

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03818901.1

A61K 9/24

A61K 9/26

A61K 9/28

A61K 9/52

A61K 31/4965

A61K 31/137

[43] 公开日 2005 年 9 月 28 日

[11] 公开号 CN 1674877A

[22] 申请日 2003.6.9 [21] 申请号 03818901.1

[30] 优先权

[32] 2002.6.7 [33] IN [31] 617/DEL/2002

[32] 2002.11.15 [33] IN [31] 1157/DEL/2002

[32] 2003.3.6 [33] IN [31] 234/DEL/2003

[86] 国际申请 PCT/IB2003/002186 2003.6.9

[87] 国际公布 WO2003/103637 英 2003.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.6

[71] 申请人 兰贝克斯实验室有限公司

地址 印度新德里

[72] 发明人 P·库马 G·K·简恩

A·兰帕尔 R·尼西亚南丹

S·兰巴克里斯南

R·S·拉古凡石

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 11 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 控释的多单位药物释放系统

[57] 摘要

本发明涉及新的控释的多单位药物释放系统及其制备方法, 该系统可以容易地压制成片剂或装入胶囊或袋中而不影响所需要的组合在系统中药物活性成分的释放特性。多个单位剂型包括多个单位。每个单位包括至少一个有外表面的核, 第一包被层围绕核的外表面的至少一部分并有外表面、一级或多级控制聚合物、和一种或多种药物活性成分。包被层包括一种或是一种或多种活性药物成分和一种或多种速度控制聚合物。该片剂可进一步包括该单位的外表面的外层, 该外层包括有弹性和可压缩性中的一种或两种特性的物质。该物质可以是蜡状物, 如聚乙二醇(PEG)的蜡状物。

ISSN 1008-4274

1. 一种含有多单位的多单位剂型，每个单位包含：

至少一个有外表面的核；

5 第一包被层围绕核的外表面的至少一部分并有外表面，包被层包括一种或多种活性药物成分和一种或多种速度控制聚合物中的一种或两种；和

外层，该外层包括有弹性和可压缩性中的一种或两种特性的物质。

2. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括一种或多种速度控制聚合物。

10 3. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括一个或多个活性药物成分。

4. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括糖、扁桃种子、微晶纤维素、空白丸芯、二氧化硅沙、玻璃、塑料、聚乙烯、羟丙基甲基纤维素中的一种或多种。

15 5. 如权利要求 4 所述的多单位剂型，其特征在于，所述糖包括葡萄糖、甘露醇、乳糖、木糖醇、右旋糖和蔗糖中的一种或多种。

6. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括不溶性材料、可溶性材料和可膨胀材料中的一种或多种。

20 7. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述速度控制聚合物包括纤维质聚合物、甲基丙烯酸聚合物和蜡中的一种或多种。

8. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述速度控制聚合物包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、和羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯中的一种或多种。

25 9. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述一种或多种活性药物成分包括抗抑郁药、抗糖尿病药、抗溃疡药、止痛剂、抗高血压药、抗生素、安定药、抗肿瘤药、抗毒蕈碱药、利尿剂、抗偏头痛制剂、抗病毒药、抗炎药、镇静剂、抗组胺药、抗寄生虫制剂、抗癫痫药和降脂药中的一种或多种。

30 10. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述一种或多种活性药物成分包括依那普利、卡托普利、贝那普利、赖诺普利、雷尼替丁、法莫替丁、雷尼替

丁柠檬酸铋、地尔硫卓、心得安、维拉帕米、硝苯地平、阿昔洛韦、环丙沙星、辛伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀、文拉法辛、西酞普兰、帕罗西汀、司来吉兰、咪达唑仑、氟西汀、阿卡波糖、丁螺环酮、尼美舒利、卡托普利、蔡丁美酮、格列美脲、格列吡嗪、依托度酸、蔡法唑酮和它们的药学上可接受的盐中的一种或多种。

5 11. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述一种或多种活性药物成分可以是格列吡嗪和文拉法辛中的一种或两种或它们的盐。

12. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括速度控制聚合物和活性药物成分。

13. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述第一包被层进一步包括
10 活性药物成分。

14. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述第一包被层包括一种或多种活性药物成分。

15. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，进一步包含一个或多个附加层，其特征在于，所述附加层可位于(a)核与第一包被层之间的一个或多个(层次)之间和(b)围绕
15 至少一部分第一包被层，其中，所述一个或多个附加层包括一个或多个密封包衣、膜形成层、速度控制聚合物、和活性药物成分。

16. 如权利要求 15 所述的多单位剂型，其特征在于，所述密封包衣包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮，和甲基丙烯酸共聚物中的一种或多种。

17. 如权利要求 15 所述的多单位剂型，其特征在于，所述膜形成层包括乙基纤维
20 素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素偏苯三酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、蜡、聚乙二醇和甲基丙烯酸聚合物中的一种或多种。

18. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述外层的材料包括一种或多种蜡状物质。

25 19. 如权利要求 18 所述的多单位剂型，其特征在于，所述蜡状物质包含一种或多种聚乙二醇(PEG)。

20. 如权利要求 19 所述的多单位剂型，其特征在于，所述一种或多种聚乙二醇(PEG)在分子量上不同。

21. 如权利要求 20 所述的多单位剂型，其特征在于，所述聚乙二醇(PEG)包含 PEG
30 600, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 和 PEG 20000 中的一种或多种。

22. 如权利要求 19 所述的多单位剂型，其特征在于，所述蜡状物质占总剂型重量

的约 1%到约 15%重量。

23. 如权利要求 19 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述蜡状物质占核和第一包被层重量的约 1%到约 100%重量。

24. 如权利要求 19 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述蜡状物质可以溶液、悬
5 液、分散或热融技术应用到每个单位。

25. 如权利要求 24 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述溶液、悬液、分散体用溶剂制备, 其中, 所述溶剂包含二氯甲烷、异丙醇、丙酮、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。

26. 如权利要求 1 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述活性药物成分包含格列
10 吡嗪并在核与第一包被层之一或这两者中。

27. 如权利要求 26 所述的多单位剂型, 可进一步包括在核与第一包被层之一或这两者中有格列吡嗪的缓冲剂。

28. 如权利要求 27 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述缓冲剂包括磷酸二钠、抗坏血酸钠、葡甲胺、三甲醇胺柠檬酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧
15 化镁、氨、磷酸三钠、二乙醇胺、乙二胺、和 L-赖氨酸中的一种或多种。

29. 如权利要求 1 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述核和第一包被层之一或这两者包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

30. 如权利要求 29 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述药学上可接受的赋形剂, 其中包括表面活性剂、粘合剂、稀释剂、分解剂、润滑剂、助流剂、增塑剂、稳定
20 剂、和着色剂。

31. 如权利要求 30 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述表面活性剂包括一种或多种非离子表面活性剂、离子表面活性剂、聚氧乙烯山梨聚糖的单脂肪酸酯、聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯(Tween 80), 聚氧乙烯(20)山梨聚糖单硬脂酸酯(Tween 60), 聚氧乙烯(20)山梨聚糖单月桂酸酯(Tween 20), 阴离子表面活性剂, 月桂酰硫酸钠, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物, 聚氧乙烯丙三醇 triiricinoleate 蓖麻油, 聚氧乙烯 35 蓖麻油, Cremophor EL, 和维生素 E TPGS, d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯, 聚乙氧基化的脂肪酸及其衍生物, 聚乙二醇 400 二硬脂酸酯, 聚乙二醇-20 二油酸酯, 聚乙二醇 4-150 单二月桂酸酯, 聚乙二醇-20 甘油基硬脂酸酯, 乙醇-油转酯化作用产品, 聚乙二醇-6 玉米油, 聚甘油化的脂肪酸, 聚甘油基-6 五油酸酯, 丙二
25 醇脂肪酸酯, 丙二醇单辛酸酯, 单和二甘油酯, 蓖麻醇酸甘油酯, 固醇和固醇衍生物, 山梨聚糖脂肪酸酯及其衍生物, 聚乙二醇-20 山梨聚糖单油酸酯和山梨聚糖单月
30

桂酸酯，聚乙二醇烷基醚或酚，聚乙二醇-20 十六烷基醚，聚乙二醇-10-100 壬基酚，糖酯，蔗糖单棕榈酸酯，聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物，波洛沙姆，己酸钠，甘胆酸钠，大豆卵磷脂，十八烷基延胡索酸钠，丙二醇藻酸酯，辛基硫代琥珀酰二钠，和棕榈酰肉碱中的一种或多种。

5 32. 如权利要求 30 所述的多单位剂型，其特征在于，所述粘合剂包括甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、凝胶、阿拉伯胶、乙基纤维素、聚乙烯醇、普鲁兰、预凝胶淀粉、琼脂、黄芪胶、藻酸钠和丙二醇中的一种或多种。

10 33. 如权利要求 30 所述的多单位剂型，其特征在于，所述稀释剂包括碳酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖酐形剂、果糖、高岭土、乳糖醇、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、预凝胶淀粉、蔗糖、压榨糖和精制糖中的一种或多种。

34. 如权利要求 30 所述的多单位剂型，其特征在于，所述分解剂包括淀粉、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、和淀粉乙醇酸钠中的一种或多种。

15 35. 如权利要求 30 所述的多单位剂型，其特征在于，所述润滑剂和助流剂包括无水二氧化硅胶体、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、氢化蓖麻油、蔗糖脂肪酸酯、微晶蜡、黄蜂蜡和白蜂蜡中的一种或多种。

20 36. 如权利要求 30 所述的多单位剂型，其特征在于，所述增塑剂包括聚乙二醇、三乙基柠檬酸酯、醋酸甘油酯、二乙基邻苯二甲酸酯、和二丁基癸二酸酯中的一种或多种，所述稳定剂包括抗氧化剂、缓冲剂和酸中的一种或多种。

37. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括片剂。

38. 如权利要求 37 所述的多单位剂型，其特征在于，所述片剂可进一步包括在单独单位周围的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

39. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括胶囊。

25 40. 如权利要求 1 所述的多单位剂型，其特征在于，所述活性药物成分包括阿伐他汀和氨氯地平，二甲双胍和格列吡嗪，辛伐他汀和雷米普利，辛伐他汀和氨氯地平，二甲双胍 XL 和格列吡嗪 XL，雷米普利和阿伐他汀，雷米普利和氨氯地平，二甲双胍 XL 和格列美脲，福辛普利和氨氯地平中的一种或多种。

41. 一种制备多单位剂型的方法，该方法包括：

30 提供至少一个有外表面的核；

通过应用一个或多个包被层到核形成包被核使得一个或多个包被层围绕核的外

表面的至少一部分或包被层;

通过应用蜡状物质到包被的核以形成蜡层而形成单独单位;

结合一个或多个单位形成多单位剂型,

其中,所述核与包被层之一或这两者包括一种或多种速度控制聚合物和活性药物成分。

42. 如权利要求 41 所述的方法,进一步包含在核与包被层之间,在一个或多个包被层之间,在一个或多个包被层与蜡层之间应用密封层或膜形成层之一或这两者。

43. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述蜡状物质包括一种或多种有一种或多种分子量的聚乙二醇(PEG)。

44. 如权利要求 43 所述的方法,其特征在于,所述聚乙二醇(PEG)包括 PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, 和 PEG 20000 中的一种或多种。

45. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述蜡状物质占剂型总重量的约 1%到约 15%的重量。

46. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述蜡状物质占核和一个或多个包被层重量的约 1%到约 100%重量。

47. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述应用该蜡状层包括使用热融技术进行固体蜡状物质包被。

48. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述应用该蜡状层包括使用溶液、悬液、分散剂中的一种或多种进行蜡状物质包被。

49. 如权利要求 48 所述的方法,其特征在于,所述溶液或悬液在溶剂中制备。

50. 如权利要求 49 所述的方法,其特征在于,所述溶剂选自二氯甲烷、异丙醇、丙酮、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。

51. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述核包含惰性核。

52. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述核包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。

53. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述核包括一种或多种活性药物成分。

54. 如权利要求 41 所述的方法,其特征在于,所述一种或多种活性药物成分包括抗抑郁药、抗糖尿病药、抗溃疡药、止痛剂、抗高血压药、抗生素、安定药、抗肿瘤药、抗毒蕈碱药、利尿剂、抗偏头痛制剂、抗病毒药、抗炎药、镇静剂、抗组胺药、抗寄生虫制剂、抗癫痫药和降脂药中的一种或多种。

55. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述一种或多种活性药物成分包括依那普利、卡托普利、贝那普利、赖诺普利、雷尼替丁、法莫替丁、雷尼替丁柠檬酸铋、地尔硫卓、心得安、维拉帕米、硝苯地平、阿昔洛韦、环丙沙星、辛伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀、文拉法辛、西酞普兰、帕罗西汀、司来吉兰、咪达唑仑、氟西汀、阿卡波糖、丁螺环酮、尼美舒利、卡托普利、萘丁美酮、格列美脲、格列吡嗪、依托度酸、萘法唑酮和它们的药学上可接受的盐中的一种或多种。
56. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述核可通过挤出-滚圆制备。
57. 如权利要求 56 所述的方法, 其特征在于, 所述挤出-滚圆包括:
将含或不含其它药用赋形剂的惰性核材料与粘合剂溶液造粒以形成湿物质;
把这些湿物质通过挤出机形成挤出物; 并
滚圆挤出物。
58. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述核可通过颗粒化来制备。
59. 如权利要求 58 所述的方法, 其特征在于, 所述颗粒化步骤包括润湿含或不含其他药用赋形剂的核材料与粘合剂溶液的干燥混合物。
60. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述单位可以通过以活性药物成分和速度控制聚合物包被到核上制备。
61. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述单位可以通过以含有活性药物成分的第一层和含有速度控制聚合物的第二外层包被到核上制备。
62. 如权利要求 41 所述的方法, 可进一步包括在核与后继层之间使用密封包衣或膜形成层或在含有活性药物成分的层与含有释放速度控制聚合物的层之间使用密封包衣或膜形成层。
63. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述速度控制聚合物包括纤维质聚合物、甲基丙烯酸聚合物、蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯中的一种或多种。
64. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述活性药物成分包括文拉法辛。
65. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述活性药物成分包括格列吡嗪。
66. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述剂型包括片剂。
67. 如权利要求 41 所述的方法, 其特征在于, 所述剂型包括胶囊。
68. 一种控释的多单位剂型的制备方法, 该方法包括:
提供有包衣的核, 其中, 所述核与包衣之一或这两者包括一种或多种速度控制聚

合物和活性药物成分；

通过用有可压缩性和弹性的一个或两个特性的包被材料包被有包衣的核而形成单独单位；和

通过结合一个或多个单独单位形成剂型。

5 69. 如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，所述结合一个或多个单位包括把单独单位压制成片剂。

70. 如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，所述结合一个或多个单位包括把单独单位充填到胶囊或小袋中。

71. 如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，所述包被材料包括蜡状物质。

10 72. 如权利要求 68 所述的方法，其特征在于，所述包被材料包括聚乙二醇。

73. 一种治疗医学疾患的方法，该方法包括施用多个单位剂型以口服摄取，每个单位包括核、围绕核的一个或多个层，和外层，其中，

所述核包括药学上可接受的赋形剂、活性药物成分、和速度控制聚合物中的一种或几种，

15 所述一个或多个层包括药学上可接受的赋形剂、活性药物成分、速度控制聚合物、密封层、和膜形成层中的一种或几种，和

所述外层包括有可压缩性和弹性的一个或两个特性的材料以部分或全部吸收在结合单位形成多单位剂型时施加的力。

74. 如权利要求 73 所述的方法，其特征在于，所述外层材料包括蜡状物质。

20 75. 如权利要求 74 所述的方法，其特征在于，所述蜡状物质包括不同分子量的聚乙二醇中的一种或几种。

76. 如权利要求 73 所述的方法，其特征在于，所述剂型包括片剂。

77. 如权利要求 73 所述的方法，其特征在于，所述剂型包括胶囊。

78. 一种包含多单位的多单位剂型，每个单位包括：

25 至少一个有外表面和包括一个或多个活性药物成分的核；和
围绕核的外表面的至少一部分的、有外表面和包含蜡状物质的包被层。

79. 如权利要求 78 所述的多单位剂型，其特征在于，所述蜡状物质包括一种或多种不同分子量的聚乙二醇。

80. 如权利要求 78 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括片剂。

30 81. 如权利要求 78 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括胶囊。

82. 一种组合药物，多单位剂型包括：第一单位和第二单位，

每个第一单位包括至少一个有外表面的核，围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层，和围绕第一包被层外表面至少一部分的外层，含有第一活性药物成分的第一包被层，

5 每个第二包被层包括至少一个有外表面的核，围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层，围绕第一包被层外表面的至少一部分的外层，含有第二活性药物成分的第一包被层，

其特征在于，所述核与包被层之一或这两者包含速度控制聚合物，和外层的一个或两个可包含蜡状物质。

83. 如权利要求 82 所述的组合药物，多单位剂型，其特征在于，所述蜡状物质包
10 括一种或多种聚乙二醇。

84. 如权利要求 82 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括片剂。

84. 如权利要求 82 所述的多单位剂型，其特征在于，所述剂型包括胶囊。

85. 一种包括多个单位的多单位剂型，每个单位包括：

至少一个有外表面的核；

15 围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层，包被层包括格列吡嗪或其药学上可接受的盐并任选含有一种或多种速度控制聚合物。

86. 如权利要求 85 所述的多单位剂型，其特征在于，所述药学上可接受的盐包含无机酸酯、有机酸酯，和有机磺酸盐中的一种或几种。

87. 如权利要求 85 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括糖、扁桃种子、
20 微晶纤维素、空白丸芯、二氧化硅、玻璃、塑料、聚乙烯、羟丙基甲基纤维素中的一种或多种。

88. 如权利要求 87 所述的多单位剂型，其特征在于，所述糖包括葡萄糖、甘露醇、乳糖、木糖醇、右旋糖和蔗糖中的一种或多种。

89. 如权利要求 85 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括不溶性材料、可
25 溶性材料和可膨胀材料中的一种或多种。

90. 如权利要求 85 所述的多单位剂型，其特征在于，所述速度控制聚合物包括纤维质聚合物、甲基丙烯酸聚合物、蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯中的一种或多种。

30 91. 如权利要求 85 所述的多单位剂型，其特征在于，所述核包括速度控制聚合物与格列吡嗪。

92. 如权利要求 85 所述的多单位剂型, 进一步包含一个或多个附加层, 其特征在于, 所述附加层可位于(a)核与第一包被层之间的一个或多个(层次)之间和(b)围绕至少一部分第一包被层, 其中, 所述一个或多个附加层包括一个或多个密封包衣、膜形成层、速度控制聚合物、和活性药物成分。

5 93. 如权利要求 92 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述密封包衣包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮, 和甲基丙烯酸共聚物中的一个或多个。膜形成层包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素偏苯三酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、蜡、聚乙二醇和甲基丙烯酸聚合物中的一种或多种。

94. 如权利要求 85 所述的多单位剂型, 进一步包括外层, 该外层包括有弹性和可压缩性中的一种或两种特性的物质。

95. 如权利要求 94 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述外表面的物质包含一种或多种蜡状物质。

15 96. 如权利要求 95 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述蜡状物质包含一种或多种聚乙二醇(PEG)。

97. 如权利要求 85 所述的多单位剂型, 进一步在第一包被层包含有格列吡嗪的缓冲剂。

20 98. 如权利要求 97 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述缓冲剂包含磷酸二钠、抗坏血酸钠、葡甲胺、三甲醇胺柠檬酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氨、磷酸三钠、二乙醇胺、乙二胺、和 L-赖氨酸中的一种或几种。

99. 如权利要求 85 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述剂型包括片剂。

100. 如权利要求 85 所述的多单位剂型, 其特征在于, 所述剂型包括胶囊。

101. 一种包括格列吡嗪单位的控释多单位系统, 其特征在于, 所述单位包括:
25 惰性核;
围绕惰性核的药物层, 药物层包括格列吡嗪; 和
围绕药物层的速度控制聚合物层。

102. 如权利要求 101 所述的控释多单位系统, 其特征在于, 所述系统包括片剂。

103. 如权利要求 101 所述的控释多单位系统, 其特征在于, 所述系统包括胶囊。

30 104. 一种包括格列吡嗪单位的控释多单位系统, 其特征在于, 所述单位包括:
惰性核;

围绕惰性核的药物层；
围绕药物层的速度控制聚合物层；和
围绕药物层的蜡状层。

105. 如权利要求 104 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述单位可被压制
5 成片剂，或充填入胶囊或袋；不影响需要的药物释放特性。

106. 如权利要求 104 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述系统包括片剂。

107. 如权利要求 104 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述系统包括胶囊。

108. 一种包含文拉法辛单位的控释多单位系统，其特征在于，所述单位包括：
惰性核；

10 围绕惰性核的药物层；和
围绕药物层的速度控制聚合物层。

109. 如权利要求 108 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述系统包括片剂。

110. 一种包括文拉法辛单位的控释多单位系统，其特征在于，所述单位包括：
惰性核；

15 围绕惰性核的药物层；
围绕药物层的速度控制聚合物层；和
围绕速度控制聚合物层的蜡状层。

111. 如权利要求 110 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述单位可被压制
成片剂，而不影响需要的药物释放特性。

20 112. 一种包括药物单位的控释多单位系统，其特征在于，所述单位包括：
惰性核；

围绕惰性核的药物层；
围绕药物层的速度控制聚合物层；和
围绕速度控制聚合物层的蜡状层。

25 113. 如权利要求 112 所述的控释多单位系统，其特征在于，所述单位可被压制
成片剂，或充填入胶囊或袋；不影响需要的药物释放特性。

114. 一种药物控释多单位系统的制备方法，该方法包括以下步骤：
用药物和速度控制聚合物层包被惰性微球；
用蜡状层包被；

30 任选与药学上可接受的赋形剂混合；
压制成合适大小的片剂，或充填入合适大小的胶囊或袋中。

115. 一种药物控释多单位系统的制备方法，该方法包括以下步骤：
用药物和速度控制聚合物层包被惰性微球；
用蜡状层包被；
任选与药学上可接受的赋形剂混合；
5 压制成合适大小的片剂。
116. 如权利要求 115 所述的方法，其特征在于，所述药物包含文拉法辛或药学上可接受的盐。
117. 一种药物控释多单位系统的制备方法包括以下步骤：
用速度控制聚合物层包被含药物的核；
10 用蜡状层包被速度控制聚合物；
任选与药学上可接受的赋形剂混合；
压制成合适大小的片剂，或充填入合适大小的胶囊或袋中。

控释的多单位药物释放系统

5

发明领域

本发明的技术领域涉及新的控释的多单位药物释放系统及其制备方法，该系统可以容易地压制成片剂或装入胶囊或袋中而不影响所需要的组合在系统中药物活性成分的释放特性。

10

发明背景

现有技术中记载了改进控释制剂临床结果的要求。这对于半衰期短的药物、局部特异性吸收的药物、有胃激惹或其他在高血浆浓度的其他副作用的药物来说特别重要。获得药物控释的最常用的一个方法涉及使用设计有控释特性的单一系统。这些单一系统可以从渗透药物释放系统到基于生物侵蚀或非侵蚀基质的系统。

15

虽然现在记载的控释制剂的主要部分是单一系统，但是它们有许多严重的缺点。释放系统被故意损坏或偶然崩溃是一个主要的缺点，它可导致剂量倾泄。剂量倾泄可导致毒性或致命的影响，这取决于药学化合物。而且，对相对较大的单一系统的胃排空是易变的并取决于是否有食物，及患者服用的食物种类。

20

这些缺点促使控释技术从使用单一系统向多单位系统转变，多单位系统中每一个单独单位有控释特性。由多单位集合组成的最终剂型可被压制成片剂，或充填入胶囊或袋中。当施用时，单独单位自由分散到胃肠道中，避免了可对胃肠道粘膜产生刺激的药物局部高浓度。而且，由于组成系统的单独单位的量小，剂型的表现与患者之间和患者自身的胃排空时间无关。该技术还有其他优点(1)不需要对制剂或流程进行改变可生产多种剂量和强度的药物；(2)在单个剂型中可一起释放不相容的制剂；和(3)可释放有不同释放特性的微粒或单独单位以获得需要的释放特性。

25

多单位系统的每个单独单位是以下其中之一：(a)包被有一层或多层药物或其他释放控制聚合物质的一个惰性的核或者微球；或(b)可选择性包被有一层或多层释放控制聚合物质的含有药物的核或微球。

30

控释的常见问题，由于在核或单独单位的压制过程中或充填到胶囊或袋的过程中产生的机械压力，多单位系统是控制释放层或核的膜的破裂或爆裂，或者是核的破

碎(而起作用的)。现有技术中描述了各种制备具有需要的机械强度的多单位系统的步骤。例如,美国专利 No. 4, 713, 248 公开了基于水的膜层,该膜层包括水分散膜层形成制剂的同质组合物和在含有活性物质的控制释放多单位制剂上形成膜层的聚合物物质。

- 5 美国专利 No. 5, 783, 215 描述了使用玻璃状或沙状微粒的惰性和不溶性核和可溶性的核,如可承受机械压力的糖球体,结合包含药物的亲水聚合物的塑化层,在核与释放控制膜之间可选择性地结合不包含药物的附加层。

发明概述

- 10 总体上说本发明提供了包含多单位的多单位剂型。每个单位包含了至少一个有外表面的核;第一包被层围绕核的外表面的至少一部分并有外表面,包被层包括一种或多种活性药物成分和一种或多种速度控制聚合物中的一种或两种;和外层。该外层包括有弹性和可压缩性中的一种或两种特性的物质。

- 15 多单位剂型的实施方案包括下列特性中的一种或多种。例如,该核包括一种或多种速度控制聚合物。该核包括一种或多种活性药物成分。该核包括速度控制聚合物和活性药物成分。第一包被层包括一种或多种活性药物成分。

- 20 该核包括糖、扁桃种子(non-pareil seed)、微晶纤维素、空白丸芯(celphere)、二氧化硅、玻璃、塑料、聚乙烯、羟丙基甲基纤维素中的一种或多种。该糖包括葡萄糖、甘露醇、乳糖、木糖醇、右旋糖和蔗糖中的一种或多种。该核包括不溶性材料、可溶性材料和可膨胀材料中的一种或多种。

- 速度控制聚合物包括纤维质聚合物、甲基丙烯酸聚合物和蜡中的一种或多种。速度控制聚合物包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、和羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯中的一种或多种。

- 25 一种或多种活性药物成分包括抗抑郁药、抗糖尿病药、抗溃疡药、止痛剂、抗高血压药、抗生素、安定药、抗肿瘤药、抗毒蕈碱药、利尿剂、抗偏头痛制剂、抗病毒药、抗炎药、镇静剂、抗组胺药、抗寄生虫制剂、抗癫痫药和降脂药中的一种或多种。一种或多种活性药物成分包括依那普利、卡托普利、贝那普利、赖诺普利、雷尼替丁、法莫替丁、雷尼替丁柠檬酸铋、地尔硫卓、心得安、维拉帕米、硝苯地平、阿昔洛韦、环丙沙星、辛伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀、文拉法辛、西酞普兰、
30 帕罗西汀、司来吉兰、咪达唑仑、氟西汀、阿卡波糖、丁螺环酮、尼美舒利、卡托

普利、蔡丁美酮、格列美脲、格列吡嗪、依托度酸、蔡法唑酮和它们的药学上可接受的盐中的一种或多种。一种或多种活性药物成分可以是格列吡嗪和文拉法辛中的一种或两种或它们的盐。

多单位剂型可进一步包括一个或多个附加层。该附加层可位于(a)核与第一包被层之间的一个或多个(层次)之间和(b)围绕至少一部分第一包被层。一个或多个附加层包括一个或多个密封包衣、膜形成层、速度控制聚合物、和活性药物成分。密封包衣可以是羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮, 和甲基丙烯酸共聚物。膜形成层可以是乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素偏苯三酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、蜡、聚乙二醇和甲基丙烯酸聚合物中的一种或多种。

多单位剂型可进一步包括在单位外表面的外层, 该外表面包括有弹性和可压缩性中的一种或两种特性的物质。该外表面的物质可以是一种或多种蜡状物质。该蜡状物质可以是一种或多种聚乙二醇(PEG)。该PEG可在分子量上不同。该聚乙二醇(PEG)可以是PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, 和PEG 20000中的一种或多种。该蜡状物质可以从总片剂重量的约1%到约15%重量或核和第一包被层的重量的约1%到约100%重量。该蜡状物质可作为溶液、悬液、分散或热融技术应用到每个单位。该溶液、悬液、分散剂可以用溶剂制备。该溶剂可以是二氯甲烷、异丙醇、丙酮、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。

活性药物成分可以是格列吡嗪和可以出现在核与第一包被层中的一个或两个中。多单位剂型可进一步包括在核与第一包被层之一或这两者中有格列吡嗪的缓冲剂。该缓冲剂可以是磷酸二钠、抗坏血酸钠、葡甲胺、三甲醇胺柠檬酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氨、磷酸三钠、二乙醇胺、乙二胺、和L-赖氨酸中的一种或几种。

在多单位剂型中, 核和第一包被层之一或这两者包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。该药学上可接受的赋形剂包括表面活性剂、粘合剂、稀释剂、分解剂、润滑剂、助流剂、增塑剂、稳定剂、和着色剂。该表面活性剂包括非离子表面活性剂、离子表面活性剂、聚氧乙烯山梨聚糖的单脂肪酸酯、聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯(Tween 80), 聚氧乙烯(20)山梨聚糖单硬脂酸酯(Tween 60), 聚氧乙烯(20)山梨聚糖单月桂酸酯(Tween 20), 阴离子表面活性剂, 月桂酰硫酸钠, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物, 聚氧乙烯丙三醇 triiricinoleate 蓖麻油, 聚氧乙烯 35 蓖麻油, Cremophor EL,

和维生素 E TPGS, d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯, 聚乙氧基化的脂肪酸及其衍生物, 聚乙二醇 400 二硬脂酸酯, 聚乙二醇-20 二油酸酯, 聚乙二醇 4-150 单二月桂酸酯, 聚乙二醇-20 甘油基硬脂酸酯, 乙醇-油转酯化作用产品, 聚乙二醇-6 玉米油, 聚甘油化的脂肪酸, 聚甘油基-6 五油酸酯, 丙二醇脂肪酸酯, 丙二醇单辛酸酯, 5 单和二甘油酯, 蓖麻醇酸甘油酯, 固醇和固醇衍生物, 山梨聚糖脂肪酸酯及其衍生物, 聚乙二醇-20 山梨聚糖单油酸酯和山梨聚糖单月桂酸酯, 聚乙二醇烷基醚或酚, 聚乙二醇-20 十六烷基醚, 聚乙二醇-10-100 壬基酚, 糖酯, 蔗糖单棕榈酸酯, 聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物, 波洛沙姆, 己酸钠, 甘胆酸钠, 大豆卵磷脂, 十八烷基延胡索酸钠, 丙二醇藻酸酯, 辛基硫代琥珀酰二钠, 和棕榈酰肉碱中的一种或多10 种。

粘合剂包括甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、凝胶、阿拉伯胶、乙基纤维素、聚乙烯醇、普鲁兰、预凝胶淀粉、琼脂、黄芪胶、藻酸钠和丙二醇中的一种或多种。稀释剂包括碳酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖酐15 形剂、果糖、高岭土、乳糖醇、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、预凝胶淀粉、蔗糖、压榨糖和精制糖中的一种或多种。分解剂包括淀粉、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、和淀粉乙醇酸钠中的一种或多种。润滑剂和助流剂包括无水二氧化硅胶体、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、氢化蓖麻油、蔗糖脂肪酸酯、微晶蜡、黄蜂蜡和白蜂蜡中的一种或多种。增塑剂包括聚乙二醇、三乙基柠檬酸酯、醋酸甘油酯、20 二乙基邻苯二甲酸酯、和二丁基癸二酸酯中的一种或多种。稳定剂包括抗氧化剂、缓冲剂和酸中的一种或多种。

多单位剂型可进一步包括在单独单位周围的一种或多种药学上可接受的赋形剂。剂型可以是片剂, 该片剂可通过使用压缩力来制备。该剂型可以是胶囊。

多单位剂型的活性药物成分可以是阿伐他汀和氨氯地平, 二甲双胍和格列吡嗪, 25 辛伐他汀和雷米普利, 辛伐他汀和氨氯地平, 二甲双胍 XL 和格列吡嗪 XL, 雷米普利和阿伐他汀, 雷米普利和氨氯地平, 二甲双胍 XL 和格列美脲, 福辛普利和氨氯地平中的一种或多种。

在另一个总的方面, 本发明提供了多单位剂型的制备方法。该方法包括提供至少一个有外表面的核, 通过应用一个或多个包被层到核形成包被核使得一个或多个包30 被层围绕核的外表面的至少一部分或包被层, 通过应用蜡状物质到包被的核以形成蜡层而形成单独单位, 和结合一个或多个单位形成多单位剂型。核与包被层之一或

这两者包含一种或多种速度控制聚合物和活性药物成分。

该方法的实施方案包括一个或几个以下特性。例如，该方法可进一步包括在核与包被层之间，在一个或多个包被层之间，在一个或多个包被层与蜡层之间应用密封层或膜形成层之一或这两者。蜡状物质可以是一种或多种有一种或多种分子量的聚乙二醇(PEG)。该聚乙二醇(PEG)可以是 PEG 600, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, 5 和 PEG 20000 中的一种或多种。该蜡状物质可以从总片剂重量的约 1%到约 15%重量。该蜡状物质可以是核和第一包被层的重量的约 1%到约 100%重量。

应用该蜡状层包括使用热融技术进行固体蜡状物质包被。应用该蜡状层包括使用溶液、悬液、分散剂中的一种或多种进行蜡状物质包被。该溶液或悬液在溶剂中制备。该溶剂可以选自二氯甲烷、异丙醇、丙酮、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。 10

该核可以是惰性核。该核包括药学上可接受的赋形剂。该核包括一种或多种活性药物成分。一种或多种活性药物成分可以是抗抑郁药、抗糖尿病药、抗溃疡药、止痛剂、抗高血压药、抗生素、安定药、抗肿瘤药、抗毒蕈碱药、利尿剂、抗偏头痛制剂、抗病毒药、抗炎药、镇静剂、抗组胺药、抗寄生虫制剂、抗癫痫药和降脂药 15 中的一种或多种。一种或多种活性药物成分包括依那普利、卡托普利、贝那普利、赖诺普利、雷尼替丁、法莫替丁、雷尼替丁柠檬酸铋、地尔硫卓、心得安、维拉帕米、硝苯地平、阿昔洛韦、环丙沙星、辛伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀、文拉法辛、西酞普兰、帕罗西汀、司来吉兰、咪达唑仑、氟西汀、阿卡波糖、丁螺环酮、尼美舒利、卡托普利、萘丁美酮、格列美脲、格列吡嗪、依托度酸、萘法唑酮和它们的 20 药学上可接受的盐中的一种或多种。特别是，一种或多种活性药物成分可以是格列吡嗪和文拉法辛。

该核可通过挤出-滚圆制备。该挤出-滚圆包括将含或不含其它药用赋形剂的惰性核材料与粘合剂溶液造粒以形成湿物质；把这些湿物质通过挤出机形成挤出物；并滚圆挤出物。该核可通过颗粒化来制备。颗粒化步骤包括润湿含或不含其他药用赋 25 形剂的核材料与粘合剂溶液的干燥混合物。

该单位可以通过以活性药物成分和速度控制聚合物包被到核上制备。该单位可以通过以含有活性药物成分的第一层和含有速度控制聚合物的第二外层包被到核上制备。

该方法可进一步包括在核与后继层之间使用密封包衣或膜形成层。该方法可进一步包括在含有活性药物成分的层与含有释放速度控制聚合物的层之间使用密封包衣或膜形成层。 30

速度控制聚合物包括纤维质聚合物、甲基丙烯酸聚合物和蜡中的一种或多种。速度控制聚合物包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯中的一种或多种。

- 5 在另一个总的方面，控释的多单位剂型的制备方法包括提供有包衣的核，通过用有可压缩性和弹性的一个或两个特性的包被材料包被有包衣的核而形成单独单位，和通过结合一个或多个单独单位形成剂型。核与包衣之一或这两者可以是一种或多种速度控制聚合物和一种或多种活性药物成分。

- 10 控释的多单位剂型的制备方法的实施方案包括以下特性中的一个或多个，包括上文描述的任何一个或多个特性。例如，包被材料可以是蜡状物质。包被材料可以是聚乙二醇。结合一个或多个单位包括把单独单位充填到胶囊或袋中或把单独单位压制成片剂。

- 15 在另一个总的方面，治疗医学疾患的方法包括施用多个单位剂型以口服摄取。每个单位包括核、围绕核的一个或多个层，和外层。核包括药学上可接受的赋形剂、活性药物成分、和速度控制聚合物中的一种或几种。所述一个或多个层包括药学上可接受的赋形剂、活性药物成分、速度控制聚合物、密封层、和膜形成层中的一种或几种。所述外层包括有可压缩性和弹性的一个或两个特性的材料以部分或全部吸收在结合单位时施加的压制力。

- 20 治疗医学疾患的方法的实施方案包括以下特性中的一个或多个，包括上文描述的任何一个或多个特性。例如，外层的材料可以是蜡状物质。该蜡状物质可以是不同分子量的聚乙二醇中的一种或几种。

- 25 在另一个总的方面，组合药物，多单位剂型包括第一单位和第二单位。每个第一单位包括至少一个有外表面的核，围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层，和围绕第一包被层外表面至少一部分的外层，含有第一活性药物成分的第一包被层。每个第二包被层包括至少一个有外表面的核，围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层，围绕第一包被层外表面的至少一部分的外层，含有第二活性药物成分的第一包被层。核与包被层之一或这两者包含速度控制聚合物。外层的一个或两个可包含蜡状物质。

- 30 组合药物的实施方案，多单位剂型包括以下特性中的一个或多个，包括上文描述的任何一个或多个特性。例如，蜡状物质包括聚乙二醇中的一种或几种。

在另一个总的方面，多单位剂型包括多个单位。每个单位包括至少一个有外表面

和含有一个或多个活性药物成分的核；和围绕核的外表面的至少一部分的包被层，有外表面和包含蜡状物质。

剂型的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，蜡状物质可以是不同分子量的聚乙二醇中的一种或几种。剂型可以是片剂或胶囊。

- 5 在另一个总的方面，多单位剂型包括多个单位。每个单位包括至少一个有外表面的核和围绕核的外表面的至少一部分并有外表面的第一包被层。包被层包括格列吡嗪或其药学上可接受的盐并任选含有一种或多种速度控制聚合物。

在一个实施方案中，药学上可接受的盐包含无机酸酯、有机酸酯，和有机磺酸盐中的一种或几种。

- 10 在另一个总的方面，控释多单位系统包括格列吡嗪单位。该单位包括惰性核；围绕惰性核的药物层，药物层包括格列吡嗪；和围绕药物层的速度控制聚合物层。

控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，该系统可以是片剂或胶囊。

- 15 在另一个总的方面，控释多单位系统包括格列吡嗪单位。该单位包括惰性核；围绕惰性核的药物层；围绕药物层的速度控制聚合物；围绕药物层的蜡状层。

控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，该系统可以是片剂或胶囊。该单位可被压制成片剂，或充填入胶囊或袋；不影响需要的药物释放特性。

- 20 在另一个总的方面，控释多单位系统包括文拉法辛单位。该单位包括惰性核；围绕惰性核的药物层；围绕药物层的速度控制聚合物。

控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，该系统可以是片剂。该单位可被压制成片剂，而不影响需要的药物释放特性。

在另一个总的方面，控释多单位系统包括文拉法辛单位。该单位包括惰性核；围绕惰性核的药物层；围绕药物层的速度控制聚合物；围绕速度控制聚合物的蜡状层。

- 25 控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，该系统可以是片剂。该单位可被压制成片剂而不影响文拉法辛的释放特性。

在另一个总的方面，控释多单位系统包括药物单位。该单位包括惰性核；围绕惰性核的药物层；围绕药物层的速度控制聚合物；围绕速度控制聚合物的蜡状层。

- 30 控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，该系统可被压制成片剂，或充填入胶囊或袋而不影响需要的药物释放特性。

在另一个总的方面，药物控释多单位系统的制备方法包括的步骤有用药物和速度

控制聚合物层包被惰性微球；用蜡状层包被；任选与药学上可接受的赋形剂混合；压制成合适大小的片剂，或充填入合适大小的胶囊或袋中。

在另一个总的方面，药物控释多单位系统的制备方法包括的步骤有用药物和速度控制聚合物层包被惰性微球；用蜡状层包被；任选与药学上可接受的赋形剂混合；

5 压制成合适大小的片剂。

控释多单位系统的实施方案包括以下特性中的一个或多个。例如，药物可以是文拉法辛或药学上可接受的盐。

在另一个总的方面，药物控释多单位系统的制备方法包括的步骤有用速度控制聚合物层包被含药物的核；用蜡状层包被速度控制聚合物；任选与药学上可接受的赋形剂混合；压制成合适大小的片剂，或充填入合适大小的胶囊或袋中。

10

本发明的一个或多个实施方案的详细内容在下文中描述。本发明的其他特性、目的和优点可以从描述和权利要求中获得。

发明详述

15

如上文所述的与现有技术组合物有关的缺点，需要可广泛应用的、有需要的机械强度的多单位剂型或系统。我们相信现有技术的缺点可以被本文描述的控释的、多单位系统的技术、组合物和概念所解决，该控释的、多单位系统可以容易地被压制成片剂或充填入胶囊或袋而不影响需要的药物释放特性。为了解决上述的现有技术中由于压制或充填引起的机械应力带来的问题，发明人发现对多单位系统的每个单位提供蜡状物质的最外层包衣是有益处的。发明人发现对每个单位使用蜡状物质包衣可提供抵御碎裂的有利的机械特性。特别是，例如，在压制成片剂或充填入胶囊或袋中，当暴露在机械压力下，蜡状物质包衣可抵御释放控制膜碎裂。

20

发明人已把多单位剂型或系统的技术、组合物和概念应用到活性药物成分，包括文拉法辛和格列吡嗪。此中，发明人开发了文拉法辛和格列吡嗪的分离的多单位剂型或系统，其形式为控制释放片剂，其中蜡状层是可选择成分。这些分别包含文拉法辛和格列吡嗪的包衣微球的文拉法辛和格列吡嗪控制释放、多个单位剂型克服了与胶囊有关的有限给药的已知问题。本文使用的术语“控制释放”包括任何类型的控释如延长释放、延迟释放、持续释放、延时释放等等。

25

蜡状包衣给予了单位一定程度的弹性或可压缩性并使多单位被压制成片剂或充填入胶囊或袋中而不改变溶解情况成为可能并因此不影响生物利用度和需要的临床效果。而且，该步骤可被用于任何类型的预先设定功能的层并与药物特性无关。因

30

此, 蜡状包衣提供了一种制备方法, 用于包括蜡状物质的最终或外包衣的控释或控制释放的, 多单位剂型或系统且这些单位可被容易地压制成片剂, 或充填到胶囊或袋中而不影响需要的药物释放特性(如, 溶解情况, 生物利用度, 和临床效果)。特别是, 蜡状层在压制时, 如, 在片剂制造时, 可保护释放控制聚合物破裂。

- 5 总体上说, 多单位可被用于任何剂型, 如片剂, 胶囊或袋, 并包括核或微球, 围绕微球的一个或多个层, 和一个外蜡状层。该核或微球可以全部或部分是一种活性药物成分或惰性物质, 或是二者的组合物。围绕核的层包括一个或多个释放或速度控制聚合物和/或活性药物成分。该层的形式也可是围绕或在聚合物与活性药物成分之间的密封层或膜形成层。各种层和核可选择性包含药学上可接受的赋形剂。外蜡状层可全部由蜡状物质组成或是蜡状物质和一种或多种药学上可接受的功能赋形剂。

- 15 改进的多单位系统的多单位可包含(1)惰性微球或核或(2)包含微球或核的药物, 其中药物被组合到微球或核中。本文中通常核与微球可互换使用。改进的多单位系统的惰性核可以是任何几何形状, 虽然球珠状对均匀包被有利。珠的直径可从约 50 μm 到 700 μm 。微球的重量可在片剂总重量的约 3%到约 40%。

商品化的惰性核包括糖球体、扁桃种子、空白丸芯等。实验室或其他制造的核可按照包含以下步骤的任何合适的方法制备:

- 20 a. 挤出-滚圆: 把含或不含其它药物赋形剂的惰性核材料与粘合剂溶液造粒。把这些湿物质通过装有屏幕的挤出机。挤出物在制药丸机上滚圆。产生的滚圆物或微球被干燥和过筛后以进一步应用。

b. 造粒: 把惰性核材料加或不加其他药用赋形剂进行干燥混合, 随后混合物在高切力制粒机/搅拌器上加入粘合剂溶液湿化。在湿化后颗粒被搅拌和碾磨的组合动作揉捏。产生的颗粒或微球被干燥和过筛后以进一步应用。

- 25 制备惰性微球或核的材料选自药学上惰性不溶性的、可溶性的, 和/或可膨胀的材料中的一种或多种, 有或没有药学上可接受的赋形剂。不溶的惰性核材料可以是, 例如, 沙(二氧化硅)、玻璃、微晶纤维素(如空白丸芯)或塑料(如聚苯乙烯)中的一种或多种。可溶的惰性核材料可以是, 例如, 糖如葡萄糖、甘露醇、乳糖、木糖醇、右旋糖、蔗糖等等中的一种或多种。可膨胀惰性核材料可以是, 例如, 羟丙基甲基纤维素或类似物质。该核也可以是这三个普通类型核材料中两个或多个的组合物。

- 30 或者, 含有药物的核也可在上述制备惰性核的两种方法中用一个或多个活性药物成分完全或部分取代惰性核材料来制备。

改进的控释多单位可由惰性核通过以下步骤制备(a)以一个或多个药物和速度控制聚合物层包被惰性核；或(b)分别以一个或多个药物层和速度控制聚合物层包被惰性核。这两个选择可包含在惰性核与药物层之间和/或在药物层与速度控制聚合物层之间的密封或膜包衣。

- 5 改进的控释多单位可由含有药物的核通过以下步骤制备(a)以速度控制聚合物包被含有药物的核；或(b)以药物和速度控制聚合物层包被含有药物的核。这两个选择可包含在含有药物的核与聚合物层之间和/或在聚合物层上的密封或膜包衣。

- 改进的控释多单位可进一步用上述步骤中制备的每个单位上应用蜡状物质的最终层来处理。虽然使用该蜡状层是常规，但发明人成功地以多单位不用蜡状层形成片剂。这可取决于，例如，片剂的活性药物成分。
- 10

通过上述任何方法制备的改进释放单位可与其他药学上可接受的赋形剂混合，达到要求的或需要的程度，并按目的使用现有已知技术压制成片剂或充填入胶囊或袋中。如果需要，最终片剂或胶囊可选择性地包被。

- 改进的多单位的药物层包括一种或多种活性药物成分，和选择性包括其他药学上可接受的赋形剂。药物层可以水性或非水性溶液或药物分散于水中或有机溶剂中，或它们的混合物应用。一种或多种药物可选自，例如，抗抑郁药、抗糖尿病药、抗溃疡药、止痛剂、抗高血压药、抗生素、安定药、抗肿瘤药、抗毒蕈碱药、利尿剂、抗偏头痛制剂、抗病毒药、抗炎药、镇静剂、抗组胺药、抗寄生虫制剂、抗癫痫药和降脂药中的一种或多种。
- 15

- 上述类型药物的说明性例子包括依那普利、卡托普利、贝那普利、赖诺普利、雷尼替丁、法莫替丁、雷尼替丁柠檬酸铋、地尔硫卓、心得安、维拉帕米、硝苯地平、阿昔洛韦、环丙沙星、辛伐他汀、阿伐他汀、洛伐他汀、文拉法辛、西酞普兰、帕罗西汀、司来吉兰、咪达唑仑、氟西汀、阿卡波糖、丁螺环酮、尼美舒利、卡托普利、萘丁美酮、格列美脲、格列吡嗪、依托度酸、萘法唑酮和它们的药学上可接受的盐。
- 20
- 25

- 速度控制聚合物层包括有或没有其他药学上可接受的赋形剂的一种或多种聚合物。该层可以水性或非水性溶液或聚合物分散于水中或有机溶剂中应用。合适的速度控制聚合物包括纤维质聚合物如乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、和羟乙基纤维素；蜡；羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、和醋酸纤维素偏苯三酸酯和甲基丙烯酸聚合物如 Eudragit®RL 和 RS。单一药物和速度控制层可在同一层中包含上文描述的药
- 30

物和聚合物。基于需要的释放特性，控制释放聚合物层重量可构成片剂总重量的约5%到约75%。

蜡状物质可选自，例如，各种分子量的聚乙二醇(PEG)，如PEG 600，PEG 4000，PEG 6000，PEG 8000，和PEG 20000等。总体上，蜡状物质至少有与PEG近似的可压缩性和弹性。蜡状物质层可构成，例如，片剂总重量的约1%到约15%，虽然按需要该量可上调或下降。蜡状物质的量可变化从核及包被层或一个或多个包被层的重量的约1%到约100%。蜡状物质可用任何现有已知传统包被技术制成的溶液或悬液应用，这些技术包括在传统包被盘中或流化床设备中的喷雾包被，多单位系统每个单位的浸蘸包被，或使用热融技术包被。

10 制备蜡状物质的溶液、分散液、或悬液的溶剂可选自，例如，二氯甲烷、异丙醇、丙酮、甲醇、乙醇和水中的一种或多种。通常，无论选择一种蜡状物质或几种蜡状物质，溶剂应当充分溶解、分解或悬浮。

密封包衣包括合适的聚合物，如羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮，甲基丙烯酸共聚物等等。膜形成包衣或制剂包括乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素、醋酸纤维素偏苯三酸酯、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、蜡如聚乙二醇和甲基丙烯酸聚合物如Eudragit®RL和RS中的一种或多种。或者，膜形成层或制剂可以是包括以各种商品名销售的膜形成聚合物，如Opadry®，的商品化包被组合物。通常膜形成层是被用来获得平滑的表面和较佳的外观。通常密封层被用来分隔两个不相容的层，提供防潮保护。通常，膜形成层和密封层可以是在不同组合物或浓度中使用的相同或类似的聚合物。

20 本文使用的其他药学上可接受的赋形剂包括表面活性剂、粘合剂、稀释剂、分解剂、润滑剂、助流剂、增塑剂、稳定剂、和着色剂。

合适的表面活性剂包括适用于药学组合物非离子和离子(即阳离子、阴离子和两性离子)表面活性剂中的一种或多种。例如，合适的表面活性剂包括非离子表面活性剂如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯(即聚氧乙烯(20)山梨聚糖单油酸酯(Tween 80)，聚氧乙烯(20)山梨聚糖单硬脂酸酯(Tween 60)，聚氧乙烯(20)山梨聚糖单月桂酸酯(Tween 20)；阴离子表面活性剂，(即月桂酰硫酸钠)；聚氧乙烯蓖麻油衍生物(即聚氧乙烯丙三醇 triiricinoleate 或聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor EL))；和维生素E
30 TPGS(d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)。其他合适的表面活性剂包括聚乙氧基化的脂肪酸及其衍生物(即聚乙二醇 400 二硬脂酸酯，聚乙二醇-20 二油酸酯，聚乙

二醇 4-150 单二月桂酸酯, 聚乙二醇-20 甘油基硬脂酸酯); 乙醇-油转酯化作用产品 (即聚乙二醇-6 玉米油); 聚甘油化的脂肪酸 (即聚甘油基-6 五油酸酯); 丙二醇脂肪酸酯 (即丙二醇单辛酸酯); 单和二甘油酯 (即蓖麻醇酸甘油酯); 固醇和固醇衍生物, 山梨聚糖脂肪酸酯及其衍生物 (即聚乙二醇-20 山梨聚糖单油酸酯和山梨聚糖单月桂酸酯); 聚乙二醇烷基醚或酚 (即聚乙二醇-20 十六烷基醚, 聚乙二醇-10-100 壬基酚); 糖酯 (即蔗糖单棕榈酸酯, 被称为波洛沙姆的聚氧乙烯-聚氧丙烯阻滞共聚物); 和离子表面活性剂 (即己酸钠, 甘胆酸钠, 大豆卵磷脂, 十八烷基延胡索酸钠, 丙二醇藻酸盐, 辛基硫代琥珀酰二钠, 和棕榈酰肉碱)。

合适的粘合剂包括甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、凝胶、阿拉伯胶、乙基纤维素、聚乙烯醇、普鲁兰、预凝胶淀粉、琼脂、黄芩胶、藻酸钠和丙二醇, 等等。

合适的分解剂包括碳酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖酐形剂、果糖、高岭土、乳糖醇、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、预凝胶淀粉、蔗糖、压榨糖和精制糖和它们的混合物中的一种或多种。

合适的分解剂包括淀粉、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、和淀粉乙醇酸钠等等中的一种或多种。合适的润滑剂和助流剂包括无水二氧化硅胶体、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、氢化蓖麻油、蔗糖脂肪酸酯、微晶蜡、黄蜂蜡和白蜂蜡等等中的一种或多种。合适的增塑剂包括聚乙二醇、三乙基柠檬酸酯、醋酸甘油酯、二乙基邻苯二甲酸酯、二丁基癸二酸酯等等中的一种或多种。合适的稳定剂包括抗氧化剂、缓冲剂和酸等等中的一种或多种。合适的着色剂包括任何 FDA 批准的口服使用的色素。

本文描述的改进的多单位系统可应用于大多数类型的药物和大多数个体药物。例如, 受益于改进的控释多单位系统的两个特别药物是文拉法辛和格列吡嗪。文拉法辛是神经元 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取的强抑制剂和多巴胺再摄取的弱抑制剂。它被广泛建议用于治疗抑郁症和全身焦虑紊乱。本文使用的术语“文拉法辛”包括文拉法辛盐基和任何它的任何药学上可接受的盐。药学上可接受的文拉法辛盐包括盐酸文拉法辛。文拉法辛层重量可构成片剂总重量的约 15%到约 75%。

文拉法辛以即刻释放压制剂型施用, 剂量范围从 75 到 350 mg/天, 剂量分开使用, 每天两到三次。该治疗用药导致文拉法辛血浆水平的波动较大, 在一个极端峰值的高浓度导致严重的副作用, 如使用后不久有恶心和/或呕吐, 而在其他极端峰值 (的

浓度)低于治疗水平。而且,需要频繁施用药物(即每天两到三剂)与患者的依从性不佳有关。与频繁用药有关的大多数问题可以通过配制文拉法辛的控制或延时释放剂型来解决。

5 盐酸文拉法辛有延时释放、每天一次的胶囊,由 Wyeth 以商品名 Effexor®XR 销售。该胶囊看起来在美国专利 No 6,274,171 中描述过,该专利公开了包含盐酸文拉法辛球状体、微晶纤维素、和可选择的包被乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物的羟丙基甲基纤维素的盐酸文拉法辛延时释放制剂。这些膜包被球状体被充填到胶囊中。但是,只有少量包衣珠或微球可被装入适合吞咽的大小合适的胶囊中,限制了胶囊。因此,仍然需要有更好的盐酸文拉法辛控制释放剂型。

10 格列吡嗪是一种口服降血糖药物并被建议餐后紧接着使用以在非胰岛素依赖的患者中控制高血糖症和与之有关的症状。格列吡嗪刺激胰岛组织 beta 细胞的胰岛素分泌并在显示胰外作用,包括增加胰岛素受体数量的能力。化学上,格列吡嗪是 N-[2-[4-[[[(环己基氨)碳酰]氨]磺酸]苯]乙基]-5-甲基吡嗪羧酰胺。格列吡嗪是白色、无味粉末,pKa 为 5.9,不溶于水和酒精。格列吡嗪的这些理化特性要求以特殊
15 技术来制造用来在控制的和预定的速度施用药物的剂型。

格列吡嗪有延时释放的口服片剂,由 Pfizer 以商品名 Glucotrol®XL 销售。延时释放片剂是一种基于推-拉(push-pull)技术的渗透性药物释放装置。该释放装置包括双层核片剂,以半渗透膜包被,其上有孔可释放格列吡嗪。双层核片剂由格列吡嗪层和可膨胀聚合物的推(push)层组成。在置于分解介质或胃肠道液中,该装置通过
20 过半渗透膜吸收水,导致推(push)层的聚合物膨胀。这施加了物理的力在药物层上使药物通过孔从装置中释出。

微球的格列吡嗪层包括格列吡嗪,有或没有其他上述的药理学上惰性的赋形剂中的一种或多种。或者,该层还包含缓冲剂。缓冲剂被用于维持格列吡嗪层的 pH 和/或围绕上述控制释放微粒的局部环境的 pH,因此支持格列吡嗪在分解介质或胃肠道液
25 中的分解。该缓冲剂可以药物在水/或有机溶剂、或它们的混合物中的水性或非水性溶液或分散液使用。合适的缓冲剂包括磷酸二钠、抗坏血酸钠、葡甲胺、三甲醇胺、柠檬酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氨、磷酸三钠、二乙醇胺、乙二胺、和 L-赖氨酸中的一种或几种。

发明人开发了改进的多单位、控制释放文拉法辛片剂,其优点在于(1)可以半片
30 或半剂施用和(2)可以通过压制成易于吞咽的可接受大小的片剂来大量制备药物。当施用时,控制释放片剂快速分解成文拉法辛的单独包衣微球,分散到胃液中。随后

文拉法辛从单独包衣微球中在延长的时间内以控制形式释放。小的控制释放包衣微球(即单位)的使用减少了剂量倾泻的机会,且单位的表现也很大程度上与胃排空时间无关。

改进的多单位控制释放文拉法辛片剂可以通过有关领域知晓的方法制备,如粉碎、混合、粒化、定大小、充填、成型、喷雾、浸蘸、包被、压制等等。

在一个实施方案中,改进的多单位控制释放文拉法辛片剂的制备可以通过一个或多个文拉法辛层包被惰性微球或核,该文拉法辛层可进一步用控制释放聚合物层包被。或者,控制释放层和/或文拉法辛层也可用蜡状层包被以形成单独单位。而且,这些包衣微球或核,可与药学上可接受的赋形剂混合并压制成大小合适的多个单位剂型。

或者,改进的多单位控制释放文拉法辛片剂的制备可以通过用单层文拉法辛和控制释放聚合物包被惰性微球或核。或者,单层文拉法辛和聚合物可用蜡状层包被以形成单独单位。而且,这些包衣微粒或核,或单位,可与药学上可接受的赋形剂混合并压制成大小合适的多个单位剂型。

在惰性微球或核上,或片剂上的包被层可以包被成分的溶液或分散液使用任何现有技术知晓的常规技术,如在传统包被盘中或流化床设备中喷雾包被,点蘸包被,和类似方法作用。或者,惰性微球或核上的层可使用热融技术作用。

或者,微球或核可用一个或多个添加层包被,这些添加层包含在上述层之间,在任何层上,或在惰性微球或核上的膜形成制剂或密封制剂和/或药学上可接受的赋形剂。如果需要,多个单位剂型也可进一步包被。或者,这些在片剂上的添加包被层可包含即时释放的活性药物成分(即文拉法辛,格列吡嗪)。这些层可包含有或没有

其他药学上可接受的赋形剂的膜形成制剂或密封制剂。

上文描述的改进的多单位系统可进一步以下文的实施例阐明。虽然这些实施例说明了本文描述的技术、组合物和概念,但它们不对本发明进行限制。

实施例 1

(A) 控释多单位:

	实施例 1(重量/片剂)mg
惰性核	
扁桃种子	65
药物层	

盐酸文拉法辛	171(相当于 150 mg 文拉法辛)
硬脂酸镁	15
胶体二氧化硅	25
羟丙基甲基纤维素	15
水	q. s
速度控制层	
乙基纤维素	93.12
羟丙基甲基纤维素	23.28
醋酸甘油酯	总聚合物的 1%
蜡层	
聚乙二醇 6000	30.55

步骤:

1. 将文拉法辛溶于水和胶体二氧化硅, 随后边搅拌边加入硬脂酸镁和羟丙基甲基纤维素。
- 5 2. 扁桃种子被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。
3. 步骤 2 的药物包被微球用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素溶解在异丙醇和二氯甲烷的混合物中形成的混合物包被。
4. 步骤 3 的包被微球随后用 PEG 6000 在二氯甲烷中的溶液包被。

10 (B) 压制片剂

成分	实施例 1(重量/片剂)mg
(A) 的控释多单位	438
硅化微晶纤维素	217
PEG 4000	80
交聚维酮	90
硬脂酸镁	5

步骤: (A) 的控释多单位与其他赋形剂混合并压制成片剂。

按照实施例 1 制备的片剂有约 7-13Kp 的可接受的硬度和分解时间约 5 分钟。表 1

阐明了按照实施例 1 制备的控释多单位和片剂在体外的比较释放形态。

表 1. 控释多单位和片剂使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 6.8 在体外的比较释放形态

时间(小时)	文拉法辛的释放累计百分比	
	控释多单位	片剂
1	14	17
2	32	33
4	59	57
6	72	69
8	82	79
12	94	91
16	100	97
20	100	100

5 如表 1 所示, 控释多单位压制成片剂不改变文拉法辛的持续释放形态。

实施例 2

(A) 控释多单位:

	实施例 2(重量/片剂)mg
惰性核	
扁桃种子	65
药物层	
盐酸文拉法辛	171(相当于 150 mg 文拉法辛)
硬脂酸镁	13.5
胶体二氧化硅	19.7
羟丙基甲基纤维素	13.5
水	q. s
速度控制层	
乙基纤维素	93
羟丙基甲基纤维素	24
醋酸甘油酯	总聚合物的%
蜡层	
聚乙二醇 6000	30

- 步骤:
1. 文拉法辛在水和胶体二氧化硅中溶解, 随后边搅拌边加入硬脂酸镁和羟丙基甲基纤维素。
 2. 扁桃种子被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。
 - 5 3. 步骤 2 的药物包被微球用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素溶解在异丙醇和二氯甲烷的混合物中形成的混合物包被。
 4. 步骤 3 的包被微球随后用 PEG 6000 在二氯甲烷中的溶液包被。

(B) 压制片剂

成分	实施例 2 (重量/片剂) mg
(A) 的控释多单位	473
硅化微晶纤维素	288
PEG 6000	71
交聚维酮	102
硬脂酸镁	6

10 步骤: 将 (A) 的控释多单位与其他赋形剂混合并压制成片剂。

按照实施例 2 制备的片剂有约 7-13Kp 的可接受的硬度和分解时间约 5 分钟。表 2 阐明了按照实施例 2 制备的控释多单位和片剂在体外的比较释放形态。

15 表 2. 控释多单位和片剂使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 6.8 在体外的比较释放形态

时间(小时)	文拉法辛的释放累计百分比	
	控释多单位	片剂
1	7	7
2	18	20
4	43	44
8	65	71
12	75	80

如表 2 所示, 控释多单位压制成片剂不改变文拉法辛的持续释放形态。

实施例 3

(A) 控释多单位:

	实施例 3(重量/片剂)mg
惰性核	
空白丸芯	148
药物层	
格列吡嗪	10
聚乙二醇	4.7
羟丙基甲基纤维素	1.7
聚乙烯吡咯烷酮	3.0
Tween 80	0.5
乳糖	3.0
速度控制层	
乙基纤维素	8
羟丙基甲基纤维素	4
醋酸甘油酯	1.3
滑石	0.4
蜡层	
聚乙二醇 6000	13.9

步骤:

- 5 1. 聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、Tween 和乳糖溶解在水中，随后格列吡嗪在溶液中分散。
2. 空白丸芯被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。
3. 乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和醋酸甘油酯的溶液在分散有滑石的二氯甲烷和异丙醇的混合物中制备。
- 10 4. 步骤 2 的载药微粒随后使用 Glatt Wurster 柱用步骤 3 的分散液包被。
5. 步骤 4 的包衣微粒随后用 PEG 6000 在异丙醇和二氯甲烷的混合物中的溶液包被。

(B) 压制片剂

成分	实施例 3(重量/片剂)mg
(A) 的控释多单位	197.4
硅化微晶纤维素	122.4
PEG 6000	29.6
交聚维酮	43.4
硬脂酸镁	2.0

步骤：(A) 的控释多单位与其他赋形剂混合并压制成片剂。

按照实施例 3 制备的压制片剂有约 8-10 Kp 的可接受的硬度和分解时间约 3 分钟。

- 5 表 3a 和 3b 阐明了按照实施例 3 分别制备的控释多单位和片剂在体外的比较释放形态。

表 3a. 控释多单位使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 7.5 在体外的释放形态

时间(小时)	格列吡嗪从控释多单位中的释放累计百分比
1	6
2	13
4	23
8	45
12	62
16	78
20	94
24	102

10 表 3b. 片剂使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 7.5 在体外的释放形态

时间(小时)	格列吡嗪从片剂中的释放累计百分比
0.3	3
2.3	18
6.3	44
10.3	65
14.3	83
18.3	100
22.3	107

如表 3a 和 3b 所示，控释多单位压制成片剂不改变格列吡嗪的持续释放形态。

上述实施例阐明了本文描述的技术、组合物、和概念可提供能承受片剂形成中机械压力而不影响需要的释放特性的控释多单位系统。

实施例 4-7

- 5 按照实施例 4-7 的组合物制备的文拉法辛的控制释放片剂的添加制剂在表 4 和 5 中提供。

表 4. 包衣微球的组合物

	实施例 4 (重量/片剂) mg	实施例 5 (重量/片剂) mg	实施例 6 (重量/片剂) mg	实施例 7 (重量/片剂) mg
惰性核				
扁桃种子	65	65	65	65
文拉法辛层				
盐酸文拉法辛	171	171	171	171
硬脂酸镁	13.5	13.5	13.55	13.55
胶体二氧化硅	19.7	19.7	19.70	19.70
羟丙基甲基纤维素	13.5	13.5	13.55	13.55
水	q. s	q. s	q. s	q. s
控制释放聚合物层				
乙基纤维素	81.42	91.61	101.77	110.84
羟丙基甲基纤维素	20.35	22.89	25.44	27.68
醋酸甘油酯	1.01	1.14	1.27	1.38
蜡层				
聚乙二醇 6000	28.8	30	30.72	33.27

步骤:

- 10 1. 在水中制备盐酸文拉法辛溶液。胶体二氧化硅、硬脂酸镁和羟丙基甲基纤维素在搅拌下加入溶液中形成均匀的分散液。
2. 扁桃种子被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。
3. 步骤 2 的文拉法辛包被微球用乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素溶解在异丙醇

和二氯甲烷的混合物中形成的溶液包被。

4. 步骤 3 的包被微球随后用聚乙二醇 6000 在异丙醇和二氯甲烷中形成的溶液包被。

5 表 5. 控制释放文拉法辛片剂的组合物

成分	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
	(重量/片剂)	(重量/片剂)	(重量/片剂)	(重量/片剂)
	mg	mg	mg	mg
包被微球	459	473	450	465
硅化微晶纤维素	288	288	276	285
聚乙二醇 6000	70	71	85	89
交聚维酮	102	102	98	100
硬脂酸镁	6	6	6	6

步骤:

包被微球与硅化微晶纤维素、聚乙二醇 6000, 和交聚维酮混合; 用硬脂酸镁润滑; 并被压制成合适大小的片剂。

体外分解研究

在体外盐酸文拉法辛从按照实施例 4-7 的组合物制备的控制释放片剂中释放是使用在 900 ml 磷酸缓冲液 (pH-6.8) 中以 USP 设备-II 在 50 rpm 进行的。该检测结果列于表 6。

时间(小时)	文拉法辛从片剂中释放的累计百分比(%)			
	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
1	7	7	4	3
2	24	20	12	11
4	51	44	34	30
8	79	71	57	53
12	91	80	68	64

14	95	84	72	68
16	98	88	75	71
18	101	90	76	74
20	102	91	79	76
24	102	95	82	80

体外生物利用度研究

从按照实施例 4 和 5 的组合物制备的盐酸文拉法辛片剂在体内的表现与 Effexor®XR 150 mg 胶囊在 11 名健康男性志愿者在禁食条件下的表现被评估。遵从的研究规程是开放的随机化 3 次治疗，3 个期间，6 个顺序交叉研究，淘汰期至少 5 天。在 48 小时中合适的时间间隔中收集血样本，使用验证性的自有的 LCMS-MS 方法分析文拉法辛含量。药代动力学参数 C_{max} (最大血浆浓度)， T_{max} (达到最大血浆浓度的时间)， AUC_{0-t} (在血浆浓度对时间曲线中从 0 小时到收集的最后样本的时间所形成的面积) 和 $AUC_{0-\infty}$ (在血浆浓度对时间曲线中从 0 小时到无限所形成的面积) 可从获得的数据中计算。研究结果如表 7 所示。

表 7. 比较药代动力学数据

药代动力学参数	T_{max} (h)	C_{max} (μ g/ml)	AUC_{0-t} (μ g/ml) (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g/ml) (h)
实施例 4 片剂	4.85	114.31	1633.51	1795.72
实施例 5 片剂	5.091	130.56	1813.84	2006.79
Effexor®XR 胶囊	6.45	99.92	1719.49	2406.27

制备的控制释放片剂与参考 Effexor®XR 相比证明有同等程度的吸收。本领域普通技术人员有能力开发出与参考产品有相似的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 的产品。控制释放片剂可提供有治疗性的文拉法辛血液浓度达至少 24 小时的时间。

下文描述的实施例 8 和 9 提供在 24 小时释放格列吡嗪的控制释放，多单位格列吡嗪制剂的另外的实施例。对照实施例 3 的有蜡状层的格列吡嗪制剂，这些格列吡嗪实施例有速度控制聚合物而没有蜡状层。

实施例 8

控制释放多单位：

	实施例 8(重量/片剂)mg
惰性核	
空白丸芯	148
药物层	
格列吡嗪	10
聚乙二醇	4.7
羟丙基甲基纤维素	1.7
聚乙烯吡咯烷酮	3.0
Tween 80	0.5
乳糖	3.0
速度控制层	
乙基纤维素	10
羟丙基甲基纤维素	5
醋酸甘油酯	1.7
滑石	0.5

步骤：

- 5 1. 聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、Tween 和乳糖溶解在水中，随后格列吡嗪在溶液中分散。
2. 空白丸芯被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。
3. 乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和醋酸甘油酯的溶液在分散有滑石的二氯甲烷和异丙醇的混合物中制备。
- 10 4. 步骤 2 的载药微粒随后使用 Glatt Wurster 柱用步骤 3 的分散液包被以制备控制释放多单位。

表 8 阐明了按照实施例 8 制备的控释多单位在体外的比较释放形态。

- 15 表 8. 控释多单位使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 7.5 在体外的释放形态

时间(小时)	格列吡嗪从控释多单位中的释放累计百分比
1	10
2	18
4	29
8	46
12	62
16	74
20	89
24	98

实施例 9

控制释放多单位：

	实施例 9(重量/片剂)mg
惰性核	
空白丸芯	148
药物层	
格列吡嗪	10.0
聚乙二醇	4.7
羟丙基甲基纤维素	1.7
聚乙烯吡咯烷酮	3.0
Tween 80	0.5
乳糖	3.0
速度控制层	
乙基纤维素	4.6
羟丙基甲基纤维素	2.9
醋酸甘油酯	0.8
滑石	0.3

5 步骤：

1. 聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乳糖和 Tween 溶解在水中，

随后格列吡嗪在溶液中分散。

2. 空白丸芯被装在 Glatt Wurster 柱中并用步骤 1 的药物分散液包被。

3. 乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和醋酸甘油酯的溶液在分散有滑石的二氯甲烷和异丙醇的混合物中制备。

5 4. 步骤 2 的载药微粒随后使用 Glatt Wurster 柱用步骤 3 的分散液包被以制备控制释放多单位。

表 9 阐明了按照实施例 9 制备的控释多单位在体外的比较释放形态。

10 表 8. 控释多单位使用 USP 设备-II 在 50 rpm 和 pH 7.5 在体外的释放形态

时间(小时)	格列吡嗪从控释多单位中的释放累计百分比
1	26
2	37
4	55
8	74
12	86
16	93
20	97
24	98

表 8 和 9 说明制备的控制释放，多单位格列吡嗪系统可提供有治疗性的血液浓度达至少 24 小时的时间。

15 虽然已经描述了本发明的数个特定形式，但是不脱离本发明精神和范围对本文详细描述的发明的各种改变和组合是显而易见的。例如，蜡状层可影响单位的释放，或蜡状物质和功能材料—如活性药物成分或功能药学赋形剂—的混合物的释放。蜡状物质和活性药物成分的混合物可提供混合物中活性药物成分的即时释放。蜡状层的设计可基于，例如，对单位和微球给予速度控制特性的厚度或材料。改进的多单位系统通常也为了应用任何活性药物成分并对那些起初设计为胶囊和/或制备成片剂有问题的(物质)提供便利。而且，多单位系统可被制备成包含核与蜡状物质包衣的片剂、胶囊或小袋。该核可由一个或多个活性药物成分与形成核所必须的药学上

20

可接受的赋形剂组成。蜡状物质包衣是包衣核(即单位)可以被压制成片剂或充填到胶囊或小袋。该剂型照此可即时释放。通过加入速度控制聚合物到核,剂型可以延时释放。该剂型也可由可对一个或多个活性药物成分提供即时和延时释放的即时释放与延时释放单位的混合物制成。

- 5 文拉法辛和格列吡嗪的药学上可接受的盐可被用于本文描述的剂型、片剂和胶囊。文拉法辛和格列吡嗪的药学上可接受的盐包括无机酸盐如盐酸盐、碘氢酸盐、氢氟化物、硫酸盐等等;有机酸盐如柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐等等;和有机磺酸盐如甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等等。

- 改进的多单位系统可被用于释放组合物药物产品,如阿伐他汀与氨氯地平、二甲双胍与格列吡嗪、辛伐他汀与雷米普利、辛伐他汀与氨氯地平、二甲双胍 XL 与格列吡嗪 XL、雷米普利与阿伐他汀、雷米普利与氨氯地平、二甲双胍 XL 与格列美脲、福辛普利与氨氯地平的组合物。这些组合药物产品的生产是每个活性药物成分分别形成单独单位,随后在后续的生产步骤中把它们组合到片剂、胶囊、或小袋中。按照该方式,每个活性药物成分被制造以分别优化活性成分的释放,最终剂型可按每个
- 15 活性成分所需要的比例制造。一个或两个活性成分可被制成有即时释放、控制释放、控释、延迟释放或延时释放形式中的一种或多种的单位。

而且,可以预计到本文描述的发明变化的选择特征的任何单一特征或任何组合可以从发明权利要求中被特别排除并形成所谓的否定限制。因此,除非为权利要求所排除,并不认为这对本发明造成限制。