



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102355892 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201080009681. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 01. 28

A61K 9/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4985(2006. 01)

61/148, 621 2009. 01. 30 US

审查员 于莉

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/022402 2010. 01. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/088385 EN 2010. 08. 05

(73) 专利权人 桑诺维恩药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·赫斯亚 T·米斯拉

K·萨兰蒂斯 P·博纳西亚

C·G·黄

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

代理人 王浩然 周建秋

权利要求书2页 说明书20页 附图3页

(54) 发明名称

6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪的包衣片剂及测量包衣有效性的方法

(57) 摘要

本发明提供了6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪的包衣片剂。该片剂将所述药物的感官苦味减少到了最低程度。还公开了一种分析亚微克数量的核芯物质的瞬时溶解的方法。

1. 一种药物组合物,该药物组合物以固体剂用于口服,并含有包有水溶性聚合物包衣的治疗有效量的6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐,所述聚合物包衣为所述组合物重量的4%到8%,其中,所述包衣含有羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素或它们的混合物中的至少一种,并且其中,所述包衣由选自自由

a. 口味遮蔽包衣类型的组合物,所述口味遮蔽包衣类型的组合物具有标准除尘量,含有所述药物组合物的4.5重量%的Opadrytm;

b. 包衣上面包衣类型的组合物,所述包衣上面包衣类型的组合物具有双重除尘量,含有所述药物组合物的7.5重量%的Opadry II;以及

c. 透明包衣包衣类型的组合物,所述透明包衣包衣类型的组合物具有双重除尘量,含有所述药物组合物的4.5重量%的Opadry II和1-2重量%的Opadry Clear;

所组成的组中的组合物制成。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中,所述包衣含有羟丙基甲基纤维素。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中,所述固体剂是片剂。

4. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中,该药物组合物能够将6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐的味道掩盖20秒钟。

5. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中,该药物组合物能够将6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐的味道掩盖30秒钟。

6. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中,该药物组合物能够将6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐的味道掩盖30秒钟。

7. 有效量的6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐在制备权利要求1-6中任意一项所述的药物组合物中的应用,所述药物组合物用于治疗、预防或减轻睡眠紊乱。

8. 一种药物组合物,该药物组合物以固体剂用于口服,并含有包有水溶性聚合物包衣的治疗有效量的6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐,所述聚合物包衣为所述组合物重量的4%到8%,其中,所述包衣含有羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素或它们的混合物中的至少一种,并且其中,所述包衣由口味改造剂和选自自由

a. 口味遮蔽包衣类型的组合物,所述口味遮蔽包衣类型的组合物具有标准除尘量,含有所述药物组合物的4.5重量%的Opadrytm;

b. 包衣上面衣类型的组合物,所述包衣上面衣类型的组合物具有双重除尘量,含有所述药物组合物的 7.5 重量 % 的 Opadry II ;以及

c. 透明包衣包衣类型的组合物,所述透明包衣包衣类型的组合物具有双重除尘量,含有所述药物组合物的 4.5 重量 % 的 Opadry II 和 1-2 重量 % 的 Opadry Clear ;

所组成的组中的组合物制成。

6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪的包衣片剂及测量包衣有效性的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请与美国专利申请 12/338,899, 12/338,903 和 12/338,908 相关,其全部于 2008 年 12 月 18 日提交,在此通过引用以其整体并入。本申请要求美国临时申请 61/148,621 的优先权,其于 2009 年 1 月 30 日提交,在此通过引用以其整体并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及包衣的口服固体剂型以及检测所述固体剂上的包衣的有效性的方法。

背景技术

[0004] 艾斯佐匹克隆 (eszopiclone), 也称为 (S)-佐匹克隆 ((S)-zopiclone) 或者 (S)-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪)((S)-(6-(5-chloro-2-pyridyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyloxy]-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazine)), 以游离碱的形式合成并作为鲁尼斯塔(LUNESTA®)进行销售。它被用来治疗不同类型的睡眠问题,诸如难以入睡,在夜间难以保持睡眠,以及早晨起床太早。大多数失眠的人有不止一种这样的问题。参见,例如 W0 93/10787 ;Brun, J. P., Pharm. Biochem. Behav. 29 :831-832(1988)。至少在以下美国专利中公开了化合物艾斯佐匹克隆以及不同的治疗方法:7,125,874 ;6,864,257 ;6,444,673 ;6,319,926 ;以及 5,786,357。

[0005] 外消旋的佐匹克隆, rac-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪), 同样是以游离碱的形式合成的,已经在欧洲销售了很多年用以治疗不同类型的睡眠问题。

[0006] 游离碱形式的活性成分艾斯佐匹克隆具有非常强烈的苦味。人类味觉的研究表明,即使是浓度非常低的溶液,例如,0.01mg/ml,人类的舌头也可以察觉到苦味。因此,当患者吞下LUNESTA®片与水时,由于极端的苦味,片剂表面上痕量的活性成分,或任何包衣缺陷导致活性成分直接暴露在片剂的表面,或者片剂在人口腔中瞬时溶解,都会被察觉到。

[0007] 已经提出了许多形式的分析方法和仪器来测量或鉴别片剂表面的活性成分。例如,拉曼成像光谱用于检测六种阿普唑仑(alprazolam)片剂的平表面上阿普唑仑的活性成分(Sasic, Slobodan. Analytical R&D, Pfizer Global Research and Development, Sandwich, UK. Pharmaceutical Research(2007), 24(1), 58-65)。此外,已经提出了许多分析方法来评价片剂的薄膜包衣性能。例如,结合光谱-图像数据集的主成分分析的新的X-射线光电子光谱(XPS)技术用来研究在包衣过程中,所用雾化空气的压力对薄膜-片剂界面厚度的影响(Barbash, Dmytro ;Fulghum, Julia E. ;Yang, Jing ;Felton, Linda. Physical Electronics USA, Inc., Chanhassen, MN, USA, Drug Development and Industrial Pharmacy(2009), 35(4), 480-486.)。但这些技术都不能在很短的时间范围内精确的检测极

少量的物质。

[0008] 人类味觉小组的研究,例如“舔和滚”的测试方法(一种涉及直接从服用了 LUNESTA®片剂的患者中收集人类唾液的方法)不仅费时,而且需要庞大而昂贵的临床研究。此外,传统的溶解法不能在溶解的初始阶段获取片剂的溶出曲线,这是因为采样需要五分钟或更长的时间间隔。另一方面,传统的如 UV 纤维光学和 / 或 LC-UV 方法,快速但灵敏性不足以在 ng/mL 水平上精确地定量痕量的活性药物成分。因此,亟需开发一种可以克服现有技术中已知方法或技术的弊端的新方法。

发明内容

[0009] 一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物以固体剂用于口服,并含有包有水溶性聚合物包衣的治疗有效量的 6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪或(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪,或它们的盐,所述聚合物包衣为所述组合物重量的约 2%到约 10%。

[0010] 另一方面,本发明提供了一种组合物,该组合物能够掩盖(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪)或(S)-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪),或它们的盐的味道。

[0011] 另一方面,本发明提供了一种制备药物组合物的方法,该方法包括:以片剂的形式提供 0.5 到 5mg 的(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪)或(S)-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪),或它们的盐;以及使用含有纤维素衍生物的水分散液对该片剂进行喷雾包衣,以提供为该组合物重量的约 2%到约 10%的包衣。

[0012] 另一方面,本发明提供了一种检测包衣的固体口服剂型中外露核芯物质的存在的方法,该剂型包括核芯以及包衣。该方法包括如下步骤:(a) 提供体外溶出介质;(b) 将该包衣的固体口服剂型与该溶出介质接触;以及(c) 使用液相色谱和串联质谱(LC-MS/MS),检测在将该包衣的固体口服剂型与该溶出介质接触 60 秒之内,溶解在该溶出介质中的该核芯物质的量。使用该方法可以用于检测在包衣的固体口服剂型表面的痕量的核芯物质,用以判断薄膜包衣的缺陷,或预测薄膜包衣片让人不悦的味道。

[0013] 本发明的目的还在于提供一种治疗、预防或改良患者的睡眠紊乱的方法,该方法包括将上文所述的组合物给予有需要的患者。本发明进一步包括一种治疗、预防或减轻患者的焦虑的方法,该方法包括将上文所述的组合物给予有需要的患者。

[0014] 另一方面,本发明提供了上文所述的组合物在制备治疗、预防或减轻睡眠紊乱的药物中的应用。

[0015] 另一方面,本发明提供了上文所述的组合物在制备治疗、预防或减轻焦虑的药物中的应用。

附图说明

[0016] 图 1 显示了在不同溶出介质中 3mg Lunesta® (艾斯佐匹克隆游离碱) 片剂的常规溶出曲线。

[0017] 图 2 显示了在不同溶出介质中 3mg 艾斯佐匹克隆马来酸盐片剂的常规溶出曲线。

[0018] 图 3 显示了 3mg 商购的具有标准包衣 (Opadry II, 增重~4.5%) 的 Lunesta® 片剂的瞬时溶解曲线。

[0019] 图 4 显示了 3mg 具有 Opadry™ 包衣 (增重~3.3%) 的艾斯佐匹克隆片剂的瞬时溶解曲线。

[0020] 图 5 显示了 3mg 具有 Opadry™ 包衣 (增重~8%) 的艾斯佐匹克隆片剂的瞬时溶解曲线。

[0021] 图 6 显示了 3mg 具有标准包衣 (Opadry II) 和 Opadry™ 包衣 (增重约 3.3%、6% 和 8%) 的艾斯佐匹克隆片剂的瞬时溶解曲线的平均结果, n 为 9-10 个片剂。

具体实施方式

[0022] 一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 该药物组合物以固体剂用于口服, 并含有包有水溶性聚合物包衣的治疗有效量的 (6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基) 羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并 [3,4-b] 吡嗪) 或 (S)-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基) 羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并 [3,4-b] 吡嗪), 或它们的盐, 所述聚合物包衣为组合物重量的约 2% 到约 10%。在一些实施方式中, 该包衣的含有量介于该组合物重量的约 3% 到约 8% 之间, 或者优选的, 含有量介于该组合物重量的约 4% 到约 7% 之间, 或者更加优选的, 含有量介于该组合物重量的约 4% 到约 6% 之间。

[0023] 在一些实施方式中, 本发明提供了上文所述的药物组合物, 其中, 该包衣含有至少一种纤维素衍生物。该纤维素衍生物可以选自纤维素醚和纤维素酯组成的组。在一些实施方式中, 该包衣含有羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素或它们的混合物中的至少一种。

[0024] 在本发明的一些实施方式中, 该包衣含有 Opadry® (Colorcon, West Point, Pa.)。在其它实施方式中, 本发明提供的是, 该包衣含有至少一种味道改造剂 (taste modifying agent)。其它的包衣实例包括 Opadry® II 与 Opadry® Clear (Colorcon, West Point, PA) 的联用。

[0025] 在一种优选的实施方式中, 所述固体剂是片剂。

[0026] 在一些实施方式中, 该组合物能够掩盖 (6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基) 羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并 [3,4-b] 吡嗪) 或 (S)-(6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基) 羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并 [3,4-b] 吡嗪), 或它们的盐的味道至少约 10 秒, 优选至少约 20 秒, 更加优选至少约 30 秒。在一些实施方式中, 本发明的组合物能够掩盖艾斯佐匹克隆的味道约 20 秒, 或约 30 秒或约 45 秒。

[0027] 在本发明的某些方面, 该包衣含有至少一种纤维素醚、乳化剂和增塑剂。增塑剂可添加到包衣配方中以调节物理性能。例如增塑剂可用于调节聚合物的玻璃化转变温度 (Tg) 使其更加便于使用。Tg 是指无定形聚合物 (或部分结晶聚合物的无定形区域) 从硬以及比较脆的状态向粘性或弹性状态转变的温度。增塑剂的功能是降低聚合物的 Tg, 使得在环境温度条件下的膜更加柔软, 更加可弯曲以及往往更强, 从而能够更好地抵抗机械应力。增

塑剂的非限定性实例包括：分子量为 200 至 8000 的聚乙二醇，甘油，丙二醇，三乙酸甘油酯，乙酰化单甘酯，柠檬酸三乙酯，柠檬酸三丁酯，乙酰柠檬酸三乙酯，乙酰柠檬酸三丁酯，邻苯二甲酸二乙酯以及矿物油。在包衣的制作中，乳化剂或乳化试剂可以用于促进实际的乳化，并且确保乳液在产品的保质期内的稳定性。例如，天然存在的物质及其半合成的衍生物，如多糖，以及甘油酯，纤维素醚，山梨醇酯和聚山梨酯，可用作乳化剂。可用于本发明的乳化剂的非限定性实例包括聚山梨酯，聚乙烯 (20) 山梨醇酐单油酸酯，吐温 80 以及十二烷基硫酸钠。包衣组合物中可以存在最多约 2% 重量的一种或多种乳化剂，优选的是占包衣组合物重量的约 0.1% 到约 0.5%。在包衣中，可以含有已有的用于生产用于包衣片剂的包衣分散液的任何色素。例如 FD&C 和 D&C lakes，钛白粉，碳酸镁，滑石粉，热解硅石 (pyrogenic silica)，氧化铁，槽法炭黑 (channel black) 和不溶性染料。还有如核黄素，胭脂红 40，姜黄素和胭脂树的天然色素。在一些实施方式中，本发明提供的是，该包衣含有分别为重量比重量的约 5-25% 的二氧化钛，约 25-70% 的羟基丙基甲基纤维素，约 0-10% 的聚乙二醇以及约 0-2% 的聚山梨酯。在其它实施方式中，本发明提供的是，该包衣含有分别为重量比重量的约 10-20% 的二氧化钛，约 50-70% 的羟基丙基甲基纤维素，约 0-5% 的聚乙二醇以及约 0-1% 的聚山梨酯。

[0028] 在一个优选的实施方式中，该包衣为即时释放包衣。在其它实施方式中，可以使用肠溶包衣以及改变释放速率的包衣。例如，这样的包衣包括羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，醋酸纤维素，邻苯二甲酸醋酸纤维素，乙基纤维素，明胶，制药釉，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，甲基丙烯酸共聚物，甲基纤维素，聚乙二醇，聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (polyvinyl acetate phthalate)，虫胶，蔗糖，二氧化钛，蜡，或玉米醇溶蛋白。该包衣材料可进一步包括抗粘合剂，例如滑石粉；增塑剂（取决于包衣材料的类型），例如聚乙二醇，蓖麻油，二乙酰单甘酯，癸二酸二丁酯，邻苯二甲酸二乙酯，甘油，丙二醇，三乙酸甘油酯，柠檬酸三乙酯；遮光剂，例如二氧化钛；和 / 或着色剂和 / 或色素。

[0029] 该包衣可以包括一种或多种适合调节释放或保护制剂的材料。在一种实施方式中，所提供的包衣，例如当暴露于肠胃液中时，释放可以是 pH- 依赖性或非依赖性的。在一些实施方式中，多种活性剂可以制成单一制剂形式。例如，pH- 依赖性的包衣使得在胃肠 (GI) 道（例如胃或小肠）的期望区域释放第一活性剂、第二活性剂或二者都释放，由此提供了能够为病人提供至少约十二个小时，优选是二十四小时的治疗效益的吸收曲线。当期望包衣为 pH- 非依赖性时，包衣旨在达到最优的释放，而无关环境液体，例如胃肠道的 pH 值变化。制剂组合物也有可能是在胃肠道的某一期望的区域，例如在胃中先释放部分剂量，然后在胃肠道的另外一个期望的区域，例如小肠中释放剩下的剂量。在某些实施方式中，第一治疗剂在胃肠道的某一区域释放，而第二治疗剂在胃肠道的另一区域释放。在某些实施例中，第一和第二治疗剂在胃肠道的相同位置以几乎相等的量释放。

[0030] 除了上述成分之外，包衣还可以含有适量的其它材料，例如制剂领域常用的稀释剂，润滑剂，粘合剂，造粒助剂，着色剂，味道改造剂和助流剂。

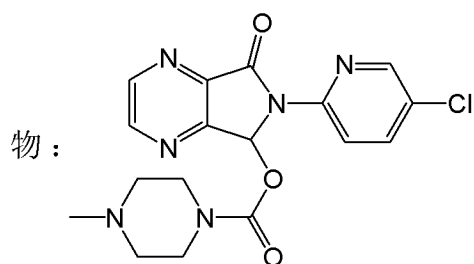
[0031] 在本发明的另一方面，包衣含有至少一种味道改造剂。此处所用的术语“味道改造剂”是指能够遮蔽和 / 或改变活性成分味道的试剂。例如，味道改造剂包括一种或多种甜味剂，调味剂和 / 或清凉剂。甜味剂可以是糖、糖的替代品或它们的混合物。有用的甜味剂包括但不限于，糖，如蔗糖，葡萄糖（玉米糖浆），葡萄糖，转化糖，果糖，以及它们的混合物；

糖精及其各种盐,例如钠盐或钙盐;环己基氨基磺酸(cyclamic acid)及其各种盐,例如钠盐;二肽甜味剂,例如阿斯巴甜,阿力甜,纽甜;三氯蔗糖,天然甜味剂,例如二氢查尔酮化合物;甘草甜素(glycyrrhizin);甜菊(甜菊糖);糖醇,例如山梨糖醇,山梨醇糖浆,甘露醇,木糖醇等等;合成甜味剂,例如安赛蜜-K及其钠盐和钙盐等等,氢化淀粉水解物(莱卡生(lycasin));基于蛋白质的甜味剂,例如塔林(*thaumaococcus danielli*)和/或任何其他本领域已知的药理学上可接受的甜味剂,以及它们的混合物。

[0032] 可以使用的调味剂包括本领域技术人员已知的,例如天然和人工调味剂。这些调味料可以选自合成的调味油和调味芳烃,和/或油,油性树脂和植物,树叶,花卉,水果等的提取物,以及它们的组合。代表性的调味油包括:留兰香油,肉桂油,薄荷油,冬青,桉树丁香油,月桂油,百里香油,雪松叶油,肉豆蔻油,鼠尾草油以及苦杏仁油。也可以用人造的,天然或合成的调味料,例如香草,巧克力,咖啡,可可和包括柠檬,橘子,葡萄,酸橙,葡萄柚的柑橘类植物油,和包括苹果,梨,桃,草莓,覆盆子,樱桃,李子,菠萝,杏等水果的香精,例如麝香草酚,桉油精,樟脑,水杨酸甲酯,甲醛,生姜之类的调味剂,例如柠檬酸,苹果酸之类的酸味剂。也可使用,例如醛和酯调味料,包括乙酸肉桂酯,肉桂醛,柠檬醛,二乙缩醛,乙酸二氢葛缕酯(dihydrocarvyl acetate),甲酸丁香酚酯,对甲基茴香醚等。也可以使用可以提供受热感觉的试剂。它包括但不限于甜椒(capsicum),辣椒素,胡椒碱,姜辣素,异硫氰酸酯,以及例如红辣椒(chili pepper),辣根,生姜,黑胡椒等等材料。通常,可以使用在 *Chemicals Used in Food Processing*, publication 1274 by the National Academy of Sciences, 第63-258页中所记载的任何调味料或食品添加剂。这些调味料可以单独也可混合使用。

[0033] 已知的清凉剂包括但不限于薄荷醇,取代的对-薄荷烷,例如,其羟甲基和羟乙基衍生物,琥珀酸薄荷酯(PHYSCOOL),乳酸薄荷酯(例如FRESCOLAT),N,N-二甲基薄荷基琥珀酰胺;取代的对-薄荷烷-3-氨基甲酰,例如N-乙基-对-薄荷烷-3-氨基甲酰(WS-3),N,2,3-三甲基-2-异丙基-丁唑酰胺(WS-23);无环氨基甲酰,取代的环己酰胺,取代的环己烷氨基甲酰,取代的脲和磺胺,取代薄荷烷醇(substituted menthanols);3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇(3-1-menthoxy propan-1,2-diol),薄荷氧基丙烷二醇(menthoxypropane diol),薄荷酮甘油缩酮(menthone glycerol ketals),对-薄荷烷-3,8-二醇(p-menthane-3,8-diols),2-巯基环癸酮,2-异丙基-5-甲基环己醇(ISOPREGOL);异蒲勒醇(isopulegol),萆澄茄醇(cubebol),英西林(incilin),木糖醇、已知的具有清凉效果的其他化合物,以及它们的混合物。

[0034] 此处所使用的术语佐匹克隆,6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪和[8-(5-氯吡啶-2-基)-7-氧代-2,5,8-三氮杂二环[4.3.0]壬基-1,3,5-三烯-9-基]4-甲基哌嗪基-1-羧酸酯([8-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-2,5,8-triazabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-9-yl]4-methyl piperazine-1-carboxylate)是指下面结构式所代表的化合



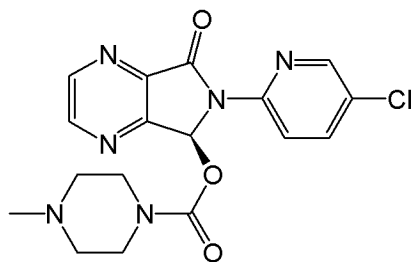
物：

此处所使用的术语艾斯佐匹克隆，

；

LUNESTA®，

(S)-6-(5-氯-2-吡啶基)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰氧基]-7-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪和[(9S)-[8-(5-氯吡啶-2-基)-7-氧代-2,5,8-三氮杂二环[4.3.0]壬基-1,3,5-三烯-9-基]4-甲基哌嗪基-1-羧酸酯是指下面结构式所代表的化合物：



。

[0035] 本发明的药物组合物既考虑外消旋混合物（也被称为佐匹克隆），并在某些实施方式中，又考虑单一对映体，例如，S-对映体（艾斯佐匹克隆）。术语“佐匹克隆”，在没有其它修饰或限制时既包括立体异构体的混合物，也包括基本不含其它立体异构体的单独立体异构体。例如，佐匹克隆可以含有同一化合物立体异构体的非消旋混合物（例如，约90,80,70或60重量%的一种对映体以及约10,20,30或40重量%的相反对映体）；以及不同外消旋或立体异构纯的化合物的混合物（例如，约90,80,70或60重量%的一种化合物以及约10,20,30或40重量%的另外一种化合物）。艾斯佐匹克隆是化合物佐匹克隆的S-(+)光学异构体，其记载在美国专利6,319,926、6,444,673、Goa和Heel (Drugs, 32:48-65 (1986))以及美国专利3,862,149和4,220,646中。接下来将使用USAN认证过的通用名称艾斯佐匹克隆表示这个异构体，其包括光学纯以及基本上光学纯（例如90%,95%或99%光学纯）的S-(+)-佐匹克隆异构体。

[0036] 本发明的组合物可以通过本领域已知的技术来制备。在这方面，读者可参考Remington's Pharmaceutical Sciences, 第19版, Mack Publishing, Easton Pa. (1995), 92和93章，其公开内容整体通过引用并入本发明。

[0037] 在合成本发明的化合物时，所用的起始物以及某些中间体可以商购或可以使用本领域已知的试剂和技术，包括本发明所描述的合成路线来合成。外消旋的佐匹克隆可商购且可使用例如美国专利3,862,149和4,220,646所公开的不同方法来制备。艾斯佐匹克隆可根据美国专利6,319,926公开的内容来制备。

[0038] 此处所记载的分析方法可以用来测定在包衣的固体口服剂型中外露核心材料的存在。这种制剂包括至少核芯和包衣，并可以包括其它成分。被检测的核芯材料可能是活性成分或者恰好是感兴趣的任何其它的核芯组分。通常最感兴趣的组分是活性成分，但该方法也可以用于其它组分，例如粘合剂，润滑剂，崩解剂等。在许多实施方式中，核芯是通过挤压获得的片芯。包衣通常是膜的形式，其可以通过本领域公知的方法来实现，例如通过喷雾包衣。这种技术记载于正规教科书中，例如Remington: The Science and Practice of

Pharmacy 第 19 版 . (1995) 第 II 卷, 第 1615-1659 页, 其通过引用并入本发明。基于包衣的功能和性质, 通常这种包衣的厚度从 20 微米到 200 微米, 并且重量为包衣剂型总重量的 1-10%。由于片剂 (特别是有浮雕图案的) 上的厚度是变化的, 包衣通常使用增加的重量而不是厚度来进行测量。无论是在薄膜包衣时 (例如通过粉尘沉积) 还是在包衣之后 (例如通过薄膜的缺陷), 核芯物质都可以到达包衣片剂的表面。当制剂给药时, 既可以是设计的原因也可以是成膜失效的原因, 薄膜会有缺口, 核芯物质同样会突破薄膜包衣。在任意的这种情况下, 都期望监控瞬间释放的微量 (例如, 小于 999nM 的或小于 99nM 的溶液) 核芯物质的存在。此处使用的“瞬时释放”是指包衣制剂暴露到溶出介质之后 60 秒内。

[0039] 在本发明的一个实施方式中, 该方法包括如下步骤: (a) 提供体外溶出介质; (b) 将该包衣的固体口服剂型与该溶出介质接触; 以及 (c) 检测在将该包衣的固体口服剂型与该溶出介质接触的 60 秒内, 溶解在该溶出介质中的该核芯物质的量。重复步骤 (a)-(c), 据此绘制浓度 / 时间图。可以重复这些步骤, 以便以 60 秒时间循环多次测量核芯物质的浓度。还可以重复这些步骤, 使得即使在 60 秒内一次或多次测定浓度, 浓度 / 时间图扩展到 60 秒时间循环之外。测定时间和核芯物质浓度之间的关系可以通过: (a) 在单一药水瓶中将一个包衣固体口服剂型与溶出介质以一定的时间间隔重复接触; (b) 在一系列药水瓶中将一个包衣固体口服剂型与溶出介质以一定的时间间隔重复接触; 或者 (c) 以一定的时间间隔将一系列包衣固体口服剂型在一系列药水瓶中与溶出介质接触。在接下来将会进一步详细描述这些过程。

[0040] 在一些实施方式中, 溶出介质是哺乳动物唾液或是化学上类似的含有淀粉酶的溶液。唾液可以是人类唾液。唾液的浓度可以介于 3% v/v 到 10% v/v 之间, 溶出介质的其它组分是水或水溶液。在某些实施方式中, 唾液或溶液的浓度在 5% 左右。

[0041] 在一些方面, 本发明提供了使用上述的组合物治疗、预防或减轻多种紊乱的方法。在一个实施方式中, 本发明提供了治疗和 / 或预防睡眠紊乱的方法。

[0042] 失眠以难以入睡或扰乱睡眠模式为特征。失眠可以是与身体或心理事件没有直接关系的原发状态, 或者继发于某些继发性疼痛 / 焦虑或压力。

[0043] 一方面, 本发明提供了治疗或预防患者的睡眠紊乱, 包括原发性失眠和睡眠清醒节律紊乱 (例如工作变动综合症, 时区综合症 (时差)) 的方法, 该方法包括将上述组合物给予有需要的患者, 以使该组合物的给予治疗睡眠紊乱。

[0044] 另一方面, 本发明提供了治疗或预防患者的焦虑的方法, 该方法包括将上述组合物给予有需要的患者, 以使该组合物的给予治疗焦虑。

[0045] 此处所用的术语“焦虑”是指焦虑症。通过在此公开的组合物和方法, 可治疗的焦虑症的实例包括但不限于: 惊恐发作 (panic attack), 广场恐怖症 (agoraphobia), 急性应激紊乱, 特定恐惧症, 恐慌症, 精神活性物质焦虑症 (psychoactive substance anxiety disorder), 器质性焦虑症, 强迫神经性焦虑症 (obsessive-compulsive anxiety disorder), 创伤后应激紊乱 (posttraumatic stress disorder) 和广泛性焦虑症 (generalized anxiety disorder)。本文提及的焦虑, 还包括情境焦虑 (situational anxiety) (例如, 演员在演出之前所经历的)。

[0046] 在一些方面, 外消旋的佐匹克隆可以在此像所述的 S 型异构体艾斯佐匹克隆一样以同样的方式使用。但是, 公认的是使用艾斯佐匹克隆比使用外消旋的佐匹克隆更有优势,

因而在随后的许多应用中优选使用艾斯佐匹克隆。

[0047] 术语“治疗”是指以治愈、愈合、缓和、缓解、改变、补救、减轻、提高或影响疾病、疾病的症状或患病的倾向为目的，将在此所述的化合物给予患者。

[0048] “治疗有效量”是指赋予所治疗患者治疗效果的化合物的用量。治疗效果可以是客观的（即通过一些测试或标记来衡量）或主观的（即由患者给出效果的暗示或感觉）。有效剂量也取决于不同的给药途径。

[0049] 除非特别说明，在此所使用的术语“预防”和“预防性”是指预防在此所述疾病的发病，复发或加剧。术语“预防”和“预防性”包括减轻和 / 或减少在此所述疾病症状的发生。在此所使用的术语“预防”是指事先施用药物以预防或延迟发作。医药领域普通的技术人员（本方法的要求所指向的）认识到术语“预防”并不是一个绝对化的术语。在医药领域，它被解释为是指预防性的给药以大幅减少发病的可能性或严重性，这也是申请人所要求的含义。读者应该注意到本领域的正规工具书 Physician's Desk Reference，其中术语“预防”出现了数百次。医药领域的技术人员没人以绝对的语言来解释该术语。

[0050] 在接下来的实施例中证明，上述包衣组合物相比于未包衣的化合物表现出改善口味的特性。

[0051] 在此所述的药学上的组合物或剂型含有一种或多种活性成分。典型的药物组合物和剂型还包括一种或多种药学上可接受的赋型剂或稀释剂。

[0052] 在此所使用的术语“药学上可接受的”是指在合理的医疗判断范围之内，组分适合用于与人或其它哺乳动物的组织接触，而没有不必要的毒性，刺激性，过敏性反应等，并且具有合理的收益 / 风险比。“药学上可接受的盐”是指任何可以通过本发明的化合物或其前药直接或间接提供的，对给药受试者无毒的盐。优选的药学上可接受的盐包括马来酸盐，苯磺酸，L- 苹果酸盐，甲磺酸盐，(R)- 扁桃酸盐 (mandelate)，琥珀酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，D- 苹果酸盐，D- 酒石酸盐，硫酸盐，L- 酒石酸盐和糖精的盐。

[0053] 本发明也涉及含有有效量的佐匹克隆、艾斯佐匹克隆或它们的盐以及可接受的载体的组合物。载体必须是“可接受的”，含义是指能够与制剂中的其它成分兼容，而在药学上可接受的载体的情况下，其药学上的常规用量对受试者是无害的。

[0054] 本发明的药物组合物可以使用的药学上可接受的载体、辅料以及介质包括但不限于离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，诸如人血白蛋白，缓冲物质，诸如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物油脂肪酸的偏甘油酯混合物，水，盐或电解质，诸如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素基物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸，蜡，聚乙烯 - 聚环氧丙烷嵌段聚合物，聚乙二醇和羊毛脂。

[0055] 制备方法包括将施用的组分与由一种或多种辅助组分组成的载体进行组合的步骤。通常，可通过将活性成分与液体载体、脂质体或极细的固体载体或其组合均匀和充分地混合，然后根据需要将产品成型来制备组合物。

[0056] 单一剂型适合口服给予患者。剂型的实例包括但不限于：片剂，囊片剂 (caplets)，胶囊剂，诸如弹性明胶软胶囊和扁囊剂。

[0057] 剂型的组成、形状和类型通常取决于其用途。本发明中一种特定剂型具有与其它剂型不同的途径，这对本领域的技术人员来说是显而易见的。参见，例如，Remington's

Pharmaceutical Sciences, op. cit.

[0058] 典型的药物组合物和制剂含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药剂学领域的技术人员所公知的,并且在此记载了合适的赋形剂的非限定性实例。特定赋形剂的适用性还取决于剂型中特定的活性成分。例如,一些辅料会加速一些活性成分的分解,例如乳糖,或者暴露于水中。本发明所包括的药物组合物和剂型,如果有的话,几乎不含有乳糖或其它单糖或双糖。本发明所使用的术语“不含乳糖”的含义是,如果有的话,乳糖存在的量不足以实质上加快活性成分的降解速度。

[0059] 不含乳糖的佐匹克隆组合物可以含有本领域公知的赋形剂。通常,不含乳糖的组合物包括活性成分,和药学上兼容的以及药学上可接受量的粘合剂/填料以及润滑剂。优选的不含乳糖的制剂包括活性成分,微晶纤维素,预胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0060] 由于水可以促进某些化合物的降解,本发明还包括含有活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,加水(如5%)来模拟长期储存以确定制剂的保质期或配方的长期稳定性等是一种在制药领域被广泛接受的方式。参见,例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed, Marcel Dekker, NY, N. Y., 1995, 第 379-380 页。水和加热具有加速某些化合物的降解的作用。由于在生产,搬运,包装,储存,装运和使用配方时通常会遇到的水分和/或湿度,因此,配方中水的作用具有十分重要的意义。

[0061] 无水的药物组合物和剂型可以使用无水或低水分的成分以及低水分或低湿度的条件来制备。如果预期在生产,包装和/或储存过程中会与水分和/或湿度有实质性接触,含有乳糖和至少一种含有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型优选是无水的。

[0062] 无水药物组合物在制备和储存时都必须保持其无水的特性。因此,无水组合物优选使用已知的能够防止与水接触的材料进行包装,例如,可以装入到合适的配方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于密封的箔,塑料,单位剂量容器(例如药水瓶),泡罩包装和带型包装。

[0063] 本发明进一步包括含有能够降低活性成分降解速率的一种或多种化合物的药物组合物和制剂。这类化合物,在此称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸,pH 缓冲液,或盐缓冲液。

[0064] 适合口服给药的药物组合物可以以分离的剂型呈现,例如,但不限于片剂(例如咀嚼片),囊片剂和胶囊剂。这些制剂包括预设量的活性成分,并通过本领域熟知的制药方法来制备。一般参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 19 版, Mack Publishing, Easton Pa. (1995)。

[0065] 口服制剂可以通过常规的药物配制技术将活性成分与至少一种辅料紧密的掺和在一起来制备。取决于给药所期望的制剂的剂型,辅料可以采取多种多样的类型。适用于固体口服剂型(例如粉剂,片剂,胶囊剂和囊片剂)的辅料的实例包括但不限于淀粉,糖,微结晶纤维素,稀释剂,造粒剂,润滑剂,粘合剂和崩解剂。

[0066] 例如,片剂可以通过压缩或注塑来制备。压缩片剂可以通过将自由流动(例如粉末或颗粒)形式的活性成分,任选与一种辅料混合,在合适的机器中挤压来制备。塑型片剂可通过将惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物在合适的机器中成型来制备。

[0067] 可以用于口服制剂的辅料的实例包括但不限于粘合剂,填充剂,崩解剂以及润滑剂。适用于药物组合物和制剂的粘合剂包括但不限于玉米淀粉,马铃薯淀粉或其它淀粉,明

胶,天然和合成的胶,诸如阿拉伯树胶(acacia),褐藻酸钠,褐藻酸,其它褐藻酸盐,粉状黄蓍胶,瓜尔豆胶,纤维素及其衍生物(如乙基纤维素,醋酸纤维素,羧甲基纤维素钙,羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预胶化淀粉,羟丙基甲基纤维素(例如2208号,2906号,2910号),微晶纤维素,以及它们的混合物。

[0068] 适用于药物组合物和制剂的填充剂包括但不限于滑石粉,碳酸钙(例如颗粒或粉末),微晶纤维素,粉状纤维素,葡萄糖结合剂(dextrates),高岭土,甘露醇,硅酸,山梨糖醇,淀粉,预胶化淀粉,以及它们的混合物。本发明药物组合物中粘合剂或填充剂的典型用量为药物组合物或制剂重量的约50%到约99%。

[0069] 崩解剂可用于使片剂与有水的环境接触时崩解。崩解剂太多会使片剂在储存时就崩解,而如果太少,则崩解的速率达不到期望值或者在期望的条件下不崩解。因此,本发明的固体口服制剂中应该有足够量的崩解剂,太多或太少都不利于活性成分的释放。崩解剂的用量取决于配方的类型,这对本领域的普通技术人员来说是可知的。典型的药物组合物含有约0.5到约15重量%的崩解剂,优选含有约1到5重量%的崩解剂。可以用于本发明的药物组合物和制剂的崩解剂包括但不限于琼脂,褐藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,波拉克林钾(polacrillin potassium),乙醇酸淀粉钠,马铃薯或木薯淀粉,其他淀粉,预糊化淀粉,其他淀粉,粘土,其它海藻酸,其他纤维素,树胶及其混合物。

[0070] 可用于本发明药物组合物和制剂的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻矿物油,甘油,山梨醇,甘露醇,聚乙二醇,其它二醇,硬脂酸,十二烷基硫酸钠,滑石粉,氢化植物油(例如花生油,棉籽油,葵花籽油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油),硬脂酸锌,油酸乙酯,乙基月桂酸,琼脂,以及它们的混合物。其它润滑剂包括,例如,消光硅胶(AEROSIL 200,由W. R. Grace Co. of Baltimore, Md. 生产),合成硅胶的凝聚型气溶胶(由Degussa Co. of Plano, Tex. 销售),CAB-O-SIL(由Cabot Co. of Boston, Mass 销售的焦化而成的二氧化硅产品),以及它们的混合物。如果使用,润滑剂的典型用量不超过所要加入的药物组合物或制剂的约1重量%。

[0071] 艾斯佐匹克隆,佐匹克隆,及其马来酸盐,苯磺酸盐, L- 苹果酸盐,甲磺酸盐, (R)-扁桃酸盐,琥珀酸盐,柠檬酸盐,富马酸盐, D- 苹果酸盐, D- 酒石酸盐,硫酸盐或 L- 酒石酸盐的给药剂量,例如介于约0.001到约0.2mg/kg 体重范围,或者剂量介于0.1mg到15mg/剂,或者依据特定治疗的需求而定。此处的方法包括给予有效量的化合物或化合物的组合物以实现所需的或所述的效果。典型的,本发明的药物组合物每天给药约1到约6次或者持续输药。这样的给药可以用于慢性或急性治疗。可与载体材料组合并以形成单一剂量形式的活性成分的量可根据待治疗的受体、特定的施用模式而变化。在一些实施方式中,这类制剂中含有约20%到约80%(w/w)的活性化合物。在一些实施方式中,这类制剂中含有约0.5%到约20%(w/w)的活性化合物。典型的制剂中含有约0.5%到约5%(w/w)的活性化合物。

[0072] 相比于上文提到的那些剂量,可以使用更低或更高的剂量。用于特殊患者的特定剂量和治疗方案取决于多种因素,包括所使用的特定化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,用药时间,排泄率,药物的组合,疾病的严重性和进程,条件或症状,患者疾病的处置,条件或症状,以及医师的判断。

[0073] 就像辅料的用量和类型一样,剂型中活性成分的用量和特定种类因多个因素而有

所不同,例如但不限于患者的给药途径。在治疗人时,剂量取决于所谋求的效果以及治疗的时长;成人通常每天口服 0.5 到 15mg。在很多应用中,合适的单位剂量含有 0.5mg,1mg,2mg 或 3mg 艾斯佐匹克隆或它们的盐。在一些实施方式中,可以调节艾斯佐匹克隆盐的单位剂量使其含有相当于 0.5mg,1mg,2mg 或 3mg 艾斯佐匹克隆游离碱的摩尔量。

[0074] 另一方面,本发明涉及新的瞬时溶解法,其在测定片剂表面的活性成分以及评价薄膜包衣效率上具有精确性、重复性和实用性。通过使用含有水性人唾液溶液的早期溶出溶液,这个方法允许快速和精确的测定痕量级存在的活性成分或者其它包衣口服剂型中核芯的其它组分的浓度。此外,通过瞬时溶解法所获得的结果与人类味觉小组的研究结果的相关性很好,从而有助于预测这类研究的结果。

[0075] 包衣片剂的瞬时溶解溶液的典型制备步骤如下:随机选择含有核芯和薄膜包衣的片剂(此处是艾斯佐匹克隆包衣片剂),然后使用长柄(由不锈钢管制成)将其放置到沉没筐(basket sinker)(例如,Hanson Research Part #ENMISC,BSK008-JP 8mesh,0.76" L x 0.41" W)中。随后沉没筐浸入到药水瓶 1 的溶出稀释液(例如,5%人类唾液溶液)中 2-5 秒,然后将相同的片剂转移到药水瓶 2 中浸渍 2-5 秒,依此类推。溶出稀释液(例如,5%人类唾液的水溶液)可以通过在合适的容器中将约 50mL 普通人类唾液与约 950mL 水直接混合来制备。将约 5mL 5%人类唾液溶液移液到几个闪烁瓶(scintillation vial)(体积为 20mL 左右)中。这个过程所用的包衣片剂含有约 2-4%重量的包衣。

[0076] 另外,上文所述的浸渍实验通过将筐中的片剂沉浸到药水瓶 1 的溶出稀释液(例如,约 5%人类唾液的水溶液)中进行,以每两秒浸泡一次的速度上下移动框约 2-5 秒钟;将筐移出稀释液;提取稀释液的样品;重新将片剂沉浸到相同的药水瓶中。继续实验,同样的收集样品,直到片剂崩解或者到预选的时间,以先到者为准。在一个实施方式中,每个药水瓶中使用新的片剂。使用另外 9 个或 10 个片剂(总共 10 个片剂)重复所述的实验。然后使用 LC/MS/MS(ESI 模式,正离子 MRM 扫描类型)来测定样品中活性成分,例如艾斯佐匹克隆的浓度。通过几秒钟内艾斯佐匹克隆的对数浓度随时间变化的点值来创建片剂的瞬时溶解曲线。

[0077] 包衣片剂的瞬时溶出溶液的另外一个典型制备步骤如下:将一定数量的含有核芯和薄膜包衣的片剂(此处是艾斯佐匹克隆包衣片剂)转移到沉没筐中,并放置到一系列的含有溶出稀释液的药水瓶中。随后将筐沉浸到溶出稀释液(例如,5%人类唾液水溶液)中,在药水瓶 1 中 5 秒,在药水瓶 2 中 10 秒,在药水瓶 3 中 15 秒,系列的片剂依此类推。溶出稀释液(例如,5%人类唾液的水溶液)可以通过在合适的容器中将 50mL 普通人类唾液与 950mL 水直接混合来制备。将约 5mL 5%人类唾液溶液移液到几个闪烁瓶(体积为 20mL 左右)中。这个过程所用的包衣片剂含有约 3-8%重量的包衣。

[0078] 在上述的每一个方案中,使用 LC/MS/MS(ESI 模式,正离子 MRM 扫描类型)来测定样品中活性成分,例如艾斯佐匹克隆的浓度。通过艾斯佐匹克隆的对数浓度随时间(以秒计)变化的点值来创建片剂的瞬时溶出曲线。

[0079] 合适的溶出稀释液包括水,水溶液,水和有机溶剂的共溶剂,人类的唾液溶液,模拟人类唾液的溶液(尤其是含有淀粉酶的生理盐水),缓冲溶液,0.01-0.1N 的 HCl 溶液,以及任何能够瞬时溶解活性成分和崩解片剂的其它溶液。

[0080] 在此所述的瞬时溶解方法包括使用 LC/MS/MS 技术检测瞬时溶解溶液中的活性成

分的浓度的步骤。特别的,LC/MS/MS的过程包括:在 6000xg 下离心上面的瞬时溶出溶液的样品 5 分钟(如果样品出现浑浊)以获得澄清溶液;取上清液或澄清溶液,并加入到 HPLC 的自动取样器中。如果活性成分的浓度超出了测定范围的上限(100ng/mL),样品溶液将会进一步稀释,例如,将 100 μ L 的离心样品溶液移液到 4.9mL 的样品稀释液中;如果稀释的样品仍然超出测定范围的上限,可以使用含有内标的稀释溶液进行一连串的稀释。最终的稀释样品的浓度应该落入测定范围之内。

[0081] 合适的 LC 技术包括 HPLC 和 UPLC。HPLC/MS/MS 包括两部分:一部分是 HPLC,其用于从样品基质中分离活性成分;第二部分是质谱(MS)或串联质谱(MS/MS),用于检测活性成分。典型的 HPLC 色谱条件如下:

[0082]

保护柱:	ACE guard column cartridge, 2.1 mm ID, C8 (ACE-122-0102GD)																		
分析柱:	ACE C8, 5 μ m, 5 cm x 2.1 mm (MAC-MOD ACE-122-0502)																		
流动相:	A: 水/0.05%甲酸; B: 乙腈																		
自动取样器温度:	5°C																		
柱温:	25°C																		
流速:	0.45 mL/min																		
进样量:	30 μ L																		
针洗(needle wash):	ACN: H ₂ O=50:50 (v/v)																		
最小运行时间:	6.5 min																		
梯度程序:	<table><thead><tr><th>时间(分钟)</th><th>% A</th><th>%B</th></tr></thead><tbody><tr><td>0.0</td><td>90</td><td>10</td></tr><tr><td>2.0</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>3.1</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>3.2</td><td>90</td><td>10</td></tr><tr><td>6.5</td><td>90</td><td>10</td></tr></tbody></table>	时间(分钟)	% A	%B	0.0	90	10	2.0	5	95	3.1	5	95	3.2	90	10	6.5	90	10
时间(分钟)	% A	%B																	
0.0	90	10																	
2.0	5	95																	
3.1	5	95																	
3.2	90	10																	
6.5	90	10																	
柱开关	抛弃在第一个 2.5 分钟内的 100%柱流																		
溶液组成:	ACN: H ₂ O=50:50 (v/v)																		
流入 MS 的组分	0.45 mL/min																		

[0083] 典型的质谱参数和条件如下:

[0084]

扫描类型:	正离子 MRM						
电离模式:	ESI						
气体 1:	8						
气体 2:	8						
帘气	10						
碰撞气	8 psi						
离子喷射电压	5500 伏特						
温度	450 °C						
化合物名称	Q1	Q3	驻留 时间	DP (v)	EP (v)	CE (v)	CXP (v)
艾斯佐匹克隆	389.1	245.1	200 ms	30	6	26	17
(RS)-佐匹克隆-d8	397.1	245.1	200 ms	30	6	26	17

[0085] HPLC 和 MS 的参数都可以通过调节来优化分离和灵敏度。

[0086] 典型的 HPLC-MS/MS 分析 : 在系统适应性进样完成之后, 每个样品溶液单独进样。记录活性成分, 例如艾斯佐匹克隆, 与内标 (例如 (RS)-佐匹克隆-d8) 的峰面积的比值。通过将样品 / 内标峰面积的比值 (y) 代入标准曲线, 然后使用 1.4.1 或更高版本的 Analyst 软件计算得到 x 轴上的浓度比值, 从而计算得出样品中活性成分, 例如艾斯佐匹克隆的浓度。分别计算并记录每一个时间点的浓度值和平均浓度值, 绘制单个片剂的浓度 (ng/mL) 与时间 (秒) 的函数, 如图 3、图 4 或图 5 所示。也可以绘制平均浓度 (ng/mL) 与时间 (秒) 的函数, 如图 6 所示。

[0087] HPLC-MS/MS 方法的验证结果汇总于下表中 :

[0088]

验证指标	验收标准	结果		
体系适用性	按照本方法的标准评估	满足方法标准		
选择性	在流动相 A, 流动相 B, 稀释溶液和标准稀释剂中没有干扰峰	建立了色谱的无干扰		
准确性和精度 (艾 斯 佐 匹 克 隆 ; 0.1ng/mL 至 100ng)	准确性: 70.0-130.0% 精度: %RSD 不大于 10.0	准确性: 98.2 % (93.7 至 103.2 %) 精度%RSD = 2.9		
二次回归	回归: 相关性系数是不小于 0.99	相关性系数为 1.00		
	溶解%结果的评估和报告	时间 秒	平均值	% RSD
		5	5.317	57.9
		10	6.875	7.1
		15	7.461	17.1
精度		20	14.144	46.2
重复性		25	12.222	38.3
		30	16.625	31.9
		35	22.404	45.5
		40	14.658	34.1
		45	14.989	17.3
		50	12.477	14.3
样品溶液稳定性 (短期内)	艾斯佐匹克隆和 (RS) 佐匹克隆-d8 起始点与随后时间点的峰面积的差异绝对值%都不大于 20.0% 艾斯佐匹克隆与 (RS) 佐匹克隆-d8 起始点与随后时间点的峰面积比的差异绝对值%都不大于 20.0%	在室温下样品可以稳定保存 8 小时		

[0089] 为了与本发明所公开的方法进行对比, 使用 Hanson Research SR8-Plus Dissolution Apparatus and C-Technologies Fiber Optic UV Probes 在 305nm (减去 410nm 处辅料的吸收) 处测定在生理温度 (37℃) 时在不同 pH 值的溶出介质中含有 3mg 艾斯佐匹克隆游离碱或 3mg 艾斯佐匹克隆马来酸盐的片剂的常规溶出。典型的溶出介质包括 0.1N 的盐酸, pH4.5 的醋酸缓冲液, pH5.5 的磷酸盐缓冲液和 pH6.8 的磷酸盐缓冲液。使用了标准的溶出方案。通过称取已知重量 (~ 20mg) 的艾斯佐匹克隆游离碱然后加入到 100mL 容量瓶中来制备标准的参比溶液 (0.006mg/mL 艾斯佐匹克隆游离碱)。在容量瓶中加入 10mL

乙腈并超声直到固体完全溶解。将溶液冷却到室温,使用溶出介质补充到 100mL 的标记处并充分混合。使用溶出介质将 3mL 这种原液稀释到 100mL。溶出设备的 6 个容器中每个都转入 500mL 体积的溶出介质并加热到 37℃。光纤探针浸没在每个溶出容器中,并为溶出介质中的所有探针的空白值进行读数。每个单独容器的读数作为基准记录下来。然后使用介质清洗探针并插回到各自的容器中。每个容器转入一个片剂。溶出程序立即开始,并记录 60 分钟内 305nm 处的读数 (20 分钟内每分钟记录一次,然后每 10 分钟记录一次)。艾斯佐匹克隆片剂游离碱和艾斯佐匹克隆马来酸盐片剂的常规曲线分别如图 1 和图 2 所示。

[0090] 图 1 和图 2 显示了常规的溶出方法有助于检测超过 45-60 分钟范围的片剂的溶出曲线并且其检测限为 $\mu\text{g/mL}$ 到 mg/mL 级。

[0091] 图 3-6 清楚的显示本发明所公开的瞬时溶出方法能够检测 2-30 秒、2-60 秒或 2-120 秒内包衣片剂的溶出曲线并且其检测限低于 999ng/mL。

[0092] 适用于通过上面所讨论的分析方法进行研究的活性成分包括任何可纳入到片剂中的药用化合物。实施例中所示的药用化合物具有难闻的味道。其包括艾斯佐匹克隆游离碱,艾斯佐匹克隆 L- 苹果酸盐,艾斯佐匹克隆马来酸盐或其它酸添加盐;在某些情况下,活性成分是艾斯佐匹克隆游离碱。

[0093] 在另一方面,本发明涉及瞬时溶出法在预测人类味觉临床研究的结果或人类味觉临床研究数据的相关性上的应用。人类味觉临床研究也指“舔和滚 (Lick and Roll)”测试。典型的“舔和滚”测试过程包括:将训练为感官小组成员的健康受试者中进行两部分研究。虽然研究是开放标记的,因此成员知道所有的片剂都是有活性的,但是片剂包衣的 6 个可选项是不告知的并经过检测的。味觉成员使用定性感官分析的味道图示法 (the Flavor Profile method of descriptive sensory analysis) (Keane, 1992) 的强度等级来衡量片剂苦味的不同。使用 7 个点表示 0 到 3 之间的类型量表,其中 0 表示无而 3 表示强烈。在第 1 部分,成员通过几何体的表面的固定顺序,侧边以及两个面,舔片剂表面 (“舔测试”) 来评估片剂,每个几何体重复评估六次。在每个评估中,成员记录达到中等强度 2 的苦味时舔的次数。在第 2 部分,成员通过在口腔中轻轻的滚动片剂来评估片剂 (“滚测试”),评估重复三次。在每次评估中,成员记录达到中等强度 2 的苦味时滚动的秒数。在实施例 5 中详细描述了该应用的结果。

[0094] 综上所述,通过经过味觉训练的成员的测定,不同包衣配方和包衣重量的片剂在苦味的突破性有显著性的差异。应用透明包衣或改变包衣配方,例如 Opadry™,通过增加包衣的重量可以延迟苦味的突破性。“舔和滚”方法的数据与瞬时溶出方法的数据具有很好的一致性。因此,瞬时溶出方法可以用于预测人类味觉临床研究的结果。

[0095] 包衣的一般步骤

[0096] 制备包衣悬浮液:纯水与水溶性聚合物包衣在室温 (20℃ -25℃) 下搅拌混合。包衣悬浮液中固体与水的比值 (即固体含量) 为约 2% 到约 20% (wt/wt),优选为约 3% 到约 15% (wt/wt),以及更加优选为约 7% 到约 13% (wt/wt)。混合时的搅拌速度为 500 到 1000rpm,时长在 20 到 60 分钟之间。分离包衣悬浮液的样品并测量其粘度。随后混合物低速搅拌混合至少 60 分钟进行脱气。

[0097] 包衣步骤:将固体制剂核芯 (例如片剂) 加入到适当的包衣设备中。基于所选择的包衣装置,合适的包衣条件的范围会有差异;这些差异可能是所制备的包衣悬浮液中固

体与水的比值,目标入口温度,喷液速度,喷嘴压力,盘速度 (pan speed) 和空气的流动,等等。在本发明中不同条件的设置范围取决于批次和设备的大小。

[0098] 接下来说明本发明的非限定性实施例。

[0099] 实施例 1——3mg 艾斯佐匹克隆的包衣片剂 (Opadry® tm 包衣)

[0100] 使用 Opadry 包衣悬浮液对 18 千克艾斯佐匹克隆核芯 (每片 3.0mg) 进行包衣。在 24°C 下,使用 14.58kg 纯水与 1.62kg Opadry tm(07F99077,Blue) 搅拌 (750rpm) 混合 45 分钟来制备本实施例中的 Opadry 悬浮液,固体含量为 10%。分离 100g 包衣悬浮液,其粘度为 336.5cP (25°C)。随后混合物低速搅拌混合一小时进行脱气。

[0101] 将 18kg 核芯包衣 (艾斯佐匹克隆 3.0mg,除尘的单个核芯) 加入到含有 4 个混合挡板的 24 英寸的 O'Hara Labcoat Model IIX 盘中,使用蠕动泵、96440-25 Masterflex 管,2 个系统喷射枪 (SUV113A),VF-3578-SS 或 VF-3578-316SS 喷嘴以及 VA113293-60-316SS 或 CO-VF-3578-SS 气帽进行包衣。两个喷射枪设定为 35g/min (总喷射速度为 70g/min)。100 分钟后,实现了所期望的 4.5% 重量的包衣。喷射条件如下:

[0102]

片剂加载量 (kg)	18
流体速度 (g/min)	70
雾化空气 (psi)	44
空气温度 (°C)	
注入	68
排放	41
空气体积 (cfm)	300
盘速度 (rpm)	14
包衣时间 (min)	100
% 重量增加	4.5

[0103] 最终的包衣片剂通过记录 100 片片剂样品的重量来评估,在研钵中研磨这 100 片片剂,研碎并使用 Mettler 水分平衡来测定干燥样品的失重 (5g 样品大小,105°C,50 秒内 5mg 自由关机模式)。使用激光诱导分解光谱仪来评价包衣片剂中包衣的均匀性。

[0104] 实施例 2——在 1kg 规模上研究固体含量的范围。7% 和 10% 固体含量的样品具有类似的外表,而 13% 固体含量的表面比较粗糙。下表显示了粘度结果和实现 4% 包衣重量增加所需要的运行时间

[0105]

固体含量 (%)	粘度 (cP)	获得 4%重量增加的运行时间 (min)
7	116	63
10	436	44
13	1180	32

[0106] 实施例 3- 味道评估

[0107] 用开放标记的多剂量的艾斯佐匹克隆片剂的味道分析研究进行味道评估。为了测试上述组合物,味道图示小组成员包括 4 个具有普通嗅觉和味觉的人,并在基本的感官规则以及味道图示技术的所有方面进行了培训,是经验相当丰富的小组成员。用于分析的样品是均匀的并且具有代表性。对样品的制备和展示进行了规范和控制。

[0108] 味道图示是公知用于测定产品和辅料的类型和强度的定性感官分析方法。[参见 Keane, P. The Flavor Profile Method. C. Hootman (Ed.), Manual on Descriptive Analysis Testing for Sensory Evaluation ASTM Manual Series :MNL13. Baltimore, MD. (1992).]。基于这样的概念,味道包括可识别的口感,气味 (香味), 和化学药品的感觉属性,再加上底层无法单独区分的复杂属性。该方法包括描述和评估可重复生产的产品的味道的正式程序。

[0109] 片剂包衣的每个表面,包括每个片剂的侧边和面,被每个感官成员测试六次。在每次舔之后,成员等待几秒以感知可能的苦味。使用味道图示强度等级 (如下所示) 来获得苦味强度的结果,并记录达到中等 (2) 苦味时舔的次数。

[0110]

口味评测强度等级
0 = 无
1 = 轻微
2 = 中等
3 = 强

[0111] 测试六个不同类型的艾斯佐匹克隆片剂,其不同在于包衣类型,厚度以及除尘的量:

[0112]

组 ID	包衣	包衣重量	除尘
DD (双重除尘)	Opadry® II	4.5%	双重
TM (口味遮蔽)	Opadry® tm	4.5%	标准
UC (包衣下面)	Opadry® II	2.5%	标准
OC (包衣上面)	Opadry® II	7.5%	双重
CC (透明包衣)	Opadry® II Opadry® Clear	4.5% 1-2%	双重
ND (不除尘)	Opadry® II	4.5%	无

[0113] 采用重复测量方差分析 (ANOVA) 来分析数据, 并且侧边和面上的数据分别分析。用 Bonferroni 两两对比检验来确定样品类型之间的显著性差异。面和侧边的数据是高度相关的 ($r = 0.94$, 数据未显示), 并且苦味突破片剂的面比侧边需要更长的时间。

[0114] 对于平均舔到苦味穿透的次数, 发现包衣的类型具有显著性的差异, 如图 1 所示。在该图中, 共用同一垂直线的包衣样品没有统计上的差异。

[0115] 包衣类型分为三个不同的组:

[0116] 组 III: 相比于其它组, Opadry tm (4.5% 包衣, TM), Opadry II (7.5% 包衣, OC) 以及 Opadry II 加 Opadry Clear (4.5% 和 1-2% 单独包衣; CC) 需要更多次的舔才能使得苦味穿透。

[0117] 组 II: 双重除尘的 Opadry II (4.5% 包衣, DD) 和未除尘的 Opadry II (4.5% 包衣, ND)。除尘对降低苦味的穿透没有效果。

[0118] 组 I: Opadry II (2.5% 包衣, UC) 产生最快速的苦味穿透。

[0119] 可以通过改变活性成分与药学上可接受载体的比例、挤压重量或者使用不同的冲压机来制备其它强度的片剂。

[0120] 实施例 4——商购的 3mg Lunesta 片剂的常规溶出

[0121] 使用 Hanson Research SR8-Plus Dissolution Apparatus and C-Technologies Fiber Optic UV Probes 在 305nm (减去 410nm 处辅料的吸收) 处测定在生理温度 (37°C) 时在不同 pH 值的溶出介质中含有 3mg 艾斯佐匹克隆游离碱片剂的常规溶出。所使用的溶出介质为 (a) 通过混合 50mL 浓 HCl 与 6L 水来制备 pH 值为 1 的 0.1N HCl 溶液; (b) 通过在 6L 水中溶解 5.88g 三水合醋酸钠, 并使用醋酸调节 pH 值到 4.5 来制备 pH 值为 4.5 的醋酸缓冲溶液 (20mM); (c) 通过在 6L 水中溶解 16.3g 磷酸二氢钾, 并使用 NaOH 调节 pH 值到 5.5 来制备 pH 值为 5.5 的磷酸缓冲溶液 (20mM); (d) 通过在 6L 水中溶解 16.3g 磷酸二氢钾, 并使用 NaOH 调节 pH 值到 6.8 来制备 pH 值为 6.8 的磷酸缓冲溶液 (20mM)。使用标准的溶出方案。通过称取已知重量 (~20mg) 的游离艾斯佐匹克隆然后加入到 100mL 容量瓶中来制备标准溶液 (0.006mg/mL 艾斯佐匹克隆游离碱)。在容量瓶中加入 10mL 乙腈并超声直到固体完全溶解。将溶液冷却到室温, 使用介质补充到 100mL 体积的标记处并充分混合。使用

介质将 3mL 这种原液稀释到 100mL。溶出设备的 6 个容器中每个都转入 500mL 体积的溶出介质并加热到 37℃。光纤探针浸没在每个溶出容器中,并为溶出介质中的所有探针的空白值进行读数。每个单独容器的读数作为基准记录下来。然后使用介质清洗探针并插回到各自的容器中。片剂转移到单个容器中。溶出程序立即开始,并记录 60 分钟内 305nm 处的读数(20 分钟内每分钟记录一次,然后每 10 分钟记录一次)。商购的 3mg Lunesta 片剂在不同介质中的溶出曲线如图 1 所示。

[0122] 实施例 5——商购的 3mg 艾斯佐匹克隆甲酸盐片剂的常规溶出

[0123] 使用 Hanson Research SR8-Plus Dissolution Apparatus and C-Technologies Fiber Optic UV Probes 在 305nm(减去 410nm 处辅料的吸收)处测定在生理温度(37℃)时在不同 pH 值的溶出介质中含有 3mg 艾斯佐匹克隆甲酸盐片剂随时间的溶出。所使用的溶出介质为(a)通过混合 50mL 浓 HCl 与 6L 水来制备 pH 值为 1 的 0.1N HCl 溶液;(b)通过在 6L 水中溶解 5.88g 三水合醋酸钠,并使用醋酸调节 pH 值到 4.5 来制备 pH 值为 4.5 的醋酸缓冲溶液(20mM);(c)通过在 6L 水中溶解 16.3g 磷酸二氢钾,并使用 NaOH 调节 pH 值到 5.5 来制备 pH 值为 5.5 的磷酸缓冲溶液(20mM);(d)通过在 6L 水中溶解 16.3g 磷酸二氢钾,并使用 NaOH 调节 pH 值到 6.8 来制备 pH 值为 6.8 的磷酸缓冲溶液(20mM)。使用标准的溶出方案。通过称取已知重量(~20mg)的游离艾斯佐匹克隆然后加入到 100mL 容量瓶中来制备标准溶液(0.006mg/mL 游离的艾斯佐匹克隆)。在容量瓶中加入约 10mL 乙腈并超声直到固体完全溶解。将溶液冷却到室温,使用介质补充到 100mL 的标记处并充分混合。使用介质将 3mL 这种原液稀释到 100mL。溶出设备的 6 个容器中每个都转入 500mL 体积的溶出介质并加热到 37℃。光纤探针浸没在每个溶出容器中,并为溶出介质中的所有探针的空白值进行读数。每个单独容器的读数作为基准记录下来。然后使用介质清洗探针并插回到各自的容器中。片剂转移到单个容器中。溶出程序立即开始,并记录 60 分钟内 305nm 处的读数(20 分钟内每分钟记录一次,然后每 10 分钟记录一次)。3mg 艾斯佐匹克隆甲酸盐的片剂的溶出曲线如图 2 所示。

[0124] 实施例 6——标准包衣(2-4.5%重量增加)的 3mg 艾斯佐匹克隆片剂的瞬时溶出

[0125] 这个过程适用于制备艾斯佐匹克隆片剂或任何重量增加较少(2-4.5%标准包衣重量增加)的包衣片剂的瞬时溶出溶液。使用 HPLC/MS/MS 方法来获得艾斯佐匹克隆片剂在 5%人类唾液水溶液中的瞬时溶出曲线。通过 50mL 普通人类唾液(收集的,特别是 Biochemed 提供的)和 950mL 水(Milli-Q)在合适的容器中直接混合来制备 5%人类唾液水溶液。在制备瞬时溶出样品溶液时,5mL(使用 5mL Eppendorf 移液管)5%人类唾液水溶液被移液到多个闪烁瓶(体积为 20mL 左右)中。使用长柄(由不锈钢管制成)将 Lunesta®片剂放置到沉没筐(例如, Hanson Research Part # ENMISC, BSK008-JP 8mesh, 0.76" L x 0.41" W)中。随后将筐浸没到药水瓶 1 中 2 秒,然后移到药水瓶 2 中浸渍 2 秒,依此类推。当片剂开始崩解时实验停止。使用另外 9 个或 10 个片剂(总共 10 个片剂)重复所述的实验。使用 LC/MS/MS(ESI 模式,正离子 MRM 扫描类型)来测定样品中艾斯佐匹克隆的浓度。通过几秒钟内艾斯佐匹克隆的对数浓度随时间变化的点值来创建 Lunesta®片剂的瞬时溶解曲线,如图 3 和图 4 所示。

[0126] 实施例 7——TM 包衣(3-8%增重)的 3mg 艾斯佐匹克隆片剂的瞬时溶出

[0127] 这个过程适用于制备 Lunesta 片剂或任何重量增加较多(3-8% TM 包衣增重)的

包衣片剂的瞬时溶出溶液。使用 HPLC/MS/MS 方法来获得 Lunesta® (艾斯佐匹克隆) 片剂在 5% 人类唾液水溶液中的瞬时溶出曲线。通过 50mL 普通人类唾液 (收集的, 特别是 Biochemed 提供的) 和 950mL 水 (Milli-Q) 在合适的容器中直接混合来制备 5% 人类唾液水溶液。在制备瞬时溶出样品溶液时, 5mL (使用 5mL Eppendorf 移液管) 5% 人类唾液水溶液被移液到多个闪烁瓶 (体积为 20mL 左右) 中。使用长柄 (由不锈钢管制成) 将 Lunesta® 片剂放置到沉没筐 (例如, Hanson Research Part # ENMISC, BSK008-JP 8mesh, 0.76L x 0.41W) 中。片剂一直保持在液面以下, 并且筐以每 2 秒钟浸泡 1 次左右的速度上下移动 10 秒。使用单独的片剂和药水瓶重复这个过程 5-10 次。闪烁瓶进行相应的标记 (例如 10-1, 10-2 等等直到 10-6)。这个实验在新的分别含有溶出稀释液 (例如, 5% 人类唾液溶液) 的药水瓶中类似的进行, 直到片剂崩解, 或者直到片剂崩解, 以先到者为准。然后使用 LC/MS/MS (ESI 模式, 正离子 MRM 扫描类型) 来测定样品中活性成分, 例如艾斯佐匹克隆的浓度通过几秒钟内艾斯佐匹克隆的对数浓度随时间变化的点值来获得 Lunesta® 片剂的瞬时溶解曲线, 如图 5 或图 6 所示。

[0128] 虽然上面的瞬时曲线的实施例涉及检测活性成分的存在, 这个方法同样能够用于检测其它核心物质的浓度, 这对技术人员来说是显而易见的。例如, 如果片剂核心包括其它具有刺激性气味的活性成分, 也可以使用相同的方法来检测该成分的穿透性。

[0129] 实施例 8——TM 包衣的艾斯佐匹克隆片剂的人类味觉临床“舔和滚”研究

[0130] 方法: 在训练为感官小组成员的健康受试者中进行两部分研究。尽管研究是开放标记的, 因此成员知道所有的片剂都是有活性的, 但是片剂包衣的 6 个可选项是不告知的并经过检测的。味觉成员使用定性感官分析的味道图示法 (Keane, 1992) 的强度等级来衡量片剂苦味的不同。使用 7 个点表示 0 到 3 之间的类型量表, 其中 0 表示无而 3 表示强烈。在第 1 部分, 成员通过几何体的表面的固定顺序、侧边以及两个面, 舔片剂的表面 (“舔测试”) 来评估片剂, 每个几何体重复评估六次。在每个评估中, 成员记录达到中等强度 2 的苦味时舔的次数。在第 2 部分, 成员通过在口腔中轻轻的滚动片剂来评估片剂 (“滚测试”), 评估重复三次。在每次评估中, 成员记录达到中等强度 2 的苦味时滚动的秒数。

[0131] 结果与讨论: 片剂上侧边的平均舔的次数在 2.92 次 (UC 配方) 到 8.38 次 (OC 配方), 95% 的置信区间为 1.63 次。面上舔的次数的平均值与 TM 配方需要舔最多次以达到苦味突破侧边的结果是相似的, 其 95% 的置信区间小于 0.56 次。滚的平均值在 12.4 到 23.3 秒之间, 其中 UC 配方需要的时间最少而 OC 配方的片剂需要的最多。滚测试的数据与舔测试的数据高度相关。

[0132] 本领域的技术人员将认识到, 或者仅通过使用常规实验能够确定, 本发明描述的特定的实施方式有许多等同替换。这些等同替换包括在附属的权利要求中。

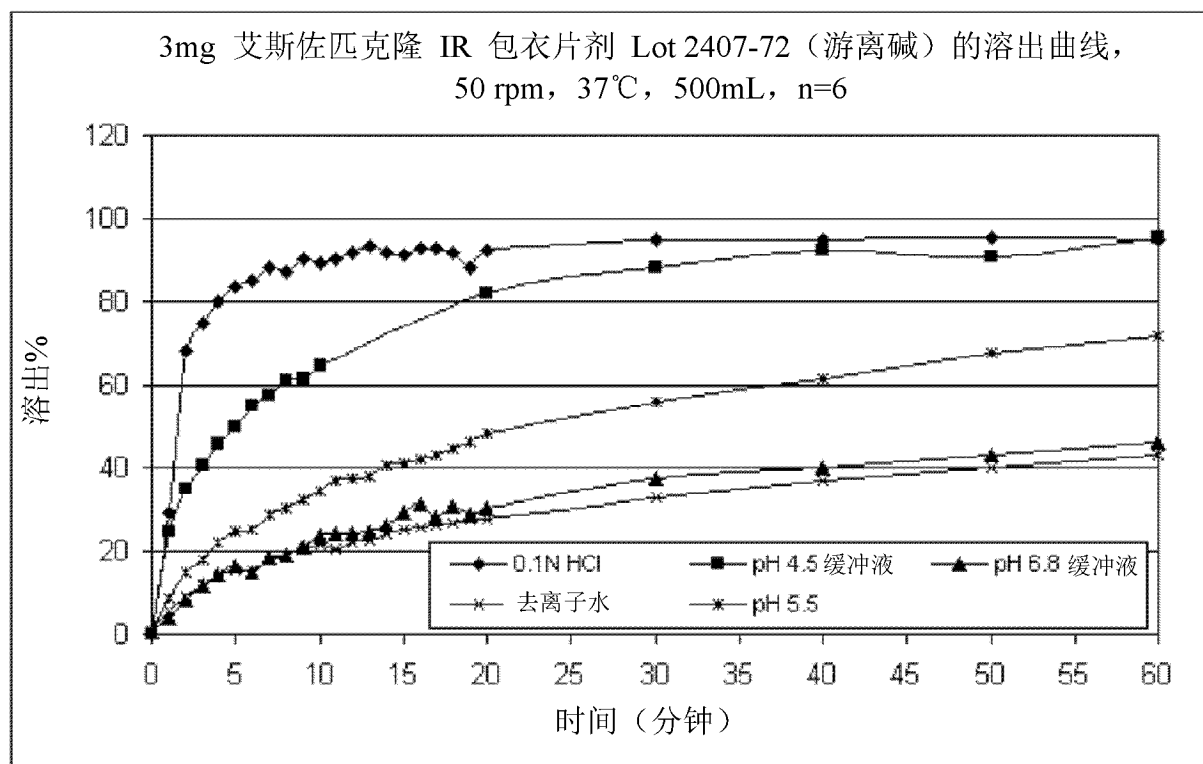


图 1

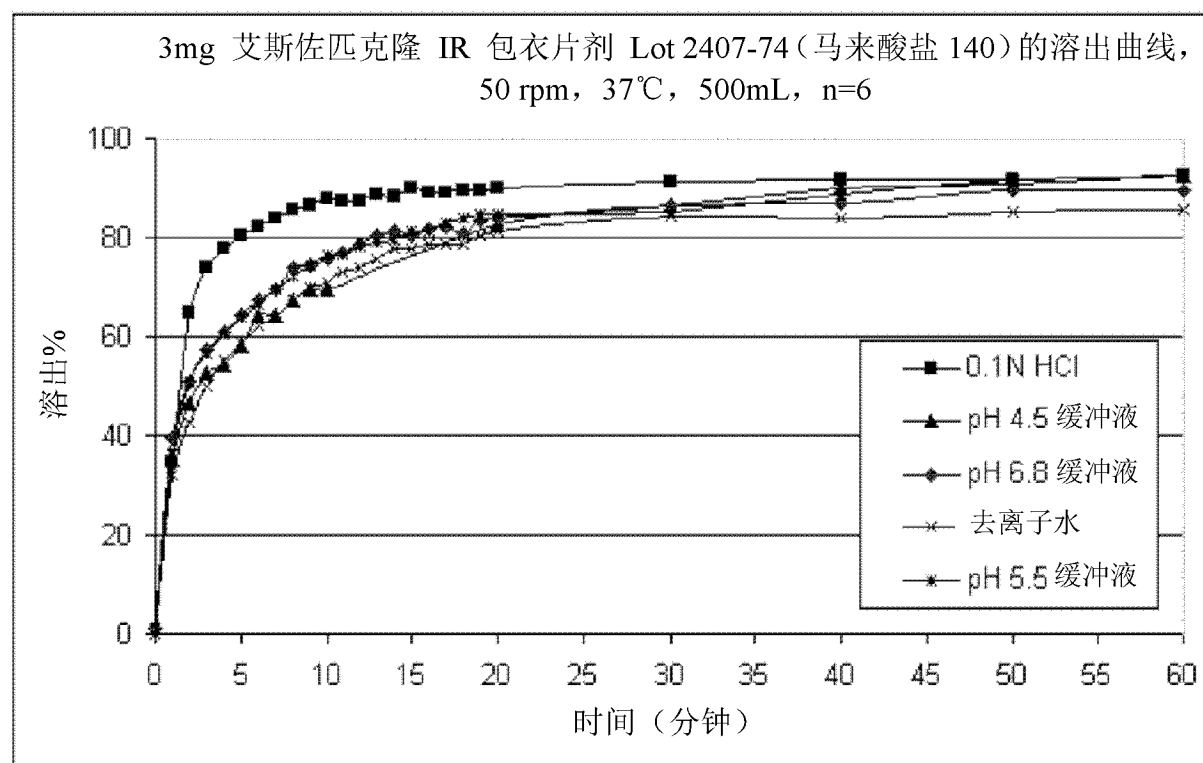


图 2

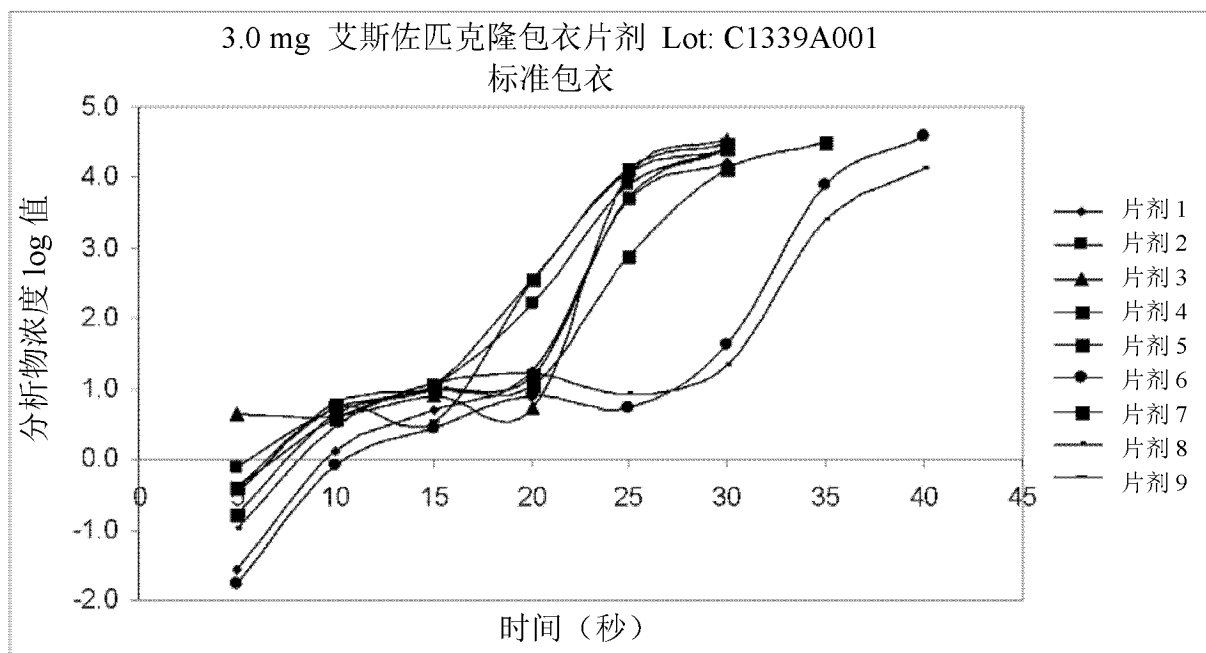


图 3

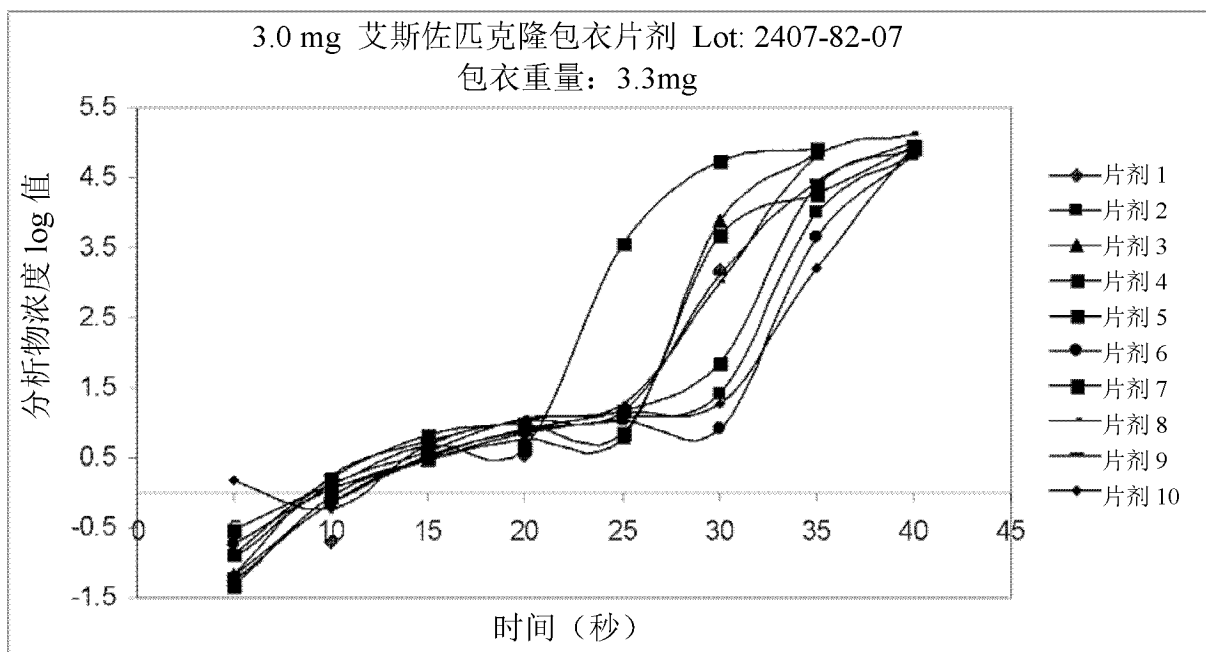


图 4

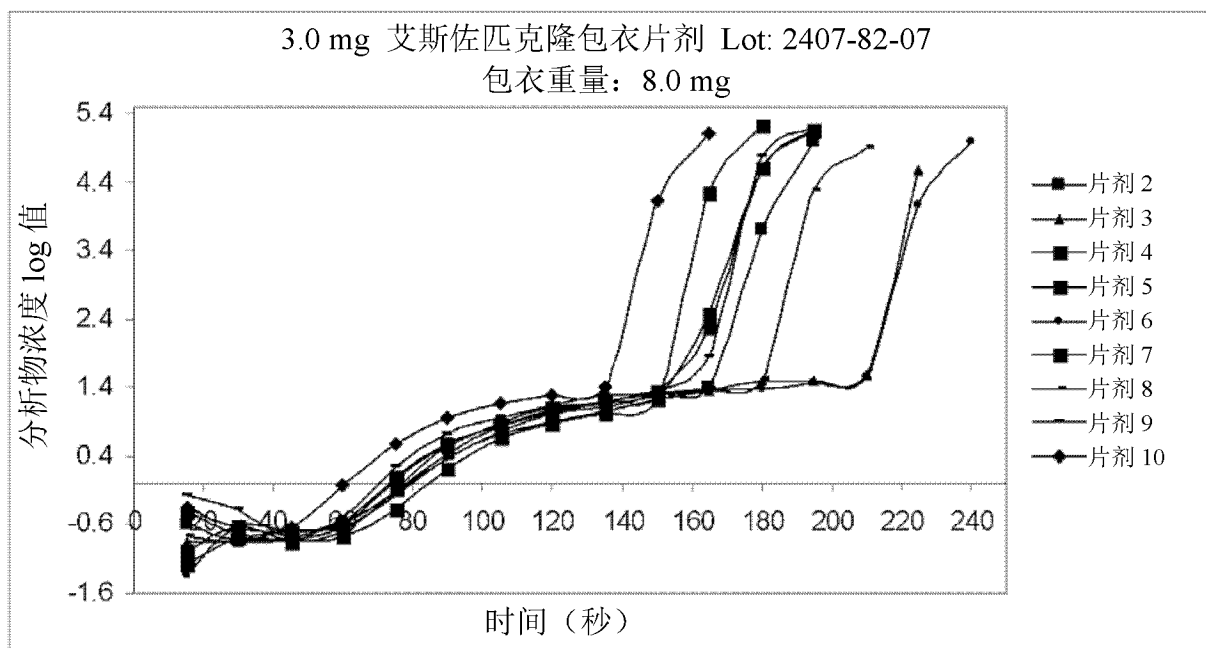


图 5

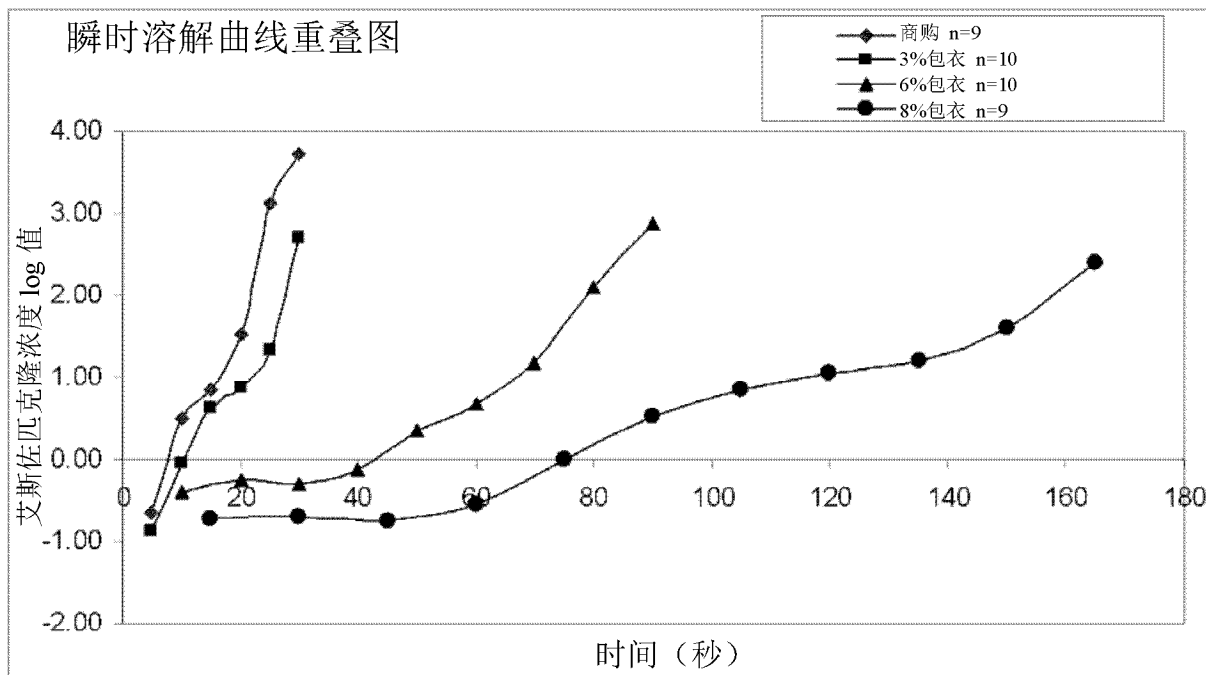


图 6