

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年9月26日 (26.09.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/139209 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/22 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/072283

(22) 国际申请日: 2013年3月7日 (07.03.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210080716.8 2012年3月23日 (23.03.2012) CN

(71) 申请人: 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 李松 (LI, Song); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。高春生 (GAO, Chunsheng); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。钟武 (ZHONG, Wu); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。王玉丽 (WANG, Yuli); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。杨美燕 (YANG, Meiyang); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。单利 (SHAN, Li); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。周辛波 (ZHOU, Xinbo); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

郑志兵 (ZHENG, Zhibing); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。王晓奎 (WANG, Xiaokui); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TOPIRAMATE SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD FOR PREPARING SAME, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 托吡酯缓释药物组合物、其制备方法及其用途

(57) Abstract: A topiramate sustained-release pharmaceutical composition comprising no binders. The topiramate sustained-release pharmaceutical composition is a sustained-release pellet, comprising a blank pill core, a medicament layer, and a sustained-release coating layer.

(57) 摘要: 一种托吡酯缓释药物组合物, 不含粘结剂。所述托吡酯缓释药物组合物为缓释微丸, 含空白丸芯、药物层和缓释包衣层。



WO 2013/139209 A1

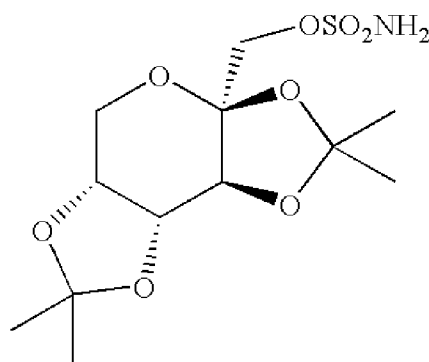
托吡酯缓释药物组合物、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于医药化工领域，涉及托吡酯缓释药物组合物、其制备方法及其用途。具体地，所述托吡酯缓释药物组合物为缓释微丸。

背景技术

托吡酯 (topiramate) (2,3,4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯) (如下面的式 1 所示)，是一个由 FDA 于 1995 年批准的广谱神经治疗剂，临床上已应用多年，用于治疗某些癫痫发作病症和预防偏头痛 (E. Faught 等 (1996) *Neurology* 46:1684-1690)，还有大量文献公开了托吡酯在治疗糖尿病 (US7109174B2 和 US6362220B1)、神经功能障碍 (US6908902B2)、抑郁症 (US6627653B2)、精神病 (US6620819B2)、头痛 (US6319903B1) 和高血压 (US6201010B1) 等方面具有很好的疗效。



式 1

托吡酯为白色晶体粉末，有苦味，易溶于丙酮，氯仿，二甲亚砜和乙醇等有机溶剂，极易溶于氢氧化钠或磷酸钠等 pH 值为 9-10 的碱性溶液中，极微溶于水 (室温)，其溶解度只有约 9.8 mg/mL，其饱和溶液的 pH 值为 6.3 (Physician's Desk Reference, 56.sup.th ed., pp. 2590-2595 (2002))。

托吡酯具有线性药物动力学特征，在体内可迅速、完全地被机体吸收。健康受试者口服 400mg 后，可在 2 小时达到平均血浆峰值浓度

(C_{max})。在日剂量 100mg - 800mg 范围内，托吡酯的血药浓度与剂量呈线性关系，口服清除率较低 (22 - 36ml/min)，血浆半衰期较长 (19 - 25h)。在 0.5 - 250μm/ml 血浆浓度范围内，托吡酯与人体血浆蛋白结合率为 15 - 41%，且随血浆浓度的增大而降低。

目前托吡酯在临床上使用的剂型有普通片剂和胶囊，其中片剂有 4 种规格，分别为 25mg、50mg、100mg、和 200mg；胶囊剂为分散型胶囊 (Sprinkle Capsules)，规格有 2 种，分别为 15mg 和 25mg 等，分次口服，剂量需调整，服药比较麻烦，患者依从性不高。更重要的是，托吡酯治疗窗较窄，因血药浓度的波动经常会导致一些不良反应的发生，多数表现为与中枢神经系统相关的症状，如，共济失调、注意力受损、意识模糊、头晕、疲劳、感觉异常、嗜睡和思维异常等 (Physician's Desk Reference, 60th ed., pp 2538-2447(2006))。

因此，为了提高患者依从性和改善药物功效，有必要为临床提供能降低血药浓度波动且一天服药只需一次的托吡酯的缓控释剂型。

口服缓控释制剂，特别是口服缓控释微丸制剂，因具备“剂量分散”这一技术特征，使得药物在胃肠道的分布更加均匀、吸收更加均一，又因服药次数的减少使得药时曲线更加平缓，降低毒副作用的发生率，同时能够显著改善患者依从性，在药品市场中占有重要地位，深受医患患者的欢迎。

CN1988889A 公开了一种二次粒子制备的缓释托吡酯制剂，首先采用熔融法制备托吡酯的固体分散体颗粒，再选用缓释材料与上述固体分散体颗粒通过一步制粒或湿法制粒技术制备托吡酯的缓释颗粒，生产成本高，工艺复杂。

CN102112126 A 公开了一种与低剂量的速释苯丁胺联合使用治疗肥胖症的低剂量托吡酯的缓释组合物，该缓释组合物首先用 3.5%w/w 的甲基纤维素 (Methocel A15LV, MC) 为粘合剂将 40%w/w 的托吡酯和 56.5%w/w 的微晶纤维素 (AvicelPH102) 通过挤出滚圆法制备成托吡酯载药基质核心 (即，托吡酯载药丸芯)，然后用 5.47%w/w 的乙基纤维素为缓释衣膜材料和 2.39%w/w 的 Povidone K30 (PVP K30)

为致孔剂包裹托吡酯载药丸芯,最终形成具有控释作用的托吡酯小球。

WO2008061226A2 公开了一种托吡酯的缓释小丸,其制备方法为将含有 10-20%(w/w)托吡酯和 0.5-4%HPMC 或其他粘合剂的水分散体采用流化床包衣法在惰性小丸如糖丸表面进行载药,再在以上负载了托吡酯的小丸表面进行控释包衣,并进一步公开了如果惰性小丸粒径小或者需要获得高载药量的小丸,那么就需要高浓度的粘合剂。

然而,以上所制备的缓释或控释托吡酯小珠(或微丸),其制备托吡酯载药丸芯(或称之为托吡酯载药基质核心)工艺中,均使用了粘合剂,如 HPMC 或 MC 等,增加了与主药托吡酯发生配伍反应的可能,同时粘合剂的存在会影响主药的溶解状态,造成释药速率的波动从而影响制剂的控释效果,而且,在对空白小丸的载药过程中,如果溶液中含有粘合剂,会提高小丸的粘连度,降低收率。

因此,目前亟需一种释药理想、稳定性高、收率高、并且制备方便的托吡酯缓释制剂。

发明内容

本发明人经过深入地研究和创造性的劳动,得到了一种新的托吡酯缓释组合物(例如缓控释微丸),所述托吡酯缓释组合物不含有粘合剂,本发明人惊奇地发现,该托吡酯缓释药物组合物具有缓释效果佳、可控性强、稳定性高、重现性好、处方简单、并且易于操作和制备等优点,由此提供了下述发明:

本发明提供了一种托吡酯的缓释药物组合物,其为一种缓释微丸。该组合物包含: a.空白丸芯; b.药物层,该药物层中不含有粘合剂; c.缓释包衣层。其中,活性药物层位于空白丸芯的表面,缓释包衣层包裹在活性药物层的外表面。缓释微丸的示意图如 Fig.1。

本发明组合物中,空白丸芯是指无生理活性的丸芯,可以包括但不限于糖丸、微晶纤维素丸、淀粉丸或二氧化硅丸等,优选是糖丸。空白丸芯的粒径可以是 150 μm - 1500 μm , 优选 300 μm - 1000 μm , 更

优选 400 μm - 850 μm ，最优选 610 μm - 750 μm 。该空白丸芯可以从市售渠道购得，还可以采用挤出滚圆法、流化床法等本领域常规的方式制得。

本发明组合物中的活性药物层不含粘合剂，其中所述的粘合剂包括淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶等。在不含粘合剂对空白微丸进行托吡酯载药时，载药时间短，小丸粘连度低。

本发明组合物中的缓释包衣层包含缓释包衣材料，包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D 等或它们的混合物，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D、最优选乙基纤维素。包衣层还可以进一步包括增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等。其中，所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等或它们的混合物，优选三醋酸甘油酯；致孔剂包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素等或它们的混合物，优选聚维酮（PVP K30）；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶等或它们的混合物，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等或它们的混合物。

本发明缓释包衣增重（缓释衣膜材料与总组合物重量百分比，w/w）范围可以根据实验确定，一般来讲，缓释包衣增重范围为占组合物总重量的 2% - 30%，优选为 4% - 15%，更优选为 5% - 10%。

本发明的组合物中，活性成份（托吡酯）占组合物总重量的 10% - 50%，优选为 15% - 45%，更优选为 20% - 40%。

更进一步地，申请人在经过大量的实验后发现，针对以上的托吡

酯载药小丸，采用含有乙基纤维素和 PVPK30 组合的缓释包衣层，相对于其他的缓释材料的包衣层，具有意想不到的良好效果。即，采用乙基纤维素和致孔剂 PVPK30 作为缓释包衣层材料所制备的托吡酯微丸更好的释药稳定性，能够保证多批样品的释药一致性，而且不需要经过包衣后热处理即能产生预期的缓控释效果。不仅简化了包衣工艺，还去除了包衣后热处理工艺对药物释放的影响因素。其中，乙基纤维素和 PVPK30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45，优选 1: 0.25 - 1: 0.40，特别优选的是 1: 0.3 - 1: 0.35。

在本发明的一个优选的实施方式中，药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45。

在本发明的另一个优选的实施方式中，药物层含有托吡酯，缓释包衣层采用乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45，缓释包衣增重范围为 5% - 15%。

在本发明的另一个优选的实施方式中，空白丸芯为糖丸，药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45，缓释包衣增重范围为 5% - 15%。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 610 μ m - 750 μ m 的糖丸，药物层中包含托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45，缓释包衣增重范围为 5% - 10%。

在本发明的又一个优选的实施方式中，空白丸芯为粒径为 710 μ m - 850 μ m 的糖丸，药物层采用托吡酯作为活性药物，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.20 - 1: 0.45，缓释包衣增重范围为 5% - 8%。

在本发明的一个特别实施例中，空白丸芯为粒径为 610 μ m - 750 μ m 的糖丸，药物层为托吡酯，缓释包衣层中乙基纤维素为缓释包

衣材料，PVP K30 为致孔剂，乙基纤维素和 PVP K30 的用量比为 1: 0.25 - 1: 0.35，缓释包衣增重范围为 6% - 8%。

在本发明以及所述的具体实施方式中，药物层含有托吡酯，还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

本发明的托吡酯缓释微丸，24 小时服用一次就可以达到良好的治疗效果，体内血药浓度平稳，能显著降低峰浓度，具有良好的缓释效果。本发明的托吡酯缓释微丸，体外释放度为：1 小时不超过 35%，4 小时在 30% - 60% 之间，8 小时在 60% - 90% 之间，16 小时不低于 90%；优选 1 小时不超过 25%，4 小时在 35% - 55% 之间，8 小时在 60% - 85% 之间，16 小时不低于 90%；最优选 1 小时不超过 25%，4 小时在 35% - 55% 之间，8 小时在 65% - 85% 之间，16 小时不低于 90%。

本发明的释放度优选的测定条件为，照中国药典 2010 年版二部附

录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂),采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(浆法)装置,以水(500ml)为释放介质,37 °C,转速为每分钟 100 转,于规定的不同时间取样分析。

另一方面,本发明还提供了一种托吡酯的缓释药物组合物的制备方法,该方法包括:

- a. 取药物层的成分对空白丸芯进行包衣上药
- b. 对以上载药小丸进行缓释包衣。

优选的,本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤:

- a. 取托吡酯及药物层其它辅料,加入适量溶剂溶解,对空白丸芯进行包衣上药;
- b. 对以上载药小丸进行缓释包衣。

更优选地,本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤:

- a. 取托吡酯及药物层其他辅料,加入适量溶剂溶解,采用上述药液对空白丸芯进行上药包衣;
- b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中,对以上载药小丸进行缓释包衣。

最优选地,本发明托吡酯缓释微丸的制备方法包括以下步骤:

- a. 取托吡酯及药物层其他辅料,加入适量溶剂,在搅拌状态下加热溶解,取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中,将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣;
- b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中,在搅拌状态下加热溶解,搅匀,过 100 目筛,即得缓释包衣液;
- c. 取上述载药微丸,在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸表面,得到托吡酯缓释微丸。

其中,本发明方法中适宜的溶剂为水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物,优选是水和乙醇的混合物,例如,可以是 50%乙醇水溶液、70%乙醇水溶液、95%乙醇水溶液。

本发明托吡酯缓释微丸的制备方法中,药物层中的活性成分为托

吡酯，药物层中不含粘合剂，其中所述的粘合剂为淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代度的羟丙基纤维素（HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶等。药物层还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等。其中，所述的表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

本发明组合物的制备方法中，缓释包衣层中的缓释包衣材料包括但不限于乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、和 Eudragit RL30D，优选乙基纤维素和 Eudragit NE 30D，最优选乙基纤维素。包衣层还可以进一步包括增塑剂、致孔剂、抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等。其中，所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等，优选三醋酸甘油酯；致孔剂包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素等，优选聚

维酮 (PVP K30)；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

优选地，本发明的托吡酯缓释微丸的缓释包衣层中含有乙基纤维素和聚维酮 K30。

在本发明的一个具体实施方式中，托吡酯微丸的制备工艺如下：

a. 取主药托吡酯，用乙醇溶液溶解，配制成浓度为 20% (w/v) 的上药包衣溶液。取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣，得载药丸芯。

b. 将缓释包衣材料乙基纤维素溶于乙醇溶液，其浓度在 3-8% (w/v) 范围内，优选为 5-7% (w/v) 范围内，并加入适量特定的致孔剂 PVP K30，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过 100 目筛，将其雾化喷入流化床底喷包衣锅中的载有托吡酯活性药物层的载药丸芯上进行缓释包衣。

在流化床内上药包衣以及缓释包衣的工艺参数可以根据实际情况进行调整，优选的工艺参数为：

上药包衣-进风温度为 50-70℃ (使锅内温度保持在 40±2℃)；进风压力为 0.3-0.5bar；雾化压力为 1.0-2.0bar；喷液速率为 5-15g/min。

缓释包衣-进风温度为 40-45℃ (使锅内温度保持在 30-35℃)；进风压力为 0.3-0.5bar；雾化压力为 1.0-2.0bar；喷液速率为 3-12g/min。

本发明组合物所述的托吡酯缓释微丸粒径可以是 150μm - 1500μm，优选 300μm - 1000μm，更优选 400μm - 850μm，最优选 610μm - 750μm。本发明组合物中的托吡酯缓释微丸可进一步制备成其它的制剂，例如，可以装入胶囊制备成胶囊剂，或者加入其它药学可接受的辅料压制成片剂。还可以与其它活性成分一起制成复方制剂。

本发明组合物单位制剂中托吡酯的含量可以是 1mg - 500mg, 优选 5mg - 300mg, 更优选 10mg - 250mg, 最优选 20mg - 100mg, 最佳是 23mg - 92mg。

在本发明的一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 23mg, 在另一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 46mg, 在又一个实施方式中, 单位制剂中含有托吡酯 92mg。

本发明还涉及本发明任一项所述的托吡酯缓释药物组合物在制备预防和/或治疗和/或辅助治疗偏头痛、癫痫、糖尿病、神经功能障碍、抑郁症、精神病、头痛或高血压的药物中的用途。

本发明还涉及一种预防和/或治疗和/或辅助治疗偏头痛、癫痫、糖尿病、神经功能障碍、抑郁症、精神病、头痛或高血压的方法, 包括给予有效量的本发明任一项所述的托吡酯缓释药物组合物的步骤。

本发明中, 给予的对象为受试者, 例如哺乳动物, 包括但不限于: 人、猴子、猪、牛、羊, 等等。

在本发明中, 术语“有效量”是指可在受试者中实现治疗、预防、减轻和/或缓解本发明所述疾病或病症的剂量。

附图说明

Fig.1: 本发明的托吡酯微丸结构示意图。

Fig.2: 实施例 6 中三批托吡酯缓释包衣微丸在水中的释放度曲线。

Fig.3: 实施例 6 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同释放介质中的释放度曲线。

Fig.4: 实施例 6 中第一批托吡酯缓释包衣微丸在不同转速条件下的释放度曲线。

Fig.5: 托吡酯缓释包衣微丸体内血药浓度曲线。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述, 但是本领域技术人员将会理解, 下列实施例仅用于说明本发明, 而不应视为限

定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

以下实施例中除非特别指出，否则所得参数均按下式计算：

$$\text{微丸上药率}(\%) = (W_{\text{微丸总重量}} - W_{\text{空白丸芯量}}) / W_{\text{原料药用量}} \times 100\%$$

$$\text{缓释包衣增重}(\%) = (W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} - W_{\text{缓释包衣前微丸总重量}}) / W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} \times 100\%$$

$$\text{微丸粘连度} = (W_{\text{包衣后微丸总重量}} - W_{\text{未粘连微丸总重量}}) / W_{\text{包衣后微丸总重量}} \times 100\%$$

在本发明的实施例中，除非特别指出，均采用以下方法测定托吡酯的释放度。按中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D) 第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(浆法)装置，以水(500ml)为释放介质，转速为每分钟 100 转，37℃。于规定时间取样 5ml(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法(中国药典 2010 版二部附录 VD)，用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，柱温为 35℃，50% 甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200μl，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积；另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。

实施例 1: 含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣比较处方:

处 方	托吡酯 (g)	粘合剂 (g)			不含粘合 剂	50%乙 醇 (ml)
		HPMC	PVP	HPC		
1	230	6.9g	--	--	--	1150
2	230	--	6.9g	--	--	1150
3	230	--	--	6.9g	--	1150

4	230	--	--	--	--	1150
---	-----	----	----	----	----	------

制备方法:

称取 230g 托吡酯原料 4 份, 分别加 50%乙醇适量, 在 40℃-50℃ 加热状态下搅拌, 溶解; 再分别称取 HPMC(E5)、PVP K30、HPC 各 6.9g, 依次加入第一份、第二份、和第三份溶液中, 第四份不加粘合剂, 在 40℃ - 50℃ 加热状态下搅拌, 溶解, 加 50%乙醇至 1150ml, 即得含不同粘合剂的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯 (710 - 850 μ m), 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 \pm 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 - 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃ 继续流化 5 分钟, 得到含不同粘合剂的载药小丸, 称重, 结果见表 1。

表 1: 含粘合剂与不含粘合剂的含药溶液的上药包衣结果

考察指标	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
粘连度(%)	7.8	3.7	5.5	2.1
上药时间 (min)	71	62	68	54
微丸上药率 (%)	94.2	93.7	95.1	95.4

结果显示, 本发明的不含粘合剂的托吡酯缓释药物组合物的包衣上药时间短, 并且上药率高。

实施例 2: 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

称取 230g 托吡酯原料 4 份, 分别加适量的 50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇、以及无水乙醇, 在 40℃ - 50℃ 加热状态下搅拌, 溶解, 补加相应的溶媒至 1150ml, 即得以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液。

称取 500g 蔗糖丸芯 (710 - 850 μ m), 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 \pm 2℃); 进风压力为

0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5-15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得到以不同溶剂为溶媒的上药包衣的载药小丸, 称重, 结果见表 2。

表 2: 以不同溶剂为溶媒的含药包衣溶液的上药包衣结果

考察指标	50%乙醇	70%乙醇	95%乙醇	无水乙醇
粘连度(%)	2.1	2.2	1.9	1.8
上药时间 (min)	54	50	48	44
微丸上药率 (%)	95.4	94.5	91.6	90.4

实施例 3: 不同粒径空白丸芯的托吡酯缓释微丸释放度比较处方

1) 载药微丸处方:

处方	托吡酯 (g)	空白丸芯	
		粒径范围 (μm)	重量 (g)
5	230	300 - 400	500
6	230	500 - 610	500
7	230	610 - 750	500

2) 缓释包衣层配方:

处方	乙基纤维素 (g)	PVP K30 (g)
5	50	16.5
6	40	13.2
7	30	10.0

制备方法:

(1) 称取 230g 托吡酯原料, 加 50%乙醇适量, 在 40℃ - 50℃加热状态下搅拌, 溶解, 加 50%乙醇至 1150ml, 即得含药包衣溶液。

分别称取 300 μ m - 400 μ m、500 μ m - 610 μ m、710 μ m - 850 μ m 蔗糖丸芯各 500g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 \pm 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 - 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素 (EC), 加适量 95%乙醇溶解, 再加入处方量的 PVP K30 溶解得缓释包衣液。

(3) 取以上不同粒径的托吡酯载药丸芯各 500g, 分别置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 - 45℃ (使锅内温度保持在 30 - 35℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将上述 3 个处方的缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸表面, 得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 10.9%、8.8%、6.7%。经计算, 微丸粘连度分别为 2.2%、2.1%、1.8%。

所制备的托吡酯缓释微丸的药物释放度测定结果见表 3。

表 3: 不同粒径微丸的释放度评价结果

处方	空白丸芯粒径	释放度 (%)					
		1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
5	300 - 400 μ m	21.6	55.5	88.1	98.5	100.4	101.2
6	500 - 610 μ m	16.7	49.5	80.6	92.4	98.5	99.6
7	610 - 750 μ m	19.4	56.8	85.4	96.2	99.8	100.4

实施例 4: 不同缓释材料包衣的托吡酯缓释微丸的释放度比较
缓释包衣处方:

处方	8	9	10
载药微丸	500 g	500 g	500 g
Eudragit RS30D	133 g (相当于干树脂 40g)	--	--
Eudragit NE30D	--	167 g (相当于干树脂 50g)	--
Eudragit RL30D	--	--	200 g (相当于干树脂 60g)
滑石粉	20	25	30
水	246	309	370

制备方法:

分别取处方量的 Eudragit RS30D , Eudragit NE 30D, Eudragit RL30D 水分散体, 加入一倍量的水, 搅匀; 将处方量的滑石粉加入到剩余量的水中, 用高剪切匀化机匀化 3min, 将此混悬液缓慢倒入上述水分散体中, 搅匀, 过 80 目筛, 即得缓释包衣液。

取实施例 1 中处方 4 制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 25 - 30℃ (使锅内温度保持在 23 - 25℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 5g/min。在载药小丸处于流化状态下, 分别将上述 3 种缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 得到 3 种分别以 Eudragit RS30D , Eudragit NE 30D, 和 Eudragit RL30D 为缓释包衣材料的托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 9.7%、11.9%、和 13.9%。所得托吡酯缓释微丸于 40℃ 高温烘箱中进行 24 小时老化热处理。经计算, 微丸粘连度分别为 2.8%、2.7%、3.0%。

药物释放度测定结果见表 4。

表 4: 不同缓释包衣材料的托吡酯缓释微丸的释放度评价结果

处方	释放度 (%)					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
8	19.6	44.6	70.2	88.3	97.7	99.7
9	15.5	34.4	66.3	77.9	92.2	94.8
10	16.4	36.5	68.3	79.4	95.1	98.5

实施例 5: 托吡酯缓释微丸的制备缓释包衣处方

处方	11	12	13
EC	30g	30g	30g
PVP K30	9g	9.6g	10.5g

制备方法:

分别按上述处方用量比例, 将乙基纤维素用适量 95% 乙醇, 溶解, 再分别加入比例量的 PVP K30, 溶解, 即得缓释包衣液。

取实施例 1 中以不含粘合剂的含药包衣溶液制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 - 45℃ (使锅内温度保持在 30 - 35℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 分别将乙基纤维素与 PVP K30 不同比例的缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 缓释包衣增重分别为 6.56%, 6.65%, 和 6.79%, 得到乙基纤维素与 PVP K30 不同比例的托吡酯缓释微丸, 经计算, 微丸粘连度分别为 2.3%、2.4%、2.1%。药物释放度测定结果见表 5。

表 5: 处方 11-13 制备的托吡酯缓释微丸释放度评价结果

处方	释放度 (%)					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
11	17.4	36.6	64.3	82.5	90.7	95.5
12	21.8	47.6	76.4	91.3	95.7	97.8
13	24.2	51.4	83.8	99.7	99.6	100.2

实施例 6: 工艺重现性实验

(1) 不含粘合剂托吡酯载药丸芯的制备

称取 276g 托吡酯原料, 加 70%乙醇适量, 在 40℃-50℃加热状态下搅拌, 溶解, 加 70%乙醇至 1380ml, 即得含药包衣溶液。

称取 710 μ m - 850 μ m 蔗糖丸芯 600g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 55℃ (使锅内温度保持在 40 \pm 2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 - 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面, 上药结束后, 物料于 45℃继续流化 5 分钟, 得到不含粘合剂的托吡酯载药丸芯, 称重, 记录上药结束后微丸的总重量 W_总, 计算微丸的上药率和出品率, 见表 6。

表 6: 不含粘合剂的托吡酯载药丸芯的工艺重现性结果

样品批次	制备规模 (制剂单位/ 批)	主药投 料量(g/ 批)	蔗糖丸 芯量(g/ 批)	载药丸 芯出品 量(g/批)	上药 率 (%)	出品率 (%)
1	12000	276	600	864	95.7	98.6
2	12000	276	600	862	94.9	98.4
3	12000	276	600	863	95.3	98.5

备注: 每个制剂单位的托吡酯剂量按 23mg 计; 出品率为载药丸芯量除以原辅料投料总量。

(2) 托吡酯缓释包衣微丸的制备

称取乙基纤维素 48g, 加适量 95%乙醇, 在 40℃ - 50℃加热状态下搅拌, 溶解, 再加入 PVP K30 约 16.2g, 在 40℃ - 50℃加热状态下搅拌, 溶解, 搅匀, 加 95%乙醇至 1152ml, 即得缓释包衣液。

取以上制备的载药微丸 800g 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 - 45℃(使锅内温度保持在 30 - 35℃); 进风压力为 0.35ba; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 得到三批托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 6.87%, 6.98%, 和 7.08%, 经计算, 微丸粘连度分别为 2.1%、2.0%、2.1%。结果见 Fig.2 和表 7。

表 7: 托吡酯缓释包衣微丸的工艺重现性试验结果

样品批次	制备量(制剂单位/批)	载药丸芯量 g/批	乙基纤维素量 g/批	PVP K30 量 g/批	托吡酯缓释微丸 g/批	成品率 (%)	释放度 (%)			
							1h	4h	8h	16h
1	10000	800	48	16.2	859	99.3	14.4	37.2	68.5	96.4
2	10000	800	48	16.2	860	99.5	15.1	38.6	69.5	96.8
3	10000	800	48	16.2	861	99.6	15.9	39.1	68.8	96.4

结果显示, 本发明的托吡酯缓释药物组合物(包衣微丸)具有良好的重现性。

实施例 7: 不同溶出介质对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受酸、碱溶媒的影响, 分别配制 0.1mol/L HCl (pH1.2) 作为人工胃液, 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 作为人工小肠液, 分别以上述介质和水 (500ml) 为释放介质, 转速为每分钟 100 转, 37℃。于 1、2、4、8、12、16、20、24 小时取样 5ml(同时补充等量介质), 滤过, 取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法(中国药典 2010 版二部附录 VD), 用辛烷基硅

烷键合硅胶为填充剂，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟1.5ml。取供试品溶液200 μ l，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积，另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例6(2)中第1批的样品在以上介质中的释放曲线，结果如Fig.3。

由结果可以看出，托吡酯缓释微丸在人工胃液、水以及人工小肠液中的药物释放曲线基本一致（由于托吡酯在pH1.2的人工胃液里不稳定，发生降解反应，本实验人工胃液释放度数据是主药托吡酯和降解产物加和值），说明本品能在胃肠道不同的部位恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例8：不同转速对于托吡酯缓释微丸释放度的影响

为了验证本发明的缓释微丸的释放度是否受胃肠蠕动的影 响，分别设置每分钟50转，75转和100转的转速，以水（500ml）为释放介质，37℃。于1、2、4、8、12、16、20、24小时取样5ml（同时补充等量介质），滤过，取续滤液为供试品溶液。采用高效液相色谱法（中国药典2010版二部附录VD），用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂，50%甲醇为流动相，示差检测器，流速为每分钟1.5ml。取供试品溶液200 μ l，注入液相色谱仪，记录主药托吡酯的峰面积，另取托吡酯对照品，同法测定，外标法计算不同时间药物的累积释放百分率。绘制实施例6(2)中第1批的样品在以上不同转速条件下的释放曲线，结果如Fig.4。

由结果可以看出，托吡酯缓释微丸在每分钟50-100转的转速范围内的药物释放曲线基本一致，说明本品能在胃肠道不同蠕动状态下恒定释放药物，能够保证活性成分托吡酯有稳定的药理效果。

实施例9：释药一致性研究（1）

按实施例4的方法将处方8-10重复三批，考虑其释药一致性。结果见表8。

表8：托吡酯缓释微丸的释药均一性结果（平均值 \pm 标准差）

处方	不同时间药物释放度 (%) (平均值±标准差)				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 8	19.6±8.7	51.2±8.3	75.2±9.8	93.3±9.1	95.7±5.2
处方 9	15.1±7.1	38.8±7.4	68.7±8.7	92.9±9.8	95.3±4.1
处方 10	14.4±8.8	36.5±8.3	65.3±9.6	92.4±8.1	95.1±5.2
实施例 6	14.4±2.5	37.2±1.8	68.5±1.4	96.4±1.2	100.2±0.9

结果显示, 本发明的托吡酯缓释药物组合物(包衣微丸)具有良好的释药一致性。

实施例 10: 释药一致性研究 (2)

处方:

药物层

处方	托吡酯 (g)	十二烷基硫酸钠 (g)	吐温 80 (g)	滑石粉 (g)
14	230	3.45	--	--
15	230	--	6.90	--
16	230	--	--	11.5

缓释层

名称	用量
EC (g)	30
PVP K30 (g)	10.0
微粉硅胶 (g)	3.0
95%乙醇 (ml)	720

制备方法:

(1) 称取以上处方量的药物层各成分, 加 50%乙醇适量, 在 40℃ - 50℃加热状态下搅拌, 溶解(处方 14, 15)或混悬(处方 16), 加 50%乙醇至 1150ml, 即得含药包衣溶液(处方 14, 15)或混悬液(处方 16)。

称取 610μm - 750μm 蔗糖丸芯各 500g, 置于流化床底喷包衣锅

中，设置进风温度为 55℃（使锅内温度保持在 40±2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5-15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液或混悬液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料于 45℃继续流化 5 分钟，得托吡酯载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素 (EC)，加适量 95%乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，再加入处方量的 PVP K30，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，搅匀，再加入处方量的微粉硅胶，加 95%乙醇至处方量，搅拌，即得缓释包衣液。

分别取以上托吡酯载药丸芯各 500g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40-45℃（使锅内温度保持在 30-35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3-12g/min。在载药小丸处于流化状态下，将上述 3 个处方的缓释包衣溶液在搅拌状态下以底喷的方式分别喷雾于对应的不同粒径大小的载药小丸表面，得到不同粒径大小的托吡酯缓释微丸，包衣增重 6%。经计算，微丸粘连度分别为 1.9、2.0、1.7%。释放度测定结果见表 9。

表 9: 处方 14-16 的药物释放度测定结果

处方	释放度 (%)				
	1 小时	4 小时	8 小时	16 小时	20 小时
处方 14	9.60	39.6	66.3	95.7	97.1
处方 15	9.4	36.6	65.3	96.8	98.8
处方 16	9.2	37.8	68.2	96.9	99.7

结果显示，本发明的托吡酯缓释药物组合物（包衣微丸）具有良好的释药一致性。

实施例 11: 托吡酯缓释微丸的制备

取实施例 1 中处方 1 制备的药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯载药丸芯 500g，置于流化床底喷包衣锅中。用 95%乙醇 720ml 配制含乙基纤维素和 PVP K30 分别为 30g 和 10g 的缓释包衣液。设置进风温度

为 40 - 45℃ (使锅内温度保持在 30 - 35℃) ; 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 - 12g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药小丸表面, 得到药物层含黏合剂 HPMC 的托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重为 6.86。

实施例 12: 托吡酯缓释微丸的制备

处方

组份名称	每 10000 个制剂单 位的用量 (g)	用量比 (%) (w/w)
托吡酯	230	36.85
微晶纤维素 (Avicel [®] PH102)	324.9	52.05
甲基纤维素 (Methocel [™] A15LV)	20.1	3.22
乙基纤维素	34.14	5.47
聚维酮 (Povidone K30)	14.92	2.39

制备方法:

将处方量的主药托吡酯和填充剂微晶纤维素过筛混合均匀; 用 70%乙醇将甲基纤维素(Methocel[™] A15LV)配制成适宜浓度的溶液作黏合剂, 制软材; 将软材置于挤出机内, 选择一定目数筛网和挤出速度, 挤出棒状颗粒物; 将挤出的棒状颗粒物置于滚圆机中, 在一定的滚圆速度下, 滚圆 3 - 5 min, 制得的微丸在 40℃烘箱中干燥 2h, 即得托吡酯载药丸芯。

称取处方量的乙基纤维素和聚维酮 (Povidone K30), 用 95%乙醇 820ml, 搅拌溶解, 制得缓释包衣液。将上述制备的托吡酯载药丸芯置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 - 45℃ (使锅内温度保持在 30 - 35℃) ; 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 1 - 3g/min。在载药小丸处于流化状态下, 将缓释包衣溶液喷雾于载药丸芯表面, 得到托吡酯缓释微丸, 缓释包衣增重为 6.68%。

实施例 13: 托吡酯微丸稳定性研究

将实施例 11 和实施例 12 制备的托吡酯缓释微丸, 以及实施例 6 制备的第一批托吡酯缓释微丸, 分别裸置于内含饱和 NaCl 溶液的密封干燥器中, 再将干燥器置于高温 60℃ 烘箱中, 设置同时高温高湿 (60℃, RH75%) 的加速条件, 分别于 0 天、5 天、10 天定时取样。

将取出的微丸样品的内容物倾出, 置于 10mL 量瓶中, 用适量甲醇超声溶解, 再用 5 倍量的水稀释至刻度, 使主药的浓度约为 5mg/ml, 用 0.45 μ m 有机系微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液即为供试品溶液。照高效液相色谱法 (中国药典 2010 版二部附录 VD), 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 柱温为 35℃, 40% 甲醇为流动相, 示差检测器, 流速为每分钟 1.5ml。取供试品溶液 200 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图至主峰保留时间的 3 倍, 供试品溶液如有杂质峰, 采用峰面积归一法计算其杂质的总含量, 结果见表 10。可见, 本发明公开的托吡酯缓释组合物 (托吡酯药物层不含黏合剂的包衣型载药丸芯, 实施例 6 样品) 的稳定性均优于托吡酯药物层含有黏合剂的骨架型载药丸芯 (实施例 12 样品) 和包衣型载药丸芯 (实施例 11 样品)

表 10: 芬特明托吡酯微丸胶囊的稳定性结果

稳定性样品	降解产物(有关物质) (%)		
	0 天	5 天	10 天
实施例 11 样品	0.15	0.37	0.55
实施例 12 样品	0.15	0.38	0.57
实施例 6 样品	0.15	0.21	0.28

结果显示, 本发明的托吡酯缓释药物组合物具有良好的稳定性。

实施例 14: 托吡酯微丸体内药代动力学研究

供试样品: 以实施例 6 中第一批托吡酯载药丸芯 (速释微丸) 为参比制剂, 以实施例 6 中第一批托吡酯缓释微丸为试验制剂。服用剂量以主药托吡酯计均为 23mg。

试验对象: Beagle 犬 6 只, 雌雄各半, Beagle 犬体重为 8.97 \pm 1.05

kg。

给药方案：六条比格犬双周期随机交叉试验设计，分别等剂量单次口服含主药托吡酯 23mg 的试验制剂和含主药托吡酯 23mg 的参比制剂，两周期之间间隔 15 天的洗净期。比格犬在给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48h 分别于腿静脉取血 2mL，置于肝素钠处理过的负压玻璃管中，4000r/min 离心 10min，分离血浆，移取血浆约 1mL 到 EP 管中，标注试验号、比格犬的随机号及采血时间，血样放置 -20℃ 保存待处理分析。

血浆样品处理：取给药犬血浆 100 μ L，置 1.5mL 离心管中，加 20 μ L 水，加 20 μ L 内标溶液（500ng/mL 尼美舒利溶液），加 0.5mL 沉淀剂甲醇，涡流 3min，离心 10min（9500r.p.m.），分别吸取上清液 20 μ L，按下述色谱条件进行 LC/MS/MS 分析，记录色谱图。

色谱条件：分析柱为 Zorbax C8，5 μ m 粒径，150 \times 4.6 mm I.D.，美国 Agilent 公司；预柱为 C18 保护柱，4 \times 3.0 mm I.D. 美国 Phenomenex 公司；柱温为 25℃；流动相为甲醇-0.5 mM 乙酸铵（75:25，v/v）；流速为 0.5 mL/min；内标物为尼美舒利（500 ng/mL）。

质谱条件：API 3000 型串联四极杆质谱仪。离子源为大气压化学离子化源（Turbo Ionspray 源）；负离子方式检测；喷射电压为 -4200 V；源温度为 450℃；雾化气（NEB）为 8；卷帘气（CUR）为 11；碰撞气（CAD）为 5；扫描方式为多反应监测（MRM），用于定量分析的离子反应分别为 m/z 338 \rightarrow m/z 78（托吡酯，CE - 55 V），m/z 307 \rightarrow m/z 229（内标尼美舒利，CE - 20 V）；扫描时间为 150 msec。

药动学数据处理：采用 DAS 2.0 分析软件对血药浓度数据进行分析

测定结果：Beagle 犬分别口服等剂量（23mg）的参比制剂（实施例 6 第一批托吡酯载药丸芯）和受试制剂（实施例 6 第一批托吡酯缓释微丸）后，不同时间点平均血药浓度（ μ g/ml）测定结果见 Fig.5，主要药物动力学参数见表 11。

表 11: 主要药动学参数

供试品	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	$AUC_{0\rightarrow T_n}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	相对生物利用度 (%)
参比制剂	2.33 ± 0.47	1.11 ± 0.13	9.39 ± 3.23	100.00%
受试制剂	7.33 ± 0.94	0.55 ± 0.07	8.72 ± 2.67	92.87%

Fig.5 和表 11 结果表明, 比格犬口服本发明提供的托吡酯缓释组合物(实施例 6 第一批托吡酯缓释微丸, 含托吡酯 23mg)与速释的托吡酯载药丸芯(参比制剂, 实施例 6 第一批托吡酯载药丸芯, 含托吡酯 23mg)相比, T_{max} 均显著延长, C_{max} 显著降低, 更为重要的是, 受试制剂的相对生物利用度是参比制剂的 92.87%。说明本发明的托吡酯缓释组合物既能与参比制剂生物等效, 同时又具有显著的缓释制剂特征, 大大降低了峰浓度, 延长了作用时间。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述, 本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导, 可以对那些细节进行各种修改和替换, 这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 一种托吡酯缓释药物组合物，其药物层不含有粘结剂。
2. 根据权利要求1所述的托吡酯缓释药物组合物，其为托吡酯缓释微丸，所述托吡酯缓释微丸包括空白丸芯、药物层、以及缓释包衣层。
3. 根据权利要求1或2所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，托吡酯占组合物总重量的 10% - 50%；优选为 15% - 45%，更优选为 20% - 40%。
4. 根据权利要求2所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，空白丸芯的粒径是 150 μ m - 1500 μ m；优选为 300 μ m - 1000 μ m；更优选为 400 μ m - 850 μ m，进一步优选为 610 μ m - 750 μ m。
5. 根据权利要求2所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，缓释包衣增重范围为 2% - 30%，优选为 4% - 15%，更优选为 5% - 10%。
6. 根据权利要求2所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，缓释包衣层包含缓释包衣材料，其选自乙基纤维素、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D中的任意一种或多种；优选乙基纤维素和/或 Eudragit NE 30D；更优选乙基纤维素。
7. 根据权利要求2或6所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，缓释包衣层包含乙基纤维素和 PVPK30。
8. 根据权利要求7所述的托吡酯缓释药物组合物，其中，乙基纤维素和 PVPK30的用量比为 1: 0.20 至 1: 0.45；优选为 1: 0.25 至 1: 0.40；更优选为 1: 0.3 至 1: 0.35。
9. 权利要求1至8中任一项所述的托吡酯缓释药物组合物的制备方法，包括下述步骤：
 - a. 取药物层的成分对空白丸芯进行包衣上药，得到载药小丸；
 - b. 对载药小丸进行缓释包衣。优选地，包括下述步骤：
 - a. 取托吡酯及药物层其它辅料，加入适量溶剂溶解，对空白丸芯

进行包衣上药，得到载药小丸；

b. 对载药小丸进行缓释包衣。

更优选地，包括下述步骤：

a. 取托吡酯及药物层其他辅料，加入适量溶剂溶解，采用上述药液对空白丸芯进行上药包衣，得到载药小丸；

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，对载药小丸进行缓释包衣。

进一步优选地，包括下述步骤：

a. 取托吡酯及药物层其他辅料，加入适量溶剂，在搅拌状态下加热溶解，取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中，将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣，得到载药小丸；

b. 将缓释包衣材料以及缓释包衣层其他辅料溶解于溶剂中，在搅拌状态下加热溶解，搅匀，过 100 目筛，即得缓释包衣液；

c. 取载药小丸，在流化床中将缓释包衣溶液喷雾于载药小丸表面，得到托吡酯缓释微丸。

10. 权利要求 1 - 8 中任一项所述的托吡酯缓释药物组合物在制备预防和/或治疗和/或辅助治疗偏头痛、癫痫、糖尿病、神经功能障碍、抑郁症、精神病、头痛或高血压的药物中的用途。

11. 一种预防和/或治疗和/或辅助治疗偏头痛、癫痫、糖尿病、神经功能障碍、抑郁症、精神病、头痛或高血压的方法，包括给予有效量的权利要求 1 - 8 中任一项所述的托吡酯缓释药物组合物的步骤。

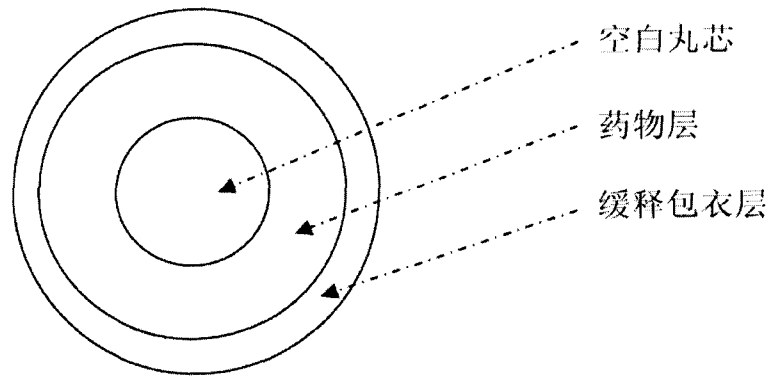


Fig. 1

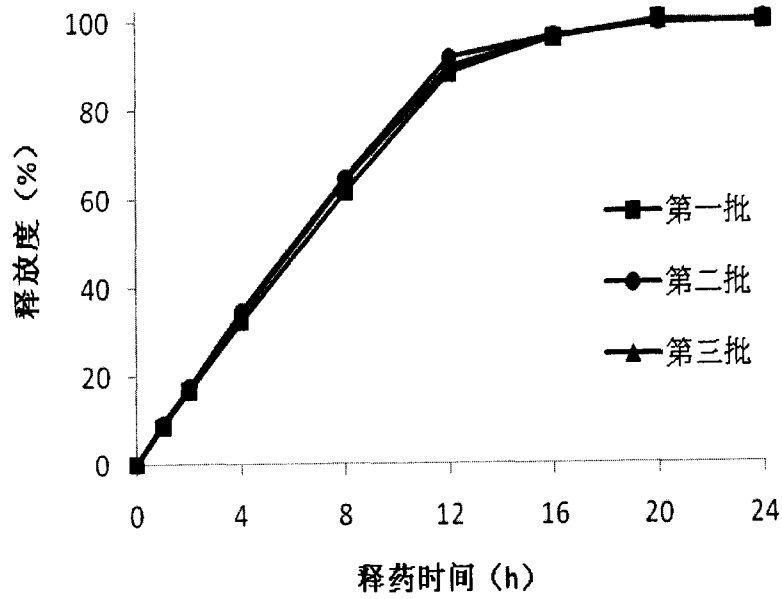


Fig. 2

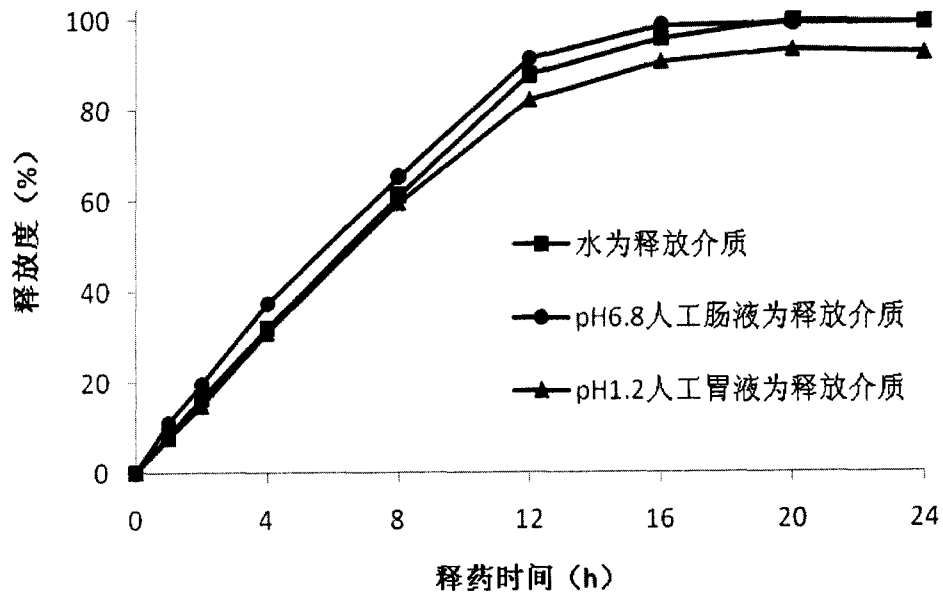


Fig. 3

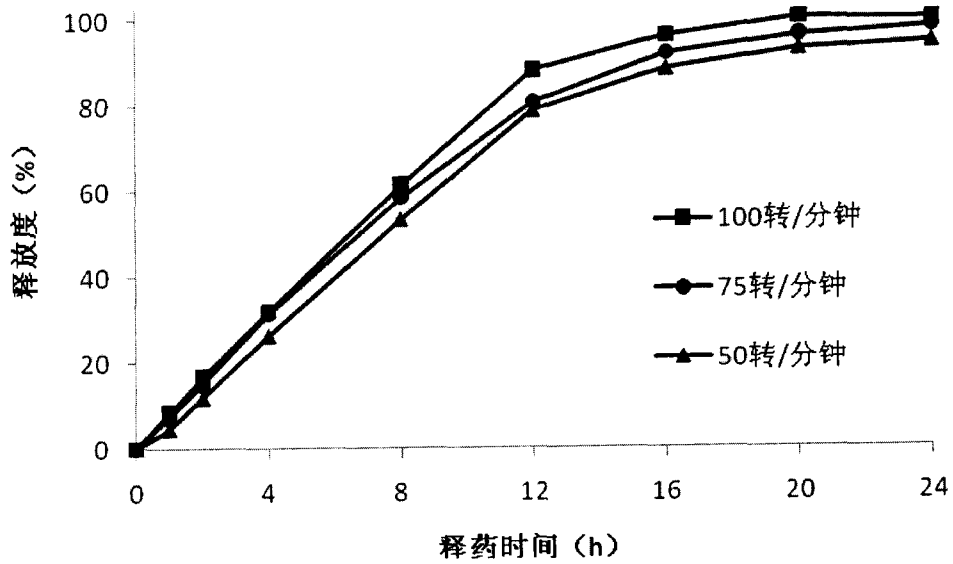


Fig. 4

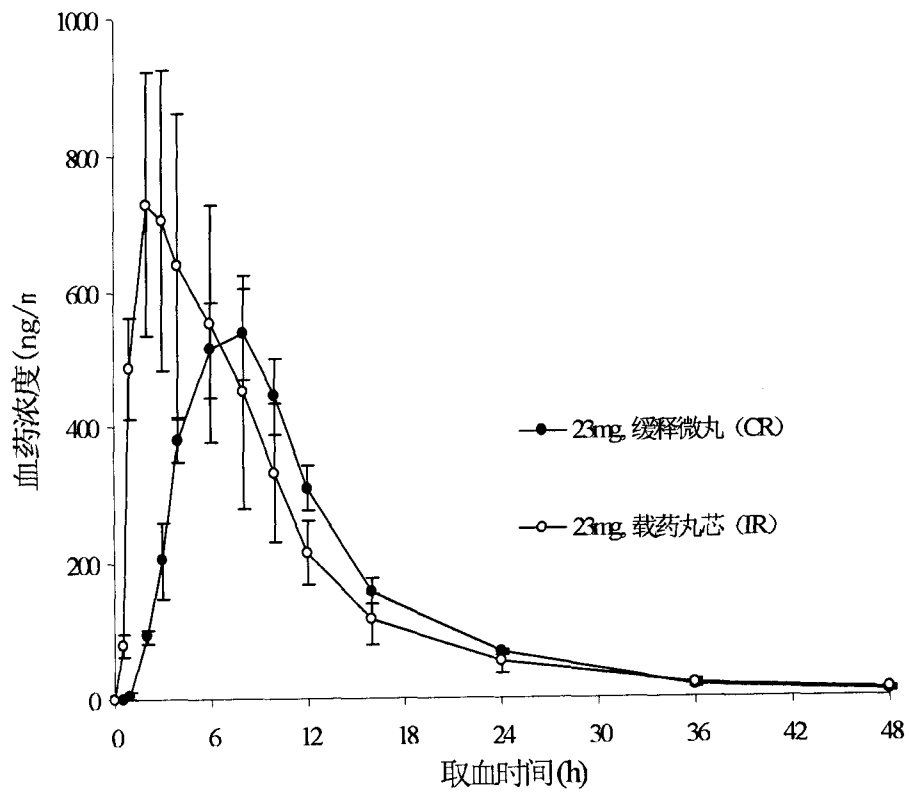


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/072283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, JPABS, CA, MEDLINE, EMBASE, CNABS, CNKI: Topiramate, slow release, sustained release, delayed release, prolonged release, extended release, minipill, micropill, binder, blank core, coating

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 20110287103 A1 (Supernus Pharmaceuticals Inc.) 24 November 2011 (24.11.2011), see the abstract, example 1	1-10
A	CN 101862297 A (SHANGHAI INST PHARM IND) 14 April 2009 (14.04.2009), see claim 7	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search 28 May 2013 (28.05.2013)	Date of mailing of the international search report 13 June 2013 (13.06.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Qiming Telephone No. (86-10) 62412173

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/072283

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim No.:11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject-matter of claim 11 is directed to a method of therapeutical treatment, which is not required to carry out international search (Rule 39. 1 (iv) PCT).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/072283

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 20110287103 A	24.11.2011	CA 2618240 A	17.05.2008
		US 2008118557 A	22.05.2008
		US 8298576 B	30.10.2012
		WO 2008061226 A	22.05.2008
		AU 2007319141 A	22.05.2008
		AU 2007319141 B	10.01.2013
		EP 1973528 A	01.10.2008
		DE 07870164 T	19.02.2009
		ES 2312308 T	01.03.2009
		MX 2009001711 A	08.05.2009
		JP 2010510241 A	02.04.2010
		US 2011287099 A	24.11.2011
		US 8298580 B	30.10.2012
		EP 2394643 A	14.12.2011
US 2012321708 A	20.12.2012		
CN 101862297 A	20.10.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/072283

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/22 (2006.01) i
A61K 31/7048 (2006.01) i
A61K 47/38 (2006.01) i
A61K 47/32 (2006.01) i
A61P 25/06 (2006.01) i
A61P 25/08 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i
A61P 25/00 (2006.01) i
A61P 25/24 (2006.01) i
A61P 25/18 (2006.01) i
A61P 9/12 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNABS, CNKI: 托吡酯, 缓释, 微丸, 粘合剂, 粘结剂, 空白丸芯, 包衣		
DWPI, SIPOABS, CA, MEDLINE, EMBASE: Topiramate, slow release, sustained release, delayed release, prolonged release, extended release, minipills, micropill, binder, blank core, coating		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 20110287103 A1 (Supernus Pharmaceuticals Inc.), 24. 11 月 2011 (24.11.2011), 参见摘要, 实施例 1	1-10
A	CN 101862297 A (上海医药工业研究院), 14. 4 月 2009 (14.04.2009), 参见权利要求 7	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 28.5 月 2013 (28.05.2013)		国际检索报告邮寄日期 13.6 月 2013 (13.06.2013)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 刘启明 电话号码: (86-10) 62412173

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求11涉及疾病的治疗方法，属于无需进行检索的主题（PCT实施细则39.1(iv)）。

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

- 关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/072283

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US 20110287103 A1	24.11.2011	CA 2618240 A	17.05.2008
		US 2008118557 A	22.05.2008
		US 8298576 B	30.10.2012
		WO 2008061226 A	22.05.2008
		AU 2007319141 A	22.05.2008
		AU 2007319141B	10.01.2013
		EP 1973528 A	01.10.2008
		DE 07870164 T	19.02.2009
		ES 2312308 T	01.03.2009
		MX 2009001711 A	08.05.2009
		JP 2010510241 A	02.04.2010
		US 2011287099 A	24.11.2011
		US 8298580 B	30.10.2012
		EP 2394643 A	14.12.2011
US 2012321708 A	20.12.2012		
CN 101862297 A	20.10.2010	无	

主题的分类

A61K 9/22 (2006.01) i
A61K 31/7048 (2006.01) i
A61K 47/38 (2006.01) i
A61K 47/32 (2006.01) i
A61P 25/06 (2006.01) i
A61P 25/08 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i
A61P 25/00 (2006.01) i
A61P 25/24 (2006.01) i
A61P 25/18 (2006.01) i
A61P 9/12 (2006.01) i