

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103269691 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 28

(21) 申请号 201180062913. 0

代理人 张广育 姜建成

(22) 申请日 2011. 12. 23

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 9/20 (2006. 01)

10382355. 5 2010. 12. 27 EP

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/606 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 06. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/073983 2011. 12. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02012/089677 EN 2012. 07. 05

(71) 申请人 利肯萨实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

(72) 发明人 D · 罗彻斯布拉斯

R · 巴拉斯费尔南德斯 - 莫里纳

M · 马丁内斯佩雷斯

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

权利要求书2页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

用于控制释放美沙拉嗪的口服药物片剂和其
获得方法

(57) 摘要

本发明提供了用于控制释放作为活性成分的
美沙拉嗪或其可药用盐的口服药物片剂，所述药
物片剂具有片芯和肠溶外层包衣，其中所述片芯
包含美沙拉嗪和由粘度不同的羟丙基甲基纤维素
(HPMC) 的混合物组成的亲水性基质，所述肠溶外
层包衣包含 pH 依赖性释放聚合物，以及可药用赋
形剂。本发明还涉及获得所述口服药物片剂的方
法，还涉及所述控制释放美沙拉嗪的口服药物片
剂用于治疗溃疡性结肠炎。

1. 一种口服药物片剂，其用于控制释放作为活性成分的美沙拉嗪或其可药用盐，所述片剂具有片芯和肠溶外层包衣，其特征在于所述片芯包含：

i) 以所述片剂的总重量计，40-90 重量% 的美沙拉嗪；和

ii) 以所述片剂的总重量计，存在量为 1-20 重量% 的亲水性基质，所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 200mPa·s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 200mPa·s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以 10 : 1-1 : 10 的重量比组成；

所述片剂特征还在于所述肠溶外层包衣包含：

iii) pH 依赖性释放聚合物，

以所述片剂的总重量计，所述外层覆盖层的存在量为 5-25%。

2. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，美沙拉嗪的存在量为 50-90 重量%，优选 60-80 重量%。

3. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，所述亲水性基质的存在量为 1-15 重量%，优选 2-10 重量%，更优选 3-5 重量%。

4. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，所述外层覆盖层的存在量为 10-20%。

5. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 200mPa·s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 200mPa·s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以重量比 1 : 1 组成。

6. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，所述亲水性基质的存在量为 1-15 重量%，优选 2-10 重量%，更优选 3-5 重量%。

7. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中所述 pH 依赖性释放聚合物的存在量为所述片剂的外层覆盖层的 15-75 重量%。

8. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中所述片芯还包含选自填充剂、粘合剂、抗粘附剂、润滑剂或崩解剂的可药用赋形剂。

9. 根据权利要求 1 的口服药物片剂，其中所述片剂的外层覆盖层还包含选自抗粘附剂、增塑剂或着色剂的可药用赋形剂。

10. 根据权利要求 8 的口服药物片剂，其中所述填充剂的存在量为所述片剂总重量的 0.5-10 重量%，优选 0.5-8 重量%，更优选 1-5 重量%。

11. 根据权利要求 8 的口服药物片剂，其中所述粘合剂的存在量为所述片剂总重量的 0.1-10 重量%，优选 0.5-9 重量%，更优选 1-7.5 重量%。

12. 根据权利要求 8 和 9 的口服药物片剂，其中所述抗粘附剂的存在量为所述片剂总重量的 0.1-5 重量%，优选 0.1-3.5 重量%，更优选 0.1-1.5 重量%，并且最高达所述外层覆盖层总重量的 30 重量%，优选为 5-30 重量%。

13. 根据权利要求 8 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，所述润滑剂的存在量为 0.1-5 重量%，优选 0.1-3 重量%。

14. 根据权利要求 8 的口服药物片剂，其中以所述片剂的总重量计，所述崩解剂的存在量为 1-10 重量%，优选 1-8 重量%，更优选 2.5-7.5 重量%。

15. 根据权利要求 9 的口服药物控制释放片剂，其中以所述外层覆盖层的总重量计，所述增塑剂的存在量最高达 20 重量%，优选 5-20 重量%。

16. 用于获得权利要求 1-15 任一项的口服药物片剂的方法, 其特征在于进行以下步骤:

- a) 将美沙拉嗪与亲水性基质掺混, 如果存在崩解剂和粘合剂则还与其掺混, 以获得掺混的混合物, 所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 200mPa · s 的 HPMC 微晶纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 200mPa · s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以 1 : 10-10 : 1 的重量比组成;
- b) 用水, 或者当在步骤 a) 中存在粘合剂时用先前制备的粘合剂水溶液, 将步骤 a) 获得的掺混的混合物造粒;
- c) 干燥步骤 b) 获得的颗粒;
- d) 如果存在润滑剂, 则将经干燥的颗粒润滑并压缩以获得所述片芯; 和
- e) 用剩余的可药用赋形剂制备包含所述 pH 依赖性聚合物的水分散系, 并包覆所述片芯以获得外层覆盖层, 从而获得所述片剂。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其中在步骤 b) 中制备聚乙烯吡咯烷酮的水溶液。

18. 根据权利要求 16 的方法, 其中在步骤 c) 中所述干燥在流化床干燥器中进行。

19. 根据权利要求 16 的方法, 其中在步骤 d) 中添加润滑剂以润滑所述经干燥的颗粒, 然后压缩所述掺混物以获得片芯。

20. 根据权利要求 16 的方法, 其中在步骤 e) 中制备抗粘附剂和 pH 依赖性聚合物以及增塑剂的醇溶液的水分散系以包覆所述片芯, 然后获得所述外层覆盖层。

21. 权利要求 1-15 任一项的控制释放美沙拉嗪或其可药用盐的口服药物片剂用于治疗溃疡性结肠炎。

用于控制释放美沙拉嗪的口服药物片剂和其获得方法

技术领域

[0001] 本发明涉及控制释放作为活性成分的美沙拉嗪 (mesalazine)——也称为美沙拉明 (mesalamine) 或 5-氨基水杨酸——的口服药物片剂。

[0002] 本发明还涉及获得所述口服药物片剂的方法以及所述美沙拉嗪的口服药物控制释放片剂用于治疗溃疡性结肠炎。

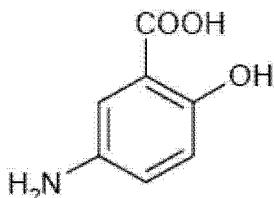
背景技术

[0003] 炎性肠病 (IBD) 是一系列的慢性特发性炎性肠病。IBD 引起显著的 GI 症状，包括腹泻、腹痛、出血、贫血和体重减轻。IBD 还与一系列的肠外表现形式有关，包括关节炎、强直性脊柱炎、硬化性胆管炎、葡萄膜炎、虹膜炎、坏疽性脓皮症和结节性红斑。

[0004] IBD 分为两种主要的亚类：溃疡性结肠炎和克罗恩病 (Chron's disease)。溃疡性结肠炎的特征为在肛外缘开始的结肠融合性粘膜炎症，并且以不同程度向附近 (proximally) 延伸（例如直肠炎、左侧结肠炎或全结肠炎）。相比之下，克罗恩病的特征为 GI 道的任何部位的透壁性炎症，但是最常见的部位是邻近回盲瓣的区域。

[0005] 对轻度至中度溃疡性结肠炎的第一线治疗通常包括美沙拉嗪 (5-氨基水杨酸或 5-ASA)。美沙拉嗪是具有抗炎性质的氨基水杨酸 (5-氨基水杨酸)。已表明美沙拉嗪可用于诱导活动期轻度至中度溃疡性结肠炎患者的缓解。其化学名称为 5-氨基 -2- 羟基苯甲酸，其结构式为：

[0006]



[0007] 当经口给予美沙拉嗪时，大量药物在上胃肠道被吸收，引起全身性副作用。美沙拉嗪的作用机制不完全清楚，但似乎是局部的。

[0008] 因此，用美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎需要结肠中所述药物的特异性递送。这种特异性递送提高了效力并能够减少最小有效剂量。已经开发了多种体系用于结肠 - 特异性药物递送。由于小肠和结肠之间的 pH 差异，肠溶包衣体系最常用于结肠药物递送。

[0009] 存在数种缓释美沙拉嗪制剂，其目前商业化用于治疗轻度至中度的 UC 急性恶化并维持缓解。

[0010] 开发有效的美沙拉嗪缓释组合物受这样的事实阻碍，即当与具有相同活性的速释组合物相比时，该类型的组合物通常含有更高浓度的活性成分。常规的持续释放剂型频繁遇到的另一个问题是不能增加在吸收窗的停留时间。

[0011] 专利申请 WO 03/011205-A 公开了硝苯地平的控释囊片，其包含由 HPMC K15M 和 HPMC K100M (粘度分别为 13, 275–24, 780mPa · s 和 75, 000–140, 000mPa · s) 的 1 : 1 混合物组成的基质，(见表 1) 其从具有活性成分的零级释放的给药开始提供活性成分的释放。

在其给药后 5 小时,释放了 50% 的活性成分。自其给药 10 小时之后,活性成分从所述制剂中完全释放出。

[0012] 专利申请 WO 00/76481-A 公开了含有美沙拉嗪作为活性成分的控制释放片剂,其包含熔点低于 90°C 的内部亲脂性基质例如巴西棕榈蜡以及外层亲水性基质例如羟丙基甲基纤维素,其中所述活性成分被包在球形内 (inglobated)。然后将形成的片剂用聚甲基丙烯酸酯进行薄膜包衣以提供活性成分的结肠递送。

[0013] WO 00/76481-A 公开了片剂的制备,其通过用亲脂性物质将所述活性成分熔融造粒以获得颗粒,然后将所述颗粒与作为亲水性基质的亲水性赋形剂混合,然后压片或压缩。然后将所得的片剂用聚甲基丙烯酸酯进行薄膜包衣以提供活性成分的结肠递送。

[0014] 但是,与 HPMC 摻混以实现控制或持续释放活性成分的低熔点亲脂性材料已经产生了不同的结果。这些系统中的某些已经显示出不能提供药物的延长释放,尤其是当以高浓度 ($\geq 10\% \text{ w/w}$) 使用所述亲脂性材料时。另外,熔融造粒技术昂贵、费时且需要使用特定设备。所述熔融造粒方法部分地或完全地由以下组成:使所述脂质赋形剂熔融,然后与活性成分和其他赋形剂混合,通过致冷或冷冻将所述混合物变为颗粒。在该方法中,对所述活性成分进行加热,因此如果没有小心地控制温度,所述活性成分可能部分分解。另外,随后的冷却可通过固态或可导致活性成分释放中不需要的变化的熔融机制来诱导相变。

[0015] 本发明提供了可选择的口服药物片剂,其避免了上述制剂的缺点。

发明内容

[0016] 本发明人已经发现可通过结合不同粘度级别的 HPMC 来提供强的基质体系以获得需要的释放特征。

[0017] 惊奇地,已经发现由在 2% 的水溶液中粘度低于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和在 2% 的水溶液中粘度高于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的重量比为 10 : 1 至 1 : 10 的混合物组成的亲水性基质,克服了现有技术制剂的缺点。

[0018] 有利地,使用控制释放作为活性成分的美沙拉嗪的新型口服药物片剂,避免了活性成分从基质中的初始的突然释放,并且实现了作为活性成分的美沙拉嗪的所需的结肠释放曲线。

[0019] 本发明还提供了一种制备所述口服药物片剂的方法,所述片剂设计用于持续或控制释放片剂中作为活性成分的美沙拉嗪。

[0020] 本发明的至少另一个目的涉及所述口服药物片剂用于治疗溃疡性结肠炎。

附图说明

[0021] 图 1 示出了,在用外层覆盖层覆盖片芯以获得本发明片剂之前,用美沙拉嗪控制释放的片芯获得的不同溶出曲线。符号 ■ 示出了含有 1g 美沙拉嗪和 1 重量% 亲水性基质 (以所述片剂的总重量计) 的片芯的溶出曲线,所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 组成 (实施例 2)。符号 ◆ 示出了含有 1g 美沙拉嗪和 4.5 重量% 亲水性基质 (以所述片剂的总重量计) 的片芯的溶出曲线,所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 $200\text{mPa} \cdot \text{s}$

的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 组成 (实施例 1)。符号▲示出了含有 1g 美沙拉嗪和 20 重量% 亲水性基质 (以所述片剂的总重量计) 的片芯的溶出曲线, 所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 组成 (实施例 3)。

[0022] 图 2 示出了用本发明的控制释放美沙拉嗪的口服药物片剂获得的不同溶出曲线, 所述片剂包含图 1 的片芯。符号的含义与图 1 中相同。

[0023] 从两图可以观察到, 片芯和片剂保持了相同的美沙拉嗪溶出曲线。另外, 图 1 证明了, 在本发明片剂的片芯中使用的亲水性基质产生了具有所需要的美沙拉嗪控制释放曲线的溶出效果。

具体实施方式

[0024] 本发明提供了控制释放作为活性成分的美沙拉嗪或其可药用盐的口服药物片剂, 其中所述片剂包含片芯和肠溶外层包衣。

[0025] 本文使用的“控制释放美沙拉嗪”意指, 与速释制剂相比, 剂型中美沙拉嗪的释放在一段时间内是减缓的 (或持续的) 的剂型。

[0026] 根据本发明, 美沙拉嗪可为任何结晶或无定形形式。

[0027] 因此, 本发明提供了控制释放作为活性成分的美沙拉嗪或其可药用盐的口服药物片剂, 其具有片芯和肠溶外层包衣, 其特征在于

[0028] 所述片芯包含 :

[0029] i) 以所述片剂总重量计, 40–90 重量%, 优选 50–90 重量%, 更优选 60–80 重量% 的美沙拉嗪 ; 和

[0030] ii) 以所述片剂的总重量计, 存在量为 1–20 重量%, 优选 1–15 重量%, 更优选 2–10 重量%, 仍然更优选 3–5 重量% 的亲水性基质, 所述亲水性基质由在 2% 的水溶液中粘度低于 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 与在 2% 的水溶液中粘度高于 $200\text{mPa}\cdot\text{s}$ 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以 10 : 1–1 : 10 的重量比、优选 1 : 1 的重量比组成 ;

[0031] 所述肠溶外层包衣包含 :

[0032] iii) 存在量为所述片剂的外层覆盖层的 15–75 重量% 的 pH 依赖性释放聚合物, 其中以所述片剂的总重量计, 所述外层覆盖层的存在量为 5–25%, 优选 10–20%。

[0033] 惊奇地, 具有这些比例的两种粘度级别的 HPMC 聚合物提供了具有改善的物理性质的亲水性基质, 其在不同搅拌速度下展示出相似的溶出曲线。

[0034] 适合的 HPMC 聚合物包括以商标**METHOCEL®** (Dow Chemical Corporation) 或**METOLOSE®** (Shin-Etsu) 销售的那些。Methocel HPMC 不同家族的聚合物化学和粘度见于表 1。每个字母后的数字标号表示在 25°C 下 2wt% 水溶液的粘度。

[0035] 表 1

METHOCEL™产品	2%水溶液的粘度, mPa·s (USP/EP/JP)
METHOCEL™ E3 Premium LV	2.4 - 3.6
METHOCEL™ E5 Premium LV	4.0 - 6.0
METHOCEL™ E6 Premium LV	4.8 - 7.2
METHOCEL™ E15 Premium LV	12 - 18
METHOCEL™ E50 Premium LV	40 - 60
METHOCEL™ E4M Premium	2663 - 4970
[0036]	METHOCEL™ E10M Premium CR
	9525 - 17780
	METHOCEL™ F50 Premium
	40 - 60
	METHOCEL™ F4M Premium
	2663 - 4970
	METHOCEL™ K3 Premium LV
	2.4 - 3.6
	METHOCEL™ K100 Premium LV
	80 - 120
	METHOCEL™ K4M Premium
	2663 - 4970
	METHOCEL™ K15M Premium
	13275 - 24780
	METHOCEL™ K100M Premium
	75000 - 140000

[0037] 在一个优选实施方案中,所述亲水性基质是由粘度为 80-120mPa · s 的 2% 水溶液 (Methocel K100 Premium LV) 和粘度为 2663-4970mPa · s 的 2% 水溶液 (METHOCEL™ K4M Premium) 的重量比为 1 : 1 的混合物组成。

[0038] 所述制剂的片剂可用一层或多层 pH 依赖性释放聚合物包覆。

[0039] 本文使用的术语“pH 依赖性释放聚合物”也称为肠溶性聚合物,是指在胃中的高酸性 pH 下不可溶,但在较低酸性(相对较碱性)pH 下迅速溶解的聚合物。根据本发明,所述 pH 依赖性释放聚合物在胃的酸性液体(pH ~ 3) 中不会溶解,但是在 pH 为 5.5 以上的小肠或 pH 为 7.0 以上的结肠中存在的更高 pH 环境下会溶解。

[0040] 选择 pH 依赖性释放聚合物,使得美沙拉嗪约在所述剂型到达小肠和结肠之间的入口时,或其后在结肠中被释放。所述选择是基于小肠和结肠的 pH 曲线。小肠的 pH 从十二指肠球部中的约 5-5.5 逐渐增加到小肠远侧部(回肠)中的约 7.2。所述 pH 在回盲部显著

下降至约 6.3，并逐渐地增加至左侧结肠或降结肠中的约 7。

[0041] 发明人发现，使用高粘度级别的 HPMC 作为基质成型剂 (former) 使得所述片芯在吸收胃液后膨胀并在数小时内逐渐剥蚀，因为其增加了凝胶强度。加入低粘度级别的 HPMC 避免了活性成分从基质中的初始突然释放，因此使其持续地剥蚀。所述剥蚀过程与在所述剂型的表面与胃液接触后就与膨胀过程同时起始。剥蚀反映出所述聚合物在凝胶 - 溶液界面形成后的溶出，在所述凝胶 - 溶液界面所述聚合物已变得足够稀释以使所述活性成分可通过扩散或对流从所述剂型中运走。

[0042] 本发明的亲水性基质提供了所需的结肠释放曲线，这提供了在所需的吸收窗内活性成分的持续释放。

[0043] 使用本发明的口服药物片剂实现了在结肠中美沙拉嗪的释放，对于所述结肠，药理活性在自口服给药时间起显著延迟的时间是需要的。考虑到片剂从其口服给药到结肠的路径，本发明的口服药物片剂提供了足够的结肠释放曲线。

[0044] 优选的 pH 依赖性释放聚合物是在胃和小肠的较低 pH 环境中保持完整，但在 pH 为 6.3 以上，优选 pH 为 6.8–7.2 的水溶液中开始溶解的那些聚合物。优选的肠溶性聚合物选自聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1 : 2 (**Eudragit® S**)，以及聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1 : 1 (**Eudragit® L**) 与聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1 : 2 (**Eudragit® S**) 的比例为约 1 : 10 至约 1 : 1、优选约 1 : 5 至约 1 : 3 的混合物。尤其优选为**Eudragit® S** 和 **Eudragit® L** 或其混合物。尤其优选为**Eudragit® S** 和 **Eudragit® L** 的 1 : 10 至 10 : 1 的混合物。

[0045] 在一个优选实施方案中，所述 pH 依赖性释放聚合物的存在量为所述片剂的外层覆盖层的 15–75 重量%。

[0046] 优选地，以所述片剂制剂的总重量计，外层覆盖层存在量为 5–25%，优选 10–20%。

[0047] 任选地，所述片芯还包含填充剂、粘合剂、抗粘附剂、润滑剂以及崩解剂作为可药用赋形剂。任选地，所述片剂的外层覆盖层还包含抗粘附剂、增塑剂和着色剂作为可药用赋形剂。

[0048] 优选地，本发明的片剂包含填充剂。常用作填充剂的物质包括但不限于葡萄糖、乳糖、乳糖一水合物、果糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉、预胶凝淀粉、粉末状纤维素、硅化纤维素、山梨糖醇、蔗糖和滑石，或其混合物。优选的填充剂为微晶纤维素。所述填充剂的存在量可为所述片剂总重量的 0.5–10 重量%，优选 0.5–8 重量%，更优选 1–5 重量%。

[0049] 优选地，本发明的片剂包含粘合剂 (binding agent 或 binder)。常用作粘合剂的材料包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钙和 / 或其混合物。优选的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。所述粘合剂的存在量可为所述片剂总重量的 0.1–10 重量%，优选 0.5–9 重量%，更优选 1–7.5 重量%。

[0050] 优选地，本发明的片剂制剂在片芯中包含抗粘附剂。所述外层覆盖层还可包含抗粘附剂以消除在薄膜包衣过程中的粘附。

[0051] 常用作抗粘附剂的材料包括但不限于胶态二氧化硅和滑石,当用于片芯中时优选胶态二氧化硅(aerosil),当用于外层覆盖层中时优选滑石。

[0052] 以计,所述抗粘附剂在片芯中的存在量为所述片剂总重量的0.1-5重量%,优选0.1-3.5重量%,更优选0.1-1.5重量%,并且最高达所述外层覆盖层总重量的30重量%,优选为5-30重量%。

[0053] 优选地,本发明的片剂制剂任选地包含润滑剂。常用作润滑剂的材料包括但不限于硬脂酸和硬脂酸盐例如硬脂酸镁。优选的润滑剂为硬脂酸镁。以所述片剂的总重量计,所述润滑剂的存在量可为0.1-5重量%,优选0.1-3重量%。

[0054] 优选地,本发明的片剂制剂任选地包含崩解剂。常用作崩解剂的材料包括但不限于淀粉、预胶凝淀粉、低取代羟丙纤维素、羧甲基纤维素钠、交聚维酮、交联羧甲纤维素钠和/或其混合物。优选地,所述崩解剂为预胶凝淀粉。

[0055] 以所述片剂的总重量计,所述崩解剂在所述片剂片芯中的存在量为1-10重量%,优选1-8重量%,更优选2.5-7.5重量%。

[0056] 优选地,所述外层覆盖层任选地包含增塑剂以提供均匀的薄膜混合物。优选的增塑剂包括柠檬酸三乙酯、聚乙二醇或癸二酸二丁酯,优选柠檬酸三乙酯。以所述外层覆盖层的总重量计,所述增塑剂的存在量可最高达20%,优选5-20重量%。

[0057] 本发明的片剂包括一种或多种可药用赋形剂。所有这些赋形剂必须是“可药用的”,意义在于与所述药物组合物的其他成分相容且不会对患者有害。可药用赋形剂可以包括着颜料、调味剂例如甲醇、甜味剂例如甘露醇、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂和本领域技术人员已知的任何其他赋形剂。

[0058] 在一个优选实施方案中,本发明的药物片剂包含片芯和外层覆盖层,所述片芯包含40-90重量%的美沙拉嗪、1-20%的羟丙基甲基纤维素混合物(由在2%的水溶液中粘度低于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)与在2%w/w的水溶液中粘度高于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)以1:10-10:1的重量比组成)、0.5-10%的微晶纤维素、0.1-10重量%的聚乙烯吡咯烷酮和1-10重量%的预胶凝淀粉,所述外层覆盖层包含pH依赖性释放聚合物和一种或多种可药用赋形剂。

[0059] 在一个更优选的实施方案中,本发明的药物片剂包含片芯和外层覆盖层,所述片芯包含50-90重量%的美沙拉嗪、2-10%的羟丙基甲基纤维素混合物(由在2%的水溶液中粘度低于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)与在2%w/w的水溶液中粘度高于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)以1:10-10:1的重量比组成)、0.5-8%的微晶纤维素、0.5-9重量%的聚乙烯吡咯烷酮和2-8重量%的预胶凝淀粉,所述外层覆盖层包含pH依赖性释放聚合物和一种或多种可药用赋形剂。

[0060] 在一个更优选的实施方案中,本发明的药物片剂包含片芯和外层覆盖层,所述片芯包含60-80重量%的美沙拉嗪、3-5%的羟丙基甲基纤维素混合物(由在2%的水溶液中粘度低于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)与在2%w/w的水溶液中粘度高于200mPa·s的羟丙基甲基纤维素(HPMC)以1:10-10:1重量比组成)、1-5%的微晶纤维素、1-7.5重量%的聚乙烯吡咯烷酮和2.5-7.5重量%的预胶凝淀粉,所述外层覆盖层包含pH依赖性释放聚合物和一种或多种可药用赋形剂。

[0061] 本发明的第二方面提供了一种获得本发明第一方面的口服药物片剂的方法,所述

方法包含以下步骤：

[0062] a) 将美沙拉嗪与亲水性基质掺混,如果存在崩解剂和粘合剂则还与其掺混,以获得掺混的混合物,所述亲水性基质由在 2% 水溶液中粘度低于 200mPa · s 的 HPMC 微晶纤维素 (HPMC) 与粘度高于 200mPa · s 的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以 1 : 10-10 : 1 的重量比组成;

[0063] b) 用水,或者当在步骤 a) 中存在粘合剂时用先前制备的粘合剂水溶液,将步骤 a) 获得的掺混的混合物造粒;

[0064] c) 干燥步骤 b) 获得的颗粒;

[0065] d) 如果存在润滑剂,则将经干燥的颗粒润滑并压缩以获得所述片芯;和

[0066] e) 用所述可药用赋形剂制备包含所述 pH 依赖性聚合物的水分散系,并包覆所述片芯以获得外层覆盖层,从而获得所述片剂。

[0067] 用于包覆所述片剂的方法可以是本领域技术人员已知的任何常规方法。

[0068] 有利地,在步骤 b) 中制备聚乙烯吡咯烷酮的水溶液;在步骤 c) 中干燥在流化床干燥器中进行;在步骤 d) 中加入润滑剂以润滑所述经干燥的颗粒,然后压缩所述掺混物以获得片芯,在步骤 e) 中制备抗粘附剂和 pH 依赖性聚合物以及增塑剂的醇溶液的水分散系以包覆所述片芯获得外层覆盖层。

[0069] 在另一方面,本发明涉及本发明的片剂用于治疗溃疡性结肠炎。

[0070] 给出以下实施例以充分完整地解释本发明。

[0071] 实施例

[0072] 实施例 1

[0073]

片剂组分	(mg/组分)	功能
片剂片芯		
美沙拉嗪	1000.00	API
HPMC Methocel K4M	31.67	亲水性基质

[0074]

Premium		
HPMC Methocel K100 LV Premium	31.67	亲水性基质
聚乙烯吡咯烷酮 K30	25.33	粘合剂
预胶凝淀粉	60.83	崩解剂
Cellulose Microcrystalline (微晶纤维素)	40.17	填充剂
Aerosil 200	18.67	抗粘附剂
硬脂酸镁	10.00	润滑剂
片剂组分	(mg/组分)	功能
片剂包衣		
滑石	29.14	抗粘附剂
甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:2 (Eudragit® S)	10.02	控制释放聚合物
甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1 (Eudragit® L)	90.18	控制释放聚合物
柠檬酸三乙酯	80.16	增塑剂
二氧化钛	0.5	着色剂
氧化铁红	1.5	着色剂

[0075] 将美沙拉嗪、HPMC Methocel K4M Premium、HPMC Methocel K100 LV Premium 和预胶凝淀粉混合并随后用聚乙烯吡咯烷酮的纯水溶液(15%)造粒。

[0076] 所述颗粒在流化床干燥器中干燥。将所述干燥颗粒穿过合适的网筛。将这些颗粒与胶态二氧化硅和微晶纤维素混合并用硬脂酸镁润滑。

[0077] 然后压缩最终的掺混物。

[0078] 用肠溶包衣悬浮液(滑石、Eudragit S100、Eudragit L100 和柠檬酸三乙酯的醇溶液)包覆所述片剂。

[0079] 实施例 2-3

[0080] 使用与实施例 1 所述方法类似的方法,制备了含有 1000mg 美沙拉嗪和不同量的表 1 所示 HPMC 混合物的片剂。

[0081]

实施例	HPMC Methocel K4M : HPMC Methocel K100 LV 1:1 混合物 (重量%)*	
2	1	
3	20	

[0082] * 重量百分数是指所述片剂的总重量。

[0083] 根据实施例 2 和 3 产生的片剂组成如下：

[0084]

片剂组分	实施例 2 (mg/组分)	实施例 3 (mg/组分)
片剂片芯		
美沙拉嗪	1000,00	1000,0
HPMC Methocel K4M Premium	6,09	121,8
HPMC Methocel K100 LV Premium	6,09	121,8
聚乙烯吡咯烷酮 K30	25,33	25,30
预胶凝淀粉	60,83	60,80
Cellulose Microcrystalline (微晶纤维素)	46,83	46,80
Aerosil 200	18,67	18,67
硬脂酸镁	10,00	10,00
片剂组分	(mg/组分)	(mg/组分)
片剂包衣		
滑石	27,92	33,43
甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲 酯共聚物 1:2 (Eudragit®)	9,60	11,49

[0085]

S)		
甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物 1:1 (Eudragit® L)	86,41	103,45
柠檬酸三乙酯	76,81	91,96
二氧化钛	0,48	0,57
氧化铁红	1,44	1,72

[0086] 溶出方法

[0087] 对于所有实施例，在 USP Type II 装置中测试所述片剂的美沙拉嗪的溶出度。溶出介质 (dissolution medium) :HCl 中 2 小时, pH6, 4 下 1 小时, pH7.2 下 9 小时。

[0088] 获得的实施例 1-3 中描述的制剂的溶出曲线在图 1 中公开。

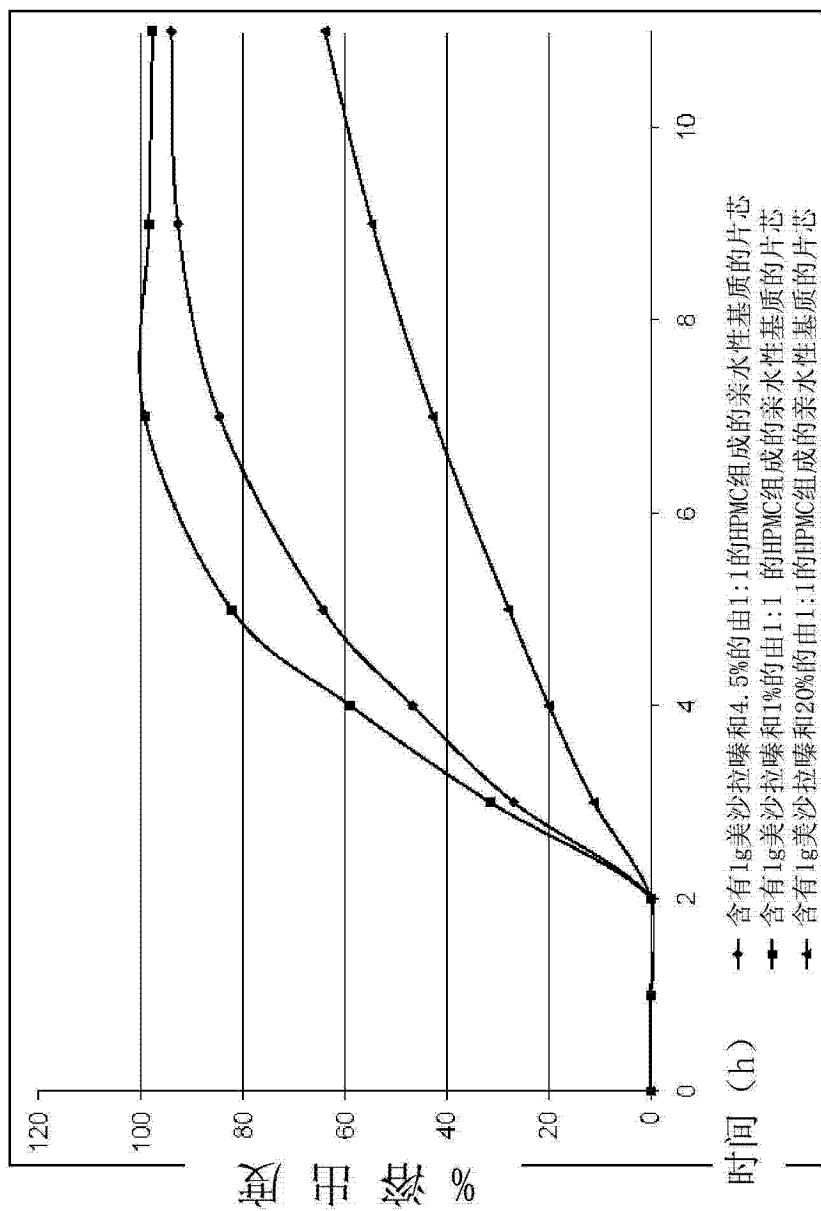


图 1

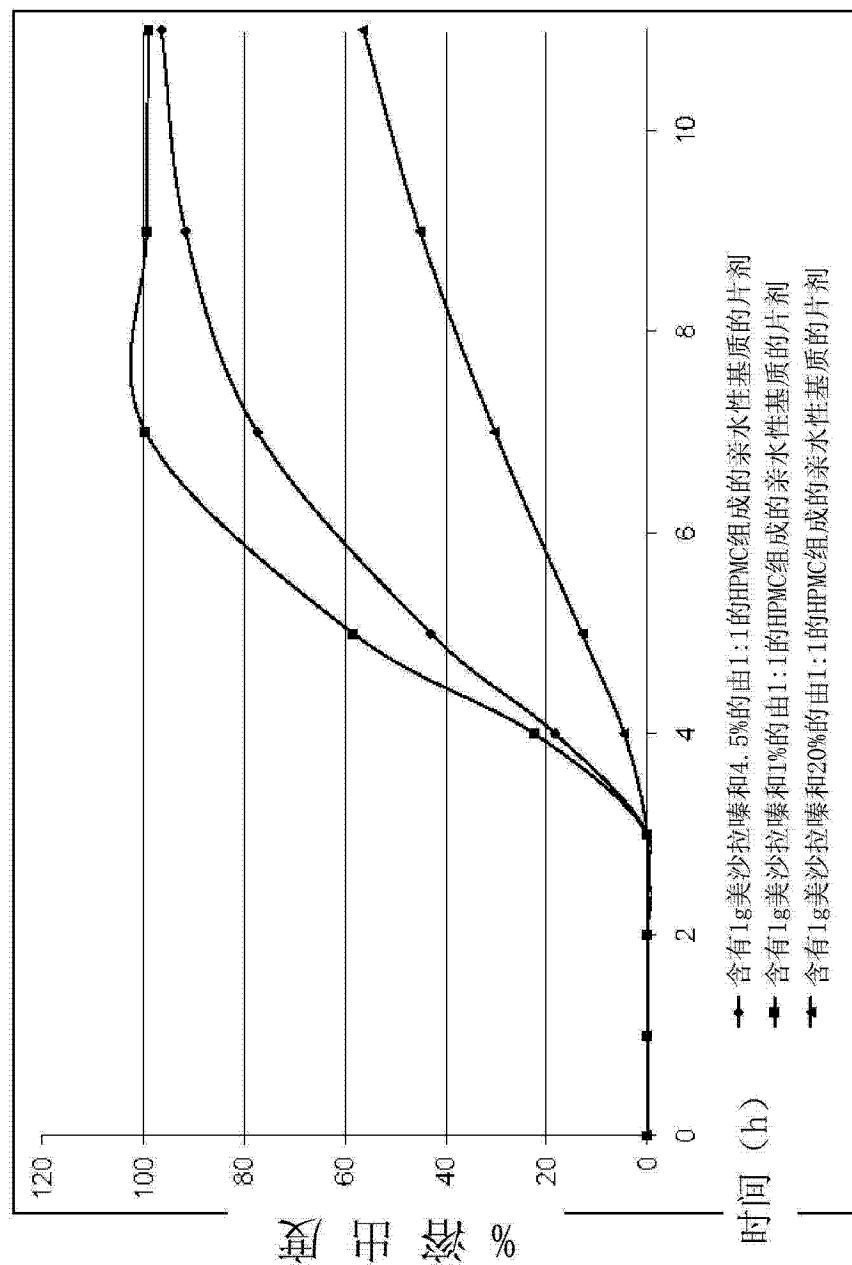


图 2