



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102488652 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201110371263. X

W0 2004060357 A1, 2004. 07. 22, 全文 .

(22) 申请日 2007. 03. 15

W0 0040224 A1, 2000. 07. 13, 全文 .

(30) 优先权数据

审查员 孙迎琪

60/783, 181 2006. 03. 16 US

(62) 分案原申请数据

200780009208. 8 2007. 03. 15

(73) 专利权人 特瑞斯制药股份有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 K·梅达 杜宇行

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静

(51) Int. Cl.

A61K 9/10 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0294103 A1, 1988. 05. 26, 全文 .

CN 1179450 A, 1998. 04. 22, 全文 .

EP 0367746 A2, 1989. 10. 31, 全文 .

权利要求书2页 说明书40页

(54) 发明名称

含有药物 - 离子交换树脂复合物的经修饰释放的制剂

(57) 摘要

本发明提供一种经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物, 其包含由药物与药学上可接受的离子 - 交换树脂复合所组成的核心。药物 - 离子交换树脂复合物与释放延缓剂混合。涂料包含聚乙酸乙烯酯聚合物和增塑剂。描述了制造方法及包含这种经涂覆的复合物的产品。

1. 一种具有经修饰的释放特性的口服液体混悬制剂,其包含:

药学上可接受的赋形剂;和

至少一种经屏障涂覆的药物-离子交换树脂复合物基质,其包含:

结合于药学上可接受的离子交换树脂的药学活性药物以形成药物-离子交换树脂复合物,和

与所述药物离子交换树脂复合物混合的不溶于水的聚合物,它包括至少一种聚乙酸乙烯酯聚合物或者丙烯酸基聚合物或共聚物,形成具有药物-离子交换树脂复合物的基质,

所述药物离子交换树脂复合物基质具有固化的、可调节释放、高拉伸强度、可渗透水、不溶于水的非离子聚合物屏障涂层,所述涂层包含占所述涂层 70-95 重量% 聚乙酸乙烯酯聚合物和占所述涂层 2.5-20 重量%的增塑剂,所述涂层位于所述药物离子交换树脂复合物基质上;

屏障涂层的特征是在缺乏抗胶粘剂的情况下应用于复合物时它是大致非胶粘的。

2. 一种具有经修饰的释放特性的口服液体混悬制剂,其包含:

药学上可接受的赋形剂;和

至少一种经屏障涂覆的药物-离子交换树脂复合物基质,其包含:

结合于药学上可接受的离子交换树脂的药学活性药物以形成药物-离子交换树脂复合物,和

与所述药物离子交换树脂复合物混合的亲水聚合物,它包括聚乙烯吡咯烷酮,形成具有药物-离子交换树脂复合物的基质,

所述药物离子交换树脂复合物基质具有固化的、可调节释放、高拉伸强度、可渗透水、不溶于水的非离子聚合物屏障涂层,所述涂层包含占所述涂层 70-95 重量% 聚乙酸乙烯酯聚合物和占所述涂层 2.5-20 重量%的增塑剂,所述涂层位于所述药物离子交换树脂复合物基质上;

屏障涂层的特征是在缺乏抗胶粘剂的情况下应用于复合物时它是大致非胶粘的。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,依据Hössel方法,在 20°C /80% 相对湿度和 30°C /75% 相对湿度下测量时,所述屏障涂层的胶粘性为 2 或更低。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述屏障涂层的胶粘性为 0.5 或更低。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述屏障涂层的伸长系数为 150%-400%。

6. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,以未涂覆的药物-离子交换树脂复合物-基质的重量计,所述屏障涂层占 25-50 重量%。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述屏障涂层还包含稳定剂和表面活性剂。

8. 如权利要求 7 所述的制剂,其特征在于,所述稳定剂是聚乙烯吡咯烷酮,所述表面活性剂是月桂醇硫酸钠。

9. 如权利要求 8 所述的制剂,其特征在于,聚乙烯吡咯烷酮占涂层重量的 5-10 重量%。

10. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述增塑剂选自:癸二酸二丁酯、丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、柠檬酸三丁酯、三醋汀、赛露菲 P 以及它们的混合物。

11. 如权利要求 10 所述的制剂,其特征在于,所述增塑剂是三醋汀。
12. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含两种或更多种药学活性药物。
13. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述制剂的最终口服给药形式是水性混悬剂。
14. 如权利要求 1 或 2 所述的制剂,其特征在于,所述药物选自:可乐定、卡比沙明、氢可酮、伪麻黄碱、哌醋甲酯、右旋哌醋甲酯、苯海拉明、卡马西平、羟吗啡酮、布洛芬、吗啡、可待因、曲马多、去氧肾上腺素、文拉法辛、奥昔布宁、二甲双胍、右氯苯那敏、非索非那定、苯丙醇胺、氯苯那敏、安非他明、萘普生、双氯芬酸、帕罗西汀、阿莫西林及其药学上可接受的盐。
15. 如权利要求 14 所述的制剂,其特征在于,所述安非他明是右旋安非他明。

## 含有药物 - 离子交换树脂复合物的经修饰释放的制剂

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/US2007/006572, 国际申请日为 2007 年 3 月 15 日, 进入中国国家阶段的申请号为 200780009208. 8, 名称为“含有药物 - 离子交换树脂复合物的经修饰释放的制剂”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及具有药物 - 离子交换树脂复合物的药物制剂, 其经处理以提供在肠胃道中可编程的释放特性。

### 背景技术

[0003] 药物治疗的一个重要方面是延长药物的作用时间, 并且在许多情况下, 时间越长, 效果越好。

[0004] 使用离子 - 交换树脂形成药物 - 离子交换树脂复合物是众所周知的, 并且在美国专利 2, 990, 332 中描述。在该专利中描述了使用离子 - 交换树脂与离子性药物形成复合物, 从而延迟复合物的药物释放。这种药物延迟释放被认为是相对较短的时间。自此, 尚有其它公开案和专利案 (例如美国专利案 3, 138, 525 ; 3, 499, 960 ; 3, 594, 470 ; 比利时专利案 729, 827 ; 德国专利案 2, 246, 037) 描述使用这种离子 - 交换树脂复合物, 涂覆药物 - 离子交换树脂的水可渗透的扩散屏障涂层以改变药物从药物 - 离子交换树脂复合物中的释放。

[0005] 许多药物的持续或延长释放剂型是已知的并且可从市场购得。但是, 仅有一些产品能够实现药物从涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的极细颗粒中的持续释放。最近的美国公开专利申请案, US 2005/0181050A1 (2005 年 8 月 18 日公开) 提及市场上几乎没有包含药物 - 负载的离子交换树脂颗粒的修饰释放的液体。该专利申请进一步指出, 这种产品需要几个耗时步骤并且需要使用一种基于溶剂的溶液的可能有害的涂覆步骤。管理当局要求这种溶剂在被摄入前须彻底由药物产品中予以去除。

[0006] Raghunathan 在美国专利案 4, 221, 778 ; 4, 847, 077 中及 Rag-hunathan 等人在 J. Pharm. Sci., 第 70 卷, 第 379-384 页 (1981 年 4 月) 中描述以水溶性、亲水性浸渍 (媒合) 剂 (如聚乙二醇等) 处理药物 - 离子交换树脂复合物, 使其能以水可渗透的扩散屏障物涂覆药物 - 离子交换树脂复合物。这些公开案指出, 药物 - 离子交换树脂复合物与水接触时易溶胀, 引起涂层脆裂而过早释放药物, 因而有害地影响涂覆的目的 (即控制释放)。尝试用浸渍 (媒合) 剂来减少这种涂层破裂, 以控制药物 - 离子交换树脂复合物的溶胀。其它描述这种产品变化形式的专利案可参考美国公开专利申请案 2003/0099711A1, 第 0006 节。

[0007] 再者, Kelleher 等人于美国专利案 4, 996, 047 中描述在药物 - 离子交换树脂复合物中使用药物含量在特定值以上, 以避免药物 - 离子交换树脂复合物的溶胀并尽可能减少涂层破裂。Umemoto 等人于美国专利案 5, 368, 852 中描述虽然使用浸渍剂, 但液体制剂中使用的某些防腐剂易于引起药物 - 离子交换树脂复合物的扩散屏障涂层的破裂。Umemoto 等人报导通过使用不会引起破裂的防腐剂来克服涂覆膜的破裂。

[0008] 另一于 1999 年 12 月 14 日被授予的美国专利案 6, 001, 392 描述某些基于丙烯酸酯

(例如 EUDRAGIT 聚合物系统) 和乙基纤维素 (例如 SURELEASE, AQUACOAT) 的聚合物, 采用基于溶剂或水的涂料来涂覆药物 - 离子交换树脂复合物, 以实现药物从药物 - 离子交换树脂复合物的持续释放。在涂覆膜的完整性方面并没有有意的数据被揭示。此外, 未有报导的数据或证据显示药物从涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的持续释放超过约 12 小时。更新的公开专利申请案 US 2003/0099711A1 描述在水基涂层系统中使用乙基纤维素聚合物。此公开案还描述使用一种肠溶涂层做为选择性附加涂层以延迟药物释放。使用基于乙基纤维素的水性分散液作为药物 - 离子交换树脂复合物的涂层存在文献所报导的缺点。

[0009] 同样地, 先前所使用的供涂覆药物 - 离子交换树脂复合物的基于丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯的水性分散液涂覆系统也存在相关的缺点。其中, 观察到的缺点为涂层应用时及固化期间的显着胶粘性, 使药物 - 离子交换树脂复合物的涂覆过程变得复杂, 和 / 或需要添加其它成分 (诸如抗胶粘物质) 以抵消这种不良特性。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供药物制剂, 其包含结合于离子 - 交换树脂的药物, 形成药物 - 离子交换树脂复合物; 将这种复合物与延缓释放的不溶于水的聚合物混合; 并用高度柔性、大致无胶粘、非离子性、不溶于水的水可渗透的扩散薄膜 (较佳为水基) 涂覆上述混合物; 提供了维持其薄膜完整性的涂覆薄膜, 并进一步提供了活性药物在一段长达约 24 小时的时间内在肠胃道中的可控修饰释放。

[0012] 一方面, 本发明提供可摄取的药物组合物, 其包含用于药物 - 离子交换树脂复合物的大致无胶粘、非离子性、水可渗透的扩散屏障涂层, 其无须使用有机溶剂来溶解涂覆组合物, 不使用乙基纤维素或丙烯酸酯基的聚合物组合物或其它迄今仍用于涂覆药物 - 离子交换树脂复合物的标准涂层, 无须使用浸渍 (媒合) 剂, 可提供优良的完整薄膜涂层并可提供药物自药物 - 离子交换树脂复合物中延长、可编程的释放一直到约 24 小时。

[0013] 另一方面, 本发明提供药物组合物, 其包含基于水的用于药物 - 离子交换树脂复合物的水可渗透的扩散屏障涂层; 提供以大致无胶粘形式进行应用的高度柔性的涂层, 其在可接受的增塑剂浓度的存在下有利于这种涂层加工过程, 并维持涂覆薄膜的完整性和尽可能减少涂层破裂, 即使在处于严重的物理应力 (包括压片操作的压制步骤) 之后。

[0014] 又一方面, 本发明提供一种高度柔性的涂层, 它具有降低毒品或受管制药物物质的药物滥用的潜在优点。柔性涂层通过使其难以藉咀嚼或其它机械方式断裂屏障涂层而降低对象获取立即 "兴奋" 的能力, 这是由于这种柔性涂层倾向于破裂的抵抗性增加。

[0015] 再一方面, 本发明提供包含药物 - 离子交换树脂复合物的口服药物组合物, 其无须肠衣来提供延长释放一直到约 24 小时。

[0016] 又一方面, 本发明提供包含药物 - 离子交换树脂复合物的口服药物组合物, 其可被配制成能提供一种或多种药物自这种复合物的定制的、可编程的释放, 通过联合应用释放延缓剂与水可渗透的扩散屏障涂层 (基于水且据信迄今尚未被用作药物 - 离子交换树脂复合物的涂覆薄膜) 来实现。

[0017] 当使用离子交换树脂时, 先前所报导的另一期望优点在于, 降低有时与口服制剂 (其中活性药物的无法忍受或不良味道可能对建议的药物摄取疗法造成限制) 有关的不良味道。

[0018] 本发明的另一方面在于提供一种制造药物 - 离子交换树脂复合物的方法, 所述复

合物具有柔性、较高的结合效能以及药物负载和制造这种复合物的加工优点。

[0019] 本发明人现已观察到使用目前为止已知的基于丙烯酸酯的 EUDRAGIT 聚合物系统的薄膜涂层可能导致在涂覆和 / 或固化期间 (特别是高温固化) 的颗粒团聚。此外, 本发明人观察到这种基于丙烯酸酯的聚合物系统在口服液体混悬剂中贮存超过约 1 个月时, 会产生团聚及在着色剂存在下的颜色迁移。再者, 本发明人已观察到基于乙基纤维素的涂覆系统在液体混悬剂中时会引起絮凝, 从而形成一种有缺陷的涂覆系统。因此, 本发明解决了本领域已认知和本案发明人先前相信与现有技术的药物 - 离子交换树脂复合物有关的未经报导的问题。本发明的这种及其它优点通过以下本发明的详细说明是明显可知的。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明提供一种经涂覆的药物 - 离子交换树脂组合物, 供进一步用于含有传统药理学上可接受成分的制剂中以提供可摄取的组合物。最终剂量组合物可为液体制剂的形式如混悬剂, 或固体制剂如片剂、胶囊剂、液态凝胶剂、粉末剂、纸囊片、条状物等。在一较佳的实施方式中, 涂层为一种水基涂层。然而, 本发明也可单独使用非水性、溶剂基系统 (只要去除过量的溶剂即可) 或联合使用水基涂层。

[0022] 制造经水基系统涂覆的包含药理学活性药物的控释颗粒并提供安全产品。揭示水基涂层的用途, 释放延缓剂的用途及制造方法。

[0023] 本案发明人已发现, 通过使用一种具有如本文所揭示的水可渗透的扩散屏障涂层的药物 - 离子交换树脂复合物, 可获得药物从药物 - 离子交换树脂复合物的延长释放, 而无须使用水溶性浸渍 (媒合) 剂 (诸如美国专利案 4, 221, 778 中所定义的这种名词)。

[0024] 本发明组合物的药物释放模式可进一步通过在涂覆水可渗透的扩散屏障涂层之前, 组合药物和树脂以形成药物 - 离子交换树脂复合物基质进行控制或修饰。用于屏障涂层中的不溶于水的聚合物包括单独的聚合物或其混合物, 例如选自乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯、醋酸纤维素的聚合物, 如纤维素邻苯二甲酸酯的聚合物, 丙烯酸基聚合物及共聚物 (诸如那些以 EUDRAGIT 商标名贩卖者) 或这些在本文中被定义为 "释放延缓剂" 的不溶性聚合物或聚合物系统的任意组合。含或不含 "释放延缓剂" 的水可渗透的扩散屏障涂层可被配制成能够实现药物从药物 - 离子交换树脂复合物的释放速率的期望时间长度。这种涂覆系统可通过组合亲水性或亲脂性增塑剂 (单独或组合) 与包含屏障涂覆聚合物的分散液或混悬剂进行进一步调节。增塑剂包括例如丙二醇、聚乙二醇、三醋汀、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、植物油、脂肪等。

[0025] 由于聚乙酸乙烯酯在增塑剂存在下的拉伸强度高, 可提供一种柔性的涂覆薄膜, 用作水可渗透的扩散屏障涂层, 即使当处于严重的物理压力和应力 (诸如压片机中的压制步骤期间或咖啡豆研磨机、磨粉机等研磨作用) 时可维持其薄膜完整性。这种涂层即使添加增塑剂仍维持大致无胶粘且在 Wurster 液态床中进行涂覆操作或其它涂覆操作期间为加工 - 友善的, 并且在极细颗粒的药物 - 离子交换树脂的涂覆期间不会引起团聚。涂覆操作期间的团聚 (有时称为 "结块" 或 "块状物形成") 在其它方面可能会阻碍空气流动、破坏流动形态和 / 或阻塞喷嘴, 因而增加药物 - 离子交换树脂颗粒的瑕疵和不均匀涂覆的可能性。

[0026] 现已发现, 通过应用上述的组合物, 可能获得高度柔性且在涂覆应用及固化期间使用大致无胶粘的涂覆系统的控释组合物。此外, 本发明的组合物无须使用浸渍 (媒合)

剂来控制溶胀或以其它方式阻碍涂覆膜的破裂。因此,本发明的组合物可利用本文所述的水基扩散屏障涂覆系统提供药物从药物-离子交换树脂复合物的可编程的和延长的释放。

[0027] 术语“可编程的释放”被用来描述药物从药物-离子交换树脂复合物的预定释放曲线一直到约 24 小时。

[0028] 由于药物释放延长一直到约 24 小时,本发明的组合物具有伴随的优点:无需每天服用 2 或 3 次剂量,可一天服用一次,以提供药物的更一致的供应(释放)(否则可能必须一天服用多次)。就小孩、老人或其它对吞服较大固体剂型(如片剂或胶囊)有困难的人而言特别有用。

[0029] 本发明的经涂覆的药物-离子交换树脂被配制成最终可摄取剂型,如无须吞服的液体混悬剂或快速崩解片。现已观察到,就液体组合物的用途而言,本发明的用于药物-离子交换树脂复合物的薄膜形成涂层被配制成液体混悬剂时,不会产生非期望的团聚及在着色剂(理想地被用于儿童服用的药品)的存在下悬浮颗粒在液体中的颜色迁移。因此,这种延长释放组合物可提高顺应性。

[0030] 本文中,术语“修饰释放”指的是本发明的组合物具有以下特征:药物自本发明的药物-离子交换复合物的释放在至少约 8 小时,优选一直到约 24 小时的期间内。一方面,就 24 小时释放产品而言,给药后约 12 小时内不到 50% 的药物由本发明的药物-离子交换树脂复合物释放。另一方面,给药后约 12 小时不到 60% 的药物由本发明的药物-离子交换树脂复合物释放。再一方面,给药后约 12 小时不到 70% 的药物由药物-离子交换树脂复合物释放。在其它实施方式中,给药后约 12 小时不到约 80% 或更多的药物由药物-离子交换树脂释放。术语“经修饰的释放”可包括例如为延长释放制剂、持续释放制剂或延迟释放制剂的组合物。

[0031] 本文中,关于本文所提供的数值,术语“约”指的是长达 10% 的变动。术语“包含”及其变化形式包括其它成分、整数和步骤。术语“由...构成”及其变化形式则排除其它成分、整数及步骤。

[0032] 下面将详细说明本发明的组合物的各个成分:

[0033] 离子-交换树脂

[0034] 本发明范畴内考虑的是摄取安全的药理学活性化合物,其与离子交换树脂形成一种复合物,并且是根据对大批量制药化学的药品生产与质量管理规范(GMP)制造的。通常,这种化合物被设计成供口服和经由鼻胃管给药。

[0035] 适合用于这些制剂的离子-交换树脂不溶于水,包含优选为药理学上惰性的有机和/或无机基质,其包含为离子性或可在适当的 pH 环境下被离子化的官能团。有机基质可以是合成的(例如丙烯酸、甲基丙烯酸、磺化苯乙烯、磺化二乙烯苯的聚合物或共聚物)或部分合成的(例如经修饰的纤维素及葡聚糖)。无机基质优选包含通过添加离子性基团进行修饰的硅胶。共价结合的基团可为强酸性(例如磺酸、磷酸)、弱酸(例如羧酸)、强碱(例如伯胺)、弱碱(例如季铵)或酸性和碱性基团的组合。通常,适合用于离子交换层析以及适合诸如去离子水的离子交换剂的类型适合用于药物制剂的控制释放。这种离子交换剂在 H. F. Walton 的层析一书(编者 E. Heftmann)(van Nostrand Reinhold 公司,纽约(1975))中的“离子交换原理”(第 312-343 页)及“离子交换层析的技术及应用”(第 344-361 页)中描述。可用于本发明的离子交换树脂的交换能力约为 6 毫当量(meq)/克,

优选约 5.5 毫当量 / 克或更低。

[0036] 通常,离子-交换颗粒的大小为约 5 微米至约 750 微米,就液体剂型而言,优选地颗粒大小为约 40 微米至约 250 微米,虽然固体剂型(例如片剂及胶囊)可使用至多达约 1,000 微米的颗粒。实质上低于低限的颗粒的小在所有的处理步骤中通常难以处理。一般而言,本发明的未涂覆的药物-离子交换树脂颗粒倾向于在此范围的较低端,然而本发明的经涂覆的药物-离子交换树脂颗粒倾向于在此范围的较高端。但是,可将未涂覆和经涂覆的药物-离子交换树脂颗粒设计成在此大小范围内。

[0037] 市售球形且直径至多达约 1,000 微米的离子-交换树脂在液体剂型中为砂质并且当处于干燥-水合循环时较易破裂。而且,据信置换离子在其扩散进入这种较大颗粒必须行进的距离增加,并且被置换的药物由这种较大颗粒扩散出来必须行进的距离增加,造成一种可测量但不易受控制的延长释放,即使当药物-离子交换树脂复合物未被涂覆时。药物由颗粒尺寸约为 40 微米至 250 微米的未被涂覆的药物-离子交换树脂复合物中的释放相当快速。药物从这种复合物令人满意的控制释放可通过应用扩散屏障涂层来实现,并且可通过包含本文所述的释放延缓剂进行修饰。

[0038] 规则及不规则形状的颗粒均可用作树脂。规则形状的颗粒为那些实质上符合诸如球形、椭圆形、圆柱形等的几何形状,例如 Dow XYS-40010.00 及 Dow XYS-40013.00(陶氏化学公司(The Dow Chemical Company))。不规则形状的颗粒是所有不被认为是规则形状的颗粒,诸如不定形颗粒及因表面通道或扭曲导致表面积增加的颗粒。这种类型的不规则形状的离子-交换树脂例如 Amberlite IRP-69(罗门哈斯公司(Rohm and Hass))。本发明的两种优选的树脂为 Amberlite IRP-69 及 Dow XYS-40010.00。二者均为由聚苯乙烯与约 8% 二乙烯苯交联组成的磺化聚合物,具有离子-交换能力约 4.5 至 5.5 毫当量 / 克的干燥树脂(H<sup>-</sup>形式)。它们的实质差异为物理形式。Amberlite IRP-69 由尺寸范围约 5 微米至约 149 微米的不规则形状的颗粒所组成,通过研磨 Amberlite IRP-120 的原生大尺寸球体来制造。DowXYS-40010.00 产品则由具尺寸范围 45 微米至 150 微米的球颗粒所组成。

[0039] 其它适合的离子-交换树脂包括阴离子交换树脂,例如本领域中已揭示和市售的产品。这些树脂特别适合用于酸性药物,包括例如烟酸、甲芬那酸(mefanimic acid)、吲哚美辛、双氯芬酸、瑞格列奈、酮洛芬、布洛芬、丙戊酸、兰索拉唑、氨溴索不、奥美拉唑、对乙酰氨基酚、托吡酯和卡马西平、戊巴比妥、华法林、三甲曲沙和泼尼松龙,以及它们的前药、盐、异构体、多晶型物和溶剂化物,以及其它本文所确认和 / 或本领域中已知的药物。

[0040] 阴离子交换树脂的一个例子是考来烯胺树脂,它是一种带有聚苯乙烯基质和季铵官能团的强碱 1 型阴离子交换树脂。可交换的阴离子通常为氯离子,其可以被几乎所有的阴离子类型交换或置换。市售的考来烯胺树脂为 PUROLITE™ A430MR 树脂。根据生产商所述,该树脂的平均粒度范围小于 150 微米,pH 为 4-6,交换能力为 1.8-2.2 当量 / 干燥克力。另一种药用级别的考来烯胺树脂可得自 DUOLITE™ AP143/1094[罗门哈斯公司],根据生产商所述,95% 的粒度小于 100 微米,40% 小于 50 微米。得自这种及其它树脂的供货商的商业文献并入本文作为参考(PUROLITE A-430MR;陶氏(DOW)考来烯胺 USP,形式编号 01877-204,陶氏化学公司;DUOLITE AP143/1083,罗门哈斯公司,IE-566EDS-Feb 06)。

[0041] 阳离子交换树脂,例如 AMBERLITE IRP-69 特别适用于药物及其它具有阳离子官能性的分子,包括例如无环鸟苷、替硝唑、去铁酮、西咪替丁、羟考酮、羟考酮、尼古丁、吗啡、氢



可酮、羟考酮拉、右美沙芬、心得安 (propranolol)、倍他洛尔、4- 氨基吡啶、氯苯那敏、帕罗西汀、盐酸度洛西汀、盐酸阿托西汀、利培酮、阿托伐醌、艾司洛尔、纳洛酮、苯丙醇胺、吉米氟洛辛 (gemifloxacin)、羟吗啡酮、氢吗啡酮、那布芬林 (nalbupherin) 及 O- 去甲基文拉法辛以及它们的前药、盐、异构体、多晶型物及溶剂化物, 以及其它本文所确认和 / 或本领域中已知的药物。宜选择阳离子交换树脂用于这些碱性药物或其它本文所确认和 / 或熟悉本领域者已知的药物的应用。

[0042] 经选择的离子 - 交换树脂可进一步通过制造商或购买者进行处理, 以使药物应用或改善的组合物性能的安全性最大。存在于树脂中的杂质可通过使用一般螯合剂、抗氧化剂、防腐剂, 如乙二胺四乙酸二钠、硫酸氢钠等, 通过在复合前或复合期间或之后, 在制备的任何阶段将它们去除或中和。杂质以及结合杂质的螯合剂可在用释放延缓剂和扩散屏障涂层进一步处理之前去除。

#### [0043] 药物

[0044] 就化学性质而言, 适用于所述制剂的药物为酸性、碱性、两性、或两性离子分子。这种药物包括小分子, 及经选择的较大分子, 包括化学分子及生物物质, 例如蛋白质或其片段 (例如肽、多肽等)、酶、抗体或抗体片段。

[0045] 适用于所述制剂的药物包括治疗呼吸道疾病的药物, 例如止咳祛痰剂, 如磷酸二氢可待因、磷酸可待因、盐酸诺司卡品、盐酸苯基丙醇胺、愈创木酚磺酸钾、氯苄哌醚联苯酰苯酸盐、氢溴酸右美沙芬和盐酸氯苄哌醚; 支气管扩张剂, 如 d1- 盐酸甲基麻黄碱和 d1- 甲基麻黄碱糖精盐; 抗组胺药, 如盐酸非索非那定或 d1- 甲基麻黄碱苹果酸盐。其它可用于本发明的药物包括用于治疗消化道疾病的药物, 例如消化道抗痉挛剂, 包括氢溴酸东莨菪碱、盐酸美噻吨和盐酸双环胺; 用于治疗中枢神经系统疾病的药物, 例如抗精神病药物, 包括吩噻嗪衍生物 (盐酸氯丙嗪 eth.) 及类似吩噻嗪的化合物 (盐酸氯普噻吨 eth.), 抗焦虑药物, 如苯并二氮杂䓬衍生物 (盐酸氯氮䓬、苯甲二氮䓬等)、阿普唑仑等, 抗抑郁剂, 诸如丙米嗪化合物 (盐酸丙米嗪等)、理思必瑞酮 (respiradone); 选择性血清促进素再吸收延缓剂 (SSRIs), 像是盐酸舍曲林、盐酸帕罗西汀、盐酸文拉法辛等; 解热镇痛剂, 诸如水杨酸钠; 及安眠药, 诸如苯巴比妥钠; 阿片类麻醉药物, 诸如阿芬太尼、烯丙罗定 (allyprodine)、阿法罗定、阿尼利定、苄基吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、第思吗啡 (desmorphine)、右吗拉胺、地索辛 (dexocine)、双胺丙酰胺、二氢可待因、二氢吗啡、二麦索多 (dimexoadol)、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依地佐辛、艾索依地佐辛 (ethotheptazine)、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、硫酸吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、西科啡 (cicomorphine)、去甲佐啡诺、诺米沙尼 (nomethadone1)、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片类、羟考酮、依米啡烷 (ixymorphine)、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、芬啡烷 (phenmorphan)、非那佐辛、苯哌利定利、依米诺定 (iminodine)、哌替米特、普非他秦 (propheptazine)、三甲利定、丙哌利定利、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、替林 (tiline)、它们的盐、前述任意的混合物、混合的  $\mu$ - 促动剂 / 拮抗剂、 $\mu$ - 拮抗剂组合物等; 用于治疗呼吸系统疾病的药物, 例如冠状动脉扩张剂, 包括盐酸依他苯酮; 钙拮抗剂, 如盐酸维拉帕米; 低血压药物, 如盐酸肼、盐酸普萘洛尔和盐酸可乐定; 周边血管扩张剂 / 血

管收缩剂,如盐酸妥拉唑林、理思必瑞酮(respiradone);其它呼吸药物,如泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、沙丁胺醇、硫酸沙丁胺醇、特布他林等。抗生素也是有用的,包括大环类抗生素,如磷酸竹桃霉素;四环霉素类,如盐酸四环霉素;链霉素类,如新霉素硫酸盐;青霉素类药物,如阿莫西林、双氯西林钠、盐酸匹美西林和卡茛西林钠。也可使用化学治疗药,包括磺胺类药物,如磺胺二甲嘧啶钠;抗结核药,如硫酸卡那霉素;抗原虫药,如盐酸阿莫地奎。优良的持续释放效果在呼吸道碱性药物中获得,例如磷酸二氢可待因,盐酸d1-甲基-麻黄碱和盐酸苯基丙醇胺。本发明中可使用的酸性药物包括例如去氢胆酸、二氟尼柳、依他尼酸利、非诺布芬、呋塞米、吉非贝齐、布洛芬、萘普生、苯妥英、硫辛酸(progencid)、舒林酸、茶碱、水杨酸和乙酰水杨酸。可用于本发明的碱性药物包括例如醋奋乃静、阿米替林、安非他命、苯扎托品、比哌立登力、溴苯海拉明、溴苯那敏、卡比沙明、氯哌丁、氯环力嗪力、氯苯那敏、氯苯沙明、氯丙嗪、氯马斯汀、氯米芬、可乐定、可待因、赛克力嗪力、环苯扎林、赛庚啉、地昔帕明、右溴苯那敏、右氯苯那敏、右旋安非他命、右美沙芬、双环胺、二苯马尼、苯海拉明、多塞平、多西拉敏、麦角胺、氟奋乃静、氟哌啶醇、氢可酮、羟氯喹、羟嗪、莨菪碱、丙米嗪、左丙氧芬、马普替林、氯苯甲嗪、甲哌佐酯、哌替啶、美芬丁胺、美索达嗪、二甲双胍、美沙酮、甲基麻黄素(methylephedrine)、甲地嗪、甲东莨菪碱、二甲麦角新碱、美托洛尔、去甲替林、那可丁、奈得林(nylindrin)、奥昔布宁、羟考酮、羟吗啡酮、奥芬那君、罂粟碱、喷他佐辛、苯甲曲秦、芬特明、去氧肾上腺素、苯基丙醇胺、美吡拉敏利、曲吡那敏、曲普利啶利、丙嗪、丙氧芬、心得安、伪麻黄碱、美吡拉敏、奎尼定、东莨菪碱、右美沙芬、氯苯那敏及可待因。可用于本发明的两性药物包括例如胺基己酸、胺基水杨酸、氢吗啡酮、异苏普林(isoxurprine)、左啡诺、美法仑、吗啡、茶啶酸和对胺基水杨酸。

[0046] 其它考虑的药物包括哌醋甲酯、右旋哌醋甲酯、羟吗啡酮、可待因、氢可酮、氯苯那敏、烟酸、阿斯匹林、它们的盐以及这些药物的组合物。盐包括(但不限于)盐酸哌醋甲酯、盐酸右旋哌醋甲酯、盐酸羟吗啡酮、磷酸可待因、氢可酮酸性酒石酸盐、硫酸沙丁胺醇、磷酸沙丁胺醇、苹果酸氯苯那敏、苹果酸右旋氯苯那敏、盐酸二甲双胍、盐酸奥昔布宁、硫酸沙丁胺醇、盐酸沙吉尼(sahgenine hydrochloride)、盐酸塞替利嗪、盐酸雷尼替丁、全部为单独或为组合物的形式。

[0047] 其它适合的药物的代表例以及尚未被提及的特殊药物可参见美国专利案5,900,882(第7至11栏)中,其内容并入本文作为参考。此外,以上所确认药物的药学上可接受的前药、盐、异构体、多晶型物及溶剂化物都可用于本发明。此外,特别列出的盐的游离碱可被其它药学上可接受的盐所取代,或用作游离碱或前药形式。

[0048] 药物-离子交换树脂复合物

[0049] 经选择的药物或药物组合物与离子交换树脂的结合可采用本领域中已知的方法来实现。熟悉本领域的技术人员只须略经实验或无须实验即可容易地确定药物的适当方法。通常,采用四种通用反应来实现碱性药物的结合,它们是(a)树脂( $\text{Na}^+$ -形式)加药物(盐形式);(b)树脂( $\text{Na}^+$ -形式)加药物(游离碱形式);(c)树脂( $\text{H}^+$ -形式)加药物(盐形式);及(d)树脂( $\text{H}^+$ -形式)加药物(游离碱形式)。所有这些反应,除了(d)以外,都具有阳离子副产物,且这种副产物通过与阳离子性药物竞争树脂结合部位而降低平衡时所结合的药物量。就碱性药物而言,药物与树脂之间化学计量的结合可仅经由反应(d)来实现。

[0050] 可进行四种类似的结合反应以使酸性药物结合到阴离子交换树脂上。它们是 (a) 树脂 ( $\text{Cl}^-$  形式) 加药物 (盐形式); (b) 树脂 ( $\text{Cl}^-$  形式) 加药物 (游离碱形式); (c) 树脂 ( $\text{OH}^-$  形式) 加药物 (盐形式); 及 (d) 树脂 ( $\text{OH}^-$  形式) 加药物 (游离碱形式)。所有这种反应, 除了 (d) 以外, 都具有离子性副产物, 且当反应发生时所产生的阴离子与阴离子性药物竞争树脂结合部位时, 导致平衡时结合的药物量降低。就酸性药物而言, 药物与树脂之间的化学计量的结合可仅经由反应 (d) 来实现。结合例如通过本领域熟知的批量或柱方法来实现。

[0051] 通常, 由此产生的药物 - 离子交换树脂复合物通过过滤收集, 用适当的溶剂清洗以去除任何未结合的药物或副产物。复合物可放置在盘中于流动床干燥机中或其适当的干燥机中, 在室温或在高温下进行空气干燥。

[0052] 就制备复合物而言, 在将药物加载到细分的离子交换树脂粉末中时, 批量平衡是优选的实施方法。由于其微细的粒度, 离子交换树脂本身并不适合离子交换树脂常用的传统柱操作。总离子交换能力代表在理想的实验室条件下所测量的交换的阳离子或阴离子最大可达到的容量。将药物加载到离子交换树脂上时可实现的容量将受到诸如用于药物的离子交换树脂的固有选择性、加载溶液中药物的浓度以及加载溶液中同时存在的竞争离子的浓度等因素的影响。加载速率将受到药物的活性及其分子大小以及在加载期间聚合物相的溶胀程度的影响。

[0053] 当采用批量或平衡法将药物加载到离子交换树脂上时, 通常优选将尽量多的物质加载到离子交换树脂上。药物从加载溶液的完全转移在单一平衡阶段中是不可能。因此, 为实现在离子交换树脂上所期望的加载, 需要超过一个以上的平衡。采用两个或多个加载阶段, 由阶段之间的液相来分离树脂是实现药物在离子交换树脂上最大加载的一种方法, 虽然会发生从最终阶段液相的药物损失。

[0054] 虽然需要小心控制的实验室实验来确定精确的加载及洗脱条件, 但可采用一些通用原则。药物中高的电荷密度有助于高加载容量, 低分子量则有助于高加载速率。加载溶液中较高的药物浓度 (带有最少的竞争离子) 也有助于较高的吸附容量。

[0055] 可被加载到树脂上的药物的量以药物 - 离子交换树脂颗粒的重量计, 通常为约 1% 至约 75%。本领域技术人员在有限的实验下可决定任何药物树脂复合物的最适加载。在一实施方式中, 可使用以重量计约 10% 至约 40%, 优选为以重量计约 15% 至约 30% 的药物 - 离子交换树脂颗粒的加载。通常有利地可使用以重量计约 25% 的药物 - 离子交换树脂颗粒的加载。

[0056] 因此, 一方面, 本发明提供药物 - 离子交换树脂复合物, 其包含一种被加载到本文所述的离子交换树脂上的药物。药物和离子交换树脂可容易地由本文所述的那些药物及树脂中进行选择。本发明进一步提供如下所定义的药物 - 离子交换树脂基质。

[0057] 释放延缓剂 (release retardant)

[0058] 在施加本文所述的水可渗透的扩散屏障涂层之前, 用不溶于水的聚合物或不溶于水的聚合物的组合来处理药物 - 离子交换树脂复合物能够进一步延长或修饰本发明组合物的药物释放速率。

[0059] 有利地, 释放延缓剂不会在药物 - 离子交换树脂复合物上形成一分层, 而是在其间形成一种基质。适当的释放延缓剂包括例如聚乙酸乙烯酯聚合物或含该聚合物的混合

物(例如 KOLLICOAT SR 30D)、醋酸纤维素、乙基纤维素聚合物(例如 AQUACOAT™ ECD-30 或 SURELEASE™)、丙烯酸基聚合物或共聚物(例如以丙烯酸树脂的 EUDRAGIT 族为代表)、纤维素邻苯二甲酸酯或这些不溶于水的聚合物或聚合物系统的任意组合,在本文全部定义为“释放延缓剂”。如果使用这些延缓剂,则可进一步延长或改变药物由经涂覆的药物-离子交换树脂复合物的释放并最佳获得期望的释放模式。此外,使用释放延缓剂在一些情况中能够降低使药物释放延长至常达 24 小时所需要的涂覆厚度的用量。这种延缓剂可以基本上纯的形式或是通过贩卖者获得的商业制剂。优选的释放延缓剂为本文所述的聚乙烯酯聚合物或来自 EUDEAGIT 族的丙烯酸聚合物。适当的来自 EUDEAGIT 族的丙烯酸聚合物的实例包括例如一种包含丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物(例如 EUDEAGIT NE-30D)或 EUDEAGIT RS, RL30D, RL100 或 NE,它们大多是 pH-非依赖性聚合物;虽然较不理想,但可选择某些 pH-依赖性的 EUDRAGIT 聚合物族的成员,例如 L, S 及 E 聚合物。

[0060] 被添加作为释放延缓剂的聚合物的量以未涂覆的药物-离子交换树脂颗粒的重量计通常为约 3%至约 30%或更多。优选地,释放延缓剂(如果使用)以未涂覆的药物-离子交换树脂颗粒的重量计为约 5%至约 20%且最佳约 10%至约 15%的范围,取决于药物-离子交换树脂复合物的性质及药剂的期望释放模式。

[0061] 释放延缓剂可在药物-离子交换树脂复合物的形成期间,不管是开始,中间期间,或在大量复合物已形成之后而添加。在优选的实施方式中,延缓剂在药物-离子交换树脂复合物形成之后添加。一旦混合药物-离子交换树脂复合物颗粒和释放延缓剂之后,将此混合物适度地干燥及研磨。在一些情况中,研磨可在复合物完全干燥之前来进行,然后再次进行干燥,接着研磨以获得期望的复合物特性。

[0062] 另一实施方式为使用一种浸渍(媒合)剂作为释放延缓剂,在水基涂层添加之前将其掺入药学上可接受的药物-离子交换树脂复合物中。这种浸渍(媒合)剂是一种亲水(水溶性)药物,实例参见例如美国专利案 4,221,778 及公开的美国专利申请公开案 US 2003/009971A1 中所描述的物质,它们的内容并入本文作为参考。

[0063] 适当的浸渍剂的具体实例包括丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮(例如 KOLLICOAT™ K30)、甘露醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和山梨糖醇。

[0064] 涂覆系统

[0065] 本发明中使用的涂覆系统在经涂覆的药物-离子交换树脂复合物的制备中具有一些优点。更具体地,在本发明的涂层中所使用的聚合物为不溶于水的且在本质上通常为非离子性的。涂覆聚合物可避免与相当高的胶粘性有关的问题,这是现有技术的涂覆系统(包括例如离子性聚合物及 EUDRAGIT™ 商标的聚合物系统)的施用与固化会遭遇的问题。本案发明人发现,这种关于现有技术的胶粘性的问题会导致经涂覆的颗粒不希望的团聚,且需要额外的步骤来分离以这种聚合物所涂覆的颗粒。先前在本领域中已尝试解决这种问题,包括例如在现有技术的涂覆系统中添加抗胶粘剂。但是,抗胶粘剂在解决这种问题时并不令人满意。再者,本案发明人发现,许多基于使用 EUDRAGIT™ 聚合物(及离子性聚合物)的公知的现有技术的涂覆系统存在基于其它理由的其他缺点,因为它们会引起物理稳定性问题,包括团聚以及液体混悬剂制剂中使用着色剂时的颜色迁移问题。

[0066] 本发明的涂覆系统可以一种大致无胶粘分散液的形式进行涂覆,在涂覆过程期间及在高温固化期间不会出现与某些现有技术涂覆系统有关的团聚问题。此外,本发明的涂

覆系统提供了高度拉伸强度的屏障涂层。

[0067] 在一实施方式中,以未涂覆的药物-离子交换树脂复合物的重量计,屏障涂层为约 5%至约 200%。在另一实施方式中,以未涂覆的药物-离子交换树脂复合物的重量计,屏障涂层为约 25%至约 50%,以未涂覆的复合物的重量计为约 30 至约 45%,或以未涂覆的药物-离子交换树脂复合物的重量计为约 35 至约 40%。

[0068] 适当地,本发明提供一种屏障涂层,其包含一种不溶于水的聚合物,包括聚乙酸乙烯酯聚合物或含有聚乙酸乙烯酯聚合物的聚合物掺合物。在一实施方式中,屏障涂层还含有一种增塑剂,其有助于药物-离子交换树脂复合物的均匀涂覆并增加屏障涂层的拉伸强度。

[0069] 用于提供扩散屏障涂层的本发明水基涂料分散液的特征在于,具有相当低的胶粘性,无论是否存在增塑剂,并提供聚合物薄膜高百分比的断裂伸长程度(弹性),无论是否存在增塑剂。更具体地,聚合物薄膜涂层的特征在于,无论是否存在增塑剂,依据 P. Hössel 所述的 Hössel 法(化妆品及卫生用品,111(8)73(1996)),在 20°C /80% RH 和 30°C /75% RH 下所测量的胶粘性为约 2 或更低,优选约 0.5 或更低。

[0070] 使用本发明较低胶粘性的薄膜屏障涂层(其使用一种聚乙酸乙烯酯(PVA)聚合物)有助于涂覆组合物更快速且更容易的处理,且容许使用较低量的增塑剂。这提供了伸长度(弹性)和柔性(聚合物薄膜的期望特性)提高的薄层涂层,而不会因使用增塑剂而显着增加薄膜胶粘性至不需要的程度。

[0071] 本发明中使用的优选地包含聚乙酸乙烯酯的涂覆系统的特征在于,在相当低温度(即约 20°C 或更低)及无增塑剂的条件下,具有薄膜形成能力。增塑剂与聚乙酸乙烯酯的组合可进一步降低聚乙酸乙烯酯系统的薄膜形成温度。

[0072] 因此,掺入水基聚合物分散液组合物中的增塑剂的选择标准为有利于提高薄膜涂层的柔性或断裂伸长度(弹性)(通过组织分析仪 TA-XT2HiR(稳定微系统)及通过制造者在其文献中所报导的方法[即,Jan-Peter Mitt-wollen,不同持续释放聚合物的机械性能的评估,商业短文:Pharmagenerics,2003 第 1-3 页,BASF]进行测量)至少约 100%、至少约 125%、及优选在介于约 150%至约 400%之间的范围内,而不会显著增加聚合物薄膜的胶粘性大于约 2(其中薄膜是依据前述 Hössel 法进行测量,与已沉积的任何组合物无关)。较高的弹性范围通常是通过本发明的涂层经由使用相当少量的增塑剂来实现的。通过使用少量的增塑剂,增塑剂不会达到足够高的浓度而导致对涂层特性的不良影响。现已发现到,这些目的可采用较低重量百分比的经选择的增塑剂(以在水基薄膜形成聚合物组合物中的固体的重量百分比为基准)来实现。

[0073] 通常,以涂覆的药物-离子交换树脂复合物上涂覆层的重量计,增塑剂,或增塑剂混合物合并用量总计约为 2-50 重量%,优选约 2.5-20 重量%。优选地,在涂覆的药物-离子交换树脂复合物上涂覆层的重量计,优选约 5-10 重量%的增塑剂来提供最理想的特性。

[0074] 适当的增塑剂为水溶性及不溶于水的。适当增塑剂的实例包括例如癸二酸二丁酯、丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、柠檬酸三丁酯、三醋汀(triacetin)和赛露菲 P(Soluphor P),以及它们的混合物。其它增塑剂参见专利申请公开案 US2003/0099711A1(2003 年 5 月 29 日)第 4 页(0041)中的描述,其内容并入本文作为参考。

[0075] 本发明的涂覆组合物优选地以聚乙酸乙烯酯 (PVA) 基水性涂覆分散液的形式应用。PVA 在室温下不溶于水。PVA 可以是基本上纯的形式或以掺合物的形式使用。商业用掺合物主要包含聚乙酸乙烯酯聚合物、稳定剂及少量表面活性剂如月桂基硫酸钠。更具体地, 优选的水基涂覆溶液为 KOLLICOAT SR 30D (BASF 公司), 其组成为约 27% 的 PVA 聚合物、约 2.7% 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、约 0.3% 的月桂基硫酸钠 (固体含量 30% 重量 / 重量)。参见美国专利案 6, 066, 334, 其内容并入本文作为参考。PVP 及表面活性剂有助于稳定 PVP 的水性分散液。通常, 这种稳定成分存在的量总计低于约 10% 重量 / 重量, 优选低于约 5% 重量 / 重量。在一实施方式中, 若使用基本上纯的形式 PVP, 则可将其溶解在适当的非水性溶剂中以提供用于药物 - 离子交换树脂复合物的涂覆溶液。

[0076] 在一尤其优选的实施方式中, 本发明人已发现当 KOLLICOAT™SR-30D 水性分散液固化时, 可获得最佳修饰的释放。优选地, 涂层被固化约 1 至约 24 小时。在另一实施方式中, 涂层被固化约 4 至约 16 小时, 且在高温 (例如约 50°C 至约 65°C, 优选约 60°C) 下优选约 5 小时。

[0077] 若屏障涂层包含 PVA 聚合物, 则 PVA 聚合物的存在量为最终屏障涂覆层的约 70% 至 90% 重量 / 重量, 为最终屏障涂覆层的至少约 75%, 至少约 80%, 约 85% 重量 / 重量。

[0078] 若屏障涂层还包含 PVP 作为稳定成分 (例如当存在于 KOLLICOAT™SR 30D 中时), 则最终屏障涂覆层通常包含约 5 至约 10% 重量 / 重量的聚乙烯吡咯烷酮。

[0079] 将经设计以提供最终剂型口服药物组合物的本发明水基聚合涂层的释放速率调节成能够在约 8-24 小时, 优选 12-24 小时的时间内提供期望的药物释放模式。这种可编程的释放速率原则上可通过两个变量来控制, 即聚合物薄膜涂层的扩散屏障涂层的厚度以及任选地 (但优选地) 在聚合物薄膜涂覆步骤之前将如上所述的 "释放延缓剂" 成分添加到药物 - 离子交换树脂复合物中以形成微细颗粒基质。释放延缓剂优选为如前述的不溶于水的聚合物, 如 PVA 分散液, 其具有与本文所述用于涂覆步骤中的优选水基薄膜形成涂覆聚合物分散液或丙烯酸基聚合物 (可得自商品 EUDRAGIT™, 由罗氏制药聚合物公司所制造) 相同或类似的固体组成。不同的市售 EUDRAGIT™ 组合物的特性在罗氏制药公司的文献中描述, 也在美国专利案 6, 419, 960 (10-11 栏) 中描述, 其内容并入本文作为参考。其它不溶于水的聚合物包括那些美国专利案 6, 419, 960 第 10 栏第 41-53 行中所述的物质, 其内容并入本文作为参考。

[0080] 最终剂量制剂

[0081] 本发明的药物 - 离子交换树脂复合物可容易地根据本领域技术人员所熟悉的方法用药学上可接受的赋形剂进行配制。在一实施方式中, 这些制剂包含本发明大致涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物, 任选地含有释放延缓剂。在另一实施方式中, 这种制剂还可包含选定量的未经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物, 任选地含本文所述的释放延缓剂。在某些制剂中, 存在有经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物和未经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的混合物。这种制剂可包含经涂覆对未涂覆产品的任何适当比例。

[0082] 例如, 本发明的包含活性成分右美沙芬的制剂理想地包含一种本发明的经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物和本发明的未经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的混合物, 以实现最适释放模式。未经涂覆的右美沙芬 - 离子交换树脂复合物和经涂覆的右美沙芬 - 离子交换树脂复合物可以 100 : 1 至 1 : 100 (以重量计) 的比例存在。在某些实施

方式中,比例可为约 30 : 70,约 10 : 1 至约 1 : 10,或约 2 : 1 至约 1 : 2(以重量计)。

[0083] 在再一实施方式中,本发明的制剂可包含一种以上的活性成分。例如,制剂可包含一种以上的药物,它们被加载到离子交换树脂复合物中以形成本发明的复合物。在另一实施例中,制剂可包含一种本发明的第一药物-离子交换树脂复合物与另一种存在于本发明的第二药物-离子交换树脂复合物中的活性成分(药物)的组合。在又一实施方式中,制剂可包含一种本发明的药物-离子交换树脂复合物与一种或多种不在药物-离子交换树脂复合物中活性成分的组合。

[0084] 可将本发明经涂覆的药物-离子交换树脂复合物配制成能够通过任何适当途径递送,包括例如经口、局部、腹膜内、经皮、舌下、肌内、经直肠、颊下、鼻内、脂质体的、通过由吸入、阴道、眼内、通过由局部递送(例如通过导管或支架)、皮下、脂肪内、关节内、或脑脊髓膜内的。优选地,可将复合物配制成口服递送。

[0085] 可将由此制备的药物-离子交换树脂组合物贮存备用或立即用常规药学上可接受的载体进行配制,以制备口服、鼻胃管或经由其它方式递送的最终可摄取的组合物。根据本发明的组合物例如可采用液体制剂的形式,如混悬剂或固体制剂,例如胶囊、片剂、囊片、粉末剂、纸囊片(wafer)、条状物、凝胶剂(包括液体胶)等。在一实施方式中,本发明的片剂被配制成口服崩解片。这种经口溶解的片剂可在少于约 60 秒内在口中崩解。

[0086] 经药物-离子交换树脂涂覆的组合物可利用传统药学上可接受的载体或赋形剂以及一般所认知的技术进行配制。不希望受理论的限制,这种传统载体或赋形剂包含稀释剂、结合剂及粘着剂(即纤维素衍生物及丙烯酸衍生物)、润滑剂(即硬脂酸镁或钙、或植物油、聚乙二醇、滑石、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯)、增稠剂、溶解剂、湿润剂、崩解剂、着色剂、香料、稳定剂、甜味剂、以及用于制备特点药物组合物的各种物质,如缓冲剂及吸收剂。稳定剂可包含防腐剂和抗氧化剂,其它成分对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0087] 适当的增稠剂包括例如西黄蓍胶;黄原胶;皂土;淀粉;刺槐胶及纤维素的低烷醚(包括纤维素醚的羟基及羧基衍生物)。纤维素的实例包括例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素(MCC)和含有羧甲基纤维素钠的MCC。在一实施方式中,西黄蓍胶的用量为每组合物的体积约 0.1 至约 1.0 重量%(重量/体积),优选为组合物的约 0.5%重量/体积。黄原胶的用量为约 0.025 至约 0.5%重量/体积,优选约 0.25%重量/体积。

[0088] 持续释放的离子交换树脂组合物可包含湿润剂组合物以提供液体较大的粘度和稳定性。用于最终制剂中的适当的湿润剂包括甘油、聚乙二醇、丙二醇及其混合物。

[0089] 本发明的口服液体组合物还可包含一种或多种表面活性剂,用量至多达约 5.0%重量/体积,优选为总制剂的约 0.02 至约 3.0%重量/体积。可用于本发明的最终组合物的制备中的表面活性剂通常为有机物质,有助于含水系统中各成分的稳定和分散,以形成合适的均匀组合物。优选地,选定的表面活性剂为非离子性表面活性剂,如聚(氧乙烯)(20)山梨糖醇单油酸酯和山梨糖醇单油酸酯。它们在商场上已知为 TWEENS 及 SPANS,并以多种结构及分子量进行制造。

[0090] 虽然任何一种表面活性剂均可使用,但优选地选自聚山梨酯共聚物(去水山梨糖醇-单-9-十八烯酸酯-聚(氧-1,2-乙烷二基)的化合物。添加该化合物也起到保持任何香料及甜味剂均匀溶解和分散在溶液中的作用。

[0091] 适当的聚山梨酯包含聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 80 及其混合物。最优选采用聚山梨酯 80。表面活性剂成分占总组合物的约 0.01 至约 2.0% 重量 / 体积, 优选地占组合物总重的约 0.1% 重量 / 体积。

[0092] 可与聚山梨酯联合使用第二乳化剂 / 表面活性剂, 优选为泊洛沙姆, 如泊洛沙姆 407。泊洛沙姆 407 具有 HLB (亲水 / 亲脂平衡) 约 22 且以 Pluronic-127 (BASF-NJ) 商标名销售。两种表面活性剂可以大致等量使用。例如, 泊洛沙姆 407 及聚山梨酯 80 可一起使用, 用量为制剂总重量的约 0.02 至约 4.0% 重量 / 体积。

[0093] 水性混悬剂可通过将药物 - 离子交换树脂组合物分散在合适的水性运载体中, 任选地加入适当的粘度增进剂 (例如纤维素衍生物、黄原胶等) 来获得。非水混悬剂可通过将前述组合物分散在合适的非水基运载体中, 任选地加入适当的粘度增进剂 (例如氢化食用脂肪、铝土等) 来获得。合适的非水性运载体包括例如杏仁油、花生油、大豆油或大豆油或分馏的植物油, 如分馏的椰子油。

[0094] 有用的防腐剂包括 (但不限于) 苯甲酸钠、苯甲酸、山梨酸钾、依地酸盐 (edentate) (公知为乙二胺四乙酸盐, 或 EDTA, 如 EDTA 二钠)、对羟基苯甲酸酯类 (例如甲基 -、乙基 -、丙基 - 或丁基 - 羟苯甲酸酯等) 和山梨酸。其中有用的防腐剂包括一些上述所列的螯合剂及其它螯合剂, 例如胍基三乙酸 (NTA)、乙二胺四乙酸 (EDTA)、羟乙基乙二胺四乙酸 (HEDTA)、二乙三胺五乙酸 (EPTA)、1,2- 二胺基丙烷四乙酸 (1,2-PDTA); 1,3- 二胺基丙烷四乙酸 (1,3-PDTA); 2,2- 亚乙基二氧基双 [乙基亚胺基二 (乙酸)] (EGTA); 1,10- 双 (2- 吡啶甲基) -1,4,7,10- 四氮杂癸烷 (BPTETA); 乙二胺 (EDAMINE); 反式 -1,2- 二胺基环己烷 -N,N,N',N' - 四乙酸 (CDTA); 乙二胺 -N,N' - 二乙酸盐 (EDDA); 吩嗪硫酸甲酯 (PMS); 2,6- 二氯 - 靛酚 (DCPIP); 双 (羧甲基) 二氮 -18- 冠 -6 (CROWN); 朴吩 (porphine); 叶绿素; 二巯丙醇 (2,3- 二巯基 -1- 丙醇); 柠檬酸; 酒石酸; 反丁烯二酸; 苹果酸以及它们的盐。以上所列的防腐剂为示例性的, 但必须在每种制剂中评估各防腐剂以确定防腐剂的相容性和效能。评估药制剂中防腐剂的效能的方法是本领域技术人员熟知的。优选的防腐剂为对羟基苯甲酸酯类防腐剂, 包括甲基 -、乙基 -、丙基 - 及丁基 - 对羟基苯甲酸酯。以甲基 - 和丙基 - 对羟基苯甲酸酯最理想。优选地, 甲基 - 和丙基 - 对羟基苯甲酸酯二者是以甲基对羟基苯甲酸酯对丙基对羟基苯甲酸酯的比例约 2.5 : 1 至约 16 : 1, 优选地 9 : 1 存在于制剂中的。

[0095] 在使用辅助甜味剂的情况中, 本发明考虑包含本领域中已知的那些甜味剂, 包括天然及人工甜味剂。因此, 附加的甜味剂非限制性地选自: 水溶性的甜味剂, 如单糖、双糖及多糖, 如木糖、核糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、果糖、高果糖玉米糖浆、右旋糖、蔗糖、糖、麦芽糖、部分水解淀粉或玉米糖浆固体和糖醇, 如山梨糖醇、木糖醇、甘露醇及其混合物。

[0096] 通常, 甜味剂的用量将随特定液体制剂所选择的甜味剂的期望量而变化。当使用易萃取的甜味剂时, 用量通常为 0.001 至约 90 重量% (每体积最终液体组合物)。上述水溶性甜味剂优选的用量为每体积最终液体组合物的约 5 至约 70 重量%, 优选约 10 至约 50 重量%。相对地, 人工甜味剂 [例如三氯蔗糖 (sucralose)、乙酰舒泛钾和二肽基甜味剂] 的用量为每体积最终液体组合物的约 0.005 至约 5.0 重量%, 最佳约 0.01 至约 2.5 重量%。这些用量是为实现所需甜味剂浓度常用的, 与由芳香油实现的芳香程度无关。

[0097] 考虑了适当的香料, 包括天然及人工香料, 例如薄荷类, 如薄荷、薄荷脑、人造香



草、肉桂、各种果实香料（单独或混合）、精油（即麝香草酚、由加利醇、薄荷脑及水杨酸甲酯）等。芳香剂的用量通常是针对如芳香剂种类、个别芳香剂及期望的强度等因素的偏好问题。因此，可改变用量以获得终产物期望的结果。这种改变在本领域技术人员的能力范围内而无须过度实验。芳香剂的通常用量视个别芳香剂而变动，例如用量范围为每体积最终组合物重量的约 0.01 至约 3 重量%。

[0098] 可用于本发明中的着色剂包括颜料，如二氧化钛，其用量至多达约每体积约 1 重量%，优选至多达每体积约 0.6 重量%。而且，着色剂可包括适合供食品、药品及化妆品应用的染料，例如 D&C 及 F. D. & C. 染料等。可接受供前述使用范围的物质优选是水溶性的。示例性的例子包括靛属染料，例如 F. D. & C. 蓝色 2 号（其为 5,5'-靛蓝二磺酸钠盐）。类似地，已知为 F. D. & C. 绿色 1 号的染料包含三苯基甲烷染料，为 4-[4-N-乙基对磺基苯甲胺基]二苯基亚甲基)-[1-(N-乙基-N-对-磺基苄基)-2,5-环己二烯亚胺]的单钠盐。所有 F. D. & C. 及 D. & C. 及其对应的化学结构的完全引述可参见 Kirk-Othmer 的化学科技百科，第 5 册，第 857-884 页，因此其内容并入本文作为参考。

[0099] 可使用的合适的油及脂肪包括部分氢化的植物或动物脂肪，如椰子油、椰子仁油，牛脂、猪油等。以最终产品的重量计，该成分相对于食品的一般用量至多达约 7.0%，优选至多达约 3.5%。

[0100] 湿润剂也可被应用于本发明的组合物中以辅助任何疏水性成分的分散。组合物中湿润剂的浓度应加以选择，使在最低合理浓度的湿润剂下实现组合物中各成分的最佳分散性。应了解，湿润剂浓度过高可能引起组合物（如混悬剂那样）絮凝。本领域技术人员精通适当的经验法则来决定适度的湿润剂及浓度，以实现适度的分散并避免絮凝。合适的湿润剂参考美国药典第 29 版。

[0101] 一方面，本发明提供了一种包含本发明经涂覆的药物-离子交换树脂复合物的产品。

[0102] 一些实施方式中，本发明经涂覆的药物-离子交换树脂复合物在可立即给药的包装中，例如泡罩包装、瓶、注射器、铝箔包装、软袋或其它适当的容器。在其它实施方式中，本发明的组合物为浓缩包装形式，任选地附有成为最终给药溶液所需要的稀释剂。再一实施方式中，产品包含一种固体形式的可用于本发明的化合物以及任选地带有可用于本发明药物-离子交换树脂复合物的适当混悬剂基质或其它载体的分离容器。

[0103] 在又一实施方式中，以上包装/套组包括其它组分，例如计量设备/装置，产品的稀释、混合和/或给药的说明书，其它容器，鼻胃管等。其它包装/套组组分对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0104] 给予计量药物的装置已被描述且许多已可购自商场，包括受控输注装置（例如病患-控制的止痛剂），计量吸入剂及可植入泵。例如，已揭示了供可挤压瓶用的各种液体计量装置 [美国专利案 6,997,358、1960 年申请的美国专利案 3,146,919、1968 年申请的美国专利案 3,567,079 及 1986 年申请的 GB 2201395]。分配多种组合物的装置参见美国专利案 6,997,219。

[0105] 药物经由鼻胃管递送的方法和装置是本领域技术人员熟知的。参见例如 E. Bryson, "经由鼻胃管的给药", Nurs Times, 2001, Apr 19-2597(16):51。本发明可容易地利用该装置进行递送。适当的鼻胃管可购自商场和/或已被描述。参见例如美国专利

案 5,334,166 ;美国专利案 5,322,073 ;美国专利案 4,619,673 ;美国专利案 4,363,323。

### 具体实施方式

[0106] 提供以下实施例以更详细说明本发明的经修饰释放的组合物而非用于限制本发明。它们是说明的目的,并且应了解在不偏离本发明的精神和范畴下可进行变化及变动。

[0107] 实施例 1 至 17 阐述了本发明典型经涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的制备过程。一些由这些实施例所述组合物制备的样品被进一步处理成最终剂型,而其它则被贮存备用以及在加速及室温环境下进行稳定性试验。

[0108] 实施例 18 阐述了利用本发明组合物的口服崩解片的组成。

[0109] 实施例 19 和 20 提供了包含 EUDRAGIT 及 AQUACOAT 的组合物作为涂覆组合物,其导致颜色迁移并引絮凝 / 团聚。

[0110] 实施例 21 和 22 阐述本发明的制剂,其利用本发明的经涂覆的药物 - 离子交换树脂来降低滥用可能。

[0111] 经涂覆的药物树脂复合物的制备

[0112] 实施例 1

[0113] 经涂覆的吗啡树脂复合物的制备

[0114]

成分	用量
吗啡树脂复合物	
硫酸吗啡	450 克
纯化水	5 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	807 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	501 克
经涂覆的吗啡树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	952 克
三醋汀	14 克
纯化水	533 克
吗啡树脂复合物	600 克

[0115] 吗啡树脂复合物的制备包括:先将 450 克硫酸吗啡溶解在 5 升纯化水中,然后在连续混合下缓慢加入 807 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将分散液混合 4 小时,混合完全后静置,然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后,在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机

(Kitchen Aid) 中将 501 克 KOLLICOAT™ SR-30D 缓慢加入到湿润的树脂复合物中,以形成均匀物料。50℃下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥润湿物料直到水分含量约 20%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃下持续干燥,直到水分含量介于 4-6%之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机 [QUADRO] 研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0116] 涂覆溶液的制备包括:将分散 952 克 KOLLICOAT™ SR-30D、14 克三醋汀分散在 533 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程是在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中,利用 WURSTER 法,通过将 1,350 克涂覆溶液施加到 600 克吗啡树脂复合物上来进行,重量增加 45%。涂覆条件控制在入口温度 77-82℃,产品温度 26-33℃,空气流速 17-18cfm,喷嘴压力 2.5 千克/平方厘米,加速器空气压力 1.0 千克/平方厘米,喷洒速率 5-8 克/分钟,以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的吗啡树脂复合物置在 60℃下固化 5 小时。

[0117] 实施例 2

[0118] 经涂覆的羟考酮树脂复合物的制备

[0119]

成分	用量
羟考酮树脂复合物	
盐酸羟考酮	450 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,427 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	500 克
经涂覆的羟考酮树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	825 克
三醋汀	12 克
纯化水	462 克
羟考酮树脂复合物	600 克

[0120] 羟考酮树脂复合物的制备包括:先将 450 克盐酸羟考酮溶解在 8 升纯化水中,然后在连续混合下缓慢加入 1,427 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时,混合完全时静置,然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆/倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 15%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 500 克 KOLLICOAT™ SR-30D 缓慢加入到湿润的树脂复合物中,以形成均匀物料。50℃下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 12%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃下持续干燥,直到水分含量介于 4-6%之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0121] 涂覆溶液的制备包括：将 825 克 KOLLICOAT™ SR-30D、12 克三醋汀分散到 462 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程是在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 WURSTER 法，将 1,200 克涂覆溶液施加到 600 克羟考酮树脂复合物，重量增加 40%。涂覆条件控制在入口温度 70–80℃，产品温度 25–31℃，空气流速 16–17cfm，喷嘴压力 2.5–3.0 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 3.5 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的羟考酮树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0122] 实施例 3

[0123] 经涂覆的沙丁胺醇树脂复合物的制备

[0124]

成分	用量
沙丁胺醇树脂复合物	
硫酸沙丁胺醇	286 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1837 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	640 克
经涂覆的沙丁胺醇树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	952 克
三醋汀	14 克
纯化水	533 克
沙丁胺醇树脂复合物	600 克

[0125] 沙丁胺醇树脂复合物的制备包括：先将 286 克硫酸沙丁胺醇溶解在 8 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢加入 1837 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 30%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 640 克 KOLLICOAT™ SR-30D 缓慢加入湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 25%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 4–6% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0126] 涂覆溶液的制备包括：将 952 克 KOLLICOAT™ SR-30D、14 克三醋汀分散在 533 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 WURSTER 法，将 1,350 克涂覆溶液施加到 600 克沙丁胺醇树脂复合物上来进行，重量增加 45%。涂覆条件控制在入口温度约 60℃，产品温度 31–34℃，空气流速 18–19cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方

厘米,加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 3-6 克 / 分钟,以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的沙丁胺醇树脂复合物置于 60°C 下固化 5 小时。

[0127] 实施例 4

[0128] 经涂覆的哌醋甲酯树脂复合物的制备

[0129]

成分	用量
哌醋甲酯树脂复合物	
盐酸哌醋甲酯	500 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,306 克
EUDRAGIT NE-30D 聚合物系统	467 克
经涂覆的哌醋甲酯树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	635 克
三醋汀	9.5 克
纯化水	356 克
哌醋甲酯树脂复合物	600 克

[0130] 哌醋甲酯树脂复合物的制备包括:先将 500 克盐酸哌醋甲酯溶解在 8 升纯化水中,然后在连续混合下缓慢加入 1,306 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时,混合完全时静置,然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50°C 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 20-30%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 467 克 EUDRAGIT™ NE-30D 缓慢加入到湿润的树脂复合物中,以形成均匀物料。然后将湿润团块通过 10 目筛网并 50°C 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥至水分含量约 4-6%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0131] 涂覆溶液的制备包括:将 635 克 KOLLICOAT™ SR-30D、9.5 三醋汀分散到 356 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程是在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中,利用 Wurster 法,将 900 克涂覆溶液施加到 600 克哌醋甲酯树脂复合物上来进行,重量增加 30%。涂覆条件控制在入口温度 55-62°C,产品温度 29-31°C,空气流速 20-24cfm,喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米,加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟,以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的哌醋甲酯树脂复合物置在 60°C 下固化 5 小时。

[0132] 实施例 5

[0133] 经涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0134]

成分	用量
右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬	954 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,758 克
KOLLIDON K-30 聚合物	116 克
纯化水	1,150 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	762 克
三醋汀	11 克
纯化水	427 克
右美沙芬树脂复合物	600 克

[0135] 右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 954 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80℃ 的 8 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢加入 1,758 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂，同时冷却至室温。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 20-25%。在另一容器中，将 KOLLIDON K-30 聚合物（116 克）溶解在 1,150 克纯化水中，然后在 Hobart 型混合机（Kitchen Aid）中缓慢施加到湿润树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中干燥湿润物料至水分含量约 4-6%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0136] 涂覆溶液的制备包括：将 762 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、11 克三醋汀分散在 427 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1,050 克涂覆溶液施加到 600 克右美沙芬树脂复合物上来进行，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 64-71℃，产品温度 27-35℃，空气流速 15-20cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的右美沙芬树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0137] 实施例 6

[0138] 经涂覆的可待因树脂复合物的制备

[0139]

成分	用量
可待因树脂复合物	
磷酸可待因	500 克
纯化水	5 千克
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,856 克
EUDRAGIT NE-30D 聚合物系统	668 克
纯化水	1,150 克
经涂覆的可待因树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	635 克
三醋汀	9.5 克
纯化水	356 克
可待因树脂复合物	600 克

[0140] 可待因树脂复合物的制备包括：先将 500 克磷酸可待因溶解在 5 千克纯化水中，然后在连续混合下缓慢加入 1,856 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 20-30%。在另一容器中，将 EUDRAGIT™ NE-30D 聚合物系统 (668 克) 与 1,150 克纯化水混合，然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中缓慢加入到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中干燥湿润的物料至水分含量约 3-7%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0141] 涂覆溶液的制备包括：将 635 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、9.5 克三醋汀分散在 356 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 900 克涂覆溶液施加到 600 克可待因树脂复合物，重量增加 30%。涂覆条件控制在入口温度 54-68℃，产品温度 30-35℃，空气流速 19-23cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的可待因树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0142] 实施例 7

[0143] 经涂覆的曲马多树脂复合物的制备

[0144]

成分	用量
曲马多树脂复合物	
盐酸曲马多	500 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,345 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	467 克
经涂覆的曲马多树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	762 克
三醋汀	11 克
纯化水	427 克
曲马多树脂复合物	600 克

[0145] 曲马多树脂复合物的制备包括：先将 500 克盐酸曲马多溶解在 8 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,345 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 KOLLICOAT™ SR-30D (467 克) 缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 20%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 4-6% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0146] 涂覆溶液的制备包括：将 762 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、11 克三醋汀分散在 427 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1,050 克涂覆溶液施加到 600 克曲马多树脂复合物，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 60-66℃，产品温度 25-33℃，空气流速 16-19cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-5 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的曲马多树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0147] 实施例 8

[0148] 经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物的制备

[0149]

成分	用量
伪麻黄碱树脂复合物	



盐酸伪麻黄碱	857 克
纯化水	5 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,589 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	668 克
经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	825 克
三醋汀	12 克
纯化水	462 克
伪麻黄碱树脂复合物	600 克

[0150] 伪麻黄碱树脂复合物的制备包括：先将 857 克盐酸伪麻黄碱溶解在 5 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,589 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。过滤料浆并用足够量的纯化水清洗 3 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 KOLLICOAT™ SR-30D (668 克) 缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 30%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 4-6% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0151] 涂覆溶液的制备包括：将 825 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、12 克三醋汀分散在 462 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1,200 克涂覆溶液施加于 600 克伪麻黄碱树脂复合物，重量增加 40%。涂覆条件控制在入口温度 68-72℃，产品温度 26-32℃，空气流速 16-19cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0152] 实施例 9

[0153] 经涂覆的去氧肾上腺素树脂复合物的制备

[0154]

成分	用量
去氧肾上腺素树脂复合物	
盐酸去氧肾上腺素	400 克
纯化水	8 升

AMBERLITE IRP-69 树脂	1,165 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	467 克
经涂覆的去氧肾上腺素树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	825 克
三醋汀	12 克
纯化水	462 克
去氧肾上腺素树脂复合物	600 克

[0155] 去氧肾上腺素树脂复合物的制备包括：先将 400 克盐酸去氧肾上腺素溶解在 8 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,165 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中缓慢添加 KOLLICOAT™ SR-30D (467 克) 至湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 30%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 4-6% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0156] 涂覆溶液的制备包括：将 825 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物系统、12 克三醋汀分散在 462 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1,200 克涂覆溶液施加于 600 克去氧肾上腺素树脂复合物，重量增加 40%。涂覆条件控制在入口温度 60-72℃，产品温度 25-34℃，空气流速 16-19cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的去氧肾上腺素树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0157] 实施例 10

[0158] 经涂覆的氢可酮树脂复合物的制备

[0159]

成分	用量
氢可酮树脂复合物	
氢可酮酸性酒石酸盐	450 克
纯化水	8 千克
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,407 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	500 克

经涂覆的氢可酮树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	952 克
三醋汀	14 克
纯化水	533 克
氢可酮树脂复合物	600 克

[0160] 氢可酮树脂复合物的制备包括：先将 450 克氢可酮酸性酒石酸盐溶解在 8 千克纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,407 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 20-25%。然后在一 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 KOLLICOAT™ SR-30D (500 克) 缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 15-20%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 3-7% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0161] 涂覆溶液的制备包括：将 952 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、14 克三醋汀分散在 533 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1,050 克涂覆溶液施加于 600 克氢可酮树脂复合物，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 55-66℃，产品温度 26-32℃，空气流速 16-20cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-5 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的氢可酮树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0162] 实施例 11

[0163] 经涂覆的文拉法辛树脂复合物的制备

[0164]

成分	用量
文拉法辛树脂复合物	
盐酸文拉法辛	500 克
纯化水	5 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	1,000 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	467 克
经涂覆的文拉法辛树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	635 克

三醋汀	9.5 克
纯化水	356 克
文拉法辛树脂复合物	600 克

[0165] 文拉法辛树脂复合物的制备包括：先将 500 克盐酸文拉法辛溶解在 5 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,000 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 467 克 EUDRAGIT™ NE-30D 缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 4-6%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0166] 涂覆溶液的制备包括：将 635 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物系统、9.5 克三醋汀分散在 356 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 900 克涂覆溶液施加于 600 克文拉法辛树脂复合物，重量增加 30%。涂覆条件控制在入口温度 40-45℃，产品温度 29-33℃，空气流速 40cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-7 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的文拉法辛树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0167] 实施例 12

[0168] 经涂覆的奥昔布宁树脂复合物的制备

[0169]

成分	用量
奥昔布宁树脂复合物	
盐酸奥昔布宁	300 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂 (无水)	1,586 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	540 克
经涂覆的奥昔布宁树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	761.9 克
三醋汀	11.4 克
纯化水	426.7 克
奥昔布宁树脂复合物	600 克

[0170] 奥昔布宁树脂复合物的制备包括：先将 300 克盐酸奥昔布宁溶解在 8 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 1,586 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。调整 pH 至 3.9。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物系统 (540 克) 缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 25%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 3-7% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0171] 涂覆溶液的制备包括：将 761.9 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、11.4 克三醋汀溶解在 426.7 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1050 克涂覆溶液施加于 600 克奥昔布宁树脂复合物，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 58-72℃，产品温度 26-32℃，空气流速 16-20cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的奥昔布宁树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0172] 实施例 13

[0173] 经涂覆的二甲双胍树脂复合物的制备

[0174]

成分	用量
二甲双胍树脂复合物	
盐酸二甲双胍	225 克
纯化水	4 升
AMBERLITE IRP-69 树脂	735 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	250 克
纯化水	150 克
成分	用量
经涂覆的二甲双胍树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	761.9 克
三醋汀	11.4 克
纯化水	426.7 克
二甲双胍树脂复合物	600 克

[0175] 二甲双胍树脂复合物的制备包括：先将 225 克盐酸二甲双胍溶解在 4 升纯化水中，然后在连续混合下缓慢添加 735 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。将 KOLLICOAT™ SR-30D (250 克) 与 150 克纯化水混合，然后在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将混合物缓慢添加到湿润的树脂复合物中，以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 20%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥，直到水分含量介于 3-7% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0176] 涂覆溶液的制备包括：将 761.9 克 KOLLICOAT™ SR-30D、11.4 克三醋汀分散在 426.7 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1050 克涂覆溶液施加于 600 克二甲双胍树脂复合物，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 68-72℃，产品温度 28-38℃，空气流速 16-24cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 5-7 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的二甲双胍树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0177] 实施例 14

[0178] 经涂覆的布洛芬树脂复合物的制备

[0179]

用量	成分
布洛芬树脂复合物	
布洛芬	400 克
纯化水	8 升
PUROLITE A430MR 树脂	800 克
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	250 克
经涂覆的布洛芬树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物系统	761.9 克
三醋汀	11.4 克
纯化水	426.7 克
布洛芬树脂复合物	600 克

[0180] 布洛芬树脂复合物的制备包括：先将 400 克布洛芬溶解在 8 升纯化水（以 10N NaOH 调整至 pH > 8）中，然后在连续混合下缓慢添加 800 克 PUROLITE™ A430RM 树脂。将混合液混合 4 小时，混合完全时静置，然后倾析出上清液。用足够量的纯化水重复成浆 / 倾

析过程 2 次。然后在 VWR™ 对流烘箱中维持 50℃ 干燥湿润的树脂复合物直到水分含量为约 25%。在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中将 KOLLICOAT™ SR-30D (250 克) 缓慢添加到湿润的树脂复合物中, 以形成均匀物料。50℃ 下在 VWR™ 对流烘箱中再次干燥湿润的物料直到水分含量约 20%。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨半干的颗粒通过 40 目筛网并在 50℃ 下持续干燥, 直到水分含量介于 4-6% 之间。然后利用 CO-MIL™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0181] 涂覆溶液的制备包括: 将 761.9 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物、11.4 克三醋汀分散在 426.7 克纯化水中并混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中, 利用 Wurster 法, 将 1050 克涂覆溶液施加于 600 克布洛芬树脂复合物, 重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 55-70℃, 产品温度 28-33℃, 空气流速 16-21cfm, 喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米, 加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-7 克 / 分钟, 以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的布洛芬树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0182] 混悬剂的制备

[0183] 实施例 15

[0184] 沙丁胺醇混悬剂的制备

[0185]

成分	用量
安慰剂混悬剂基质	
纯化水	500 克
无水柠檬酸	4 克
FD&C 黄色#6	0.032 克
FD&C 红色#40	0.072 克
高果糖玉米糖浆 42	600 克
对羟基苯甲酸甲酯	3.6 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.4 克
甘油	200 克
蔗糖	300 克
淀粉	50.13 克
黄原胶	4.35 克
草莓/香蕉香料	22.44 克
适量纯化水	1,742.45 克
沙丁胺醇 ER 混悬剂	
纯化水	100 克
聚山梨酯 80	0.55 克
经涂覆的沙丁胺醇树脂复合物(来自 实施例 3)	5.54 克
安慰剂混悬剂基质	435.6 克
纯化水	适量 500 毫升

[0186] 安慰剂混悬剂基质的制备包括: 将 4 克柠檬酸于 500 克溶解在主容器的纯化水中, 接着添加 600 克高果糖玉米糖浆和 300 克蔗糖以形成完全溶液。在另一容器中, 将 0.032 克

FD&C 黄色 #6 和 0.072 克 FD&C 红色 #40 溶解在足够量的纯化水中,然后转移到主容器中。随后,在高速 / 剪力混合条件下,将淀粉 (50.13 克) 缓慢加入主容器中以形成均匀的分散液。在另一容器中,加入 200 克甘油并加热至 45-50°C,然后加入 3.6 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.4 克对羟基苯甲酸丙酯。在对羟基苯甲酸酯溶解之后,将溶液冷却至室温并将 4.35 克黄原胶缓慢添加到溶液中以形成均匀的分散液。随后在高速 / 剪力混合条件下将胶质分散液转移到主容器中以形成均匀的分散液。加入 22.44 克草莓 / 香蕉香料,用纯化水调节至最终重 1,742.45 克并混合直到均匀,以形成安慰剂混悬剂基质。为制备最终的混悬剂,将 0.55 克聚山梨酯 80 表面活性剂溶解在 100 克纯化水中,接着加入 435.6 克安慰剂混悬剂基质。随后在温和混合条件下将如实施例 3 所述制备的经涂覆的沙丁胺醇树脂复合物 (5.54 克) 缓慢加入上述分散液中。通过用适当量的纯化水调节体积至 500 毫升并混合直到均匀,以获得最终的混悬剂。

[0187] 实施例 16

[0188] 吗啡混悬剂的制备

[0189]

成分	用量
安慰剂混悬剂基质	
酒石酸	8 克
FD&C 红色#40	0.144 克
樱桃香料	2.06 克
高果糖玉米糖浆 42	1,200 克
对羟基苯甲酸甲酯	7.2 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.8 克
甘油	400 克
蔗糖	600 克
AVICEL RC-591 微晶纤维素	48 克
黄原胶	7.68 克
纯化水	适量 3,484.91 克
吗啡 ER 混悬剂	
纯化水	20 克
偏亚硫酸氢钠	0.1 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.11 克
经涂覆的吗啡树脂复合物(来自实施例 1)	3.2 克
安慰剂混悬剂基质	87.12 克
纯化水	适量 100 毫升

[0190] 安慰剂混悬剂基质的制备包括:将 8 克酒石酸溶解在适量主容器的纯化水中,接着加入 1,200 克高果糖玉米糖浆和 600 克蔗糖以形成完全溶液。在另一容器中,将 0.144 克 FD&C 红色 #40 溶解在足够量的纯化水中,然后转移到主容器中。随后在高速 / 剪力混合条件下,将 AVICEL RC-591 微晶纤维素 (48 克) 缓慢加入主容器中以形成均匀的分散液。在



另一容器中,加入 400 克甘油并加热至 45-50℃,然后添加 7.2 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.8 克对羟基苯甲酸丙酯。在两种对羟基苯甲酸酯溶解之后,将溶液冷却至室温并将 7.68 克黄原胶缓慢添加到溶液中以形成均匀的分散液。随后在高速/剪力混合条件下将胶质分散液转移至主容器中以形成均匀的分散液。加入 2.06 克樱桃香料并用纯化水调节至最终重 3,484.91 克,混合直到均匀以形成安慰剂混悬剂基质。为制备最终混悬剂,将 0.1 克偏亚硫酸氢钠和 0.11 克聚山梨酯 80 表面活性剂溶解在 20 克纯化水,接着添加 87.12 克安慰剂混悬剂基质。随后在温和混合条件下将 3.2 克如实施例 1 所述制备的经涂覆的吗啡树脂复合物缓慢加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 100 毫升并混合直到均匀以获得最终的混悬剂。

[0191] 实施例 17

[0192] 羟考酮混悬剂的制备

[0193]

成分	用量
安慰剂混悬剂基质	
酒石酸	8 克
FD&C 红色#40	0.144 克
草莓香料	2.06 克
高果糖玉米糖浆 42	1,200 克
对羟基苯甲酸甲酯	7.2 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.8 克
甘油	400 克
安慰剂混悬剂基质(调理)	
蔗糖	600 克
Avicel RC-591 微晶纤维素	48 克
黄原胶	7.68 克
纯化水	适量 3,484.91 克
羟考酮 ER 混悬剂	
纯化水	100 克
偏亚硫酸氢钠	0.5 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.55 克
经涂覆的羟考酮树脂复合物(来自实施例 2)	5.66 克
安慰剂混悬剂基质	435.6 克
纯化水	适量 500 毫升

[0194] 安慰剂混悬剂基质的制备包括:将 8 克酒石酸溶解在适量主容器中的纯化水中,接着加入 1,200 克高果糖玉米糖浆和 600 克蔗糖以形成完全溶液。在另一容器中,将 0.144 克 FD&C 红色 #40 溶解在充分量的纯化水中,然后转移到主容器中。随后在高速/剪力混合条件下,将 AVICEL RC-591 微晶纤维素(48 克)缓慢加入主容器中以形成均匀的分散液。在另一容器中,加入 400 克甘油加热至 45-50℃,然后加入 7.2 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.8

克对羟基苯甲酸丙酯。在两种对羟基苯甲酸酯溶解之后,将溶液冷却至室温并将 7.68 克黄原胶缓慢加入溶液中以形成均匀的分散液。随后在高速 / 剪力混合条件下将胶质分散液转移至主容器中以形成均匀的分散液。添加 2.06 克草莓香料并用纯化水调节至最终重 3,484.91 克,混合直到均匀以形成安慰剂混悬剂基质。为制备最终混悬剂,将 0.5 克偏亚硫酸氢钠和 0.55 克聚山梨酯 80 表面活性剂溶解在 100 克纯化水,接着加入 435.6 克安慰剂混悬剂基质。随后在温和混合条件下将根据实施例 2 制备的经涂覆的羟考酮树脂复合物(5.66 克)缓慢加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 500 毫升并混合直到均匀以获得最终的混悬剂。

[0195] 实施例 18

[0196] 口服崩解片制剂

[0197] 经涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0198]

成分	用量
右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬 USP	954 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂(无水)	1,758 克
KOLLIDON K-30 品牌 PVP	116 克
纯化水	1,151 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	
KOLLICOAT SR-30D 聚合物	635 克
三醋汀	9.5 克
纯化水	356 克
右美沙芬树脂复合物	600 克

[0199] 右美沙芬树脂复合物的制备包括:先将 954 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80°C 的 8 升纯化水中,接着加入 1,758 克 AMBERLITE™ IRP-69 树脂温和混合 4 小时。完全时,使混悬剂沉降,倾析,并用纯化水清洗 2 次,在维持 50°C 的烘箱中干燥直到水分约为 5%。PVP 溶液的制备包括:将 116 克 KOLLIDON K-30 品牌 PVP 溶解在 1,151 克纯化水中,并在 Hobart 型混合机(Kitchen Aid)中将溶液缓慢加入右美沙芬树脂复合物中以形成均匀物料并在 50°C 下干燥直至水分介于 3-7% 之间。然后利用 Co-Mil™ 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0200] 涂覆溶液的制备包括:温和混合 635 克 KOLLICOAT™ SR-30D 聚合物系统、9.5 克

三醋汀及 356 克纯化水 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中, 利用 Wurster 法, 将 900 克涂覆溶液施加于 600 克右美沙芬树脂复合物, 重量增加 30%。涂覆条件控制在入口温度 62-76°C, 产品温度 28-35°C, 空气流速 16-20cfm, 喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米, 加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟, 以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的右美沙芬树脂复合物置于 60°C 下固化 5 小时。

[0201] 未涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0202] 未涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备如下：

[0203]

成分	用量
未涂覆的右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬 USP	119.28 克
纯化水	1 升
AMBERLITE IRP-69 树脂 (无水)	223.01 克

[0204] 未涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 119.28 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80°C 的 1 升纯化水中, 接着加入 223.01 克 AMBERLITE IRP-69 树脂温和混合 4 小时。完全时, 使混悬剂沉降, 倾析, 并用纯化水清洗 2 次, 在维持 50°C 的烘箱中干燥直到水分含量为约 5%。将经干燥的树脂复合物以手筛分通过 40 目筛网。

[0205] 片剂制备

[0206] 将涂覆的右美沙芬树脂及此实施例的未涂覆的右美沙芬树脂用于如下的片剂的制备中。

[0207]

成分	每片用量	用量
未涂覆的右美沙芬树脂	23.78 毫克	4.76 克
涂覆的右美沙芬树脂	72.70 毫克	14.54 克
硅酸钙	49 毫克	9.8 克
Zeopharm	3.5 毫克	0.7 克
二氧化硅	5.0 毫克	1.0 克
微晶纤维素	24 毫克	4.8 克
乙酰舒泛钾代糖	2 毫克	0.4 克
阿斯巴甜	5 毫克	1.0 克

薄荷	2.5 毫克	0.5 克
交聚维酮	15 毫克	3.0 克
甘露醇	124 毫克	24.8 克
硬脂酸镁	5 毫克	1.0 克
总计	331.48 毫克	66.30 克

[0208] 小批量片剂的制备包括：先将各种用量的未涂覆和经涂覆的右美沙芬树脂、硅酸钙、Zeopharm、二氧化硅、微晶纤维素、交聚维酮、乙酰舒泛钾代糖、阿斯巴甜及甘露醇（其用量如上述制剂所指定）加入混合机中混合 10 分钟。将硬脂酸镁（1.0 克）加入该粉末掺合物中，再混合 3 分钟。将最终的掺合物卸载到配备有 3/8" 标准凹面修整器的 RIMEK™ 压锭机中并压制成适当硬度（通过 VANDERKAMP™ 片剂硬度试验仪试验为 3-6Kp）的片剂。

[0209] 在 900 毫升 0.4M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 中，50rpm 搅拌下进行本发明延长释放的口服崩解右美沙芬片的溶解释放速率试验，片剂结果显示相当于 ER 混悬剂。

[0210] 实施例 19

[0211] 水溶性染料在具有经 EUDRAGIT 品牌聚合物涂料所涂覆的药物 - 离子交换树脂复合物的最终制剂中的颜色迁移 - 对比例

[0212] 用未涂覆和经 EUDRAGIT 涂覆的右美沙芬树脂复合物所制备的右美沙芬混悬剂观察颜色迁移；与 25°C /60% RH 相比，在 40°C /75% RH 下，这种颜色迁移更加明显。

[0213] 未涂覆和经涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0214]

成分	用量
未涂覆的右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬 USP	119.28 克
纯化水	1 升
AMBERLITE IRP-69 树脂（无水）	223.01 克

[0215] 未涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 119.28 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80°C 的 1 升纯化水中，接着加入 223.01 克 AMBERLITE IRP-69 树脂温和混合 4 小时。完全时，使混悬剂沉降，倾析并用纯化水清洗 2 次，在维持 50°C 的烘箱中干燥直到水分含量为约 5%。将经干燥的树脂复合物以手筛分通过 40 目筛网。

[0216]

成分	用量
右美沙芬树脂复合物	

氢溴酸右美沙芬 USP	954.2 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂 (无水)	1784.0 克
KOLLIDON K-30 聚乙烯吡咯烷酮	116 克
纯化水	528.4 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	
Eudragit SR-30D 聚合物系统	334.89 克
柠檬酸三乙酯	20.25 克
滑石	50.19 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.29 克
纯化水	292.2 克
右美沙芬树脂复合物	600 克

[0217] 右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 954.2 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80℃ 的 8 升纯化水中，接着加入 1,784 克 AMBERLITE IRP-69 树脂温和混合 4 小时。完全时，使混悬剂沉降倾析，用纯化水清洗 2 次，在维持 50℃ 的烘箱中干燥直到水分为约 5%。PVP 溶液的制备包括：将 116 克 KOLLIDON K-30 溶解在 528.4 克纯化水中，并在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中缓慢添加至右美沙芬树脂复合物中以形成均匀物料，在 50℃ 下干燥直至水分介于 3-7% 之间。然后利用 Co-Mil 研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0218] 涂覆溶液的制备包括将 334.89 克 Eudragit SR-30D 聚合物系统、0.29 克聚山梨酯 80 表面活性剂、20.25 克柠檬酸三乙酯和 292.2 克纯化水温和混合 1 小时。涂覆过程包括在 Glatt GPCG-1 流动床处理器中，利用 WURSTER 法，将 698 克涂覆溶液施加于 600 克右美沙芬树脂复合物，重量增加 28.5%。然后将经涂覆的右美沙芬树脂复合物置于 60℃ 下进行 5 小时的固化。

#### [0219] 制备右美沙芬混悬剂

[0220]

成分	用量
安慰剂混悬剂基质	
柠檬酸	6 克
FD&C 黄色 #6	0.03278 克

橘子香料	2.01 克
高果糖玉米糖浆 42	600 克
对羟基苯甲酸甲酯	3.6 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.6 克
丙二醇	100 克
蔗糖	300 克
西黄蓍胶	10.51 克
黄原胶	3.59 克
纯化水	1,015 克
右美沙芬混悬剂	
纯化水	10 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.22 克
未涂覆的右美沙芬树脂复合物	2.68 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	1.00 克
安慰剂混悬剂基质	203.15 克
纯化水	适量 200 毫升

[0221] 安慰剂混悬剂基质的制备包括：先将 6 克柠檬酸溶解在适量主容器的纯化水（总共 1,015 克）中，接着加入 300 克蔗糖和 600 克高果糖玉米糖浆以形成完全溶液。在另一容器中，将 0.03278 克 FD&C 黄色 #6 溶解在足够量的纯化水中，然后转移到主容器中。在另一容器中，加入 100 克丙二醇并加热至 45-50℃，然后加入 3.6 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.6 克对羟基苯甲酸丙酯。在两种对羟基苯甲酸酯溶解之后，将溶液冷却至室温并将 4.35 克黄原胶缓慢加入溶液中以形成均匀的分散液。随后在高速 / 剪力混合条件下将胶质分散液转移至主容器中以形成均匀的分散液。加入 2.01 克橘子香料并加入其余的纯化水，混合直到均匀以形成安慰剂混悬剂基质。为制备最终的混悬剂，将 0.22 克聚山梨酯 80 表面活性剂溶解在 10 克纯化水中，接着加入 203.15 克安慰剂混悬剂基质。随后在温和混合条件下缓慢将 2.68 克未涂覆的右美沙芬树脂复合物和 1 克的经涂覆的右美沙芬树脂复合物加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 200 毫升并混合直到均匀，以获得最终的混悬剂。

[0222] 当根据本发明所制备的药物 - 离子交换树脂复合物和经涂覆的甲基丙烯酸共聚

物（诸如 EUDRAGIT 品牌聚合物涂料）与一种在液体混悬剂中的染料混合时，预期染料会转移到聚合物的表面并导致液体中不均匀的颜色分布。包含水溶性染料的最终液体混悬剂中使用 EUDRAGIT 品牌聚合物产生因颜色迁移而导致的不均匀颜色分布的问题。此外，EUDRAGIT 品牌聚合物的本质，聚合物也会引起树絮凝，导致在液体混悬剂中薄片状的聚集物。

[0223] 实施例 20

[0224] 在液体混悬剂中的经乙基纤维素涂覆的药物 - 离子交换树脂 - 对比例

[0225] 观察到未涂覆和经 AQUACOAT™ 涂覆的右美沙芬树脂复合物所制备的右美沙芬混悬剂在混悬剂中具有松散及粗短的薄片。与 25℃ /60% RH 相比，在 40℃ /75% RH 下更加明显。

[0226] 经涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0227]

成分	用量
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	
AQUACOAT TCD-30 聚合物系统	460.08 克
癸二酸二丁酯	33.56 克
纯化水	115.97 克
右美沙芬树脂复合物（来自实施例 18）	600 克

[0228] 涂覆溶液的制备包括：先将 460.08 克 AQUACOAT ECD-30 和 33.56 克癸二酸二丁酯温和混合 45 分钟，接着加入 115.97 克纯化水并持续混合 30 分钟。涂覆过程包括在 Glatt GPCG-1 流动床处理器中，利用 WURSTER 法，将 615 克涂覆溶液施加于 600 克右美沙芬树脂复合物，重量增加 28.9%。然后将经涂覆的右美沙芬树脂复合物置于 60℃ 下固化 5 小时。

[0229] 右美沙芬混悬剂的制备

[0230]

成分	用量
右美沙芬 ER 混悬剂	
纯化水	10 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.22 克
未涂覆的右美沙芬树脂复合物(来自实施例 18)	1.50 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	2.68 克
安慰剂混悬剂基质(来自实施例 18)	203.14 克
纯化水	适量 200 毫升

[0231] 为制备最终混悬剂，将 0.22 克聚山梨酯 80 溶解在 10 克纯化水中，接着加入

203.14 克安慰剂混悬剂基质。随后在温和混合条件下将 1.50 克未涂覆的右美沙芬树脂复合体和 2.68 克的经涂覆的右美沙芬树脂复合物缓慢加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 200 毫升并混合直到均匀以获得最终的混悬剂。

[0232] 当将经乙基纤维素涂覆的颗粒制成液体混悬剂时，经涂覆的颗粒显示为薄片、溶胀及短粗状，表明乙基纤维素涂料松散附着在颗粒表面。这种经乙基纤维素涂覆的颗粒在药物的释放速率方面具有没有或几乎没有显著降低。

[0233] 本发明药物的滥用抗性特征

[0234] 实施例 21- 未涂覆和经涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备

[0235]

成分	用量
未涂覆的右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬 USP	95.42 克
纯化水	0.8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂（无水）	175.82 克

[0236] 未涂覆的右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 95.42 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80°C 的 0.8 升纯化水中，接着加入 175.82 克 AMBERLITE IRP-69 树脂（无水）温和混合 4 小时。完全时，使混悬剂沉淀、倾析，并用纯化水清洗 2 次，在维持 50°C 的烘箱中干燥直到水分为约 5%。将经干燥的树脂复合物以手筛分通过 40 目筛网。

[0237]

成分	用量
右美沙芬树脂复合物	
氢溴酸右美沙芬 USP	954 克
纯化水	8 升
AMBERLITE IRP-69 树脂（无水）	1,758 克
KOLLIDON K-30 聚乙烯吡咯烷酮	116 克
纯化水	1,151 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	
KOLLIDON SR-30D 聚合物系统	761 克
三醋汀	11.4 克



纯化水	427 克
右美沙芬树脂复合物	1,200 克

[0238] 右美沙芬树脂复合物的制备包括：先将 954 克氢溴酸右美沙芬溶解在加热至 75-80°C 的 8 升纯化水中，接着加入 1,758 克 AMBERLITE IRP-69 树脂温和混合 4 小时。完全时，使混悬剂沉降，倾析，用纯化水清洗 2 次，并在维持 50°C 的烘箱中干燥直到水分为约 5%。聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 溶液的制备包括：将 116 克 KOLLIDON K-30PVP 溶解在 1,151 克纯化水中，并在 Hobart 型混合机 (Kitchen Aid) 中缓慢加入到右美沙芬树脂复合物中以形成均匀物料，50°C 下干燥直至水分介于 3-7% 之间。然后利用 Co-Mil 品牌研磨机研磨干燥的颗粒通过 40 目筛网。

[0239] 涂覆溶液的制备包括：将 761 克 KOLLIDON SR-30D 聚合物系统、11.4 克三醋汀和 427 克纯化水温和混合 1 小时。涂覆过程包括在 VECTOR™ FLM-1 流动床处理器中，利用 Wurster 法，将 1050 克涂覆溶液施加于 600 克右美沙芬树脂复合物，重量增加 35%。涂覆条件控制在入口温度 59-75°C，产品温度 27-35°C，空气流速 15-20cfm，喷嘴压力 2.5 千克 / 平方厘米，加速器空气压力 1.0 千克 / 平方厘米及喷洒速率 4-6 克 / 分钟，以实现均匀涂覆。然后将经涂覆的右美沙芬树脂复合物置于 60°C 下固化 5 小时。

#### [0240] 制备右美沙芬 ER 混悬剂

[0241]

成分	用量
右美沙芬 ER 混悬剂	
纯化水	20 克
聚山梨酯 80	0.11 克
未涂覆的右美沙芬树脂复合物	0.476 克
经涂覆的右美沙芬树脂复合物	1.596 克
偏亚硫酸氢钠	0.1 克
安慰剂混悬剂基质 (来自实施例 18)	87.12 克
纯化水	适量 100 毫升

[0242] 为制备右美沙芬 ER 混悬剂，通过混合 0.476 克未经涂覆的右美沙芬树脂和 1.596 克经涂覆的右美沙芬树脂来制备树脂掺合物。随后将掺合物通过配备有 40 目筛网的 CO-MIL™ 牌研磨机。右美沙芬混悬剂的制备包括：将 0.11 克聚山梨酯 80 表面活性剂和 0.1 克偏亚硫酸氢钠溶解在 20 克纯化水中，接着加入 87.12 克安慰剂混悬剂基质。然后在温和混合条件下将未涂覆和经涂覆的右美沙芬树脂复合物的树脂掺合物缓慢加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 100 毫升，混合直到均匀以获得最终的混悬剂。

[0243] 用相同的成分及程序制备另一混悬剂,只是树脂掺合物未通过 CO-MIL™ 牌研磨机进行研磨。

[0244] 在 500 毫升的 0.1N HCl 中 1 小时,接着在 900 毫升 pH 6.8 缓冲液中,50rpm 下搅拌 24 小时,比较两种悬浮剂的溶出,结果显示无令人满意的显著性差异。当所制备的混悬剂与未研磨的树脂掺合物比较时,施加于未涂覆和经涂覆的强力外部研磨力量不会改变混悬剂的溶解性能,表明柔性膜未被破坏。

[0245] 经聚合物薄膜涂覆的药物树脂复合物显示对滥用可能的抵抗性提高。接受如上述研磨机械力的经涂覆颗粒不会改变其溶解度,显示复合且高度柔性薄膜将使药物非常难以通过一般机械方式由经涂覆的颗粒中去除。

[0246] 实施例 22

[0247] 伪麻黄碱混悬剂的制备

[0248]

成分	用量
安慰剂混悬剂基质	
柠檬酸	8 克
FD&C 黄色#6	0.064 克
FD&C 红色#40	0.144 克
草莓/香蕉香料	44.88 克
高果糖玉米糖浆 42	1,200 克
对羟基苯甲酸甲酯	7.2 克
对羟基苯甲酸丙酯	0.8 克
甘油	400 克
蔗糖	600 克
淀粉	100.26 克
黄原胶	8.7 克
纯化水	适量 3484.91 克
伪麻黄碱 ER 混悬剂	
纯化水	20 克
聚山梨酯 80 表面活性剂	0.11 克
经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物(来自 实施例 8)	3.11 克
安慰剂混悬剂基质	87.12 克
纯化水	适量 100 毫升

[0249] 安慰剂混悬剂基质的制备包括:将 8 克柠檬酸溶解在适当量的纯化水中,接着加入 600 克蔗糖和 1200 克高果糖玉米糖浆以形成完全溶液。在另一容器中,将 0.064 克 FD&C 黄色 #6 和 0.144 克 FD&C 红色 #40 溶解在足够量的纯化水中,然后转移到主容器中。随后,在高速剪力混合条件下,将淀粉(100.26 克)缓慢加入主容器中以形成均匀的分散液。在另一容器中,加入 400 克甘油并加热至 45-50℃,然后加入 7.2 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.8 克对羟基苯甲酸丙酯。在这两种对羟基苯甲酸酯溶解之后,将溶液冷却至室温并缓慢加入

8.7 克黄原胶至溶液中以形成均匀的分散液。随后在高速 / 剪力混合条件下将胶质分散液转移至主容器中以形成均匀的分散液。加入 44.88 克草莓 / 香蕉香料并加入其余的纯化水, 混合直到均匀以形成安慰剂混悬剂基质。

[0250] 为制备伪麻黄碱 ER 混悬剂, 将 3.11 克经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物通过配备有 40 目筛网的 CO-MIL™。伪麻黄碱混悬剂的制备包括: 将 0.11 克聚山梨酯 80 表面活性剂溶解在 20 克纯化水中, 接着加入 87.12 克安慰剂混悬剂基质。然后在温和混合条件下将经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物缓慢加入上述分散液中。用适当量的纯化水调节体积至 100 毫升并混合直到均匀以获得最终的混悬剂。

[0251] 用相同的成分及程序制备另一混悬剂, 只是经涂覆的伪麻黄碱树脂复合物未通过 CO-MIL™ 进行研磨。

[0252] 在 500 毫升的 0.1N HCl 中 1 小时, 接着在 900 毫升 pH 6.8 缓冲液中, 50rpm 下搅拌 24 小时, 比较这两种混悬剂的溶出度, 结果显示无显著性差异。当所制备的混悬剂与未研磨的树脂掺合物比较时, 施加于经涂覆的强力外部研磨力量不会改变混悬剂的溶解性能。

[0253] 所有的专利案、专利公开案及其它本说明书中所引用的公开文献并入本文作为参考。虽然本发明已参照优选的实施方式进行了描述, 应了解, 在不偏离本发明的精神下可进行修改。这种修改仍然落在所附权利要求书的范围内。