



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102036654 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 14

---

(21) 申请号 200880129004. 2 *A61K 9/52* (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 09. 05 (56) 对比文件

(30) 优先权数据 US 20070196491A1 , 2007. 08. 23,  
61/083, 270 2008. 07. 24 US 审查员 楼杜鹃

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2010. 11. 23

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2008/075333 2008. 09. 05

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02010/011232 EN 2010. 01. 28

(73) 专利权人 湖南洞庭药业股份有限公司  
地址 415001 湖南常德经济技术开发区德山  
大道 375 号

(72) 发明人 F·刘 Z·沈

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限  
公司 11314  
代理人 程伟

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/20* (2006. 01)  
*A61K 9/22* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书24页

---

(54) 发明名称  
稳定的非典型抗精神病制剂

(57) 摘要  
一种药物组合物,其含有非典型抗精神病药  
物和琥珀酸、富马酸或琥珀酸和富马酸的混合物。

1. 一种固体口服控释剂型,其含有 (i) 以剂型重量计 35%至 65%的富马酸喹硫平 (ii) 以剂型重量计 20%至 60%的琥珀酸 ;和 (iii) 至少一种药学上可接受的赋形剂的混合物,其中以重量体积百分比计,1%所述剂型在纯净水中的溶液或混悬液的 pH 为 3-4。

2. 根据权利要求 1 所述的剂型,其中所述固体口服控释剂型为疏水骨架,所述疏水骨架不含任何胶化或膨胀的材料。

3. 一种口服固体控释剂型,其含有下述 a、b 和 c 的混合物 :

a、以剂型重量计 35%至 65%的富马酸喹硫平 ;

b、以剂型重量计 20%至 50%的琥珀酸 ;和

c、速率控制赋形剂,

其中以重量体积百分比计,1%所述剂型在纯净水中的溶液或混悬液的 pH 为 3-4。

4. 根据权利要求 3 所述的固体控释剂型,其中所述剂型为骨架片剂。

5. 根据权利要求 4 所述的固体控释剂型,其中所述速率控制赋形剂为疏水材料。

6. 根据权利要求 4 所述的固体控释剂型,其中所述速率控制赋形剂为亲水材料。

7. 根据权利要求 4 所述的固体控释剂型,其中所述骨架不含任何胶化或膨胀的材料。

8. 根据权利要求 1 所述的剂型,其中所述药学上可接受的赋形剂为速率控制赋形剂。

9. 根据权利要求 1 所述的剂型,其中所述剂型为疏水骨架片剂,所述混合物含有 :

(i) 35-65wt%的富马酸喹硫平 ;

(ii) 20-50wt%的琥珀酸 ;

(iii) 3-15wt%的疏水性速率控制赋形剂 ;

(iv) 1-15wt%的填充剂 ;和

(v) 0.1-10wt%的润滑剂和 / 或助流剂。

10. 根据权利要求 9 所述的剂型,其进一步含有被应用于所述混合物的至少一种安慰剂层,其中所述安慰剂层覆盖所述混合物的 5%至 75%的表面区域。

11. 根据权利要求 10 所述的剂型,其中所述安慰剂层覆盖所述混合物的 10%至 65%的表面区域。

12. 根据权利要求 10 所述的剂型,其中所述安慰剂层覆盖所述混合物的 15%至 50%的表面区域。

13. 根据权利要求 10 所述的剂型,其中所述安慰剂层含有疏水骨架材料或亲水骨架材料。

14. 根据权利要求 10 所述的剂型,其中所述安慰剂层含有疏水骨架材料。

## 稳定的非典型抗精神病制剂

[0001] 相关申请的相互参考

[0002] 本申请保护 2008 年 7 月 24 日提交的美国临时专利申请序列号 61/083,270 的权益。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及一种稳定的药物组合物,其含有非典型抗精神病药物和至少一种选自琥珀酸(succinic acid)、富马酸(fumaric acid)或其混合物的有机酸。特别地,本发明涉及一种药物组合物,其含有二氮杂卓、氧氮杂卓或硫氮杂卓非典型抗精神病药物和至少一种选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。当在大约 25°C,将所述组合物置于充足的水中以生成以重量体积百分比计,1%的溶液或混悬液时,所述组合物应显示 pH 在 5 以下,优选在 4 以下。

### 背景技术

[0004] 非典型抗精神病药物是一类用于治疗精神疾病,例如精神分裂症(schizophrenia)、急性躁狂症(acute mania)和双相障碍(bipolar disorder)的药物。某些早期的或典型的抗精神病药显示出大量的不良副作用,例如急性动作障碍(acute dyskinesias)、急性肌张力障碍(acutedystonias)、不自主动作(motor restlessness)、假性帕金森症(pseudo-Parkinsonism)和迟发型运动障碍(tardivedyskinesias)。这些不利的副作用已经被称为锥体外系症状(extrapyramidal symptoms)。

[0005] 为了克服这些锥体外系症状,开发了一组通常被称为非典型抗精神病药物的化合物。这些非典型抗精神病药物通常是影响 5-羟色胺和多巴胺受体的杂环化合物。一些非典型抗精神病药物的例子包括氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、帕潘立酮(paliperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、伊潘立酮(iloperidone)、舍吲啶(sertindole)、佐替平(zotepine)、阿米舒必利(amisulpride) 毕菲鲁诺克斯(bifeprunox)、美哌隆(melperone) 和其药学上可接受的盐。

[0006] 已经有文献描述了含有非典型抗精神病药物的药物剂型。例如,Physicians' Desk Reference, © 2007(“PDR”) 的第 61 版描述了市售的 **RISPERDAL®** 产品,其为含有利培酮的口服溶液、片剂、口服崩解片剂和含微球体的注射液(见 PDR,1676-1688 页);**ABILIFY®** 产品,其为含阿立哌唑的口服溶液、片剂和口服崩解片剂(见 PDR,2450-2455 页)和 **GEODON®** 胶囊和注射剂。一些这类制剂应用了有机酸,例如柠檬酸、酒石酸和苯甲酸。

[0007] 美国专利号 5,563,134 公开了含有除酸剂例如抗坏血酸的氯氮平剂型。已报道抗坏血酸能降低粒细胞减少或粒细胞缺乏症(已知其发生在氯氮平给药中)。美国专利号 6,251,895 公开了含有苯甲酸的奥氮平剂型。奥氮平还以商品名 **ZYPREXA®** 市售,其为应用酒石酸的肌肉注射制剂。

[0008] 美国专利号 5,948,437 公开了大量喹硫平剂型,并指出有机酸或有机酸的碱金属盐可以在剂型中用作 pH 调节剂。虽然该专利公开了大量有机酸,但是其报道碱金属盐例如柠檬酸钠是优选。

[0009] 虽然本领域已经描述了许多含有非典型抗精神病药物的药物剂型,但是本发明的目的是提供一种药物组合物,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。人们相信这些非金属、双羧酸有机酸的使用提高非典型抗精神病药物的稳定性。

[0010] 本发明的另一个目的是提供一种药物剂型,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸,该药物剂型可以口服给药。

[0011] 本发明还有另一个目的是提供一种控释的药物剂型,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。

[0012] 本发明进一步的目的是提供一种控释的药物剂型,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸,该控释的药物剂型不含任何膨胀或水凝胶聚合物。

[0013] 综观随后的说明书,本发明的这些和其他目的将变得显而易见。

## 发明内容

### [0014] 发明简述

[0015] 本发明通过提供新型药物组合物,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸,来达到上述目的和其他目的。当在 25°C 制备以重量体积百分比计 1% 的水溶液或混悬液时,上述组合物应显示 pH 在 5 以下,优选在 4 以下。

[0016] 在本发明的一个具体实施方案中,琥珀酸、富马酸或其混合物应为所述组合物的至少大约 5 重量%,优选为所述组合物的至少大约 10 重量%,最优选为所述组合物的至少大约 20 重量%。

[0017] 所述组合物可以是中间组合物或最终制剂或剂型。所述组合物还应含有至少一种附加的药物赋形剂。

[0018] 本发明的一个具体实施方案为固体组合物。

[0019] 在本发明可选择的具体实施方案中,所述组合物为控释制剂,其含有非典型抗精神病药物、选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和速率控制赋形剂。所述速率控制赋形剂可以是薄膜形成聚合物(其在所述制剂周围形成包衣或屏障)或骨架(matrix)形成材料。所述控释制剂的进一步具体实施方案含有非典型抗精神病药物、选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和疏水骨架材料,即非膨胀和/或非凝胶化骨架材料。

### [0020] 本发明详述

[0021] 本发明涉及一种稳定的药物组合物,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。可用于本发明的非典型抗精神病药物的例子包括氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、齐拉西酮、帕潘立酮、阿立哌唑、阿塞那平、伊潘立酮、舍吲哚、佐替平、阿米舒必利、毕菲鲁诺克斯、美哌隆和前述药物的药学上可接受的盐、同分异构体和代谢物。在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版和美国药典 29 中可以发现更完整的非典型抗精神病药物的名单,这两篇文献以引用方式并入本文。

[0022] 用于本发明的非典型抗精神病药物的优选组包括二氮杂卓、氧氮杂卓和硫氮杂卓和其药学上可接受的盐。用于本发明的非典型抗精神病药物的更优选组是在美国专利号, 229, 382 ;5, 627, 178 ;6, 251, 895 和 4, 879, 288(以引用方式并入本文)中描述的奥氮平和喹硫平。最优选的非典型抗精神病药物为喹硫平的药学上可接受的盐,例如富马酸和盐酸盐。

[0023] 在依据本发明制备的剂型中应用的抗精神病药的量可以在 0.25mg 至 500mg 的范围内。在最终剂型中的量取决于选择的非典型抗精神病药物和含有药物的剂型。基于已报道的已知抗精神病药物的治疗量决定非典型抗精神病药物的合适量属于本领域普通技术。

[0024] 本发明还含有选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。琥珀酸还被称为琥珀酸(amber acid)、乙烯琥珀酸(ethylenesuccinic acid)和 1,4-丁二酸。通过马来酸或富马酸的氢化或通过琥珀酸的碱或酸水解可以制备琥珀酸。默克索引(Merck Index)报道 1 克琥珀酸可以溶解于 13ml 的冷水和 1ml 的沸水中。美国食品和药物管理局(FDA)已确认当以少量用作食品添加剂时,琥珀酸为 GRAS(通常被认为安全)化合物。例如 21C. F. R. § 184.1091 确认琥珀酸为增味剂和 pH 控制剂。

[0025] 富马酸还被称为(E)-丁烯二酸((E)-butenedioic acid)、反式-1,2-乙烯二羧酸(trans-1,2-ethylenedicarboxylic acid)、2-丁烯二酸(2-butenedioic acid)、别马来酸(allomaleic acid)、别失水苹果酸(boletic acid)、地衣酸(lichenic acid)和反式丁烯二酸(trans-butenedioic acid)。默克索引指出 0.63 克富马酸在 25°C 在 100 克水中可溶。富马酸已被用作增味剂和 pH 控制剂。

[0026] 当在 25°C 制备和测定以重量体积百分比计 1% 水溶液或混悬液时,依据本发明的组合物应显示 pH 在 5 以下,优选在 4 以下。在本发明的一个具体实施方案中,当在 25°C 制备和测定所述组合物以重量体积百分比计 1% 水溶液或混悬液时,所述组合物应显示 pH 在 2 至 5 之间,优选在 2.5 至 4.5 之间,最优选在 3 至 4 之间。

[0027] 本发明的具体实施方案可以含有为所述组合物大约 5 至大约 95 重量%,优选大约 10 至大约 90 重量%,最优选大约 15 至大约 85 重量%的琥珀酸、富马酸或琥珀酸和富马酸的混合物。

[0028] 在本发明的某些具体实施方案中,例如固体口服剂型,当在 25°C 制备和测定所述剂型成分以重量体积百分比计 1% 水溶液或混悬液时,所述固体口服剂型应显示 pH 在 2 至 5 之间,优选在 2.5 至 4.5 之间,最优选在 3 至 4 之间。这些固体口服剂型代表性的含有至少大约 5 重量%的选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸,优选至少大约 10 重量%,最优选至少大约 15 重量%。在某些依据本发明制备的控释剂型中,已发现琥珀酸、富马酸或琥珀酸和富马酸的混合物应为所述控释剂型总重量的至少 20 重量%,优选至少 25 重量%,最优选至少 27.5 重量%。

[0029] 在依据本发明制备的药物组合物中非典型抗精神病药物和有机酸的比例应当为大约 5 : 1 至 1 : 5,优选大约 3 : 1 至 1 : 3,该比例取决于选择的非典型抗精神病药物。

[0030] 本发明还应包括至少一种附加的药学上可接受的赋形剂。用于本发明的药学上可接受的赋形剂可选自填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、抗粘着剂、调味剂、着色剂、崩解剂或其混合物。在 Rowe 等人, Handbook of Pharmaceutically Acceptable Excipients(第 4 版 2003) 或美国药典 29 中可以发现可以用于本发明的可接受的药物赋形剂的更详细的描

述,这两篇文献以引用方式并入本文。

[0031] 可接受的填充剂的例子(有时被称为稀释剂)包括水;糖例如乳糖、右旋糖、蔗糖、麦芽糖,或微晶纤维素;粘土和其混合物。

[0032] 用于本发明的粘合剂包括具有粘合性的药学上可接受的物质。一些例子包括纤维素,例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠;聚乙烯吡咯烷酮;糖;淀粉和其混合物。

[0033] 可用于本发明的润滑剂、助流剂和/或抗粘着剂的例子包括滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇、二氧化硅和其混合物。

[0034] 可用于本发明的调味剂包括欧薄荷(peppermint)、绿薄荷、冬青油、肉桂、椰子、咖啡、巧克力、香草、薄荷脑、甘草(liquirice)、茴香、杏、焦糖、菠萝、草莓、覆盆子、葡萄、樱桃、混合的浆果、热带水果、薄荷(mint)和其混合物。

[0035] 可用于本发明的着色剂包括FD&C-型染料和色淀、水果和蔬菜提取物、二氧化钛和其混合物。

[0036] 可用于本发明的崩解剂的例子包括玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮(polyplasdone XL-10)、羧基乙酸淀粉钠(EXPLOTAB或PRIMOJEL)或上述的任意组合。

[0037] 本发明的药物组合物可以是药物领域已知的任何类型的组合物,例如溶液、混悬液、乳剂或固体。所述组合物可以在剂型生产中使用的中间体或者可以是设计用于亲本的(parental)、静脉内的、眼睛的、口服的、颊的、直肠的或阴道的递送的剂型。本发明优选的具体实施方案为固体口服剂型,例如口服崩解片剂、速释剂型、缓释或肠包衣剂型、控释剂型或上述的组合。

[0038] 通过本领域公知的技术可以制备依据本发明的速释剂型,该速释剂型可以是片剂或胶囊的形式。

[0039] 在形成依据本发明的速释片剂中,通过使用本领域已知的标准技术,例如共混、缓涌和/或制粒,将非典型抗精神病药物,选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和至少一种附加的赋形剂,例如粘合剂、填充剂和润滑剂混合在一起。通过使用本领域常规使用的技术可以将混合物压制成片剂。一旦将混合物压制和形成片剂核心(core),可以任选地用密封包衣或美观包衣进行包衣。代表性地,密封包衣或美观包衣为可溶于或快速崩解于水中的涂层或层,且不实质影响活性成分从片剂核心中的释放。最常规的密封包衣含有低分子量的羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇。美国专利号4,786,505;6,099,859和5,314,697描述了一些典型的密封包衣,这些文献以引用方式并入本文。

[0040] 还可以通过如下方法制备依据本发明的速释组合物:共混非典型抗精神病药物、选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和至少一种附加的赋形剂,例如填充剂,将共混的混合物填充进明胶胶囊。

[0041] 以下表格提供代表性组合物,其可以依据本发明制备:

[0042] 表1

[0043]

材料	优选	最优选
非典型抗精神病药物	0.5-75%	1-50%

有机酸	5-75%	20-60%
填充剂	5-70%	10-65%
助流剂	0-5%	0.1-3%

[0044]

润滑剂	0-5%	0.1-3%
-----	------	--------

[0045] 上述百分比是基于所述组合物的总重量。上述组合物可以进一步制成例如片剂或胶囊的剂型。

[0046] 还可以通过本领域公知的技术制备依据本发明的控释剂型。一些用于本发明的控释剂型包括,但不限于,骨架片剂、渗透片剂、小球 (pellet) 填充的胶囊或前述的组合。释放控制赋形剂 (例如亲水或疏水骨架聚合物) 和聚合包衣是本领域已知的,并描述在 Rowe 等人, Handbook of Pharmaceutically Acceptable Excipients (第 4 版 2003) 中,该文献以引用方式并入本文。依据本发明的控释剂型应在 4-24 小时,优选 8-24 小时释放治疗有效量的非典型抗精神病药物,因此所述剂型可以每天给药一次或两次。

[0047] 依据本发明的控释剂型的一个具体实施方案为骨架片剂。所述骨架片剂应含有治疗有效量的非典型抗精神病药物,稳定量的选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和骨架形成剂。所述骨架形成剂可以是例如蜡的疏水材料,例如水凝胶聚合物的亲水材料或二者的组合。如本文所用,水凝胶聚合物为当置于含水环境时胶化或膨胀的聚合物。通过药物从骨架扩散,骨架的侵蚀或扩散和侵蚀的组合,骨架形成剂将控制非典型抗精神病药物的释放。扩散和侵蚀的量取决于用于骨架形成而选择的材料。

[0048] 水凝胶形成聚合物的例子包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、瓜尔豆胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、丙烯酸聚合物和共聚物、海藻酸钠、聚氧化乙烯和其混合物。可以用于形成非胶化或非膨胀的控释骨架 (用于非典型抗精神病药物) 的疏水材料的例子包括蜂蜡、白蜡、乳化蜡、氢化植物油、氢化蓖麻油、微晶蜡、鲸蜡醇、硬脂醇、例如硬脂酸的游离蜡酸、蜡酸酯、单硬脂酸丙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡、棕榈蜡、小烛树蜡、褐煤蜡、地蜡 (ozokerite)、地蜡 (ceresin wax)、拉德森尼 (lardaceine)、中国蜡和其混合物。其他可能用于本发明的速率控制赋形剂包括具有 25 至 31 碳原子的饱和烃、具有 25 至 31 碳原子的饱和醇、具有 25 至 31 碳原子的饱和单羧酸、从所述醇和单羧酸中得到的酯 (在美国专利号 6,923,984 中描述,该文献以引用方式并入本文)。

[0049] 疏水和亲水材料的组合还可以用于制备本发明控释的骨架。

[0050] 依据本发明的控释骨架可以进一步含有改善工艺或调节释放性质的常规赋形剂。这些常规赋形剂的例子包括前面所述的填充剂、助流剂和润滑剂。

[0051] 依据本发明且不含胶化或膨胀聚合物的控释骨架剂型的一个具体实施方案应含有下列组成:

[0052]

成分	优选 %w/w	最优选 %w/w
非典型抗精神病药	25-75	35-65
有机酸	15-60	20-50
疏水速率控制赋形剂	1-25	3-15
填充剂	0.5-25	1-15
润滑剂/助流剂	0-15	0.1-10

[0053] 上面所述的疏水骨架片剂还可以含有用于所述疏水骨架片剂一个或多个表面的安慰层 (placebo layer) 或层。当疏水骨架片剂暴露于使用的环境时, 安慰层用于降低所述片剂的表面积。表面积的降低有助于控制非典型抗精神病药物从疏水骨架的释放。安慰层可以含有任何前面所述的疏水或亲水骨架材料, 虽然疏水材料是优选。安慰层应覆盖所述疏水骨架片剂的表面积的大约 5% 至大约 75%, 优选大约 10% 至大约 65%, 最优选大约 15% 至大约 50%。

[0054] 一旦已经形成骨架片剂, 相对于速释组合物可以任选地对其密封包衣或用如上所述的美观包衣进行包衣。

[0055] 含有非典型抗精神病药物的速释包衣可以直接在控释骨架核心上包衣或应用于密封包衣的控释骨架核心上。速释包衣含有非典型抗精神病药物和薄膜形成材料或粘合剂和, 任选地, 其他常规添加剂, 例如润滑剂、填充剂和抗粘着剂。

[0056] 通过任何常规技术, 例如锅包衣和喷雾包衣, 可以进行速释包衣。在优选的具体实施方案中, 通过在含有骨架核心的锅上喷雾含水溶液或混悬液进行速释包衣。速释包衣中应用的薄膜形成材料或粘合剂优选为水溶性或快速分散材料, 例如低分子量的羟丙基甲基纤维素或聚维酮。

[0057] 依据本发明的控释剂型的另一个具体实施方案为渗透片剂。所述渗透片剂可以含有: 包含治疗有效量的非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸的核心; 包裹所述核心的半渗透膜; 和用于释放药物的半渗透膜中的通路。

[0058] 可以用或不用胶化或膨胀聚合物制备所述渗透片剂的核心。所述渗透片剂的核心可以是下列成分的均匀共混: 非典型抗精神病药物, 选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和如美国专利号 5, 654, 005 所述的药物赋形剂或含有如美国专利号 4, 612, 008 或 4, 873, 337 所述的药物组合物或推动组合物 (push composition) 的多层结构。上面所述的专利以引用方式并入本文。

[0059] 在半渗透膜应用之前可以任选将渗透核心进行密封包衣。该半透膜应对外部液体如水或水样生物液体通道是有渗透性的, 但对于渗透核心中活性成分通道是无渗透性的。用于形成半透膜的材料是乙基纤维素、纤维素酯、纤维素二酯、纤维素三酯、纤维素醚、纤维素酯醚、酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、乙酸钠纤维素、双乙酸钠纤维素、三乙酸钠纤维素、乙酸丙酸纤维素和乙酸丁酸纤维素。在美国专利号 3, 845, 770 ; 3, 916, 899 ; 4, 008, 719 ; 4, 036, 228 和 4, 612, 008 中描述了其它合适的聚合物 (这些文献以引用方式并入本文)。最优选的半透膜材料是含有 39.3 到 40.3% 乙酰含量的乙酸钠纤维素, 并且购自 Eastman FineChemicals。

[0060] 在可选择的具体实施方案中,半透膜可以包括上述的一种聚合物和助流剂。助流剂可以通过其溶解增加吸收入核心的液体体积以使组合物通过膜中形成的通路和 / 或孔基本上分散所有活性成分。助流剂可以是水溶材料或肠溶材料。用作助流剂的优选材料的例子是氯化钠、氯化钾、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇 (PEG)、丙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸共聚物、泊洛沙姆 (例如可购自 BASF 的 LUTROL F68、LUTROL F127、LUTROL F108) 和其混合物。优选的助流剂是 PEG400。

[0061] 助流剂为膜包衣总重量的大约 0% 至大约 40%, 最优选为膜包衣总重量的大约 2% 至大约 20%。助流剂从半透膜溶解或过滤从而在半透膜上形成通道, 其使得液体进入渗透核心并溶解非典型抗精神病药物。

[0062] 半透膜也可以通过使用公知的赋形剂如增塑剂形成。一些公知的增塑剂包括己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯 (enzoate)、柠檬酸盐、硬脂酸酯、异布酯 (isoebucate)、癸二酸酯、三乙基柠檬酸酯、三正丁基柠檬酸酯、乙酰三正丁基柠檬酸酯、柠檬酸酯和在 John Wiley&Sons 出版的 Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 10 (1969) 中所述那些。优选的增塑剂是甘油三乙酸乙酯, 乙酰化单酸甘油酯、葡萄籽油、橄榄油、芝麻油、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、甘油山梨醇、草酸二乙酯、马来酸二乙酯、富马酸二乙酯、琥珀酸二丁酯, 丙二酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、壬二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、甘油三丁酸酯和其组合。根据特定的增塑剂, 可以使用根据膜包衣总重量大约 0% 至大约 25%, 优选大约 2% 至大约 15% 的增塑剂。

[0063] 一般来说, 包裹核的膜包衣将包含核心和包衣总重量的大约 1% 至大约 5%, 优选大约 2% 至大约 3%。

[0064] 在优选的具体实施方案中, 包裹核心的膜包衣进一步包含允许药物从核心控制释放的通路。如本文所用, 术语“通路”包括孔隙、孔口、孔隙、孔穴、稀薄区或易蚀成份例如凝胶栓, 其侵蚀形成从剂型中释放活性成分的渗透通路。依据本发明主题所用的通路是众所周知的, 并在美国专利号 3, 845, 770 ; 3, 916, 899 ; 4, 034, 758 ; 4, 077, 407 ; 4, 783, 337 和 5, 071, 607 被描述, 这些文献以引用方式并入本文。

[0065] 可以将速释包衣应用到半透膜中。速释包衣如上所述, 并且可以被, 但不限于, 选自药物分层、层压或干压制的工艺应用。在优选的具体实施方案中, 在应用速释层前, 将密封包衣应用至半渗透膜。

[0066] 依据本发明的控释剂型的另一个具体实施方案包括含有活性成分的小珠、小球或小片 (mini-tablet)。可以将所述小珠、小球或小片填充进硬或软明胶胶囊或压制成片剂。

[0067] 通过本领域公知的方法制备所述小珠、小球或小片, 代表性地其大小范围为直径大约 0.1mm 至大约 3mm。理想地, 所述小珠或小球为直径大约 0.2 至大约 1mm, 所述小片为直径大约 0.5 至大约 2.5mm。

[0068] 通过将依据本发明的组合物在惰性基质 (例如以商品名 CELPHERE® 市售的彩色糖豆籽 (non-pariel seed) 或微晶纤维素籽) 上成层制备活性或速释小珠或小球。也可以通过制备依据本发明的组合物, 并使用挤出滚圆技术处理所述组合物制备活性小珠或小球。所述组合物应含有非典型抗精神病药物、选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸和至少一种附加的常规药物赋形剂 (例如粘合剂和 / 或填充剂) 的混合物。也可以将

活性成分和常规药物赋形剂的混合物压制成小片。也可以通过美国专利号 5,529,791 和 4,984,240(以引用方式并入本文)中所述的方法制备活性或速释小珠或小球。

[0069] 一旦制成活性或速释小珠、小球或小片,可以用释放控制聚合物包衣对其进行包衣。所述控释包衣应含有水不溶的、水可渗透聚合物和,任选地,水或酸溶通道剂(channeling agent)。所述控释包衣也可以含有润滑剂或隔离剂和,任选地,表面活性剂。

[0070] 合适的水不溶的、水可渗透聚合物为乙基纤维素、乙酸钠纤维素和聚丙烯酸酯或其混合物。美国专利号 5,002,776 描述了其他水不溶聚合物,该文献以引用方式并入本文。

[0071] 本发明控释小珠、小球或小片剂型的一个具体实施方案应用水不溶的、水可渗透聚合物包衣,例如聚甲基丙烯酸酯共聚物,优选聚(丙烯酸乙酸酯甲基丙烯酸甲酯)共聚物,其以商品名 EUDRAGIT NE 30D 购自 Rohm Pharma。

[0072] 用于小珠、小球或小片包衣的通道剂可以为本领域公知的任何类型的水或酸溶的药学上可接受的物质,例如聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、蔗糖或前述的任意组合。优选的通道剂为水或酸溶的聚合物,例如低粘度的羟丙基甲基纤维素。

[0073] 可以任选地用于小珠、小球或小片的控释包衣的合适的表面活性剂为十二醇硫酸钠、牛磺胆酸钠或聚山梨醇酯。

[0074] 通过本领域公知的任何技术,例如旋转制粒机、锅包衣机或流化床包衣机,可以将控释包衣应用至活性小珠、小球或小片。

[0075] 一旦小珠、小球或小片被包衣,可以用合适的润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁、二氧化硅、高岭土或前述的混合物对其撒粉。所述润滑剂将在制备过程防止小珠、小球或小片相互粘附。

[0076] 在本发明的一个具体实施方案中,制备活性或速释小珠、小球或小片,其含有非典型抗精神病药物和选自琥珀酸、富马酸或其混合物的有机酸。随后,部分的活性或速释小珠、小球或小片用控释包衣进行包衣。将各种活性和控释包衣的小珠、小球或小片混合物进行共混,并且充填入硬明胶胶囊。例如,将 20%活性小珠和 80%控释小珠的混合物填充入硬明胶胶囊以制备依据本发明的每天一次的胶囊剂型。

[0077] 也可以通过首先制备如上所述的速释片剂核心、控释骨架核心或活性小珠、小球或小片制备依据本发明的缓释剂型。然后用肠溶或 pH 敏感包衣通过本领域公知技术将所述核心进行包衣。

[0078] 用于制备缓释包衣的肠溶或 pH 依赖包衣材料包括玉米蛋白、虫胶、甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸钠纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸钠羟丙基甲基纤维素、偏苯三酸乙酸钠纤维素、聚乙酸钠邻苯二甲酸酯或其混合物。

[0079] 应当使用缓释包衣,以便核心中的非典型抗精神病药物仅能在组合物已通过胃后才释放。为了确保核心中的非典型抗精神病药物直到组合物已离开胃才释放,应当设计缓释包衣溶解在 pH 4.5 以上,优选 5.5 以上,最优选 pH 6 以上。

[0080] 所述缓释包衣也可以含有如上所述增塑剂和其他常规加工助剂。

[0081] 依据本发明的缓释剂型也可以含有速释成分。例如,在缓释片剂的情况下,可以用如前所述的速释层将肠溶或 pH 依赖包衣片剂进行包衣。在肠溶包衣小球情况下,可以将肠溶包衣小球和速释小球混合物一起共混,并且填充入硬明胶胶囊或压制成片剂。肠溶

或 pH 包衣的组合物和速释成分的组合将允许非典型抗精神病药物从单一剂型的脉冲递送 (pulsatile delivery)。

[0082] 当将依据本发明制备的药物组合物和剂型置于敞开容器中并且暴露于 60% 相对湿度和 60°C 两周时, 所述药物组合物和剂型应当含有基于所述组合物或剂型总重量的 0.5 重量% 以下的总活性成分杂质, 优选 0.3 重量% 以下, 最优选 0.25 重量% 以下的总活性成分杂质。

### 具体实施方案

[0083] 以下仅提供示例, 并没有试图限制本发明。

#### [0084] 实施例 1

[0085] 通过混合等量的富马酸喹硫平和琥珀酸, 即 1 : 1 比例, 制备依据本发明的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 : 60°C 和 60% 湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0086] RRT\*0.47 的不明杂质%

[0087]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0332	0.0336	0.0334
1 周	0.0301	0.0312	0.0307
2 周	0.0350	0.0382	0.0366

[0088] \*RRT = 相对保留时间 (relative retention time)

[0089] RRT\*0.59 的不明杂质%

[0090]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	0.0183	0.0179	0.0181
2 周	0.0300	0.0312	0.0306

[0091] \*RRT = 相对保留时间

[0092] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0093]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0682	0.0695	0.0689
1 周	0.0721	0.0716	0.0719

2 周	0.0807	0.0798	0.0803
-----	--------	--------	--------

[0094] \*RRT = 相对保留时间

[0095] 总不明杂质%

[0096]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.102	0.104	0.103

[0097]

1 周	0.120	0.120	0.120
2 周	0.146	0.149	0.148

[0098] 实施例 2

[0099] 通过混合等量的富马酸喹硫平和富马酸,即 1 : 1 比例,制备依据本发明的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 :60℃和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0100] RRT\*0.33 的不明杂质%

[0101]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0158	0.0167	0.0163
1 周	0.0119	0.0127	0.0123
2 周	0.0137	0.0157	0.0147

[0102] \*RRT = 相对保留时间

[0103] RRT\*0.47 的不明杂质%

[0104]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0322	0.0328	0.0325
1 周	0.0309	0.0309	0.0309
2 周	0.0330	0.0337	0.0334

[0105] \*RRT = 相对保留时间

[0106] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0107]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
-----	------	------	-----

最初	0.0708	0.0698	0.0703
1 周	0.0698	0.0697	0.0698
2 周	0.0726	0.0721	0.0724

[0108] \*RRT = 相对保留时间

[0109] 总不明杂质%

[0110]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.119	0.119	0.119

[0111]

1 周	0.113	0.114	0.114
2 周	0.119	0.121	0.120

[0112] 对比实施例 1

[0113] 通过混合等量的富马酸喹硫平和柠檬酸一水合物, 即 1 : 1 比例, 制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 : 60°C 和 60% 湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0114] RRT\*0.33 的不明杂质%

[0115]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0100	0.0097	0.0099
1 周	17.3115	20.668	18.9898
2 周	17.4295	19.3841	18.4068

[0116] \*RRT = 相对保留时间

[0117] RRT\*0.36 的不明杂质%

[0118]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	8.2142	10.794	9.5041
2 周	14.1043	18.4762	16.2903

[0119] \*RRT = 相对保留时间

[0120] RRT\*0.47 的不明杂质%

[0121]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0323	0.0324	0.0324
1 周	0.0136	0.0136	0.0136
2 周	0.0161	0.0502	0.0332

[0122] \*RRT = 相对保留时间

[0123] RRT\*0.53 的不明杂质%

[0124]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	—	—	—
1 周	0.0340	0.0757	0.0549
2 周	0.0837	0.2570	0.1704

[0125]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	—	—	—
1 周	0.0340	0.0757	0.0549
2 周	0.0837	0.2570	0.1704

[0126] \*RRT = 相对保留时间

[0127] RRT\*0.59 的不明杂质%

[0128]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	—	—	—
1 周	0.2615	0.3827	0.3221
2 周	0.3943	0.7645	0.5794

[0129] \*RRT = 相对保留时间

[0130] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0131]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0702	0.0692	0.0697
1 周	0.0566	0.0538	0.0552
2 周	0.0533	0.0583	0.0559

[0132] \*RRT = 相对保留时间

[0133] 总不明杂质%

[0134]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.112	0.112	0.112
1 周	25.891	31.987	28.939
2 周	32.081	38.990	35.5355

[0135] 对比实施例 2

[0136] 通过混合等量的富马酸喹硫平和柠檬酸二氢单钠,即 1 : 1 比例,制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 :60°C和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0137] RRT\*0.47 的不明杂质%

[0138]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0357	0.0327	0.0342
1 周	0.0295	0.0318	0.0307
2 周	0.0351	0.0361	0.0356

[0139] \*RRT = 相对保留时间

[0140] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0141]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0700	0.0688	0.0694
1 周	0.0699	0.0687	0.0693
2 周	0.0725	0.0739	0.0732

[0142] \*RRT = 相对保留时间

[0143] 总不明杂质%

[0144]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.106	0.101	0.104
1 周	0.100	0.100	0.100
2 周	0.108	0.110	0.109

[0145] 对比实施例 3

[0146] 通过混合等量富马酸喹硫平和酒石酸,即 1 : 1 比例,制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 :60℃和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0147] RRT\*0.33 的不明杂质%

[0148]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0137	0.0146	0.0142
1 周	0.0363	0.0374	0.0369
2 周	0.1813	0.1947	0.1880

[0149] \*RRT = 相对保留时间

[0150] RRT\*0.50 的不明杂质%

[0151]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0345	0.0341	0.0343
1 周	0.9724	1.0025	0.9875
2 周	2.9422	3.1656	3.0539

[0152] \*RRT = 相对保留时间

[0153] RRT\*0.59 的不明杂质%

[0154]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	—	—	—
1 周	0.0422	0.0424	0.0423
2 周	0.1856	0.1953	0.1905

[0155] \*RRT = 相对保留时间

[0156] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0157]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0700	0.0705	0.0703
1 周	0.0688	0.0696	0.0692

2 周	0.0701	0.0705	0.0703
-----	--------	--------	--------

[0158] \*RRT = 相对保留时间

[0159] 总不明杂质%

[0160]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.118	0.119	0.1185
1 周	1.120	1.151	1.136
2 周	3.379	3.625	3.502

[0161] 对比实施例 4

[0162] 通过混合等量富马酸喹硫平和马来酸, 即 1 : 1 比例, 制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 :60°C 和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0163] RRT\*0.33 的不明杂质%

[0164]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0137	0.0136	0.0137
1 周	0.1411	0.1536	0.1474
2 周	0.3128	0.3628	0.3378

[0165] \*RRT = 相对保留时间

[0166] RRT\*0.36 的不明杂质%

[0167]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	0.5761	0.6746	0.6254
2 周	1.2091	1.4720	1.3406

[0168] \*RRT = 相对保留时间

[0169] RRT\*0.41 的不明杂质%

[0170]

时间点	样品 1	样品 2	平均值

最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	低于检出限	低于检出限	低于检出限
2 周	0.0633	0.0508	0.0571

[0171] \*RRT = 相对保留时间

[0172] RRT\*0.48 ~ 0.51 的不明杂质%

[0173]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0347	0.0332	0.0340
1 周	0.3403	0.3977	0.3690
2 周	0.8782	1.0318	0.9550

[0174] \*RRT = 相对保留时间

[0175] RRT\*0.55 ~ 0.59 的不明杂质%

[0176]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	68.9090	73.5815	71.2453

[0177]

2 周	76.6554	79.3466	78.001
-----	---------	---------	--------

[0178] \*RRT = 相对保留时间

[0179] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0180]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0694	0.0700	0.0697
1 周	0.0420	0.0363	0.0392
2 周	0.0394	0.0343	0.0369

[0181] \*RRT = 相对保留时间

[0182] 总不明杂质%

[0183]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
-----	------	------	-----

最初	0.118	0.117	0.118
1 周	70.008	74.844	72.426
2 周	79.158	82.298	80.728

[0184] 对比实施例 5

[0185] 通过混合等量富马酸喹硫平和苹果酸,即 1 : 1 比例,制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件:60°C和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下:

[0186] RRT\*0.27 ~ 0.33 的不明杂质%

[0187]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0142	0.0147	0.0145
1 周	0.762	0.832	0.797
2 周	1.7530	1.5296	1.6413

[0188] \*RRT = 相对保留时间

[0189] RRT\*0.36 的不明杂质%

[0190]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	低于检出限	低于检出限	低于检出限
1 周	4.971	5.591	5.281

[0191]

2 周	9.6604	8.6327	9.1466
-----	--------	--------	--------

[0192] \*RRT = 相对保留时间

[0193] RRT\*0.48 ~ 0.50 的不明杂质%

[0194]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0335	0.0336	0.0336
1 周	29.6478	34.3748	32.0113
2 周	41.9445	38.6429	40.2937

[0195] \*RRT = 相对保留时间

[0196] RRT\*0.59 的不明杂质%

[0197]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初			
1 周	1. 2120	1. 4466	1. 3293
2 周	2. 4228	2. 3229	2. 3729

[0198] \*RRT = 相对保留时间

[0199] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0200]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0. 0686	0. 0696	0. 0691
1 周	0. 0590	0. 0556	0. 0573
2 周	0. 0921	0. 0930	0. 0926

[0201] \*RRT = 相对保留时间

[0202] 总不明杂质%

[0203]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0. 117	0. 117	0. 117
1 周	36. 652	42. 299	39. 476
2 周	55. 873	51. 221	53. 547

[0204] 对比实施例 6

[0205] 通过混合等量富马酸喹硫平和酒石酸氢钠一水合物, 即 1 : 1 比例, 制备与本发明不同的组合物。将所述组合物置于敞开容器和加速稳定条件 :60℃和 60%湿度两周。通过 HPLC 测定所述组合物的杂质特性如下 :

[0206] RRT\*0.47 的不明杂质%

[0207]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0. 0357	0. 0377	0. 0367
1 周	0. 0363	0. 0374	0. 0369
2 周	0. 0352	0. 0375	0. 0364

[0208] \*RRT = 相对保留时间

[0209] RRT\*0.89 的不明杂质%

[0210]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.0705	0.0696	0.0701
1 周	0.0700	0.0713	0.0707
2 周	0.0719	0.0729	0.0724

[0211] \*RRT = 相对保留时间

[0212] 总不明杂质%

[0213]

时间点	样品 1	样品 2	平均值
最初	0.106	0.107	0.107
1 周	0.106	0.109	0.108
2 周	0.107	0.110	0.109

[0214] 实施例 3

[0215] 如下制备依据本发明的药物组合物和控释剂型：

[0216] 将大约 75 克 Lactitol NF (乳糖醇) 溶解于大约 145 克纯化水中以制备 Lactitol 溶液。

[0217] 将已通过 120 目筛过滤的大约 1151.3 克半富马酸喹硫平和已通过 80 目筛过滤的大约 810.0 克琥珀酸混合大约 5 分钟。然后用 200ml Lactitol 溶液喷雾混合物以生成颗粒。干燥颗粒并分大小, 20 目以下的颗粒被丢弃。

[0218] 然后将大约 203.63 克干燥的和分过大小的颗粒与大约 20.7 克 LUBRITAB (氢化植物油), 2.3 克滑石和 1.15 克胶体二氧化硅在 V 型搅拌机中共混大约 15 分钟。将大约 2.3 克硬脂酸镁加至混合物中, 进一步共混大约 5 分钟。

[0219] 然后使用带有 8\*16mm 胶囊型冲模的旋转压片机, 将混合物压制成药片的喹硫平片剂。

[0220] 随后, 使用旋转压片机将安慰速率控制层压制在所述控释喹硫平片剂的一面上。通过在 V 型搅拌机中混合大约 39.5 克 lactose NF, 10 克 LUBRITAB 和 0.5 克滑石得到的颗粒制备安慰速率控制层。

[0221] 依据上面操作, 将依据本发明且不含任何胶化或膨胀材料的 200mg 控释喹硫平片剂与下列组分置于含水环境：

[0222]

成分	% w/w	Mg/片

半富马酸喹硫平	41.09	230.26
琥珀酸	28.93	162.11
乳糖醇	2.68	15.01
LUBRITAB	7.39	41.43
胶体二氧化硅	0.41	2.31
硬脂酸镁	0.82	4.61
滑石	0.82	4.61
活性片剂小计	82.15	460.33
乳糖	14.10	79.0
LUBRITAB	3.57	20.0
滑石	0.18	1.0
安慰层小计	17.85	100.0
总计	100.0	560.33

[0223] 根据美国药典 29 所述的操作,使用 I 型(篮式)装置,在 37°C,100rpms 和 900ml 0.1N HCl,测试在实施例 3 制备的三(3)份 200mg 控释剂型。通过测试测定的释放特性为:

时间	释放%
2 小时	44.7
4 小时	61.1
6 小时	73.0
8 小时	82.1
12 小时	94.2
18 小时	98.7
24 小时	100.4

[0224]

[0225] 通过在 25°C 制备以重量体积百分比计 1% 水混悬液和以重量体积百分比计 5% 片剂成分的水混悬液,测定在实施例 3 制备的片剂的 pH。所述片剂成分为粉末形式,即不是片剂,且悬浮在纯化水中。使用市售的 pH 探针测定 pH,并测定 1% 混悬液的 pH 为 3.68,5% 混悬液的 pH 为 3.46。

[0226] 实施例 4

[0227] 根据实施例 3 所述的操作用下列组分制备依据本发明的药物组合物和控释剂型:

[0228]

成分	% w/w	Mg/片
半富马酸喹硫平	41.3	230.26
琥珀酸	29.0	162
乳糖醇	2.7	15
LUBRITAB	7.4	41.4
硬脂酸镁	0.8	4.6
滑石	0.8	4.6
活性片剂小计	82.1	457.86
乳糖	14.2	79.0
LUBRITAB	3.6	20.0
滑石	0.2	1.0
安慰层小计	17.9	100.0
总计	100.0	557.9

[0229] 根据美国药典 29 所述的操作,使用 I 型(篮式)装置,在 37°C,100rpms 和 900ml 0.1N HCl,测试在实施例 4 制备的三(3)份 200mg 控释剂型。通过测试测定的释放特性为:

时间	释放%
2 小时	43.6
4 小时	59.3
6 小时	71.1
8 小时	80.5
12 小时	92.0
18 小时	96.6
24 小时	98.4

[0230]

[0231] 实施例 5-7

[0232] 用下列组分,根据实施例 3 所述的操作制备依据本发明的药物组合物和控释剂型:

[0233]

成分	Mg/片(实施例 5)	Mg/片(实施例 6)	Mg/片(实施例 7)
半富马酸喹硫平	57.56	345.38	460.51
琥珀酸	38.38	243.17	307.06
乳糖醇	3.75	22.52	30.01
LUBRITAB	24.11	60.00	55.41
胶体二氧化硅	0.64	3.50	4.37
硬脂酸镁	1.27	6.90	8.75
滑石	1.27	6.90	8.75
活性片剂小计	126.98	688.36	874.86
乳糖	28.44	79.00	94.80
LUBRITAB	7.20	20.0	24.0
滑石	0.36	1.0	1.20
安慰层小计	36.00	100.0	120.0
总计	162.98	788.36	994.86

[0234] 根据实施例 3 所述的操作测定在实施例 6 和 7 制备的片剂的 pH。实施例 6 的 1% 混悬液的 pH 为 3.65, 实施例 6 的 5% 混悬液的 pH 为 3.46。实施例 7 的 1% 混悬液的 pH 为 3.67, 实施例 7 的 5% 混悬液的 pH 为 3.5。

[0235] 实施例 8-9

[0236] 用下列组分, 根据实施例 3 所述的操作制备依据本发明的药物组合物和速释剂型:

[0237]

成分	Mg/片(实施例 8)	Mg/片(实施例 9)
半富马酸喹硫平	230.26	230.26
琥珀酸	162	162
乳糖醇	15	15
胶体二氧化硅	2.3	-
硬脂酸镁	4.6	4.6
滑石	4.6	4.6

活性片剂小计	418.76	416.46
乳糖	79.2	79.2
滑石	0.8	0.8
安慰层小计	80	80
总计	498.8	496.5

[0238] 根据美国药典 29 所述的操作,使用 I 型(篮式)装置,在 37°C,100rpm 和 900ml 0.1N HCl,测试在实施例 8 和 9 制备的三(3)份 200mg 控释剂型。通过测试测定的释放特性为:

	实施例 8	实施例 9
时间	释放%	释放%
[0239] 0.75 小时	99.0	95.6
1 小时	99.1	95.5

[0240] 实施例 10(预言的)

[0241] 用下列组分,根据实施例 3 所述的操作制备依据本发明的药物组合物和速释剂型:

[0242]

成分	Mg/片(实施例 8)	Mg/片(实施例 9)
半富马酸喹硫平	230.26	230.26
富马酸	162	162
乳糖醇	15	15
胶体二氧化硅	2.3	-
硬脂酸镁	4.6	4.6
滑石	4.6	4.6
活性片剂小计	418.76	416.46
乳糖	79.2	79.2
滑石	0.8	0.8
安慰层小计	80	80

总计	498.8	496.5
----	-------	-------

[0243] 实施例 11-13(预言的)

[0244] 用下列组分,根据实施例 3 所述的操作制备依据本发明的药物组合物和控释剂型:

[0245]

成分	Mg/片(实施例 11)	Mg/片(实施例 12)	Mg/片(实施例 13)
半富马酸喹硫平	230.26	345.38	460.51
富马酸	162.11	243.17	307.06
乳糖醇	15.01	22.52	30.01
LUBRITAB	41.43	60.00	55.41
胶体二氧化硅	2.31	3.50	4.37
硬脂酸镁	4.61	6.90	8.75
滑石	4.61	6.90	8.75
活性片剂小计	460.33	688.36	874.86
乳糖	79.0	79.00	94.80
LUBRITAB	20.0	20.0	24.0

[0246]

滑石	1.0	1.0	1.20
安慰层小计	100.00	100.0	120.0
总计	560.33	788.36	994.86

[0247] 尽管为了揭示本发明提出了一些优选或可选的本发明的具体实施方案,但本领域技术人员可对公开的具体实施方案进行修改。因此,附加的权利要求书涵盖所有本发明的具体实施方案以及对具体实施方案在不偏离本发明的实质与范围情况下的修改。