

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/55

A61P 25/08



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00814884.8

[43] 公开日 2003 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 1407894A

[22] 申请日 2000.10.31 [21] 申请号 00814884.8

[30] 优先权

[32] 1999.11.2 [33] GB [31] 9925962.4

[86] 国际申请 PCT/EP00/10764 2000.10.31

[87] 国际公布 WO01/32183 英 2001.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.26

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·朗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 樊卫民

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及包括奥卡西平的在对患者给药时不会显示出食物效应的口服剂型。

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

1. 一种包括与书面形式的说明书一起包装的奥卡西平的口服剂型, 所述的说明书规定可以将该口服剂型以同样的方式与或不与食物一起服用。

2. 一种在口服奥卡西平疗法过程中减少用于患者的奥卡西平的生物利用度水平在受试者体内的可变性的方法, 所述的方法包括口服给予一种包括奥卡西平的口服剂型的步骤, 该口服剂型无论在进食或禁食状态下对患者给药时不显示出食物效应。

3. 奥卡西平在制备用于对无论进食还是禁食状态下施予患者给药以治疗惊厥的口服剂型的药剂中的用途。

4. 奥卡西平在制备用于对禁食状态下的患者给药以治疗惊厥的口服剂型的药剂中的用途。

5. 权利要求 3 或 4 所述的用途, 其中所述的口服剂型包括 300 - 600mg 的奥卡西平。

6. 权利要求 3 - 5 中任意一项所述的用途, 其中所述的口服剂型在 30 分钟后显示出奥卡西平的体外溶解率不低于 70% 溶解。

7. 权利要求 3 - 6 中任意一项所述的用途, 其中所述的口服剂型是一种包衣片。

8. 权利要求 3 - 7 中任意一项所述的用途, 其中所述的口服剂型包括精细研磨形式的且具有的平均颗粒大小约为 4 - 10 微米且在 40 微米筛上具有的最高残余量达 5% 的奥卡西平。

9. 权利要求 3-7 中任意一项所述的用途, 其中所述的口服剂型是一种包括精细研磨形式的且具有的平均颗粒大小约为 4 - 10 微米且在 40 微米筛上具有的最高残余量达 5% 的奥卡西平的口服剂型之外的口服剂型。

10. 权利要求 3-9 中任意一项所述的用途, 其中所述的包括奥卡西平的口服剂型在单剂给药后具有 0.8 - 1.25 的  $AUC_{\text{进食/禁食}}$  比。

11. 权利要求 3-9 中任意一项所述的用途, 其中所述的包括奥卡西平的口服剂型在单剂给药后具有 0.7 - 1.43 的  $C_{\text{max}}_{\text{进食/禁食}}$  比。

## 药物组合物

本发明涉及包含奥卡西平的制剂。

奥卡西平(10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并(b,f)氮杂萘-5-甲酰亚胺)是治疗惊厥的首选活性剂。

药物物质的生物利用度和生物等效性取决于其诸如溶解性和药动学特性、例如吸收部位、速率和程度这样的理化特性。此外，已知食物会诱发胃肠(GI)道的生理学特性发生改变。这些改变尤其可以导致胃排空延缓、刺激胆汁流动和 pH 改变。食物还可以改变腔代谢并以物理方式或化学方式与药物物质发生相互作用。因此，并不令人意外的是食物可以影响药物物质的生物利用度。

食物的作用是复杂的，难以预测且取决于例如膳食的性质，例如营养物的含量、液体体积、所含热量和温度。可以理解的是：就给定药物物质而言，仅在排空测试后可以测定食物效应的存在。

如果药物物质的生物利用度随患者是处于进食还是处于禁食状态的不同而不同，那么是不理想的。这种情况至少不利于不得不相对进食而制定服药时间的患者。然而，这种情况可能与类似于奥卡西平这样的抗惊厥药具有特别的关系，如果例如因患者进食而造成剂量不一致，那么可能产生例如癫痫发作这样的不利后果。

就奥卡西平而言，它是一种在水性介质、例如模拟的胃液中溶解性极低的中性分子，一旦将其溶解，那么它基本上可以被完全吸收并且可以将其以相对较大的剂量给药(例如 300 - 600mg 奥卡西平)。人们预计与食物摄取相关的奥卡西平在 GI 道中保留时间的增加和胆盐在 GI 道中浓度的增加这两种情况均可以起到有助于溶解且由此影响生物利用度的作用。

上述观点得到了下列事实的支持，即目前市售的奥卡西平制剂使用提醒注意食物效应且特别指定了与膳食相关的给药方法的标记来销售、

例如使用应在膳食过程中或膳食后与液体一起服用的标记规定来销售。

因此，令人意外的是，发现可将奥卡西平的口服剂型对患者施用，而不考虑患者的情况，即无论患者是处于进食还是禁食状态。

因此，本发明在一个方面中提供了包含奥卡西平的口服剂型，其对患者给药时不会显示出食物效应。

本发明的口服剂型显示出具有超过目前市售制剂的显著优点，即它们对患者的使用而言更方便和/或安全。

因此，本发明在另一个方面中提供了一种包装制品，它包括如上文所定义的口服剂型和使用说明书，所述的说明书规定该口服剂型可以由已经进食或处于禁食状态下的患者以同样方式服用。

更具体地说，本发明提供了一种包括与书面形式的说明书一起包装的奥卡西平的口服剂型，所述的说明书规定可以将该口服剂型以同样方式与或不与食物一起服用。

本文所用的术语"食物效应"用以指奥卡西平在进食状态下的生物利用度不同于其在禁食状态下的生物利用度。可以按照本领域中众所周知的方法，通过获取曲线下的面积(AUC)和/或  $C_{max}$  测定值来对存在或不存在的食物效应进行定量。一般来说，通过对定时的生物液体进行取样，并将奥卡西平(或其活性药剂)的血清浓度对时间作图来获得 AUC 测定值和  $C_{max}$  测定值。获得的数值代表从整个患者群体中的受试者中取得的大量数值，由此将它们表示为在整个患者群体中表示的平均值。通过比较平均 AUC 和/或  $C_{max}$  的数值，可以确定奥卡西平是否表现出了食物效应。

可以便利地对足够数量的健康志愿者进行食物效应研究，所述的数量应足以产生适合于进行统计学评价的足量数据。优选受试者的数量不应低于 12 位。

为了研究食物对奥卡西平制剂生物利用度的影响，可以使用本领域中公知的任意方便的研究设计，例如随机化、平衡单剂量、两次处理、两期、两阶段 (Sequence) 交叉设计。可以使用例如来自 Cary North Carolina 的 SAS 学院的软件 SAS PROC GLM 进行分析。

定量地说, 如果进食和禁食治疗的平均比(基于 log 转化数据的总体几何平均值), 置信区间(CI)为 90%, 落入 AUC 为 0.8 - 1.25 的区间或  $C_{max}$  为 0.7 - 1.43 的区间, 那么认为奥卡西平不显示出食物效应。

因此, 本发明提供了本发明的口服剂型的用途, 其中包括奥卡西平的所述口服剂型在单剂给药后具有 0.8 - 1.25 的  $AUC_{\text{进食/禁食}}$  比, 或在单剂给药后具有 0.7 - 1.43 的  $C_{max_{\text{进食/禁食}}}$  比。

通过应用本发明的教导, 获得了对接受奥卡西平疗法的个体患者以及个体之间实现吸收/生物利用度水平提供变化减小的口服剂型。

因此, 本发明在一个方面中提供了一种在口服奥卡西平治疗过程中减少用于患者的奥卡西平的生物利用度水平在受试者体内的可变性的方法, 所述的方法包括口服给予一种包括奥卡西平的口服剂型的步骤, 该口服剂型在进食或禁食状态下(例如在任意时间)不加区分地对患者给药时不会显示出食物效应。

可以方便地将"进食"的受试者看作是在接受标准 FDA 认可的高脂肪膳食前已经禁食至少 10 小时的受试者。然后可以在用餐完毕后不久、例如在用餐完毕后的 5 分钟内用水服用奥卡西平。应优选在接受奥卡西平后的一段时间期限(例如 4 小时)内不进食, 不过, 在接受奥卡西平后(例如接受奥卡西平后 2 小时)允许饮少量的水。

"禁食的"受试者可以在禁食至少 10 小时后方便地接受用水服用奥卡西平的方案。此后, 可以优选在例如 4 小时的时间期限内不进食, 不过, 在接受奥卡西平后(例如接受奥卡西平后 2 小时)可以饮少量的水。

上文称作的标准 FDA 高脂肪膳食可以包括预计因在 GI 道中存在食物而可产生最大程度的紊乱的任意膳食。所述的高脂肪膳食一般可以在脂肪中包括其 50% 的热量值。有代表性的实例可以是 2 个奶油煎蛋、2 条腌肉、2 片加黄油的烤面包、4 盎司油炸马铃薯和 8 盎司奶。

本发明的口服剂型在摄取时可快速崩解以便使奥卡西平快速溶解。此后奥卡西平在一段时间期限内溶解, 从而不会产生食物效应。就含有奥卡西平的口服剂型而言不存在食物效应的原因可能部分是药物物质本身的特性, 但也可能部分是制剂的情况所导致的, 例如药物物质的质

量、例如药物颗粒的大小、颗粒大小分布等和/或赋形剂的性质和质量  
和/或例如所述口服剂型的制备方法这样的加工因素。为了确保每批生  
产的本发明口服剂型在特性方面保持一致，需要拥有便于测定的参数。  
在这方面，申请人已经发现了就奥卡西平的口服剂型而言一定浓度 C  
体外/体内溶出率的相关性。因此，体外溶解数据可能是生产的口服剂  
型的质量的重要控制指标。

因此，正如通过下述溶解试验所测定的，本发明优选的口服剂型在  
30 分钟后在体外显示出溶解率不低于 70% 溶解，在 60 分钟后溶解率不  
低于 80% 溶解。

因此，本发明在另一个方面中提供了本发明口服剂型的用途，其中  
该口服剂型在 30 分钟后显示出奥卡西平体外溶解率不低于 70% 溶解。

奥卡西平一旦溶解后可被快速且几乎完全地吸收。此外，与奥卡西  
平的吸收和代谢相比，体内溶解较快。可以理解的是体外溶解数据不仅  
是确保质量的可靠措施，而且可以判断含有奥卡西平制剂的生物利用度  
特性，例如可以将具有一定体外溶解曲线分布的制剂看作不显示出食物  
效应。

本发明特别优选的制剂在 30 分钟后显示出体外溶解率至少为 90%  
溶解。

可以按照基于美国药典国家处方集 (The National Formulary) 18  
(1995) 的 1791-1792 页上所列的搅拌试验法的溶解试验方法测定体外溶  
解率，将其适当改变，使得溶解介质是十二烷基硫酸钠(SDS)的水溶液，  
优选其浓度为 0.3 - 1.0% 十二烷基硫酸钠的 900ml 水溶液。可以通过用  
于溶解试验的片剂大小来测定 SDS 的浓度，因此，就 150mg 片剂而言，  
可以使用 0.3% SDS；就 300mg 剂量而言，可以使用 0.6% SDS；而就  
600mg 剂量而言，可以使用 1.0% SDS。优选将搅拌速度设定在 60 rpm  
并将温度设定在 37°C。

本发明的口服剂型可利用其抗惊厥作用，可以用作控制、预防或治  
疗例如原发性全身强直-阵挛性癫痫发作和不完全癫痫发作这样的癫痫  
发作的单一疗法或附加疗法，其中所述的癫痫发作例如因癫痫发作、癫

痫状态、大脑 (cerbro) -血管病症、头损伤和戒酒而导致出现或不出现继发性全身化。

因此,本发明在另一个方面中提供了奥卡西平在制备用于对进食或禁食状态下的患者给药,以治疗带有或不带有继发性全身化的原发性全身强直-阵挛性癫痫发作和不完全癫痫发作的口服剂型的药剂中的用途。

本发明在另一个方面中提供了奥卡西平在制备用于对禁食状态下的患者给药,以治疗带有或不带有继发性全身化的原发性全身强直-阵挛性癫痫发作和不完全癫痫发作的口服剂型的药剂中的用途。

所给予的奥卡西平和特定制剂的确切剂量随许多因素而改变,例如所治疗的疾病、治疗所需的期限和奥卡西平的释放速率。例如,可以通过体外或体内技术测定所需的奥卡西平的用量及其释放速率,从而确定特定活性剂在血浆中的浓度能够在获得治疗作用的可接受的水平上保持多长时间。

本发明优选的方案就单一疗法而言包括 150 - 600 mg (例如 300 mg) 每天两次。1200 - 2400 mg/天的剂量是可接受的。用于附加疗法的优选方案包括 300mg/天的起始剂量。600 - 2400mg/天的剂量是可接受的。

因此,本发明在另一个方面中提供了本发明口服剂型的用途,其中所述的口服剂型包括 300 - 600mg 的奥卡西平。

而就本发明的口服剂型而言,它可以是固体口服剂型,例如胶囊剂、粉剂或混悬剂,如果口服剂型是片剂形式,那么它是优选的。

片剂通常可以包括混合了标准压片赋形剂并与它们一起压制的奥卡西平药芯。

奥卡西平及其制备方法在本领域中是众所周知的。其制备方法和治疗应用描述在 German Auslegeschrift 2 011 087 中,将该文献的内容引入本文作为参考。在商业上有利的制备奥卡西平的方法公开在欧洲专利申请号 EP 0 028 028 中,将该文献的内容引入本文作为参考。

优选使用精细研磨形式的且具有的平均颗粒大小约为 2 - 12 微



米、更优选 4-12 微米、更优选 4-10 微米且在 40 微米筛上具有的最高残余量达 5%、例如 2%的奥卡西平。

因此，本发明提供了本发明口服剂型的用途，其中该口服剂型包括精细研磨形式的且具有的平均颗粒大小约为 4 - 10 微米且在 40 微米筛上具有的最高残余量达 5%的奥卡西平；或其中该口服剂型是除了包括精细研磨形式的且具有的平均颗粒大小约为 4 - 10 微米且在 40 微米筛上具有的最高残余量达 5%的奥卡西平的口服剂型之外的口服剂型。

已知的颗粒大小分析方法适合于测定平均颗粒大小，例如使用光、例如光散射法或比浊法进行颗粒大小测定；沉降法，例如使用 Andreassen 吸量管进行的吸量管分析、分级沉降、光沉降仪或离心力场中的沉降法；脉冲法，例如使用 Coulter 计数器或通过重力或离心力。这些方法特别描述在上述引用的文献 Voigt, loc. cit. 的第 64-79 页上。

为了生产具有优选颗粒大小的奥卡西平，可以使用常用的粉碎和解聚集技术，例如用空气喷射研磨机或冲击研磨机、球磨机、振动磨、研钵或针状研磨机进行研磨。

本发明的口服剂型除含有奥卡西平外还可以含有常用的赋形剂，这取决于所述制剂的实际性质。合适类型的赋形剂包括粘合剂、调味剂、稀释剂、润滑剂、增稠剂和助流剂。

就本发明的片剂而言，可以在药芯中使用合适的赋形剂。合适的赋形剂包括具有调控流动特性的粉状填充剂：例如滑石、二氧化硅；例如 Syloid<sup>®</sup>类(Grace)的合成的无定形无水硅酸，例如 SYLOID 244 FP；微晶纤维素，例如 Avicel<sup>®</sup>类(FMC Corp.)，例如 AVICEL PH101、102、105、RC581 或 RC 591 类、Emcocel<sup>®</sup>类(Mendell Corp.)或 Elcema<sup>®</sup>类(Degussa)；碳水化合物，诸如糖类、糖醇类、淀粉类或淀粉衍生物，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘露糖醇、木糖醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、稻米淀粉、麦淀粉或支链淀粉、磷酸三钙、磷酸氢钙或三硅酸镁；粘合剂，诸如明胶、黄耆胶、琼脂、藻酸；纤维素醚类，例如甲基纤维素、羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素；聚乙二醇或环氧乙烷均聚物，尤其是具有约  $2.0 \times 10^3 - 1.0 \times 10^5$  聚合度和约  $1.0 \times 10^5 -$

$5.0 \times 10^6$  分子量的均聚物, 例如已知名称为 Polyox<sup>®</sup>(Union Carbide)、聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮的赋形剂, 尤其是具有约 1000 的平均分子量和约 500 - 2500 聚合度的赋形剂, 且还有琼脂或明胶; 表面活性物质, 例如烷基硫酸盐类阴离子型表面活性剂, 例如正十二烷基硫酸钠、正十二烷基硫酸钾或正十二烷基硫酸镁、正十四烷基硫酸钠、正十四烷基硫酸钾或正十四烷基硫酸镁、或正十六烷基硫酸钠、正十六烷基硫酸钾或正十六烷基硫酸镁; 烷基醚硫酸盐类阴离子型表面活性剂, 例如正十二烷基氧乙基硫酸钠、正十二烷基氧乙基硫酸钾或正十二烷基氧乙基硫酸镁、正十四烷基氧乙基硫酸钠、正十四烷基氧乙基硫酸钾或正十四烷基氧乙基硫酸镁、或正十六烷基氧乙基硫酸钠、正十六烷基氧乙基硫酸钾或正十六烷基氧乙基硫酸镁; 或链烷磺酸盐类阴离子型表面活性剂, 例如正十二烷磺酸钠、正十二烷磺酸钾或正十二烷磺酸镁、正十四烷磺酸钠、正十四烷磺酸钾或正十四烷磺酸镁、正十六烷磺酸钠、正十六烷磺酸钾或正十六烷磺酸镁或正十八烷磺酸钠、正十八烷磺酸钾或正十八烷磺酸镁; 脂肪酸多羟基醇酯类的非离子型表面活性剂, 诸如失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯或失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇三硬脂酸酯或失水山梨糖醇三油酸酯; 脂肪酸多羟基醇酯类的聚氧乙烯加合物, 诸如聚氧乙烯山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇三硬脂酸酯或聚氧乙烯山梨糖醇三油酸酯; 聚乙二醇脂肪酸酯类, 诸如聚硬脂酸氧乙酯、聚乙二醇 400 硬脂酸酯、聚乙二醇 2000 硬脂酸酯, 尤其是 Pluronic<sup>®</sup>(BWC) 或 Synperonic<sup>®</sup>(ICI) 类的环氧乙烷/氧化丙烯嵌段共聚物。

优选给片剂包衣。

因此, 本发明在一个方面中提供了本发明口服剂型的用途, 其中该口服剂型是包衣片。

奥卡西平在储藏和包衣时显示出脱色倾向, 例如单层包衣或双层包衣有益于掩蔽任何脱色情况。因此, 本发明在另一个方面中提供了如上

文所述的可使脱色保持稳定的固体口服剂型。优选使脱色保持稳定的口服剂型将这种稳定状态在 25℃ 的温度和 60% 相对湿度下至少保持 3 年的储藏期。

在掩蔽脱色中有利的是在本发明的口服剂型中使用例如色素这样的着色剂。就片剂而言，可以将着色剂与奥卡西平和压片赋形剂一起混入药芯内，或可以选择将它们单独置于包衣组成中，或既将它们混入药芯内又将它们混入包衣组成内。

然而，由于需要考虑与在药物制剂中使用某些高浓度的着色剂相关的调控性规范的需求，所以优选尽可能低的保持着色剂的浓度，且在任何情况下均将其浓度保持在调控性规范所允许的水平以下。例如，FDA 对可以由患者摄取的氧化铁(氧化铁或氧化亚铁) 的用量强制限定在 5 mg/天元素铁。

此外，脱色是一种浓缩现象，即脱色越明显，则奥卡西平在所述口服剂型中的浓度越高。可以理解的是掩蔽脱色所必需的色素的用量取决于活性物质在单位剂型中的浓度。当本发明的口服剂型可以含有相对高浓度的奥卡西平时，并不能始终通过单纯将色素加入到片剂药芯内来掩蔽脱色而同时仍然将指定的着色剂保持在调控界限内。

令人意外的是，本申请人目前已经发现在包裹片剂药芯的包衣层中使用相对小量的着色剂可以提供所需的掩蔽作用，同时可以使属于可接受界限内浓度的着色剂浓度降低。

就已知用于药物制剂的任意着色剂而言，例如参见《药物赋形剂手册》( Handbook of Pharmaceutical Excipients )第 2 版(1994)的 130-134 页，编辑：Wade 和 Weller。合适的着色剂包括二氧化钛、氧化铁(氧化铁或氧化亚铁)、优选可以是任选地水合形式的  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ 。

当使用着色剂时，它在包衣层中的使用量取决于特定剂型的大小和奥卡西平的浓度。所用的着色剂、例如氧化铁的用量优选每个单位剂型、例如片剂约为 0.1 - 1.6mg、更优选 0.3mg/单位剂型 - 0.9mg/单位剂型。当将这种着色剂单独用于包衣组合物中时，它具有特别良好的掩蔽作用。

合适的包衣材料包括那些通常用于包衣片、包衣颗粒等中的物质。优选的包衣材料是亲水的和可透过水和肠液的，和/或至少在水和肠液中具有一定程度的溶解性。任意的包衣材料、特别是描述在欧洲专利申请 PCT/EP 9800794 中的弹性包衣材料适合于本发明的目的，将该文献的内容引入本文作为参考。

可以将如上文所定义的包衣材料用于与其它通常在包衣制剂中使用的赋形剂混合，所述的其它赋形剂有：例如滑石、二氧化硅；例如 Syloid<sup>®</sup>类(Grace)的合成的无定形无水硅酸；例如 SYLOID 244 FP；或润湿剂，例如上述聚乙二醇类或山梨酸酯类。

所述的包衣材料可以包括其它赋形剂，例如增塑剂，例如柠檬酸三乙酯、例如 Citroflex<sup>®</sup>(Pfizer)、三醋精；各种邻苯二甲酸酯类，例如邻苯二甲酸二乙酯或邻苯二甲酸二丁酯；Myvacet<sup>®</sup>类(Eastman)的混合单-或二甘油酯类，例如 MYVACET 9-40；上文所述的聚乙二醇类，例如具有约 6000 - 8000 分子量的聚乙二醇以及 Pluronic<sup>®</sup>(BASF)或 Synperonic<sup>®</sup>(ICI)类的环氧乙烷/氧化丙烯嵌段共聚物；粉状下模剂，例如三硅酸镁、淀粉或 SYLOID 类的合成的无定形硅酸、例如 SYLOID 244 FP。

就指定的单位剂型而言，本发明包衣片形式的口服剂型含有高比例的奥卡西平。优选本发明的包衣片含有达 75% (重量) 的奥卡西平、更优选 65 - 75% (重量) 的奥卡西平、例如 65 - 73% (重量) 的奥卡西平。

奥卡西平的商购剂型含有达 75% (重量) 的奥卡西平。然而，这些剂型是非包衣片。此外，通过低剪切乙醇制粒工艺来获得奥卡西平在商购剂型中的高浓度。然而，对工业化加工处理而言有利的是不应使用有机溶剂。此外，由于假定本发明的片剂经历额外的一种包衣步骤，所以湿法制粒技术显然具有下列缺陷：在进行随后的包衣步骤前片芯必须干燥或基本上干燥，由此使得生产工艺相当缓慢。另一方面，如果在包衣前片芯不能得到充分干燥，那么对片芯的进一步干燥可能危害包衣的完整性。

令人遗憾的是，本申请人发现：就工业化目的而言，当不依赖于不切实际的高压缩力就不能够压制片剂物质团时，使用常规的干燥制粒和压缩技术制备高浓缩片可能存在巨大的实际困难（部分是由于奥卡西平、特别是研磨的物质的内在特性，而部分是由于制备较大剂型需要大量的赋形剂）。

在排空测试后，本申请人发现使用湿法制粒技术可以制成高浓缩（就奥卡西平而言）包衣片，所述的湿法制粒技术可以在生产目的所允许的短时间内制成片剂，同时保持了包衣的完整性。

因此，本发明提供了包衣片形式的奥卡西平口服剂型，这种包衣片可以通过形成本发明另一个方面且包括对奥卡西平和常用压片赋形剂进行高剪切水制粒步骤的方法来制成。

所谓“高剪切”水制粒指的是在有水存在和通常在任意目前可得到的高剪切制粒设备（例如下面的实施例1中所列的高剪切混合器）中产生的剪切力的条件下进行的任意制粒步骤。

按照本身公知的方式、例如使用已知用于生产“组合（build-up）”颗粒或“破碎（broken-down）”颗粒的水制粒法来生产颗粒。

用于形成组合颗粒的方法以连续方式进行且包括下列步骤：例如通过喷雾干燥或喷雾固化而同时用制粒溶液喷雾制粒团且干燥，例如在鼓式制粒机、锅式制粒机中、盘式制粒机上、流化床中进行上述步骤；或用于形成组合颗粒的方法例如在流化床、分批混合器或喷雾干燥鼓桶中以不连续的方式进行。

用于生产破碎颗粒的方法是优选的，这些方法可以以不连续的方式进行，且其中首先用制粒溶液使制粒团形成湿聚集物，然后将该聚集物粉碎或使用公知的制粒方法制成所需颗粒大小的颗粒，接着将该颗粒干燥。合适的制粒机例如包括实施例1中所列的Alexander制粒机。

制粒团由粉碎的、优选研磨的活性组分和上述赋形剂组成，所述的赋形剂例如有粉状填充剂，诸如AVICEL类的微晶纤维素。AVICEL PH 102是特别优选的。随所用方法的不同，制粒团可以是预混合物的形式或可以通过将活性组分混入一种或多种赋形剂或将赋形剂混入活性组

分来获得。优选例如按照所述方式通过喷雾干燥或在流化床中干燥湿颗粒。

可以在常用的压片机、例如在 EK-0 Korsch 偏心型压片机中进行压制成片芯的步骤。所述的片芯可以是各种形式，例如圆形、椭圆形、长椭圆形、圆柱形等；且所述的片芯可以是不同大小，这取决于所用活性组分的量。

具有的平均颗粒大小约为 4-12 $\mu$ m、例如 6-8 $\mu$ m、在 40 $\mu$ m 筛上具有的最高残余量为 2%的奥卡西平特别适合于上述方法。

可以对通过本发明方法制成的片芯进行包衣。

优选将包衣组合物以所需的用量比溶于或悬浮于水中。如果需要，可以加入诸如聚乙二醇这样的赋形剂。可以将该溶液或分散液与例如滑石或二氧化硅、例如 SYLOID 244 FP 这样的其它赋形剂一起喷在片芯上，该步骤使用诸如在流化床中喷雾包衣这样的已知方法、例如使用 Aeromatic、Glatt、Wurster 或 Hüttlin (球形包衣锅)系统来进行；或还可以按照公知称作 Accela Cota 或浸渍包衣的方法在包衣锅内进行。

优选使用常规的喷雾包衣技术将包括羟丙基甲基纤维素(HPMC 纤维素)和色素的含水分散液喷在片芯上。

下列实施例解释本发明。

## 实施例 1

### 制剂

片芯	[mg]	[mg]
特别精细的 TRILEPTAL AS	300.0	600.0
纤维素 HPM 603	8.4	16.8
微晶纤维素	65.6	131.2
胶体无定形二氧化硅	1.6	3.2
硬脂酸镁	4.4	8.8
交联聚维酮	20.0	40.0
芯重	400.0	800.0

包衣层		
纤维素 HPM 603	7.351	11.946
氧化铁 (II) (黄色) 17268	0.499	0.811
聚乙二醇 (PEG) 8000	1.331	2.162
滑石	5.323	8.649
二氧化钛	1.497	2.432
包衣层重	16.000	26.000

在一种混合器、优选在高速混合器、例如 DIOSNA、LOEDIGE、FIELDER 或 GLATT 中混合 TRILEPTAL、纤维素 HPM 603 (粘合剂) 和部分(约一半)微晶纤维素(粘合剂、填充剂、促进崩解的赋形剂)。向该混合物中加入水，并优选在高速混合器中捏合至获得足够的稠度为止。或者，可以预先将 HPM 603 溶于水。使用 ALEXANDER Reibschnitzler, QUADRO-COMILL 将湿颗粒进行制粒并在流化床(AEROMATIC, GLATT)中干燥。向该干颗粒中加入剩余的微晶纤维素、AEROSIL 200 (流动调控剂)和交联聚维酮(崩解剂)并在粉碎机(FREWITT, QUADRO-COMILL, FITZMILL)中混合。最后加入硬脂酸镁(润滑剂)并混合(STOECKLIN 容器混合器, VRIECO 混合器)。或者，可以将所述的润滑剂直接加入粉碎的物质中。将最终的混合物压制成为 TRILEPTAL 片剂(偏心型压片机, 旋转式压片机: KILIAN, KORSCH, FETTE, MANESTY)。

在旋转式包衣锅(ACCELA-COTA、GLATT、DRIACOATER、DUMOULIN)中用由纤维素 HPM 603 (成膜剂), 氧化铁黄 17268 (色素)、PEG 8000 (成膜剂用增塑剂)、滑石(防粘剂、遮盖剂)和二氧化钛(遮盖剂)组成的含水制备物给所述片剂包衣。另一方面, 例如, 能够使用用于包衣工艺的流化床或气悬设备(AEROMATIC、GLATT、FREUND、HUETTLIN)。

## 实施例 2: 食物效应

在两种情况中的每种情况下对 20 位健康的男性志愿者给予 1200 mg trileptal (2X 600 mg)。在第一种情况中, 在禁食 12 小时后对所述志愿者给药, 而在另一种情况中, 在食用高脂肪早餐后的 15 分钟内对所述志愿者给药, 所述的早餐由 2 小袋谷类食品(50 g)、150 g 半脱脂奶、200 mL 桔子汁、2 片全麦烤面包、10 g 低脂糖膏 (spread) 和 20 g 果酱组成。用 200 ml 水服用 trileptal 片。在给药前并在稳态下 1 小时的时间间隔和单一口服给药后的下列时间点时取血样: 给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、32、48、56、72 小时。使用 HPLC 测定法测定活性剂的血浆浓度。就每种给药条件下的每位志愿者而言, 测定药物血浆浓度与时间曲线下的面积(AUC)。

在单一给药后将 AUC(进食)/AUC (禁食)的平均比计算为 0.98、其下限和上限分别为 0.94 和 1.02、置信水平为 90%。在单一给药后将 AUC(进食)/AUC (禁食)的平均比计算为 0.99、其下限和上限分别为 0.96 和 1.03、置信水平为 90%。

这些结果证明食物对 trileptal 制剂的生物利用度没有影响。