



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105307640 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201480017133. 8

A61K 9/20(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 03. 19

A61K 9/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/00(2006. 01)

61/803, 300 2013. 03. 19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/059965 2014. 03. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/147567 EN 2014. 09. 25

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·迪德里希 H-U·昆茨勒

O·格兰纳

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 沈端 杨昀

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

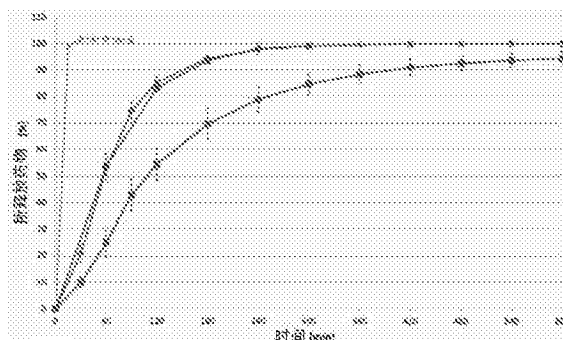
权利要求书4页 说明书55页 附图8页

(54) 发明名称

包含依维莫司 (EVEROLIMUS) 的药物组合物

(57) 摘要

本发明关于一种药物制剂, 其高药物负载部分和速释部分中包含 40-0-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素。另外, 本发明是关于一种制剂, 其第一层中包含 40-0-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素且在第一层下方的层中包含表面活性剂。药物组合物尤其适宜用作药剂。



1. 一种包含第一部分和第二部分的药物制剂,其中所述第一部分包含具有多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层且所述第二部分在少于 60 分钟内会释放第二部分的多于 85 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

2. 如权利要求 1 的药物制剂,其中所述第一部分包含具有多于 45 重量%、50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%或 90 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

3. 如权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中所述第一部分包含具有介于 50 到 80 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

4. 如权利要求 1 或 3 的药物制剂,其中所述第一部分包含具有介于 55 到 70 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

5. 如权利要求 1 或 4 的药物制剂,其中所述第一部分包含具有介于 60 到 70 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

6. 如权利要求 1 或 5 的药物制剂,其中所述第二部分在少于 30 分钟内会释放第二部分的多于 80 或 90 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项的药物制剂,其中所述第一部分和第二部分中的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比为 2:5 至 20:1。

8. 如前述权利要求中任一项的药物制剂,其中所述第一部分和 / 或所述第二部分呈以下形式:微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂,包衣的微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂的包衣,或双层或多层片剂的层。

9. 如前述权利要求中任一项的药物制剂,其中所述第一部分呈包衣形式且所述第二部分呈包衣形式。

10. 如权利要求 9 的药物制剂,其中所述第一部分和第二部分是呈包衣的珠粒或丸剂的包衣的形式。

11. 如权利要求 8 的药物制剂,其中所述第一部分是呈丸剂或微胶囊的形式,且所述第二部分是呈微型片剂或片剂的形式。

12. 如前述权利要求中任一项的药物制剂,其中所述第二部分包含具有小于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、优选小于 20 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

13. 如前述权利要求中任一项的药物制剂,其中所述制剂进一步包含表面活性剂。

14. 如权利要求 13 的药物制剂,其中所述表面活性剂是在包衣中,其中所述具有表面活性剂的包衣至少由具有多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层包封。

15. 一种药物制剂,其在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂,其中所述第二层在所述第一层下方。

16. 如权利要求 15 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中所述第一层和所述第二层是包衣。

17. 如权利要求 15 或 16 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中所述具有表面活性剂的第二层至少由所述第一层包封。

18. 如权利要求 15 至 17 中任一项的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中在所述第一层中的 40-0-(2-羟基)乙

基-雷帕霉素是在固体分散体中且固体分散体包含 18 重量%至 50 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

19. 如前述权利要求中任一项的药物制剂,其中所述制剂包含另一包衣。

20. 如权利要求 19 的药物制剂,其中所述包衣是延长释放包衣或保护包衣。

21. 如权利要求 20 的药物制剂,其中所述延长释放包衣包含具有非 pH 依赖性水溶性的聚合物。

22. 如权利要求 21 的药物制剂,其中所述聚合物是纤维素醚、聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯或其组合。

23. 如权利要求 21 或 22 的药物制剂,其中所述聚合物是乙基纤维素。

24. 如权利要求 10 至 20 中任一项的药物制剂,其中所述包衣进一步包含水溶性聚合物。

25. 如权利要求 20 的药物制剂,其中所述保护包衣封闭包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层或使包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层与毗邻层分开。

26. 如权利要求 15 至 25 中任一项的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中所述药物制剂呈丸剂形式。

27. 如权利要求 26 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素负载介于 1.4 重量%至 15 重量%之间。

28. 如权利要求 20 或 27 的药物制剂,其中所述保护包衣包含滑石粉和/或羟丙甲纤维素。

29. 如权利要求 13 至 27 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物或嵌段共聚物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、烷基硫酸钠或烷基磺酸钠、烷基芳基磺酸钠、水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚甘油脂肪酸酯、亚烷基多元醇醚或酯、聚乙二醇甘油基脂肪酸酯、固醇、反式酯化和聚氧乙烯化辛酸-癸酸甘油酯、糖脂肪酸酯、PEG 固醇醚、磷脂、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯或磺酸酯的盐、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯或磺酸酯的盐、中链或长链烷基铵盐、胆酸或其盐、羟基乙酸或盐、饱和的 C10 至 C22 脂肪酸的聚氧乙烯单酯或其组合。

30. 如权利要求 13 至 29 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物或嵌段共聚物或水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。

31. 如权利要求 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。

32. 如权利要求 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物。

33. 如权利要求 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是烷基硫酸钠。

34. 如权利要求 13 至 33 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂对 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比以重量计为 10:1 至 1:200。

35. 如权利要求 1 至 34 中任一项的药物制剂,其中所述制剂进一步包含交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或羟基乙酸淀粉钠。

36. 如权利要求 1 至 35 中任一项的药物制剂,其中所述制剂包含交聚维酮。

37. 如权利要求 13 至 36 中任一项的药物制剂,其中所述表面活性剂是维他命 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、泊洛沙姆 188、月桂基硫酸钠或其组合。

38. 如权利要求 13 至 37 中任一项的药物制剂,其中所述制剂包含使表面活性剂与 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素分开的层。

39. 如权利要求 1 至 38 中任一项的药物制剂,其进一步包含干燥剂。

40. 如权利要求 1 至 39 中任一项的药物制剂,其中所述药物制剂呈丸剂的形式,其包含直径介于 100 μm 与 1mm 之间的起始芯体。

41. 一种包装,其包含至少一种如权利要求 1 至 40 中任一项的药物制剂,其中所述至少一种药物制剂是包装于经密封可抵抗蒸气和湿度渗透的包装。

42. 如权利要求 41 的包含至少一种如权利要求 1 至 40 中任一项的药物制剂的包装,其中所述药物制剂进一步经避光保护。

43. 如权利要求 41 或 42 的包装,其是泡罩包。

44. 如权利要求 41 或 42 的包装,其是主要或完全由 HDPE(高密度聚乙烯)制作的瓶子。

45. 如权利要求 41 至 43 中任一项的包装,其中制剂通过以下密封以抵抗蒸气渗透:形成箔/箔泡罩、优选铝/铝泡罩,或形成如下包,该包包含由铝或铝/塑复合材料组成的泡罩基底部分和覆盖膜以及自铝/塑压层形成且抵靠泡罩基底部分的底部密封的下部密封托盘。

46. 如权利要求 41 至 45 中任一项的包装,其符合 USP 671- 的最高等级要求。

47. 一种制备如权利要求 1 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素与药学上可接受的赋形剂混合并调配成药物制剂。

48. 一种制备如权利要求 1 至 13 或 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中至少所述第一部分中包含多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层是通过将药学上可接受的赋形剂和 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素混合提供,且所述第二部分是通过将 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素与药学上可接受的赋形剂混合来制备。

49. 一种制备如权利要求 1 至 13 或 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中所述第一部分中包含多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层以包衣形式沉积于芯体上,且所述第二部分作为包含小于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的第二包衣沉积于第一包衣上,任选具有其他子包衣或顶部包衣。

50. 一种制备如权利要求 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中提供包含表面活性剂的第二层且在第二层上方沉积包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的第一层,任选具有分离第一层和第二层的层。

51. 如权利要求 47 至 50 中任一项的制备药物制剂的方法,其中将包衣沉积于直径介于 100 μm 与 1mm 之间的起始芯体。

52. 如权利要求 1 至 40 中任一项的药物制剂,其用作药剂。

53. 如权利要求 52 的药物制剂,其用于治疗肿瘤疾病或预防器官排斥。

54. 如权利要求 1 至 40 中任一项的药物制剂,其中所述制剂不含 Eudragit L。

55. 一种在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中所述第二层在所述第一层上方且所述表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和

TPGS。

56. 如权利要求 55 的在第一层中包含 40-0-(2- 羟基) 乙基 - 雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂, 其中所述第一层和第二层是包衣且所述第二层包封所述第一层。

57. 如权利要求 55 的包含 40-0-(2- 羟基) 乙基 - 雷帕霉素的药物制剂, 其进一步具有权利要求 15 至 40 中任一项的单独特征或特征组合。

58. 如权利要求 15 至 40 中任一项的药物组合物, 其中所述制剂进一步包含在少于 60 分钟内、优选小于 30 分钟内释放该部分的至少 85 重量% 40-0-(2- 羟基) 乙基 - 雷帕霉素的部分。

包含依维莫司 (EVEROLIMUS) 的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明关于两种包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的新型药物制剂。本发明关于用于制备 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的两种制剂的新方法。本文所公开的药物制剂具体地可用作药剂,尤其用于治疗肿瘤疾病或预防器官排斥。

背景技术

[0002] 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素是口服活性雷帕霉素衍生物,其描述于(例如)W094/09010 的实施例 8 中。40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素已于 2003 年首次经批准作为免疫抑制剂且现可用于 80 个以上国家的患者,例如以名称 Certican® / Zortress® 用于预防器官排斥或以名称 Afinitor® / Votubia® 用于治疗肿瘤疾病。其所有都是呈速释制剂的形式。

[0003] 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素(依维莫司(everolimus), RAD001)制剂和用于制备这些制剂的方法公开于(例如)W097/03654 中,申请是关于雷帕霉素(例如 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素)的口服药物组合物,这些组合物呈固体分散体形式。W003/028705 公开雷帕霉素(例如 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素)的口服药物组合物,这些组合物包括胶态二氧化硅以促进崩解。W005/034916 尤其描述用于固定剂量组合的药物组合物,其包含霉酚酸(包括其盐或前药)和 RAD001,其呈多颗粒形式且其中活性成分颗粒的组合优选肠溶包衣。

发明内容

[0004] 本发明的目标是提供包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的经改良药物制剂。具体地说,目标是根据经改良的药物产品稳定性和受控的口服生物利用度而提供呈临床安全口服固体剂型的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0005] 在一个方面,本发明提供包含第一部分和第二部分的药物制剂,其中第一部分包含具有多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层且第二部分在少于 60 分钟内释放第二部分的多于 85 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0006] 在另一方面,本发明提供在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第二层在第一层下方或由第一层包封。

[0007] 在第三方面,本发明提供用于制备本发明制剂的方法。

[0008] 在另一方面,本发明提供根据上述两个方面的药物制剂,其用作药剂。

具体实施方式

[0009] 本发明的方面、有利特征和优选实施方式个别地单独或组合地概括于以下项目中,以进一步促进本发明目标的解决:

[0010] 1. 一种包含第一部分和第二部分的药物制剂,其中第一部分包含具有多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层且第二部分在少于 60 分钟内释放第二部分的

多于 85 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0011] 2. 根据项目 1 的药物制剂,其中第一部分包含具有多于 45 重量%、50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%或 90 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素,优选多于 60 重量%的层。

[0012] 3. 根据项目 1 或 2 的药物制剂,其中第一部分包含具有介于 50 重量%至 80 重量%之间的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

[0013] 4. 如项目 1 或 3 中任一项的药物制剂,其中第一部分包含具有介于 55 重量%至 70 重量%之间的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

[0014] 5. 如项目 1 或 4 中任一项的药物制剂,其中第一部分包含具有介于 60 重量%至 70 重量%之间的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

[0015] 6. 如项目 1 或 5 的药物制剂,其中第二部分在少于 30 分钟内释放第二部分的多于 80 重量%或 90 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素,优选在少于 30 分钟内基本上所有第二部分的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0016] 7. 如项目 1 至 6 中任一项的药物制剂,其中第一部分和第二部分中的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比为 2:5 至 20:1,优选为 5:1 至 20:1;具体地为 8:1 至 12:1,尤其为 10:1。

[0017] 8. 如前述项目中任一项的药物制剂,其中第一部分和/或第二部分呈以下形式:微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂,包衣的微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂的包衣或双层或多层片剂的层。

[0018] 9. 如前述项目中任一项的药物制剂,其中第一部分呈包衣形式且第二部分呈包衣形式。

[0019] 10. 如项目 9 的药物制剂,其中第一部分和第二部分是呈包衣珠粒或丸剂的包衣形式。

[0020] 11. 如项目 8 的药物制剂,其中第一部分是呈丸剂或微胶囊的形式,且第二部分是呈微型片剂或片剂的形式。

[0021] 12. 如前述项目中任一项的药物制剂,其中第二部分包含具有小于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、优选小于 20 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层。

[0022] 13. 如前述项目中任一项的药物制剂,其中制剂进一步包含表面活性剂。

[0023] 14. 如项目 13 的药物制剂,其中表面活性剂是于包衣中,其中具有表面活性剂的包衣至少由具有多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层包封。

[0024] 15. 一种药物制剂,其在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂,其中第二层在第一层下方。

[0025] 16. 如项目 15 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第一层和第二层是包衣。

[0026] 17. 如项目 15 或 16 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中具有表面活性剂的第二层至少由第一层包封。

[0027] 18. 如项目 15 至 17 中任一项的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中在第一层中的 40-0-(2-羟基)乙基-雷

帕霉素是在固体分散体中且固体分散体包含 18 重量%至 50 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0028] 19. 如前述项目中任一项的药物制剂,其中制剂包含另一包衣。

[0029] 20. 如项目 19 的药物制剂,其中包衣是延长释放包衣或保护包衣。

[0030] 21. 如项目 20 的药物制剂,其中延长释放包衣包含具有非 pH 依赖性水溶性的聚合物。

[0031] 22. 如项目 21 的药物制剂,其中聚合物是纤维素醚、聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯或其组合。

[0032] 23. 如项目 21 或 22 的药物制剂,其中聚合物是乙基纤维素。

[0033] 24. 如项目 10 至 20 中任一项的药物制剂,其中包衣进一步包含水溶性聚合物。

[0034] 25. 如项目 20 的药物制剂,其中保护包衣封闭包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层或使包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层与毗邻层分开。

[0035] 26. 如项目 15 至 25 中任一项的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中药物制剂呈丸剂形式。

[0036] 27. 如项目 26 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素负载介于 1.4 重量%至 15 重量%之间,优选介于 5 重量%与 11 重量%之间,具体地介于 7 重量%与 9 重量%之间。

[0037] 28. 如项目 20 或 27 的药物制剂,其中保护包衣包含滑石粉和 / 或羟丙甲纤维素,优选羟丙甲纤维素。

[0038] 29. 如项目 13 至 27 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物或嵌段共聚物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、烷基硫酸钠或烷基磺酸钠、烷基芳基磺酸钠、水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚甘油脂肪酸酯、亚烷基多元醇醚或酯、聚乙二醇甘油基脂肪酸酯、固醇、反式酯化和聚氧乙烯化辛酸-癸酸甘油酯、糖脂肪酸酯、PEG 固醇醚、磷脂、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯或磺酸酯的盐、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯或磺酸酯的盐、中链或长链烷基铵盐、胆酸或其盐、羟基乙酸或盐、饱和的 C10 至 C22 脂肪酸的聚氧乙烯单酯或其组合。

[0039] 30. 如项目 13 至 29 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物或嵌段共聚物或水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。

[0040] 31. 如项目 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,优选维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯。

[0041] 32. 如项目 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,优选泊洛沙姆 188。

[0042] 33. 如项目 13 至 30 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是烷基硫酸钠,优选月桂基硫酸钠。

[0043] 34. 如项目 13 至 33 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂对 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比以重量计为 10:1 至 1:200,优选以重量计为 1:1 至 1:100,更优选以重量计 1:2 至 1:8,具体地以重量计介于 1:4 至 1:6 之间。

[0044] 35. 如项目 1 至 34 中任一项的药物制剂,其中制剂进一步包含交联羧甲基纤维素钠或羟基乙酸淀粉钠。

- [0045] 36. 如项目 1 至 35 中任一项的药物制剂,其中制剂包含交聚维酮。
- [0046] 37. 如项目 13 至 36 中任一项的药物制剂,其中表面活性剂是维他命 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯、泊洛沙姆 188、月桂基硫酸钠或其组合。
- [0047] 38. 如项目 13 至 37 中任一项的药物制剂,其中制剂包含使表面活性剂与 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素分开的层。
- [0048] 39. 如项目 1 至 38 中任一项的药物制剂,其进一步包含干燥剂。
- [0049] 40. 如项目 1 至 39 中任一项的药物制剂,其中药物制剂呈丸剂的形式,其包含直径介于 100 μm 与 1mm 之间、优选介于 150 μm 与 500 μm 之间、更优选介于 250 μm 与 355 μm 之间的起始芯体。
- [0050] 41. 一种包装,其包含至少一种如项目 1 至 40 中任一项的药物制剂,其中至少一种药物制剂是包装于经密封可抵抗蒸气和湿度渗透的包装。
- [0051] 42. 如项目 41 的包含至少一种如项目 1 至 40 中任一项的药物制剂的包装,其中药物制剂进一步经避光保护。
- [0052] 43. 如项目 41 或 42 的包装,其是泡罩包。
- [0053] 44. 如项目 41 或 42 的包装,其是主要或完全由 HDPE(高密度聚乙烯)制作的瓶子。
- [0054] 45. 如项目 41 至 43 中任一项的包装,其中制剂通过以下密封以抵抗蒸气渗透:形成箔/箔泡罩、优选铝/铝泡罩,或形成如下包,该包包含由铝或铝/塑复合材料组成的泡罩基底部分和覆盖膜以及自铝/塑胶材料压层形成且抵靠泡罩基底部分的底部密封的下部密封托盘。
- [0055] 46. 如项目 41 至 45 中任一项的包装,其符合 USP 671- 的最高等级要求。
- [0056] 47. 一种制备如项目 1 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素与药学上可接受的赋形剂混合并调配成药物制剂。
- [0057] 48. 一种制备如项目 1 至 13 或 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中至少所述第一部分中包含多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层是通过将药学上可接受的赋形剂和 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素混合提供,且第二部分是通过对 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素与药学上可接受的赋形剂混合来制备。
- [0058] 49. 一种制备如项目 1 至 13 或 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中第一部分中包含多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层以包衣形式沉积于芯体上,且第二部分作为包含小于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的第二包衣沉积于第一包衣上,任选具有其他子包衣或顶部包衣。
- [0059] 50. 一种制备如项目 15 至 40 中任一项的药物制剂的方法,其中提供包含表面活性剂的第三层且在第三层上方沉积包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的第一层,任选具有分离第一层和第三层的层。
- [0060] 51. 如项目 47 至 50 中任一项的制备药物制剂的方法,其中将包衣沉积于直径介于 100 μm 与 1mm 之间、优选介于 150 μm 与 500 μm 之间、更优选介于 250 μm 与 355 μm 之间的起始芯体上以制备丸剂。
- [0061] 52. 如项目 1 至 40 中任一项的药物制剂,其用作药剂。
- [0062] 53. 如项目 52 的药物制剂,其用于治疗肿瘤疾病或预防器官排斥。

- [0063] 54. 如项目 1 至 40 中任一项的药物制剂,其中制剂不含 Eudragit L。
- [0064] 55. 一种在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第二层在第一层上方且表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS。
- [0065] 56. 如项目 55 的在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第一层和第二层是包衣且第二层包封第一层。
- [0066] 57. 如项目 55 的包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的药物制剂,其进一步具有项目 15 至 40 中任一项的单独特征或特征组合。
- [0067] 58. 如项目 15 至 40 中任一项的药物组合物,其中制剂进一步包含在少于 60 分钟内、优选小于 30 分钟内释放该部分的至少 85 重量% 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的部分。
- [0068] 与雷帕霉素类似,40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素是低水溶性和低化学稳定性的 大环内酯。0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素与许多常用药物赋形剂的混合物会导致不稳定; 这些组合物的缺点包括不可预测的溶解速率或不规则的生物利用度。40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素也是湿度不稳定的且对光和氧化应激敏感。因此,需要特定措施以使药物物质在处理和药物产品的整个保存期间稳定。由于化合物的化学不稳定性和低水溶性,难以将其调配成盖仑 (galenic) 组合物,其作为药物的效用因此受限。此外,40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素具有极低且可变的生物利用度。在经口施用于人类时,固体 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素不能以足量被吸收至血流中。此外,必须应用溶解度增强原理以确保低可变性的一致和可靠药物吸收,且 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素在胃肠道中的降解需要最小化以优化药物功效和降低患者中和 / 或患者间的吸收可变性。
- [0069] 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素可以固体剂型作为 0.1mg 至 10mg 速释片剂用于口服施用。然而,至今仍难以将 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素调配成同时满足满意的药物产品稳定性与足够口服生物利用度要求的口服固体剂型。
- [0070] 令人惊讶地,对于口服剂型而言,通过提供包含第一部分和第二部分的药物制剂增加依维莫司的生物利用度而不损害最终剂型或活性成分的稳定性,其中第一部分包含具有高剂量负载的层,即多于 40 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素,且第二部分展现速释特性,即其在少于 60 分钟内释放第二部分的多于 85 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。高药物负载自动地减缓 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的释放且使得第一部分以持续释放曲线释放药物。在替代中,效应可通过提供在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第一层下方的第二层中包含表面活性剂的药物制剂来达成。两种制剂都能够使高百分比的活性成分被身体吸收。另外,特别设计的制剂降低对造成活性成分 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素(依维莫司)的变坏的其他赋形剂或使其与活性成分分开的需要。另外,两种替代物都提供药物释放的快速开始。
- [0071] 已发现,持续释放可利用含有活性成分的层中的高药物负载来达成。在这种情形中,不需要单独的延长释放包衣。本文所用的高药物负载意指层包含多于 45 重量%、多于 50 重量%、多于 60w t%、多于 70 重量%、多于 80 重量%或多于 90 重量%的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。在优选实施方式中,层包含多于 80 重量% 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。不溶性依维莫司(优选呈非晶形式)的高药物负载导致缓慢释放曲线。由此,制剂可在单独包衣中含有较少其他类型的药物赋形剂,例如填充剂、黏合剂或 pH 调节剂和增塑

剂。由于依维莫司的化学不稳定性,依维莫司通常对任一赋形剂仅展示中等相容性,这特别有利。药物释放可通过减少依维莫司层中的亲水性赋形剂的量来减缓。然而,如所发现,缓慢释放曲线可进一步有利地通过速释部分补充以进一步增加药物的生物利用度。因此,为加强生物利用度甚至更高,具有高药物负载层的部分利用也含有 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素但以速释曲线释放药物的制剂进行补充。以此方式,制剂展示相对迅速的开始药物释放且能够在延长的时间内持续释放。第一部分和第二部分中(即,高药物负载层和速释部分中)的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比为 2:5 至 20:1,优选为 5:1 至 20:1。重量比也可 8:1 至 12:1,或特定地为 10:1。这使得药物不会在初始破裂时由于其不稳定性而损失且提供足够药物以维持充分平衡的释放曲线。已发现,具有第一部分和第二部分的药物制剂(其中包含高药物负载的第一部分与快速释放第二部分组合)在稳定性与有利的生物利用度之间提供意想不到的平衡。

[0072] 根据“Guidance for Industry:Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”(FDA CDER, 1997)的定义,本文所用的术语“速释”是指在小于 60 分钟内释放 85%活性药物物质的药物制剂。特定地说,术语“速释”意指在 30 分钟的时间内自制剂释放多于 80%或 90%依维莫司。例如,释放可在溶解测试中测量,其中溶解容器装有 900mL 37℃的含有 0.2 重量%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液(pH 6.8)且使用搅拌方法在 75rpm 下根据 USP 测试专著 711 和 Ph. Eur. 测试专著 2.9.3. 来实施溶解。另外地,释放可在溶解测试中测量,其中溶解容器装有 900mL 37℃的磷酸盐缓冲液(pH 4.5)或 900mL 37℃的含有 0.06 重量%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液(pH 6.8),在两种情形中都使用搅拌方法在 75rpm 下分别根据 USP<711>和 Ph. Eur. 2.9.3. 来实施。释放可利用例如 UV 光度计或 HPLC 检测。术语“延长释放”可与“持续释放”或“长期释放”互换使用。根据药典 Ph. Eur(第 7 版)专著中对于片剂和胶囊和 USP 一般章节<1151>中对于药物剂型的定义,术语“延长释放”是指口服给药后不速释活性药物物质而在延长时间内释放的药物制剂。也可通过上述溶解测试测定释放。

[0073] 在特定实施方式中,本发明的延长释放通常表示在活体外释放分析中根据以下释放说明来释放 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素:

[0074] 0.5h :<45%或<40%,优选 :<30%

[0075] 1h :20-80%,优选 :30-60%

[0076] 2h :>50%或>70%,优选 :>75%

[0077] 3h :>60%或>65%,优选 :>85%,尤其>90%。

[0078] 在一个实施方式中,其中释放如上所述在溶解测试中在 37℃下利用 900mL 磷酸盐缓冲液(pH 4.5)测量,本发明的药物制剂可展现根据以下释放说明的释放:

[0079] 0.5h :<10%,优选<6%

[0080] 1h :<12%,优选<8%

[0081] 2h :<14%,优选<12%

[0082] 3h :<16%,优选<14%,尤其若制剂包含如本文所定义的延长释放包衣;或

[0083] 0.5h :<20%,优选<15%

[0084] 1h :<30%,优选<20%

[0085] 2h :<40%,优选<30%

[0086] 3h :<50%, 优选 <40%, 尤其若制剂仅包含保护包衣且无延长释放包衣。

[0087] 在另一个实施方式中, 其中释放如上所述在溶解测试中在 37℃ 下利用 900mL 含有 0.06 重量% 十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 测量, 本发明的药物制剂可展现根据以下释放说明的释放:

[0088] 0.5h :<40% 或 <30%, 优选 <20%

[0089] 1h :>10% 或 >15%, 优选 >20%; 20-60%, 更优选 20-40%

[0090] 2h :30-80%, 优选 40-80%

[0091] 3h :>60%, 优选 >70%, 尤其若制剂包含如本文所定义的延长释放包衣; 或

[0092] 0.5h :>50% 或 >60%, 优选 >65%

[0093] 1h :>80% 或 >90%, 优选 >95%, 尤其若制剂仅包含保护包衣且无延长释放包衣。

[0094] 制剂的高药物负载部分或在第一层中包含 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂 (其中第二层在第一层下方, 且根据本发明具有额外延长释放包衣) 通常在活体外溶解测试中在不早于 45min、60min、75min、90min、105min 或 120min 内释放 50% 的 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素。

[0095] 在层中具有高药物负载的制剂也可含有表面活性剂。其可添加至任一层、优选含有活性成分的层不同的层。然而, 根据具体情况, 特定选择的表面活性剂 (例如维他命 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS)) 可保护活性成分。因此, 在含有活性成分的层中具有表面活性剂的实施例也涵盖于本文中。这些层可呈包衣形式。具有表面活性剂的层可在含有活性成分的层下方。在层采取包衣形式的情形中, 包含表面活性剂的层可至少由包含依维莫司的层包封。另外, 其他包衣 (例如延长释放包衣或保护包衣) 可施加于其上。

[0096] 作为解决药物的较差生物利用度和敏感化学性质的替代方案, 提供在第一层中包含 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂, 其中第二层在第一层下方。在表面活性剂的存在下通过 (例如) 影响水吸收于含有表面活性剂的层中且由此导致制剂崩解或活性成分溶解的速度来调节活性成分自制剂的释放速率。表面活性剂可进一步调动和稳定活性物质。另外, 在不同于活性成分层的层中的表面活性剂促进依维莫司的溶解且能够有利的释放制剂的特性。与此同时, 其最小化表面活性剂对依维莫司的稳定性的效应。后者可进一步通过在表面活性剂层与包含活性成分的层之间施加间歇性层来保卫。在一个实施方式中, 第一层和第二层呈包衣形式。表面活性剂可置于在具有依维莫司的包衣下方的包衣中。在这种情况下, 包含表面活性剂的包衣可至少由具有依维莫司的包衣包封。包含表面活性剂的包衣上可沉积其他包衣。例如, 如本文所定义的保护层或持续释放层可存在药物制剂的其他层。

[0097] 第一层与第二层之间可存在其他层以将其隔离并保护依维莫司免受表面活性剂或表面活性剂层中的其他赋形剂的影响。隔离防止表面活性剂与活性成分的紧密接触。含有表面活性剂或润湿剂的层可进一步包含基质形成剂, 通常是基质形成聚合物, 且可含有额外赋形剂, 例如填充剂 (例如乳糖、甘露醇、麦芽糊精、预胶凝淀粉、磷酸钙或微晶纤维素) 和崩解剂 (例如玉米淀粉、交联羧甲基纤维素、羟基乙酸淀粉钠或交聚维酮)、抗氧化剂 (例如丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚) 和工艺增强剂, 例如润滑剂和助流剂 (例如胶态二氧化硅、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂基富马酸钠)。本领域内已知用于快速溶解或崩解载剂基质的适宜基质形成聚合物, 包括

(例如) 纤维素或淀粉, 例如微晶纤维素 (“MCC”) (例如 Avicel PH 101 (FMC BioPolymer))、阿拉伯胶、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶凝淀粉、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (“HPMC”)、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇或聚乙烯吡咯酮 (“PVP”)、角叉菜胶 (例如 Gelcarin GP 812) 或其组合。相同赋形剂也可用于制备上述实施方式中具有高药物负载的层。

[0098] 术语“表面活性剂”可与“润湿剂”或“清洁剂”互换使用且如本文所用意指非离子、离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂, 特别是非离子、离子、阴离子或两性表面活性剂。适宜表面活性剂 / 润湿剂的实例包括聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物, 例如以商品名普朗尼克 (Pluronic) 或泊洛沙姆 (例如, 泊洛沙姆 188 (普朗尼克 F68)) 已知的; 聚氧乙烯; 山梨醇酐脂肪酸酯, 包括以商品名吐温已知的类型单和三月桂基、棕榈基、硬脂基和油烯基酯; 聚氧乙烯脂肪酸酯, 包括以商品名 Myrj 已知的类型聚氧乙烯硬脂酸酯; 聚氧乙烯烷基醚, 以商品名 Brij 已知的; 烷基硫酸钠, 例如月桂基硫酸钠 (SDS) 和磺酸钠; 和烷基芳基磺酸钠、水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)、聚甘油脂肪酸酯、亚烷基多元醇醚或酯、聚乙二醇甘油基脂肪酸酯、固醇和其衍生物、反式酯化、聚氧乙烯化辛酸 - 癸酸甘油酯、糖脂肪酸酯、PEG 固醇醚、磷脂、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯和磺酸酯的盐、脂肪酸、脂肪酸硫酸酯和磺酸酯的盐、中链或长链烷基 (例如 C6-C18) 铵盐、胆酸或其盐, 例如胆汁酸; 羟基乙酸或盐, 例如胆酸钠; 和饱和的 C10 至 C22 脂肪酸的聚氧乙烯单酯。

[0099] 在优选的实施方式中, 表面活性剂是聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物或嵌段共聚物或水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯, 更优选是水溶性生育酚聚乙二醇琥珀酸酯, 具体地优选维生素 E 聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (TPGS)。具体地说, TPGS 甚至在水存在下显示保护依维莫司的惊人能力。因此, 其对于依维莫司的稳定性尤其有益。

[0100] 在另一个实施方式中, 本发明药物制剂中的表面活性剂是聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物, 优选泊洛沙姆 188。

[0101] 在又一个实施方式中, 本发明的药物制剂包含表面活性剂烷基硫酸钠, 优选月桂基硫酸钠。

[0102] 表面活性剂或润湿剂是以对 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素的比例以重量计为 10:1 至 1:200 存在于制剂中。在更优选的实施方式中, 表面活性剂对 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素的比例以重量计是 1:1 至 1:100。在另一个实施方式中, 表面活性剂对 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素的比例以重量计可为 1:2 至 1:8, 具体地以重量计介于 1:4 至 1:6 之间。

[0103] 在特定的实施方式中, 提供在第一层中包含 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂, 其中第二层在第一层上方。在这种情况下, 表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS。第二层中的表面活性剂或润湿剂可形成保护层, 其将含有活性成分的层与覆盖制剂的包衣分开。覆盖制剂的包衣可为延长释放包衣。

[0104] 本发明的药物制剂满足产品稳定性需求且具有超过当前可用的速释片剂的有利药代动力学性质, 例如减小的平均血浆峰浓度、减小的患者间和患者内的药物吸收程度和血浆峰浓度的可变性、减小的 $C_{\max}/C_{\min}$ 比例和减小的食物效应。本发明的经改良固体制剂允许更精确的剂量调整且减小不良事件的频率 (例如口腔炎), 从而为患者提供 40-0-(2-羟基) 乙基 - 雷帕霉素的更安全治疗。

[0105] 本发明的药物制剂可呈微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂或双层或多层片剂的形式。在优选实施方式中，制剂的第一部分（其中第一部分含有高药物负载层）和第二速释部分呈微型片剂、丸剂、微粒、微胶囊、颗粒、珠粒、片剂或双层或多层片剂的层的形式。最终剂型可制成具有呈丸剂或微胶囊形式的第一部分和呈微型片剂或片剂形式的第二部分。两个部分都可采取多重包衣药物制剂中的层形式，例如包衣珠粒、包衣丸剂或包衣微胶囊。在这种情况下，具有高药物负载的层（即，具有高于 40 重量%的活性成分的层）将为第一包衣。这随后可经展现速释特性的第二包衣包衣。例如，速释可通过制备包含小于 40 重量%依维莫司、优选小于 20 重量%的包衣来达成。在特定的实施方式中，制剂将包含至少双重包衣芯体，其中一个包衣包含多于 40 重量%的依维莫司，优选介于 50 重量%与 85 重量%之间，多于 50 重量%、60 重量%，且第二包衣包含小于 40 重量%的依维莫司，优选小于 20%。

[0106] 本发明的两种替代物，具体地说第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂（其中第二层在第一层下方）也可呈多颗粒系统的形式。

[0107] 在本发明的一个实施方式中，药物制剂具有其他功能层和包衣。甚至含有高药物层的制剂可被包衣或含有额外的功能包衣。一种可能的包衣可为（例如）延长释放包衣或保护包衣。除具有高药物负载以外，制剂可通过使用药学上可接受的赋形剂或制备允许延长释放的基质或包衣经制备以能够在延长时期内（例如在至少 1、2、3、4、5 或 6 小时）释放 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素。

[0108] 药物制剂中的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素可调配于包含基质形成剂（通常是基质形成聚合物）的载体基质中，且可含有额外赋形剂，例如填充剂（例如乳糖、甘露醇、麦芽糊精、预胶凝淀粉、磷酸钙或微晶纤维素）和崩解剂（例如玉米淀粉、交联羧甲基纤维素、羟乙基淀粉钠或交联维酮）、抗氧化剂（例如丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、抗坏血酸棕榈酸酯）和工艺增强剂，例如润滑剂和助流剂（例如胶态二氧化硅、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂基富马酸钠）。术语“基质形成剂”通常是指提供物理稳定性（例如机械或结合稳定性）的药物惰性材料。

[0109] 本领域内已知用于载剂基质的适宜基质形成聚合物，且可包括（例如）纤维素或淀粉，例如微晶纤维素（“MCC”）（例如 Avicel PH 101 (FMC BioPolymer)）、阿拉伯胶、海藻酸钠、明胶、淀粉、预胶凝淀粉、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素（“HPMC”）、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮（“PVP”）、角叉菜胶（例如 Gelcarin GP 812）或其组合。本领域内已知用于载剂基质的可进一步提供延长释放性质的其他适宜基质形成赋形剂，且包括（例如）阿拉伯胶、海藻酸钠、明胶、羧甲基纤维素钠（或“CMC 钠”）、甲基纤维素、乙基纤维素和乙酸纤维素或聚丙烯酸酯（例如铵基甲基丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RS/RL)）、羟丙基甲基纤维素（“HPMC”）、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮（“PVP”）、（例如）角叉菜胶（例如 Gelcarin GP 812）、单硬脂酸甘油酯、硬脂醇、硬脂酸、山嵛酸甘油酯、维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯或其组合。

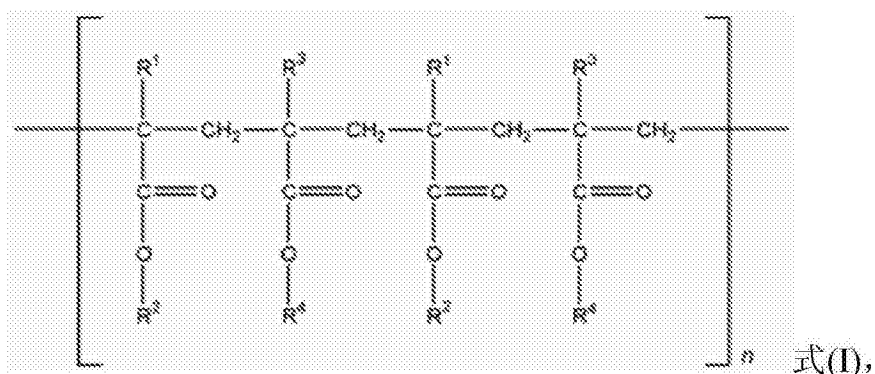
[0110] 包衣聚合物可为药物制剂包衣领域中使用的任何聚合物，例如羟丙基甲基纤维素。其可为水溶性聚合物。在一个实施方式中，包衣是利用显示非 pH 依赖性水溶性的聚合物形成。其也可以是水不溶性或非崩解性聚合物。包衣具体地说延长释放包衣也可含有水

溶性赋形剂、增塑剂和处理增强剂,例如润滑剂和防黏剂。包衣(例如延长释放包衣)通常具有介于 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至 $100\text{ }\mu\text{m}$ 、优选 $10\text{ }\mu\text{m}$ 至 $50\text{ }\mu\text{m}$ 范围内的包衣厚度(通过共聚焦拉曼光谱(RAMAN spectroscopy)测定)。

[0111] 本领域内已知使能够扩散控制释放的适宜延长释放包衣形成聚合物且包括(例如)纤维素醚、聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯或其组合。聚合物可为乙基纤维素和乙酸纤维素或聚丙烯酸酯,例如铵基甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit RS/RL)、聚乙酸乙烯酯或其组合。在优选实施方式中,延长释放包衣形成聚合物是乙基纤维素或乙酸纤维素或聚丙烯酸酯,例如 A 型铵基甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit RS)或 B 型铵基-甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit RL)或其组合。最优选是乙基纤维素。乙基纤维素所提供的释放机制是基于非 pH 依赖性溶胀。而且,延长释放包衣可包括增塑剂(例如三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、聚乙二醇 3000、4000 或 6000、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯或邻苯二甲酸二乙酯)和/或防黏剂(例如 Syloid 244FP、滑石粉、单硬脂酸甘油酯或二氧化钛)。增塑剂的量通常相对于持续释放聚合物的量介于 5% 至 40% 之间,优选 10% 至 25%。在优选实施方式中,组合物不含柠檬酸三乙酯或 Eudragit L,二者都破坏依维莫司的稳定性。活性成分尤其与两种赋形剂不相容。

[0112] 聚甲基丙烯酸酯具有以下式 (I) 的结构:

[0113]



[0114] 其中对于 Eudragit E, R^1 、 R^3 为 CH_3 , R^2 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^4 为 CH_3 、 C_4H_9 ;

[0115] 对于 Eudragit L 和 Eudragit S, R^1 、 R^3 为 CH_3 , R^2 为 H, R^4 为 CH_3 ;

[0116] 对于 Eudragit FS, R^1 为 H, R^2 为 H、 CH_3 , R^3 为 CH_3 , R^4 为 CH_3 ;

[0117] 对于 Eudragit RL 和 Eudragit RS, R^1 为 H、 CH_3 , R^2 为 CH_3 、 C_2H_5 , R^3 为 CH_3 , R^4 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Cl}^-$;

[0118] 对于 Eudragit NE 30D 和 Eudragit NE 40D, R^1 、 R^3 为 H、 CH_3 , R^2 、 R^4 为 CH_3 、 C_2H_5 。

[0119] 在延长释放包衣中,根据本发明的一个优选实施方式,可添加水溶性或胶凝赋形剂。优选地,赋形剂是易水溶性赋形剂。这允许赋形剂通过在包衣中引入孔且最终增加包衣的渗透性来促进溶解。

[0120] 本领域内已知用于此目的的适宜水溶性化合物。例如,它们是羟丙基纤维素(HPC,例如 KluCel™ EF、EXF、LF)或羟丙基甲基纤维素(HPMC,例如 Methocel™ E3/E5、Pharmacoat 603™)、聚乙二醇(例如 Macrogol 1500、3500、4000、6000)、泊洛沙姆 188(普朗尼克 F68™)或聚维酮(PVP,例如 Kollidon K25/K30)、糖(例如,例如右旋糖、甘露糖、果糖等单糖、例如蔗糖或葡萄糖二果糖等二糖)或其组合。优选地,孔形成剂是羟丙基纤维素(HPC,例如

Klucel™ EF、EXF、LF)、或羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Methocel™ E3/E5、Pharmacoat 603™)、聚乙二醇 (Macrogol 1500、3500、4000、6000)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 (例如, 泊洛沙姆 188) 或聚维酮 (PVP, 例如 Kollidon K25/K30) 或其组合。在包衣中所包括的孔形成剂的适宜量等于包衣聚合物与孔形成剂的比例, 例如相对于包衣形成聚合物的量 100:20 至 100:50 或 100:20 至 100:100, 优选比例为 100:35 至 100:45, 尤其是比例为 100:35 至 100:50。包衣聚合物与孔形成剂的其他比例是可能的。例如, 包衣聚合物和孔形成剂可以 (例如) 100:40 至 100:80 或 (例如) 100:50 至 100:70 的包衣聚合物与孔形成剂的比例使用, 可使用 100:70 或 100:55 的特定比例。所包括的包衣形成聚合物的适宜量等于聚合物重量增加占药物制剂的总重量的百分比, 例如 4 重量%至 15 重量%、5 重量%至 15 重量%, 优选 5 重量%至 12 重量%, 更优选 6 重量%至 12 重量%。当将延长释放包衣施加至制剂时, 可达成药物制剂总重量的约 20% 的重量增加。

[0121] 用于制备含有活性成分的制剂的赋形剂也可海藻酸钠、聚丙烯酸 (或“卡波姆 (carbomer)”)、羧甲基纤维素钠 (或“CMC 钠”)、甲基纤维素、乙基纤维素和乙酸纤维素或聚丙烯酸酯 (例如铵基甲基丙烯酸酯共聚物 (例如, Eudragit RS/RL))、不同黏度等级 (即平均聚合物链长度) 的羟丙基甲基纤维素 (“HPMC”) (例如, Methocel™ CR 等级羟丙基纤维素, 例如 Klucel™ HF/MF) 和其组合、聚氧乙烯 (例如, Polyox™) 或聚乙烯吡咯啉酮 (“PVP”) (例如 PVP K60、K90)、角叉菜胶 (例如 Viscarin™ GP-209/GP-379) 或其组合。这些赋形剂具有通过扩散进一步调节溶解的倾向。具体地说, 调适赋形剂的组合可允许根据需要调整活性成分的溶解速率。

[0122] 或者, 非崩解性延长释放基质是由能够通过受控蚀解释放活性成分的赋形剂形成。蚀解受控基质可包含亲脂性基质形成剂以及其他赋形剂, 例如填充剂、崩解剂和工艺增强剂 (例如润滑剂和助流剂)。与此基质类型相关的亲脂性基质形成赋形剂包括亲脂性赋形剂, 例如单硬脂酸甘油酯 (例如 Cutina GMS 或 Cutina RH)、山嵛酸甘油酯 (例如 Compritol 888 ATO)、硬脂醇、硬脂酸、硬脂 (例如 Gelucire™) 或维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯 (例如 Speziol TPGS) 或其组合。

[0123] 适宜黏合剂、填充剂或其他赋形剂包括 (例如) 甘露醇、预胶凝淀粉、微晶纤维素、乳糖、磷酸钙、滑石粉、二氧化钛、柠檬酸三乙酯、Aerosil、抗氧化剂 (例如, BHT)、干燥剂和崩解剂 (例如, 交聚维酮或羟基乙酸淀粉钠、淀粉或交联羧甲基纤维素)。

[0124] 根据本发明的又一方面, 本发明含有强吸湿赋形剂, 其能够结合包封于制剂中的水分从而起到内部干燥剂的作用。可使用吸附剂, 例如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或淀粉。

[0125] 在优选的实施方式中, 提供使用交聚维酮稳定 40-O-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素的方法。交聚维酮是已知的且广泛用作片剂崩解剂。根据本发明, 已惊奇地发现交聚维酮保护 40-O-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素免于水分诱导的降解。因此, 本发明提供使用 2% 至 25% 的交聚维酮减小或防止水分诱导的 40-O-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素降解的方法。交聚维酮是用于湿式和熔融挤出的粉末混合物的一部分、用于压缩微型片剂的粉末掺合物的一部分、用于多颗粒制片的粉末掺合物的一部分, 在药囊或胶囊填充工艺中直接添加至多颗粒中。在相关实施方式中, 本发明提供交聚维酮作为包含 40-O-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素的药物制剂的内部干燥剂的用途。

[0126] 在一个方面中,本发明提供含有 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的颗粒(0.1mm 至 0.5mm)、珠粒、丸剂(0.2mm 至 2mm)或微型片剂(1.5mm 至 3mm),其具有总共小于 5 重量%或甚至更优选具有总共小于 3 重量%或小于 2.5 重量%的低水分含量。

[0127] 在另一方面中,本发明的药物制剂含有可结合封闭于制剂中的水分从而起到内部干燥剂作用的强吸湿赋形剂。可使用吸附剂,例如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉,优选交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。可减小最终制剂中的水活性的赋形剂尤其有益,这是因其将依维莫司的水解速率减小至最低。在单独的实施方式中,使用交聚维酮,这是因其进一步稳定制剂。

[0128] 这些包衣聚合物或本文中所提及的其他赋形剂可用于制备具有高药物负载的层、速释部分、在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂(其中第二层在第一层下方)或在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第二层在第一层上方且表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS。可使用标准制剂技术来制备本发明的实施方式并在单一制剂中单独或组合使用。作为实施例,具有高药物负载层的部分可呈包衣珠粒的形式,其中包衣含有至少 40 重量%的活性成分。包衣珠粒可连同速释部分一起填充于胶囊中,速释部分自身可呈包衣珠粒的形式但也可成微型片剂或片剂的形式。或者,高药物负载部分和速释部分可制成同一包衣珠粒的两个包衣的形式,包衣珠粒可填充于胶囊中。本发明也涵盖高药物负载片剂和速释片剂的组合。可制备药物制剂的另一变化形式,其中具有高药物负载层的部分和速释部分是双层或多层片剂的层。本发明制剂的其他形式具有高药物负载部分和速释部分作为同一制剂的两个层,例如颗粒、珠粒、丸剂、微胶囊、片剂等。出于同样原因,可制备在含有活性成分的层下方的层中具有表面活性剂的药物组合物。其可为多层多颗粒制剂或采取多层单一单位制剂(例如多层片剂)的形式。

[0129] 本发明也提供两个特殊的实施方式。一个是以上所讨论的药物制剂,其中制剂不含柠檬酸三乙酯和/或 Eudragit L,特定地说不含 Eudragit L。依维莫司对化学降解高度敏感且当与其他赋形剂混合时极难处理。在二元混合物中,其仅与通常赋形剂适度相容,但尤其与柠檬酸三乙酯或 Eudragit L 不相容。两种赋形剂如果存在于制剂中且与活性成分紧密接触,则造成活性成分含量的瞬间降低。

[0130] 另一个特殊的实施方式是在第一层中包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且在第二层中包含表面活性剂的药物制剂,其中第二层在第一层上方且表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS。其可以与活性成分层下方具有表面活性剂的制剂相同的方式调配,只是其允许以下可能性:只要表面活性剂为泊洛沙姆 188 和 TPGS,则表面活性剂也可以或仅封闭活性成分层。

[0131] 包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的制剂的速释部分可通过标准技术制备且除 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素外可包括赋形剂或添加剂。速释部分也可通过将小于 40 重量%的依维莫司、优选小于 20 重量%包封于部分中来制备。适宜赋形剂可选自黏合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、助流剂,其单独或组合。其他有用的添加剂可包括(单独或组合)缓冲剂、抗氧化剂、着色剂、稳定剂、填充剂、增塑剂、乳化剂、防腐剂、黏度调节剂或矫味剂,并不限于此。部分可(例如)通过压缩调配成微型片剂或片剂或片剂层的形式。其也可为珠粒、丸剂、颗粒、颗粒等。可实施例如混合、挤出、滚圆、喷雾等方法。速释部分可制

备成额外包衣的形式,其可施加于包含高药物负载的包衣上,任选地具有额外包衣在两个包衣之间或覆盖两者。例如,珠粒、颗粒或其他芯体可首先经包含多于 40 重量%依维莫司、优选介于 50 重量%与 80 重量%之间的层包衣,且然后可添加第二包衣,其中第二包衣包含小于 40 重量%依维莫司,优选小于 20 重量%依维莫司。利用改变包衣中的依维莫司含量,可达成不同的释放特性。惊讶地观察到,依维莫司的含量高于 40 重量%导致包衣展现类似依维莫司的疏水性质且因此高药物负载产生持续释放曲线。另一方面,若包衣中的依维莫司含量低于 40 重量%,优选低于 20 重量%,且未添加造成经修改释放的赋形剂,则包衣展现速释特性。

[0132] 在本发明的一个优选实施方式中,本发明的制剂是呈多颗粒递送系统的形式。本发明的多颗粒药物递送系统主要是由多个小离散剂量单位组成的口服剂型。在这些系统中,例如胶囊、片剂、药囊或直条(stickpack)等药物物质的剂型含有复数个亚单位,通常是由数十至数百或甚至高达数千个直径为 0.05-2.00mm 的球形颗粒组成。大小为 1.5-3mm 的制剂(例如微型片剂)是本发明的另一替代。剂型经设计以在胃中快速崩解而释放多颗粒。多颗粒散布于胃肠腔中且将自胃逐渐排空而以受控方式释放药物物质。多颗粒制剂的一部分含有高药物负载且另一者展现速释特性;或多颗粒系统在恰当层中含有表面活性剂以适当地控制溶解。

[0133] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物(例如,呈多颗粒递送系统的形式)包含高药物负载的 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素作为活性成分,成分是(例如)溶解或分散于颗粒芯体(例如珠粒、丸剂、颗粒或微型片剂)中或在围绕颗粒的惰性芯体的层中。例如,可将活性成分包埋于优选包括亲水性或亲脂性基质形成的赋形剂的延长释放基质中,或与功能层和顶部包衣组合包埋于快速崩解和/或溶解基质中,其中至少一个功能层或顶部包衣包含能够使活性成分扩散受控延长释放的包衣形成聚合物。速释部分也可呈含有 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的颗粒形式(例如,珠粒、丸剂、颗粒或微型片剂)。可以相同方式制备在包衣中或其下面具有表面活性剂的药物制剂。任选地,用于改良活性成分的稳定性的保护层使含有活性物质的基质与功能层或顶部包衣分离以确保药品的稳定性。

[0134] 在另一个优选实施方式中,本发明提供呈(例如)多颗粒递送系统的稳定延长释放制剂,其包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素为活性成分、在活性成分下方或在替代中在活性成分上方含有表面活性剂的层(其中表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS)和包含非 pH 依赖性水溶性聚合物和作为孔形成剂的水溶性组份之外部包衣和任选其他功能层(例如保护层)。

[0135] 在优选实施方式中,本发明的药物组合物含有 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素作为唯一的治疗活性成分。

[0136] 在一个优选实施方式中,颗粒包括一层或若干能够实现活性成分的延长释放的顶部包衣。顶部包衣通常是具有释放控制性质的最终层,其单独地包封多颗粒的每一颗粒。

[0137] 在一个特别优选的实施方式中,在活性成分层下方或在替代中在活性成分上方具有表面活性剂(其中表面活性剂不是泊洛沙姆 188 和 TPGS)的本发明的药物组合物包含外部层或顶部包衣,其任选通过在不溶性聚合物层中形成孔或另一选择为仅通过不溶性聚合物的水合来控制药物扩散穿过可渗透包衣的释放,或通过孔形成剂与不溶性聚合物的水合的组合来控制释放。聚合物的不溶性不依赖于 pH,且任选含有水溶性孔形成剂。孔形成剂

溶解之后,孔形成的程度影响释放速率。不溶性包衣聚合物可为纤维素醚,例如乙基纤维素和乙酸纤维素或聚丙烯酸酯,例如铵基甲基丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RS/RL)。适宜孔形成剂包括水溶性纤维素醚,例如羟丙基纤维素 (HPC, Klucel™ EF、EXF、LF) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Methocel™ E3/E5、Pharmacoat 603™)、聚乙二醇 (Macrogol 1500、3500、4000、6000)、泊洛沙姆 188 (普朗尼克 F68™) 或聚维酮 (PVP, Kollidon K12、K25、K30)。例如,水溶性孔形成剂可与不溶性聚合物以 2:1 至 1:10 (例如 1:1 至 1:5、1:3 或 1:5) 的比例混合。本发明的优选孔形成剂与不溶性聚合物的比例是 HPC (例如 Klucel™ EF、EXF、LF) 或 HPMC 3cP (例如 Methocel™ E3) 为 1:1 至 1:4 (例如约 1:1、1:1.2、1:1.5 或 1:2) 的比例。本发明的优选不溶性聚合物是与孔形成剂组合的乙基纤维素 (EC, Aqualon EC N10™)。在不使用孔形成剂的情况下,根据本发明优选以 1:2 至 9:1、优选 1:1 至 4:1 的比例施加不溶性聚合物 A 型铵基甲基丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RS) 与 B 型铵基 - 甲基丙烯酸酯共聚物 (Eudragit RL) 的组合。

[0138] 持续释放顶部包衣优选达成大多数活性物质至小肠中的释放且允许保护活性物质免受胃液影响且将活性物质至口腔、食道和胃的暴露最小化。利用仅使用高药物负载以延长 0-(2-羟基)乙基 - 雷帕霉素的释放曲线的本发明制剂达成同样效果。对于所有这些实施方式,优选添加具有速释特性的制剂的部分。将其组合有利地达成平坦和延长释放曲线且没有太高的血浆峰浓度和低 $c_{\max}/c_{\min}$ 比例。

[0139] 在一个实施方式中,具有高药物负载层或表面活性剂层变化形式的本发明的药物制剂呈包含起始芯体的丸剂形式,起始芯体的直径介于 100 μm 与 1mm 之间,优选介于 150 μm 与 500 μm 之间,更优选介于 250 μm 与 355 μm 之间。大小低于 100 μm 的起始芯体极难处理,尤其是在大规模下。高于 1mm 的起始芯体大小可使表面积减小至制剂不再展现具有有益地低 $c_{\max}/c_{\min}$ 比例的溶解曲线的程度。大小介于 250 μm 至 355 μm 之间的起始芯体尤其有利。选择大小的起始芯体允许以较短处理时间较快速制备丸剂,且在喷雾干燥步骤期间具有较少结块和较少静电干扰。经证明给定大小的包衣起始芯体给出具有较窄的尺寸分布和最优选表面积的最终丸剂以产生有利的溶解曲线。起始芯体可为 (例如) 糖球、惰性药物赋形剂的颗粒等。起始芯体的大小可通过 (例如) 过筛分析测定。在替代中,其直径可通过显微镜测定,其中芯体或颗粒的最大直径可在给定范围内。

[0140] 当通过包衣起始芯体大规模制备本发明的药物制剂时,材料在生产容器中的极薄团块可使起始芯体破裂或碎裂。因此,起始芯体可首先经例如包衣聚合物的层包衣加以稳定。在一些情况中,利用水对其进行喷雾可已经给予其足够弹性用于进一步处理。可减小或防止可能易碎或脆性起始芯体的这种方式的破裂或碎裂。

[0141] 根据本发明的一个实施方式,将含有药物物质的基质层压至起始芯体的表面上。层可包含高药物负载,即层的至少 40 重量%、50 重量%、60 重量%、70 重量%或 80 重量%为 0-(2-羟基)乙基 - 雷帕霉素。起始芯体可经含有表面活性剂的层预处理。在流化床工艺中通过将基质组份和药物物质的分散体或溶液喷雾至均匀、具有规则大小和形状的颗粒上制造活性成分层。或者,可使用旋转盘处理器来层压基质组份的粉末混合物。起始芯体的平均粒径为 0.1mm 至 2.5mm。其可为单晶 (例如蔗糖) 或通过流化床造粒、旋转造粒、挤出和滚圆或压实工艺制造的颗粒状团聚物。这也涵盖可用作起始芯体的微型片剂。优选地,起始芯体具有球形形状且由以下惰性材料组成:例如蔗糖和淀粉 (糖球, Suglets™、

Non-pareils)、甘露醇（例如 MCells™）、乳糖（例如喷雾干燥乳糖）或微晶纤维素（例如 Cellets™）。适当时施加其他延长释放或保护层。优选地，由此获得的颗粒可随后与含有 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的速释制剂组合。

[0142] 作为制备本发明制剂的其他可能性，将含有活性成分的基质纳入颗粒的芯体中。将形成赋形剂、填充剂和用于增强工艺的其他成分的基质与药物物质一起混合。混合物中活性成分含量为至少 40 重量%。可通过使用湿式挤出或熔融挤出和随后的滚圆，或通过将混合物压实成微型片剂将所获得的粉末混合物调配成颗粒。所形成的基质可与单独的快速崩解/溶解基质或具有延长释放性质的其他非崩解基质组合，这些非崩解基质是用亲水性或亲脂性基质形成赋形剂来制造。

[0143] 在一个实施方式中，由含有活性成分或其固体分散体的亲水性非崩解基质组成的多颗粒是通过以下来制备：将活性成分、填充剂（例如乳糖）与具有不同黏度的亲水性水凝胶形成聚合物、助流剂和润滑剂一起混合。亲水性水凝胶形成聚合物优选是（例如）对于 2 重量%水溶液具有小于 20mPas 的低黏度等级的羟丙基甲基纤维素（例如 Methocel E5）和对于 2 重量%水溶液具有大于 100mPas 的高黏度等级的羟丙基甲基纤维素（例如 Methocel K100）的组合。然后在制片机上压缩粉末混合物以获得微型片剂。或者，可用有机溶剂（例如乙醇）润湿粉末混合物，且然后挤出且滚圆以获得多颗粒。制剂含有高药物负载并与速释颗粒组合。后者可（例如）通过简单地将活性成分与黏合剂和填充剂、任选崩解剂和润滑剂混合来制备。混合物可经压缩以形成微型片剂或片剂。

[0144] 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素是化学不稳定的，且当与不相容赋形剂接触时且尤其当与水/湿气或氧接触时，具有降解的倾向。因此，为获得 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素在药物制剂中的满意化学稳定性，并入制剂中的赋形剂应经过选择且优选应不含具有酸性性质的赋形剂（例如通常用于肠溶衣的常用 pH 敏感聚合物）。优选地，制剂不含有 Eudragit L。为限制在制剂中的水活性，优选能够结合制剂中所包封的水份的赋形剂。可使用例如交联维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉等的吸附剂，优选可使用交联维酮、交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。为进一步限制制剂中的水含量，可添加干燥剂。干燥剂可置于一级包装中，包装优选是不能渗透水蒸气的极紧密材料。干燥剂主动地参与控制药物产品在保存期间所暴露的湿度。

[0145] 本发明的另一方面是在延长储存时间期间保持有利的化学稳定性。这具体地可在本发明药物制剂在生产之后包装或保存于包装中且尤其基本上或完全不渗透水蒸气和湿度的泡罩包、瓶子或挤压包装（press-through package, PTP）时达成。更优选地，整个生产是在 20℃ 下在湿蒸气至多 50% 相对湿度（RH）、更优选至多 20% RH 下实施。适宜包装基本上或完全不可渗透水蒸气/湿度且包括。包装不限于箔/箔包（例如铝/铝泡罩）、高密度聚乙烯（HDPE）瓶子、由具有防水蒸气层性质的塑胶制得且经改良的片材（例如包衣聚（氯乙烯）或聚丙烯）、聚乙烯和聚偏二氟乙烯的层压片材和以术语“热带型泡罩”已知的具有（通常热成形的）泡罩基底部分的泡罩包。优选地，本发明的泡罩包具有冷成形箔/箔泡罩设计且进一步优选具有黑色基底部分和/或覆盖物，其允许高达 100% 免于湿气、氧和光的保护。箔/箔泡罩包的一种组份包含塑胶膜（例如，PVC 或 PE）、黏合剂、箔、黏合剂和外部塑胶膜的层压。外部膜（其可为 PET 或 PVC）支撑薄铝层且用作热密封层。铝层通常由多个极薄层而非单一厚层组成。多个层有助于确保针孔不会遍布整个箔。其也增加金属的拉

伸性且有助于冷拉加工。这些多层网状物是在按顺序执行这些功能的机器上成形、填充并密封,机器与热成形-填充-密封机器几乎一样,只是在成形步骤之前不加热网状物。在制作箔/箔泡罩包的工艺中,在冷成形工艺期间,箔围绕塞子成型并模制以形成空腔。

[0146] 在“热带型泡罩”中,覆盖膜由铝或铝/塑胶材料复合材料组成,且自铝/塑胶材料压层制作(通常冷成形)的下部密封托盘是抵靠泡罩基底部分的底部密封。因此,在热带型泡罩中,具有填充物的泡罩基底部分完全由覆盖层和下部密封托盘中的铝膜保护免于来自外部气氛的蒸汽和气体的渗透。

[0147] 在优选实施方式中,用于储存药物制剂的包装符合 USP 671-要求的最高等级。包装提供免于湿度渗透或氧渗透的保护,如由 USP 671 的最高标准所规定。包装可为由聚氯三氟乙烯 (PCTFE)、聚偏二氯乙烯 (PVDC)、乙烯乙烯醇 (EVOH) 或其组合的箔制成的泡罩卡或瓶子以满足最高保护标准。包装材料可基于水蒸气和/或氧的整体渗透选择且与不同材料组合以产生具有抵抗湿度和氧的优良屏障性质的多层起泡或瓶材料。材料也可与铝箔组合。包装可进一步含有干燥剂以确保包装材料中的低水分含量。

[0148] 已发现,在单一剂量施用于 24 个健康个体之后,与当前可用于患者的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素片剂(Final Market Image 或“FMI”片剂)相比,本发明的药物组合物减小峰值浓度($C_{\max}$)与给药后 24 小时时的浓度(C_{24h})的比例。本发明制剂的典型 $C_{\max}$ 是 $<10\text{ng/ml}$ 。通过药物动力学模型模拟,预测减小的 $C_{\max}/C_{24h}$ 比例减小每日施用本发明后的 24 小时给药间隔期间的浓度-时间曲线中的 $C_{\max}$ 与最低浓度($C_{\min}$)比例($C_{\max}/C_{\min}$)。本发明的减小的 $C_{\max}/C_{\min}$ 比例的优点在于,使用基于本发明的生物利用度的适当剂量,相对于目前市场上可用的制剂,本发明能够维持依维莫司的浓度高于依维莫司的治疗下限(用于足够功效)且同时与依维莫司的治疗上限相距一定距离(毒性的浓度区域)。因此,本发明能够在不影响依维莫司的功效下改良其安全性曲线。由此,本发明的药物组合物允许(例如)40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的治疗窗的优选利用。已施用本发明药物组合物的患者中的典型 $C_{\max}/C_{24h}$ (由此典型 $C_{\max}/C_{\min}$) 的比例是 <5 或 <4 , 例如 3.5 ± 1 或 3 ± 0.5 。

[0149] 根据本发明的一个实施方式,40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素包含在由适用于分解或溶解 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的任一物质制成的层中。在优选实施方式中,包含 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层是由亲水性载剂基质制成。载体基质包埋 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素且由此保护其抵抗降解。适宜基质形成剂是亲水性聚合物,例如 HPMC (例如,HPMC 2910 型或 2280 型)、共聚维酮、HPC、HEC、MEC、MHEC、聚维酮,这些亲水性聚合物可溶解或快速分散于水中。在一个优选实施方式中,基质层是呈(例如)描述于 W097/03654 或 W003/028705 中的固体分散体的形式。

[0150] 在优选的实施方式中,用于 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的快速溶解/崩解载剂基质是呈固体分散体的形式。固体分散体包含(例如)载剂(例如水溶性聚合物),例如,可使用以下聚合物中的一者或其混合物:

[0151] - 羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 例如 2910 型羟丙甲纤维素,其是以 Methocel™ E 自 Dow Chemicals 或以 Pharmacoat™ 自 Shin Etsu 购得。使用具有低表观黏度的 HPMC 可获得良好结果,例如如在 20°C 下对于 2 重量%水溶液所测量低于 100cps,例如低于 50cps,优选低于 20cps,例如 HPMC 3cps;

[0152] - 聚乙烯吡咯啉酮(聚维酮,PVP),例如 PVP K25、K30 或 PVP K12。PVP 可(例如)

以Kollidon®自BASF公司或以Plasdone®自ISP公司购得。平均分子量在约8,000道尔顿与约50,000道尔顿之间的PVP是优选的,例如PVP K30;

[0153] - 羟丙基纤维素(HPC),例如Klucel EF/LF/JF或其衍生物。HPC衍生物的实例包括在水性介质(例如水)中具有低动态黏度的那些,例如,如在25℃下5%水溶液中测量低于约400cps。优选HPC衍生物的平均分子量低于约200,000道尔顿,例如在80,000道尔顿与140,000道尔顿之间。市面有售的HPC的实例包括购自Hercules Aqualon公司的Klucel® LF、Klucel® EF和Klucel® JF;和购自Nippon Soda有限公司的Nisso® HPC-L;

[0154] - 聚乙二醇(PEG)。实例包括平均分子量在1000道尔顿与9000道尔顿之间、例如在约1800与7000之间的PEG,例如PEG 2000、PEG 4000或PEG 6000(Handbook of Pharmaceutical Excipients,第355-361页);

[0155] - 饱和聚甘醇化甘油酯(polyglycolised glyceride),其可(例如)以Gelucire®、例如以Gelucire® 44/14、53/10、50/13、42/12或35/10自Gattefossé公司购得;或

[0156] - 环糊精,例如β-环糊精或α-环糊精。适宜β-环糊精的实例包括甲基-β-环糊精;二甲基-β-环糊精;羟丙基-β-环糊精;糖基-β-环糊精;麦芽糖基-β-环糊精;硫代-β-环糊精;β-环糊精的硫代烷基醚,例如硫代-C₁₄-烷基醚。α-环糊精的实例包括葡萄糖基-α-环糊精和麦芽糖基-α-环糊精。

[0157] 在一个优选实施方式中,含有0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的层相对于药物物质的量以1:1000至1:1的比例含有抗氧化剂。抗氧化剂也可以(例如)0.1%至10%、优选0.1%至1%的浓度存在于其他功能层中。适宜抗氧化剂包括(例如)丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯。在优选实施方式中,抗氧化剂是丁基羟基甲苯。

[0158] 在一个优选实施方式中,保护层使含有活性物质的层与制剂的其他功能层或部分(例如顶部包衣或间歇性层)分离以增强药物产品的稳定性。通过排除与使不稳定赋形剂的任何直接接触来稳定药物物质。保护层也担当防止顶部包衣中的任何组份(例如可穿层迁移的聚合物副产物或增塑剂)与活性物质直接接触的扩散屏障的作用。除也用作基质形成剂的聚合物(例如上文描述的基质形成剂)之外,高含量的无机颜料或防黏剂(例如滑石粉和/或二氧化钛,例如相对于聚合物的施加量5重量%至100重量%、或10重量%至100重量%,优选5重量%至35重量%或20重量%至50重量%)有助于障壁功能。可调整保护层的厚度以获得最优选的药品稳定性。

[0159] 在另一个优选实施方式中,将活性成分40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素直接包埋于本文所描述的延长释放载剂基质中。

[0160] 本发明的药物组合物提供活性物质(例如,40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素)的良好稳定性。

[0161] 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素制剂的常见副作用是黏膜炎特别是口腔炎,可导致患者的额外痛苦、不良患者顺从性和并非最理想的功效。尚未得知黏膜炎的根本病因且可(例如)归因于黏膜的局部刺激,但也归因于全身性效应。本发明的制剂可减少或消除作为施用0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的副作用的黏膜炎。

[0162] 可将本发明的药物组合物(例如多颗粒递送系统)调配成例如胶囊(例如HPMC

或硬明胶胶囊)等药物产品,或填充至药囊或直条中,或调配成崩解后释放颗粒的片剂。

[0163] 为进一步改良药物产品稳定性,一级包装(例如药囊、直条、泡罩或瓶)可包括吸水成分(例如硅胶),成分减小或稳定保存储存期间和/或使用寿命期间药物产品的水分含量。

[0164] 本发明的制剂可是由多个丸剂、颗粒剂或微型片剂组成和/或释放多个丸剂、颗粒剂或微型片剂。

[0165] 当本发明的药物组合物呈剂量单位(例如片剂、胶囊、颗粒剂)的形式时,每一单位剂量将适宜含有 0.1mg 与 40mg 之间、更优选 1mg 与 20mg 之间的药物物质;例如 0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、5.0mg、10mg 和 20mg。其他适宜剂量单位包括(例如)25mg 或 30mg 或 35mg 或 40mg 或 50mg。根据治疗的具体目的、治疗期等,这些剂量单位适于每日施用 1 至 5 次。在一个实施方式中,每日施用一次单位剂型。欲施用的组合物的确切量取决于若干因素,例如治疗的期望持续时间和 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的释放速率。

[0166] 本发明的制剂具有优于当前所用制剂的其他有利性质。例如,本发明的制剂:

[0167] - 允许灵活的剂量调整

[0168] - 允许通过(例如)将具有不同释放曲线(例如初始脉冲和持续释放)的颗粒剂、珠粒、丸剂或微型片剂组合来满足定制的药物释放曲线

[0169] - 防止药物与口腔中的黏膜接触

[0170] - 允许延长释放包衣丸剂、颗粒剂或微型片剂保护药物在胃中免于降解,从而产生较高生物利用度

[0171] - 允许延长释放曲线

[0172] - 保护胃黏膜免于通过与药物的直接接触而受到刺激

[0173] - 降低 C_{max} 且减小 C_{max}/C_{min} 比

[0174] - 减小 C_{max} 和 AUC 在患者间和/或患者内的差异

[0175] - 减小 C_{max} 和 AUC 在食物依赖性患者间和/或患者内的差异。

[0176] 因此,在一个实施方式中,本发明提供用作药剂的药物制剂或固体剂型。在另一个实施方式中,本发明提供治疗 mTOR 敏感疾病(例如如下文所描述)的方法,其中 0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素以 15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg 或 50mg 的剂量(例如)每天施用一次。在优选实施方式中,0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素以 1mg 至 40mg,例如 20mg 至 40mg(例如 20mg、25mg、30mg、35mg 或 40mg)每天施用一次,或以 2mg 至 80mg,例如 20mg 至 80mg(例如 20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg 或 80mg)每两天施用一次,或以 5mg 至 150mg,例如 40mg 至 150mg(例如 40mg、50mg、60mg、80mg、100mg、120mg 或 150mg)每周施用一次。mTOR 敏感疾病具体包括实体肿瘤疾病,例如肾细胞癌、TSC、胃癌、乳癌、淋巴瘤、肝细胞癌。

[0177] 可通过以下来制备本发明的药物药物组合物(例如多颗粒制剂):借助加热或润湿液体将基质形成赋形剂以及药物物质的混合物挤出并滚圆,或压实具有含药物混合物的片剂或微型片剂,或在流化床或旋转造粒工艺中将含药物的基质层层压至芯体上。可通过以下来制备含有活性物质的层:将具有有机溶剂的喷雾分散剂(其中亲水性组份和活性物质分散或溶解、优选溶解于其中)喷雾至芯体材料上,同时借助经加热的干燥空气连续移除溶剂。通过此工艺形成围绕芯体的基质层,更优选地所形成的层是活性物质在聚合物

(例如 HPMC、HPC、HEC) 中的固体分散体。在替代中, 包含依维莫司的第一片剂层可经压缩并通过在顶部压缩另一片剂层制成双层片剂。显而易见地, 片剂层看情形可具有高药物负载, 或为速释层, 或含有表面活性剂。

[0178] 本发明的药物制剂可(例如)如下制备: 将含有表面活性剂的包衣沉积于惰性珠粒上。然后, 喷雾有机进料混合物, 其中亲水性聚合物以胶态方式分散且分散或溶解 40-0-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素, 移除溶剂后一起沉淀为固体分散体的均匀平滑层, 以此方式使其可(例如)用经修饰的释放包衣进一步包衣。

[0179] 可用额外功能层和顶部包衣包衣所获得的含药物的多颗粒。将含有溶解、分散和悬浮于有机溶剂和其混合物中的包衣聚合物、润滑剂、防黏剂、水溶性赋形剂和增塑剂的喷雾分散液喷雾至含药物的多颗粒上。在处理期间, 使多颗粒持续保持受控运动或流体化状态, 同时将干燥、经加热的工艺气体施加至产物床以自多颗粒的表面蒸发溶剂, 其中在给定温度下形成膜层。可通过所喷雾包衣分散液的量来控制膜层的厚度。最后实施干燥以将经层压且包衣的多颗粒中的残余溶剂含量最小化。

[0180] 使用用于制备本发明的药物制剂的包衣工艺在施加包含 40-0-(2-羟基) 乙基-雷帕霉素的层时可获得约 30% 重量增加, 当添加保护层时获得约 20% 重量增加, 利用延长释放层获得约 20% 重量增加且当在惰性珠粒上包衣表面活性剂层时获得约 20% 重量增加, 其可任选进一步包衣。制剂质量的所有增加都基于药物制剂的总重量进行计算。

[0181] 可在多颗粒与适宜制片剂混合后将多颗粒填充至硬胶囊、药囊、直条中, 或压缩成片剂。

[0182] 也提供通过使用本发明的药物组合物(例如多颗粒递送系统)治疗 mTOR 途径敏感疾病(例如, 如下文所描述)的方法。

[0183] 本发明的口服药物组合物可用于治疗或预防响应抑制 mTOR 信号传导途径的疾病或病状, 例如以下病状:

[0184] a) 治疗和预防器官或组织同种异体或异种移植排斥, 例如用于治疗(例如)心脏、肺、组合的心脏-肺、肝脏、肾脏、胰腺、皮肤或角膜移植的受体。其也指示用于预防移植抗宿主疾病(例如在骨髓移植后)。

[0185] b) 治疗和预防自体免疫疾病和炎性病状, 具体地说病因包括自体免疫组份的炎性病状, 例如关节炎(例如类风湿性关节炎、慢性进行性关节炎(arthritis chronica progrediente)和变形性关节炎)和风湿性疾病。可采用本发明化合物的特定自体免疫疾病包括自体免疫性血液病(包括例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、单纯红细胞性贫血和特发性血小板减少症)、全身性红斑狼疮、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、牛皮癣、史蒂芬强森症候群(Steven-Johnson syndrome)、特发性腹泻、自体免疫炎性肠病(包括例如溃疡性结肠炎和克罗恩病(Crohn's disease))、内分泌性眼病、格雷夫斯病(Graves' disease)、类肉瘤病、多发性硬化、原发性胆汁性肝硬化、幼年型糖尿病(I 型糖尿病)、葡萄膜炎(前部和后部)、干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、牛皮癣性关节炎、肾小球肾炎(具有和不具有肾病综合征, 例如包括特发性肾病综合征或微小病变性肾病)和幼年型皮炎。

[0186] c) 治疗和预防哮喘。

[0187] d) 治疗多重抗药性 (MDR)。MDR 在由于 Pgp 将药剂抽出细胞而不响应常用化学疗法的癌症患者和 AIDS 患者中尤其成问题。因此,组合物可用于增强其他化学治疗剂在治疗和控制多重抗药性病状 (例如多重抗药性癌症或多重抗药性 AIDS) 中的功效。

[0188] e) 治疗增殖性病症,例如肿瘤、过度增殖性皮肤病等,例如实体肿瘤:例如肾细胞癌、神经内分泌瘤 (例如 GEP 神经内分泌瘤)、嗜铬细胞瘤、脑膜瘤、头颈鳞状细胞癌、乳腺癌、淋巴瘤 NOS、甲状腺癌 NOS、子宫内膜癌、肝细胞癌、前列腺癌、转移性黑色素瘤、神经胶质瘤、多形性神经胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肥大细胞增多症、转移性肺癌、肝细胞癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、肝细胞癌、星形细胞瘤、结节性硬化症 (例如 SEGA、AML)、淋巴管平滑肌增多症、甲状腺癌 NOS、胆管癌、结肠直肠癌、腺样囊性癌、胆管上皮癌、肉瘤 NOS、间皮瘤、恶性肝肿瘤、结肠直肠癌、转移性黑色素瘤、子宫颈癌、转移性乳癌、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、鳞状细胞癌、尿道上皮细胞癌、消化器官赘瘤、胃癌、胰腺癌;或液体肿瘤:例如晚期恶性血液病,例如白血病,例如急性髓样白血病、急性髓样白血病、多发性骨髓瘤。

[0189] f) 治疗异常增加的骨转换或吸收,例如骨质疏松症、与 (例如) 芳香酶抑制剂治疗相关联的骨质损失、类风湿性关节炎、骨质减少、成骨不全、甲状腺机能亢进症、神经性厌食、器官移植、人工关节松动、类风湿性关节炎中的关节周围骨质侵蚀、骨关节炎、高钙血症、骨癌和原发性肿瘤引起的骨转移、多发性骨髓瘤。

[0190] g) 治疗真菌感染。

[0191] h) 治疗和预防发炎,尤其强化类固醇的作用。

[0192] i) 治疗和预防感染,尤其由具有 Mip 或 Mip 样因子的病原体引起的感染。

[0193] j) 治疗 FK-506 和其他巨菲蛋白结合免疫抑制剂的服药过量。

[0194] 以下实施例是包含 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的药物制剂的一些实施例,其在施用时允许有利的释放曲线,产生减小的平均血浆峰浓度、减小的 C_{max}/C_{min} 比例且显示减小的食物效应。所公开制剂的经改良释放特性转化为减小负效应,特别是黏膜炎的发生率。提供制剂用于增加的生物利用度和增加的稳态 C_{min} ,进而产生改良的效能。另外,制剂更稳健且展现更好的物理化学稳定性。也可通过那些本领域普通技术人员已知的其他测试模型测定本发明制剂的有益效果。

[0195] 实施例

[0196] 实施例 1:

[0197] 用于 5mg 依维莫司剂量的具保护层的丸剂:

[0198] 以下具药物层且具保护层丸剂的实施例提供可进一步包衣以获得具有延长释放性质的产物的多颗粒的速释形式。将药物负载调整至允许将 5mg 填充至 0 号胶囊中的百分比。根据表 1 中描述的两种不同组合物,可实现不同厚度的保护层以优化保护效应。制备具有含有药物的基质层的多颗粒的程序如下:将基质形成聚合物 HPMC(2910 型,3cP) 相对于药物物质以 4:1 的比例分散于乙醇中,其中在溶剂中的最终浓度为 6%。将抗氧化剂丁基羟基甲苯以相对于药物物质等于 2% 的量添加至分散液中。借助均质器使用等于溶剂总量 6% 的小部分水来分散 7.5% 滑石粉和 3.0% 二氧化钛 (基于层中的固体)。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间,分散液保持平衡,直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后,添加药物物质并分散于包衣分散液中,然后开始层压至 355 μm 至 425 μm 的糖球上,预热并在

流化床处理器中流化。所使用糖球的量使得在喷雾后具活性物质层多颗粒中产生 1.5% 的药物浓度。喷雾是在介于 35℃ 与 45℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺来实施。完成喷雾工艺后,当获得 9.2% 的重量增加时,在流化床中在高达 65℃ 的温度下干燥所得多颗粒。

[0199] 随后的后续层压程序用于施加保护性稳定性增强层:将结合聚合物 HPMC(2910 型,3cP) 分散于乙醇中,其中在溶剂中的最终浓度为 4%。借助均质器使用等于溶剂总量 6% 的小部分水来分散 25% 滑石粉和 5% 二氧化钛。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间,分散液保持平衡,直至溶胀聚合物颗粒崩解。将具活性物质层的多颗粒预热并在流化床处理器中流化。在介于 35℃ 与 45℃ 之间的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾,直至获得 10% 至 15% 的重量增加为止。完成喷雾工艺后,在流化床中在高达 65℃ 的温度下干燥所得多颗粒。

[0200] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0201] 表 1

[0202]

具保护层的丸剂, 5 mg 依维莫司					
		具有 15%重量增加的 保护层		具有 10%重量增加的 保护层	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位
活性物质层压	糖球 355-425 μm	76.64	305.29	82.6	277.52
	依维莫司	1.30	5.00	1.50	5.00
	丁基羟基甲苯	0.03	0.10	0.03	0.10
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	5.22	20.00	6.0	20.00
	二氧化钛	0.22	0.84	0.3	0.84
	滑石粉	0.55	2.10	0.6	2.10
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.03	38.46	7.0	23.51
	滑石粉	2.51	9.62	1.7	5.88
	二氧化钛	0.50	1.92	0.3	1.18
总计:		100.00	383.33	100.00	336.12

[0203] 实施例 2:

[0204] 用于 20mg 依维莫司剂量的具保护层丸剂:

[0205] 在这个实施例中,提供通过层压和包衣所产生的丸剂的另一变化形式。速释丸剂具有高于实施例 1 中的药物负载,从而允许制造较高剂量浓度。利用此变化形式,可将 10mg 或 20mg 填充至 1 号硬胶囊中。可使用不同种类的延长释放包衣材料。如实施例 1 中所述产生层压有含有活性物质的基质和随后层压保护层的多颗粒。不同于实施例 1,将基质形成聚合物 HPMC (2910 型,3cP) 相对于药物物质以 3:2 的比例分散于乙醇中,其中在溶剂中的最终浓度为 5%。具活性物质层的丸剂中的活性物质的浓度自实施例 1 中的 1.5% 增加至 10%。

[0206] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0207] 表 2:

[0208]

具保护层的丸剂, 20 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层压	糖球 355-425 μm	66.22	145.67
	依维莫司	9.09	20.00
	丁基羟基甲苯	0.18	0.40
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	13.57	29.85
	滑石粉	1.85	4.07
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	6.99	15.38
	滑石粉	1.75	3.85
	二氧化钛	0.35	0.77
总计:		100.00	220.00

[0209] 实施例 3:

[0210] 用 Eudragit RS/RL 包覆的延长释放丸剂 5mg

[0211] 本实施例提供可如何通过例如表 3 的丸剂等速释丸剂的顶部包衣达成延长释放曲线的可能性。可适当调整不溶性聚合物 Eudragit RS 与 Eudragit RL 的组合以产生具有期望释放性质的产物。在这种情况下,在 2 小时内完成释放 (参见图 2)。

[0212] 将包衣施加至具保护层的多颗粒以获得具有持续释放性质的产物:将持续释放聚合物 Eudragit RL100 与 Eudragit RS100 以 3:7 的比例溶解于丙酮中,从而获得在溶剂中 14% 的最终浓度。在连续搅拌溶液的同时,添加 5% 防黏剂单硬脂酸甘油酯和 10% 增塑剂柠檬酸三乙酯并相对于铵基甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit RS/RL) 的量以一定量溶解。借助均质器使用等于溶剂总量 5% 的小部分水来分散 30% 滑石粉。将水性悬浮液添加至聚合物溶液中。

[0213] 在开始喷雾分散液之前将具保护层的多颗粒预热并在流化床处理器中流化。在介于 35°C 与 45°C 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾,直至获得 14% 的聚合物重量增加。完成喷雾工艺后,在流化床中在 40°C 的温度下干燥所得多颗粒 15

分钟。

[0214] 最后,将包衣的多颗粒手动填充至 0 号 HPMC 硬胶囊中。将填充重量调整至等效于 5mg 依维莫司的量。

[0215] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0216] 表 3

[0217]

处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层 压	糖球 355-425 μm	83.3	305.29
	依维莫司	1.4	5.00
	丁基羟基甲苯	0.03	0.10
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	5.5	20.00
	二氧化钛	0.2	0.84
	滑石粉	0.6	2.10
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	7.0	25.64
	滑石粉	1.7	6.41
	二氧化钛	0.3	1.28
总计:		100.0	366.67

[0218] 表 4:

[0219]

延长释放包衣多颗粒 依维莫司 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, 16.9%聚合物重量增加			
--	--	--	--

[0220]

处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5 mg, 表 1	80.2	366.67
	Eudragit RS 100	9.5	43.00
	Eudragit RL 100	4.1	19.00
	滑石粉	4.1	18.9
	单硬脂酸甘油酯	0.7	3.15
	柠檬酸三乙酯	1.4	6.30
总计:		100.00	440.80

[0221] 活体外溶解方法：

[0222] 将多颗粒填充至 0 号硬胶囊中，然后置于填充有 900mL 37℃的含有 0.2%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 的溶解容器中。分别根据 USP 专著 711 和 Ph. Eur. 专著 2.9.3. 使用搅拌方法在 75rpm 下实施溶解。

[0223] 活体外溶解结果：

[0224] 释放曲线显示于图 2 中。

[0225]

分钟	所释放的%
	表 4
60	43.2
120	101.3
180	103.5

[0226] 实施例 4：

[0227] 用 Eudragit RL/RS 包衣的延长释放丸剂 5mg

[0228] 仅使用 Eudragit RL100 作为聚合物将极快速释放包衣施加至药物负载为 2.6% 的具保护层丸剂。使用异丙醇 / 丙酮 60:40 的溶剂混合物制备包衣喷雾流体。将溶剂中的聚合物浓度设定为 10% (w/w)。聚合物重量增加是 7.4%。

[0229] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0230] 表 5

[0231]

具保护层的丸剂，具有 2.6%药物负载

[0232]

依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层压	糖球 355-425 μm	64.6	138.62
	依维莫司	2.3	5.00
	丁基羟基甲苯	0.05	0.10
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	9.3	20.00
	二氧化钛	0.4	0.84
	滑石粉	1.0	2.10
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	9.0	19.23
	滑石粉	2.2	4.81
	二氧化钛	0.4	0.96
总计:		100.00	191.67

[0233] 表 6 :

[0234]

延长释放包衣多颗粒			
依维莫司 5 mg, Eudragit RS/RL 1:1, 7.4%聚合物重量增加			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5mg, 表 5	89.3	191.67
	Eudragit RL 100	3.3	7.19
	Eudragit RS 100	3.3	7.19
	滑石粉	3.3	7.19
	柠檬酸三乙酯	0.7	1.44
总计:		100.00	214.68

[0235] 实施例 5 :

[0236] 使用孔形成剂 HPC 的延长释放丸剂 5mg :

[0237] 可通过将顶部包衣施加至具保护层丸剂上获得目标释放曲线,顶部包衣含有一小部分的孔形成剂。在此实施例中,使用水溶性聚合物羟丙基纤维素以在不溶性乙基纤维素包衣中形成孔。如实施例 1 中所述产生层压有含有活性物质的基质和随后层压有保护层的丸剂。

[0238] 将包衣施加至具保护层的多颗粒以获得具有持续释放性质的产物。

[0239] 将基于聚合物的量的 10% 润滑剂胶态二氧化硅和 10% 增塑剂柠檬酸三乙酯分散于乙醇中。然后, 溶解持续释放聚合物乙基纤维素 N-10 (EC), 使其在溶剂中的最终浓度为 6% 至 7.5%。在连续搅拌分散液的同时, 以等于乙基纤维素的量的 45% 至 50% 的量添加 HPC (Klucel EF) 并使其溶解。

[0240] 在开始喷雾分散液之前将具保护层多颗粒预热并在流化床处理器中流化。在介于 35°C 与 45°C 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾, 直至获得 7.5% 至 11% 的聚合物重量增加。完成喷雾工艺后, 在流化床中在高达 55°C 的温度下干燥所得多颗粒。最后, 在配备有量斗 (dosing chamber) 填充站的自动胶囊填充机上将包衣的多颗粒填充至 0 号 HPMC 硬胶囊中。将填充重量调整至等效于 5mg 依维莫司的量。

[0241] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0242] 表 7:

[0243]

延长释放包衣多颗粒 (EC 对孔形成剂 HPC 比例: 100:38, 10%重量增加乙基纤维素) 依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5mg, 表 1	86.36	383.33
	乙基纤维素 N-10	8.63	38.33
	羟丙基纤维素 300-600 cP	3.28	14.57
	Aerosil 200	0.86	3.83
	柠檬酸三乙酯	0.86	3.83
总计:		100.00	443.90

[0244] 表 8:

[0245]

延长释放包衣多颗粒 (45%孔形成剂 HPC, 7.5%重量增加乙基纤维素)

[0246]

依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5mg, 表 1	89.0	383.33
	乙基纤维素 N-10	6.7	28.75
	羟丙基纤维素 300-600 cP	3.0	12.94
	Aerosil 200	0.7	2.88
	柠檬酸三乙酯	0.7	2.88
总计:		100.00	430.77

[0247] 表 9 :

[0248]

延长释放包衣多颗粒 (EC 对孔形成剂 HPC 比例: 100:50, 10.8%重量增加乙基纤维素) 依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5mg, 表 1	84.2	336.12
	乙基纤维素 N-10	9.2	36.67
	羟丙基纤维素 300-600 cP	4.6	18.33
	Aerosil 200	0.9	3.67
	柠檬酸三乙酯	0.9	3.67
总计:		100.00	398.46

[0249] 活体外溶解方法 :

[0250] 将多颗粒填充至 0 号硬胶囊中,然后置于填充有 900mL 37℃的含有 0.2%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 的溶解容器中。分别根据 USP 专著 711 和 Ph. Eur. 专著 2.9.3. 使用搅拌方法在 75rpm 下实施溶解。

[0251] 活体外溶解结果 :

[0252] 释放曲线显示于图 1 中。

[0253]

分钟	所释放的%	所释放的%	所释放的%
----	-------	-------	-------

[0254]

	表 7	表 8	表 9
30	9.85	20.7	--
60	24.9	53.0	53.8
120	54.4	85.32	83.3
180	69.6	94.3	93.5
240	78.8	97.7	97.9
300	84.7	99.0	99.1

[0255] 实施例 6：

[0256] 使用孔形成剂 HPMC 的持续释放丸剂 5mg：

[0257] 作为实施例 5 的替代,其他可溶性聚合物也适于在不溶性包衣中形成孔以允许药物从丸剂释放。羟丙甲纤维素 (HPMC) 可用来替代 HPC 产生经改变的释放曲线。在这种情况下,几乎 90% 药物可在 2 小时内释放。

[0258] 如实施例中所描述产生层压有含有活性物质的基质和随后层压有保护层的丸剂。

[0259] 将包衣施加至具保护层的多颗粒以获得具有持续释放性质的产物:将基于聚合物的量的 10% 润滑剂胶态二氧化硅和 10% 增塑剂柠檬酸三乙酯分散于乙醇中。然后,溶解持续释放聚合物乙基纤维素 N-10,使其在溶剂中的最终浓度为 6% 至 7.5%。在连续搅拌分散液的同时,以等于乙基纤维素的量的 45% 至 50% 的量添加 HPC (Klucel EF) 并使其溶解。

[0260] 在开始喷雾分散液之前将具保护层的多颗粒预热并在流化床处理器中流化。在介于 35℃ 与 45℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾,直至获得 7.5% 至 11% 的聚合物重量增加。完成喷雾工艺后,在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥所得多颗粒。

[0261] 最后,在配备有量斗填充站的自动胶囊填充机上将包衣的多颗粒填充至 0 号 HPMC 硬胶囊中。将填充重量调整至等效于 5mg 依维莫司的量。

[0262] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0263] 表 10：

[0264]

持续和延迟释放的包衣丸剂

[0265]

(EC 对孔形成剂 HPMC 比例: 100:50, 5%重量增加乙基纤维素) 依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 5mg, 表 4	91.7	191.67
	乙基纤维素 N-10	4.6	9.58
	HPMC 2910 3 cP	2.3	4.79
	Aerosil 200	0.7	1.44
	柠檬酸三乙酯	0.7	1.44
总计:		100.00	208.92

[0266] 活体外溶解方法:

[0267] 将多颗粒填充至 0 号硬胶囊中,然后置于填充有 900mL 37℃的含有 0.2%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 的溶解容器中。分别根据 USP 专著 711 和 Ph. Eur. 专著 2.9.3. 使用搅拌方法在 75rpm 下实施溶解。

[0268] 活体外溶解结果:

[0269] 使用实施例 5 中所述的活体外溶解方法。

[0270] 释放曲线显示于图 3 中。

[0271]

分钟	所释放的% 表 10
30	23.0
60	60.7
120	89.4
180	96.7

[0272] 实施例 7:

[0273] 用 Eudragit RL/RS 包衣的持续释放微型片剂:

[0274] 此实施例描述使用微型片剂替代丸剂作为延长释放包衣的底物的可能性。使用可渗透不溶性聚合物 Eudragit RS 与 Eudragit RL 的组合以达成延缓释放。

[0275] 利用溶剂蒸发工艺制造固体分散体。固体分散体由 1:9 的比例的依维莫司与 HPMC 2910 3cp 以及乳糖和 BHT 组成。BHT 的量相对于依维莫司的量为 2%。

[0276] 将依维莫司溶解于比例为 1:1 的乙醇与丙酮的溶剂混合物中,然后将 BHT、HPMC 和乳糖随后添加至容器中并将其悬浮。在干燥器壁温度为 50℃下真空干燥分散液。

[0277] 表 11:

[0278]

依维莫司固体分散体 9.09%			
处理步骤	成分	%	mg/单位
固体分散体	依维莫司	9.09	5.00
	BHT	0.18	0.10
	无水乳糖	8.91	4.90
	HPMC 29120 3 cP	81.82	45.01
总计:		100.00	55.01

[0279] 为制造 9.09% 的微型片剂依维莫司固体分散体,使用 turbula 混合器将无水乳糖、微晶纤维素和硬脂酸镁混合 5 分钟。在单冲制片机上使用具有 19 个直径为 2mm 的冲孔器的微型片剂冲压工具压缩掺合物。施加约 18kN 的压缩力,以获得允许用于包衣工艺的具有大于 10N(范围:14-25N)的足够片剂硬度的微型片剂。

[0280] 表 12:

[0281]

微型片剂 5 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
固体分散体	依维莫司固体分散体 9.09%, 表 11	27.5	55.01
制片	无水乳糖	41.5	82.99
	微晶纤维素	30.0	60.00
	硬脂酸镁	1.0	5.00
总计:		100.00	200.00

[0282] 在实验室规模的流化床包衣机上包衣微型片剂。制备 Eudragit RL100 与 Eudragit RS100 存于比例为 55.8:37.2:7.0 的异丙醇/丙酮/水的溶剂混合物中的溶液。添加增塑剂柠檬酸三乙酯和防黏剂滑石粉。在处理器中利用加热至 27-28℃ 的入口空气流体化微型片剂且使用底部喷雾工艺施加 0.8 巴的喷雾压力实施包衣。

[0283] 表 13:

[0284]

持续释放的包衣微型片剂，5 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	微型片剂 依维莫司 5 mg，表 12	89.3	191.67
	Eudragit RL 100	4.5	9.59
	Eudragit RS 100	2.2	4.79
	滑石粉	3.3	7.19
	柠檬酸三乙酯	0.7	1.44
总计：		100.00	214.67

[0285] 可添加速释制剂。

[0286] 实施例 8：

[0287] 用乙基纤维素和孔形成剂 HPC 包衣的持续释放微型片剂：

[0288] 在此实施例中，将具有孔形成剂的包衣喷雾于微型片剂上。

[0289] 如实施例 7 所述制造微型片剂。

[0290] 使用实验室规模的流化床包衣机用于底部喷涂包衣工艺。在无水乙醇中分散增塑剂柠檬酸三乙酯和防黏剂胶态二氧化硅，然后使包衣聚合物乙基纤维素 N10 和孔形成剂 HPC EF 溶解。在处理器中利用加热至 43-45℃ 的入口空气流体化微型片剂并在 0.8 巴的喷雾压力下包衣。

[0291] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (SDS) 的额外层。

[0292] 表 14：

[0293]

持续释放包衣微型片剂，EC 对孔形成剂 HPC 比例 1:1，7.5%重量增加乙基纤维素 依维莫司 5 mg			
处理步骤	成分	%	mg/单位
包衣	微型片剂 依维莫司 5 mg，表 12	82.64	200.00
	乙基纤维素 N10	6.20	15.00

[0294]

	HPC EF	6.20	15.00
	柠檬酸三乙酯	1.24	3.00
	Aerosil 200	3.72	9.00
总计：		100.00	242.00

[0295] 活体外溶解结果：

[0296] 使用实施例 5 中所述的活体外溶解方法。

[0297] 释放曲线显示于图 3 中。

[0298]

分钟	所释放的%
	表 14
30	25.8
60	63.2
90	88.4
120	97.0

[0299] 实施例 9：

[0300] 20mg 填充有使用包衣聚合物乙基纤维素和孔形成剂 HPC 的持续释放包衣丸剂的胶囊：

[0301] 在此实施例中，具有较高药物负载的丸剂用于填充 1 号硬胶囊，其中剂量浓度为 10 或 20mg。通过使用 HPMC 胶囊且添加具有高湿度结合能力的超崩解剂交聚维酮可在化学稳定性方面对产物进行改良。

[0302] 如实施例 2 中所描述产生层压有含有活性物质的基质和随后层压有保护层的丸剂。

[0303] 根据实施例 5 中所描述的工艺，将包衣施加至具保护层的多颗粒。将喷雾流体中的聚合物浓度（EC 和 HPC）设定为 10%。相对于聚合物 EC 和 HPC 以 10% 的量使用增塑剂 HPC 和防黏剂 Aerosil。

[0304] 将丸剂填充至 1 号 HPMC 胶囊中，随后在同一工艺中在第二填充站单独将交聚维酮填充至胶囊中。

[0305] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂（SDS）的额外层。

[0306] 表 15：

[0307]

胶囊中的延长释放包衣丸剂 (EC 对孔形成剂 HPC 比例: 100:42, 7.5%重量增加乙基纤维素) 20 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂 20mg, 表 2	88.7	220.00
	乙基纤维素 N-10	6.7	16.50
	羟丙基纤维素 300-600 cP	0.9	6.93
	Aerosil 200	0.9	2.34
	柠檬酸三乙酯	2.8	2.34
胶囊填充	交聚维酮	n.a	50.00
	胶囊壳 Qualicaps V (HPMC), 1 号	n.a.	70.00
总计:		100.00	368.12

[0308] 实施例 10:

[0309] 此实施例证实将以上实施例中描述的延长释放包衣丸剂用于制片工艺以获得作为替代剂型的片剂是可行的。

[0310] 在翻转仓式掺合器中将在实施例 9 中所用的用于填充硬胶囊的延长释放包衣丸剂与填充剂微晶纤维素、助流剂胶态二氧化硅和润滑剂硬脂酸镁交替混合以获得用于制片的适宜掺合物。掺合物中的丸剂浓度保持在 40%，以获得具有完全包埋的包衣丸剂的机械稳定片剂。在单冲机循环上，用 4kN 的压缩力压缩直径为 9mm 的双凸片剂，以获得 38N 的片剂硬度。片剂快速崩解且成片丸剂的药物释放仅最低限度地受压实影响，其可通过溶解结果得出。

[0311] 这可利用含有表面活性剂层的丸剂或具有高药物负载的层来实施。

[0312] 表 16:

[0313]

胶囊中的延长释放包衣丸剂 (EC 与孔形成剂 HPC 比例: 100:42, 7.5%重量增加乙基纤维素) 10mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位

[0314]

制片	延长释放丸剂 10mg 实施例 9/表 15	40.00%	107.92
	微晶纤维素 PH200	14.50	39.12
	微晶纤维素 PH102	43.50	117.36
	Aerosil 200	1.00	2.70
	硬脂酸镁	1.00	2.70
总计:		100.00	269.80

[0315] 活体外溶解结果：

[0316] 使用实施例 5 中所述的活体外溶解方法。

[0317] 释放曲线显示于图 6 中。

[0318]

分钟	丸剂 所释放的% 表 15	10mg 片剂 所释放的% 表 16
30	14.8	17.9
60	42.9	47.4
120	94.9	98.4
180	102.9	102.5

[0319] 实施例 11：

[0320] 也可通过形成扩散受控基质系统替代施加包衣来达成延长释放曲线。在此实施例中，当将具有不同黏度的两个等级的羟丙甲纤维素（HPMC）组合以获得具有特定释放曲线的可溶胀高黏性基质系统时，呈现延长释放基质。

[0321] 将所有量的赋形剂称重，筛分并填充至掺合器（例如翻转仓式混合器）的容器中，并混合适宜时间。在适宜掺和时间剩余 5 分钟时添加硬脂酸镁以确保制片期间的良好润滑。在单冲制片机上使用具有 19 个直径为 2mm 的冲孔器的微型片剂冲压工具压缩掺合物。施加约 12kN 的压缩力，从而获得具有大于 15N 的足够片剂硬度的微型片剂。

[0322] 表 17：

[0323]

延长释放基质微型片剂

[0324]

5 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
掺和和制片	依维莫司固体分散体 9.09%	22.92	55.01
	Methocel K100 LVP CR	37.50	90.00
	Pharmacoat 603	12.50	30.00
	无水乳糖	24.58	58.99
	交聚维酮 XL10	1.00	2.40
	胶状二氧化硅	0.50	1.20
	硬脂酸镁	1.00	2.40
总计:		100.00	240.00

[0325] 表 18 :来自人类研究的药物动力学参数,其比较进食和禁食状态下 3 种不同制剂在 10mg 的单一剂量下的情况:

[0326] IR :常用、速释、快速崩解片剂

[0327] SR 3h :0 号 HPMC 胶囊中的持续释放丸剂,5mg 依维莫司 / 胶囊,3h 内约 90% 依维莫司释放,实施例 5/ 表 8

[0328] SR 6h :0 号 HPMC 胶囊中的持续释放丸剂,5mg 依维莫司 / 胶囊,6h 内约 90% 依维莫司释放,实施例 5/ 表 7

[0329]

		IR	SR 3h 进食	SR 3h 禁食	SR 6h 进食	SR 6h 禁食
$t_{1/2}$	平均值	36.7	38.5	37.4	37.9	46.9
	SD	6.20	7.81	11.40	13.7	21.7
	CV%	16.9	20.3	30.5	36.1	46.2
t_{max}	平均值	1.81	4.58	4.29	4.61	4.83
	SD	0.66	1.08	1.14	1.73	1.46
	CV%	36.3	23.6	26.5	37.5	30.2
	范围	(1-3)	(3-6)	(2.5-6)	(2.5-8)	(2.5-6)
C_{max}	平均值	30.16	3.61	4.29	1.91	1.76
	SD	9.58	0.946	1.14	0.488	0.452
	CV%	31.7	26.2	26.5	25.5	25.7
C_{24h}	平均值	2.79	1.31	1.80	0.68	0.82
	SD	0.670	0.371	0.416	0.150	0.220
	CV%	24.0	28.3	23.2	22.1	26.8
C_{max}/C_{24h}		10.8	2.74	2.38	2.8	2.14
新的制剂 FMI %			46.9	64.4	24.4	29.4
AUC_{inf}	平均值	285.8	117.1	160.7	61.2	80.0
	SD	66.5	28.5	44.1	12.5	20.9
	CV%	23.3	24.4	27.4	20.5	26.1
生物利用度			41.0	56.2	21.4	28.0
进食对禁食			72.9		76.5	

[0330] 实施例 12

[0331] 此实施例描述可如何通过将含有表面活性剂 (例如,十二烷基硫酸钠, SDS) 的额

外层喷雾于惰性起始芯体上、随后含有药物物质的层、保护层和延长释放包衣（任选含有水溶性赋形剂）来调节实施例 1 至 11 中所述的延长释放制剂的释放速率。包含表面活性剂的额外层位于含有活性物质的层下方。分开避免表面活性剂与活性药物物质的直接接触。期望的释放性质可通过表面活性剂层、含有药物物质的层和具有延长释放性质的顶部包衣的组合作用来微调。后者可进一步含有水溶性赋形剂以进一步调节活性成分释放速率。对于具有施加工艺的一个实施例，与类似的无表面活性剂系统相比，活性成分释放在含有表面活性剂的层的存在下显著增加（参见表 19 的活体外溶解数据）。

[0332] 步骤 1：

[0333] 用于制备具有含有药物的基质层的多颗粒的程序如下：为制造含表面活性剂的层，将基质形成聚合物 HPMC(2910 型, 3cP) 溶解于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为约 94%。使用等于溶剂总量的约 6% 的小部分水用于将滑石粉分散于层中并溶解十二烷基硫酸钠 (SDS, 表面活性剂；也可使用泊洛沙姆 188 或 TPGS)。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间，分散液保持平衡，直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后，在流化床处理器上将进料层压至大小 250 μm 至 355 μm 的糖球上（对于准确进料组合物参见表 1）。在介于 34°C 与 45°C 之间、优选介于 34°C 至 38°C 或介于 35°C 至 37°C 之间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺实施喷雾。将所得多颗粒在流化床中在高达 55°C 的温度下干燥。

[0334] 步骤 2：

[0335] 将基质形成聚合物 HPMC(2910 型, 3cP) 相对于依维莫司以 4:1 的比例溶解于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为 6%。将抗氧化剂丁基羟基甲苯以表 2 中所示量添加于分散液。使用等于溶剂总量 6% 的小部分水用于分散滑石粉。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间，分散液保持平衡，直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后，添加药物物质并分散于包衣分散液中，然后开始层压至 250 μm 至 355 μm 的源自步骤 1 的糖球上，预热并在流化床处理器中流化。所使用糖球的量使得在喷雾后在活性物质层中产生约 18% 的药物浓度。喷雾是在介于 35°C 与 45°C 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺来实施。将所得多颗粒在流化床中在高达 55°C 的温度下干燥。

[0336] 步骤 3：

[0337] 随后的后续层压程序用于施加保护性稳定性增强层：将结合聚合物 HPMC(2910 型, 3cP) 分散于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为 7%。借助均质器使用等于溶剂总量 6% 的小部分水来分散滑石粉和二氧化钛。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间，分散液保持平衡，直至溶胀聚合物颗粒崩解。将具活性物质层的多颗粒预热并在流化床处理器中流化。喷雾是在介于 35°C 与 45°C 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺来实施。完成喷雾工艺后，在流化床中在高达 55°C 的温度下干燥所得多颗粒。

[0338] 步骤 4：

[0339] 在开始喷雾分散液之前将具保护层多颗粒预热并在流化床处理器中流化。添加两种聚合物柠檬酸三乙酯和 Aerosil 200，溶解并分散于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为 11%。

[0340] 在介于 35°C 与 45°C 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾，直至获得 14% 的聚合物重量增加。完成喷雾工艺后，在流化床中在 40°C 的温度下干燥所得多颗粒 15 分钟。

[0341] 最后,将包衣的多颗粒手动填充至 0 号 HPMC 硬胶囊中。将填充重量调整至等效于 5mg 依维莫司的量。

[0342] 表 1

[0343]

处理步骤	成分	%	mg/单位
含表面活性剂的层	糖球 250-355 μm	80.8	203.55
	SDS	2.98	7.50
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	14.89	37.50
	滑石粉	1.34	3.38
总计:		100.0	251.93

[0344] 表 2

[0345]

处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层 压	具有表 1 的表面活性剂层的丸剂	75.6	251.93
	依维莫司	4.50	15.00
	丁基羟基甲苯	0.09	0.30
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	18.00	60.00
	滑石粉	1.83	6.11
总计:		100.0	333.33

[0346] 表 3 :保护包衣

[0347]

处理步骤	成分	%	mg/单位
	具活性物质层的丸剂	90.91	333.33
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	6.99	25.64
	滑石粉	1.75	6.41
	二氧化钛	0.35	1.28
总计:		100.0	366.67

[0348] 表 4 :顶部包衣

[0349]

延长释放包衣多颗粒			
依维莫司 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, 16.9%聚合物重量增加			
处理步骤	成分	%	mg/单位
顶部包衣	具保护层的丸剂	88.67	366.67
	乙基纤维素 N-10	6.65	27.50
	羟丙基纤维素 300-600 cP	2.79	11.55
	Aerosil 200	0.95	3.91
	柠檬酸三乙酯	0.95	3.91
总计:		100.00	413.54

[0350] 活体外溶解方法：

[0351] 将多颗粒填充至 0 号硬胶囊中，然后置于填充有 900mL 37℃的含有 0.2%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 的溶解容器中。分别根据 USP 专著 711 和 Ph. Eur. 专著 2.9.3. 使用搅拌方法在 75rpm 下实施溶解。

[0352] 表 19 :活体外溶解结果：

[0353]

分钟	所释放的% 无 SDS 层的制剂 表 2、表 3 和表 4	所释放的% 具有 SDS 层的制剂 表 1、表 2、表 3 和表 4
15	4.2	29.7
30	16.8	68.1
60	63.8	91.4
75	78.5	94.4
90	86.3	95.7
120	93.2	96.1
150	95.5	96.2
180	96.4	95.6

[0354] 可通过将速释部分添加至制剂进一步改良溶解。速释部分含有的 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素相对于制剂中的其余 40-0-(2-羟基)乙基-雷帕霉素的重量比可为 5:2 至 1:20, 优选 1:5 至 1:20 ;具体地为 1:8 至 1:12, 特定为 1:10。速释可填充前几分钟的溶解间隙且由此产生甚至更均匀的释放曲线, 其进一步阐释于实施例 13 中。

[0355] 实施例 13

[0356] 少量速释 (IR) 和持续释放 (SR) 变化形式的组合可改良经组合制剂变化形式的生

物利用度,如由以下稳态下的模拟浓度-时间曲线所说明。

[0357] 模拟中所用的条件:在禁食状态下每日施用 10mg FMI 之后、在低脂肪膳食之后施用 10mg FMI、在禁食状态下施用 10mg SR-快速变化形式和在禁食状态下施用 1mg IR 加 10mg SR-快速变化形式 (IR+SR) 的模拟的稳态浓度-时间曲线显示于图 7 中。稳态下的浓度-时间曲线是通过使用 WinNonlin Version 6.2 的非参数叠加函数基于来自研究 X2104 和研究 X2106 的浓度数据来模拟:

[0358] • 在禁食状态下每日施用 10mg FMI 之后的模拟浓度-时间曲线是基于在研究 X2106 中在禁食状态下施用单次 5mg 剂量的 FMI 之后的 2x 平均浓度数据模拟

[0359] • 在低脂肪膳食之后每日施用 10mg FMI 之后的模拟浓度-时间曲线是基于在研究 X2104 中在低脂肪膳食之后施用单次 10mg 剂量的 FMI 之后的平均浓度数据模拟

[0360] • 在禁食状态下每日施用 10mg SR-快速变化形式之后的模拟浓度-时间曲线是基于在研究 X2104 中在禁食状态下施用单次 10mg 剂量的 SR-快速变化形式之后的平均浓度数据模拟

[0361] • 在禁食状态下每日施用之后 1mg IR+10mg SR-快速变化形式的模拟浓度-时间曲线是通过组合以下来模拟:

[0362] ◦ 基于在研究 X2106 中的数据,在禁食状态下施用 10mg 日剂量的 FMI 之后稳态下的模拟浓度数据 1/10 的,和

[0363] ◦ 基于在研究 X2104 中的数据,在禁食状态下施用 10mg 日剂量的 SR-快速变化形式之后稳态下的模拟的浓度数据

[0364] 经模拟稳态浓度-时间曲线的药物动力学参数是使用 WinNonlin Version 6.2 评估且列示于表 20 中。

[0365] 表 20

[0366]

	AUCtau	Cmax	Cmin	Cmax/Cmin	生物利用度
--	--------	------	------	-----------	-------

[0367]

	(ng.h/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)		(相对于 10 mg FMI, 进食)
10 mg FMI, 禁食	502	69.4	11.1	6.27	199%
10 mg FMI, 进食	252	28.6	6.00	4.76	100%
10 mg SR-快速变化形式, 禁食	157	9.92	4.57	2.17	62.2%
1 mg IR + 10 mg SR-快速变化形式, 禁食	207	13.4	5.68	2.35	74.7%
AUCtau = 在 24 小时的给药间隔期间的 AUC					

[0368] 研发依维莫司的持续释放制剂的目的是减小浓度-时间曲线的 C_{max} , 同时维持目前 FMI 制剂 (即, 市场上可用的制剂) 的相同 C_{min} 水平。不希望受限于任何理论, 这是基于 C_{max} 与毒性相关且 C_{min} 与功效相关的假设。因此, 依维莫司的理想持续释放制剂具有减小的 C_{max}/C_{min} 比例且具有适当剂量以维持类似于 10mg FMI qd 之后的 C_{min} 。

[0369] 以下可由图 7 中的模拟稳态浓度-时间曲线概括:

[0370] • 低脂肪膳食减小 FMI 制剂的 AUC、 C_{max} 和 C_{max}/C_{min} 比例

[0371] • 每天 10-mg SR- 快速变化形式相对于每天 10-mg FMI 进食 (4.76) 具有较低的 C_{max}/C_{min} 比例 (2.17)。然而, 每天 10-mg SR- 快速变化形式的生物利用度仅为每天 10-mg FMI 进食的 62.2%。另外, 每天 10mg SR- 快速变化形式也具有比每天 10mg FMI 进食低的 C_{min} 。

[0372] • 将 1-mg IR 添加至 10-mg SR- 快速变化形式 (IR+SR) 改良生物利用度 (相对于 10mg FMI 进食自 62.2% 至 74.7%) 且增加 SR- 快速变化形式的稳态 C_{min} (自 4.57 至 5.68ng/mL)。将 1-mg IR 添加至 SR- 快速变化形式使稳态 C_{max}/C_{min} 比例自 2.17 略增加至 2.35。

[0373] • 因此, 将 1-mg IR 添加至 10-mg SR- 快速变化形式可通过以下改良 SR- 快速变化形式的性能:

[0374] ◦ 改良生物利用度

[0375] ◦ 增加稳态 C_{min} (用于更优选的功效)

[0376] ◦ 维持类似的稳态 C_{max}/C_{min} 比例 (相对于 10mg FMI 进食, 维持同样优选的毒性曲线)

[0377] 实施例 14

[0378] 基于溶解结果的缓慢释放制剂是利用纯非晶形依维莫司与亲水性表赋形剂混合获得 (如图 8 中所示且如在不清洁剂介质中所检测的溶解)。高药物负载中仅具有非晶形依维莫司显示具有持续释放的性质。因此, 一种选择是仅利用活性成分提供持续释放行为, 只要层中的依维莫司浓度足够高到让依维莫司的物理-化学表面性质限制溶解速度 (表 21 和 22)。在使用亲水性载剂聚合物羟丙甲纤维素 (例如, 29103cP) 作为基质/黏合剂 (表 2A、表 2B) 的情形中, 活性层中的预期药物负载多于 40%。更优选地, 药物负载可介于 45 重量% 至 90 重量% 之间。在活性层中具有高药物负载且在活性层顶部具有保护层的此丸剂系统的实施例如实施例 15 所显示。另外, 活性层可含有呈非晶形状态的 RAD001 和其他抗氧化剂或基质形成剂。可任选添加调节系统润湿性的其他赋形剂 (表面活性剂、润湿剂)。依维莫司的稳定性可进一步由特定黏合剂、稳定剂或处理剂加以有效确保。也可使用如上所述用于制备在活性成分层下方的层中具有表面活性剂的制剂的添加剂。

[0379] 实施例 15:

[0380] 对于 20mg 依维莫司的剂量在含有药物物质的层中具有高药物负载的具保护层的丸剂:

[0381] 在此实施例中, 提供通过层压和包衣产生的丸剂的另一变化形式。利用此变化形式, 可将 20mg 或甚至更高量填充至 1 号硬胶囊中。可使用不同种类的延长释放包衣材料或没有延长释放的顶部包衣。

[0382] 如实施例 1 中所述产生层压有含有活性物质的基质和随后层压有保护层的多颗

粒。不同于实施例 1, 将基质形成聚合物 HPMC (2910 型, 3cP) 相对于药物物质以 1:4 的比例分散于乙醇中 (参见表 21)。具活性物质层丸剂中的活性物质的浓度自实施例 1 中的 1.5% 增加至 10%。

[0383] 表 22 中给出活性层中具有 50% 增加的负载的相似实施例。与实施例 1 中的 1.5% 相比, 在这种情况下活性成分在具活性层的丸剂中的浓度为约 7%。

[0384] 可如实施例 12 中所述添加含有表面活性剂 (例如, SDS、TPGS 或泊洛沙姆 188) 的额外层。

[0385] 表 21:

[0386]

具保护层的丸剂, 20 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层压	糖球 355-425 μm	74.65	145.67
	依维莫司	10.25	20.00
	丁基羟基甲苯	0.20	0.40
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	2.57	5.00
	滑石粉	2.09	4.07
保护层包衣	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	7.88	15.38
	滑石粉	1.97	3.85
	二氧化钛	0.39	0.77
总计:		100.00	195.15

[0387] 表 22:

[0388]

具活性物质层的丸剂, 15 mg 依维莫司			
处理步骤	成分	%	mg/单位
活性物质层压	糖球 355-425 μm	84.81	186.6
	依维莫司	6.82	15.00
	丁基羟基甲苯	0.18	0.40
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	6.82	15.00
	滑石粉	1.36	3.00
总计:		100.00	220.00

[0389] 实施例 16

[0390] 依维莫司仅与极有限数量的常用赋形剂完全相容。表 23 显示依维莫司在不同填

充剂和聚合物的情况下的相容性结果（如在研发中所研究）且证实对于药物制剂的稳定性而言选择适当赋形剂的重要性。依维莫司一般仅对所测试填充剂和聚合物显示中等相容性（参见表 23）。其描绘出调配包含依维莫司的稳定药物制剂很困难。

[0391] 应激测试设置：

[0392] 使用依维莫司与 HPMC 的比例为 1:4 的自乙醇制备的药物溶液并将乙醇蒸发以形成 20% 药物负载的固体沉淀。在干燥之前将所选赋形剂添加至此有机悬浮液中或添加至经干燥的 HPMC/ 依维莫司沉淀用于相容性研究。这两种途径的合理性是所设想制剂中赋形剂相比依维莫司的预期距离。

[0393] 使混合物平衡至 20% 相对湿度且随后在 76.5℃ 下经受压力达 120 小时。

[0394] 表 23

[0395]

与 5% 依维莫司固体分散体组合测试的赋形剂	应激测试后剩余的依维莫司 %
糖球 ¹ (Suglets 180-250 μm, 经研磨), 在固体分散体中共沉淀	86.3
微晶纤维素球体 (Cellets 350, 经研磨) 在固体分散体中共沉淀	63.3
聚氧化乙烯 65-95 (Polyox WST N80) 在固体分散体中共沉淀	40.5
HPMC 2910 3 cP + 5% 二氧化钛 在固体分散体中共沉淀	92.7
Methocel K100 LVP + 5% 二氧化钛 在固体分散体中共沉淀	86.8
HPMC 2208 4000 cP + 5% 二氧化钛 在固体分散体中共沉淀	76.6
Eudragit RL10 在固体分散体中共沉淀	93.01

[0396]

HPMCAS-LF 添加至干燥 RAD/HPMC 沉淀	65.54
Eudragit L100-55 添加至干燥 RAD/HPMC 沉淀	0.00 (依维莫司无剩余)
乙基纤维素 + 10%柠檬酸三乙酯 添加至干燥 RAD/HPMC 沉淀	71.31
HPC 添加至干燥 RAD/HPMC 沉淀	75.94

[0397] 肠溶包衣聚合物 Eudragit L100-55 与依维莫司强烈不相容且在测试之后未检测到依维莫司, 尽管 Eudragit L100-55 仅作为干燥粉末添加至含有依维莫司的干燥 HPMC 沉淀 (且并未直接沉淀于含有活性物质的颗粒中)。

[0398] 依维莫司尤其与所有酸性化合物不相容, 例如肠溶包衣聚合物 HPMC-AS (HPMC AS-LH) 和 Eudragit L100。此外, 其显示对通常用于包衣中作为不溶性聚合物部分、增塑剂或软化剂的柠檬酸三乙酯混合物显著不相容。

[0399] 实施例 17

[0400] 将依维莫司与 0.2% 丁基羟基甲苯和羟丙甲纤维素 29103cP 以 9 重量% 的固体浓度溶解于乙醇: 水的混合物 (94:6) 中。随后在减压下和高温 (40℃) 下使用旋转蒸发设备蒸发溶剂。将所得半固体材料自旋转蒸发仪的玻璃泡转移至敞口玻璃烧杯中并在真空烘箱中在减压下过夜完成干燥。将所得固体材料压碎成细固体分散颗粒。

[0401] 通过实施此过程, 获得依维莫司与羟丙甲纤维素比例为 1:4 和 4:1 的固体分散体。

[0402] 通过将这些固体分散体颗粒与 10mg 依维莫司添加于 pH4.5 的磷酸盐缓冲液介质中所看到的溶解显示于图 9。然而, 低药物负载的固体分散体在这些测试条件下在 3 小时内释放约 50% 所包埋依维莫司, 具有高药物负载的类似固体分散体颗粒仅释放约 10% 所包埋药物。

[0403] 实施例 18

[0404] 具有高药物负载 (50%) 和位于不同层中的表面活性剂的延长释放丸剂

[0405] 此实施例描述在不同层中添加表面活性剂对药物释放的影响。利用此变化形式, 可将 20mg 或甚至更高量填充至 1 号硬胶囊中。

[0406] 变化形式 B、006 和 009 描述于表 24 至 27 中且图解说明于图 10 中。

[0407] 在变化形式 009 中, 表面活性剂如实施例 12 中所述位于表面活性剂层中。在变化形式 B 中, 表面活性剂直接位于药物层中且变化形式 006 没有表面活性剂。

[0408] 对于所有三种变化形式, 延长释放层经包含比例为 100:70 的水不溶性聚合物 (乙基纤维素) 和孔形成剂 (羟丙基纤维素) 的组合物喷雾。

[0409] 在变化形式 009 中, 表面活性剂的浓度基于层厚度为 13.7% 且基于依维莫司为 17%。

[0410] 在变化形式 B 中, 表面活性剂直接基于层厚度以 10% 的浓度添加于药物层中 (参

见表 25)。基于依维莫司的浓度为 24%。变化形式 006 未用表面活性剂喷雾。

[0411] 此实施例将说明表面活性剂对药物释放的影响。由于在介质中不存在表面活性剂,因此磷酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中的差异极明显。

[0412] 制备表面活性剂层:

[0413] 将表面活性剂层施加于惰性起始芯体上以在药物层压之前增强药物物质的润湿性且稳定芯体。将表面活性剂溶解于乙醇中。随后,将 HPMC(2910 型, 3cP) 和滑石粉分散于表面活性剂/乙醇溶液中。借助均质器使用等于溶剂总量 6% 的小部分水分散二氧化钛。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间,分散液保持平衡,直至溶胀聚合物颗粒崩解。将起始芯体预热并在流化床处理器中流化。喷雾是在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺来实施。完成喷雾工艺后,在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥所得多颗粒。

[0414] 制备药物层:

[0415] 将抗氧化剂丁基羟基甲苯 (2% 基于药物物质) 和表面活性剂 (若适用) 溶解于乙醇中。将基质形成聚合物 HPMC(2910 型, 3cP) 和滑石粉溶解于乙醇中。将溶剂总量的小部分水 (6%) 添加于分散液中。在连续搅拌期间,分散液保持平衡,直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后,添加药物物质并分散于包衣分散液中,然后开始层压至起始芯体 (糖球或具表面活性剂层的丸剂) 上,预热并在流化床处理器中流化。基于层厚度,药物物质的浓度为 41% (变化形式 B) 至 46% (变化形式 006, 009)。喷雾是在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺来实施。将所得多颗粒在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥。

[0416] 制备保护层:

[0417] 随后的后续层压程序用于施加保护性、稳定性增强层:将结合聚合物 HPMC(2910 型, 3cP) 和滑石粉溶解于乙醇中。借助均质器使用等于溶剂总量 6% 的小部分水分散二氧化钛。将水性悬浮液添加至分散液中。在连续搅拌期间,分散液保持平衡,直至溶胀聚合物颗粒崩解。将具活性物质层的多颗粒预热并在流化床处理器中流化。喷雾是在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺来实施。完成喷雾工艺后,在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥所得多颗粒。

[0418] 制备延长释放层:

[0419] 添加延长释放聚合物乙基纤维素和孔形成剂羟丙基纤维素并溶解于乙醇中。之后,添加增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂 Aerosil 200,溶解并分散于乙醇中,其中在溶剂中的最终浓度为 8%。

[0420] 在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾,直至获得 20% 的聚合物重量增加。

[0421] 将填充重量调整至等效于适合 1 号 HPMC 胶囊中的 5mg 和 20mg 依维莫司的量。

[0422] 表 24 表面活性剂层

[0423]

		变化形式 009		变化形式 006		变化形式 B	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
含表面活性剂的层	糖球 250-355 μm	83.33	30.16	未实施		未实施	
	SDS	2.29	0.83				

[0424]

	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.65	3.86				
	滑石粉	3.20	1.16				
	二氧化钛	0.19	0.19				
总计:		100.0	36.20	-	-	-	-

[0425] 表 25 药物层

[0426]

		变化形式 009		变化形式 006		变化形式 B	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
药物层	糖球 250-355 μm	-	-	76.92	36.20	76.92	161.05
	具表面活性剂层的丸剂	76.92	36.20	-	-	-	-
	依维莫司	10.63	5.00	10.63	5.00	9.55	20.00
	BHT	0.23	0.11	0.23	0.11	0.23	0.48
	SDS	-	-	-	-	2.31	4.83
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.63	5.00	10.63	5.00	9.55	20.00
	滑石粉	1.59	0.75	1.59	0.75	1.43	3.00
总计:		100.00	47.05	100.00	47.05	100.00	209.37

[0427] 表 26 保护层

[0428]

		变化形式 009		变化形式 006		变化形式 B	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
保护层	具药物层的丸剂	83.33	47.05	83.33	47.05	83.33	209.37

[0429]

	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	12.35	6.97	12.35	6.97	12.35	31.02
	滑石粉	3.70	2.09	3.70	2.09	3.70	9.30
	二氧化钛	0.62	0.35	0.62	0.35	0.62	1.55
总计:		100.00	56.46	100.00	56.46	100.00	251.24

[0430] 表 27 延长释放层

[0431]

		变化形式 009		变化形式 006		变化形式 B	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
延长释放层	具保护层的丸剂	83.33	56.46	83.33	56.46	83.33	251.24
	乙基纤维素	8.77	5.94	8.77	5.94	8.55	25.77
	羟丙基纤维素	6.14	4.16	6.14	4.16	5.98	18.04
	Aerosil 200	0.88	0.59	0.88	0.59	1.28	3.87
	柠檬酸三乙酯	0.88	0.59	0.88	0.59	0.85	2.58
总计:		100.00	67.76	100.00	67.76	100.00	301.49

[0432] 实施例 19

[0433] 利用不同起始芯体制造的具有高药物负载 (50%) 的延长释放丸剂

[0434] 此实施例描述由于所用起始芯体对药物释放的影响。在变化形式 A 中, 使用粒径介于 $100\ \mu\text{m}$ 至 $200\ \mu\text{m}$ 之间的含纤维素起始芯体 (Cellets 100)。在变化形式 006 中, 使用粒径介于 $250\ \mu\text{m}$ 至 $355\ \mu\text{m}$ 之间的糖球 (suglets) 作为起始芯体。药物释放受起始芯体的表面积和起始芯体的溶解性影响。

[0435] 将含有药物物质的层喷雾于起始芯体上, 且随后使用 100:70 的孔形成剂比例喷雾保护层和延长释放层。

[0436] 制备药物层：

[0437] 将抗氧化剂丁基羟基甲苯 (2%，基于 DS) 溶解于乙醇中。将基质形成聚合物 HPMC (2910 型, 3cP, 1:1, 基于 DS) 和滑石粉溶解于乙醇中。将溶剂总量的小部分水 (6%) 添加于分散液中。在连续搅拌期间, 分散液保持平衡, 直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后, 添加药物物质并分散于包衣分散液中, 然后开始层压至起始芯体上, 预热并在流化床处理器中流化。基于层厚度, 药物物质的浓度为 45% (变化形式 A) 46% (变化形式 006)。喷雾是在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺来实施。将所得多颗粒在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥。

[0438] 制备保护层：

[0439] 如实施例 18 中所述。

[0440] 制备延长释放层：

[0441] 添加延长释放聚合物乙基纤维素和孔形成剂羟丙基纤维素并溶解于乙醇中。之后, 添加增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂 Aerosil 200, 溶解并分散于乙醇中, 其中在溶剂中的最终浓度为 8%。

[0442] 在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾, 直至获得 20% (变化形式 006) 和 25% (变化形式 A) 的聚合物重量增加。

[0443] 将填充重量调整至等效于适合 1 号 HPMC 胶囊中的 5mg 和 20mg 依维莫司的量。

[0444] 表 28 药物层

[0445]

处理步骤	成分	变化形式 A		变化形式 006	
		%	mg/单位	%	mg/单位
药物层	糖球 250-355 μm	-	-	76.92	36.20
	Cellets 100 100-200 μm	76.92	148.00	-	-
	依维莫司	10.40	20.00	10.63	5.00
	BHT	0.21	0.40	0.23	0.11
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.40	20.00	10.63	5.00
	滑石粉	2.08	4.00	1.59	0.75
总计：		100.00	192.40	100.00	47.05

[0446] 表 29 保护层

[0447]

处理步骤	成分	变化形式 A		变化形式 006	
		%	mg/单位	%	mg/单位
保护层	具药物层的丸剂	76.92	192.40	83.33	47.05
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	17.09	42.76	12.35	6.97
	滑石粉	5.13	12.83	3.70	2.09
	二氧化钛	0.85	2.14	0.62	0.35
总计:		100.00	250.12	100.00	56.46

[0448] 表 30 延长释放层

[0449]

处理步骤	成分	变化形式 A		变化形式 006	
		%	mg/单位	%	mg/单位
延长释放层	具保护层的丸剂	80.00	250.12	83.33	56.46
	乙基纤维素	10.26	32.08	8.77	5.94
	羟丙基纤维素	7.18	22.44	6.14	4.16
	Aerosil 200	1.03	3.21	0.88	0.59
	柠檬酸三乙酯	1.54	4.80	0.88	0.59
总计:		100.00	312.66	100.00	67.76

[0450] 实施例 20 无 SDS 的新变化形式

[0451] 具有高药物负载 (50%) 的具有 5mg 依维莫司剂量的延长释放丸剂

[0452] 此实施例描述药物释放速率 (参见图 12) 可如何通过用包含不同比例 (100:70、100:55) 的水不溶性聚合物 (乙基纤维素) 和孔形成剂 (羟丙基纤维素) 的组合物喷雾延长释放层来调节。

[0453] 将含有药物物质的层喷雾于起始芯体上, 随后将保护层和最后延长释放层施加于变化形式 006 和 007 上。变化形式 005 仅含有药物层和保护层且代表速释变化形式。

[0454] 制备药物层:

[0455] 将抗氧化剂丁基羟基甲苯 (2%, 基于 DS) 溶解于乙醇中。将基质形成聚合物 HPMC (2910 型, 3cP, 1:1, 基于 DS) 和滑石粉溶解于乙醇中。将溶剂总量的小部分水 (6%) 添加于分散液中。在连续搅拌期间, 分散液保持平衡, 直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后, 添加药物物质并分散于包衣分散液中, 然后开始层压至起始芯体上, 预热并在流化床处理器中流化。基于层厚度, 药物物质的浓度为约 46%。喷雾是在介于 34°C 与 38°C 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺来实施。将所得多颗粒在流化床中在高达 55°C 的温度下干燥。

[0456] 制备保护层：

[0457] 如实施例 18 中所述

[0458] 制备延长释放层：

[0459] 添加延长释放聚合物乙基纤维素和孔形成剂羟丙基纤维素并溶解于乙醇中。之后，添加增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂 Aerosil 200，溶解并分散于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为 8%。

[0460] 在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾，直至获得 20% 的聚合物重量增加。

[0461] 将填充重量调整至等效于适合 1 号 HPMC 胶囊中的 5mg 依维莫司的量。

[0462] 表 31 药物层

[0463]

处理步骤	成分	变化形式 005、006、007	
		%	mg/单位
药物层	糖球 250-355 μm	76.92	36.20
	依维莫司	10.63	5.00
	BHT	0.23	0.11
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.63	5.00
	滑石粉	1.59	0.75
总计：		100.00	47.05

[0464] 表 32 保护层

[0465]

处理步骤	成分	变化形式 005、006、007	
		%	mg/单位

[0466]

保护层	具药物层的丸剂	83.33	47.05
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	12.35	6.97
	滑石粉	3.70	2.09
	二氧化钛	0.62	0.35
总计：		100.00	56.46

[0467] 表 33 延长释放层

[0468]

		变化形式 005		变化形式 006		变化形式 007	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
延长释放层	具保护层的丸剂	未实施		83.33	56.46	83.33	56.46
	乙基纤维素			8.77	5.94	9.52	6.45
	羟丙基纤维素			6.14	4.16	5.24	3.55
	Aerosil 200			0.88	0.59	0.95	0.65
	柠檬酸三乙酯			0.88	0.59	0.95	0.65
总计：		-	-	100.00	67.76	100.00	67.76

[0469] 实施例 21 无 SDS 的新变化形式

[0470] 具有高药物负载 (50%) 的具有 5mg 依维莫司剂量的延长释放丸剂

[0471] 在磷酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中测试来自实施例 20 的变化形式的溶解以评估延长释放层对药物释放的影响 (参见图 13)。变化形式 005 代表在顶部上没有延长释放包衣的变化形式。

[0472] 药物层、保护层和延长释放层的制备与表 31、表 32 和表 33 中所描述的类似。

[0473] 实施例 22

[0474] 具有高药物负载 (50%) 和含表面活性剂的额外层的具有 5mg 依维莫司剂量的延长释放丸剂

[0475] 此实施例描述可如何通过将含有表面活性剂 (例如, 十二烷基硫酸钠, SDS) 的额外层喷雾于惰性起始芯体上、随后含有药物物质的层、保护层和延长释放包衣来调节延长释放制剂的释放速率。包含表面活性剂的额外包衣是位于含有活性物质的层下方。此额外层避免表面活性剂与活性药物物质的直接接触以及在药物层压之前稳定脆性糖芯体。期望的释放性质是通过表面活性剂层、含有药物物质的层和具有延长释放性质的顶部包衣的组合作用来微调。变化形式 009 的延长释放层是利用包含比例为 100:70 的水不溶性聚合物 (乙基纤维素) 和孔形成剂 (羟丙基纤维素) 的包衣组合物喷雾且变化形式 010 是利用比例为 100:55 的相同物质喷雾。此实施例制剂的释放曲线绘示于图 14 中。

[0476] 制备表面活性剂层：

[0477] 如实施例 18 中所述

[0478] 制备药物层：

[0479] 将抗氧化剂丁基羟基甲苯 (2%, 基于药物物质) 和表面活性剂溶解于乙醇中。将基质形成聚合物 HPMC (2910 型, 3cP) 和滑石粉溶解于先前基于乙醇的溶液中。将溶剂总量的小部分水 (6%) 添加于分散液中。在连续搅拌期间, 分散液保持平衡, 直至溶胀聚合物颗粒崩解。最后, 添加药物物质并分散于包衣分散液中, 然后开始层压至起始芯体 (糖球或具表面活性剂层的丸剂) 上, 预热并在流化床处理器中流化。基于药物层厚度, 药物物质的浓度为 46%。喷雾是在介于 34°C 与 38°C 间的范围内的受控产物床温度下使用切向喷雾工艺

来实施。将所得多颗粒在流化床中在高达 55℃ 的温度下干燥。

[0480] 制备保护层：

[0481] 保护层的制备是如实施例 18 中所述实施。

[0482] 制备延长释放层：

[0483] 添加延长释放聚合物乙基纤维素和孔形成剂羟丙基纤维素并溶解于乙醇中。之后，添加增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂 Aerosil 200，溶解并分散于乙醇中，其中在溶剂中的最终浓度为 8%。

[0484] 在介于 34℃ 与 38℃ 间的范围内的受控产物床温度下使用底部喷雾工艺实施喷雾，直至获得 20% 的聚合物重量增加。

[0485] 将填充重量调整至等效于适合 1 号 HPMC 胶囊中的 5mg 依维莫司的量。

[0486] 表 34 表面活性剂层

[0487]

处理步骤	成分	变化形式 008、009、010	
		%	mg/单位
含表面活性剂的层	糖球 250-355 μm	83.33	30.16
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.65	3.86
	SDS	2.29	0.83
	滑石粉	3.20	1.16
	二氧化钛	0.53	0.19
总计：		100.00	36.20

[0488] 表 35 药物层

[0489]

处理步骤	成分	变化形式 008、009、010	
		%	mg/单位
药物层压	具表面活性剂层的丸剂	76.92	36.20
	依维莫司	10.63	5.00
	BHT	0.23	0.11
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	10.63	5.00
	滑石粉	1.59	0.75
总计：		100.00	47.05

[0490] 表 36 保护层

[0491]

		变化形式 008、009、010	
处理步骤	成分	%	mg/单位
保护层	具药物层的丸剂	83.33	47.05
	羟丙甲纤维素 2910 3 cP	12.35	6.97
	滑石粉	3.70	2.09
	二氧化钛	0.62	0.35
总计:		100.00	56.46

[0492] 表 37 延长释放层

[0493]

		变化形式 008		变化形式 009		变化形式 010	
处理步骤	成分	%	mg/单位	%	mg/单位	%	mg/单位
延长释放层	具保护层的丸剂	未实施		83.33	56.46	83.33	56.46
	乙基纤维素			8.77	5.94	9.52	6.45
	羟丙基纤维素			6.14	4.16	5.24	3.55
	Aerosil 200			0.88	0.59	0.95	0.65
	柠檬酸三乙酯			0.88	0.59	0.95	0.65
总计:		-	-	100.00	67.76	100.00	67.76

[0494] 实施例 23

[0495] 具有高药物负载 (50%) 和含表面活性剂的额外层的具有 5mg 依维莫司剂量的延长释放丸剂

[0496] 在磷酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中测试来自实施例 22 的变化形式的溶解以评估延长释放层对药物释放的影响和由于添加表面活性剂增加的润湿性。变化形式 008 代表在顶部上没有延长释放包衣的变化形式。实施例图解说明于图 15 中。

[0497] 表面活性剂层、药物层、保护性层和延长释放层的制备与表 34、表 35、表 36 和表 37 中所描述的类似。

[0498] 实施例 24

[0499] 表面活性剂层和溶解介质对药物释放的影响

[0500] 释放是在溶解测试中测量,其中溶解容器填充有 900mL 37℃的磷酸盐缓冲液 (pH 4.5),通过根据搅拌方法在 75rpm 下分别根据 USP<711> 和 Ph. Eur. 2.9.3. 来实施。经证明溶解介质极具识别性且能够检测含有表面活性剂的丸剂溶解中的差异 (表 38)。上述组合物变化形式 005、006、007、008、009 和 010 用于溶解方法中。

[0501] 表 38

[0502]

时间	pH 4.5	
	没有表面活性剂	具有表面活性剂

[0503]

	SC	SR_70% HPC	SR_55% HPC	SC	SR_70% HPC	SR_55% HPC
	005	006	007	008	009	010
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	1.46	0.13	0.00	3.26	1.39	1.02
30	4.73	1.05	0.62	9.02	4.26	3.74
60	10.58	2.10	1.55	14.42	6.41	5.44
90	16.28	3.26	2.38	19.20	7.86	6.55
120	21.43	4.26	3.14	23.66	9.21	7.39
150	26.05	5.46	4.06	27.74	10.32	8.20
180	30.61	6.54	4.87	31.68	11.70	9.06
240	38.33	8.70	6.42	38.62	14.33	10.69

[0504] 类似地,在 900mL 37℃的含有 0.06 重量%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 中通过根据搅拌方法在 75rpm 下分别根据 USP<711> 和 Ph. Eur. 2.9.3. 来测量溶解。结果显示于表 39 中。

[0505] 表 39

[0506]

时间	pH 6.8 + 0.06% SDS					
	没有表面活性剂			具有表面活性剂		
	SC	SR_70% HPC	SR_55% HPC	SC	SR_70% HPC	SR_55% HPC
	005	006	007	008	009	010
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	30.21	3.21	3.96	17.31	1.53	1.27
30	99.74	15.58	16.16	69.16	11.90	11.88
60	109.21	34.08	25.61	95.58	30.51	25.63
90	109.19	53.83	36.02	100.63	50.89	37.76
120	109.11	74.07	48.46	101.03	71.76	51.41
150	108.80	90.20	61.31	100.72	84.73	65.44
180	108.35	99.15	74.68	100.55	90.98	78.02
240	107.71	104.21	89.59	100.03	96.06	90.68

[0507]

附图说明

[0508] 图 1 :5mg 依维莫司持续释放包衣丸剂在磷酸盐缓冲液 6.8 中的活体外释放曲线, 各实施例之间进行比较, (Δ) 保护层包衣的速释型 (实施例 1/ 表 1), (□) 包衣的持续释放型 (实施例 5/ 表 6), (◇) 包衣的持续释放型 (实施例 5/ 表 8), (○) 包衣的持续释放型 (实施例 5/ 表 9)。

[0509] 图 2 :5mg 依维莫司持续释放包衣丸剂在磷酸盐缓冲液 6.8 中的体外释放曲线, 各实施例之间进行比较, (Δ) 保护层包衣的速释型 (实施例 1/ 表 1), (□) 包衣有 EC 和 HPMC 作为孔形成剂的持续释放型 (实施例 6/ 表 10), (◇) 包覆有 Eudragit RS/RL 3:7 的持续释放型 (实施例 3/ 表 4)。

[0510] 图 3 :持续释放包衣微型片剂在磷酸盐缓冲液 6.8 中的活体外释放曲线, (□) 包衣有 EC 和 HPC 作为孔形成剂 (实施例 8/ 表 14)。

[0511] 图 4 :包衣有 EC 和 HPC 作为孔形成剂的持续释放包衣丸剂在磷酸盐缓冲液 6.8 中的活体外释放曲线, 各实施例之间进行比较, (□) 10mg 具有丸剂的片剂制剂 (实施例 10 表 16), (Δ) 20mg 丸剂 (实施例 9/ 表 15)。

[0512] 图 5 :包衣有 EC 和 HPC 作为孔形成剂的持续释放包衣丸剂在磷酸盐缓冲液 6.8 中的活体外释放曲线, 各实施例之间进行比较, (◇) 5mg 制剂 (实施例 5/ 表 8), (Δ) 20mg 制剂 (实施例 9/ 表 15)。

[0513] 图 6 :在进食和禁食状态中利用多个剂量的 10mg 依维莫司的血浆浓度曲线的模

拟,其比较 3 种不同制剂:

[0514] IR:常用、速释、快速崩解片剂(顶部线)

[0515] SR 6h:0 号 HPMC 胶囊中的持续释放丸剂,5mg 依维莫司/胶囊;

[0516] 3h 内释放约 90%依维莫司,实施例 5/表 6(两条底部线)

[0517] SR 3h:0 号 HPMC 胶囊中的持续释放丸剂,5mg 依维莫司/胶囊;

[0518] 3h 内释放约 90%依维莫司,实施例 5/表 7(剩余两条中间线)

[0519] 图 7:在低脂肪膳食之后每日施用 10mg FMI 之后、在禁食状态下施用 10mg SR-快速变化形式之后和在禁食状态下 1mg 速释与 10mg 持续释放组合的组合(即快速变化形式(IR+SR))之后在稳态下的模拟浓度-时间曲线。

[0520] 图 8:利用纯的非晶形依维莫司获得的溶解结果。

[0521] 图 9:含有 20 重量%和 80 重量%依维莫司含量的固体分散体粉末的溶解。

[0522] 图 10:包衣有 EC 和 HPC 作为孔形成剂(100:70)的延长释放包衣丸剂在磷酸盐缓冲液(pH 4.5)中的活体外释放曲线,(○)表面活性剂位于表面活性剂层中,(□)表面活性剂位于药物层中,(Δ)没有表面活性剂(参见实施例 18)。

[0523] 图 11:包衣有 EC 和 HPC 作为孔形成剂(100:70)的延长释放包衣丸剂在具有 0.06% SDS 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5)中的活体外释放曲线,(□)丸剂 100 用作起始芯体,(Δ)没有表面活性剂(参见实施例 19)。

[0524] 图 12:具有 EC 作为持续释放聚合物和 HPC 作为孔形成剂的具保护层的丸剂和延长释放包衣丸剂的活体外释放曲线;应用不同的孔形成剂比例(100:70、100:55);使用具有 0.06% SDS 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5)作为介质,(□)没有延长释放层,(Δ)具有 100:70 的孔形成剂比例,(○)具有 100:55 的孔形成剂比例;(参见实施例 19)。

[0525] 图 13:具有 EC 作为持续释放聚合物和 HPC 作为孔形成剂的具保护层的丸剂和延长释放包衣丸剂的活体外释放曲线;应用不同的孔形成剂比例(100:70、100:55);使用磷酸盐缓冲液(pH 4.5)作为介质,(□)没有延长释放层,(Δ)具有 100:70 的孔形成剂比例,(○)具有 100:55 的孔形成剂比例;(参见实施例 20)。

[0526] 图 14:在药物层下方含有额外表面活性剂层以改良药物物质的润湿性的具保护层和延长释放丸剂的活体外释放曲线;延长释放层经 EC 作为延长释放聚合物和 HPC 作为孔形成剂喷雾;应用不同的孔形成剂比例(100:70、100:55);使用具有 0.06% SDS 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5)作为介质,(□)没有延长释放层,(Δ)具有 100:70 的孔形成剂比例,(○)具有 100:55 的孔形成剂比例;(参见实施例 21)。

[0527] 图 15:在药物层下方含有额外表面活性剂层以改良药物物质的润湿性的具保护层和延长释放丸剂的活体外释放曲线;延长释放层经 EC 作为延长释放聚合物和 HPC 作为孔形成剂喷雾;应用不同的孔形成剂比例(100:70、100:55);使用磷酸盐缓冲液(pH 4.5)作为介质,(□)没有延长释放层,(Δ)具有 100:70 的孔形成剂比例,(○)具有 100:55 的孔形成剂比例;(参见实施例 22)。

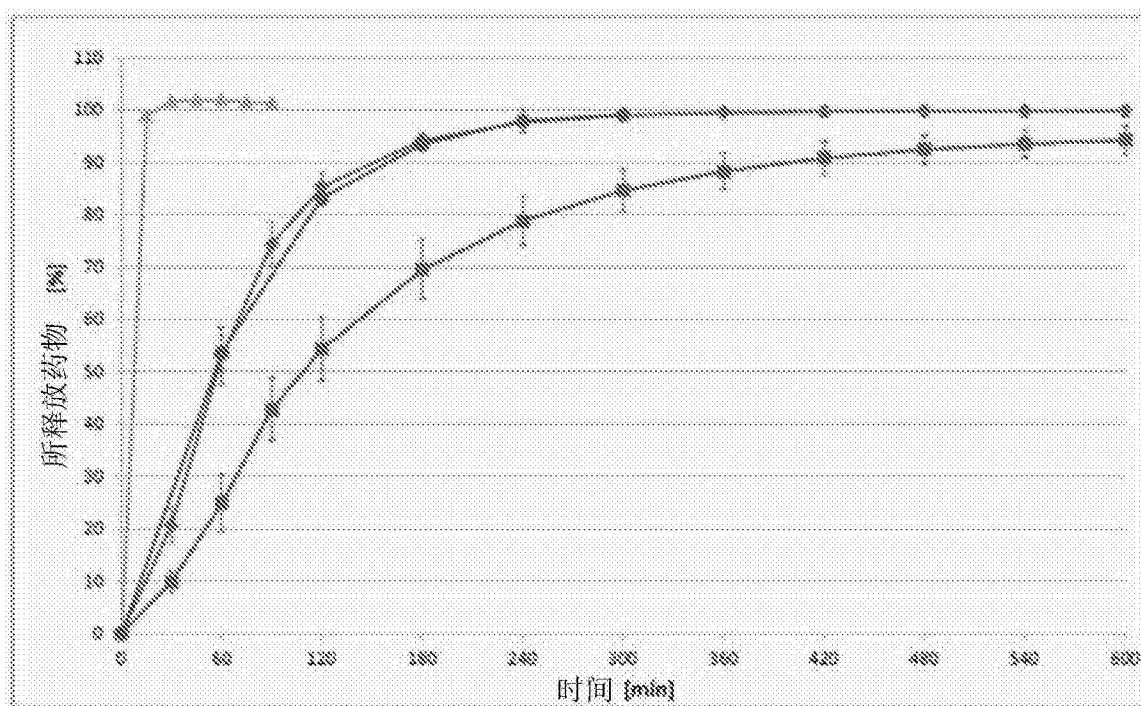


图 1

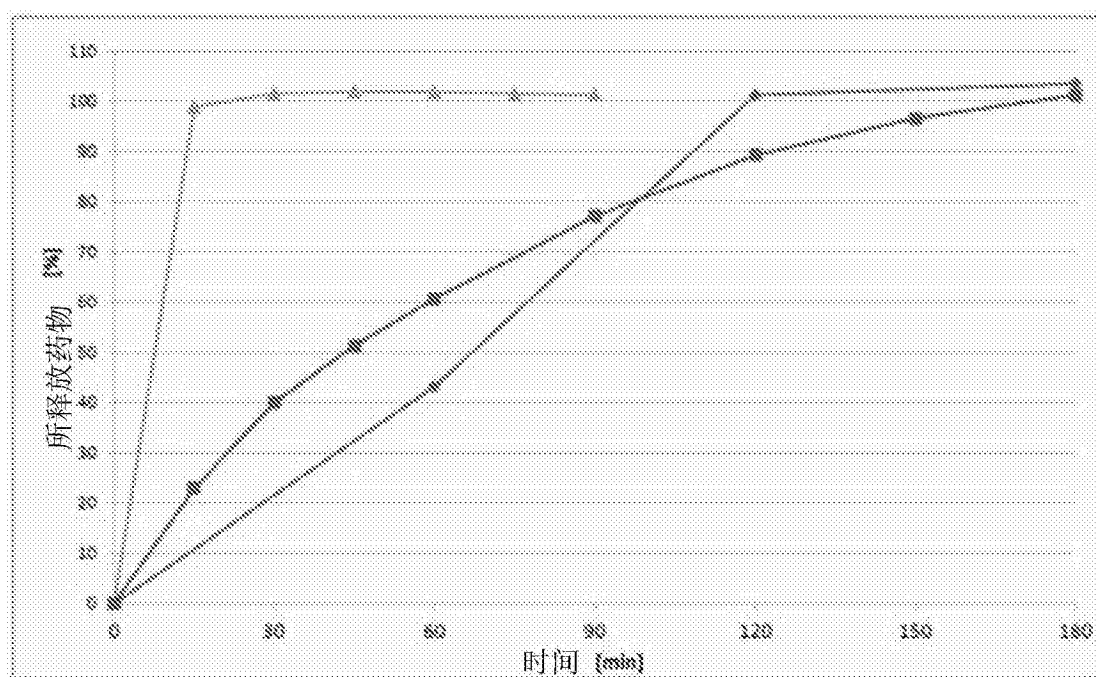


图 2

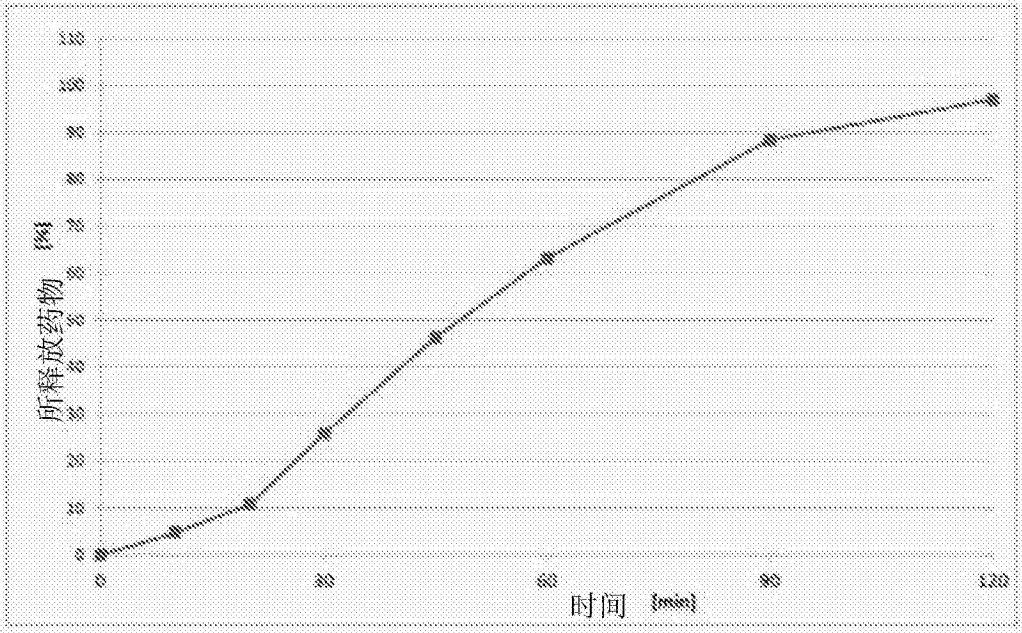


图 3

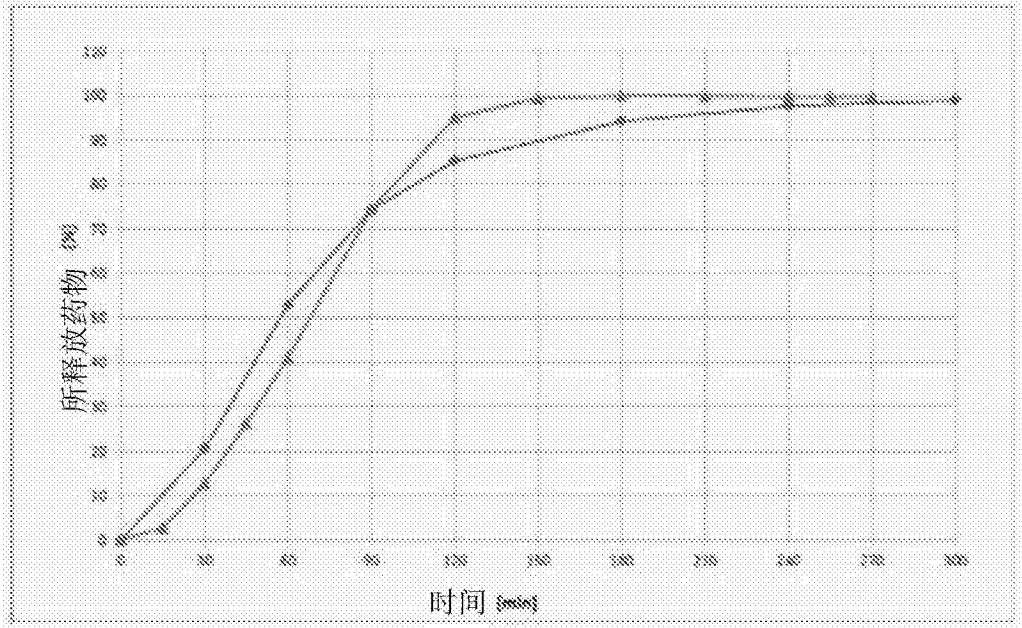


图 4

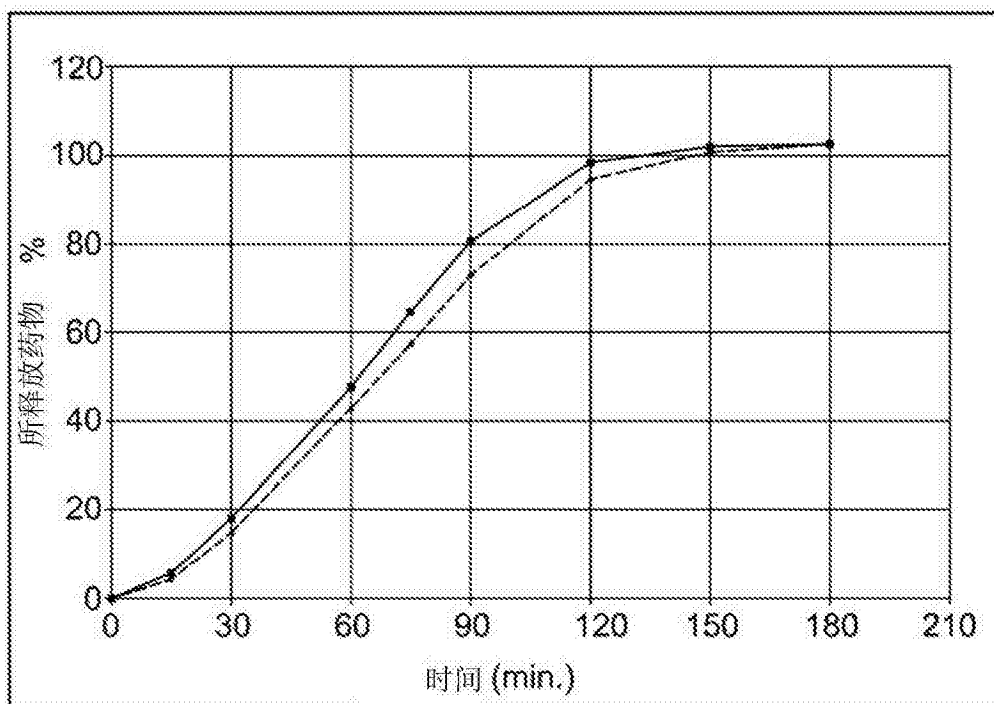


图 5

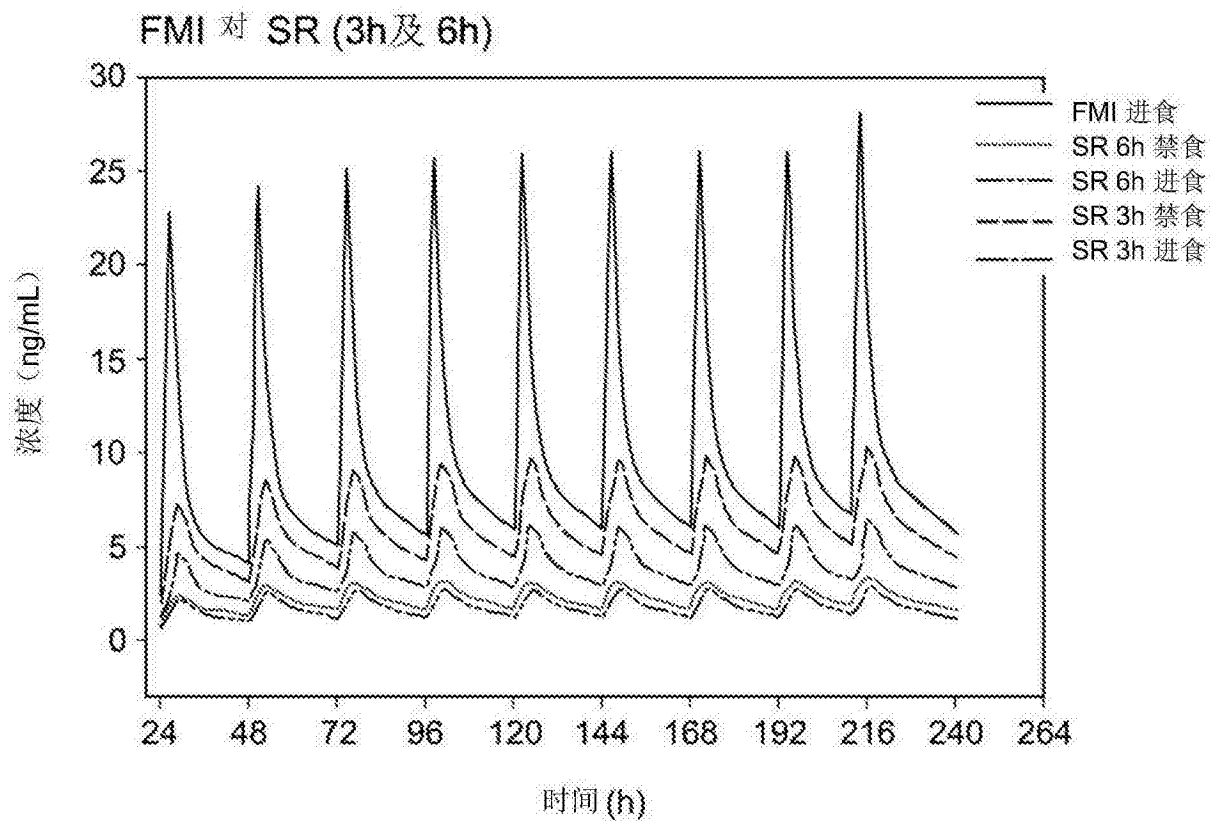


图 6

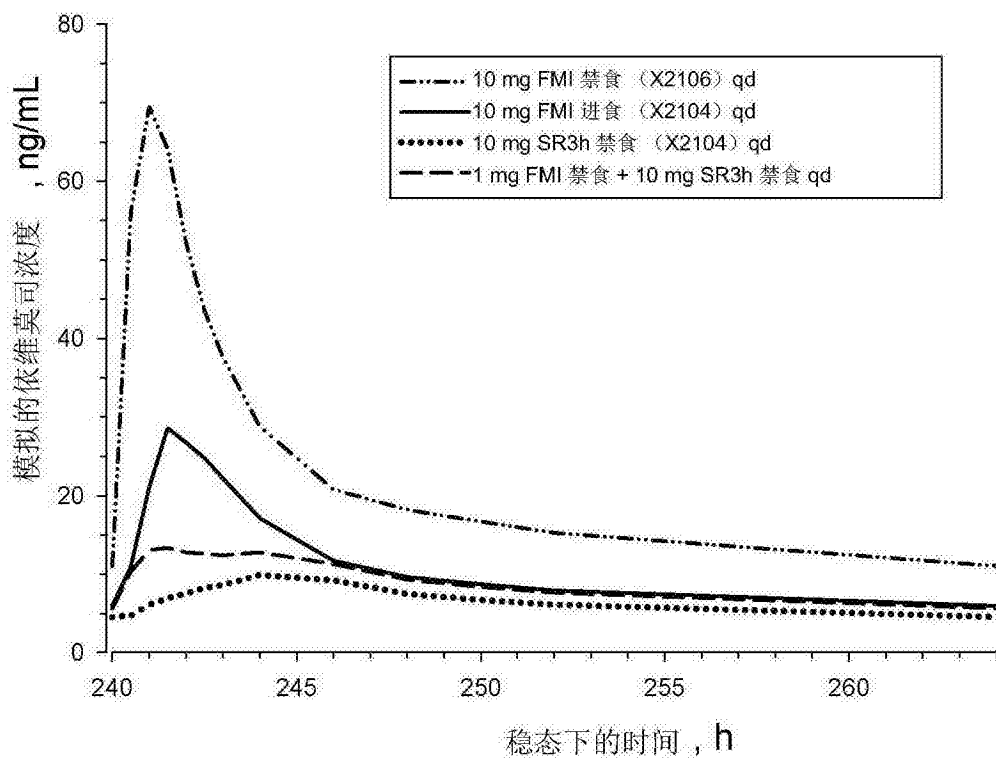


图 7

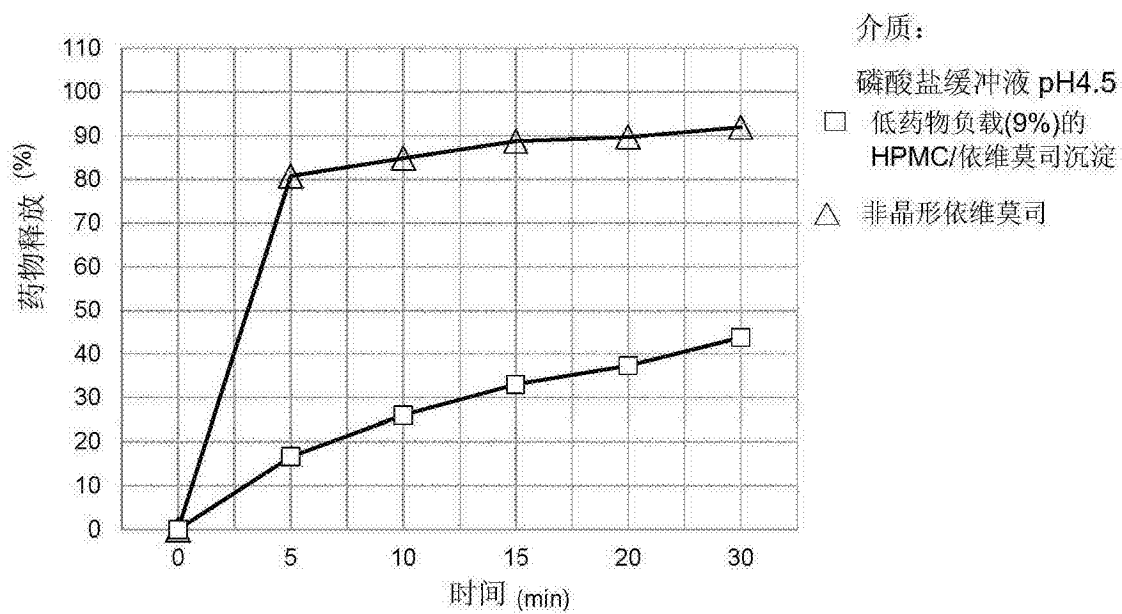


图 8

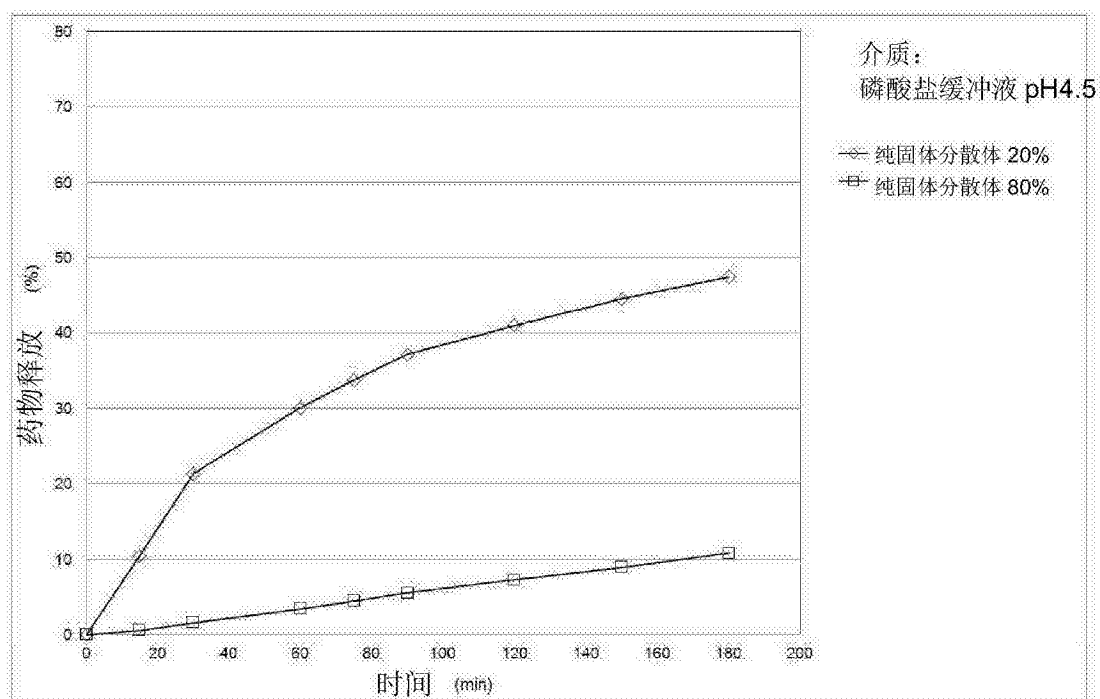


图 9

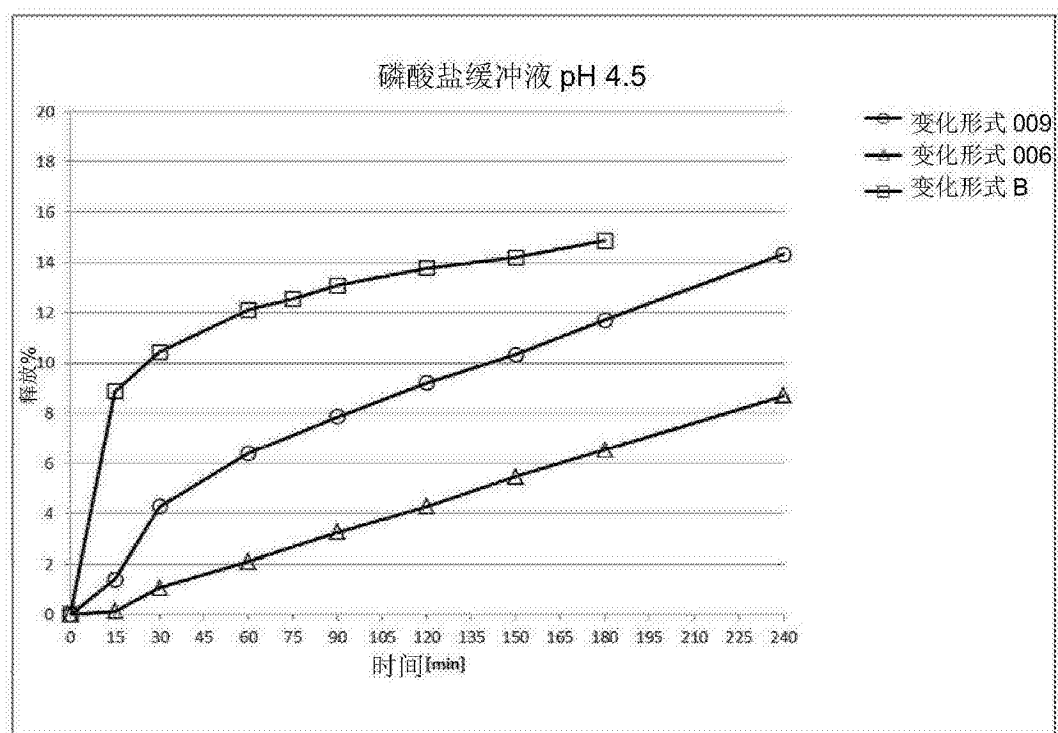


图 10

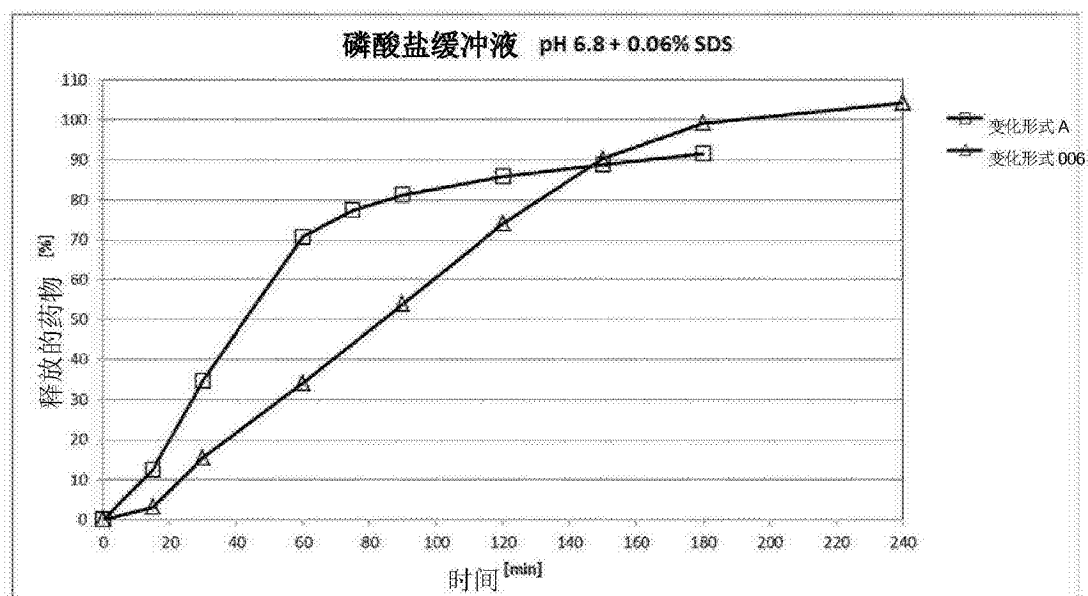


图 11

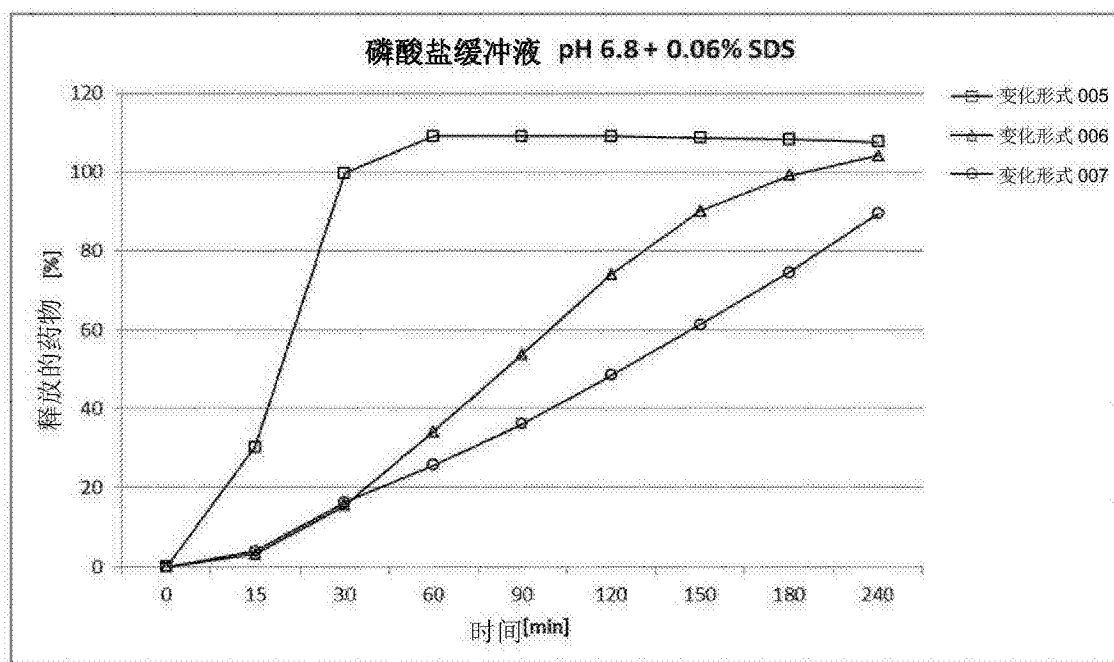


图 12

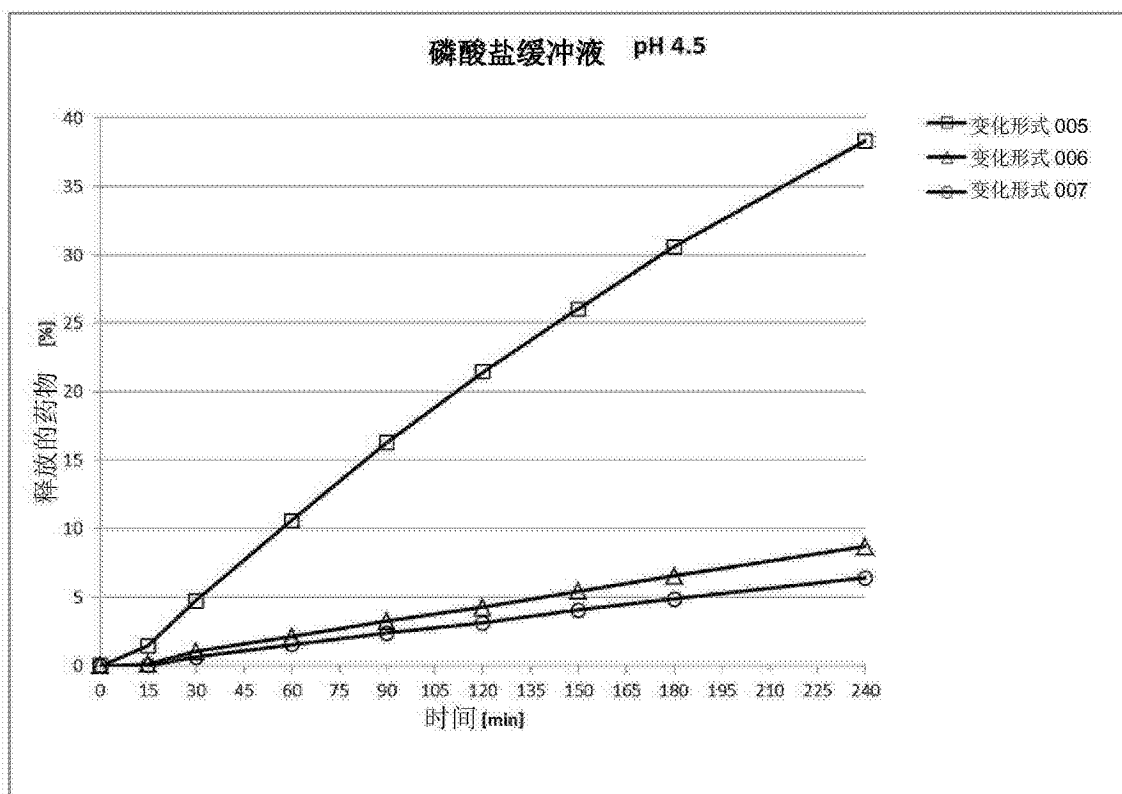


图 13

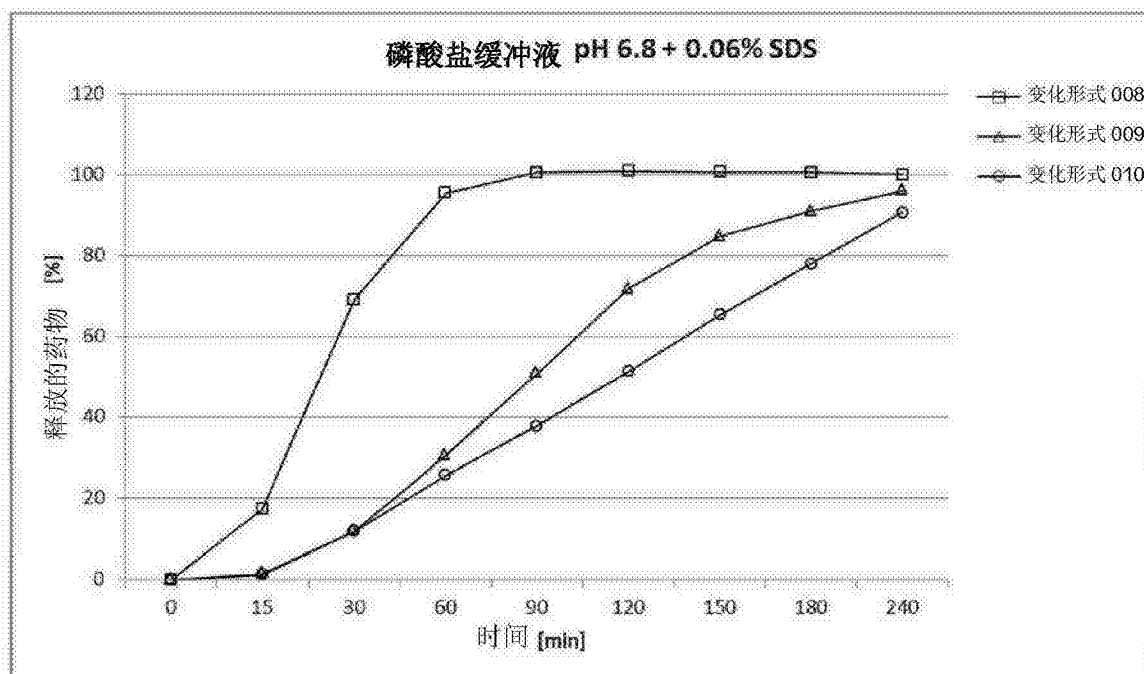


图 14

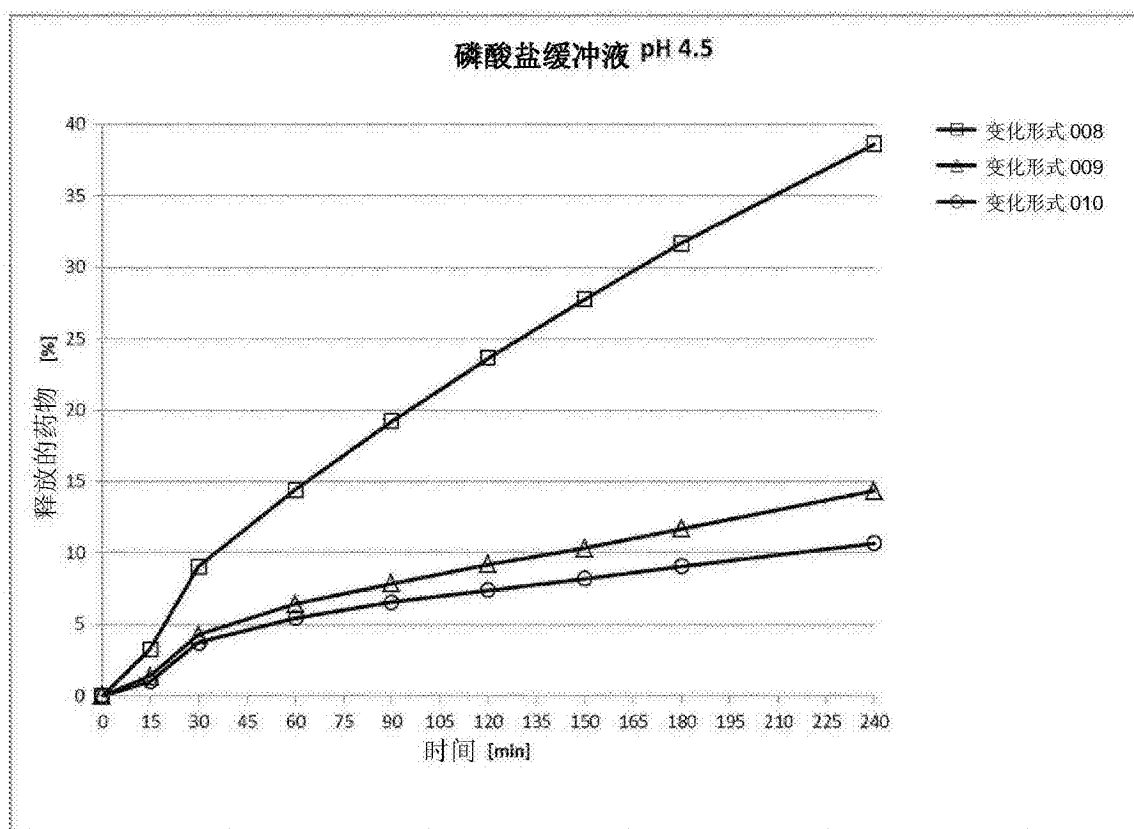


图 15