

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/28
A61K 9/16
A61K 31/455
A61K 47/12



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 99806157.3

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211078C

[22] 申请日 1999.5.14 [21] 申请号 99806157.3
[30] 优先权
[32] 1998.5.15 [33] JP [31] 133219/1998
[86] 国际申请 PCT/JP1999/002499 1999.5.14
[87] 国际公布 WO1999/059552 日 1999.11.25
[85] 进入国家阶段日期 2000.11.14
[71] 专利权人 中外制药株式会社
地址 日本东京
[72] 发明人 前田裕之 小川裕 饭田义光
审查员 赵 超

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杨宏军

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 4 页

[54] 发明名称 控释制剂
[57] 摘要

控释制剂，具有这样一个部分，内核和药物释放层各自已经经过配制，用于影响至少一种待控制释放的药物的快速或逐渐释放，它被释放控制层部分地或完全地覆盖，该层是通过向至少一种选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸的基质中加入药学上可接受的添加剂而制备的，基本上不含待控制释放的药物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种脉冲型控释制剂，它包含：内核，该内核含有至少一种待控制释放的药物和不含有富马酸；释放控制层，向富马酸基质中加入药学上可接受的添加剂而得到该层，其中释放控制层中基质的含量是 60 - 99 %，该层是不含待控制释放的药物的包衣层；和药物释放层，该层含有至少一种待控制释放的药物，所述制剂满足下列条件：

(1)内核位于控释制剂的最内部分；

(2)所述制剂具有至少一层覆盖内核的释放控制层，另外非必需地存在至少一层附加的释放控制层和/或药物释放层；

(3)释放控制层与药物释放层交替存在；

(4)最外层既可以是释放控制层，也可以是药物释放层；

(5)如果最外层是药物释放层，那么它可以覆盖其下面的释放控制层的全部或部分表面；

(6)所述制剂的内核和药物释放层所含有的药物应当是彼此独立地加以选择的；

(7)内核和药物释放层经过配制，使所含有的药物立即释放；和

(8)如果所述制剂的内核和药物释放层所含有的是两种或多种药物，那么所述内核和单一的药物释放层可以各自由仅含有一种药物的不止一层组成。

2、根据权利要求 1 的控释制剂，其剂型为固体制剂。

3、根据权利要求 2 的控释制剂，其剂型为片剂。

4、根据权利要求 1 的控释制剂，其中药物释放层含有一种与内核中的药物不同的药物。

5、根据权利要求 1 的控释制剂，其中该待控制释放的药物是尼可地尔。

6、用于制备脉冲型控释制剂的方法，该方法包括下列步骤：

A. 模压含有至少一种待控制释放的药物和不含富马酸的内核，

通过用一种组分覆盖所述内核形成释放控制层，该组分在富马酸基质中结合有药学上可接受的添加剂，其中释放控制层中基质的含量是 60 - 99 %，该控制层不含待控制释放的药物，从而形成双层结构成形体；

所述步骤 A 之后再进行下列步骤 B，或下列步骤 B 和 C，或下列步骤 B-D，或下列步骤 B-E：

B. 用含有至少一种待控制释放的药物的组分覆盖或叠层由上述步骤 A 得到的双层结构成形体，从而形成药物释放层；

C. 用一种组分覆盖所述步骤 B 中得到的成形体，该组分在富马酸基质中结合有药学上可接受的添加剂，并且其不含待控制释放的药物，从而形成释放控制层；

D. 用含有至少一种待控制释放的药物的组分覆盖或叠层所述步骤 C 中得到的成形体，从而形成药物释放层；和

E. 重复所述形成释放控制层的步骤 C 和所述形成药物释放层的步骤 D 至少一次，以获得满足下列条件的控释制剂：

(1) 内核位于控释制剂的最内部分；

(2) 所述制剂具有至少一层覆盖内核的释放控制层，另外非必需地存在至少一层附加的释放控制层和/或药物释放层；

(3) 释放控制层与药物释放层交替存在；

(4) 最外层既可以是释放控制层，也可以是药物释放层；

(5) 如果最外层是药物释放层，那么它可以覆盖其下面的释放控制层的全部或部分表面；

(6) 所述制剂的内核和药物释放层所含有的药物应当是彼此独立地加以选择的；

(7) 内核和药物释放层经过配制，可允许所含有的药物立即释放；和

(8) 如果所述制剂的内核和药物释放层所含有的是两种或多种药物，那么所述内核和单一的药物释放层可以各自仅含有一种药物的不止一层组成。

7、根据权利要求 6 的方法，其中该释放控制层和药物释放层是利用压片机或包衣机形成的。

8、根据权利要求 6 的方法，它用于制备固体制剂。

9、根据权利要求 7 的方法，它用于制备片剂。

10、根据权利要求 6 的方法，它用于制备其中药物释放层含有一种与内核中的药物不同的药物的制剂。

11、根据权利要求 6 的方法，它用于制备其中该待控制释放的药物是尼可地尔的制剂。

控释制剂

技术领域

本发明涉及一种多重释放制剂及其制备方法。本发明特别涉及这样一种制剂，它具有被释放控制层包围的药物内核，呈现出使内核中的药物在预定的时间延迟后快速释放的机理。本发明进一步涉及这样一种制剂，在释放控制层之外还具有一个快速药物释放部分，使药物能够在单次给药后以一定间隔不止一次地释放。另外，本发明涉及这样一种制剂，它在内核和一个或多个药物释放层中结合了大量药物，使不同活性成分能够在不同时间释放。

背景技术

口服控释制剂具有减少给药频率的优点，从而减轻患者负担，提高他们的顺应性。作为口服控释制剂技术的实例，普遍已知的是所谓的缓释制剂，它以持续方式释放药物，达到主要的治疗血液水平（例如缓释茶碱制剂“Theo-Dur”和缓慢释放的盐酸普萘洛尔制剂）。这类缓释制剂在排泄前维持血药水平在治疗范围内时所面临的一个问题是，某些药物具有发展耐受性的可能性。进一步的问题是，对肝脏首过代谢敏感的药物在以缓释剂型给药时，其生物利用度低于立即释放的剂型。这些种类的药物以通过单次给药而提供不止一次释放的制剂给药是有效的。有时候需要两种药物通过在不同时间给药来发挥作用，此时一种药物的治疗效果可以通过另一种药物的预处理或后处理得以提高；在这些情况下，使用控释制剂是有效的，它在单次给药后允许不同药物在不同时间进行不止一次的释放。

就本发明人所知，为减少给药频率而允许不止一次药物释放的常规药物制剂工艺包括使用形成基质的、水溶性聚合物或蜡作为释放控制基质，并包围着含有水可溶胀的崩解剂的药物内核（例如参见日本专利公报 246512/1987 和 273816/1992）。不过，水溶性聚合物基质

难以与在聚合物基质中水的存在下不稳定的药物使用。由蜡制成的基质在高温下是不稳定的，以致药物的释放特性可能在贮藏过程中发生改变。而且，蜡一般不能应用于与其发生反应的或可混合的药物。因此，还没有研制出这样的多重释放制剂，它们能够应用于控制更广泛的药物的释放，并且药物的释放特性在贮藏过程中不发生任何改变。

发明的公开

鉴于现有技术的这些问题，本发明的目的在于提供一种这样的制剂，该制剂使用一种控制释放的、非蜡类基质，它能够容易地控制水分，允许不止一次的药物释放，该制剂能够在各次释放之间的时间间隔（或“时间滞后”）内加以精确地控制，对胃肠道环境的敏感性较低。本发明的目的也在于提供制备该制剂的技术。

为了解决上述现有技术的问题，本发明人进行了深入研究。结果发现，当至少一种在生理条件下具有低溶解率的小分子量物质、选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸，作为释放控制层的基质结合在制剂中时，不仅易于控制基质的水分，而且也能够控制具有所需时间滞后的药物释放，并且无需使用蜡作为释放控制基质。在此发现的基础上完成了本发明。

因此，本发明提供了一种控释制剂，它主要包含一个内核，该内核含有至少一种待控制释放的药物和不含富马酸；一个释放控制层，向至少一种选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸的基质中加入药学上可接受的添加剂而得到该层，它是不含待控制释放的药物的包衣层；和一个药物释放层，该层含有至少一种待控制释放的药物，所述制剂满足下列条件：

- (1) 内核位于控释制剂的最内部分；
- (2) 所述制剂具有至少一层覆盖内核的释放控制层，另外非必需地存在至少一层附加的释放控制层和/或药物释放层；
- (3) 释放控制层与药物释放层交替存在；
- (4) 最外层既可以是释放控制层，也可以是药物释放层；
- (5) 如果最外层是药物释放层，那么它可以覆盖其下面的释放控制层的全部或部分表面；

(6)所述制剂的内核和药物释放层所含有的药物应当是彼此独立地加以选择的;

(7)内核和药物释放层经过配制,可允许所含有的药物立即释放或缓慢释放;和

(8)如果所述制剂的内核和药物释放层所含有的是两种或多种药物,那么所述内核和单一的药物释放层可以各自由多层仅含有一种药物的层组成。

因此,按照本发明,提供了具有这样一个部分的控释制剂,允许一种或多种药物快速或慢速释放的内核被一个释放控制层所覆盖,该层是向至少一种选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸的基质中加入药学上可接受的添加剂而制备的,并且不含待控制释放的药物。

本发明也提供了用于制备控释制剂的方法,该方法包括至少下列步骤 A:

A. 模压含有至少一种待控制释放的药物和不含富马酸的内核,通过用一种组分覆盖所述内核形成释放控制层,该组分在至少一种选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸的基质中结合有药学上可接受的添加剂,并且不含待控制释放的药物,从而形成双层结构成形体;

所述步骤 A 之后非必需地再进行下列步骤 B,或下列步骤 B 和 C,或下列步骤 B-D,或下列步骤 B-E:

B. 用含有至少一种待控制释放的药物的组分覆盖或叠层由上述步骤 A 得到的双层结构成形体,从而形成药物释放层;

C. 用一种组分覆盖所述步骤 B 中得到的成形体,该组分在至少一种选自富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸的基质中结合有药学上可接受的添加剂,并且不含待控制释放的药物,从而形成释放控制层;

D. 用含有至少一种待控制释放的药物的组分覆盖或叠层所述步骤 C 中得到的成形体,从而形成药物释放层;和

E. 重复所述形成释放控制层的步骤 C 和所述形成药物释放层的步骤 D 至少一次,得到满足上述条件(1)-(8)的所需控释制剂。

附图的简要说明

图 1 是本发明的控释制剂实施例略图，该制剂由含有待控制释放的药物的内核和释放控制层组成；

图 2 是作为本发明的控释制剂另一种实施例的药片略图，该药片具有被第一释放组分（药物释放层）包围的释放控制层；

图 3 是作为本发明的控释制剂另一种实施例的药片略图，该药片具有被第一释放组分（药物释放层）叠层（其表面被部分覆盖）的释放控制层；

图 4 是作为本发明的控释制剂另一种实施例的药片略图，该药片具有图 2 药片的内核，并且释放控制层被第一释放组分（药物释放层）所覆盖，可允许三次药物释放；

图 5 是作为本发明的控释制剂另一种实施例的药片略图，该药片具有图 2 药片的内核，并且释放控制层被第一释放组分（药物释放层）所叠层（其表面被部分覆盖），可允许三次药物释放；

图 6 显示实施例 2 中进行的释放试验结果；

图 7 显示实施例 3 中进行的释放试验结果；

图 8 显示实施例 4 中进行的释放试验结果；

图 9 代表实施例 6 中进行的吸收时间滞后测量结果；和

图 10 显示实施例 6 中观察到的释放时间滞后与吸收时间滞后之间的相互关系。

实施发明的最佳方式

只要满足上述条件(1)-(8)，本发明的控释制剂可以以任意方式构成。它包含由至少两个结构部分组成的单元，也就是一个内核，该内核经过配制，可允许至少一种待控制释放的药物的快速或慢速释放（缓释）（也就是说，存在一个内核部分，它含有待控制释放的药物，并且位于制剂的最内部分），和一个释放控制层，该层基本上不含待控制释放的药物，并且覆盖内核，以控制药物从内核释放的时间滞后（见图 1）。

本发明的多重释放制剂由至少三个结构部分组成，也就是一个内核，该内核含有待控制释放的药物，并且在预定的时间滞后之后释放

该药物（也就是说，该内核是位于制剂最内部分的第二释放部分），一个释放控制层，该层基本上不含待控制释放的药物，并且覆盖内核，以控制药物从内核释放的时间滞后，和一个药物释放层（第一释放部分），该层含有与待控制释放的药物相同或不同的药物，并且覆盖释放控制层的全部表面（见图2）或叠层之（部分覆盖，如图3所示），以允许所含有的药物在给药后的快速释放或缓释（慢速释放）。如果将图2或3所示制剂给药，第一次药物释放发生在药物释放层（第一释放部分），第二次药物释放在预定的时间滞后之后发生在内核（第二释放部分），于是可通过单次给药进行两次药物释放。

本发明涵盖由五个结构部分组成的制剂，即，图2所示单元的外表面被第二释放控制层所覆盖，该层基本上不含待控制释放的药物，所述第二释放控制层的外表面完全被一个药物释放层所覆盖（图4）或被其叠层（部分覆盖，如图5所示）。如果将图4或5所示药物给药，第一次药物释放发生在最外面的药物释放层（第一释放部分），第二次药物释放在预定的时间滞后之后发生在第二药物释放层（第二释放部分），第三次药物释放在第二次释放后预定的时间滞后之后发生在内核（第三释放部分），于是可通过单次给药进行三次药物释放。

前述说明涉及控释制剂的三种情况，一种由两个结构部分组成，另一种由三个结构部分组成，第三种由五个结构部分组成，不过，能够结合在本发明的控释制剂中的释放控制层和药物释放层的数量决不是有限的。最外层既可以是药物释放层，也可以是释放控制层。

内核和药物释放层可以配制成立即释放或缓慢释放的类型，这取决于制剂的具体用途。如果本发明的控释制剂具有药物释放层，那么内核中所含有的药物与药物释放层中所含有的药物可以是相同或不同的。关于由五个结构部分组成的图4所示制剂，可以存在下列药物组合：

- 组合 1: 第一释放部分→A, 第二释放部分→A, 第三释放部分→A;
- 组合 2: 第一释放部分→A, 第二释放部分→B, 第三释放部分→C;
- 组合 3: 第一释放部分→A, 第二释放部分→B, 第三释放部分→A;

组合 4: 第一释放部分→A 和 B, 第二释放部分→A 和 B, 第三释放部分→A 和 B;

组合 5: 第一释放部分→A 和 B, 第二释放部分→A, 第三释放部分→A 和 B;

组合 6: 第一释放部分→A 和 B, 第二释放部分→A, 第三释放部分→A 和 C。

在这些实施例中, 第一释放部分指最外面的药物释放层, 第二释放部分指第二药物释放层, 第三释放部分指内核; A、B 和 C 代表三种不同的药物。

在组合 1 和 4 中, 同一种类的药物从每个释放部分中释放, 这种类型的制剂多次释放相同的活性成分(通称为“脉冲”型)。“脉冲”型制剂提供如下巨大的好处。如果将尼可地尔、硝苯地平 and 盐酸普萘洛尔等药物配制成脉冲型, 那么能够抑制由不顺应性引起的疾病状态恶化, 减少常规缓慢释放制剂的副作用, 例如头痛和发冷。如果将盐酸甲氧氯普胺等药物配制成脉冲型, 那么患者的生命质量(QOL)通过减少给药频率而得以提高。如果将盐酸丙卡特罗等药物配制成脉冲型, 那么支气管哮喘患者的 QOL 由于拂晓时的发作减少而得以提高。

如组合 2、3、5 和 6, 如果不同的药物从不同的释放部分中释放, 那么不同的活性成分能够在所需的时间间隔被释放。组合 5 具有一个特别的优点, 即, 每天给药三次的 A 与每天给药两次的 B 的组合疗法能够用每天给药一次代替。组合 6 具有一个特别的优点, 即, 每天给药三次的 A 与每天给药一次的 B 和 C 的组合疗法能够用每天给药一次代替。以这种方式组合不同的药物, 能够防止因错过必须在不同时间间隔服用的药物给药或服用了错误的药物而引起的药物活性降低和副作用的发生。

本发明中, 药物从内核释放的时间滞后受释放控制层的崩解时间控制, 为了使其在给药后预定时间(通常从几小时至十几小时)崩解, 必须使用在生理条件下缓慢溶解的小分子量物质作为释放控制层的基质。该小分子量物质的实例包括富马酸、DL-色氨酸和 L-酪氨酸, 可

以使用这些物质的一种或多种作为基质。这些物质结合在释放控制层中的量通常为 60 至 99%，优选为 75 至 98%，更优选为 90 至 95%。如果用量少于 60%，则释放控制层在给药后崩解过快，达不到所需的时间滞后。如果用量超过 99%，模压性质改变，造成两批药片之间的时间滞后差异等问题。

为了制备本发明的多重释放制剂，首先使内核成形，然后与释放控制层成分混合，用适当的压片机、例如干燥包衣机压制成内核用释放控制层包衣的双层结构成形体（见图 1）。利用适当的机械、例如包衣机，双层结构成形体可以被立即释放部分所覆盖（见图 2），或者，在压片机的压力下，释放控制层可以被立即释放部分所叠层（见图 3）。两种方法都能够制备双重释放的制剂。可以这样利用上述方法，将图 2 所示成形体与第二释放控制层的成分混合，用干燥包衣机等适当的压片机压制成三重结构的成形体，然后利用包衣机等适当的机械覆盖立即释放部分的成分（见图 4），或者，第二释放控制层可以在压片机的压力下被立即释放部分所叠层（见图 5）。两种方法都能够制备三重释放的制剂。从上述说明可以明显看出，本发明的多重释放制剂的制备关键是制得图 1 所示的双重结构成形体。在下文中，将详细描述制备双重结构成形体的方法，假定使用富马酸作为释放控制层的基质。

方法的第一步是制备待控制释放的药物的内核。内核经过配制，可以使药物以治疗学上所需的方式或速率释放。对内核的大小和成形体没有特别的限制，不过期望它尽可能地小，目的是使给药容易进行，因为它最终是要被释放控制层所覆盖的。

内核的成形体可以类似于片剂、胶囊、颗粒或任意其他剂型，对能够使用的内核成形体没有特别的限制，只要它适合于内核中所含有的药物的物理化学性质，并且不引起药物在释放控制层成形步骤中的释放特征发生改变即可。

在与内核成形独立的步骤中，将富马酸粉碎，所得粉末作为主要原料，与粘合剂和赋形剂混合，造粒。富马酸可以通过已知方法粉碎，

包括干法，例如气流粉碎、锤磨、针磨和球磨，或者湿法，可以不加限制地使用各种工艺。富马酸颗粒的大小影响到释放控制的时间滞后。为了延长时间滞后，富马酸粉末的粒径必须是充分小的，优选为 100μm 或以下，优选为 50μm 以下，平均而言。富马酸的造粒方法可以是任意已知的方法，例如高剪切造粒、流化床造粒、滚光流化床造粒、喷雾干燥和挤出造粒，可以不加限制地使用各种工艺。

下一步，加入药学上可接受的添加剂，与富马酸颗粒均匀混合，制得掺合颗粒。将该掺合颗粒以及前面配制的内核装入干燥包衣机等适当的压片机内，将这两种原料压制成内核被释放控制层所覆盖的双层结构的成形体。

按照本发明，待控制释放的药物不限于任何特殊的类型，可以包括硝苯地平、盐酸普萘洛尔、尼可地尔、盐酸甲氧氯普胺、盐酸丙卡特罗和任意其他将从单次给药后不止一次释放中获益的药物。

上面参照片剂已经描述了制备本发明的多重释放制剂的方法，不过应当注意，片剂并不是本发明的控释制剂剂型的唯一实施例，它可以制成任意种类的固体制剂。

实施例

提供下列实施例的目的是进一步阐述本发明，但决不用来限制发明范围。

实施例 1：制备富马酸颗粒

按下列组成制备由富马酸、无水磷酸氢钙和玉米淀粉组成的富马酸颗粒。

成分	比例 (%)
富马酸	91.05
无水磷酸氢钙	6.67
玉米淀粉	2.28

用湿粉碎磨“Miccolloider”初步处理后，将富马酸与其他成分混合，形成浆液，补充水后，喷雾干燥，制得富马酸颗粒，平均粒径为 150-250μm。

在单独的步骤中，选择 1 号蓝色颜料作为模型成分，按下列组成制备内核片。向除硬脂酸钙以外的其他成分中加入浓度为 10% 的玉米淀粉糊，用品川通用混合搅拌机充分混合。所得颗粒状物的大小在加速磨上均匀化，干燥，与硬脂酸钙混合，装入压片机，制得边缘为斜面的 4mm Φ 片剂。

成分	量 (mg 每片)
1 号蓝色颜料	1.2
甘露糖醇	35
交联羧甲基纤维素钠	2.65
玉米淀粉	0.85
硬脂酸钙	0.3
小计	40

对每片来说，将 376mg 富马酸颗粒、20mg 硬脂酸和 4mg 硬脂酸钙混合，装入干包衣机(Kikusui Seisakusho)，将粉末混合物压制成为 8.5mm Φ 控释片，适当地调整粉末混合物的包衣，以确保含有 1 号蓝色颜料的内核片位于每个控释片的中心。

实施例 1 涉及利用富马酸作为释放控制层基质来制备控释片的情况。选择片剂样本，沿直径分为两半，以确认内核片具有图 1 所示成形体。

实施例 2

使用尼可地尔作为内核片中的药物，按下列组成制备直径为 5mm 的园形片剂。

成分	量 (mg 每片)
尼可地尔	5.0
甘露糖醇	37.2
硬脂酸	4.0
交联羧甲基纤维素钠	2.4
玉米淀粉	1.1
硬脂酸钙	0.3

按照实施例 1 制备富马酸颗粒；每片将 470mg 颗粒与都用作润滑剂的 25mg 硬脂酸和 5mg 硬脂酸钙混合，制得粉末混合物。将含有尼可地尔的内核片和粉末混合物装入压片机内压片，压片机的类型与实施例 1 中用于制备控释片的压片机相同，制得 9.5mm Φ 控释片。

按照日本药典所述方法 1，在 37℃ 500ml 水中进行含有实施例 2 中制备的片剂的试验流体的溶解试验。在给定间隔对试验流体取样，用 HPLC 测量每份样本中的尼可地尔含量，得到图 6 所示结果，由此可以看出，在指定的时间延迟（时间滞后）后发生不连贯的药物释放。图 6 中，符号○、△和□代表同一批三种不同的片剂的溶解试验结果。

实施例 3

实施例 2 中，使用硬脂酸作为润滑剂，占释放控制层成分的 5%。实施例 3 中，制备硬脂酸含量为 0%、5%、10%和 15%不等的粉末混合物，如实施例 2 压制成四种控释片。

图 7 比较了在包衣中具有不同硬脂酸含量的控释片的时间滞后。显然，加入硬脂酸对药物释放的控制几乎没有影响，不加入硬脂酸也能够实现适当延长的时间滞后。因此证明，本发明中药物释放控制的基本机理可归因于释放控制层的基质，而不是蜡。图 7 所示数据是用与实施例 2 相同的方法得到的；经过一定时间测量尼可地尔的溶出量，把不发生超过 5%溶解的时间阶段指定为“时间滞后”。

实施例 4

选择盐酸普萘洛尔作为释放被本发明控制的药物，按下列组成制备直径为 5mm 的园形内核片。

成分	量 (mg 每片)
盐酸普萘洛尔	10.0
乳糖	30.15
结晶纤维素	8.0
玉米淀粉	1.6
硬脂酸镁	0.25
总计	50.0

按照实施例 1 制备富马酸颗粒；每片将 470mg 颗粒与都用作润滑剂的 25mg 硬脂酸和 5mg 硬脂酸钙混合，制得粉末混合物。将含有普萘洛尔的内核片和粉末混合物装入压片机内压片，压片机的类型与实施例 1 中用于制备控释片的压片机相同，制得 9.5mm Φ 控释片。

实施例 4 中制备的控释片含有普萘洛尔作为待控制释放的药物。也在与实施例 2 相同的条件下评价片剂的溶解率，结果显示，在一定时间滞后之后开始释放药物（见图 8）。图 8 中，符号○、△和□代表同一批三种不同的片剂的溶解试验结果。

实施例 5

将按照实施例 1 制备的 300mg 富马酸颗粒用 o. d. 为 8.5mm 的园形模压成边缘为斜面的凹形，压印在中心，直径为 4mm。每个成形体的中心空腔装填选择作为待控制释放的药物的尼可地尔与崩解剂结晶纤维素的 20mg 1:3 粉末混合物。用 100mg 前面制备的富马酸颗粒叠层装填物，压制成 8.5mm Φ 圆形片。

因此，实施例 5 显示，本发明的方法是可行的，无需使用片剂作为内核，而且，内核中待控制释放的药物决不受到剂型的限制。

实施例 6

按照实施例 1 制备富马酸颗粒，每片将 470mg 颗粒与都用作润滑剂的 25mg 硬脂酸和 5mg 硬脂酸钙混合，制得粉末混合物。在另一个操作中，每片将 517mg 富马酸颗粒与都用作润滑剂的 27.5mg 硬脂酸和 5.5mg 硬脂酸钙混合，制得粉末混合物。将这些粉末混合物以及按照实施例 2 制备的含有尼可地尔的内核片在不同压力下压制成片剂，它们在溶解试验（体外）中的平均时间滞后为 140、250 和 365 分钟。

将表 6 的含尼可地尔制剂对一组 beagle 狗给药，每小时采集血样。把药物第一次出现在血液中所需的时间视为吸收（体内）时间滞后，评价与三种释放时间滞后之间的相互关系。鉴于二者之间良好可靠的关系，尼可地尔也具有体内释放的时间滞后。四只狗的典型血清-药物浓度曲线显示在图 9 中，吸收时间滞后与所试验的三种释放时间滞后的每个之间的关系显示在图 10 中。

上述数据证明，制剂的制备方法可允许药物在所需的时间滞后之后释放，时间滞后的长度对消化道环境是不太敏感的。

工业实用性

如上所述，本发明减少了药物的给药频率，从而提高了患者的顺应性；其结果是，能够减少某些药物的给药频率，由于怀疑它们诱发耐受性增加，这些药物迄今难以制成缓释制剂。在某些治疗方案中，第一次药物释放被设计成增强第二次药物释放的功效，按照本发明，通过单次给药可以实现这一点。

在本发明的控释制剂中，通过适当调整用于控制释放的小分子量基质与粘合剂的相对比例、释放控制层的量、片剂成型体以及剂型是片剂情况下的压片压力，药物释放的时间滞后可以设置为所需的值。

图 1

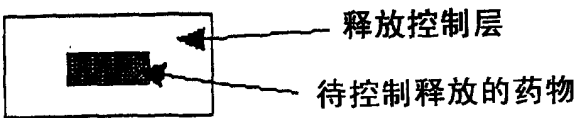


图 2



图 3



图 4

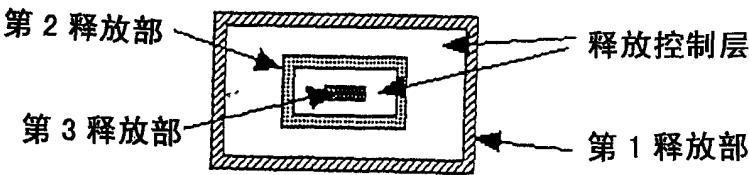


图 5

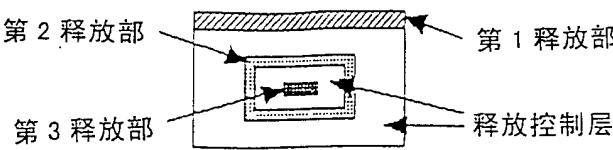


图 6

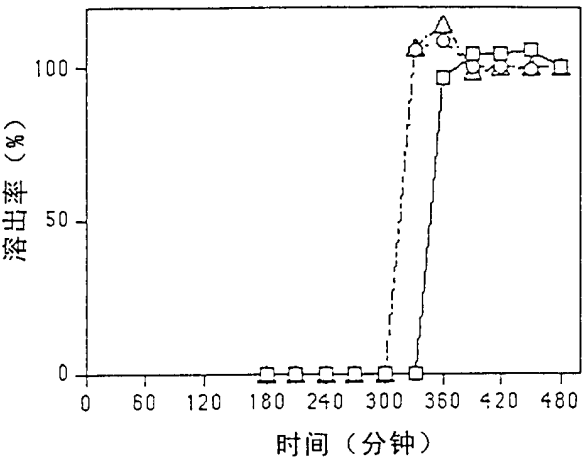


图 7

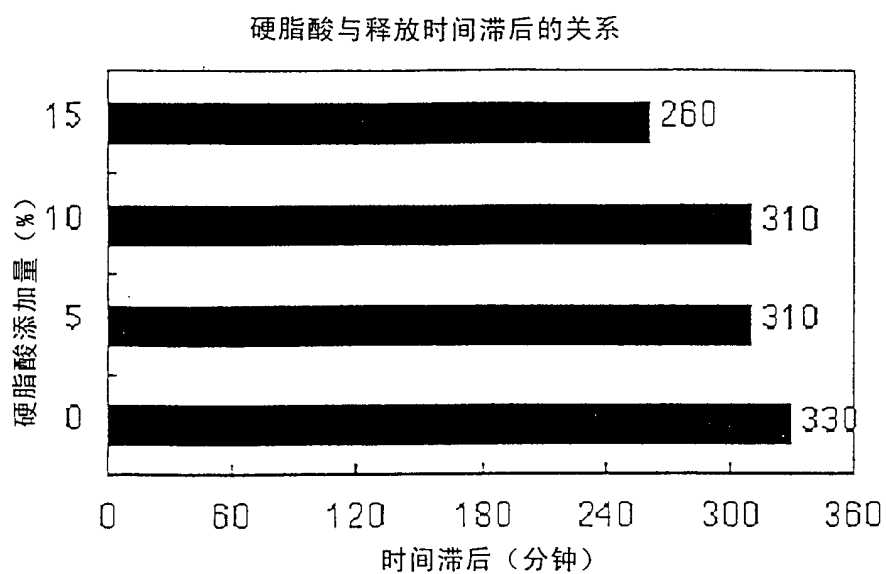


图 8

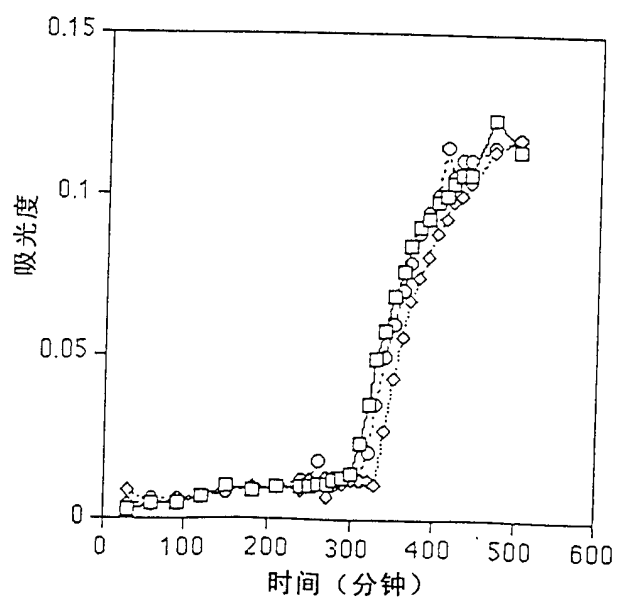


图 9

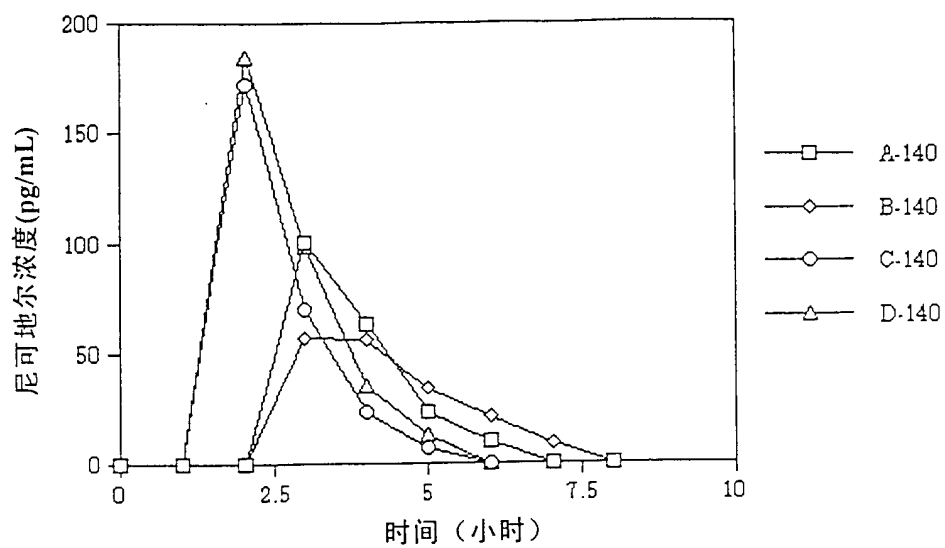


图 10

