



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102316864 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201080005171. 3

A61K 31/717(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 01. 21

A61P 1/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/28(2006. 01)

140/MUM/2009 2009. 01. 22 IN

A61K 31/723(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011. 07. 21

CN 1419909 A, 2003. 05. 28, 摘要.

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 康鹏程

PCT/IN2010/000035 2010. 01. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/089772 EN 2010. 08. 12

(73) 专利权人 雅培医疗保健私人有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 桑贾伊·波德哈尼

史瑞潘德·加萨尔

玛尼施·尼鲁阿卡

(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理事务

所(普通合伙) 11363

代理人 刘继富 王磊

(51) Int. Cl.

A61K 31/196(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

时间治疗药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及时间治疗药物组合物及其制备方法。所述组合物包括至少一种活性成分、非 pH 依赖性试剂和亲水性试剂。所述组合物中的活性成分用所述非 pH 依赖性试剂包衣。所述组合物提供双重受控释放系统,这种系统有助于 4-6 小时的初始滞后时间和最多 24 小时活性成分的受控释放。

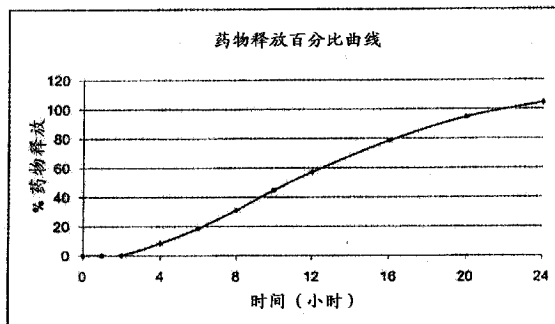


图 1: 实施例 1 的体外释放曲线

1. 一种时间治疗药物组合物,所述组合物包括至少一种活性成分;  
用于包衣所述活性成分的非 pH 依赖性试剂;和  
用于在被包衣的活性成分周围形成基体的亲水性试剂;  
其中所述组合物提供 4 至 6 小时的初始滞后时间然后在 24 小时的时间里提供所述活性成分的受控释放,  
其中所述活性成分属于 NSAID 的种类,  
其中所述非 pH 依赖性试剂选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、甲基纤维素、瓜尔胶、黄原胶、阿拉伯树胶、羟乙基纤维素和丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液或它们的组合,  
其中所述亲水性试剂选自聚氧乙烯、纤维素醚、瓜尔胶、槐树豆胶、车前草、阿拉伯树胶、印度胶、卡拉牙胶、西黄蓍胶、角叉藻聚糖、琼脂、藻酸盐、黄素、硬葡聚糖、葡聚糖、果胶、淀粉、壳多糖和壳聚糖、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羧甲基纤维素 (CMC)、羧甲基羟乙基纤维素 (CMHEC)、羟丙基羟乙基纤维素 (HPHEC)、甲基纤维素 (MC)、甲基羟丙基纤维素 (MHPC)、甲基羟乙基纤维素 (MHEC)、羧甲基甲基纤维素 (CMMC)、疏水修饰的羧甲基纤维素 (HMCMC)、乙基纤维素、聚醋酸乙烯酯分散液或它们的组合,  
其中所述组合物还包括肠溶性包衣。
2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中 NSAID 选自甲氧萘丙酸、氯诺昔康、双氯芬酸、布洛芬以及它们的盐。
3. 如权利要求 2 所述的组合物,其中优选的 NSAID 为甲氧萘丙酸钠。
4. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述肠溶性包衣为 pH 依赖性聚合物。
5. 如权利要求 4 所述的组合物,其中所述 pH 依赖性聚合物选自虫胶、甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、偏苯三甲酸乙酸纤维素和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯或它们的组合。
6. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物为片剂、颗粒剂或胶囊剂的形式。
7. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物还包括药学已知的赋形剂。
8. 如权利要求 1 所述的组合物,其中活性成分的浓度为 1mg 至 1000mg。
9. 一种由权利要求 1-8 中任一项所述的时间治疗药物组合物制备片剂剂型的方法,所述方法包括以下步骤:  
用非 pH 依赖性试剂包衣所述活性成分;  
将被包衣的活性成分与亲水性试剂混合;以及  
将被包衣的活性成分与亲水性试剂的混合物压制成片剂。
10. 如权利要求 9 所述的方法,还包括所压制片剂的肠溶性包衣。
11. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物用于治疗显示时间药理依赖性的疾病。
12. 如权利要求 11 所述的组合物,其中所述疾病为关节炎、胃食管反流疾病、支气管哮喘、心肌梗塞、心绞痛、高血压。

## 时间治疗药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及时间治疗药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 由于药物使用的口服途径的明显优点原因,口服受控释放已经是最普及的药物递送系统。其在将血浆浓度保持在治疗窗中的长时间内确保使药物释放持续起效。

[0003] 某些病症要求在滞后时间之后释放药物。在最初 2 至 6 小时不应当释放药物。在这一滞后时间之后,药物应当以脉冲方式或延长释放的方式释放,从而获得期望的治疗作用。

[0004] 需要这种释放方式的病症包括:

[0005] a) 遵循生理节律并引起激素如肾素、醛固酮和皮质醇等的升高和降低的生理功能。

[0006] b) 显示时间药理依赖性的疾病,如类风湿性关节炎、胃食管反流疾病、支气管哮喘、心肌梗塞、心绞痛、高血压等。

[0007] 以与给定疾病治疗的生物学要求理想匹配的节律释放生物活性试剂的这些类型的药物递送系统称为时间治疗药物递送系统,它们包括时间控制的和位置特定的药物递送系统。

[0008] 研究者现在已经发现定时服用药物能够影响人体对药物响应的方式。考虑自然生理节律变化来治疗人体的学科是时间治疗学。时间治疗学依靠在对于具体疾病或病症而言最合适的期间向正确的作用位置递送正确量的药物的实践。

[0009] 适应症如类风湿性关节炎、胃酸分泌、哮喘和心血管疾病的时间治疗的主要目的是在最需要的时间期间以期望的浓度释放药物以及当需要较少时以较少的浓度释放药物。我们的生理节律建立在睡眠-活动周期的基础上,并且受我们的基因组成的影响,并由此在白天和夜间(24 小时期间)影响我们身体的功能。

[0010] 关节炎是一组涉及身体关节损伤的病症。关节炎是 55 岁以上的人群中残疾的主导原因。存在不同形式的关节炎;每种都具有不同的病因。关节炎最常见的形式是骨关节炎(变性关节病),是关节外伤、关节感染或老化的结果。新证据表明异常结构可能导致骨关节炎的早期发展。其他关节炎形式为类风湿性关节炎和牛皮癣性关节炎。脓毒性关节炎由关节感染引起。痛风性关节炎由关节中引起炎症的尿酸晶体沉积引起。

[0011] 类风湿性关节炎(RA)是慢性、系统性自身免疫疾病,这种疾病最常见地在关节(关节炎)和腱鞘中引起炎症和组织损伤,以及贫血。类风湿性关节炎还可能产生肺部、心包、胸膜和眼部巩膜中的弥漫性炎症,还有在皮肤下的皮下组织中最常见的结损伤。类风湿性关节炎可能是致残的和痛苦的病症,这种病症可能导致功能性和灵活性的基本丧失。主要根据症状和体征诊断类风湿性关节炎,但是也使用血液检测(特别是称为类风湿因子的检测)和 X 射线。通常由风湿病专家、关节和结缔组织疾病专家进行诊断和长期处理。风湿病专家的临床经验是 RA 患者具体地在清晨感到关节疼痛、关节肿胀、晨间僵直和功能残

疾,对于关节炎而言,关节炎病痛遵循时间生物学模式。患有骨关节炎的人倾向于在早晨感到较少的疼痛并在夜间感到较多的疼痛,而对于患有类风湿性关节炎的人,疼痛感通常在早晨最高并随着时间流逝而降低。过去的动物研究已经表明大鼠中的关节炎症在 24 小时的时间里波动,这一发现得到患者和医生的支持。

[0012] 治疗关节炎的潜在候选药物包括 NSAID 和皮质类固醇。优选地,剂量应当定时以保证药物的最高血液水平与最大疼痛感一致。对于骨关节炎而言,NSAID 的最佳时间可以在正午或午后左右。对于类风湿性关节炎而言,服用 NSAID 的最佳时间为晚饭之后。

[0013] 转让给 Penwest 制药公司的 US20050276853 涉及一种时间治疗药物制剂,包括活性成分的核心和延迟释放浓缩包衣,所述包衣包括包衣在所述核心表面的天然的或合成的胶。

[0014] 转让给 Duramed 制药公司的 US6346268 涉及一种贮库式药物制剂,包括活性成分和三组分释放速率控制基体组合物。在该发明中使用的基体组合物的三个组分为 pH 依赖性凝胶聚合物例如藻酸盐组分、肠溶性聚合物组分和非 pH 依赖性凝胶聚合物。

[0015] 转让给 Biokey 公司的 US20060099260 涉及一种药物组合物,包括含有丁氨苯丙酮的核心以及含有药学可接受的非 pH 依赖性聚合物和表面活性剂的包衣。

[0016] 现在本领域技术人员希望提供口服受控释放组合物,所述组合物适用于递送 NSAID 种类的药物,以使释放速率和药物血浆曲线能够与生理要求和时间治疗要求匹配。虽然存在上述现有技术,但是仍然需要更好地控制关节炎的症状并且方便制造的发明,所述发明的方法经济,符合时间治疗药物递送系统的需要。

## 发明内容

[0017] 本发明的一个目的是提供一种时间治疗药物组合物,所述药物组合物在控制显示时间药理依赖性的疾病中是有效的。

[0018] 本发明的一个方面涉及一种时间治疗药物组合物,所述药物组合物包括用非 pH 依赖性试剂或聚合物包衣的至少一种活性成分。所述组合物还包括与被包衣的活性成分混合的亲水性试剂。所述活性成分在一定的滞后时间之后首先释放,然后根据身体的生理节律进行活性成分的受控释放。推迟延长释放活性成分的滞后时间为 4-6 小时,然后在最多 24 小时的时间里进行活性成分的受控释放。所述组合物被进一步用 pH 依赖性聚合物肠溶性地包衣。

[0019] 本发明的另一方面包括由时间治疗药物组合物制备片剂剂型的方法,所述组合物包括活性成分、非 pH 依赖性试剂和亲水性试剂。所述方法包括用非 pH 依赖性试剂包衣所述活性成分。然后将被包衣的活性成分与亲水性试剂混合并压制成片剂。将所压制的片剂进一步肠溶性地包衣以提供时间治疗组合物。

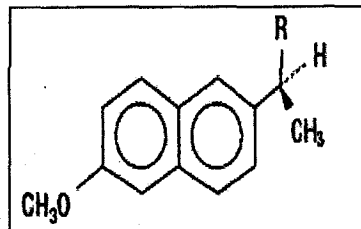
[0020] 图 1 是示出根据表 1 的溶解曲线的图。

[0021] 根据本发明的一个实施方案,时间治疗药物组合物包括至少一种活性成分、非 pH 依赖性试剂和亲水性试剂。只有所述活性成分用非 pH 依赖性试剂或非 pH 依赖性聚合物包衣。所述亲水性试剂在被包衣的活性成分周围形成基体。所述活性成分的浓度为 1mg 至 1000mg。所述组合物提供最多 4-6 小时的初始滞后时间,然后进行最多 24 小时的活性成分受控释放。

[0022] 所述时间治疗药物组合物的活性成分属于非甾体抗炎药物 (NSAID) 的种类。NSAID 选自甲氧萘丙酸、氯诺昔康、双氯芬酸、布洛芬以及它们的盐。优选地,甲氧萘丙酸钠为用于所述时间治疗药物组合物的 NSAID。

[0023] 甲氧萘丙酸是涉及非甾体抗炎药物的芳基乙酸类的丙酸衍生物。甲氧萘丙酸和甲氧萘丙酸钠的化学名称分别为“(S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基-2-萘乙酸”和“(S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基-2-萘乙酸钠盐”。甲氧萘丙酸和甲氧萘丙酸钠具有由式 I 表示的以下结构:

[0024]



式 I

[0025] 甲氧萘丙酸 ( $R = -COOH$ )

[0026] 甲氧萘丙酸钠 ( $R = -COONa$ )

[0027] 甲氧萘丙酸是一种非甾体抗炎药物 (NSAID),其通常用于减轻由诸如骨关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风、强直性脊柱炎、经期痉挛、腱炎、粘液囊炎的病症引起的中等至严重的疼痛、发热、炎症和僵硬以及原发性痛经的治疗。其通过抑制 COX-1 酶和 COX-2 酶来起作用。甲氧萘丙酸具有 pH 依赖性的溶解性,即在酸性 pH 下微溶并且在碱性 pH 下自由溶解。其是 BCS(生物制药分类系统) 种类 II 药物(低溶解性和高渗透性)。

[0028] 非 pH 依赖性试剂或非 pH 依赖性聚合物选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、甲基纤维素、瓜尔胶、黄原胶、阿拉伯树胶、羟乙基纤维素和丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯共聚物分散液 (Eudragit<sup>®</sup> NE 30D)、乙基纤维素、聚醋酸乙烯酯分散液 (Kollicoat<sup>®</sup> SR 30D) 或它们的组合以及本领域普通技术人员已知的其他这种材料。

[0029] 亲水性试剂或可溶胀聚合物选自聚氧乙烯、纤维素醚、瓜尔胶、瓜尔胶衍生物、槐树豆胶、车前草、阿拉伯树胶、印度胶、卡拉牙胶、西黄蓍胶、角叉藻聚糖、琼脂、藻酸盐、黄素、硬葡聚糖、葡聚糖、果胶、淀粉、壳多糖和壳聚糖、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羧甲基纤维素 (CMC)、羧甲基羟乙基纤维素 (CMHEC)、羟丙基羟乙基纤维素 (HPHEC)、甲基纤维素 (MC)、甲基羟丙基纤维素 (MHPC)、甲基羟乙基纤维素 (MHEC)、羧甲基甲基纤维素 (CMMC)、疏水改性的羧甲基纤维素 (HMC MC) 或它们的组合以及本领域普通技术人员已知的其他这种材料。

[0030] 根据本发明的另一实施方案,时间治疗药物组合物包括至少一种活性成分、非 pH 依赖性试剂或非 pH 依赖性聚合物和亲水性试剂。只有所述活性成分用非 pH 依赖性聚合物包衣。所述活性成分的浓度为 1mg 至 1000mg。所述组合物提供最多 4-6 小时的初始滞后时间,然后进行最多 24 小时活性成分的受控释放。所述组合物还包括肠溶性包衣聚合物。所述肠溶性包衣聚合物使得活性成分的释放进一步推迟。所述 pH 依赖性聚合物选自虫胶、

甲基丙烯酸共聚物、(Eudragit®S 或 L) 邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、偏苯三甲酸乙酸纤维素和聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (Opadry®肠溶性白色 OY-P-7171) 或它们的组合以及本领域普通技术人员已知的其他这种材料。

[0031] 根据本发明的另一实施方案,提供由时间治疗药物组合物制备片剂剂型的方法,所述组合物包括用非 pH 依赖性试剂包衣的活性成分和亲水性试剂。所述方法包括用非 pH 依赖性试剂包衣所述活性成分的步骤。所述活性成分的包衣在流化床处理器中进行。然后将被包衣的活性成分与可溶胀且快速凝胶化的亲水性试剂混合。然后将混合的组合物压制成片剂。然后用肠溶性的包衣聚合物进一步肠溶性地包衣所压制的片剂以提供时间治疗药物组合物。

[0032] 根据本发明的另一实施方案,所述时间治疗组合物还包括药学可接受的赋形剂。

[0033] 本发明的另一实施方案涉及所述时间治疗组合物治疗显示时间药理依赖性的疾病的用途。所述疾病为关节炎、胃食管反流疾病、支气管哮喘、心肌梗塞、心绞痛、高血压。

[0034] 本发明的另一实施方案涉及治疗显示时间药理依赖性的疾病的方法,包括对受试者施用治疗有效量的所述组合物。

[0035] 所述药物组合物以片剂的形式提供,并且每天口服施用一次。在压制之前,片剂中的活性成分为药丸形式和 / 或颗粒形式。对于所述组合物而言,各种其他剂型是可能的;还可以为用颗粒或小片填充的胶囊剂的形式。

[0036] 这种技术提供 2 个步骤:i) 初始延迟释放,即最多 4-6 小时的滞后时间;ii) 然后最多 24 小时受控药物释放。

[0037] 在本发明中,所述活性成分被包衣并与形成基体的亲水性试剂的混合,并被压制成片剂。然后用延迟释放 pH 依赖性试剂进一步肠溶性地包衣所压制的片剂。所述时间治疗组合物含有两个包衣,一个在活性成分上,另一个在所压制的片剂上。在将被包衣的药物或被包衣的活性成分的颗粒与形成基体的亲水性试剂压制的情况下,药物从这种系统中的释放通过颗粒包衣然后通过被包衣的颗粒周围的基体而发生。亲水性试剂提供额外的障碍以获得均匀的且延长的滞后时间。这是本发明的优点,其中,两相药物释放路径与延迟释放包衣一起通过防止药物从系统中渗透释放来提供有效的药物释放延迟。所述系统提供药物释放并因此降低个体受试者之间血浆药物曲线的变化。所述组合物是双重受控释放系统,因此提供活性成分所需要的滞后时间和受控释放。所述制备组合物的方法简单且性价比高。

[0038] 在本发明的实施例中进一步解释了所述时间治疗药物组合物及其制备方法。

[0039] 术语的定义

[0040] 本文所使用的术语“延迟释放”是指活性成分的释放被推迟 4-6 小时(滞后时间)并且在这段时间里药物释放应当小于标示量的 10%。

[0041] 本文所使用的术语“活性成分”属于非甾体抗炎药物(NSAID)种类。

[0042] 本文所使用的术语“赋形剂”是指药物产品的非活性成分的组分,例如,填料、稀释剂、载体、碱化剂、增塑剂、抗粘剂、助流剂、粘合剂、溶剂等。用于制备药物组合物的赋形剂是安全的、非毒性的和药学用途可接受的。

[0043] 本文所使用的术语“稀释剂”或“填料”是指用作产生需要的体积、流动性质的填料的惰性物质。这种化合物示例性地包括,但不限于,二碱式磷酸钙、微晶纤维素、甘露醇、

预胶化淀粉、蔗糖、纤维素粉、沉淀碳酸钙、淀粉、乳糖、葡萄糖和它们的组合以及本领域技术人员已知的其他这种材料。

[0044] 本文所使用的术语“粘合剂”是指在通过将活性成分与稀释剂 / 填料混合来制作活性成分颗粒时使用的试剂。这种化合物示例性地包括,但不限于,聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基纤维素 (HPC)、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、交联聚维酮和羟乙基纤维素及它们的组合以及本领域技术人员已知的其他这种材料。

[0045] 本文所使用的术语“助流剂”是指在制剂中使用以提高流动性质的试剂。这种化合物示例性地包括,但不限于,胶体二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁、玉米淀粉、滑石、它们的组合以及本领域技术人员已知的其他这种材料。

[0046] 本文所使用的术语“非 pH 依赖性试剂”或“非 pH 依赖性聚合物”是指在全部 pH 范围内显示相似变化的聚合物,即其在特定的 pH 范围中不显示任何特定变化。

[0047] 本文所使用的术语“亲水性试剂”或“可溶胀聚合物”是指由于其化学结构的原因而具有显著的水溶液亲和性的聚合物,这些聚合物在水溶液中溶胀而不溶解。

[0048] 本文所使用的术语“肠溶性包衣聚合物”是指用于定义“pH 依赖性”包衣的聚合物,所述包衣不溶解于胃中的酸性介质,而溶解于小肠的环境中。

[0049] 在例如 Howard C. Ansel 等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (第 7 版 1999); Alfonso R. Gennaro 等, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (第 20 版 2000); 和 A. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (第三版 2000) 中详细描述了这些赋形剂中的大部分,本文通过引用并入这些出版物。

[0050] 以下实施例是为了说明本发明的目的。实施例不应当被认为是限定本发明的范围。不脱离本发明的精神和主旨的各种修改是可能的。

[0051] 实施例 I

[0052] 这些实施例的组合物配方的成分和单位剂量的 mg 列于下表中:

[0053] 步骤 I 使用流化床处理器研制甲氧萘丙酸颗粒

[0054]

成分	Mg/片
甲氧萘丙酸	500.0
二碱式磷酸钙二水合物	126.5
胶体二氧化硅	3.5
聚乙烯基吡咯烷酮 K30	70.0
去离子 (DM) 水	q. s.

[0055] 程序

[0056] 1. 称量甲氧萘丙酸、二碱式磷酸钙二水合物和胶体二氧化硅并通过 #40 目筛网, 美国试验材料学会标准 (ASTM)。

[0057] 2. 将上述混合物移至流化床处理器并充分地混合 2 分钟。

[0058] 3. 称量需要量的聚乙烯基吡咯烷酮 K30 并加入到持续搅拌的 DM 水中以制备最终 25% w/v 的水溶液用作粘合溶液。

[0059] 4. 通过使用步骤 3 的粘合溶液将步骤 2 混合的混合物在流化床处理器中颗粒化。

[0060] 5. 将制备的颗粒在流化床处理器中干燥至获得 2-3% 的水含量。

[0061]

**步骤 II: 使用 FBP 由 30%w/w 的聚丙烯酸酯分散液 (Eudragit® NE 30D) 包衣步骤 I 的甲氧萘丙烯酸颗粒, 达到 5% 的聚合物重量增量。**

[0062]

成分	Mg/片
Eudragit® NE 30 D	116.7
滑石	17.5
DM 水	q.s

[0063] 程序

[0064] 1. 称量需要量的 Eudragit® NE 30D。

[0065] 2. 称量需要量的滑石并通过 #60 目筛网 (ASTM) 筛选。

[0066] 3. 称量需要量的 DM 水, 并将步骤 2 的滑石在搅拌下加入到水中 (避免形成泡沫)。

[0067] 4. 一旦获得均匀分散液, 则将 Eudragit® NE 30D 缓慢加入到步骤 3 的分散液中并混合 30 分钟。最终分散液含有 20% w/v 的固体含量。

[0068] 5. 使用分散液包衣甲氧萘丙烯酸颗粒。

[0069] 6. 使用通过 #60 目筛网 ASTM 而被 #80 目筛网 ASTM 截留的颗粒来包衣 Eudragit® NE30D (非 pH 依赖性聚合物)。

[0070] **步骤 III: 甲氧萘丙烯酸时间治疗药物释放片剂 (500mg) 的压制及其肠溶性包衣**

[0071]

成分	Mg/片
5% w/w Eudragit® NE 30 D 包衣的甲氧萘丙烯酸	752.5
二碱式磷酸钙二水合物	116.5
聚氧乙烯	110.0
藻酸钠	110.0
硬脂酸镁	11.0
未包衣的片剂重量	1100.0
肠溶性包衣溶液	
聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (Opadry® 肠溶性白色 OY-P- 7171)	66.0
异丙醇:二氯甲烷 (60:40)	q.s.
肠溶性包衣后的片剂重量	1166.0

[0072] 程序

[0073] 1. 称量需要量的 5% w/w Eudragit® NE 30D 包衣的甲氧萘丙烯酸颗粒。

[0074] 2. 将步骤 1 的颗粒与通过 #40 筛网的二碱式磷酸钙二水合物、聚氧乙烯和藻酸钠混合。



[0075] 3. 用硬脂酸镁润滑步骤 2 的混合物并压制成片剂。

[0076] 4. 然后用聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (Opadry<sup>®</sup>肠溶性白色 OY-P-7171) 对压制的片剂进行肠溶性包衣。

[0077] 然后测试甲氧萘丙酸的时间治疗药物组合物在以下溶解条件下的溶解曲线:USP 类型 II、1000mL、75RPM、0-2 小时。0.1N HCl 和 2-24 小时。pH6.8 的磷酸盐缓冲液。溶解曲线列于表 1 并且图示在图 1 中示出。

[0078] 表 1 :溶解曲线

[0079]

时间 (小时)	% 药物释放
1	0.0
2	0.1
4	8.4
6	18.7
8	31.1
10	44.6
12	57.0
16	78.4
20	94.7
24	104.3

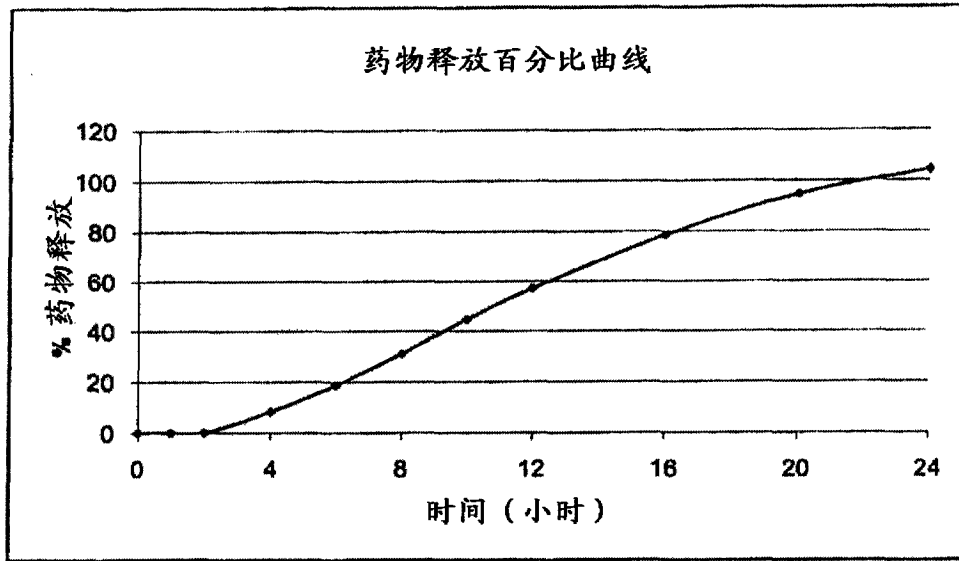


图 1: 实施例 1 的体外释放曲线