优异的掩盖气味的特征。

1. 包括水和固体组分的组合物，所述固体组分包括：  
约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；  
约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；  
约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；  
约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；  
任选的最多约 3 重量%的治疗剂；  
任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和  
任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。
2. 权利要求 1 的组合物，其是水悬浮液形式的。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其包括：  
约 75 重量%到约 85 重量%的水；和  
约 15 重量%到 25 重量%的固体组分。
4. 权利要求 1 到 3 中任一项的组合物，其中粘合剂包括微晶纤维素。
5. 权利要求 1 到 4 中任一项的组合物，其中羟烷基纤维素包括羟乙基纤维素或羟丙基纤维素。
6. 权利要求 5 的组合物，其中羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素。
7. 权利要求 1 到 6 中任一项的组合物，其中水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、糊精、海藻酸、明胶、瓜尔胶、甲基纤维素、海藻酸钠、玉米朊、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-丁烯酸共聚物或丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物。
8. 权利要求 7 的组合物，其中水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或甲基纤维素。
9. 权利要求 8 的组合物，其中水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素。
10. 权利要求 1 到 9 中任一项的组合物，其中增塑剂包括丙二醇、甘油、三羟甲基丙烷、聚乙二醇聚合物、癸二酸二丁酯、乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、甘油三乙酸酯、柠檬酸乙酰基三乙酯或柠檬酸三乙酯。
11. 权利要求 10 的组合物，其中增塑剂包括聚乙二醇。

12. 权利要求 1 到 11 中任一项的组合物，其中糖包括蔗糖、右旋糖、麦芽糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、乳糖、海藻糖、乳果糖、左旋糖、棉子糖、核糖、木糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、异麦芽糖醇或多糖醇。

13. 权利要求 12 的组合物，其中糖包括蔗糖。

14. 权利要求 1 到 13 中任一项的组合物，其中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂当存在时包括聚乙二醇。

15. 权利要求 1 到 13 中任一项的组合物，其中固体组分包括：

约 35 重量%到约 55 重量%的至少一种糖；

约 5.5 重量%到约 9 重量%的至少一种粘合剂；

约 4 重量%到约 7 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 25 重量%到约 40 重量%的至少一种水溶性聚合物；

任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；

任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和

约 2 重量%到约 4 重量%的至少一种增塑剂。

16. 权利要求 15 的组合物，其中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括聚乙二醇。

17. 权利要求 1 到 13 中任一项的组合物，其中固体组分包括：  
约 35 重量%到约 45 重量%的至少一种糖；  
约 5.5 重量%到约 7.5 重量%的至少一种粘合剂；  
约 4 重量%到约 5.5 重量%的至少一种羟烷基纤维素；  
约 20 重量%到约 30 重量%的至少一种水溶性聚合物；  
任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；  
任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和  
约 2.5 重量%到约 3.5 重量%的至少一种增塑剂。
18. 权利要求 17 的组合物，其中：  
糖包括蔗糖；  
粘合剂包括微晶纤维素；  
羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；  
水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；  
治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；  
第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和  
增塑剂包括聚乙二醇。
19. 权利要求 1 到 18 中任一项的组合物，其中组合物包括治疗剂。
20. 权利要求 19 的组合物，其中治疗剂为醋酸甲羟孕酮。
21. 权利要求 20 的组合物，其中醋酸甲羟孕酮的量为约 0.5 毫克到约 10 毫克。
22. 权利要求 1 到 21 中任一项的组合物，其中组合物包括是水溶性或水分散性第二聚合物。
23. 权利要求 22 的组合物，其中第二聚合物包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇。
24. 权利要求 22 的组合物，其中第二聚合物包括聚甲基丙烯酸酯。
25. 权利要求 24 的组合物，其中第二聚合物包括中性甲基丙烯酸酯。
26. 权利要求 25 的组合物，其中中性甲基丙烯酸酯包括三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物，季铵基团与中性酯基团的摩尔比为 1:20。

27. 权利要求 25 的组合物，其中中性甲基丙烯酸酯包括三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物，季铵基团与中性酯基团的摩尔比为 1:40。

28. 权利要求 25 的组合物，其中中性甲基丙烯酸酯没有任何官能团。

29. 权利要求 22 到 28 中任一项的组合物，其中第二聚合物的量为固体组分的约 3 重量%到约 20 重量%。

30. 权利要求 1 到 29 中任一项的组合物，其适于通过喷涂施用。

31. 包括核心材料和布置在核心材料上的至少一层包衣的固体剂型，其中包衣包括：

约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；

约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；

约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；

任选的最多约 3 重量%的治疗剂；

任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和

任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。

32. 权利要求 31 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂当存在时包括聚乙二醇。

33. 权利要求 31 的固体剂型，其中包衣包括：

约 35 重量%到约 55 重量%的至少一种糖；

约 5.5 重量%到约 9 重量%的至少一种粘合剂；

约 4 重量%到约 7 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 25 重量%到约 40 重量%的至少一种水溶性聚合物；

任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；

任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合

物；和

约 2 重量%到约 4 重量%的至少一种增塑剂。

34. 权利要求 33 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括聚乙二醇。

35. 权利要求 31 的固体剂型，其中包衣包括：

约 35 重量%到约 45 重量%的至少一种糖；

约 5.5 重量%到约 7.5 重量%的至少一种粘合剂；

约 4 重量%到约 5.5 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 20 重量%到约 30 重量%的至少一种水溶性聚合物；

任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；

任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和

约 2.5 重量%到约 3.5 重量%的至少一种增塑剂。

36. 权利要求 35 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括聚乙二醇。

37. 权利要求 31 到 36 中任一项的固体剂型，其中治疗剂包括醋酸甲羟孕酮。

38. 权利要求 31 到 37 中任一项的固体剂型，其中包衣的第二聚合

物包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇。

39. 权利要求 31 到 38 中任一项的固体剂型，其中包衣的第二聚合物包括聚甲基丙烯酸酯。

40. 权利要求 39 的固体剂型，其中聚甲基丙烯酸酯包括中性甲基丙烯酸酯。

41. 权利要求 40 的固体剂型，其中中性甲基丙烯酸酯包括三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物，季铵基团与中性酯基团的摩尔比为 1:20。

42. 权利要求 40 的固体剂型，其中中性甲基丙烯酸酯包括三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物，季铵基团与中性酯基团的摩尔比为 1:40。

43. 权利要求 40 的固体剂型，其中中性甲基丙烯酸酯没有任何官能团。

44. 权利要求 31 到 43 中任一项的固体剂型，其中包衣的第二聚合物的量为约 3 重量%到约 20 重量%。

45. 权利要求 31 到 44 中任一项的固体剂型，其是包衣片剂形式的。

46. 权利要求 45 的固体剂型，另外包括有色包衣、上光包衣、或有色包衣和上光包衣两者。

47. 权利要求 45 或 46 的固体剂型，其中包衣直接布置在核心材料上。

48. 权利要求 31 到 47 中任一项的固体剂型，其中：核心材料占剂型的约 30 重量%到约 70 重量%；和包衣占剂型的约 30 重量%到约 70 重量%。

49. 权利要求 31 到 47 中任一项的固体剂型，其中：核心材料占剂型的约 40 重量%到约 60 重量%；和包衣占剂型的约 40 重量%到约 60 重量%。

50. 权利要求 48 的固体剂型，另外包括：约 0.5 重量%到约 10 重量%的有色包衣；和约 0.1 重量%到约 5 重量%的上光包衣。

51. 权利要求 49 的固体剂型，另外包括：约 0.5 重量%到约 10 重量%的有色包衣；和

约 0.1 重量%到约 5 重量%的上光包衣。

52. 权利要求 31 到 45 中任一项的固体剂型，其中核心材料包括治疗剂。

53. 权利要求 52 的固体剂型，其中核心材料另外包括至少一种药理学可接受的赋形剂。

54. 权利要求 53 的固体剂型，其中核心材料的赋形剂包括纤维素材料、糖或其混合物。

55. 权利要求 54 的固体剂型，其中核心材料的赋形剂的纤维素材料的存在量是基于固体剂型总重量的约 15 重量%到约 50 重量%。

56. 权利要求 54 的固体剂型，其中核心材料的赋形剂的纤维素材料的存在量是基于固体剂型总重量的约 18 重量%到约 40 重量%。

57. 权利要求 54 的固体剂型，其中核心材料的赋形剂的纤维素材料的存在量是基于固体剂型总重量的约 40 重量%到约 45 重量%。

58. 权利要求 54 到 57 中任一项的固体剂型，其中核心材料的赋形剂的糖包括乳糖或乳糖一水合物。

59. 权利要求 55 到 58 中任一项的固体剂型，其中核心材料的药理学可接受的赋形剂包括乳糖一水合物和羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素或羧甲基纤维素钠中的一种或多种的混合物。

60. 权利要求 59 的固体剂型，其中核心材料的赋形剂的混合物包括基于固体剂型总重量的约 4 重量%到约 35 重量%的乳糖一水合物和约 20 重量%到约 40 重量%的纤维素材料。

61. 权利要求 52 到 60 中任一项的固体剂型，其中核心材料的治疗剂是结合型雌激素或结合型雌激素的组合。

62. 权利要求 61 的固体剂型，其中结合型雌激素以用乳糖干燥的结合型雌激素形式提供。

63. 权利要求 62 的固体剂型，其中结合型雌激素在用乳糖干燥的结合型雌激素中存在的浓度为约 4.3 重量%。

64. 权利要求 61 到 63 中任一项的固体剂型，其中结合型雌激素的存在量为：

约 0.1 毫克到约 5 毫克；或

约 0.3 毫克到约 2 毫克。

65. 权利要求 61 到 64 中任一项的固体剂型，其中结合型雌激素的

存在量基于固体剂型总重量以干重计为：

- 约 0.05 重量%到约 1.0 重量%；
- 或约 0.1 重量%到约 0.3 重量%。

66. 权利要求 61 的固体剂型，其中基于固体剂型的总重量，以干重计，核心材料包括：

- 约 0.1 重量%到约 0.3 重量%的结合型雌激素；
- 约 4 重量%到约 35 重量%的乳糖一水合物；
- 约 5 重量%到约 10 重量%的微晶纤维素；
- 约 10 重量%到约 35 重量%的羟丙基甲基纤维素；和
- 约 0 到约 1 重量%的润滑剂。

67. 权利要求 66 的固体剂型，其中包衣包括基于包衣中固体重量百分比的：

- 约 35 重量%到约 55 重量%的蔗糖；
- 约 5.5 重量%到约 9 重量%的微晶纤维素；
- 约 4 重量%到约 7 重量%的羟丙基纤维素；
- 约 25 重量%到约 40 重量%的羟丙基甲基纤维素；
- 任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；
- 任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和
- 约 2 重量%到约 4 重量%的聚乙二醇。

68. 包括核心材料和布置在核心材料上的至少一层包衣的固体剂型，其中以干重计，基于固体剂型总重量：

核心材料包括：

- 约 0.1 重量%到约 0.3 重量%的结合型雌激素；
- 约 4 重量%到约 35 重量%的至少一种糖；
- 约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；
- 约 10 重量%到约 35 重量%的至少一种水溶性聚合物；和
- 约 0 到约 1 重量%的至少一种润滑剂；和

包衣包括：

- 约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；
- 约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；
- 约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；  
任选的最多约 3 重量%的治疗剂；  
任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和  
任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。

69. 权利要求 68 的固体剂型，其中在核心材料中：

糖包括乳糖一水合物；  
粘合剂包括微晶纤维素；和  
水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素。

70. 权利要求 68 或 69 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；  
粘合剂包括微晶纤维素；  
羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；  
水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；  
治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；  
第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙  
烯酸酯或聚乙烯醇；和  
增塑剂当存在时包括聚乙二醇。

71. 权利要求 68 的固体剂型，其中包衣包括：

约 35 重量%到约 55 重量%的至少一种糖；  
约 5.5 重量%到约 9 重量%的至少一种粘合剂；  
约 4 重量%到约 7 重量%的至少一种羟烷基纤维素；  
约 25 重量%到约 40 重量%的至少一种水溶性聚合物；  
任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；  
任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合  
物；和  
约 2 重量%到约 4 重量%的至少一种增塑剂。

72. 权利要求 71 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；  
粘合剂包括微晶纤维素；  
羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；  
水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；  
治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括丙二醇、

73. 权利要求 68 的固体剂型，其中包衣包括：

约 35 重量%到约 45 重量%的至少一种糖；

约 5.5 重量%到约 7.5 重量%的至少一种粘合剂；

约 4 重量%到约 5.5 重量%的至少一种羟烷基纤维素；

约 20 重量%到约 30 重量%的至少一种水溶性聚合物；

任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；

任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和

约 2.5 重量%到约 3.5 重量%的至少一种增塑剂。

74. 权利要求 73 的固体剂型，其中在包衣中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括丙二醇。

75. 权利要求 31 到 74 中任一项的固体剂型，其中包衣不含治疗剂。

76. 权利要求 31 到 75 中任一项的固体剂型，其中包衣不含第二聚合物。

77. 权利要求 31 到 74 中任一项的固体剂型，其中包衣不含治疗剂或第二聚合物。

78. 权利要求 31 到 75 中任一项的固体剂型，其中第二聚合物是聚甲基丙烯酸酯。

79. 权利要求 68 的固体剂型，其另外包括有色包衣、上光包衣、或有色包衣和上光包衣两者。

80. 固体剂型，其包括：

片剂核心，其包括：

约 30 毫克的用乳糖干燥的含有约 4.3 重量%的结合型雌激素的结合型雌激素；

约 120 毫克的乳糖一水合物；

约 36 毫克的微晶纤维素；

约 54 毫克的羟丙基甲基纤维素；和

小于约 1 毫克的润滑剂；

包衣，其包括：

约 115 毫克的蔗糖；

约 18 毫克的微晶纤维素；

约 14 毫克的羟丙基纤维素；

约 75 毫克的羟丙基甲基纤维素；和

约 8 毫克的聚乙二醇 400；

包括约 15 毫克的着色剂的有色包衣；和

包括约 10 毫克的上光剂的上光包衣。

81. 固体剂型，其包括：

片剂核心，其包括：

约 11 毫克的用乳糖干燥的含有约 4.3 重量%的结合型雌激素的结合型雌激素；

约 58 毫克的乳糖一水合物；

约 18 毫克的微晶纤维素；

约 33 毫克的羟丙基甲基纤维素；和

小于约 1 毫克的润滑剂；

包衣，其包括：

约 1.5 毫克的乙酸甲羟孕酮；

约 37 毫克的蔗糖；

约 6 毫克的微晶纤维素；

约 4.5 毫克的羟丙基纤维素；

约 25 的羟丙基甲基纤维素；

约 3 毫克的聚乙二醇 400；和

约 47 毫克的聚甲基丙烯酸酯；

包括约 0.2 毫克的着色剂的有色包衣；和

包括约 2 毫克的上光剂的上光包衣。

82. 方法, 包括:

提供片剂核心;

对片剂核心施用如权利要求 1 到 30 中任一项所述的包括水和固体组分的糖包衣组合物以提供包衣片剂核心。

83. 权利要求 82 的方法, 其中糖包衣的固体组分包括水溶性或水分散性第二聚合物。

84. 权利要求 83 的方法, 其中糖包衣的固体组分的第二聚合物包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇。

85. 权利要求 83 的方法, 其中糖包衣的固体组分的第二聚合物包括聚甲基丙烯酸酯。

86. 权利要求 82 到 85 中任一项的方法, 另外包括对包衣的片剂核心施用有色包衣、上光包衣、或有色包衣和上光包衣两者的步骤。

87. 权利要求 82 到 86 中任一项的方法, 其中片剂核心包括治疗剂和一种或多种纤维素材料, 其中纤维素材料占片剂核心的约 30 重量%到约 50 重量%。

88. 权利要求 87 的方法, 其中片剂核心另外包括基于片剂核心重量的约 10 重量%到约 65 重量%的乳糖一水合物。

89. 权利要求 82 的方法, 其中片剂核心包括基于片剂核心重量的:

约 5 重量%到约 15 重量%的用乳糖干燥的含有约 4.3 重量%的结合型雌激素的结合型雌激素;

约 10 重量%到约 65 重量%的至少一种糖;

约 10 重量%到约 20 重量%的至少一种粘合剂;

约 15 重量%到约 70 重量%的至少一种水溶性聚合物; 和

约 0 到约 1 重量%的至少一种润滑剂。

90. 权利要求 89 的方法, 其中在片剂核心中:

糖包括乳糖一水合物;

粘合剂包括微晶纤维素; 和

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素。

91. 权利要求 89 的方法, 其中糖包衣组合物的固体组分包括:

约 35 重量%到约 55 重量%的至少一种糖;

约 5.5 重量%到约 9 重量%的至少一种粘合剂；  
约 4 重量%到约 7 重量%的至少一种羟烷基纤维素；  
约 25 重量%到约 40 重量%的至少一种水溶性聚合物；  
任选的约 0.001 重量%到约 3 重量%的治疗剂；  
任选的约 3 重量%到约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和

约 2 重量%到约 4 重量%的至少一种增塑剂。

92. 权利要求 91 的方法，其中在糖包衣的固体组分中：

糖包括蔗糖；

粘合剂包括微晶纤维素；

羟烷基纤维素包括羟丙基纤维素；

水溶性聚合物包括羟丙基甲基纤维素；

治疗剂当存在时包括醋酸甲羟孕酮；

第二聚合物当存在时包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇；和

增塑剂包括聚乙二醇。

93. 权利要求 89 到 92 中任一项的方法，另外包括对包衣的片剂核心施用有色包衣、上光包衣、或有色包衣和上光包衣两者的步骤。

94. 权利要求 86 或 93 的方法，其中将片剂核心置于锅中，然后顺序地用糖包衣组合物、有色包衣和上光包衣喷涂。

95. 权利要求 94 的方法，其中所述锅是有孔锅。

96. 权利要求 95 的方法，其中所述有孔锅带有侧排气孔。

97. 权利要求 94 到 96 中任一项的方法，其中糖包衣组合物以约 500 立方英尺/分到约 9000 立方英尺/分的气流速率喷涂。

98. 权利要求 94 到 96 中任一项的方法，其中糖包衣组合物以约 1000 立方英尺/分到约 5000 立方英尺/分的气流速率喷涂。

99. 权利要求 97 或 98 的方法，其中片剂核心处在约 35℃到约 50℃的温度，进气温度为约 50℃到约 80℃。

100. 权利要求 82 到 99 中任一项的方法，其中糖包衣组合物包括治疗剂。

101. 权利要求 100 的方法，其中糖包衣组合物的治疗剂包括醋酸甲羟孕酮。

102. 权利要求 82 的方法, 其中片剂核心另外包括结合型雌激素或结合型雌激素的组合。

103. 权利要求 101 的方法, 其中片剂核心另外包括结合型雌激素或结合型雌激素的组合。

104. 基本上包括以下步骤的方法:

将压制的片剂核心置于有孔薄膜包衣锅中, 所述压制的片剂核心包括至少一种治疗剂和至少一种药学可接受的赋形剂;

对片剂核心喷涂包括水和固体组分的糖包衣组合物, 所述固体组分包括:

约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖;

约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂;

约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素;

约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物;

任选的最多约 3 重量%的治疗剂;

任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物; 和

任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂;

在糖包衣上喷涂有色包衣; 和

在有色包衣上喷涂光包衣,

其中喷涂步骤全部在单个锅中进行。

105. 权利要求 104 的方法, 其中片剂核心包括:

约 5 重量%到约 15 重量%的用乳糖干燥的含有约 4.3 重量%的结合型雌激素的结合型雌激素;

约 10 重量%到约 65 重量%的至少一种糖;

约 10 重量%到约 20 重量%的至少一种粘合剂;

约 15 重量%到约 70 重量%的至少一种水溶性聚合物; 和

约 0 到约 1 重量%的至少一种润滑剂。

106. 权利要求 105 的方法, 其中糖包衣组合物另外包括醋酸甲羟孕酮。

107. 通过权利要求 104 到 106 中任一项的方法制备的包衣片剂。

108. 通过权利要求 82 到 103 中任一项的方法制备的包衣片剂。

109. 权利要求 107 或 108 的包衣片剂, 其中糖包衣与片剂核心的比为约 3:1 到约 1:3。

110. 权利要求 107 或 108 的包衣片剂，其中糖包衣与片剂核心的比为约 2:1 到约 1:2。

111. 权利要求 107 或 108 的包衣片剂，其中糖包衣与片剂核心的比为约 1.25:1 到约 1: 1.25。

112. 权利要求 107 到 111 中任一项所述的大量包衣片剂，其中糖包衣的破裂百分比小于 6%。

113. 权利要求 107 到 111 中任一项所述的大量包衣片剂，其中所述糖包衣的破裂百分比为约 1 到约 5%。

114. 权利要求 107 到 111 中任一项所述的大量包衣片剂，其中所述糖包衣的破裂百分比小于 1%。

## 糖包衣及其方法

### 技术领域

本发明总地涉及药物制剂领域，更具体地，本发明涉及适用于对固体制剂如片剂、丸剂、粒剂（granules）和颗粒（grains）进行包衣的含糖组合物。提供了使用这种包衣的方法，以及用该组合物包衣的固体制剂型。

### 背景技术

已经使用各式各样的材料和方法对固体药物剂型特别是片剂进行包衣。这样做的理由包括美观性以及实用性。例如，片剂的包衣可以掩盖令人不愉快的味道或臭味，可以增加患者的易摄取性以及可用于改善剂型的最终外观。类似地，包衣可以保护产品免受空气、湿气和光的影响，可以改善产品识别并且可以促进在生产过程中的包装和添装生产线中的操作。

一般地，药物剂型可以进行糖包衣或薄膜包衣。常规的糖包衣组合物已经制备为糖（最通常是蔗糖）的水溶液（糖浆），并且据说通过形成糖晶体的致密的屏障形式的结构获得了具有优异的气密性和光滑表面的片剂。可引入到糖包衣片中的附加剂包括滑石（用作糖包衣分散剂）、沉淀碳酸钙（用作糖包衣悬浮剂）、明胶、阿拉伯树脂和支链淀粉（pullulan）（用作糖包衣粘合剂）和巴西棕榈蜡（经常用作糖包衣光泽剂）。

令人遗憾地是，糖包衣是多步骤和冗长的过程，并且高度依赖于熟练人力的使用，典型的糖包衣过程可以分成六个主要步骤：（1）密封；（2）包底衣；（3）弄平滑；（4）包有色包衣；（5）打光；和（6）印刷。在熟练工人的手中，包有糖包衣的产品外观美观，但是围绕该方法和最终产品存在某些问题。例如，糖包衣过程要求片剂保持不断地滚动，因此产生难题，如这些单元不足以承受所遭受的压力而破碎。同时，颜色不均、包衣粗糙或过度柔软和/或类似大理石纹理可带来其它待解决的问题。

为了克服这些难题中的一些，在 20 世纪 50 年代将薄膜包衣引入

到制药工业中。薄膜包衣包括通常通过喷涂技术对底物淀积薄的、均匀的、通常是聚合物的膜。薄膜包衣法的优点包括最终剂型的重量增加最小、处理时间缩短和抗顶裂（chipping）能力改善。

还已经使用薄膜包衣来改变核心片剂的组分的释放，如例如经由肠溶衣，在肠溶衣中在包衣中使用的聚合物基本上不受胃 pH 的影响，但是可溶于肠的高 pH 下。薄膜包衣的另一个应用在于延长释放（extended-release）包衣的制剂，延长释放包衣帮助消除对多次剂量给药特定治疗剂的需要。已知各种类型的延长释放手段。一个这种手段是扩散包衣（diffusion coating），其包括在可溶性底物核心上使用水可渗透但是不溶于水的多孔膜淀积包衣（通常从有机溶剂淀积）。治疗剂的释放曲线可以通过在膜内引入水溶性物质而改变。这些物质被胃肠液溶解，从而在膜内产生孔。这些孔允许胃肠液穿过膜并溶解片剂核心内的治疗剂。可通过扩散膜的厚度和组成来控制扩散速率。为了该体系适当地发挥功能，扩散包衣制剂的组分将表现出良好的机械强度和挠性。然而，令人遗憾地是，这种包衣制剂，当淀积到通常缺乏必需的机械强度和挠性的底物上时，会导致淀积的膜在胃肠道中溶解期间破裂。这又使得突然释放含治疗剂的底物的全部内含物，这被称为“药物突释（dose dumping）”现象。对于与常规制剂相比在其中发现给出更高量的治疗剂的延长释放剂型，这种情况无疑是不希望的。

另外，尽管薄膜包衣提供了优点，但是薄膜包衣过程存在某些难题，包括如果片剂包衣的强度不够则有分层倾向，不能隐藏片剂核心内的瑕疵、麻点等。讽刺地是，在薄膜包衣中使用有机溶剂，这是许多方法的优势，但是也带来一些主要缺点。由于有机溶剂的挥发性，在薄膜包衣过程中使用有机溶剂可以导致可燃性危险以及对环境影响的担心和对操作者的潜在毒性。有机溶剂还增加了全过程的成本，因为溶剂本身的成本或在减少其任何潜在危险方面所发生的成本。

另外，薄膜包衣可能不适于含有特别吸湿的核心（该核心在加工或储存期间易于膨胀）的片剂。例如，具有水凝胶核心的薄膜包衣片剂在片剂核心内含有较高百分比的水溶性纤维索材料，具有碎裂趋势。具有破裂包衣的片剂从美观性和功能性角度考虑都是不被接受的；外观美观、易摄取性和掩盖臭味的能力减少，片剂核心内的活性

成分可能暴露于对产品稳定性有害的环境条件下。

本发明通过提供当施用于底物上表现出良好的机械强度和挠性的包衣从而减少破裂的可能性而解决了一种或多种上述问题。本发明的包衣制剂还采用了含水溶剂体系，从而消除或至少使得在上述薄膜包衣过程中有机溶剂的使用最小化。同时，所述组合物通常可使用常规的薄膜包衣设备进行施用，并因此可以以比生产现有技术的糖包衣片所必需的更简单和劳动密集程度更低的方法使用。

### 发明内容

在一个实施方案中，本发明涉及包括水和固体组分的组合物，所述固体组分包括：约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；任选的最多约 3 重量%的治疗剂；任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。

本发明还涉及包括核心材料和布置在核心材料上的一层或多层包衣的固体剂型，其中包衣包括：约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；任选的最多约 3 重量%的治疗剂；任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。

在一些其它实施方案中，包衣可以包括一种或多种治疗剂。在一些这种实施方案中，包衣进一步包括一种或多种提供治疗剂从包衣的控制释放的聚合物。

在另一个实施方案中，本发明涉及方法，该方法包括：提供片剂核心；对所述片剂核心喷涂或以其它方式施用包括水和固体组分的糖包衣组合物，所述固体组分包括：约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；任选的最多约 3 重量%的治疗剂；任选的最多

约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂；得到包衣的片剂核心。

在另外的实施方案中，本发明涉及上述方法的产品。

#### 附图说明

图 1 表示在口服给药实施例 3 中所述的片剂制剂后在六只小猎犬中的血浆 MPA 水平。

#### 发明详述

浓度、量、百分比和其它数字数据在本文中可以范围形式表示或给出。可以理解，这种范围形式仅仅用于方便和简洁的目的，因此，应该灵活地作以解释，使得不仅包括明确作为范围界限而描述的数值，而且包括位于该范围内的每个单独的数值或子区间，就像每个数值和子区间被明确描述的一样。

例如，“约 1 重量%到约 10 重量%”的浓度范围应该解释为是，不仅包括明确描述的约 1 重量%到约 10 重量%的浓度，而且包括位于所述范围内的单独的浓度和子区间。因此，在该数值范围内包括单独的浓度如 2 重量%、5 重量%和 8 重量%，和子范围如 1 重量%到 3 重量%、5 重量%到 9 重量%等。相同的原则适用于仅提到一个数值的范围。

类似地，以“小于约 10 重量%”描述的一端开放的范围应该解释是如以上详细描述的范围包括所有的数值和范围。另外，可以理解，对于通过开放式范围未清楚描述的界限可存在功能性限制，并且这种限制固有地作为本申请公开内容的一部分被包括在内，尽管未清楚地描述。这种解释应该是适用的，无论所述范围或特征的宽度如何。

在一个实施方案中，本发明涉及适用于对固体制剂如片剂、丸剂、粒剂等进行包衣的组合物。该组合物包括水和固体组分并且也可以任选地包括治疗剂。最多约 50 重量%的水可被其它溶剂如醇替代。优选地，组合物为水悬浮液形式，其通过混合约 30 重量%到约 98 重量%的水和约 2 重量%到约 70 重量%的固体组分获得。在某些实施方案中，该组合物包括约 75 重量%到约 85 重量%的水和约 15 重量%到约 25 重量%的固体组分。在一个这种实施方案中，该组合物包括约 82 重量%

的水。

固体组分特别地含有一种或多种糖。本文使用的术语“糖”是指任何类型的普通碳水化合物，如单糖或二糖，无论是天然获得的、从天然来源精制的或人工合成的，并且包括但不限于蔗糖、右旋糖、麦芽糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、乳糖、海藻糖、乳果糖、左旋糖、棉子糖、核糖和木糖。本文使用的术语“糖”还包括各种固体剂型制备领域的普通技术人员公知的“糖替代物”，如多元醇（有时称为“糖醇”或氢化糖类），如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇和赤藓糖醇，以及多元醇的糖衍生物，如麦芽糖醇、乳糖醇、异麦芽糖醇和多糖醇（polyalditol）。因此，术语“糖”的列举大体上应当解释为包括这些特定的化合物以及未清楚描述的其它化合物。在某些实施方案中，本发明组合物的固体组分包括至少一种糖，其是单糖或二糖，例如蔗糖、右旋糖、麦芽糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、甘露糖、乳糖。在一些这种实施方案中，所述糖是蔗糖。

与使用含有超过 80 重量%糖（以干重计）的糖浆制备的常规的糖包衣不同的是，本发明的组合物含有的固体组分包括约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖如蔗糖。在一些实施方案中，固体组分含有约 35 重量%到约 55 重量%的糖。在其它实施方案中，固体组分含有约 35 重量%到约 45 重量%的糖。

固体组分还含有粘合剂，如微晶纤维素或粉末纤维素，其量为约 5 重量%到约 10 重量%。在一些实施方案中，粘合剂的存在量为约 5.5 重量%到约 9 重量%，或者在其它实施方案中，其量为约 5.5 重量%到约 7.5 重量%。

固体组分另外含有约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素，其中烷基具有 1-10 个碳原子。代表性的羟烷基纤维素包括但不限于羟乙基纤维素（HEC）和羟丙基纤维素（HPC）。在一些实施方案中，羟烷基纤维素是 HPC。在一些实施方案中，固体组分包括约 4 重量%到约 7 重量%的羟烷基纤维素；和在另外的实施方案中，固体组分包括约 4 重量%到约 5.5 重量%的羟烷基纤维素。

另外，固体组分优选含有约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物。适用于包衣和作为药物剂型中的赋形剂的水溶性聚合物是本领域技术人员公知的，并且特别地包括羟丙甲纤维素

(hypromellose) (羟丙基甲基纤维素)、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、糊精、海藻酸、明胶、瓜尔胶、甲基纤维素、海藻酸钠、玉米朊、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-丙烯酸共聚物和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物。在一些实施方案中，水溶性聚合物是羟丙基纤维素。在其它实施方案中，水溶性聚合物是羧甲基纤维素钠；在其它实施方案中，水溶性聚合物是甲基纤维素。用于固体组分中的水溶性聚合物的具体数量根据选择的聚合物而变化。在一些实施方案中，水溶性聚合物的存在量为约 25 重量%到约 40 重量%，另外，水溶性聚合物的存在量为约 20 重量%到约 30 重量%。

组合物的固体组分还含有至少一种增塑剂。适当的增塑剂也是本领域技术人员公知的，并且包括例如丙二醇、甘油、三羟甲基丙烷、聚乙二醇 (PEG) 聚合物、癸二酸二丁酯、乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、甘油三乙酸酯、柠檬酸乙酰基三乙 (triethyl) 酯和柠檬酸三乙酯。在某些实施方案中，使用 PEG 聚合物。该聚合物可以平均分子量等级如 PEG 100 到 PEG 4,000 购自市场。在一些这种实施方案中，使用 PEG 400。固体组分中增塑剂通常的存在量为约 0 重量%到约 8 重量%。在一些实施方案中，增塑剂的存在量为约 5 重量%到约 7 重量%，或约 2 重量%到约 4 重量%，或约 2.5 到约 3.5 重量%。

组合物的固体组分还可含有第二聚合物，其是水溶性的，或者其是水分散性，即能够形成水分散体。可用作第二聚合物的适当的聚合物例如但不限于：聚乙酸乙烯酯如 Kollicoat<sup>®</sup> SR30D (BASF Corp., Mt. Olive, NJ)，乙基纤维素如 Aquacoat<sup>®</sup> ECD (FMC Corp., Philadelphia, PA)，聚甲基丙烯酸酯如 Eudragit<sup>®</sup> NE30D、NE40D、RS30D 和 RL30D (Degussa Corp., Parsippany, NJ) 和 Kollicoat<sup>®</sup> MAE30DP (BASF Corp.) 和聚乙烯醇如 Opadry<sup>®</sup> AMB (Colorcon, West Point, PA)。在一些实施方案中，第二聚合物可以是一种或多种适当的聚合物的混合物，例如是 RS30D 和 RL30D 的混合物；因此，组合物的固体组分将包括至少两种附加聚合物。在一些实施方案中，第二聚合物是聚甲基丙烯酸酯。在一些这种实施方案中，聚甲基丙烯酸酯含有中性甲基丙烯酸酯。在一些这种实施方案中，聚甲基丙烯酸酯含

有具有三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯氯化物 (trimethylammonioethyl methacrylate chloride) 的中性甲基丙烯酸酯, 季铵基团与中性酯基团的摩尔比为 1:20; 或者在另外的实施方案中, 所述摩尔比为 1:40。在一些实施方案中, 聚甲基丙烯酸酯含有无任何官能团的中性甲基丙烯酸酯。本文使用的术语“官能团”是指当用某些试剂处理时表现出特征性反应活性的原子或小的原子族 (例如二到四个原子); 例如, 该术语包括但不限于烷、烯、炔、烷基卤化物、苯、胺、铵、醚、醇、醛、酮和羧酸。在一些实施方案中, 水溶性或水分散性第二聚合物的量基于组合物的固体组分中固体的百分比为约 3 重量%到约 20 重量%。

组合物还可包括任选的成分, 如其它的调味剂、人工甜味料、有色颜料、润滑剂、助流剂、表面活性剂。这些任选组分的选择处在本领域技术人员公知的范围内。

如前所述的, 组合物还可包括一种或多种治疗剂。本文使用的术语“治疗剂”还指能够在体内发挥治疗性生物效应的物质。治疗剂可以是中性的或带正电荷或负电荷的。适当的药剂的例子特别地包括诊断剂、药物 (pharmaceuticals)、药物 (drugs)、合成有机分子、蛋白质、肽、维生素和甾族化合物。例如, 组合物可以包括一种或多种激素甾族化合物, 如乙酸甲羟孕酮、左炔诺孕酮、孕二烯酮、美屈孕酮、雌二醇、雌三醇、炔雌醇、美雌醇、雌酮、己二烯雌酚、己烷雌酚、己烯雌酚、黄体酮、去氧孕烯、诺孕酮、炔诺酮、乙酸炔诺酮、炔诺孕酮、醋酸甲地孕酮、甲睾酮、乙雌烯醇、美雄酮、氧雄龙、曲美孕酮、dionogest 等等。另外, 组织选择性黄体酮和/或黄体酮拮抗剂, 其可能具有或不具有典型的甾类功能, 可存在于组合物中。这些包括但不限于: RU-486 (米非司酮)、ZK 98 299 (奥那司酮)、ZK-137316 (Schering AG, Berlin)、ZK-230211 (Schering AG, Berlin) 和 HRP-2000 (17-乙酰氧基-[11 $\beta$ -(4-N,N-二甲基氨基苯基)]-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮)。如果希望, 可组合使用雌激素甾类和孕激素甾类。

本发明的组合物尤其适用于将核心材料包衣以制备固体剂型。术语“核心材料”是指任何的片剂、锭剂、粒子、微粒化粒子、微粒、小球、小丸、核、粉末、粒剂、小粒、小块、种子、斑粒 (specks)、

球体、晶体、小珠、聚结物、它们的混合物等。通常，优选的核心材料将是具有足够的物理和化学稳定性的形式，可以有效地在牵涉片剂的一些运动的体系如在有孔包衣锅中进行包衣。

在优选实施方案中，核心材料的存在形式是片剂。本文使用的术语“片剂”是指有或者没有适当的稀释剂的含有治疗剂的固体药物剂型，并通过压制或模塑方法制备，如本领域普通技术人员公知的方法。适当的片剂的制造方法在例如 Edward M Rudnick, et al., “Oral Solid Dosage Forms,” in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed., Chap. 45, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000) 中描述，其以全文引入本文作为参考。在更优选的实施方案中，核心材料是通过压制法制得的片剂。

最通常地，核心材料将包括至少一种如前所述的治疗剂和至少一种药学可接受的赋形剂。本文使用的术语“药学可接受的”是指当在本发明的组合物中使用时（包括当通过口途径给用组合物时）通常对患者无毒或无害的物质。本文使用的术语“患者”是指动物，包括哺乳动物，优选人。本文使用的术语“赋形剂”是指提供容积（bulk）、赋予令人满意的加工和压缩特性、帮助控制溶出速率和/或另外地对核心材料给出附加的所希望的物理性质的成分。在该术语范围内包括例如本领域普通技术人员公知的稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂，例如在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D. C.和 The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England (1986) 中描述的，其以全文引入本文作为参考。适当的赋形剂可以包括例如纤维素材料，如羟丙甲纤维素、HPC、HEC、羧甲基纤维素、微晶纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、它们的衍生物和盐；其它有机化合物，如 PEG、滑石、乳糖和其它糖（如上所述的糖）、阿拉伯胶、糊精、海藻酸、乙基纤维素树脂、明胶、瓜尔胶、甲基纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、淀粉、玉米朊、聚乙烯吡咯烷酮、乙基吡咯烷-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-丁烯酸共聚物和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物；增塑剂，如丙二醇、甘油、三羟甲基丙烷、PEG 聚合物、癸二酸二丁酯、乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、甘油三乙酸酯、

柠檬酸乙酰基三乙酯和柠檬酸三乙酯；和润滑剂，如滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、十二烷基硫酸镁、苯甲酸钠、苯甲酸钠和乙酸钠的混合物、氯化钠、亮氨酸和 Carbowax<sup>®</sup> 4000。

在核心材料中可使用各种治疗剂。治疗剂的具体例子包括但不限于：乙酰唑胺、醋酸己脲、阿伐斯汀、阿拉曲沙星、沙丁胺醇、阿氯芬酸、阿洛普令、前列地尔、阿莫地喹、两性霉素、amylobarbital、阿司匹林、阿托伐他汀、阿托伐醌、巴氯芬、巴比妥、贝那普利、苯扎贝特、溴芬酸、布美他尼、丁巴比妥、坎地沙坦、辣椒素、卡托普利、头孢唑啉、塞来昔布、cephadrine、头孢氨苄、西立伐他汀、西替利嗪、苯丁酸氮芥、氯噻嗪、氯磺丙脲、氯噻酮、西诺沙星、环丙沙星、克利贝特、邻氯青霉素、色甘酸盐、cromolyn、丹曲林、二氯酚、双氯芬酸、双氯青霉素、双杀鼠灵、二氟尼柳、茶苯海明、divalproex、多库酯、屈大麻酚、依诺昔酮、依那普利、依诺沙星、恩诺沙星、依帕司他、eposartan、必需脂肪酸、雌莫司汀、依他尼酸、乙苯妥英、依托度酸、依托泊苷、芬布芬、非诺洛芬、非索非那定、氟康唑、氟比洛芬、氟伐他汀、福辛普利、磷苯妥英、烟曲霉素、呋喃苯胺酸、加巴喷丁、吉非贝齐、格列齐特、格列吡嗪、优降糖、格列本脲、格列美脲、格帕沙星、异丁芬酸、布洛芬、亚胺培南、吲哚美辛、厄贝沙坦、异维 A 酸、酮洛芬、酮咯酸、拉莫三嗪、左氧氟沙星、赖诺普利、洛美沙星、氯沙坦、洛伐他汀、甲氯芬那酸、甲芬那酸、马沙拉嗪、甲氧蝶呤、美托拉宗、孟鲁司特、萘啶酸、萘普生、那他霉素、尼美舒利、呋喃妥因、非必需脂肪酸、诺氟沙星、制霉菌素、氧氟沙星、苯唑青霉素、奥沙普秦、羟布宗、青霉素、戊巴比妥、培氟沙星、苯巴比妥、苯妥英、吡格列酮、吡罗昔康、普拉克索、普仑司特、普伐他汀、丙磺舒、普罗布考、丙泊酚、丙硫氧嘧啶、喹那普利、雷贝拉唑、瑞格列奈、利福平、利福喷汀、司帕沙星、苯酰磺胺、乙酰磺胺、磺胺嘧啶、周效磺胺、磺胺甲基嘧啶、新诺明、磺胺异噁唑、磺胺吡啶、柳氮磺吡啶、舒林酸、柳氮磺胺吡啶、舒噻嗪、替米沙坦、替尼泊苷、特布他林、四氢大麻酚、替罗非班、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、托卡朋、托美丁、维 A 酸类、曲格列酮、曲伐沙星、十一烯酸、熊去氧胆酸、丙戊酸、缬沙坦、万古霉素、维替泊芬、氨己烯酸、维生素 K-S (II) 和扎鲁司特。附加的治疗剂包括阿巴卡韦、醋丁洛尔、阿伐

斯汀、阿拉曲沙星、沙丁胺醇、阿苯达唑、阿芬太尼、阿普唑仑、阿普洛尔、金刚烷胺、阿米洛利、氨鲁米特、胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、阿莫地喹、阿莫沙平、安非他明、两性霉素、安普那韦、氨力农、安吡啶、阿扑吗啡、阿司咪唑、阿替洛尔、阿托品、硫唑嘌呤、氨苄斯汀、阿奇霉素、巴氯芬、benethamine、贝尼地平、苯海索、苄硝唑、苯扎托品、比哌立登、比沙可啶、bisanthrene、溴西洋、溴隐亭、溴哌利多、溴苯那敏、溴替唑仑、安非他酮、布替萘芬、布康唑、坎苯达唑、喜树碱、卡比沙明、cephadrine、头孢氨苄、西替利嗪、桂利嗪、苯丁酸氨芥、氯苯那敏、氯丙脒、利眠宁、氯丙嗪、氯普噻吨、氯喹、西咪替丁、环丙沙星、西沙必利、西酞普兰、克拉霉素、氯马斯汀、克立咪唑、克仑特罗、氯法齐明、氯米芬、氯硝西洋、氯吡格雷、氯氮平、氯硝西洋、克霉唑、可待因、赛克力嗪、赛庚啶、达卡巴嗪、达罗地平、癸氧喹酯、地拉韦啶、地美环素、右旋苯丙胺、右氯苯那敏、右芬氟拉明、二醋吗啡、地西洋、安非拉酮、双氢可待因、氯化麦角胺、地尔硫革、茶苯海明、苯海拉明、地芬诺酯、联苯基-咪唑、二苯拉林、双嘧达莫、地红霉素、丙吡胺、多拉司琼、多潘立酮、多奈哌齐、多沙唑嗪、强力霉素、氟哌利多、益康唑、依发韦仑、玫瑰树碱、依那普利、依诺沙星、恩诺沙星、乙哌立松、麻黄碱、麦角胺、红霉素、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、普罗吩胺、依托咪酯、法莫替丁、非洛地平、芬苯达唑、芬氟拉明、非诺多泮、芬太尼、非索非那定、氟卡尼、氟胞嘧啶、氟桂利嗪、氟硝西洋、三氟丙嗪、氟西汀、flupenthixol、flupenthixol 癸酸酯、氟奋乃静、氟奋乃静癸酸酯、氟西洋、氟红霉素、氟伐曲坦、加巴喷丁、格拉司琼、格帕沙星、胍那苄、卤泛群、氟哌啶醇、莨菪碱、亚胺培南、茚地那韦、伊立替康、异噁唑、伊拉地平、伊曲康唑、酮康唑、酮替芬、拉贝洛尔、拉米夫定、兰索拉唑、来氟米特、左氧氟沙星、赖诺普利、洛美沙星、洛哌丁胺、氯雷他定、劳拉西洋、氯甲西洋、麦角乙脞、米帕林、马普替林、马吲唑、甲苯咪唑、美克洛嗪、美达西洋、甲氧喹、meloncam、美普他酚、硫嘌呤、马沙拉嗪、美索达嗪、二甲双胍、美沙酮、甲喹酮、哌甲酯、甲苯比妥、美西麦角、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲硝唑、米安色林、咪康唑、咪达唑仑、米格列醇、米诺地尔、丝裂霉素、米托蒽醌、莫达非尼、吗茛酮、孟鲁司特、吗啡、莫西沙星、纳多洛尔、

纳布啡、那拉曲坦、那他霉素、奈法唑酮、奈非那韦、奈维拉平、尼卡地平、烟碱、硝苯地平、尼莫地平、尼莫唑、尼索地平、硝西洋、吠喃西林、尼扎替丁、诺氟沙星、去甲替林、制霉菌素、氧氟沙星、奥氮平、奥美拉唑、昂丹司琼、omidazole、奥沙尼喹、奥克太尔、奥沙米特、奥沙西洋、奥芬达唑、奥昔康唑、氧烯洛尔、奥昔布宁、羟苄利明、帕罗西汀、喷他佐辛、己酮可可碱、perchlorperazine、培氟沙星、奋乃静、安妥根、非尼拉敏、酚苄明、芬特明、毒扁豆碱、匹莫齐特、吲哚洛尔、苯噻啶、普拉克索、普仑司特、吡嗪酮、哌唑嗪、丙卡巴肼、丙氯拉嗪、氟脲、普萘洛尔、伪麻黄碱、噻啶啶、胺啶啶、喹硫平、奎尼丁、奎宁、雷洛昔芬、雷尼替丁、瑞芬太尼、瑞格列奈、利舍平、瑞可苯达唑、利福布汀、利福平、利福喷汀、金刚乙胺、利培酮、利托那韦、利扎曲普坦、罗匹尼罗、罗格列酮、罗沙替丁、罗红霉素、沙丁胺醇、沙奎那韦、司来吉兰、舍曲林、西布曲明、西地那非、司帕沙星、螺旋霉素、司他夫定、舒芬太尼、硫康唑、柳氮磺胺吡啶、舒必利、舒马普坦、他克林、他莫昔芬、坦洛新、替马西洋、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特康唑、特非那定、四米唑、噻菌灵、硫鸟嘌呤、硫利达嗪、噻加宾、噻氯匹定、噻吗洛尔、替硝唑、噻康唑、替罗非班、替扎尼定、托特罗定、拓扑替康、托瑞米芬、曲马多、曲唑酮、氟苯蝶啶、三唑仑、三氟拉嗪、甲氧苄氨嘧啶、曲米帕明、氟丁三醇、托吡卡胺、曲伐沙星、万古霉素、文拉法辛、氟己烯酸、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、维生素 K5、维生素 K6、维生素 K7、扎鲁司特、佐米曲普坦、唑吡坦和佐匹克隆。当然，上述治疗剂的任一种可包括在如上所述的包衣组合物中，并且关于包衣组合物所讨论的任何治疗剂可替换地包括在核心材料中。

核心材料可设计用于递送拟在持续的时间段内释放的治疗剂。以下是代表这些治疗剂的例子：抗炎药、退热剂、抗痉挛药或镇痛药如吲哚美辛、双氯芬酸、双氯芬酸钠、可待因、布洛芬、保泰松、羟布宗、噻吡唑、阿司匹林、乙水杨胺、对乙酰氨基酚、氨基比林、非那西丁、丁溴东莨菪碱、吗啡、依托多林、喷他佐辛、非诺洛芬钙、萘普生、selecip、valdecip、和 tolamadol，抗风湿药如依托度酸，抗结核药如异烟肼和盐酸乙胺丁醇，心血管药物如硝酸异山梨酯、硝酸甘油、硝苯地平、盐酸 bamidipine、盐酸尼卡地平、双嘧达莫、氟力农、

盐酸茚诺洛尔、盐酸胍屈嗪、甲基多巴、吠喃苯胺酸、螺内酯、硝酸胍乙啶、利舍平、盐酸氨磺洛尔、赖诺普利、美托洛尔、毛果芸香碱和 talcetin, 抗精神病药如盐酸氯丙嗪、盐酸阿米替林、奈莫必利、氟哌啶醇、盐酸莫哌隆、奋乃静、地西洋、劳拉西洋、chlorodiazepoxide、阿地唑仑、阿普唑仑、哌甲酯、mymasipran、peroxetin、利培酮和丙戊酸钠, 抗吐药如甲氧氯普胺、盐酸 lamocetron、盐酸格拉司琼、盐酸昂丹司琼和盐酸 azacetron, 抗组胺剂如马来酸氯苯那敏和盐酸苯海拉明, 维生素类如硝酸硫胺、乙酸生育酚、cyclothiamine、磷酸吡哆醛、cobarnamide、抗坏血酸和烟酰胺, 抗痛风药物如别嘌醇、秋水仙碱和丙磺舒, 抗帕金森氏症药物如左旋多巴和 selegiline, 镇静剂和安眠药如异戊巴比妥、bromuralyl 脲、咪达唑仑和水合氯醛, 抗肿瘤药如氟尿嘧啶、卡莫氟、盐酸 acralvidine、环磷酰胺和 thiodepa, 抗过敏药物如伪麻黄碱和特非那定, 解充血药如苯丙醇胺和 ephedrine, 糖尿病药物如醋酸己脲、胰岛素、甲苯磺丁脲、去氨加压素和格列吡嗪, 利尿药如氢氯噻嗪、泊利噻嗪和氨苯蝶啶, 支气管扩张药如氨茶碱、富马酸福莫特罗和茶碱, 镇咳药如磷酸可待因、那可丁、磷酸 dimorfan 和右美沙芬, 抗心律失常药如硝酸奎尼丁、洋地黄毒苷、盐酸普罗帕酮和普鲁卡因胺, 局部麻醉药如苯佐卡因、利多卡因和盐酸待布卡因, 抗惊厥药如苯妥英、乙琥胺和扑米酮, 合成糖皮质激素如氢化可的松、氢化泼尼松、曲安西龙和倍他米松, 抗溃疡药如法莫替丁、盐酸雷尼替丁、西咪替丁、硫酸铝、舒必利、替普瑞酮、普劳诺托、5-对氨水杨酸、柳氮磺吡啶、奥美拉唑和 lansoprazol, 中枢神经系统药物如茚洛秦、艾地苯醌、盐酸 thiapride、盐酸二苯美伦和 homopantothenate 钙, 抗高脂蛋白血症药如普伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀, 抗生素如盐酸氨苄青霉素、酞磺醋胺、头孢替坦和交沙霉素, BPH 治疗剂如盐酸坦洛新、甲磺酸多沙唑嗪和盐酸特拉唑嗪, 影响子宫活动力的药物如 branylcast、zafylcast、沙丁胺醇、氨溴素、布地奈德和瑞普特罗, 末前列腺素 I 衍生物的梢循环改善剂如贝前列素钠, 抗凝血剂, 降血压药, 治疗心功能不全的药剂, 用于各种糖尿病并发症的药剂, 消化性溃疡治疗剂, 皮肤溃疡治疗剂, 用于治疗高血脂症的药剂, 子宫松弛剂等等。治疗剂可以游离形式或药学可接受的盐的形式使用。另外, 在核心材料中可存在一种治疗剂或两种或多种治疗剂

的组合。

在一些实施方案中，核心材料中的治疗剂包括结合型雌激素（conjugated estrogens）。本文使用的“结合型雌激素”（CE）包括天然和合成的结合型雌激素两种，如在美国药典（USP 23）中所述的化合物，和本领域技术人员公知的其它雌激素。另外，“结合型雌激素”是指这些化合物的酯如硫酸酯，这些化合物的盐如钠盐，和这些化合物的盐的酯如硫酸酯的钠盐，以及本领域公知的其它衍生物。一些具体例子包括：17- $\alpha$ 和 $\beta$ -二氢马烯雌酮、马烯雌酮、17- $\alpha$ 和 $\beta$ -二氢马烯雌酮、雌酮、17- $\beta$ -雌二醇及其硫酸钠。

虽然CE通常是各雌激素组分的混合物，如雌酮和马烯雌酮，但是核心材料可配制成采用这种混合物或包括唯一选择的或单独的雌激素组分。这些CE可以是合成或天然来源的。合成雌激素的例子特别地包括雌酮硫酸钠、马烯雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 $\beta$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -雌二醇硫酸钠、17 $\beta$ -雌二醇硫酸钠、马烯雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 $\beta$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、雌酮硫酸酯哌嗪（estropipate）和乙炔雌二醇。还可使用在美国专利5,210,081中描述的8,9-脱氢雌酮的碱金属盐和8,9-脱氢雌酮硫酸酯的碱金属盐，所述专利作为参考引入本文。天然存在的CE通常得自孕马尿，并然后进行加工并且可进行稳定化处理。这些方法的例子在美国专利2,565,115和2,720,483中有述，每个专利作为参考被引入本文。

许多CE产品可购自市场。其中优选的天然存在的CE产品已知有Premarin<sup>®</sup>（Wyeth, Madison, NJ）。另一个可购自市场的从合成雌激素制备的CE产品是Cenestin<sup>®</sup>（Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohio）。在核心材料中包含的具体CE剂量可为为了实现特定治疗效果所需的任何剂量，并且可根据特定治疗和在片剂中所含的特定CE而定。然而，通常，片剂中所含的CE剂量可为约0.1 mg CE/剂型到约5.0 mg CE/剂型，优选剂量为约0.3 mg CE/剂型到约2 mg CE/剂型。在一些实施方案中，CE的剂量为约0.3 mg CE/剂型、约0.45 mg CE/剂型、约0.625 mg CE/剂型、约0.9 mg CE/剂型、或约1.25 mg CE/剂型。或者，基于固体剂型的总重量，以干重计，每剂型CE的量为约0.05重量%到约1.0重量%，优选0.1重量%到约0.3重量%。

因此，除了前述的包衣组合物之外，本发明还涉及包括核心材料和布置在核心材料上的一层或多层包衣的固体剂型，每种成分如前所述。在某些实施方案中，剂型是包衣片剂。在一些实施方案中，固体剂型包括约 30 重量%到约 70 重量%的核心材料和约 30 重量%到约 70 重量%的包衣，在其它实施方案中，固体剂型包括约 40 重量%到约 60 重量%的核心材料和约 40 重量%到约 60 重量%的包衣。固体剂型还可任选地包括一层或多层附加包衣。例如，如本文所述的另外的糖包衣布置在前述包衣表面或布置在核心和包衣之间。固体剂型还可包括有色包衣和/或上光包衣 (polish coat)。在一些实施方案中，有色包衣占剂型的约 0.5 重量%到约 10 重量%，和/或上光包衣占剂型的约 0.1 重量%到约 5 重量%。

在一些实施方案中，固体剂型为包衣片剂形式，其中核心材料包括至少一种治疗剂和至少一种药学可接受的赋形剂。在一些这种实施方案中，核心材料中的赋形剂可以包括一种或多种纤维素材料，其累积量为固体剂型的约 15 重量%到约 50 重量%；为固体剂型的约 18 重量%到约 40 重量%；或为固体剂型的约 40 重量%到约 45 重量%。在一些这种实施方案中，纤维素材料包括羟丙甲纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠及其混合物。

除纤维素材料之外，在某些实施方案中，核心材料还包括糖赋形剂如乳糖。乳糖的优选形式为乳糖一水合物，其是本领域技术人员公知的。在一些实施方案中，本发明的剂型是包括片剂核心的包衣片剂，片剂核心含有基于固体剂型总重量的约 4 重量%到约 35 重量%的乳糖一水合物和约 20 重量%到约 40 重量%的纤维素材料。在另外的这种实施方案中，纤维素材料是微晶纤维素和羟丙甲纤维素的混合物。在这种实施方案的片剂核心中还可使用润滑剂诸如例如硬脂酸镁，其通常的量是基于固体剂型总重量的最多约 1 重量%。

本发明的制剂可用于任何的上述治疗剂，但是特别适于使用结合型雌激素如用乳糖干燥的结合型雌激素的糖包衣片剂。在一些实施方案中，基于固体剂型总重量的约 3 重量%到约 15 重量%的用乳糖干燥的结合型雌激素 (约 4.3 重量%的结合型雌激素) 包含在片剂核心中。在其它的这种实施方案中，约 4 重量%到约 10 重量%的用乳糖干燥的结合型雌激素 (约 4.3 重量%的结合型雌激素) 包含在片剂核心中。在

某些实施方案中，结合型雌激素的存在量为约 0.1 mg CE/剂型到约 5.0 mg CE/剂型，或约 0.3 mg CE/剂型到约 2 mg CE/剂型。在一些实施方案中，CE 的剂量为约 0.3 mg CE/剂型到约 0.45 mg CE/剂型，或约 0.625 mg CE/剂型到约 0.9 mg CE/剂型，或约 1.25 mg CE/剂型。或者，在这种实施方案中，基于固体剂型的总重量（以干重计），每剂型的 CE 的存在量为约 0.05 重量%到约 1.0 重量%，或者另外为 0.1 重量%到约 0.3 重量%。然后片剂核心可使用基于固体剂型总重量的约 30 重量%到约 75 重量%的上述的包衣组合物进行包衣，得到包衣片剂。还可如前所述，施用任选的有色包衣和/或上光包衣。

在某些实施方案中，固体剂型包括核心材料和至少一层包衣，其中核心材料包括（基于固体剂型的总重量，以干重计）约 0.1 重量%到约 0.3 重量%的结合型雌激素；约 4 重量%到约 35 重量%的至少一种糖，例如乳糖一水合物；约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂，例如微晶纤维素；约 10 重量%到约 35 重量%的至少一种水溶性聚合物，例如羟丙基甲基纤维素；和约 0 到约 1 的至少一种润滑剂，例如硬脂酸镁。在一些这种实施方案中，包衣包括约 30 重量%到约 60 重量%、约 35 重量%到约 55 重量%、或约 35 重量%到约 45 重量%的至少一种糖，例如蔗糖；约 5 重量%到约 10 重量%、约 5.5 重量%到约 9 重量%、或约 5.5 重量%到约 7.5 重量%的至少一种粘合剂，例如微晶纤维素；约 3 重量%到约 10 重量%、约 4 重量%到约 5.5 重量%的至少一种羟烷基纤维素，例如羟丙基纤维素；约 15 重量%到约 50 重量%、约 25 重量%到约 40 重量%、或约 20 重量%到约 30 重量%的至少一种水溶性聚合物，例如羟丙基甲基纤维素；任选的最多约 3 重量%的治疗剂；任选的最多约 20 重量%、或约 3 重量%到 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物，例如聚甲基丙烯酸酯；和任选的最多约 8 重量%、约 2 重量%到约 4 重量%、或约 2.5 重量%到约 3.5 重量%的至少一种增塑剂。在一些这种实施方案中，固体剂型另外包括有色包衣、上光包衣、或有色包衣和上光包衣两者。

本发明的一个主要优点是根据本领域已知的各种方法制备的各种各样的片剂核心可容易地使用本发明的包衣组合物进行包衣，采用与薄膜包衣施用更经常有关的简单喷涂技术进行。因此，在另外的实施方案中，本发明涉及方法，该方法包括提供片剂核心和通过例如喷涂

对核心施用如前所述的糖包衣组合物。本发明还涉及这种方法的产品，如包衣的片剂核心。然而，应当指出，虽然利用这种喷涂技术提供了某些优点，但其决不要求组合物以这种方式被施用。其它用于药物剂型的包衣方法诸如例如使用流化床的包衣方法是本领域普通技术人员公知的。

在一些实施方案中，在本发明方法中使用的糖包衣组合物包括水和固体组分，所述固体组分包括：约 30 重量%到约 60 重量%的至少一种糖；约 5 重量%到约 10 重量%的至少一种粘合剂；约 3 重量%到约 10 重量%的至少一种羟烷基纤维素；约 15 重量%到约 50 重量%的至少一种水溶性聚合物；任选的最多约 3 重量%的治疗剂；任选的最多约 20 重量%的水溶性或水分散性第二聚合物；和任选的最多约 8 重量%的至少一种增塑剂。在一些实施方案中，第二聚合物的存在量为约 3 重量%到约 20 重量%。在一些实施方案中，糖包衣组合物的固体组分包括：约 30 重量%到约 60 重量%的蔗糖；约 5 重量%到约 10 重量%的微晶纤维素；约 3 重量%到约 10 重量%的羟丙基纤维素；约 15 重量%到约 50 的羟丙基甲基纤维素；任选的最多约 3 重量%的醋酸甲羟孕酮；任选的最多约 20 重量%的聚甲基丙烯酸酯；和任选的最多约 8 重量%的聚乙二醇。在另外的实施方案中，糖包衣组合物的固体组分包括：约 35 重量%到约 55 重量%的蔗糖；约 5.5 重量%到约 9 重量%的微晶纤维素；约 4 重量%到约 7 重量%的羟丙基纤维素；约 25 重量%到约 40 重量%的羟丙基甲基纤维素；任选的最多约 3 重量%的醋酸甲羟孕酮；任选的最多约 20 重量%的聚甲基丙烯酸酯；和约 2 重量%到约 4 重量%的聚乙二醇。在另外的实施方案中，糖包衣组合物的固体组分包括：约 35 重量%到约 45 重量%的蔗糖；约 5.5 重量%到约 7.5 重量%的微晶纤维素；约 4 重量%到约 5.5 重量%的羟丙基纤维素；约 20 重量%到约 30 的羟丙基甲基纤维素；任选的最多约 3 重量%的醋酸甲羟孕酮；任选的最多约 20 重量%的聚甲基丙烯酸酯；和约 2.5 重量%到约 3.5 重量%的 PEG 400。在一些实施方案中，核心材料如前所述。

在某些实施方案中，糖包衣组合物直接地布置在片剂核心上，无需如传统的糖包衣方法中通常使用的那样介入密封层。然而，如果希望，可在施用糖包衣组合物之前对片剂核心施用密封层，如虫胶和其它本领域技术人员公知的试剂。在一些实施方案中，糖包衣组合物含

有如前所述的治疗剂如醋酸甲羟孕酮并直接地布置在片剂核心上，而不用首先施用含有非治疗剂的糖包衣或介入密封层。

在一些实施方案中，糖包衣组合物的施用比例为：糖包衣对片剂核心的比为 3:1 到约 1:3，或约 2:1 到约 1:2，或约 1.25:1 到约 1:1.25；并由此提供包衣片剂。在一些实施方案中，糖包衣组合物以约 500 立方英尺/分到约 9000 立方英尺/分的气流速率喷涂；另外，以约 1000 立方英尺/分到约 5000 立方英尺/分的气流速率喷涂。在一些实施方案中，片剂核心温度为约 35℃到约 50℃，而进气温度为约 50℃到约 80℃。虽然本发明的方法可另外地包括在糖包衣上喷涂有色包衣和/或上光包衣的步骤，但是这些步骤是任选的，并且所有的包衣步骤可在单个的包衣锅中进行。另外，可在本发明的方法中任选包括印刷标志、商标、文字、符号等的步骤。可通过本领域技术人员公知的任何方法进行印刷。

因此，本发明的方法可以包括提供片剂核心，将片剂核心置于包衣锅如通常在薄膜包衣施用时所用的有孔包衣锅如具有侧排气孔的有孔包衣锅中，然后顺序地用糖包衣组合物、有色包衣和上光包衣（如果需要的话）喷涂片剂核心的步骤。用于包衣片剂的喷涂技术是本领域技术人员公知的并且在例如 Stuart C. Porter, "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms," Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Ed., Chap. 46, Alfonso R. Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science, Philadelphia, PA (2000) 中有述，以全文引入本文作为参考。

相对于本领域已知的传统的糖包衣技术，本发明的方法更简单、劳动密集程度更低和对操作技术人员的依赖性更小。另外，由于在糖包衣组合物中使用的各成分的独特组合以及施用的糖包衣的量，通过本发明方法生产的糖包衣片剂非常硬、持久和抗破裂，即使使用具有高度吸湿性的片剂核心也是如此。在一些实施方案中，用本发明的糖包衣组合物包衣的众多片剂核心的破裂百分比为小于包衣片剂核心的 6%。在另外的这种实施方案中，破裂百分比为约 1 到约 5%；在其它实施方案中，破裂百分比小于 1%。另外，包衣提供优异的屏障以防止气味从片剂核心释放和用于防止大气组分接触和降解片剂核心内的一种或多种治疗剂。因此，本文所述的包衣组合物和方法特别适于制

备在核心材料中采用具有强烈气味的治疗剂或其它材料如含硫化合物的固体剂型。

另外，如上所述，除了存在于片剂核心内的治疗剂之外，糖包衣组合物本身可包括一种或多种治疗剂。因此，治疗剂可通过它们被划分入核心或包衣中而被分离，从而使治疗剂之间的不希望的化学相互作用最小化。另外，因为包衣和片剂核心可以设计以不同速率释放其组分，因此可利用本发明提供在单个制剂中的治疗剂的快速释放制剂和持续释放制剂两者。另外，还出人意料地发现在含有治疗剂的糖包衣中使用控制释放剂（传统上该控制释放剂已经被用于控制药物从治疗核心的扩散）可有效控制糖包衣本身中的治疗剂。例如，在一些实施方案中，本发明的糖包衣组合物的第二聚合物起到上述的控制释放剂的作用。在一些实施方案中，水溶性或水分散性第二聚合物包括聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或聚乙烯醇中的一种或多种，它们将起到延迟活性治疗剂从包衣释放的作用。在一些优选实施方案中，水溶性或水分散性第二聚合物是聚甲基丙烯酸酯，如 Eudragit® NE30D。如上所述，当递送某些治疗剂如激素时，本发明的包衣组合物的特征特别有用，例如，其中位于包衣内的一种激素快速释放，然后是第二激素从片剂核心的持续释放。当然，固体剂型的这种性质还可用于提供单个治疗剂的快速释放和持续释放，其中片剂核心和包衣两者都包含相同的治疗剂。

### 实施例

本发明另外通过以下实施例进行阐述。实施例用于举例说明的目的，并不拟对本发明的范围构成限制。

#### 实施例 1

##### 1.25 毫克结合型雌激素包衣片剂的制备

片剂核心	每片的量 (mg)
用乳糖干燥的 CE @ 42.9 mg/g	29.14
乳糖一水合物, NF (喷雾干燥)	120.3
微晶纤维素, NF	36.0

羟丙甲纤维素, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	54.0
硬脂酸镁, NF	0.600
总计	240.0

### 糖包衣填料悬浮液 (A)

羟丙基纤维素, NF	13.80
羟丙甲纤维素, USP, 2910, E5 (5 cps)	59.8
羟丙甲纤维素, USP, 2910, E15 (15 cps)	15.00
微晶纤维素, NF	18.40
聚乙二醇 400, NF	8.05
蔗糖, NF	115.0
总计	230

### 有色悬浮液 (B)

Opadry® II, 黄色, 40L12916	15.00
--------------------------	-------

### 上光液 (C)

Opaglos® 2, Clear, 98Z19173	10.00
总成品片剂重量	495

### 片剂核心

1. 添加乳糖一水合物、NF、用乳糖干燥的 CE、微晶纤维素、NF 和羟丙甲纤维素, USP, 2208 (K100M Premium, CR) 到高剪切混合器中。只使用搅拌棒混合所有的成分。
2. 使用净化水, U. S. P., 用搅拌棒和切碎机混合将混合物造粒。
3. 使用切割机将粒子制成一定尺寸。
4. 在流化床干燥器中干燥粒子。
5. 使用切割机将干粒子制成一定尺寸。
6. 将粒子转移到 V 型搅拌器中, 混合。
7. 添加硬脂酸镁, NF 到步骤 6 中的 V 型搅拌器中, 混合。
8. 在旋转压片机上使用适当大小的椭圆形工具将粒子压制到目标片剂重量、硬度和厚度。

已经开发了相似的制剂和生产过程并制备了包含浓度为 0.3 mg、0.45 mg、0.625 mg 和 0.9 mg 的 CE 的片剂。

#### 糖包衣填料悬浮液 (A)

1. 将净化水置于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下，添加羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，2910, E5、羟丙基甲基纤维素，2910, E15 和聚乙二醇 400 到步骤 1 中。
3. 在混合条件下，添加蔗糖到步骤 2 中并混合，直到所有的成分溶解。
4. 在混合条件下，添加微晶纤维素到步骤 3 中。
5. 使步骤 4 脱气，在混合条件下用净化水达到理论重量，如有必要，在使用前冷却到室温。
6. 继续混合步骤 5 直到填料施用完成。

#### 有色悬浮液 (B)

1. 将净化水添加于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加 Opadry<sup>®</sup> II 黄色 (Colorcon, West Point, PA) 到步骤 1。继续搅拌直到悬浮液完成。
3. 如有必要，在混合条件下使用净化水使步骤 2 达到理论重量。
4. 继续混合步骤 3 直到有色施用完成。

#### 上光液 (C)

1. 将净化水添加于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加 Opaglos<sup>®</sup> 2 Clear (Colorcon, West Point, PA) 到步骤 1。继续搅拌直到悬浮液完成。

在施用前，使溶液脱气，如有必要，在混合条件下使用净化水使步骤 2 达到理论重量。在施用期间混合不是必要的。

#### 对片剂包衣

1. 将压制的片剂核心放入有孔包衣锅中。
2. 对步骤 1 的片剂核心施用足够的糖包衣填料悬浮液 (A)，以实现超过平均片剂核心重量的所需的包衣重量增加。

3. 对步骤2的填充片剂施用足够的有色悬浮液(B)，以实现超过平均填充片剂重量的所需的包衣重量增量。
4. 对步骤3的有色片剂施用足够的上光液(C)，以实现超过平均有色片剂重量的所需的包衣重量增量。

### 实施例2

在实施例1中使用的片剂核心组合物含有水凝胶(羟丙甲纤维素)型聚合物，其可用于改变/控制活性成分的释放。然而，这种类型的片剂核心柔软，并倾向于膨胀。常规的糖包衣倾向于是脆的并由于加工条件和/或如果暴露于不适当的机械应力下易于发生顶裂、破裂和分裂(Pharmaceutical Coating Technology, Cole E, Hogan J., Aulton M., 1995, 62页, 3.5节)。本实施例显示本发明的包衣组合物抵抗破裂的能力。

作为对照，对与实施例1所述片剂核心类似的含有水凝胶聚合物和每片含1.25毫克水溶性雌激素的片剂用常规糖包衣进行包衣。当对该包衣片剂施加增加的机械损伤时，大多数片剂在包衣中产生破裂。当相同的片剂用类似于实施例1中使用的糖包衣悬浮液的本发明的糖包衣组合物包衣并达到相同的包衣重量增量时，在包衣中未观察到破裂。这些数据在表1中示出。表1还包括关于用常规糖包衣包衣的传统片剂核心(非溶胀性核心)的数据。这些数据还表明即使这些更稳定的片剂核心用常规的糖包衣进行包衣时，在一些包衣中也能观察到破裂。

表1

新的片剂制剂			
在增加的机械损伤下破裂的包衣片剂			
制剂	受试批号	受试片剂总数	平均破裂%
水凝胶核心和本发明的糖包衣组合物	7	7 × 100 = 700	0
传统核心和常规糖包衣	5	5 × 100 = 500	14
水凝胶核心和常规糖包衣	7	7 × 100 = 700	95

### 实施例 3

#### 具有介入 (intervening) 糖包衣的

#### 0.45 毫克 CE/1.5 毫克 MPA 糖包衣片剂的制备

在本实施例中，制备了 0.45 毫克 CE 片剂核心，并根据实施例 1 的制剂和生产过程用糖包衣悬浮液进行包衣，不同之处在于片剂核心重量是 120 毫克且施用的总的固体填料糖包衣为 90 毫克。如下所述，然后施用含有醋酸甲羟孕酮 (MPA) 的活性填料悬浮液，随后施用有色包衣和上光包衣。或者，可将活性填料悬浮液直接喷涂在片剂核心上而没有介入包衣步骤 (例如以下实施例 4 中的本发明的第一糖包衣)。

#### 每片含 0.45 mg CE/每片含 1.50 mg MPA 的制剂

成分	进料/剂量单位	
	进料	单位
糖包衣核心	210	mg
活性 MPA 填料悬浮液包衣 (D)		
醋酸甲羟孕酮, USP	1.5	mg
蔗糖, NF	50.5	mg
微晶纤维素, NF	8.31	mg
羟丙基纤维素, NF	6.23	mg
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E6 (6 cps)	27.1	mg
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E15 (15 cps)	6.75	mg
聚乙二醇 400, NF	3.63	mg
净化水, USP*	474	mg
有色悬浮液 (E)		
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E3 (3 cps)	7.79	mg
聚乙二醇 400, NF	0.780	mg
二氧化钛, USP	2.86	mg
三氧化二铁, NF, 黄色	0.571	mg
净化水, USP*	69.6	mg

**上光液 (F)**

<b>Opaglos<sup>®</sup> 2, Clear, 97W19196</b>	<b>6.0</b>	<b>mg</b>
<b>净化水, USP*</b>	<b>114</b>	<b>mg</b>
	<b>总片重</b>	<b>332 mg</b>

\*在加工过程中被除去

基本上根据实施例 1 所述制备片剂核心和糖包衣填料悬浮液。

**活性 MPA 填料悬浮液 (D)**

1. 将净化水置于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下, 添加 MPA 粉末直到其均匀分散。
3. 在混合条件下, 添加羟丙甲纤维素, 2910, E6、羟丙甲纤维素, 2910, E15、羟丙基纤维素、聚乙二醇 400 和蔗糖; 混合直到所有成分溶解。
4. 使悬浮液脱气。
5. 在混合条件下, 添加微晶纤维素。
6. 在混合条件下用净化水使悬浮液达到理论重量, 并继续混合直到 MPA 填料施用完成。

**有色悬浮液 (E)**

1. 将一部分净化水置于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加三氧化二铁和二氧化钛; 混合直到均匀。
3. 添加余量的净化水到适当的不锈钢容器中。
4. 在混合条件下添加羟丙甲纤维素, E3 和 PEG 400 并搅拌直到溶解。
5. 添加步骤 2 的有色混合物并继续搅拌直到悬浮液完成。
6. 使悬浮液脱气并用净化水使悬浮液达到理论重量。继续混合直到有色施用完成。

**上光液 (F)**

1. 将净化水添加于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加 Opaglos<sup>®</sup> 2 Clear。继续搅拌直到溶液完成。使

溶液脱气，并且如有必要，在混合条件下用净化水使溶液达到理论重量。

#### 对片剂包衣

1. 将压制的片剂核心放入有孔包衣锅中。
2. 对步骤 1 的片剂核心施用足够的糖包衣填料悬浮液 (A)，以实现超过平均压制片剂核心重量的 90 mg ( $\pm 5$  mg) 的平均填料固体重量。
3. 对步骤 2 的片剂核心施用足够的活性填料悬浮液 (D)，以实现超过平均惰性填充片剂核心重量的 104 mg ( $\pm 5$  mg) 的平均活性填料固体重量。
4. 对步骤 3 的填充片剂施用足够的有色悬浮液 (E)，以实现超过平均 MPA 填充片剂重量的 12 mg ( $\pm 2$  mg) 的平均有色固体重量。
5. 对步骤 4 的有色片剂施用足够的上光液 (F)，以实现超过平均有色片剂重量的 6 mg ( $\pm 1$  mg) 的平均总上光固体重量。

0.45mg/1.5mg 的 CE/MPA 片剂的实用性进一步得到了由犬的试验性生物利用度研究得到的真实体内数据的支持。图 1 显示在口服给药本实施例所述片剂制剂后在 6 只小猎犬中的血浆 MPA 水平。该数据证实了这种类型的制剂能够提供具有重现性的血液水平并且是可用于这类药物的可行的递送系统。

#### 实施例 4

##### 0.45 毫克 CE/1.5 毫克 MPA 包衣片剂 - I 的制备

##### 直接施用含 MPA 的包衣

在本实施例中，根据实施例 3 的生产过程制备了 0.45 毫克 CE 片剂核心并用活性填料包衣悬浮液进行包衣，不同之处在于活性填料包衣悬浮液被直接喷涂在片剂核心上。也就是说，包衣片剂含有一层糖包衣，该糖包衣含有 MPA，并且最初没有对片剂核心施用介入无活性糖包衣或密封层。

## 每片含 0.45 mg CE/每片含 1.50 mg MPA 的制剂

成分	进料/剂量单位	
	进料	单位
片剂核心	120	mg
用乳糖干燥的 CE@ 42.9 mg/g	10.5	mg
乳糖一水合物, NF (喷雾干燥)	58.2	mg
微晶纤维素, NF, EP	18.0	mg
羟丙甲纤维素, USP, 2208, K100M (100,000 cps)	33.0	mg
硬脂酸镁, NF, EP	0.300	mg
活性 MPA 填料悬浮液外包衣 (G)		
醋酸甲羟孕酮, USP	1.5	mg
蔗糖, NF	36.5	mg
微晶纤维素, NF, EP	6.09	mg
羟丙基纤维素, Klucel <sup>®</sup> EF Pharma, NF	4.57	mg
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E6	19.8	mg
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E15	4.95	mg
聚乙二醇 400, NF	2.66	mg
聚丙烯酸酯分散液 30% (Eudragit <sup>®</sup> NE30D), EP	46.5*	mg
净化水, USP**	300	mg
有色悬浮液 (H)		
羟丙甲纤维素, 2910, USP, E6	3.40	mg
聚乙二醇 400, NF	0.340	mg
二氧化钛, USP	1.07	mg
三氧化二铁, NF, 黄色	0.187	mg
净化水, USP**	30.7	mg
上光液 (I)		
Opaglos <sup>®</sup> 2, Clear, 98Z19173	2.0	mg
净化水, USP**	38	mg
总片重	217	mg

**\*13.9 mg 固体**

**\*\*在加工过程中被除去。**

基本上根据实施例 1 制备片剂核心。

#### 活性 MPA 填料悬浮液 (G)

1. 将净化水置于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下，添加 MPA 粉末直到其均匀分散。
3. 在混合条件下，添加羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇 400 和蔗糖；混合直到所有的组分均匀分散。
4. 在混合条件下，添加微晶纤维素直到均匀分散。将悬浮液冷却到室温。
5. 在混合条件下，添加聚丙烯酸酯分散液 30% (Eudragit® NE 30 D) EP 通过不锈钢筛，混合直到均匀分散。
6. 如有必要，在混合条件下用净化水使步骤 5 的悬浮液达到理论重量。
7. 继续混合直到 MPA 填料施用完成。

#### 有色悬浮液 (H)

1. 将净化水添加于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加三氧化二铁和二氧化钛；混合直到均匀。
3. 添加羟丙甲纤维素, 2910, USP, E6 和 PEG 400；并继续混合直到悬浮液完成。
4. 使步骤 3 的悬浮液脱气；并且，如有必要，在混合条件下用净化水使该悬浮液达到理论重量。
5. 继续混合直到有色施用完成。

#### 上光液 (I)

1. 将净化水添加于适当的不锈钢容器中。
2. 在混合条件下添加 Opaglos® 2 Clear。继续混合直到溶液完成。
3. 在施用前使溶液脱气，并且，如有必要，在混合条件下用净化水达到理论重量。

### 片剂包衣

1. 将片剂核心放入有孔包衣锅中。
2. 对步骤1的片剂核心施用足够的活性填料悬浮液(G)，以实现超过平均片剂核心重量的90 mg ( $\pm 2$  mg)的平均填料固体重量。
3. 将片剂在45-50℃的片剂床温度下固化约1小时。
4. 对步骤3的MPA填充片剂施用足够的有色悬浮液(H)，以实现超过MPA填充片剂重量的5 mg ( $\pm 1$  mg)的平均有色固体重量。
5. 对步骤4的有色片剂施用足够的上光液(I)，以实现超过平均有色片剂重量的2 mg ( $\pm 1$  mg)的平均总上光固体重量。

可根据任何的前述实施例制备含有约0.5到10毫克的MPA的具有活性糖填料包衣的相似制剂。

### 实施例5

以下的预示性实施例描述了生产含有合成的结合型雌激素物质的混合物的本发明的包衣片剂，所述结合型雌激素物质为雌酮硫酸钠、马烯雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 $\beta$ -二氢马烯雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -雌二醇硫酸钠、17 $\beta$ -雌二醇硫酸钠、马萘雌酮硫酸钠、17 $\alpha$ -二氢马萘雌酮硫酸钠、17 $\beta$ -二氢马萘雌酮硫酸钠。采用本领域技术人员公知的过程，将结合型雌激素物质与通常使用的赋形剂混合并压制形成含有各种浓度，例如0.3毫克、0.45mg、0.625毫克、0.9毫克和1.25毫克CE的片剂核心。然后片剂核心可根据任何的前述实施例进行包衣。

### 实施例6

每片含0.45毫克CE/每片含1.50毫克MPA的制剂的溶出研究

因为活性填料糖包衣和片剂核心可以设计用于以不同速率释放其组分，所以可利用本发明提供在单个剂型中的治疗剂的快速释放和持续释放制剂两者。从包衣释放的时间可以受到例如施用于核心的活性剂的总固体量、施用的活性填料糖包衣的厚度和释放控制剂的存在的影响。本实施例测量了三种制剂的MPA溶出曲线，所述制剂每片含

0.45 毫克 CE 和 1.50 毫克 MPA。如前述实施例所述制备所述制剂。所有三种制剂具有直接施用于 CE 片剂核心上的 MPA 填料糖包衣。一个制剂的 MPA 填料糖包衣另外含有如上所述的第二聚合物，即聚甲基丙烯酸酯（15% Eudragit® NE30D），并且施用的 MPA 糖包衣的总固体量为 90 毫克，如实施例 4 所述。其它两种制剂的 MPA 糖包衣分别类似于实施例 3 和 11 的活性糖填料悬浮液（D）和（S）的组成，即具有一种水溶性聚合物，施用的 MPA 糖包衣的总固体量分别为 90 毫克和 200 毫克。所有三种制剂都经过打光。

MPA 的溶出 % \*

时间 (分钟)	1.5 mg MPA+15% NE30D @ 90mg	1.5 mg MPA @ 120mg	1.5 mg MPA @ 90mg
15	2	10	12
30	4	27	42
45	7	44	67
60	10	60	83

\* 在 0.54% SLS、0.02 M 乙酸钠、pH 4.5 下，在 50 rpm 下，在使用沉锤的标准容器中进行溶出试验；n = 6。

以上数据证实含有第二聚合物（传统上所述第二聚合物已经被用于延迟治疗剂从片剂核心的释放）的包衣可以有效地延迟治疗剂从施用于片剂核心上的包衣的释放。以上数据还证实，与类似地施用于片剂核心上的较少量的活性填料糖包衣相比，施用于片剂核心上的较大量的活性填料糖包衣可以有效地减慢治疗剂的释放。

实施例 7-10 显示分别含有 0.3 毫克、0.45 毫克、0.625 毫克、0.9 毫克的结合型雌激素的本发明的包衣片剂的组成。基本上根据任何的前述实施例制备片剂核心和糖包衣填料悬浮液。

### 实施例 7

#### 0.3mg 结合型雌激素包衣片剂的组成

片剂核心

每片的量  
(mg)

用乳糖干燥的 CE @ 4.29% CE	6.993
乳糖一水合物 (喷雾干燥)	61.7
微晶纤维素	18.0
羟丙甲纤维素 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
硬脂酸镁	0.300
总计	120 mg

#### 糖包衣填料悬浮液 (J)

蔗糖	45.0
微晶纤维素	7.20
羟丙基纤维素	5.40
羟丙甲纤维素, 2910, E6 (6 cps)	23.4
羟丙甲纤维素, 2910, E15 (15 cps)	5.85
聚乙二醇 400	3.15
总计	90

#### 有色悬浮液 (K)

Opadry® 绿色	5.00
------------	------

#### 上光液 (L)

Opaglos® 2, Clear	3.00
总成品片剂重量	218

### 实施例 8

#### 0.45 毫克结合型雌激素包衣片剂的组成

片剂核心	每片的量 (mg)
用乳糖干燥的 CE @ 4.29% CE	10.4895
乳糖一水合物 (喷雾干燥)	58.2
微晶纤维素	18.0
羟丙甲纤维素 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
硬脂酸镁	0.300

总计	120 mg
<b>糖包衣填料悬浮液 (M)</b>	
蔗糖	45.0
微晶纤维素	7.20
羟丙基纤维素	5.40
羟丙甲纤维素, 2910, E6 (6 cps)	23.4
羟丙甲纤维素, 2910, E15 (15 cps)	5.85
聚乙二醇 400	3.15
总计	90
<b>有色悬浮液 (N)</b>	
Opadry® 蓝色	5.00
<b>上光液 (O)</b>	
Opaglos® 2, Clear	3.00
总成品片剂重量	218

### 实施例 9

#### 0.625 毫克结合型雌激素包衣片剂的组成

片剂核心	每片的量 (mg)
用乳糖干燥的 CE @ 4.29% CE	14.5688
乳糖一水合物 (喷雾干燥)	54.1
微晶纤维素	18.0
羟丙甲纤维素 2208, K100M (100,000 cps)	33.0
硬脂酸镁	0.300
总计	120 mg
<b>糖包衣填料悬浮液 (P)</b>	
蔗糖	45.0
微晶纤维素	7.20

羟丙基纤维素	5.40
羟丙甲纤维素, 2910, E6 (6 cps)	23.4
羟丙甲纤维素, 2910, E15 (15 cps)	5.85
聚乙二醇 400	3.15
总计	90
<b>有色悬浮液 (Q)</b>	
Opadry® 栗色	5.00
<b>上光液 (R)</b>	
Opaglos® 2, Clear	3.00
总成品片剂重量	218

### 实施例 10

#### 0.9 毫克结合型雌激素包衣片剂的组成

片剂核心	每片的量 (mg)
用乳糖干燥的 CE @ 4.29% CE	20.979
乳糖一水合物 (喷雾干燥)	78.0
微晶纤维素	26.0
羟丙甲纤维素 2208, K100M (100,000 cps)	47.6
硬脂酸镁	0.433
总计	173 mg
<b>糖包衣填料悬浮液 (S)</b>	
蔗糖	65.0
微晶纤维素	10.4
羟丙基纤维素	7.80
羟丙甲纤维素, 2910, E6 (6 cps)	33.8
羟丙甲纤维素, 2910, E15 (15 cps)	8.45
聚乙二醇 400	4.55
总计	130

**有色悬浮液 (T)**

<b>Opadry® 白色</b>	<b>7.00</b>
-------------------	-------------

**上光液 (U)**

<b>Opaglos® 2, Clear</b>	<b>3.00</b>
--------------------------	-------------

<b>总成品片剂重量</b>	<b>313</b>
----------------	------------

实施例 11 显示含有 0.45 毫克结合型雌激素和 1.50 毫克 MPA 的本发明的包衣片剂的组成。

**实施例 11****0.45 毫克 CE/1.5 毫克 MPA 的包衣片剂 - II 的组成****直接施用含 MPA 的包衣**

<b>片剂核心</b>	<b>每片的量 (mg)</b>
用乳糖干燥的 CE @ 4.29% mg/g CE	10.49
乳糖一水合物, NF/EP (粉末)	58.21
微晶纤维素, NF/EP	18.0
羟丙甲纤维素, USP, 2208 (100,000 cps) (K100M Prem, CR)	33.0
硬脂酸镁, NF/EP, Hyqual Vegetable Code	0.300
<b>总计</b>	<b>120 mg</b>

**活性 MPA 填料悬浮液外包衣 (S)**

醋酸甲羟孕酮, USP/EP	1.500
蔗糖, NF	98.50
微晶纤维素, NF/EP	16.00
羟丙基纤维素, Klucel EF Pharma, NF	12.00
羟丙甲纤维素, 2910, USP/EP E6	52.00
羟丙甲纤维素, 2910, USP E15	13.00
聚乙二醇 400, NF	7.000

---

<b>总计</b>	<b>200</b>
<hr/>	
<b>有色悬浮液 (T)</b>	
光谱混合物黄色	<b>6.00</b>
<hr/>	
<b>上光液 (U)</b>	
Opaglos <sup>®</sup> 2, Clear	<b>1.50</b>
总成品片剂重量	<b>328</b>

本文中所引述或描述的各专利、专利申请和出版物（包括书籍）的公开内容以全文引入本文作为参考。本申请要求 2004 年 6 月 7 日提交的美国临时申请 60/577,668 的优先权，其被全文引入本文作为参考。

除了本文所述的之外，本领域技术人员通过以上描述可对本发明进行各种修改。这些修改也拟落入权利要求的保护范围内。

在口服给药0.45/1.5mg普罗马林/MPA片剂L22891-199  
之后小猎犬中的血浆MPA水平

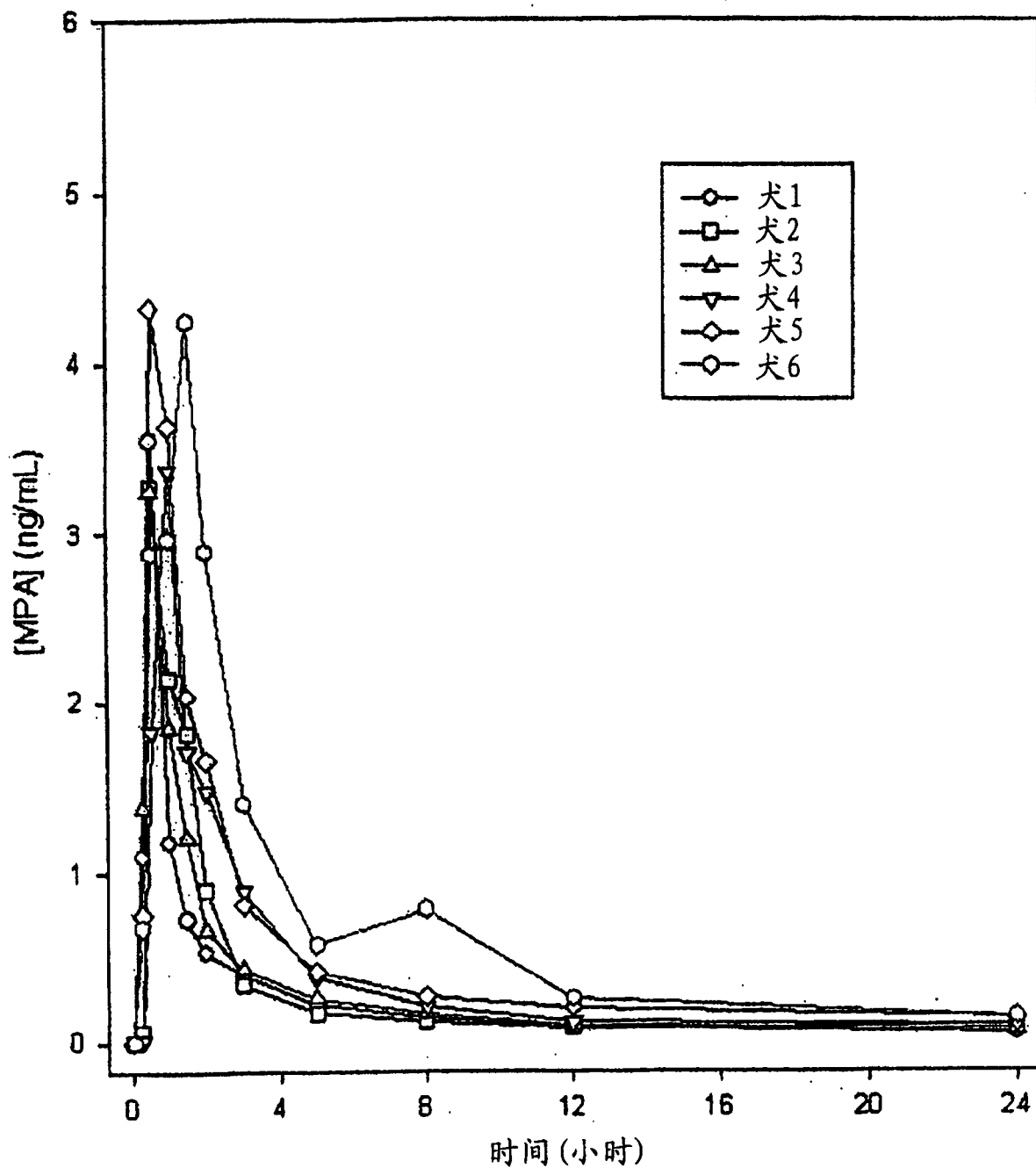


图 1