

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610091603.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 22 日

[11] 公开号 CN 1864663A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

[22] 申请日 2002.11.4

[21] 申请号 200610091603.2

分案原申请号 02823751.X

[30] 优先权

[32] 2001.11.30 [33] US [31] 60/334,652

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 玛丽·T·安恩德

迈克尔·C·罗伊

斯科特·W·史密斯

肯尼思·C·沃特曼

萨拉·K·莫西斯

欧内斯特·S·奎安

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

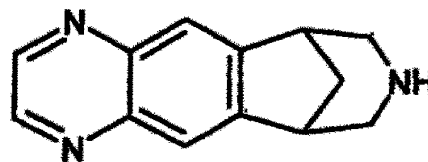
权利要求书 1 页 说明书 36 页

[54] 发明名称

5,7,14-三氮杂四环 [10.3.1.0(2,11).0(4,9)]-十六碳-2(11)3,5,7,9-五烯的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及 5, 8, 14-三氮杂四环 [10.3.1.0(2, 11).0(4, 9)]-十六碳-2(11)3, 5, 7, 9-五烯(1)及其药物上可接受的盐的控释(CR)口服药物剂型并涉及使用它们减轻尼古丁成瘾或辅助终止或减少使用烟草而同时减少作为不良反应的恶心的方法。本发明还涉及具有均匀药物分布和功效的稳定制剂的即刻释放(IR)低剂量组合物。



1

1. 适合于对受治疗者给药的即刻释放剂型，包括含有 5, 8, 14-三氮杂四氢 [10. 3. 1. 0^{2,11}. 0^{4,9}]-十六碳-2 (11) 3, 5, 7, 9-五烯或其药物上可接受的盐以及药物上可接受的赋形剂的药芯，其中还原糖的总浓度低于 20 wt%。

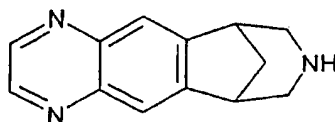
2. 权利要求 1 所述的即刻释放剂型，其中所述的赋形剂约占 77 w/w% - 约 91 w/w%且选自甘露糖醇、木糖醇、山梨醇、微晶纤维素、粉状纤维素、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、二代磷酸钙、三代磷酸钙、硫酸钙、 碳酸镁、氧化镁、诸如聚环氧乙烷这样的伯洛沙姆和羟丙基甲基纤维素组成的组。

3. 权利要求 1 所述的即刻释放剂型，其中所述的赋形剂是甘露糖醇、二代磷酸钙和微晶纤维素。

5, 7, 14-三氮杂四环[10. 3. 1. 0(2, 11). 0(4, 9)]-十六碳
-2(11) 3, 5, 7, 9-五烯的药物组合物

本申请是于2002年11月4日提交的中国发明专利申请“5, 7, 14-三氮杂四环[10. 3. 1. 0(2, 11). 0(4, 9)]-十六碳-2(11) 3, 5, 7, 9-五烯的药物组合物”(申请号: 02823751.X)的分案申请。

本发明涉及5, 8, 14-三氮杂四环[10. 3. 1. 0^{2,11}. 0^{4,9}]-十六碳-2(11) 3, 5, 7, 9-五烯(1)及有关化合物的控释(CR)口服药物剂型并涉及使用它们减轻尼古丁成瘾或辅助终止或减少使用烟草而同时减少作为不良反应的恶心的方法。本发明还涉及具有均匀药物分布和功效的稳定制剂的即刻释放(IR)低剂量组合物。



1

发明背景

化合物1、也称作7, 8, 9, 10-四氢-6, 10-亚甲基-6H-吡嗪并[2, 3-h][3]-苯并吡庚因, 结合于神经元烟碱性乙酰胆碱特异性受体位点并用于调节胆碱能功能。因此, 该化合物用于治疗肠炎病(包括、但不限于溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病和局限性回肠炎)、过敏性肠综合征、强直性张力障碍、慢性疼痛、急性疼痛、口炎性腹泻、囊炎、血管收缩、焦虑、惊恐性障碍、抑郁症、双相性精神障碍、孤独症、睡眠障碍、射精迟缓(jet lag)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、认知功能障碍、高血压、食欲过盛、食欲缺乏、肥胖、心律失常、胃酸分泌过多、溃疡、嗜铬细胞瘤、进行性核上麻痹、化学品依赖和成瘾(例如烟碱(和/或烟草产品)、酒精、苯二氮杂庚因、巴比土酸盐、阿片类或可卡因依赖或成瘾)、头痛、偏头痛、中风、外伤性脑损伤(TBI)、强迫性神经失调(OCD)、精神病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、朗读困难、精神分裂症、多发性脑梗塞死性痴呆、与年龄相关的认知能力下降、包括无癫痫小发作在内的癫痫、阿尔茨海默样老年性痴呆(AD)、帕

金森病(PD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)和图雷特综合征。

1999年7月15日公开的国际专利公开号 WO 99/35131 中涉及化合物 1 及其药物上可减少的酸加成的盐,将该文献的全部内容引入本文作为参考。

当上述化合物的即刻释放(IR)剂型,即用于在吞咽时在约少于 30 分钟内提供溶出形式的药物的剂型在血液和大脑中产生治疗上有用的药物水平时,已经在患者中观察到了显著水平的恶心,尤其是在对某些患者而言是治疗上有用的足够高剂量下更是如此。由于恶心可以使患者产生对给药方案的依从性差,所以存在对减少恶心发生率的 1 的剂型的需求。

因此,本发明提供了减轻或消除恶心,同时维持药物在血液和中枢神经系统(CNS)中的治疗水平的 1 的 CR 剂型。尽管本领域中存在的实例提示 CR 剂型可以在某些情况中使作为恶心的这类副作用减轻(例如羟考酮(J. R. Caldwell 等, J. of Rheumatology 1999, 26, 862-869)、文拉法辛(R. Entsuah 和 R. Chitra, Psychopharmacology Bulletin, 1997, 33, 671-676)和帕罗西汀(R. N. Golden 等, J. Clin. Psychiatry, 2002, 63, 577-584),但是也存在相反的实例,它表明 CR 剂型有时并非优于可减少恶心的即刻释放剂型且由此教导我们不要应用 CR 剂型作为减少副作用的方式。这种教导的实例包括硫酸吗啡(T. D. Walsh 等, J. Clin. Oncology, 1992, 15, 268-272)、氢吗啡酮(H. Hays 等, Cancer, 1994, 74, 1808-1816)、酒石酸双氢可待因(G. Xu 等, Zhongguo Yaowu Yilaixing Zazhi, 1999, 8, 52-57)和卡比多巴/左旋多巴(G. Block 等, European Neurology, 1997, 37, 23-27)。此外,在许多情况中,CR 剂型与 IR 剂型相比导致生物利用度下降,由此必需增加剂量乃至使利用 CR 剂型变得不切实可行。因此,事先预计表现出恶心的药物实际上得益于 CR 剂型是不可能的。此外,获得药物的速率,即药物的溶出速率在稍慢于 IR 剂型的很宽的范围以便在延长期限内转运(约达 24 小时)。本发明者已经发现就 1 而言,具有一定范围转运速率的 CR 剂型可提供治疗血液和 CNS 药物水平,而与 IR 剂型相比可以降低恶心的发生率。本发明者还发现了获得所需给药速率的配制 1 的具体优选方式。本发明者还发现了提供治疗药物水平,同时维持低水平恶心的优选给药方案。

化合物 1 作为烟碱受体配体的高功效使得应用低剂量给药浓度成为可能。为便于操作、生产和患者的便利性,通常用赋形剂进行高度稀释来配制低剂量浓度药物。然而,在这类稀制剂的制备和储存过程中,也面对独特的挑战。首先,高度稀释可以使赋形剂乃至赋形剂杂质导致药物在储存过程中

显著降解。可以影响药物降解的赋形剂特性的实例包括水分和水分的迁移(参见 J. T. Carstensen, *Drug Stability: Principles and Practices*, 2nd Ed, Marcel Dekker, NY, 1995, 449- 452)以及影响局部 pH 微小环境的赋形剂酸度(参见 K. Waterman 等, *Pharm Dev. Tech.*, 2002, 7 (2), 113-146)。影响药物降解的赋形剂杂质的实例包括痕量金属、过氧化物和甲酸(参见 K. Waterman 等, *Pharm. Dev. Tech.*, 2002, 7(1), 1-32)。尽管可以将考虑到的反应部分的化学结构和鉴定用于推断可能的降解途径,但是事先预计特定的赋形剂是否可以与给定的药物形成可接受的稳定制剂仍然是不可能的。此外,已经观察到 1 与许多常用赋形剂和赋形剂杂质反应。由此仍然需要提供可以制成可接受制剂的赋形剂和赋形剂组合(诸如可压片的特性),同时对 1 提供合适的稳定性。本发明者已经发现了获得所需稳定性的配制 1 的具体优选方式。更具体的说,就薄膜包衣片而言,本发明者已经发现了获得所需稳定性的具体制剂和方法。

使用以高度稀释制备的有效药物有时观察到的第二个问题是因生产过程中与设备分离和粘结所造成的功效上的可变性。已经发现这一问题是使用 1 的制剂出现的难题。近来报导的用于在低剂量药物掺合物中获得均匀药物分布的一种方法利用了载体赋形剂乳糖而与微粉化药物形成有序的混合物(L. Wu 等, *AAPS PharmSciTech*, 2000, 1 (3), 第 26 篇论文)。尽管可以有效实施手工擦除步骤来回收因流化或粘结在小尺寸设备金属表面上的活性组分,但是手工擦除在生产规模环境中既无效力又不理想。液体方法可以将药物产品生产过程中的药物损耗问题减少到最低限度;然而,发生形态改变的化合物(例如多晶形物、水合物或溶剂化物变化)使得很难在维持药物组分稳定性(物理和化学的)的同时实施液体方法。尽管已经应用了许多技术来解决这些常见问题,但是预计特定技术对给定的一组药物和赋形剂有效仍然是不可能的。因此,由于使用 1 时必须进行高度稀释,所以存在对适合于 1 商品化的方法的需求,从而可以维持从剂型(例如片剂)到剂型和从批号到批号的足够功效均匀性。本发明者还发现了获得所需均匀药物效力和均匀药物分布的 1 的制剂的优选加工方式。

发明概述

本发明涉及某些根据需要给药受治疗者的 1 或其药物上可接受的盐的控

释(CR)药物剂型,所述CR剂型包括所述化合物或其药物上可接受的盐和以低于约6 mg/小时的速率对所述受治疗者转运所述化合物或其药物上可接受的盐的装置(其中mgA指的是等同于游离碱的活性药物的毫克数),从而在24小时期限内给药至少约0.1 mgA的所述化合物或其药物上可接受的盐。在某些受治疗者中,在给药一组剂量的CR剂型后,给药即刻释放(IR)剂型可能是有利的,所述的即刻释放(IR)剂型包括如本文所述化合物或其药物上可接受的盐。

本发明特别涉及使用导致作为副作用的恶心减轻的1的CR药物剂型的治疗方法。这类CR剂型的特征在于以约0.03 mgA/小时-约6 mgA/小时、更优选约0.06 mgA/小时-约3 mgA/小时,且最优选约0.10 mgA/小时-约1mgA/小时的速率的溶出形式在胃肠(GI)道中提供药物。本发明还提供了CR剂型,它使对受治疗者第一次给药所述剂量时的平均最大血药浓度(C_{max})减少为最初给药即刻释放大丸剂的平均 C_{max} 的10-80%、更优选30-70%。本发明还提供了增加达到这一最大血药浓度所需时间 T_{max} 的剂型。特别地,已经发现与对即刻释放大丸剂发现的平均 T_{max} 相比平均 T_{max} 增加50%可以使恶心减少。本发明还提供了一种剂型,其中如USP II型溶出法测定的1的释放速率使释放速率低于6 mgA/小时且使得50% w/w所述药物的溶出时间为1-15小时、更优选2-10小时。

本发明还提供了获得这些转运速率的药物组合物。本发明特别涉及1的剂型,包括诸如亲水性基质、疏水性基质、包衣CR片和多颗粒、口含系统、经皮系统、栓剂和长效制剂系统这样的转运装置。在包衣片中,特别优选的剂型是不对称膜技术系统(如美国专利US5,612,059和US5,698,220中所述,将这些文献的内容引入本文作为参考)。

本发明进一步提供了这类控释剂型,它是在缓释开始前有达8小时的延缓期限的延缓+缓释剂型的组合,其中在延缓期限过程中所述的五烯以不超过约0.1mgA/小时的速率释放且其中该延缓期限受到胃肠道中位置的短暂或空间的控制。

本发明的另一个目的是当通过启动用CR剂型的治疗过程、随后用IR剂型的治疗过程对患者给药化合物1时使恶心减少。

本文所用的术语"控释"(CR)指的是以一定速率对患者缓慢释放或转运所述药物的剂型,使得在前1小时内不会得到至少一些药物。CR系统可以以

恒定速率(零级)、以稳定减少的速率(一级)或不均等的或搏动的速率提供药物。药物转运还可以包括起始药物释放后的延迟时间。这种延迟可以是短暂的或与药物在体内的位置有关。例如,可以通过利用肠溶包衣来制备 CR 剂型,其中药物在口服给药后达到肠 pH 时释放。

在本发明中,可以通过两种方法中的一种或两种来确定 1 的适宜 CR 剂型:

(1) 第一种方法包括通过最初对受治疗者给药药物后取样和分析血液来确定剂型中药物的特性(产生药动学分布)。最初给药指的是第一次对受治疗者给药或在预先给药任何剂型的 1 以来至少 4 天给药。已经发现使用 1 减少恶心的特别重要的方面在于在最初给药药物后达到的 1 的最大血药浓度(C_{max})和达到最大血药浓度所需的时间(T_{max})。在测定 C_{max} 和 T_{max} 的过程中,本领域技术人员认识到在给药之间和受治疗者之间存在显著的可变性。为了获得 C_{max} 和 T_{max} 之间的足够比较且由此确定给药的剂型是否可以达到所需的减少恶心的目的,有必要在交叉实验中对至少 10 位受治疗者测定这些参数(即每位受治疗者均接受两种剂型,IR 和 CR),其中实验之间至少有 7 天。特别发现为了减少恶心,要求最初平均 C_{max} 减少值为使用 IR 大丸剂给药获得的 10-80%、更优选 30-70%。就 T_{max} 而言,CR 剂型比 IR 大丸剂的最初平均 T_{max} 增加至少应为 50% (即用于平均 CR 剂量的小时数为用于平均 IR 大丸剂剂量的小时数的 1.5 倍)。

(2) 第二种分析 CR 剂型以确定它是否可以减少恶心的方法包括体外试验。本发明者已经发现将溶出的 1 百分比对时间作图是用于测定 50% 药物溶出所需时间的最佳方式。使用标准 USP (美国药典) II 型溶出仪(50 rpm; 500 mL 的 0.01 N 盐酸; 37°C)、诸如 Hanson SR8 型获得制作该图所需的数据。使用反相 HPLC 分析样品。已经发现当所述剂型显示 50% w/w 的总剂量在约 1-15 小时、优选 2-10 小时溶出时恶心减少。

因此,本发明进一步涉及适合于对受治疗者给药的使剂型稳定并具有均匀的药物分布和效力的即刻释放剂型,包括含有通式 1 化合物或其药物上可接受的盐和药物上可接受的基本上不含还原糖的稀释剂的药芯。本发明特别提供了这类即刻释放剂型,其中 IR 剂型包括 5,8,14-三氮杂四环[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-十六碳-2(11)3,5,7,9-五烯的 L-酒石酸盐或柠檬酸盐。

本文所用的"基本上不含还原糖"指的是低于 20 w/w% 的还原糖(包括、但

不限于乳糖)。优选按照本发明制备的剂型含有低于 10 w/w%的还原糖,且更优选低于 5 w/w%还原糖。

本发明的即刻释放剂型可以进一步包括助流剂、崩解剂和/或润滑剂。本发明还涉及这些即刻释放剂型的生产方法。

本发明的即刻释放剂型可以进一步包括薄膜包衣层。本发明还涉及这些薄膜包衣的即刻释放剂型的生产方法。

本发明还提供了适合于给 1 的即刻释放剂型薄膜包衣的制剂,其中用于这类包衣的聚合物粘合剂主要包括纤维素类聚合物。特别优选的纤维素类聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。这种包衣材料进一步包括遮光剂(特别是二氧化钛)、增塑剂和/或助流剂,它们均含有低于约 20% w/w 的还原糖。特别优选的包衣制剂包括 HPMC、二氧化钛和三醋精或 PEG。

本发明还提供了如本文所述的具有良好效力和内含物均匀性的掺合物的生产方法。这些方法包括压片前使用赋形剂对药物的几何稀释方法。这些方法还包括应用中等剪切掺合。优选的掺合方法使用"仓式混合机";不过,也应用产生类似剪切的其它混合机。

所公开的使用使作为副作用的恶心减少的 1 的 CR 药物剂型的治疗方法其特征在于以约 0.03 mgA/小时 - 约 8mgA/小时、更优选约 0.06 mgA/小时 - 约 3 mgA/小时,且最优选约 0.10 mgA/小时 - 约 1mgA/小时的速率的溶出形式在胃肠(GI)道中提供药物。

本发明特别提供了减轻受治疗者尼古丁成瘾或辅助其终止或减少使用烟草的方法,该方法包括对所述的受治疗者给药一定量的 1 的控释剂型或即刻释放剂型,所述的用量可有效减轻尼古丁成瘾或辅助终止或减少使用烟草。本发明特别提供了这类方法,其中 CR 或 IR 剂型包括 5,8,14-三氮杂四环[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-十六碳-2(11)3,5,7,9-五烯的 L-酒石酸盐或柠檬酸盐。

本发明进一步提供了根据受治疗者对治疗的需要治疗其疾病或疾患的方法,该方法包括对所述受治疗者给药有效治疗这类疾病或疾患的用量的 1 的控释剂型或即刻释放剂型,其中所述的疾病或疾患选自:肠炎病、溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病、局限性回肠炎、过敏性肠综合征、强直性张力障碍、慢性疼痛、急性疼痛、口炎性腹泻、囊炎、血管收缩、焦虑、惊恐性障碍、抑郁症、双相性精神障碍、孤独症、睡眠障碍、射精迟缓(jet lag)、肌萎

缩性侧索硬化症(ALS)、认知功能障碍、高血压、食欲过盛、食欲缺乏、肥胖、心律失常、胃酸分泌过多、溃疡、嗜铬细胞瘤、进行性核上麻痹、化学品依赖和成瘾；烟碱、烟草产品、酒精、苯并二氮杂庚因、巴比土酸盐、阿片类或可卡因依赖或成瘾；头痛、中风、外伤性脑损伤(TBI)、强迫性神经失调(OCD)、精神病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、朗读困难、精神分裂症、多发性脑梗塞死性痴呆、与年龄相关的认知能力下降、癫痫、无癫痫的小发作、阿尔茨海默样老年性痴呆(AD)、帕金森病(PD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)和图雷特综合征。本发明特别提供了这类方法，其中 CR 或 IR 剂型包括 5,8,14-三氮杂四环[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-十六碳-2(11)3,5,7,9-五烯的 L-酒石酸盐或柠檬酸盐。

本发明还提供了获得这些给药速率的药物组合物。本发明特别涉及 1 的剂型，包括诸如亲水性基质、疏水性基质、渗透系统、多颗粒、可透过的包衣控释剂型、栓剂、口腔系统、经皮系统和可植入系统这样的转运装置。在渗透系统中，特别优选的剂型是不对称膜技术系统(如美国专利 US5,612,059 和 US5,698,220 中所述，将这些文献的内容引入本文作为参考)。

本发明还提供了当通过启动用 CR 剂型的治疗过程，随后用 IR 剂型的治疗过程对患者给药化合物 1 时使作为副作用的恶心减少的给药方法。

本文所用的"即刻释放"(IR)剂型指的是当口服用药时基本上以可在约 1 小时内吸收的形式提供药物的剂型。

"基质"系统指的是特定的 CR 剂型，其中药物通常以可压制或挤出的形式与赋形剂混合，使得通过侵蚀和扩散的组合控制药物从剂型中释放。药物转运的侵蚀控制包括 GI 液缓慢除去基质材料以便逐步暴露和释放来自基质的药物。药物转运的扩散控制包括可溶性药物以受控方式通过基质赋形剂网状结构扩散。实际上，许多基质剂型包括一定程度的两种结构的组合。

"亲水性基质"是基质 CR 剂型，其中水溶性或水可溶胀的聚合物形成含有药物的网状结构。药物扩散至剂型表面的速率和基质崩解的速率控制 GI 系统获得药物的速率。

"疏水性基质"是基质 CR 剂型，其中水不溶性或仅部分水溶性材料使药物接触 GI 系统液体环境的速率减慢，由此控制用于吸收的药物速率。

"可透过包衣"CR 系统指的是片剂或颗粒上起使药物脱离片剂或使水达到药物的屏障作用的各种包衣材料。这些包衣材料包括当剂型存在于胃中时

随 pH 增加而透过的肠溶包衣材料。这类包衣材料的实例包括由 Rohm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany) 销售的 Eudragits™ 和由 Eastman Chemical (Kingsport, TN) 销售的乙酸邻苯二甲酸氢纤维素 (CAP)。一组这类包衣的 CR 系统包括渗透系统。这类 CR 剂型包括有足够渗透压的药芯周围的半透膜以使水通过 GI 系统中的膜。渗透压随后促使药物脱离药芯而通过包衣层上预先形成或原位产生的洞或孔。这类系统通常包括添加的试剂 (渗透剂 (osmagents)) 用于增加药芯内的渗透压。描述这类系统的综述可以在 G. Santus 个 R. W. Baker 的 J. Control. Rel., 1995, 35, 1- 21 中找到。

"不对称膜技术"AMT 描述了特定的渗透 CR 系统, 其中通过在如美国专利 US5, 612, 059 和 US5, 698, 220 中所述的包衣操作过程中的相分离法制备多孔的包衣层, 将上述两篇文献的内容引入本文作为参考。

"经皮转运系统"是用于通过皮肤给患者提供系统性药物的药物转运装置。这类系统通常包括含有粘合剂的裱背材料上含有药物的材料层以使所述材料与受治疗者皮肤附着。

"口腔转运系统"是通过口腔 (内颊) 组织提供药物吸收方法的剂型。

"长效制剂"是经皮下或肌肉注射药物和适宜赋形剂并形成使药物缓慢提供给循环系统的团 (基质) 的控释药物剂型。

用于本发明目的的药物 1 指的是母体药物及其所有药物上可接受的盐和前体药物。

术语 "mgA" 指的是基于药物的游离碱的活性药物毫克数。

术语 "药物上可接受的" 表示必须在化学、物理和/或毒理上与制剂中包括的其它组分和/或使用它们治疗的哺乳动物相容的物质或组合物。

术语 "活性组分" 指的是治疗活性化合物及其前体药物和该化合物和前体药物的药物上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

术语 "适宜的时间期限" 或 "合适的时间期限" 指的是获得所需作用或结果必不可少的时间期限。例如, 可以将混合物掺合至效力分布达到给药应用或应用该掺合混合物的可接受的定性范围内为止。

本文所用的术语 "单位剂量" 指的是含有经计算可产生所需治疗作用的预定量活性组分的物理分散单位。单位剂量可以是片剂、胶囊、小药囊等形式, 本文称作 "单位剂型"。

发明详述

美国专利 US6, 410, 550 中描述了化合物 1 的制备方法, 将该文献的内容引入本文作为参考; 而 W001/62736 中描述了其外消旋混合物的拆分方法。按照本发明, 理想的情况是可以给药约 0.1 mgA - 约 6 mgA/天、更优选约 0.5 - 4mgA/天, 且最优选约 1 - 4 mgA/天剂量的 1 的 CR 药物组合物, 分单次或分几次剂量给药, 不过, 这些剂量随所治疗的受治疗者的体重和情况的不同必不可少地发生改变。随着个体反应的不同, 低于上述范围的下限的剂量水平可能会超过足量水平, 而在其它情况中, 仍然可以使用较大剂量而不会产生任何有害的副作用。

尽管可以使用与本发明相关的 1 的任何药物上可接受的形式, 但是优选使用该药物的盐形式。该药物的特别优选的盐形式是 L-酒石酸盐。

为了使用 1 的 CR 剂型控制恶心, 药物的释放速率必须使得该药物以明显低于 IR 剂型的速率获得药物吸收的形式计量入 GI 系统。在临床试验中使用分次 IR 剂量发现: 如果药物以相当于约 12mgA/小时的速率释放(总剂量 3 mgA), 那么在所测试的受治疗者中恶心发生率的报告超过 50%。相反, 以相当于约 8 mgA/小时的速率给药时(总剂量 2 mgA), 恶心的发生率降至约 13%。这一结果确定了对减少恶心的 CR 剂型所需的给药速率的上限为 8mgA/小时。根据本发明预计通过使用较慢的释放速率甚至可以在减少恶心方面得到较大改善。一般预计口服 CR 剂型可以进行不超过约 18 小时的药物吸收, 这取决于用于个体的剂型的活动性。基于功效所需的血药浓度预计所需药物的总剂量约为 0.5 mgA - 6mgA/天。基于这一结果认为给药速率的下限约为 0.03mgA/小时。尽管这些极端数据可以在一定程度上提供本发明中所述的有益作用, 但是本发明者已经发现为了获得所需的治疗血药浓度而同时维持恶心的减少, 以约 0.06 - 3 mgA/小时且更优选以 0.1 - 1mgA/小时的速率给药。

已经发现许多装置可以产生获得所需给药速率的这类 CR 系统。一种这类装置是基质。特别可以按照本发明制备骨架片或基质多颗粒。就多颗粒的情况而言, 可以通过将颗粒加入到胶囊中或制成小药囊或其它这类形式制备最终形式的剂型。可以使用传统技术, 诸如通过用压片机压制或通过诸如挤出或熔化物冻凝这样的方法制成这些基质剂型。两种类型的基质剂型适合于 1: 亲水性和疏水性基质。亲水性基质的基质制剂一般由高分子量和低分子量水溶性聚合物的混合物组成。特别地, 这些基质材料由不同分子量的羟丙

基甲基纤维素(HPMC)、聚环氧乙烷(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、聚丙烯酸酯类、黄原胶(xanthan gum)、藻酸盐和其它这类聚合物的组合组成。特别优选的聚合物包括 HPMC 和 PEO。特别优选的制剂由以商品名 K4MMethocel™ 销售的 HPMC (购自 Dow Corp., Midland, MI) 与以商品名 D-tab™ 销售的二代磷酸钙(购自 Rhodia Inc., Cranbury, NJ) 的混合物组成。可以通过使用疏水性材料相应地减慢水与 1 的接触来制备 1 的疏水性基质制剂。特别优选的疏水性材料包括巴西棕榈蜡、山萘酸甘油酯和硬脂酸。不过,本领域技术人员应理解其它类似的蜡样物质以等同的方式起作用。

渗透剂型也可以提供 1 的所需释放速率。这类剂型的实例描述在 G. Santus 和 R. W. Baker 的 J. Control. Rel., 1995, 35, 1-21 中,将该文献引入本文作为参考。特别优选的 1 的渗透剂型是例如描述在美国专利 5,612,059 和 US5,698,220 中的 AMT 系统形式。(例如,还参见 S. M. Herbig, J. Control. Rel., 1995, 35, 127-136)。这类系统使药物在整个 GI 系统中的释放受到良好控制。本发明者已经发现优选的制剂由该药物的 L-酒石酸盐、甘露糖醇、微晶纤维素、二代磷酸钙和硬脂酸镁制成的药芯组成。可以通过直接压制、湿法成粒(使用高剪切或低剪切湿法成粒机或流化床成粒机)、挤压成粒、旋转成粒或滚压制备这些药芯。滚压因其可防止药物分离而同时维持药物的稳定性的能力而是特别优选的(与可以导致药物水合物形成的含水湿法成粒相反)。可以用标准压片机(旋转式)制备片剂。然后使用盘式包衣锅给片芯包衣。包衣材料由丙酮和水涂敷的乙酸纤维素(CA)和聚乙二醇(PEG)的混合物组成是有利的。对各成分的比例进行选择,使得 CA/PEG 组合产生多孔的半透性包衣材料,它可以通过 GI 道上的孔以所需速率给药。最优选对 CA 与 PEG 的比例进行选择,使得 PEG 与 CA 位于单相中,因为发现相分离的 PEG 可以在升温下使最终剂型中的药物降解。可以使用标准差示扫描热量计对所需的 CA 与 PEG 掺合物测定用于本发明目的的相相容性。在 30℃-50℃ 之间不存在 PEG 熔化转变是单相的表示且由此是这类比例会形成优选的膜的表示。因此,最优选 CA/PEG 之比保持在约 4 以上。

非口服 CR 系统也可以在给药 1 时使恶心减少,同时维持功效。这些系统包括栓剂、经皮系统、口腔系统、长效制剂和可植入装置。为了起减少恶心的作用,这些装置必须提供如上所述的控释特性。特别优选的非口服剂型是经皮剂型。

由于使用了所有的 CR 剂型, 所以优选以约 0.06 - 3mgA/小时且更优选 0.1 - 1mgA/小时的速率转运药物。可以通过体内或体外测试测定对本发明的适合性。特别优选使起始的平均 C_{max} 降至使用 IR 大丸剂给药获得的起始平均 C_{max} 的 10 - 80%、更优选 30 - 70% 的值。就 T_{max} 而言, 优选 CR 剂型的起始平均 T_{max} 与 IR 大丸剂的起始平均 T_{max} 相比至少增加 50%。本发明的优选剂型在约 1 - 15 小时、更优选 2 - 10 小时之间提供了 50%w/w 总剂量溶出。

在给药所述剂量与使药物吸收之间, 本发明的 CR 系统可以包括延缓期或延迟期。这类延缓可以是暂时的或与胃肠道的位​​置有关。这些系统对本发明的目的而言是有效的, 条件是一旦它们开始使药物吸收, 则速率落入上述限定范围。特别优选的延缓释放系统是包肠溶衣的片剂或多颗粒。可以通过用诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素这样的材料或诸如以 Eudragit 商标名销售的那些肠溶聚丙烯酸类(购自 Rohm Pharmaceuticals)给片剂或多颗粒包衣来制备优选肠溶系统。

可以使用许多材料和本领域中公知的方法制备用于本发明的制剂。然而, 本发明者已经发现存在的还原糖在储存时对药物的稳定性有害。特别优选 CR 制剂中的还原糖低于 20 % w/w; 更优选 CR 制剂含有低于 10% w/w 的还原糖; 且最优选 CR 制剂含有低于 5% w/w 的还原糖。应优选避免使用的具体还原糖是乳糖。

为了制备控释剂型和即刻释放剂型, 可以使用活性组分本身或其药物上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物的形式。可以使用活性组分本身或其药物上可接受的盐、溶剂化物和/或水合物的形式。术语"药物上可接受的盐"指的是来源于无机酸和有机酸的无毒性的酸加成盐。合适的盐衍生物包括卤化物、硫氰酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、芳基磺酸盐、烷基硫酸盐、膦酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、链烷酸盐、环烷基链烷酸盐、芳基链烷酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乳酸盐、马来酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、三氟乙酸盐等。

将最终的药物组合物加工成单位剂型(例如片剂、胶囊或小药囊)且然后包装用于分配。加工步骤随特定单位剂型的不同而改变。例如, 一般在压力下将片剂压制成所需形状且胶囊或小药囊使用简单的填充操作。本领域技术

人员充分了解用于生产不同单位剂型的步骤。

即刻释放剂型的活性成分掺合物一般包括一种或多种药物上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。所用的具体载体、稀释剂或赋形剂取决于活性组分所施用的方式和目的。一般来说，即刻释放片剂包括诸如稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂及其混合物这样的材料。尽管许多这类赋形剂是本领域技术人员所公知的，但是本发明者已经发现仅它们中的小部分可以制成最稳定的制剂。本发明者特别发现优选的制剂含有低于约 20% w/w 的还原糖。还原糖是含有能够通过供电子起还原剂作用的游离醛基或游离酮基的糖类及其衍生物。还原糖的实例包括单糖类和二糖类且更具体地说包括乳糖、葡萄糖、果糖、麦芽糖和其它类似糖。本发明者进一步发现含有二代磷酸钙的制剂特别稳定。更具体的说，使用约 20% w/w 以上的二代磷酸钙生产稳定的制剂。其它可接受的赋形剂包括淀粉、甘露糖醇、高岭土、硫酸钙、无机盐（例如氯化钠）、粉状纤维素衍生物、三代磷酸钙、硫酸钙、碳酸镁、氧化镁、诸如聚环氧乙烷这样的伯洛沙姆和羟丙基甲基纤维素。为了确保掺合物内含物的均匀性，优选使用药物物质颗粒大小的体积平均直径小于或等于约 30 微米。优选的稀释剂是微晶纤维素（例如 Avicel®PH200、PH102 或 PH101，购自 FMC Pharmaceutical, Philadelphia, PA）和二代磷酸钙或磷酸氢钙（例如 A-Tab®, 购自 Rhodia, Chicago Heights, IL）。微晶纤维素的平均颗粒大小一般在约 90 μ m - 约 200 μ m 的范围。合适等级的二代磷酸钙包括无水（平均约 135 - 180 μ m，购自 PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY 或 Rhodia, Cranbury, NJ）和二水合物（约 180 μ m，购自 PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY 或 Rhodia, Cranbury, NJ）。一般来说，微晶纤维素的含量约为 10 wt% - 约 70 wt% 且二代磷酸钙的含量约为 10 wt% - 约 50 wt%，更优选微晶纤维素的含量约为 30-70 wt% 且二代磷酸钙的含量约为 20-40 wt%。

如果需要，可以加入粘合剂。合适的粘合剂包括诸如纤维素（例如纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟甲基纤维素）、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、淀粉、天然和合成树胶（例如阿拉伯胶、藻酸盐和阿拉伯树胶）和蜡这样的物质。

一般在片剂中使用润滑剂以防止片剂和冲压机与冲模粘结。合适的润滑剂包括硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、甘油棕榈酸硬脂酸酯、氢化植物油、轻

矿物油、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌等。优选的润滑剂是硬脂酸镁。硬脂酸镁的一般含量约为 0.25 wt% - 约 4.0% wt%。

还可以向组合物中加入崩解剂以使剂型破碎并释放所述化合物。合适的崩解剂包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、粉状纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、波拉克林钾、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钙。在它们中优选交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠，最优选交联羧甲基纤维素钠。交联羧甲基纤维素钠的一般含量约为 0.5 wt% - 约 6.0 wt%。包括在所述剂型中的崩解剂含量取决于几种因素，包括分散体的特性、多孔 (porosigen) 性 (下述) 和所选择的崩解剂特性。一般来说，崩解剂占所述剂型的 1 wt% - 15 wt%、优选 1 wt% - 10 wt%。

助流剂的实例包括二氧化硅、滑石和玉米淀粉。

即刻释放剂型上的薄膜包衣层导致易于吞咽、可以减少给药过程中的不适味道或气味、通过使用遮光剂改善耐光性、提供改善的精巧性、高速包装过程中减少的摩擦力或作为不相容物质之间的屏障 (G. Cole, J. Hogan 和 M. Aulton, Pharmaceutical Coating Technology. Taylor 和 Francis Ltd, Ch 1, 1995)。本发明者在使用时发现含有大量纤维素类聚合物的包衣层可以为药物提供优良的化学稳定性。纤维素制品是来源于纤维素的聚合物。聚合物的实例包括纤维素制品，诸如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠。优选的聚合物是羟丙基甲基纤维素。本发明的包衣层包括聚合物、遮光剂、增塑剂、药物上可接受的稀释剂/填充剂和任选的着色剂。遮光剂是有助于减少光通过包衣层传播至片芯的赋形剂。遮光剂的实例是二氧化钛和滑石。优选的遮光剂是二氧化钛。增塑剂是降低聚合物的玻璃化转变温度、由此一般改善物理特性的材料。增塑剂的实例包括多元醇类、诸如甘油和聚乙二醇和乙酸酯类、诸如甘油三乙酸酯 (三醋精) 和柠檬酸三乙酯。本发明的组合物可以任选包括着色剂。这类着色剂购自许多商品供应商且本领域技术人员所公知的。特别优选的包衣制剂包括 HPMC、三醋精和二氧化钛或 HPMC、PEG 和二氧化钛。

为了在进行片剂或胶囊产生前获得掺合物中药物的均匀分布，已经发明了两种方法。在第一种方法中，使用几何稀释法。在该方法中，制备药物和

部分赋形剂的预掺合物且随后在2-5个其它步骤中进一步用剩余的赋形剂稀释。在第一次稀释步骤中，将药物与10-30 wt%的赋形剂混合。在第二次稀释过程中，用10-40 wt%的赋形剂进一步稀释第一次的预掺合物。在第3次—第5次稀释过程中，用10-75 wt%的赋形剂进一步稀释第二次稀释掺合物以形成最终的掺合物。优选的稀释方案包括用二代磷酸钙以两次递增的方式对药物进行第一次稀释、然后将掺合物与剩余赋形剂合并。

用于获得均匀药物分布的第二种方法包括用特定水平的剪切力掺合所述制剂。本发明者已经令人意外地发现剪切过高或过低均可导致均匀性和总效力差。本发明者已经发现使用低剪切条件(低于200 rpm)下运转的仓式混合机或高剪切混合机获得理想的剪切效果。在仓式混合机中掺合的典型掺合时间约为20分钟—约30分钟。尽管可以使用30分钟以上的掺合时间，但是谨慎考虑不使掺合物分层。在最初的掺合步骤后，可以使用安装了0.8 mm筛的圆锥形研磨机(Comil 197, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada)对活性成分掺合物过筛。然后将润滑剂加入到活性成分掺合物中并在双壳体"V型"或仓式掺合机中掺合约3分钟，此后进行干法成粒。

上述方法使活性组分有效混合且分布更均匀而不会使活性组分显著降解；然而，因化合物与设备的金属表面(例如筛和管道表面)分离或粘结导致的活性组分损耗再次对尤其是低剂量(例如低于4 mg/单位剂量)的制剂提出了挑战。本发明者已经发现获得可接受的掺合物效力的第三种方法包括使用研磨剂赋形剂，诸如二代磷酸钙。更具体的说，优选的制剂含有10-50wt%的二代磷酸钙。

可以将所述的药物组合物用于生产含有约0.1 mg—约10.0 mg活性组分/单位剂量、优选约0.2 mg—约5.0 mg活性组分/单位剂量的单位剂型。片剂大小(即单位剂型)一般约为100 mg—600 mg。

一般通过在旋转压片机中压制制备片剂。然而，用于片剂的特定方法是非限制性的且是本领域技术人员众所周知的。形成片剂后，通常用一种或多种包衣材料给片剂包衣。可以用遮盖气味、起密封剂作用和/或起在片剂表面上打印徽标或商标的接受者作用的包衣材料给片剂包衣。另一方面，可以用成膜保护剂给片剂包衣以改变片剂的溶出特性。例如，可以用耐溶出预定时间期限的成膜包衣材料给片剂包衣，由此使活性组分延缓或延长释放。合适的成膜保护剂包括纤维素(例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基

纤维素)、聚乙烯吡咯烷酮和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物。包衣制剂还可以包括添加剂,诸如增塑剂(例如聚乙二醇或三醋精)、防腐剂、增甜剂、调味剂、着色剂和其它已知为药物提供精巧形式的添加剂。优选的包衣制剂含有 40-70 wt%的纤维素类聚合物。优选本发明即刻释放剂型的含水包衣材料包括由 Colorcon, West Point, Pennsylvania 生产的 Opadry® (YS-1-18202-A) 和 OpadryClear® (YS-2-19114-A)。用作遮光包衣剂的 Opadry® 含有羟丙基甲基纤维素、二氧化钛和聚乙二醇或三醋精。用作抛光包衣剂的 OpadryClear® 含有羟丙基甲基纤维素和三醋精。

本发明者已经发现优选的制剂由药物的 L-酒石酸盐、甘露糖醇、微晶纤维素、二代磷酸钙和硬脂酸镁制成的药芯组成。更优选的制剂由药物的 L-酒石酸盐、微晶纤维素、二代磷酸钙和硬脂酸镁制成的药芯组成。甚至更优选的制剂由药物的 L-酒石酸盐、微晶纤维素、二代磷酸钙、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁制成的药芯组成。可以通过直接压制、湿法成粒(使用高剪切或低剪切湿法成粒机或流化床成粒机)、挤压成粒、旋转成粒或滚压制备这些药芯。滚压因其可防止药物分离而同时维持药物的稳定性的能力而是特别优选的(与可以导致药物水合物形成的含水湿法成粒相反)。可以用标准压片机(旋转式)制备片剂。然后使用盘式包衣锅给片芯包衣。优选的包衣层由羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、聚乙二醇或三醋精和任选的着色剂的混合物组成。

另一方面,可以将活性药物掺合物填充入硬胶囊,也称作干填充胶囊(DFC)。胶囊剂和生产方法与报导的片芯制剂和生产方法类似。硬胶囊可以由明胶和水或羟丙基甲基纤维素、水和胶凝(gelatin gum 或角叉菜胶)组成。

可以以各种方式包装所述的药物组合物(或制剂)。一般来说,分配制品包括含有适宜剂型的药物组合物的容器。合适的容器对本领域技术人员而言是众所周知的且包括诸如小瓶(塑料的和玻璃的)、小药囊、泡罩箔片包等这样的材料。该容器中还可以包括防干扰组成部分以防止轻易接触包装内含物。此外,该容器的表面上一概涂敷有描述容器内含物和任何适当警告或说明的标签。

含有本文所述的化合物 1 的药物组合物特别用于治疗或预防肠炎病(包括、但不限于溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病和局限性回肠炎)、过敏性肠综合征、强直性张力障碍、慢性疼痛、急性疼痛、口炎性腹泻、囊炎、血管收

缩、焦虑、惊恐性障碍、抑郁症、双相性精神障碍、孤独症、睡眠障碍、射精迟缓(jet lag)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、认知功能障碍、高血压、食欲过盛、食欲缺乏、肥胖、心律失常、胃酸分泌过多、溃疡、嗜铬细胞瘤、进行性核上麻痹、化学品依赖和成瘾(例如烟碱(和/或烟草产品)、酒精、苯并二氮杂庚因、巴比土酸盐、阿片类或可卡因依赖或成瘾)、头痛、偏头痛、中风、外伤性脑损伤(TBI)、强迫性神经失调(OCD)、精神病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动过度、朗读困难、精神分裂症、多发性脑梗塞死性痴呆、与年龄相关的认知能力下降、包括无癫痫小发作在内的癫痫、阿尔茨海默样老年性痴呆(AD)、帕金森病(PD)、注意力不集中的过度反应症(ADHD)和图雷特综合征。

因此,本文所述的含有化合物1的药物制剂和方法可以用于制备用于上述治疗应用的药物。

可以根据对这类治疗或预防的需要对人给药治疗有效量的所制备的药剂。本文所用的术语"治疗有效量"指的是能够抑制或预防上文涉及的各种病理情况或其症状和后遗症的活性组分用量。术语"抑制"指的是阻止、治疗、缓解、改善、终止、遏制、减缓与所治疗的相应疾病相关或因它们所导致的病理情况或症状的严重程度发展或使其逆转或减轻它们。照此,可以酌情将该药物制剂用于医学上的治疗(急性或慢性)和/或预防(预防)性给药。剂量、频率和期限随诸如所治疗疾病的性质和严重程度、宿主年龄和一般健康情况和宿主对所述活性组分的耐受程度这类因素的不同而改变。可以在每日乃至每周中分单一每日剂量、多次剂量给药所述药物组合物或药剂。该方案可以持续约2-3天至几周或更长时间。一般来说,将所述组合物对人体患者每天给药一次或两次,单位剂量约为0.25 mg-约10.0 mg,而上述剂量可以根据患者年龄、体重和医学情况和给药类型的不同适当改变。

下面的实施例用于解释目的而不认为限定本发明的范围。

可以制备或从相应来源获得下面所列的实施例中所用的物质:

可以通过专利申请W09935131A1或W00162736A1中所述的方法制备化合物1(L-酒石酸盐),将上述文献引入本文作为参考。

微晶纤维素(Avicel™ PH200)获自FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA)。

甘露糖醇(颗粒2080)购自SPI Polyols, Inc. (New Castle, DE)。

无水二代磷酸钙(A-tab™)购自 Rhodia Inc. (Chicago Heights, IL)。

交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol™)购自 FMC BioPolymer (Philadelphia, PA)。

羟基乙酸淀粉钠(Explotab™)购自 Penwest (Patterson, NJ)。

胶态二氧化硅(Cab-O-Sil™)购自 Cabot Corporation (Boston, MA)。

硅化微晶纤维素(ProSolv™)购自 Penwest (Patterson, NJ)。

羟丙基纤维素(Klucel™)购自 Hercules, Inc. (Hopewell, VA)。

无水乳糖购自 Quest International (Norwich, NY)。

动物或植物来源的硬脂酸镁购自 Mallinckrodt (St. Louis, MO)。

薄膜包衣材料 Opadry™ 购自 (Colorcon, West Point, PA)。

乙酸纤维素(398-10 NF)购自 Eastman Chemicals (Kingsport, TN)。

聚乙二醇(PEG3350)购自 Union Carbide Corp. (Dow Chemical Co. 的子公司, Midland, MI)。

羟丙基甲基纤维素(HPMC, K4M, methocel™)购自 Dow Chemical Co. , Midland, MI。

实施例 1

1 的 L-酒石酸盐的 AMT CR 剂型的制备

如下制备 3 kg 批量的压片颗粒: 将 450g 微晶纤维素和 1602 g 二代磷酸钙在 8-夸脱 V 型-混合机中混合 10 (f0) 分钟。将一半掺合物放入聚乙烯袋, 剩余的一半掺合物保留在混合机中。向 1250-cc 玻璃瓶中加入 450 g 甘露糖醇和 10.3 g 所述药物。使用 Turbula™ 混合机(购自 Geln Mills Inc., Clifton, NJ) 掺合该混合物。将该物质加入到含有上述物质的 V 型-混合机中。向瓶中再加入 450g 甘露糖醇, 随后使用 Turbula 进行 5 分钟掺合以便冲洗掉瓶中的任何药物。再向 V 型-混合机中加入该物质并将该混合物掺合 20 分钟。然后向 V 型-混合机中加入已经放入聚乙烯袋中的物质并将该混合物再掺合 20 分钟。随后向 V 型-混合机中加入 22.5g 硬脂酸镁的等分部分并将该混合物掺合 5 分钟。使用带有 DSP 滚筒的 TF-小型滚筒式压紧机(购自 Vector Corp. , Marion, IA) 滚压该混合物, 其中使用的滚筒压力为 30kg/cm², 滚筒速度为 4.0 rpm 且螺旋输送机速度为 15.6 rpm。使用带有 18 目 Conidur 磨光筛的 M5A 研磨机(购自 Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL) 以 300 rpm 研磨形成

的条状物。然后将粉末放回到 V 型-混合机中且再加入 15g 硬脂酸镁，随后再掺合 5 分钟。

使用应用 9/32" (11 mm) SRC 刀具的 Kilian T100 (购自 Kilian & Co. Inc., Horsham, PA) 压片机将颗粒压片而得到 250 mg/片的片剂 (0.5 mgA)。所用的预压缩力为 2.8 kN，主压缩力为 8 kN，以 74 rpm 运转，其中进料搅拌速度为 20 rpm。所得片剂表现出 7-9 kp 硬度，但没有可测定到的脆性。

通过首先制备由 538 g 乙酸纤维素和 134.5 g PEG 溶于 4506g 丙酮和 1547g 水组成的包衣溶液来对片剂包衣。使用 HCT-30EX Hicoater (购自 Vector Corp., Marian, IA) 进行包衣。维持喷雾速率为 20.0 g/分钟且出口温度为 28℃，直到获得 27.5%的目标包衣增加重量。然后在 40℃下的烘箱中对片剂进行盘式干燥 24 小时。

使用 USP II 型溶出系统 (37℃，以 50 rpm 搅拌，通过 HPLC 效力试验分析) 片剂在体外表现出不依赖 pH 的溶出特性。作为时间函数的溶于溶出介质的药物的百分比如下：2 小时，1%；5 小时，8%；8 小时，35%；10 小时，52%；12 小时，65%；16 小时，81%；24 小时，95%。因此，该系统在延迟 5 小时后以 0.03 mg/小时转运。

实施例 2

使用来自实施例 1 的 AMT 进行的恶心临床试验结果

在使用 1 的 IR 剂型对禁食的非吸烟者进行的临床单剂量研究中，据报导有 50%的受治疗者 (2/4) 在 1 mgA 剂量下出现恶心，而在 3 mgA 剂量下有 75%的受治疗者 (3/4) 出现恶心。如果使用多剂量研究，则每天 1 mgA 得到充分耐受；然而，使用 2 mgA/天出现了非常不舒服的持续恶心 (7/12 位受治疗者)，由此将这一研究分支终止。在对进食的健康吸烟者进行的单剂量测试中，据报导在 16 位接受 2 mgA 最大剂量 IR 的受治疗者中有 2 位出现恶心或相关症状。相反，就上述 AMT 剂型而言，3 mgA 和 4 mgA 剂量产生的恶心程度与使用较低剂量的 IR 剂型观察到的恶心程度类似 (每种情况中均为 2/16)。使用 3 mgA AMT 片进行的多剂量研究的恶心程度与每天两次给药 1 mgA IR 片的结果相差无几且显著优于每天给药一次 2 mgA IR 片的结果。

实施例 3

优选的 1 的 L-酒石酸盐的 AMT CR 剂型的制备

如下制备 7 kg 批量的压片颗粒：将 1050g 微晶纤维素和 3340 g 二代磷酸钙在 16-夸脱 V 型-混合机中混合 20 分钟。向 8-夸脱 V 型-混合机中加入 2450g 甘露糖醇和 71.8g 所述药物。将该混合物混合 30 分钟。将该物质加入到 16-夸脱 V 型-混合机中(所含的掺合物来自第一次掺合过程)并将该混合物掺合 30 分钟(掺合物可以用于冲洗混合机以确保完全转运)。然后向 V 型-混合机中加入 22.5g 硬脂酸镁的等分部分并将该混合物掺合 5 分钟。使用带有 DSP 滚筒的 TF-小型滚筒式压紧机滚压该混合物，其中使用的滚筒压力为 30kg/cm²，滚筒速度为 4.0 rpm 且螺旋输送机速度为 15 rpm，从而得到具有 0.06 - 0.08"厚度的条状物。使用带有 18 目 Conidur 磨光筛的 M5A 研磨机(购自 Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL)以 300 rpm 研磨形成的条状物。然后将粉末放回到 V 型-混合机中且再加入 35g 硬脂酸镁，随后再掺合 5 分钟。

使用应用 9/32" (11 mm) SRC 刀具的 Kilian T100 (购自 Kilian & Co. Inc., Horsham, PA) 压片机将颗粒压片而得到 250 mg/片的片剂(1.5 mgA)。所用的预压缩力为 1.2 kN，主压缩力为 8 kN，以 74 rpm 运转，其中进料搅拌速度为 20 rpm。所得片剂表现出 5-8 kp 硬度，但没有可测定到的脆性。

通过首先制备由 4095 g 乙酸纤维素和 405 g PEG 溶于 30.6kg 丙酮和 9.9kg 水组成的包衣溶液来对片剂包衣。使用 HCT-60EX Hicoater (购自 Vector Corp., Marian, IA)为每批 40,000 - 48,000 片进行包衣。维持喷雾速率为 180 g/分钟且出口温度为 27℃，直到获得 13%的目标包衣增加重量。然后在 40℃下的烘箱中对片剂进行盘式干燥 16 小时。

使用 USP II 型溶出系统(37℃，以 50 rpm 搅拌，通过 HPLC 效力试验分析)片剂在体外表现出不依赖 pH 的溶出特性。作为时间函数的溶于溶出介质的药物的百分比如下：2 小时，5%；5 小时，30%；7 小时，50%；10 小时，70%；12 小时，80%；24 小时，97%。因此，该系统在延迟 2 小时后以 0.1 mg/小时转运。

实施例 4

1 的 L-酒石酸盐的亲水性基质 CR 剂型的制备

将 HPMC K4M (45.000 g)和 50.575g 二代磷酸钙在 Turbula 的瓶中掺合 10 分钟。将约 10 g 的该掺合物与 3.425g 1 的 L-酒石酸盐合并并用 Turbula 掺合 10 分钟。然后将来自第一次混合的剩余粉末加入到含有药物的掺合物

中并将混合物用 Turbula 掺合 20 分钟。随后加入硬脂酸镁(1.000g)并将该混合物再掺合 3 分钟。使用应用 1/4"SRC 刀具的 Manesty F-Press (购自 Manesty Corporation, Liverpool, UK 的单冲压片机)制备片剂。平均片重为 102 mg/片, 相当于 0.5 mgA, 且该片剂的硬度为 5-7kp。使用人工肠液(pH 6.8)在 37℃下进行体外溶出实验, 其中使用片剂上带有沉锤的笼并以 50 rpm 进行桨式旋转。使用 HPLC 效力试验测定一段时间内容出的药物量, 结果如下: 2 小时, 59%; 4 小时, 85%; 8 小时, 94%; 16 小时, 97%。因此, 该系统以 0.10 mg/小时转运。

实施例 5

1 的 L-酒石酸盐疏水性基质 CR 剂型的制备

使 0.86g 的 1 与 42.25 g 甘露糖醇的混合物通过#30 筛, 然后用 Turbula 掺合 2 分钟。向烧杯中加入巴西棕榈蜡(6.04 g)和硬脂酸(0.61g)并使用 90℃下的水浴融化。混合时, 向熔化的蜡和硬脂酸混合物中加入甘露糖醇和药物掺合物。然后使该温热物质通过#20 筛过筛且随后使其冷却过夜。将该物质与 0.09g 二氧化硅合并并用 Turbula 掺合 2 分钟。加入硬脂酸镁(0.17g), 随后再掺合 0.5 分钟。用 Turbula 掺合。使用应用 5/16"SRC 刀具的 F-压片机制备片剂而得到 200 mg 片重(2 mgA)。

实施例 6

基于片剂稳定性和生产特性的方法选择

本实施例将常规的直接压制和湿法成粒方法与作为优选加工方法的干法成粒进行了比较。使用二元和三元稀释剂制剂介绍干法成粒。

干法成粒:

向仓式混合机中加入下列组分, 其中药物分散在赋形剂之间的层中:

组分	稀释剂系统	
	二元	三元
1-L-酒石酸盐	0.87%	0.57%
甘露糖醇	0%	26.02%
微晶纤维素(PH200)	62.55%	33.33%

二代磷酸钙	33.33%	33.33%
交联羧甲基纤维素钠	2.00%	5.00%
二氧化硅(胶态)	0.50%	0.50%
硬脂酸镁	0.25%	0.75%
硬脂酸镁	0.50%	0.50%

将该混合物掺合 30 分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁且然后掺合 3 分钟。使用 30kg/cm²的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺旋输送机速度(使用 TF-小型滚筒式压紧机(购自 VectorCorp., Marion, IA)将润滑的掺合物滚压成条状物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机(Vector Rotary Granulator))以产生颗粒。将颗粒掺合 10 分钟。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 3 分钟。使用安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

直接压制(对比方法)

使用下列组分制备二元稀释制剂(即微晶纤维素和二代磷酸钙):

1-L-酒石酸盐	8.68 g
微晶纤维素	621.27 g
二代磷酸钙	333.30 g
交羧甲基纤维素钠	20.00 g
二氧化硅(胶态)	5.00g

制备两种不同的掺合物并称作"赋形剂预掺合物"和"活性成分预掺合物"。"赋形剂预掺合物"由微晶纤维素、二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠组成。将这些组分加入到 V 型-混合机中并掺合 20 分钟。活性成分预掺合物由药物和一半二代磷酸钙组成。将活性成分预掺合物加入到 V 型-混合机中并掺合 30 分钟且放出。将一半"赋形剂预掺合物"加入到适当大小的混合机中,随后添加全部"活性成分预掺合物"且然后掺合 20 分钟。向用于混合"活性成分预掺合物"的空混合机中加入第二部分二代磷酸钙并混合 5 分钟。将该部分和第二部分"赋形剂预掺合物"加入到含有活性成分的混合机中。将该混合物掺合 20 分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁(5.00 g)且然后掺合 5 分钟。使用

安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) 将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

湿法成粒(对比制剂和方法)

使用两种不同的成粒剂, 包括水和异丙醇评价湿法成粒加工工艺。下面列出了用每种成粒剂制备的制剂:

成粒剂

组分		异丙醇
1-L-酒石酸盐	5.70g	5.70g
甘露糖醇	255.20g	260.20g
硅化微晶纤维素	333.30g	-
微晶纤维素 (PH200)	-	333.30g
二代磷酸钙	333.30g	333.30g
羟丙基纤维素	10.00g	-
交联羧甲基纤维素钠	50.00g	50.00g
水	533.30g	-
异丙醇	-	533.30g
二氧化硅(胶态)	5.00g	5.00g
硬脂酸镁	7.50 g	12.50g

将配方表中的上述非活性组分成粒剂(水或异丙醇)加入到高剪切混合机中并以 100 rpm 的叶轮速度干燥混合 1 分钟。从筒体中取出一半赋形剂掺合物并向该混合机中加入总量的 1-L-酒石酸盐且在上面覆盖取出的掺合物。将该掺合物以 100 rpm 掺合 1 分钟。当持续进行掺合时, 在 1 分钟内以 1000 rpm 的切碎机速度和 300 rpm 的叶轮速度加入成粒剂。将湿颗粒再混合 15 秒, 然后加入水或异丙醇。将湿团在 50℃ 下的烘箱中干燥至水分在起始值的 1% 以内, 此后进行成粒。将干燥的颗粒研磨通过安装了 0.050 英寸筛和设定在 1770 rpm 的圆边叶轮的圆锥形研磨机 (Comil, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada)。向该颗粒中加入胶态二氧化硅并在 V 型-混

合机中掺合 20 分钟。向该掺合物中加入硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 11/32 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) 将最终的掺合物压制成 300 mg 片剂。

下面比较了直接压制与干法成粒的掺合物均匀性。该批量使用了相同进入的药物物质批号、药物负荷 (0.868%) 和片剂大小 (200mg)。下面的表 5-1 中概括了直接压制与干法成粒的效力和可变性。根据可变性从 8.0% 降至 1.8% RSD 证明了对制剂进行干法成粒对掺合物均匀性的影响。

表 6-1

生产方法	干法成粒 (二元)	直接压制
药物负荷百分比	0.868	0.868
片剂大小 (mg)	200	200
最终掺合效力 (平均值)	99.2	99.4
最终掺合效力 (%RSD)	1.8	8

直接压制片剂前最终掺合物效力的高可变性 (8% RSD) 是选择干法成粒作为优选方法的基础。

通过成粒掺合物以及片剂效力和可变性 (相对标准偏差百分比或 % RSD) 的生产特性比较湿法成粒与干法成粒。这些批量使用了相同进入的药物物质批号、药物负荷 (0.57%) 和片剂大小 (300mg)。下面的表 6-2 中概括了本文评价的三种成粒方法的效力和可变性数据。

表 6-2

生产方法	干法成粒 (二元)	使用水的湿法成粒	使用 IPO 的湿法成粒
药物负荷百分比	0.57	0.57	0.57
片剂大小 (mg)	300	300	300
成粒效力 (平均值)	91.3	101.3	93.6
成粒效力 (%RSD)	4.2	4.0	1.8
片剂效力 (平均值)			
开始	94.5	99.0	93.7
中间	95.0	100.8	96.1
最终	96.0	99.8	94.8

片剂 (%RDS)			
开始	1.2	2.5	2.3
中间	0.4	0.9	0.4
最终	1.2	2.6	1.0

成粒和片剂效力值与对将水作为成粒剂的湿法成粒预计的 100% 最接近。干法成粒与使用异丙醇工艺的湿法成粒产生了相似的生产特性结果。

下表 6-3 中概括了在加速条件下储存 6 周并通过 HPLC 对湿法成粒工艺和干法成粒工艺分析的片剂稳定性结果。

表 6-3

生产方法	干法成粒 (二元)	使用水的湿法成粒	使用 IPO 的湿法成粒
药物负荷百分比	0.57	0.57	0.57
片剂大小 (mg)	300	300	300
6 周后总杂质百分比			
5℃ 下	ND	0.08	0.30
25℃/60%RH 下	ND	NA	NA
30℃/60%RH 下	NA	0.10	0.35
40℃/75%RH 下	0	0.12	0.40
50℃/60%RH 下	NA	0.20	0.35
加工过程中的药物形式	无水	水合物	无水

发现使用水作为成粒剂的湿法成粒因 1-L-酒石酸盐从无水向水合态转化而在物理上不稳定。该水合物随后在干燥阶段中失水而形成无水药物形式。这些物理稳定性在湿法成粒和使用有助于选择优选工艺的水的干法成粒过程中改变。干法成粒和使用异丙醇的湿法成粒是加工 1-L-酒石酸盐的优选方式。使总杂质水平最低的方法是干法成粒，随后是使用水的湿法成粒，而然后才是使用异丙醇的湿法成粒。

因此，基于稳定性、掺合物均匀性和生产特性制备 1-L-酒石酸盐片剂的最优选成粒方法是干法成粒。

实施例 7基于片剂稳定性的稀释剂选择

基于化学稳定性和生产特性选择用于制备 1-L-酒石酸盐片剂的稀释剂。使用优选的干法成粒方法评价这些稀释剂(二代磷酸钙、微晶纤维素和甘露糖醇)且在制剂中包括两种(二元)或三种(三元)稀释剂。

组分	稀释剂	
	二代磷酸钙/MCC/甘露糖醇	MCC/甘露糖醇
1-L-酒石酸盐	0.57%	0.57%
甘露糖醇	26.02%	42.68%
微晶纤维素 (PH200)	33.33%	50.00%
二代磷酸钙	33.33%	0.0%
交联羧甲基纤维素钠	5.00%	5.00%
二氧化硅(胶态)	0.50%	0.50%
硬脂酸镁	0.75%	0.75%
硬脂酸镁	0.50%	0.50%

下表 7-1 中概括了通过使用三元或二元(无二代磷酸钙)制剂的干法成粒方法制备、在加速条件下储存 3 个月并通过 HPLC 分析的片剂稳定性。

表 7-1

生产方法	干法成粒(三元)	干法成粒(二元 MCC/甘露糖醇 - 无二代磷酸钙)
药物负荷百分比	0.57	0.57
片剂大小 (mg)	300	300
6 周/3 个月后总杂质百分比:		
5℃ 下	ND/0	0/0.05
25℃/60%RH 下	ND/0	NA
30℃/60%RH 下	NA	0.13/0.12
40℃/75%RH 下	0/0.10	0.28/0.34
50℃/20%RH 下	NA	0.23/0.58

NA 表示没有应用

ND 表示未检测

通过使总杂质水平最低的干法成粒加工的制剂应用二代磷酸钙。通过干法成粒制备的优选制剂含有二代磷酸钙、微晶纤维素和甘露糖醇的二元或三元稀释剂。通过干法成粒制备的最优选制剂含有二代磷酸钙作为主要稀释剂之一。

下表 7-2 中概括了在加速条件下对使用优选干法成粒工艺制备的三种二元稀释剂制剂和三元稀释剂制剂储存 6-12 周并通过 HPLC 分析的片剂稳定性结果。

表 7-2

二元稀释剂	MCC/二代磷酸钙	甘露糖醇/二代磷酸钙	乳糖/二代磷酸钙	三元(二代磷酸钙/MCC/甘露糖醇)
药物百分比	0.86	0.86	0.86	0.86
片剂大小 (mg)	200	200	200	300
6 周和 12 周后总杂质百分比:				
5℃/75%RH 下	0/0	0/0	0/NA	0/0
30℃/60%RH 下	0.1/0.1	0/0	0.2/NA	0.1/0.1
40℃/75%RH 下	0.1/0.3	0.1/0.2	2.6/NA	0.1/0.3
50℃/20%RH 下	0.2/0.3	0.1/0.2	1.3/NA	0.2/0.3

发现在加速温度/湿度条件下乳糖/二代磷酸钙二元稀释剂制剂稳定性较低。微晶纤维素/二代磷酸钙和甘露糖醇/二代磷酸钙二元片剂表现出与原始三元制剂相似的总杂质水平,正如表 7-2 中所示。因此,三元和 MCC/二代磷酸钙和甘露糖醇/二代磷酸钙系统是本发明优选的实施方案。

实施例 8

基于片剂生产特性和内含物均匀性的稀释剂选择

单独基于化学稳定性,实施例 7 中所列的两种二元制剂(MCC/二代磷酸钙和甘露糖醇/二代磷酸钙)是 1-L-酒石酸盐的适宜制剂。为了选择更优选的组合物,使用具有 3 种配置的 5/16 英寸 SRC 刀具的 Kilian T- 100 压片机

进行生产评估。在 4、8、12、16 和 20kN 力下压制片剂并在每种条件下测试片重、厚度、硬度、崩解时间和脆性%。将这些数据列在下表 8-1 中。

表 8-1

批号	压制力 (kN)	片重(mg)	厚度(英寸)	硬度(kP)	崩解时间(分钟:秒)	脆性(%)
甘露糖醇/ 二代磷酸钙	4.53	199.8	0.150	<1	00:17	35.48% ^(a)
	7.91	200.7	0.146	1.81	00:21	0.59%
	11.65	200.1	0.141	2.73	00:19	0.34%
	16.32	200.8	0.138	2.71	00:16	1.20% ^(b)
	19.69	201.0	0.136	2.88	00:20	100% ^(c)
MCC/二代磷 酸钙	3.94	201.5	0.156	<1	00:04	100% ^(d)
	7.89	201.8	0.146	3.05	00:09	0.21%
	11.51	202.0	0.139	4.84	00:12	0.11%
	16.08	202.7	0.136	7.17	00:23	0.14%
	17.56	201.5	0.135	7.91	00:13	0.067%

- (a) 测试后将两种片剂完全打碎。
 (b) 测试过程中封盖的两种片剂。
 (c) 测试过程中封盖的全部片剂。
 (d) 测试过程中打碎全部片剂。

甘露糖醇/二代磷酸钙二元制剂表现出严重的封盖问题且不能压制成 3kP 以上硬度,而这种加工大小的目标范围在 6-9kP。在这些硬度下,基于高脆性%(要求低于 0.2%)的片剂具有的机械完整性差。另一方面,MCC/二代磷酸钙二元片剂产生了目标范围内的硬度和脆性值。因此,基于生产评估的更优选二元制剂是微晶纤维素/二代磷酸钙。三元制剂是基于稳定性和生产特性的优选制剂且也是本发明的实施方案。

实施例 9

基于片剂稳定性的崩解剂选择

分析含有羟基乙酸淀粉钠(SSG)作为崩解剂的片剂的纯度并与含有交联羧甲基纤维素钠(CS)的片剂比较。将片剂放入 5℃/75%RH、40℃/75%RH 和 50℃/20%RH 下的 60cc HDPE/HIS 瓶中以便在 6 周和 12 周时进行分析。6 周和 12 周的纯度结果如表 9-1 中所示。

表 9-1

稳定性条件	获得时间	交联羧甲基纤维素钠	羟基乙酸淀粉钠
5℃/75% RH	6 周	0%	0.3%
	12 周	0%	0.3%
40℃/75% RH	6 周	0.1%	0.6%
	12 周	0.3%	0.9%
50℃/20% RH	6 周	0.2%	0.9%
	12 周	0.3%	1.1%

SSG 片 (0.3 - 1.1%) 的降解大于对含有 CS 作为崩解剂所观察到的结果。当片剂中不含乳糖时, 在 6 周或 12 周的任何条件下, 这些含有 CS 的片剂始终不会超过 0.3% 的总体降解。由于这一原因, 所以已经基于与羟基乙酸淀粉钠相比改善的化学稳定性而将交联羧甲基纤维素钠选作 1-L-酒石酸盐片的更理想的崩解剂。

实施例 10

降低掺合物粘结性掺入的助流剂

在这种情况下, 使用标准粉末崩解试验评价向片剂中加入助流剂胶态二氧化硅对表征流动性的影响。为了进行这项评价, 因药物负荷低于 1% 而使用二元制剂安慰剂。将该制剂列在表 10-1 中。通过实施例 6 中所述的干法成粒制备这些片剂。

表 10-1

组分	助流剂含量	
	0%	0.5%
微晶纤维素 (PH200)	63.42%	62.92%
二代磷酸钙	33.33%	33.33%
交联羧甲基纤维素钠	2.00%	2.00%
二氧化硅 (胶态)	0.0%	0.50%
硬脂酸镁	0.75%	0.75%
硬脂酸镁	0.50%	0.50%

在每一润滑步骤前立即对掺合物和颗粒取样用于分析。评价粘结性、流动可变性和颗粒大小并使结果显示在表 10-2 中。两批成粒的颗粒大小极为相近且由此不应对粉末崩解结果有影响。存在的二氧化硅改善了粘结性和流动可变性。它的加入使的掺合物的粘结性从‘低’降至‘极低’的等级并使颗粒的粘结性从高‘降至’低’的等级。存在的 0.50%二氧化硅还将颗粒的流动可变性等级从中等降至低等。

表 10-2

特性	0.5%二氧化 硅掺合物		0.5%二氧 化硅颗粒		0%二氧化 硅掺合物		0%二氧化 硅颗粒	
粘结性	3.9	很低粘结性	4.5	低粘结性	4.5	低粘结性	6.1	高粘结性
流动可 变性	40.7	中等流动可 变性	31.1	低流动可 变性	41.0	中等流动 可变性	41.1	中等流动 可变性
D[4, 3]	191.5 μ m		161.0 μ m		155.5 μ m		160.5 μ m	

在压片过程中,监测作为压力函数的喷射力。表 10-3 列出了在 0 和 0.5%二氧化硅制剂的 5-20 kN 范围内压力产生的喷射力。

表 10-3

压力 (kN)	0%	0.5%
	喷射力 (N)	喷射力 (N)
6.3	29.56	
8.9	27.47	
12.2	25.88	
14.3	21.08	
18.6	21.56	
5.7		16.64
9.1		25.40
11.4		22.58
15.0		19.97
18.6		23.56

在该压力大部分范围内含有 0.50% Cab-O-Sil 的片剂表现出稍微低的喷射力。基于粘结性、流动可变性和喷射力降低的正面特性认为含有助流剂的 1-L-酒石酸盐片是更优选的制剂。

实施例 11

基于片剂稳定性的薄膜包衣材料选择

使用加速攻击的条件基于化学稳定性选择用于 1-L-酒石酸盐片剂的优选白色薄膜包衣材料。将 4 种 Opadry 白色薄膜包衣系统用于在更优选的干法成粒的片剂之一上。

在进行滚筒压制前使用几何稀释掺合方案制备片芯且它含有下列成分：

1-L-酒石酸盐	10.62 g
微晶纤维素	744.42g
二代磷酸钙	399.96g
交联羧甲基纤维素钠	24.00g
二氧化硅(胶态)	6.00g
硬脂酸镁	9.00g
硬脂酸镁	6.00 g

制备两种不同的掺合物并称作"赋形剂预掺合物"和"活性成分预掺合物"。"赋形剂预掺合物"由微晶纤维素、二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠组成。将这些组分加入到 V 型-混合机中并掺合 20 分钟。"活性成分预掺合物"由药物和一半二代磷酸钙组成。将"活性成分预掺合成分"加入到 V 型-混合机中并掺合 30 分钟且放出。将一半"赋形剂预掺合物"加入到适当大小的混合机中,随后添加全部"活性成分预掺合物"且然后掺合 20 分钟。向用于混合"活性成分预掺合物"的空混合机中加入第二部分二代磷酸钙并掺合 5 分钟。将该部分和第二部分"赋形剂预掺合物"加入到含有活性成分的混合机中。将该混合物掺合 20 分钟。向该混合物中加入第一部分硬脂酸镁且然后掺合 5 分钟。使用 $30\text{kg}/\text{cm}^2$ 的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺旋输送机速度(矢量 TF 小型滚筒压缩机(Vector TF-Mini Roller Compactor))将润滑的掺合物滚压成条状物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机(Vector Rotary Granulator))而产生颗粒。将该颗粒掺合 10 分钟。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

将 4 种包衣系统的定性组成列在表 11-1 中。列为批号 A 的包衣组合物由乳糖、羟丙基甲基纤维素或 HPMC、二氧化钛和三醋精组成。无乳糖的包衣系统 B-D 之间的主要区别在于聚合物类型(羟丙基甲基纤维素或 HPMC 对聚乙烯醇或 PVA)和增塑剂类型(聚乙二醇或 PEG 和三醋精)。PVA 包衣层中还含有滑石。将最终剂型包衣至含 4 wt% 白色包衣层和 0.5 wt% 的透明包衣层。将薄膜包衣片放入 60 ccHDPE/HIS 瓶并在 5°C 和 $70^\circ\text{C}/75\%\text{RH}$ 下攻击 10 天且然后评价纯度。还评价了未包衣的片芯以用于比较。制备安慰剂片并分析起始时间点的纯度作为对照。纯度结果如表 11-2 中所示。

表 11-1

包衣批号	包衣成分
A	乳糖一水合物 羟丙基甲基纤维素 二氧化钛 三醋精
B	羟丙基甲基纤维素 二氧化钛 三醋精
C	羟丙基甲基纤维素 二氧化钛 聚乙二醇
D	聚乙烯醇 二氧化钛 聚乙二醇 滑石

发现含有 HPMC (B 和 C) 的无乳糖的薄膜包衣片在化学上比乳糖/HPMC (A) 或 PVA (D) 薄膜包衣片更为稳定。发现就 PEG 和三醋精作为增塑剂而言的 HPMC 批量的总降解率分别达 0.4-1.2% 和 0.5-1.0%。同时, 乳糖对照和 PVA 批量的总降解率分别高至 3.5% 和 2.9%。基于改善的化学稳定性认为在制剂 B 和 C 中优选的薄膜包衣层分别由 HPMC、二氧化钛和三醋精或 PEG 组成。

表 11-2

薄膜包衣的确定	安慰剂	未包衣的片剂	A	B	C	D
5℃ 下	0.0*	0.00	0.44	0.41	0.52	0.06
70℃/75% RH 下	NA	1.07	3.54	1.29	0.96	2.95

*表示仅在起始时间点进行分析

实施例 12

方法-干法成粒的含量均匀性

本实施例证实了获得掺合物和片剂效力和均匀性的更优选掺合方法。评价了 V 型-掺合(使用和不使用几何稀释)、仓式掺合(使用和不使用挡板和直线对转动角度的旋转)和高剪切掺合。该制剂由二代磷酸钙和微晶纤维素的二元稀释剂系统组成,如下所示:

成分	重量%
1-L-酒石酸盐	0.885
微晶纤维素 (PH200)	62.035
二代磷酸钙 (A-Tab)	33.330
交联羧甲基纤维素钠	2.00
二氧化硅(胶态)	0.50
硬脂酸镁	0.75
硬脂酸镁	0.50

使用几何稀释的 V 型-掺合

实施例 11 中提供的对片芯的配方和方法描述。

单步骤中的 V 型-掺合

将混合物(不含润滑剂)掺合 30 分钟。向该混合物中加入第一部分硬脂酸镁且然后掺合 5 分钟。使用 $30\text{kg}/\text{cm}^2$ 的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺旋输送机速度(矢量 TF 小型滚筒压缩机(Vector TF-Mini Roller Compactor))将润滑的掺合物滚压成条状物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机(Vector Rotary Granulator))而产生颗粒。将该颗粒掺合 10 分钟。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

仓式掺合

将组分(不含润滑剂)加入到药物分散在中间层中的仓式混合机中。设定该混合机的配制(使用和不使用挡板和直线对转动角度)。将该混合物掺合 30 分钟。向该混合物中加入第一部分硬脂酸镁且然后掺合 5 分钟。使用 $30\text{kg}/\text{cm}^2$ 的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺旋输送机速度(矢量 TF 小型滚筒压缩机(Vector TF-Mini Roller Compactor))将润滑的掺合物滚压成条状

物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机)而产生颗粒。将该颗粒掺合 10 分钟。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co.,Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

高剪切掺合

将组分(不含润滑剂)加入到药物分散在中间层中的高剪切混合机中。以 200 rpm 的叶轮速度和 0 rpm 的切碎机速度将该混合物掺合 10 分钟。加入第一部分润滑剂并掺合 5 分钟。使用 30kg/cm²的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺旋输送机速度(矢量 TF 小型滚筒压缩机)将润滑的掺合物滚压成条状物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机)而产生颗粒。将该颗粒在 V 型-混合机中掺合 10 分钟。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 5/16 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co.,Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 200 mg 片剂。

表 12-1 中列出了颗粒和片剂的效力和均匀性结果。单步骤中的 V 型-掺合和高剪切掺合方法使颗粒的效力值最低。更优选的掺合方法是基于颗粒和片剂效力和均匀性结果的使用几何稀释的掺合和使用任意配置的挡板和旋转方式的仓式掺合。在低叶轮速度(在该混合机上为低至中等剪切)下运转的高剪切混合机也是本发明更优选的实施方案。

表 12-1

掺合方法	颗粒		片剂	
	效力	%RSD	效力	%RSD
使用几何稀释的 V 型-掺合	98.3	0.3	98.8	0.8
单步骤中的 V 型-掺合	94.5	7.3	103.4	1.2
仓式掺合; 无挡板, 直线旋转	99.1	1.2	101.7	0.8
仓式掺合; 有挡板, 直线旋转	100.3	0.7	102.7	1.4
仓式掺合; 有挡板, 角度旋转	98.3	1.0	102.1	0.6
高剪切掺合	91.1	0.4	96.2	2.3

实施例 13

基于颗粒内含物均匀性的稀释剂选择

基于颗粒和片剂效力和均匀性选择"活性成分预掺合物"中用于几何稀释掺合方法的优选稀释剂。研究了两种主要稀释剂（二代磷酸钙和甘露糖醇）在辅助制剂中 1-L-酒石酸盐混合的载体赋形剂特性。按照实施例 11 中所述的几何稀释方案掺合用于三元片剂的组分和浓度（与实施例 7 的组成相同）。"活性成分预掺合物"中使用了一半的甘露糖醇(13A)或二代磷酸钙(13B)。在本实施例中，将药物喷射粉碎至约原始颗粒大小的一半，此后使用赋形剂加工处理。

组分	"活性成分预掺合物"中的稀释剂	
	甘露糖醇 (13A)	二代磷酸钙 (13B)
1-L-酒石酸盐(喷射粉碎的)	0.86%	0.86%
甘露糖醇	25.95%	25.95%
微晶纤维素 (PH200)	33.22%	33.22%
二代磷酸钙 (A-Tab)	33.22%	33.22%
交联羧甲基纤维素钠	5.00%	5.00%
二氧化硅(胶态)	0.50%	0.50%
硬脂酸镁	0.75%	0.75%
硬脂酸镁	0.50%	0.50%

就每种片剂而言，制备两种不同的掺合物并称作"赋形剂预掺合物"和"活性成分预掺合物"。"赋形剂预掺合物"由微晶纤维素、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠和二代磷酸钙或甘露糖醇组成。将这些组分加入到 V 型-混合机中并掺合 20 分钟。活性成分预掺合物由药物和约一半的甘露糖醇(12A)或二代磷酸钙(12B)组成。将"活性成分预掺合物"组分加入到 V 型-混合机中并掺合 30 分钟且放出。将一半"赋形剂预掺合物"加入到适当大小的混合机中，随后添加全部"活性成分预掺合物"且然后掺合 20 分钟。向用于混合"活性成分预掺合物"的空混合机中加入第二部分甘露糖醇或二代磷酸钙并掺合 5 分钟。将该部分和第二部分"赋形剂预掺合物"加入到含有活性成分的混合机中。将该混合物掺合 20 分钟。向该混合物中加入第一部分硬脂酸镁且然后掺合 5 分钟。使用 30kg/cm²的滚筒压力、4 rpm 的滚筒速度和 15 rpm 的螺

旋输送机速度(矢量 TF 小型滚筒压缩机)将润滑的掺合物滚压成条状物。将该条状物研磨通过 20 目筛(矢量旋转成粒机)而产生颗粒。向该颗粒中加入第二部分硬脂酸镁并掺合 5 分钟。使用安装了 11/32 英寸标准圆凹形冲头的 Kilian T100 压片机(Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)将最终的掺合物压制成 300 mg 片剂。将最终颗粒和片剂的效力和可变性(以% RSD 表示)的结果列在表 13-1 中。

表 13-1

载体赋形剂	13A	13B
	颗粒甘露糖醇 2080	无水二代磷酸钙
颗粒效力	总计: 95.9% RSD: 0.2%	总计: 96.3% RSD: 1.0%
片剂效力	总计: 95.1% RSD: 2.4%	总计: 97.2% RSD: 0.8%

就甘露糖醇和磷酸钙"活性成分预掺合物"稀释剂而言, 颗粒效力值相似。然而, 当用二代磷酸钙取代甘露糖醇作为用于几何稀释掺合方法中的"活性成分预掺合物"稀释剂时, 片剂的效力值从 95.1%增加至 97.2%。因此, 用于几何稀释掺合方法中的"活性成分预掺合物"的更优选稀释剂是二代磷酸钙。