



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1942176 B

(45) 授权公告日 2013.09.18

(21) 申请号 200580011862.3

古德门迪尔·约翰松

(22) 申请日 2005.04.21

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

(30) 优先权数据

0401031-0 2004.04.22 SE

60/564,205 2004.04.22 US

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.10.19

(56) 对比文件

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/004400 2005.04.21

CN 1139878 A, 全文.

GB 1458676 A, 1976.12.15, 说明书第2页第
6-45行; 实施例; 权利要求.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/102271 EN 2005.11.03

W0 9211001 A, 1992.07.09, 全文.

W0 9848782 A1, 1998.11.05, 全文.

W0 02072033 A, 2002.09.19, 全文.

(73) 专利权人 杜奥科特药物公司

地址 瑞典赫尔辛堡

审查员 张玲玲

(72) 发明人 斯坦科·斯克蒂克 约根·约翰松

汉斯·伦纳奈斯 托马斯·赫德纳

权利要求书1页 说明书30页 附图19页

(54) 发明名称

用于糖皮质激素替代疗法的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及糖皮质激素替代疗法和提供设计用于在临床相关时段内产生基本上模拟健康主体的糖皮质激素血清水平的方式对有需要的主体递送一种或多种糖皮质激素的药物组合物和药包。该药物组合物包括一种或多种糖皮质激素,其中一种或多种糖皮质激素的第一部分基本上立即释放,一种或多种糖皮质激素的第二部分在至少约8小时的延长时段内释放,并且,第一部分的一种或多种糖皮质激素的量以氢化可的松当量表示为总氢化可的松当量的约15%到约50%。本发明还涉及包括第一和第二组成部分的药包,第一组分设计用于基本上立即释放一种或多种糖皮质激素,而第二组分设计用于在至少8小时的延长时段内释放一种或多种糖皮质激素。本发明还涉及治疗需要糖皮质激素治疗的疾病的方法,如治疗患有糖皮质激素缺乏症的主体。在另一个方面,本发明涉及第一量和第二量的一种或多种糖皮质激素在制备用于治疗糖皮质激素缺乏症的药物组合物或药包中的应用。

1. 用于治疗糖皮质激素缺乏症的药物片剂组合物,其包含:

(a) 1-80mg 的氢化可的松,其被包含于延长释放片剂核心内和所述片剂核心上的立即释放包衣内,

(b) 所述延长释放片剂核心包含氢化可的松,选自羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素纤维素和预胶凝淀粉的填料或粘合剂的组合,胶态二氧化硅助流剂以及硬脂酸镁润滑剂,存在于所述延长释放片剂核心中的氢化可的松的量为存在于所述剂型中的氢化可的松总量的 60% 到 80% 并且在至少 8 小时的延长时段内释放;以及

(c) 所述立即释放包衣材料包含氢化可的松以及至少一种选自以下的包衣材料:羟丙基甲基纤维素,聚乙烯醇,聚乙二醇,二氧化钛和滑石,存在于所述立即释放包衣材料中的氢化可的松的量为存在于所述剂型中的氢化可的松总量的 20% 到 40% 并且测定为是单位剂量形式在根据 USP 采用 USP 2 号桨式溶出仪、50rpm 和无酶人工肠液作为溶出介质的体外溶出试验中在试验开始之后 1 小时释放的量,其中包衣中的氢化可的松的至少 50% 在所述溶出试验的前 45 分钟内释放。

2. 权利要求 1 的药物片剂组合物,其中片剂包衣中的氢化可的松的至少 50% 在所述溶出试验的前 30 分钟内释放。

3. 权利要求 1 或 2 的药物片剂组合物,其中片剂核心中的氢化可的松在至少 10 小时的延长时段内释放。

4. 权利要求 3 的药物片剂组合物,其中释放在权利要求 1 所述的溶出试验中进行测定。

5. 权利要求 1-4 中任一项的药物片剂组合物,其中在所述剂型中的氢化可的松的至少 50% 在权利要求 1 所述的溶出试验开始之后 10 小时内释放,其中在所述剂型中的氢化可的松的至少 80% 在权利要求 1 所述的溶出试验开始之后 24 小时内释放。

6. 权利要求 1-5 中任一项的药物片剂组合物,其中在片剂核心中所含的氢化可的松的 3% 到 15% 在权利要求 1 所述的溶出试验开始之后 1-8 小时的时段内每小时释放。

7. 权利要求 1-6 中任一项的药物片剂组合物,其中

(i) 片剂核心中所含的氢化可的松的 3% 到 15% 在 1-6 小时的时段内每小时释放;

(ii) 片剂核心中所含的氢化可的松的 3% 到 10% 在 6-10 小时的时段内每小时释放;

(iii) 在片剂核心中所含的氢化可的松的 3% 到 7.5% 在 10-12 小时的时段内每小时释放。

8. 权利要求 1-7 中任一项的药物片剂组合物,其用于每天一次在早晨给药。

9. 权利要求 1-8 中任一项的药物片剂组合物,其为单位剂量形式。

10. 氢化可的松在制备权利要求 1-9 中任一项所述的用于治疗糖皮质激素缺乏症的药物片剂组合物中的应用。

用于糖皮质激素替代疗法的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及糖皮质激素替代疗法和提供设计用于以产生在临床相关时段内实质上模拟健康主体的糖皮质激素血清水平的方式对有需要的主体递送一种或多种糖皮质激素的药物组合物和药包。该药物组合物包括一种或多种糖皮质激素,其中一种或多种糖皮质激素的第一部分基本上立即释放,一种或多种糖皮质激素的第二部分在至少约 8 小时的延长时段内释放,并且,第一部分的一种或多种糖皮质激素的量,以氢化可的松当量表示,为总氢化可的松当量的约 15%到约 50%。本发明还涉及包括第一和第二组成部分的药包,第一组成部分设计用于基本上立即释放一种或多种糖皮质激素,而第二组成部分设计用于在至少 8 小时的延长时段内释放一种或多种糖皮质激素。本发明还涉及治疗需要糖皮质激素治疗的疾病的方法,如患有糖皮质激素缺乏症的主体。在另一个方面,本发明涉及第一量和第二量的一种或多种糖皮质激素在制备用于治疗糖皮质激素缺乏症的药物组合物或药包中的应用。

背景技术

[0002] 糖皮质激素是中间代谢、免疫、肌与骨骼、结缔组织和脑功能的重要甾族化合物。它们的重要性在糖皮质激素缺乏患者中是显而易见的。在有替代疗法之前,患者的一年存活率小于 20%。最重要的糖皮质激素-氢化可的松-的产生和分泌由复杂的与高效的系统控制,该系统包括下丘脑、垂体和肾上腺,即下丘脑-垂体-肾上腺轴线。氢化可的松分泌由下丘脑的视交叉上核调节为昼夜释放节律。其定时为与夜-昼转换的太阳日同步,其通常反映了每日的睡眠-清醒模式。因此,在健康人中,氢化可的松分泌具有 24 小时的昼夜节律模式,在清晨、睡眠开始后 3-6 小时达到峰血清水平,约在午夜达到最低水平。物理和心理应激物也刺激氢化可的松分泌。在应激条件如手术、发烧、物理活动或精神紧张条件下,血清氢化可的松浓度通过从下丘脑释放促皮质释放激素(CRH)得到增加,促皮质释放激素刺激垂体中促肾上腺皮质激素(ACTH)的合成和分泌,其使得肾上腺皮质响应增加的氢化可的松产生和分泌。估计的 ACTH 的分泌爆发次数为每 24 小时 40 次。在每次 ACTH 爆发之后的大约 15 分钟,有氢化可的松释放进入循环中的涌流。

[0003] 糖皮质激素缺乏有多种原因。与糖皮质激素缺乏有关的每种个体病症的发病率低。然而,这些病症经常在儿童和年轻人中发生,并且患有这些状况的个体不得不在其余生依赖于替代疗法。因此,这些慢性病的流行是显著的。现在可提供的替代疗法可被认为在血浆浓度曲线和糖皮质激素从所用制剂中的释放曲线是不符合生理规律的。

[0004] 肾上腺皮质功能不全的发病可从在不知不觉中加剧到具有严重的盐和水分不足的严重的危急生命的情况而变化,如果治疗不充分,其导致休克和死亡。与更多的在不知不觉中加剧的肾上腺皮质功能不全有关的经常报告的症状为衰弱、虚弱、嗜眠、易疲劳、神经过敏、易怒、冷漠、眩晕、头痛、肌痛、厌食、体重减轻、恶心、呕吐和腹泻。特别是 Arit 等人(Lancet(2003)361,1881-1893)的最近的综述描述了引起肾上腺功能不全的条件,该综述因此被并入本文作为参考。已知肾上腺皮质功能不全的三种一般类型。原发性肾上腺皮

质功能不全通常称为阿狄森病。在该病中,肾上腺皮质受到影响,意味着在肾上腺皮质中产生的三个激素系统受损。因此,阿狄森病的后果是氢化可的松、肾上腺雄激素和盐皮质激素(醛甾酮)的产生和分泌不足。

[0005] 继发性的或重要的肾上腺皮质功能不全主要由下丘脑-垂体区域中的肿瘤引起。然而,继发性糖皮质激素缺乏的问题和治疗考虑类似于患有原发性肾衰的患者的那些。

[0006] 第三级肾上腺机能不全可能是糖皮质激素缺乏的最常见原因。其是将长期的高剂量糖皮质激素治疗作为对患有肺病、自身免疫疾病和炎性疾病的患者的治疗的一部分的结果,和作为多种恶性肿瘤治疗的结果,其引起肾上腺糖皮质激素的内源性分泌受到抑制。第三级肾上腺机能不全可以持续几周至一年。

[0007] 在大多数原发性和继发性肾上腺功能不全的情况中,使用糖皮质激素的替代疗法是终生的治疗。糖皮质激素替代疗法的目标是模拟昼夜节律的血清氢化可的松分布,响应物理和心理刺激期间增加的氢化可的松并获得正常的健康、代谢和长期的结果。在童年和成年,治疗不足可以引起不适、体位性低血压、对应激的响应差和电解质紊乱,甚至是急性肾上腺危象。在童年,适当的糖皮质激素替代剂量对于避免与糖皮质激素过量有关的生长抑制和最终身高降低的潜力是至关重要的。在成人中,过量的糖皮质激素替代可导致葡萄糖耐受不良、腹部肥胖、高血压、蛋白质分解代谢和骨质疏松症。

[0008] 当前,成人通常使用的氢化可的松替代方案包括以每天二个或三个剂量给药的15-30mg 氢化可的松。更长疗程的合成糖皮质激素如地塞米松或泼尼松龙也用于替代疗法。然而,这些合成化合物比氢化可的松更有效。因而,它们的使用增加了治疗过度 and 副作用的危险。

[0009] 正常主体中每日氢化可的松预计产生速率为 $4-15\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,或者,根据最新研究为 9 到 $11\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 。为了充分地描述血清氢化可的松水平的24小时变化,一项研究将一天分为四个阶段。阶段1为睡眠开始之前4小时到之后2小时的6小时时段的最小分泌活动。阶段2是指睡眠的第三到第五小时,这时有初步的夜间分泌事件。阶段3为睡眠的最后3小时和醒来后第一小时之间的4小时主分泌期。阶段4为11小时的间断性分泌活动,这时氢化可的松的血清水平缓慢下降。

[0010] 在Mah等人(Clinical Endocrinology(2004)61,367-375)的研究中,描述了正常主体的血清氢化可的松的昼夜节律。分别在约6am、2pm和9pm观察到约 $400-800\text{mmol}/\text{l}$ 、约 $150-300\text{mmol}/\text{l}$ 和约 $150\text{mmol}/\text{l}$ 的峰水平,和在午夜观察到最低水平。在这项研究中,观察到内源性氢化可的松水平在觉醒之后的30分钟内达到其最高水平。为了模拟昼夜节律,Mah等人推荐了氢化可的松的一日三次的治疗方案,第一个剂量在禁食状态下服用并推迟早餐1-3小时,另两个剂量在进食前15-60分钟服用。由于氢化可的松的半衰期短,在Czock等人新近的综述中(Clin. Pharmacokinet(2005)44,61-98)还推荐了一日三次的方案,并且对于泼尼松龙,一日两次的方案优于一日一次的方案。

[0011] 在上午给药氢化可的松总剂量的三分之二以及其余剂量在下午(4-6pm)给药的一日两次给药产生在傍晚(3-6pm)和深夜/清晨(3-8am)的极低的血清氢化可的松水平。在这种给药方案中,发现氢化可的松的峰血清水平超过在健康主体中观察到的那些。此外,长期接受糖皮质激素替代疗法的患者更经常地患有骨矿物密度低和葡萄糖耐受性异常。

[0012] 在目前的治疗中,要求每天两次或三次给药的另一个问题在于其产生顺从性差,要么错过剂量给药,要么错过剂量给药的时间,其导致相似的次最佳结果,特别是在长时间

之后。本发明人通过本发明的每日一次的方案解决了该问题。

[0013] WO 02/072033 (Penwest Pharmaceuticals Co) 描述了包含糖皮质激素的时间治疗 (chronotherapeutic) 剂型。该剂型设计成能在给药之后 2-18 小时的滞后时间之后释放糖皮质激素。该剂型意在在睡觉之前给药并且在睡眠过程中开始释放, 用于在觉醒时间提供所需的血清水平。然而, 由于个体内和个体之间在胃肠道的不同部分中的转移时间有较大不同, 预期难以在觉醒之前的所需时间点达到所需的氢化可的松血清水平。

[0014] 因此, 需要更适合模拟昼夜节律的氢化可的松血清分布的改善的治疗, 用于治疗糖皮质激素缺乏症。为此, 需要与市售的组合物相比能够更快起效和作用更持久的改善的药物组合物或药包。此外, 这种药包或组合物可产生更好的患者顺从性, 因为剂量给药频率可以减少为一日一次。

[0015] 发明的详细说明

[0016] 本发明提供这种包含糖皮质激素的药物组合物和药包, 其设计为相对快速地释放糖皮质激素的第一部分以便能够快速起作用; 和以延长的方式释放的糖皮质激素的第二部分以便得到糖皮质激素的延长的和持续的作用。优选地, 组合物和药包设计用于一日一次给药。

[0017] 因此, 在第一方面, 本发明提供包括一种或多种糖皮质激素的药物组合物, 其中一种或多种糖皮质激素的第一部分基本上立即释放, 一种或多种糖皮质激素的第二部分在至少约 8 小时的延长时段内释放,

[0018] 第一部分的一种或多种糖皮质激素的量, 以氢化可的松当量表示, 为组合物中总的氢化可的松当量的约 15% 到约 50%, 并且测定为是组合物在根据 USP 的体外溶出试验中在试验开始之后 1 小时释放的量, 所述体外溶出试验采用 USP 2 号溶出仪 (桨式)、50rpm 和无酶人工肠液作为溶出介质。

[0019] 其中第一部分的氢化可的松当量的至少约 50% 在溶出试验的前 45 分钟内释放。

[0020] 本发明的药物组合物适当地设计为用于每日一次经口给药的单一组合物。这种组合物便于患者服用, 因此为优选方面。然而, 在本发明的范围内, 本发明的组合物也可作为双形组合物 (dual composition), 即包括两种不同的药物形式, 例如糖皮质激素的延长释放片与立即释放口服药物制剂 (或其它适当的组合) 一起摄取。这种双形组合物通常在单一的包装例如药包中被提供。因此, 本发明还提供药包, 其包括:

[0021] i) 包括一种或多种糖皮质激素的第一组成部分, 第一组成部分设计用于一种或多种糖皮质激素的基本上立即释放,

[0022] ii) 包括一种或多种糖皮质激素的第二组成部分, 第二组成部分设计用于一种或多种糖皮质激素的延长释放。

[0023] 其中第一组成部分的一种或多种糖皮质激素的至少约 50% 在采用 USP 2 号溶出仪 (桨式)、50rpm 和无酶人工肠液作为溶出介质的溶出试验的前 45 分钟内释放。

[0024] 在第三方面, 本发明涉及治疗患有糖皮质激素缺乏症的主体的方法, 该方法包括对该主体给药引起糖皮质激素血清水平快速升高的第一有效量的一种或多种糖皮质激素, 和在至少约 8 小时的延长时段内产生一种或多种糖皮质激素的有效血清浓度的第二有效量的一种或多种糖皮质激素。

[0025] 在第四方面, 本发明涉及第一量和第二量的一种或多种糖皮质激素在制备如本文中所述的用于治疗糖皮质激素缺乏症的药物组合物或药包中的应用。

[0026] 在本发明的情况中,术语“延长的释放”意在包括不同于得自普通片剂的释放并在至少 8 小时期间(其比得自普通片剂的时段更长)提供释放的所有类型的释放。因而,该术语包括所谓的“控制释放”、“改变释放”、“持续释放”、“脉冲释放”、“延时释放”、“缓慢释放”、“时间优化释放”、以及术语“pH 依赖性释放”。

[0027] 同样地,术语“立即释放”意在包括不同于得自普通片剂的释放并提供比普通片剂更快释放的所有类型的释放。

[0028] 通过使用用于立即释放的一种或多种糖皮质激素和用于延长释放的一种或多种糖皮质激素,考虑到在个体患者对药物的敏感性和患者体重方面存在的一般释放曲线的差异,预期有可能降低为获得适当的疗效所需的每日剂量范围。因此,对于一般的成年人,其内源性氢化可的松分泌为极低水平或零水平,可以一天一次给药 15-30mg 总的日剂量的氢化可的松或当量剂量的其它糖皮质激素,以便实质上模拟内源性释放曲线。在本发明的情况中,术语“实质上模拟”意在表示在与给药本发明的组合物或药包之后约 0.5-1 到约 6.5-7 小时对应的时段内得到的血清分布基本上模仿或类似于健康主体在 6am 到中午之间的上午的氢化可的松血清分布曲线的形状。在顺序地服用一种或多种糖皮质激素的第一和第二部分(或在药包的情况中为第一和第二组成部分)的情况中,时间段从第一部分的给药开始。

[0029] 本发明的药物组合物或药包提供在剂量给药之后约 12-18 小时的肠内药物吸收。

[0030] 以下给出的是本发明关于药物组合物的详细说明。然而,在本发明这一方面下公开的所有细节和事项都在作以必要的变更后适用于本发明的其它方面。特别是,应该指出的是,关于本发明的组合物的第一和/或第二部分的公开还适用于本发明的药包的第一和第二组成部分。

[0031] 药物组合物:第一和第二部分

[0032] 如上所述,本发明涉及包含糖皮质激素的药物组合物。该组合物的第一部分相对迅速地释放糖皮质激素。对于某些类型的药物组合物,可能相对容易定义哪个部分是立即释放部分(如在包含不同颜色的小球的胶囊的情况中,一种颜色用于立即释放,另一种颜色用于延长释放;或者在层状片的情况中,立即释放层位于延长释放层之上)。在组合物的生产期间,还可能相对容易地使单独的部分(即立即释放部分和延长释放部分)进行例如体外溶出试验,以评价释放行为。然而,以最终的组合物作为开始点,可能在大多数情况中难以定义组合物的哪个部分是立即释放部分,哪个部分是延长释放部分。因此,在本发明的情况中,本发明的组合物的“立即释放部分”定义为,在根据 USP 采用 USP2 号溶出仪(桨式)、50rpm 和无酶人工肠液作为溶出介质的体外溶出试验中,组合物在试验开始之后 1 小时释放的量(以氢化可的松当量表示)。与已知的不含立即释放部分和延长释放部分二者的组合物相比, i) 立即释放部分包含组合物中所含的总的氢化可的松当量的约 15% 到约 50%, ii) 在溶出试验的前 45 分钟内释放第一部分的氢化可的松当量的至少约 50%, 和 iii) 第二部分在至少约 8 小时的延长时段内释放糖皮质激素。

[0033] 本文中使用的术语“氢化可的松当量”是用于定义从业医生所通常理解的用于糖皮质激素系统治疗目的相当于 1mg 氢化可的松的具体糖皮质激素的毫克数。该术语基于不同的糖皮质激素具有不同的效力且为了实现所需的疗效需要不同剂量的不同的糖皮质激素的事实。糖皮质激素的当量剂量可以根据以下表计算。

[0034]

糖皮质激素	等效量 (mg)	氢化可的松当量 (1mg 的糖皮质激素对应于以下所列毫克数的氢化可的松)
乙酸可的松	25	0.8
氢化可的松	20	1
泼尼松龙	5	4
泼尼松	5	4
甲泼松龙	4	5
曲安西龙	4	5
帕拉米松	2	10
倍他米松	0.75	26.66
地塞米松	0.75	26.66
氟氢可的松	0.05	400

[0035] 因此,如果组合物的第一部分包含 1.5 毫克的倍他米松(相当于 40mg 氢化可的松)并且组合物的第二部分包含 40mg 氢化可的松,则组合中氢化可的松当量的总量相当于 80mg 氢化可的松。因此,第一部分包含组合中总氢化可的松当量的 50%。假定第一部分中糖皮质激素的总量在上述溶出试验中在 1 小时内释放,则对糖皮质激素在前 45 分钟内从第一部分释放的要求是释放总氢化可的松当量的至少 25%。

[0036] 第一部分的释放

[0037] 组合物的第一部分的具体实施方案满足下表中的一个或多个要求。通常,优选在溶出试验开始之后的 30 分钟内满足所述要求。在优选实施方案中,第一部分中包含的氢化可的松当量的至少 70%或至少 80%在溶出试验的前 30 分钟内释放。

[0038]

溶出试验开始后的时间	释放的氢化可的松当量% (基于第一部分中的含量)
在 45 分钟内	至少约 50%, 诸如例如, 至少约 60%, 优选至少约 70%, 至少约 80%, 或至少约 90%
优选在 30 分钟内	至少约 50%, 诸如例如, 至少约 60%, 优选至少约 70%, 至少约 80%, 或至少约 90%
在 20 分钟内	至少约 50%, 诸如例如, 至少约 60%, 优选至少约 70%, 至少约 80%, 或至少约 90%
在 15 分钟内	至少约 50%

[0039] 为能够在给药本发明的组合物之后相对迅速地获得比较高的糖皮质激素血清水平,立即释放部分的一种或多种糖皮质激素的量(以氢化可的松当量表示)为组合物中总氢化可的松当量的约15%到约50%,诸如例如,约20%到约40%,或约25%到约35%。

[0040] 组合物的第二部分设计为以延长的方式释放一种或多种糖皮质激素,即释放在至少约8小时的时段内发生。

[0041] 在具体的实施方案中,一种或多种糖皮质激素的第二部分在至少约10小时的延长时段内释放。随着制备本发明组合物所采用的具体制剂技术的不同可以实现不同的释放模式,并且制剂技术的体内-体外相关性可以彼此不同。因此,可能有其中体外释放持续长得多的时间而不改变体内行为的情况。因此,在具体的实施方案中,一种或多种糖皮质激素的第二部分可在至少约12小时的延长时段内释放,诸如例如,至少约15小时或至少约20小时。此外,长达24小时的时段在本发明中也是适当的。

[0042] 上述的释放可通过适当的方法在体内测量。所述方法目前正在开发,并且已经吸引了许多关注。然而,通常优选体外方法,例如本文中已经描述的那些。

[0043] 组合释放

[0044] 关于一种或多种糖皮质激素的释放,组合物的具体实施方案满足下表中的一个或多个要求。通常,优选组合物中所含的氢化可的松当量的至少80%或至少90%在溶出试验的前24小时内释放。通常,适用下表所述的要求。

[0045]

溶出试验开始后的时间	释放的氢化可的松当量%(基于组合物中的总含量)
在24小时内	至少约80%
在22小时内	至少约80%
在20小时内	至少约80%
在10小时内	至少约80%

[0046] 然而,如以上讨论的,有以下情况:i)第二部分的释放快得多,ii)一种或多种糖皮质激素在约15或14小时内释放,和/或iii)组合物的第一部分中的一种或多种糖皮质激素的量比较高。在这种情况下,可以适用以下的一个或多个要求。

[0047]

溶出试验开始后的时间	释放的氢化可的松当量%(基于组合物中的总含量)
在8小时内	至少约50%
在6小时内	至少约50%
在5小时内	至少约50%

[0048] 图 15-18 表示本发明范围内的不同释放模式。

[0049] 第二部分的释放

[0050] 一种或多种糖皮质激素的第二部分的释放通常在给药时开始。然而,可能有其中获得一定滞后时间的情况,例如,如果组合物的第二部分为肠溶包衣片或小球的形式。关于释放,满足一个或多个要求的具体实施方案在以下表中给出。

[0051]

溶出试验开始后的时间	每小时释放的氢化可的松当量 % (基于第二部分中的含量)	每小时释放的氢化可的松当量 % (基于组合物中的总含量)
从约 1 到约 8 小时	从约 3 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 10%	从约 1.5 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 15%
从约 1 到约 10 小时	从约 3 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 10%	从约 1.5 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 15%
从约 1 到约 12 小时	从约 3 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 10%	从约 1.5 到约 15%, 诸如例如, 从约 3 到约 15%

[0052] 在具体的实施方案中,在本文中定义的溶出试验开始之后,

[0053] i) 在 1 到约 6 小时的时段内,每小时释放第二部分中包含的氢化可的松当量的约 3%到约 15%,

[0054] ii) 在约 6 到约 10 小时的时段内,每小时释放第二部分中包含的氢化可的松当量的约 3%到约 10%,和

[0055] iii) 在约 10 到约 12 小时的时段内,每小时释放第二部分中包含的氢化可的松当量的约 3%到约 7.5%。

[0056] 对于延长释放部分,原则上可使用设计用于延长释放的任何药物制剂。众所周知,活性物质从某些延长释放制剂(如骨架片(matrix tablet))的释放可能是非常缓慢的,特别是如果释放设计为 24+- 小时释放。在这种情况下,可能需要估算组合物中氢化可的松当量的总量,以确定第二部分的含量。因此,如果适当,则组合物第二部分的氢化可的松当量的量可确定为 $(H_{\text{总量}} - H_{\text{第一部分}})$, 其中 $H_{\text{总量}}$ 为在上述定义的试验开始后 24 小时内释放的氢化可的松当量的总量, $H_{\text{第一部分}}$ 为根据本文确定的组合物的第一部分中的氢化可的松当量的量。

[0057] 活性物质

[0058] 在本发明的情况中,术语“糖皮质激素”意在表示治疗、预防和 / 或诊断活性糖皮质激素或具有生理作用的糖皮质激素。该术语意在包括任何适当形式的糖皮质激素,如任何物理形式的其可药用的盐、复合物、溶剂合物、酯、活性代谢物或前药,所述物理形式诸如例如晶体、无定形或多晶型形式,或者,如果适当,为任何立体异构体形式,包括任何对映异构形或者消旋形式,或上述任何的组合。糖皮质激素可为合成的糖皮质激素。

[0059] 包含在本发明的组合物中的一种或多种糖皮质激素选自:氢化可的松、可的松、泼尼松龙、泼尼松、甲泼松龙、曲安西龙、帕拉米松、倍他米松、地塞米松和氟氢可的松,包括其

可药用的酯、盐和复合物。

[0060] 如上述部分中指出的,第一和第二部分的一种或多种糖皮质激素可为相同的糖皮质激素或相同的糖皮质激素的混合物。通常,在其中第一和第二部分都作为同一剂型的各部分的那些情况中(例如第一和第二部分被包含在片剂中,并且第一部分作为包衣提供或作为在包含第二部分的核心上的隔离层提供),从容易生产的角度看情况是这样。然而,在其中第一和第二部分不是系统剂型的各部分的情况中(如第一部分为泡腾片而第二部分为延长释放片剂),或者在其中在采用不同的糖皮质激素时以获得改善的治疗结果的情况中,第一和第二部分的一种或多种糖皮质激素为不同的糖皮质激素或不同糖皮质激素的混合物。

[0061] 由于糖皮质激素的第一部分设计用于立即释放,在经口给药组合物的情况中,释放和/或吸收可以已经在口腔中进行。在这种情况下,选择用于第一部分的糖皮质激素可能不是氢化可的松(这样的物质)或可的松,因为这两种活性物质有苦味。然而,如果实现充分的掩味,则可以采用这些物质。在涉及“可药用的赋形剂”的段落中更详细地论述掩味。因此,第一部分的一种或多种糖皮质激素可具有可接受的味道,可为无味的,或者可被有效掩味。

[0062] 第一部分(如上所述)的一种或多种糖皮质激素的例子为合成糖皮质激素,诸如例如,氢化可的松-21-琥珀酸酯、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松、曲安西龙、帕拉米松、倍他米松、地塞米松和氟氢可的松,包括其可药用的酯、盐和复合物。特别适当的例子为氢化可的松或氢化可的松-21-琥珀酸酯或其可药用的盐。

[0063] 对于第二部分,可采用任何上述的糖皮质激素。在具体的实施方案中,优选氢化可的松。

[0064] 给药途径:剂量

[0065] 本发明的药物组合物可通过适当的给药途径给药。通常,口服途径由于方便患者而被优选,但是在组合物的第一和第二部分为不同剂型的情况中,组合物的第一部分可以适当地设计为通过口腔粘膜、鼻腔粘膜、直肠粘膜、胃肠粘膜给药,或经由肺、支气管、或呼吸道粘膜和上皮给药。

[0066] 特别是对于作用的极快速起效,经由口腔粘膜给药是特别适当的。图 19 和 20 表示各个部位或适用于给药的口腔粘膜。可采用四种意义明确的部位,即,

[0067] “经颊”给药,其包括术语“经唇”给药并且用于将药物组合物给药到牙龈和面颊内侧之间的粘膜;

[0068] “舌下”给药,其是指将药物组合物给药到舌的下面;

[0069] “经颚”给药,其是指将药物组合物给药到硬颚和/或软腭;和

[0070] “牙龈”给药,其是指将药物组合物给药到上牙龈和/或下牙龈。

[0071] 在其中需要作用的极快速起效的情况中,经颊给药途径对于组合物的第一部分是优选的,即通过将组合物给药到牙龈和面颊内侧之间的口腔粘膜,并且从而使得能够从两个位置(即,牙龈粘膜和面颊粘膜)进行吸收。

[0072] 在其中组合物的第一和第二部分使用不同剂型的那些情况中,最终的组合物通常地和有利地以药包形式存在。

[0073] 然而,在本发明的具体实施方案中,药物组合物为包括立即释放部分和延长释放

部分二者的单一剂型。这种组合物特别适合于作为优选设计用于每天给药一次的组合物用于长期治疗。然而,可能有其中患者可能需要补加剂量的糖皮质激素的情况(如由于身体活动、应激等)。在这种情况下,可对患者给药产生快速起效的单独剂量的立即释放部分。

[0074] 本发明的组合物针对每天一次的给药频率。在本发明的情况中,术语“每天一次”/“一天一次”意在只有为了获得适当的治疗和/或预防性响应时,药物组合物才有必要一天给药一次;然而,任何给药都可以包含给药超过一个剂量单元,诸如例如 2-4 个剂量单元或不同的剂量单元(如片剂和薄膜剂)。

[0075] 如上所述,本发明的药物组合物通常设计为每天给药一次,以模拟血浆氢化可的松的昼夜节律。为了在体内实现氢化可的松的完全生理学血清浓度时间曲线,必须在约 4am 实现从低的/不可检测的氢化可的松血清水平的显著增加。由于个体内和个体间胃肠转移时间(特别是结肠转移时间)的大的变化性,即使在就寝时以足够精度给药延迟释放药物制剂也不可能实现上述增加。因此,具有用于在 4am 开始吸收的指定时间的这种制剂将在吸收的开始方面产生很高的变化性,并且一些患者将在夜晚以及随后较早地经历高的血清峰值。

[0076] 因此,本发明的目的是为患者提供迅速的吸收,用于在清晨尽快得到足够的和生理学的血清氢化可的松水平。本发明提供在 30 分钟内实现临床上显著的氢化可的松血清浓度($> 200\text{nmol/L}$)的迅速吸收。这可以通过如以下实施例中说明的本发明的新的立即释放口服制剂或通过非肠道的经颊给药实现。此外,也可通过使用如本文中举例说明的单一组合物实现立即释放和延长释放的组合。因此,当将一种或多种糖皮质激素在本发明的组合物或药包中提供时,得到与糖皮质激素的生物学昼夜节律同步的血浆浓度-时间曲线。在本发明的情况中,术语“同步”或“模拟”用于表示其中在给药本发明的组合物或药包之后,糖皮质激素血清水平曲线至少在与给药之后 0.5 到 6 小时对应的时段内具有与正常的健康人类主体相似的形状(即,如果组合物或药包在早晨 6am 给药,则患者的糖皮质激素血清曲线将具有与在 6.30am 到中午的时段内测量的健康主体中的血清曲线基本相同的形状)。

[0077] 目前对使用氢化可的松的糖皮质激素替代疗法的监控是麻烦的和不可行的。在 1 天 2 次给药(即每天两次)期间,会出现两个峰,并在两个峰之间具有低的或不可检测的氢化可的松血清水平。更频繁的给药将产生更类似生理学的昼间曲线,但是将继续有峰值和谷值。因此,不能适当地建立这种曲线的临床相关性。然而,给药具有立即释放部分(IR)和延长释放部分(ER)的本发明的组合物将产生在正常的人体生理学中所充分建立的曲线。这提供了根据每个个体的需要调节剂量以实现具有下表所示目标值的昼间血清曲线的可能性。

[0078] 在优选实施方案中,本发明的药物组合物设计用于每天一次在上午给药。典型地,组合物在觉醒时给药,即从 4am 到中午、从 4am 到 10am、从 4am 到 9am、从 5am 到 8am、或从 6am 到 8am,最典型地在早晨 6 到 8 点给药。组合物还设计为提供 6-9 小时的“不含糖皮质激素的”间隔,意味着在夜晚和深夜的低的或不可检测的糖皮质激素血清水平(相当于 $< 50\text{nmol/L}$ 氢化可的松)。

[0079] 通常,本发明的组合物中存在的糖皮质激素的剂量特别地根据具体的药物、患者的年龄和状况和被治疗的疾病的病程和状况而定。

[0080] 药物组合物的第一和第二部分的糖皮质激素各自包括 5-50mg 的氢化可的松当量的日剂量。为了比较,本文给出下表,描述多种糖皮质激素的当量毫克剂量。因此,可使用当量剂量的其它形式的合成糖皮质激素。通常,本发明的药物组合物包含以组合物中的氢化可的松表示的约 1 到约 80mg 的氢化可的松当量总量。在具体的实施方案中,组合物中氢化可的松当量的总量为约 1 到约 75mg,诸如例如,约 1 到约 70mg、约 5 到约 60mg、约 5 到约 50mg、约 5 到约 40mg、或约 10 到约 30mg。

[0081] 更具体地,正常的每日剂量范围如下

[0082]	氢化可的松	1-30mg
[0083]	可的松	1-20mg
[0084]	倍他米松	1-20mg
[0085]	泼尼松龙	1-10mg
[0086]	地塞米松	0.1-2mg
[0087]	氟氢可的松	0.05-5mg
[0088]	泼尼松	10-50mg
[0089]	甲泼尼龙	2-20mg

[0090] 如上所述包含用于每天给药一次的剂量的本发明的组合物设计用于提供下表所述的血清水平(窄的范围为优选范围,但是由于个体差异,更宽范围内的血清水平也是令人满意的)。以下给出的血清浓度以氢化可的松当量给出。在使用不同于氢化可的松的其它糖皮质激素的情况中,本领域技术人员应该知道如何确定适当的血清水平(参见本文前面给出的指导)。

[0091]	给药后的小时数	血清浓度 (nmol/L)	血清浓度
[0092]		- 宽范围	- 窄范围
[0093]	前 45 分钟内,诸如例如,前	至少 200	至少 200
[0094]	30 或 20 分钟内		
[0095]	2 小时	100-100	400-700
[0096]	6 小时	100-600	200-400
[0097]	10 小时	50-400	100-300
[0098]	14 小时	50-300	50-200
[0099]	18 小时	50-100	< 50

[0100] 因此,当将糖皮质激素作为单次剂量在两个不同部分中同时提供时,得到与糖皮质激素的生物学昼夜节律基本上同步的血浆浓度-时间曲线。优选糖皮质激素的释放方式为能够提供以下所示的血清水平:

[0101]	给药后的小时数	血清浓度 (nmol/L)
[0102]	前 30 分钟内	至少 200
[0103]	2 小时	400-700
[0104]	6 小时	200-400
[0105]	10 小时	100-300
[0106]	14 小时	50-200

[0107] 18 小时 < 50

[0108] 该药物制剂被认为是用于在觉醒时（典型地为早晨 6 点到 8 点）给药的每天一次给药药物。因此，它们还设计用于在夜晚和深夜提供血清水平 < 50nmol/l 的 6-9 小时的不含糖皮质激素的间隔，这期间不对患者给药额外的糖皮质激素。

[0109] 药物剂型

[0110] 从上述显而易见，本发明的组合物设计用于经口给药。在本发明的药包的情况下，延长释放组成部分适合于设计用于经口给药，立即释放部分可设计用于任何适当的给药途径，优选经由粘膜给药。在优选的方面，本发明的组合物或药包设计用于经口给药，即通过口摄入给药或给药到口腔中。

[0111] 最适合地，本发明的药物组合物和药包的至少延长释放组成部分为固体剂型的形式，诸如例如，颗粒、小珠、小球和粉末。

[0112] 本发明的组合物和药包的各个组成部分通常作为单位剂型存在，所述单位剂型包括片剂、胶囊、或小袋。对于本发明的药包的立即释放部分或组成部分，其可能以不同的单位剂型存在，包括例如用于施用于口腔粘膜的薄膜；用于通过适当的装置施用的溶液，所述装置诸如例如用于口腔或鼻粘膜的喷雾器、用于经由肺、支气管或呼吸道粘膜和上皮的吸入器或粉末吸入器；用于给药到直肠粘膜的栓剂或其它适当的组合物；或者其可以作为立即释放的片剂形式存在，所述片剂包括咀嚼片、吮吸片、泡腾片、熔融片、菱形剂 (lozenges)、锭剂 (pastilles)，或者其可以作为更像糖果的形式存在。

[0113] 原则上，可将用于制备经口受控释放组合物的任何相关的制剂技术应用于组合物的延长释放部分。这种组合物包括例如扩散受控制的药物递送系统、渗透压力受控制的药物递送系统、腐蚀性药物递送系统等。因此，组合物可为设计用于如此应用的单个或多个单位剂型的形式。同样地，在配制本发明的组合物或药包的立即释放部分时，可采用用于制备药物组合物的任何相关的制剂技术。药物制剂技术领域技术人员可以在手册 Remington's Pharmaceutical Sciences 和在本文中的实施例中找到指导。

[0114] 以下给出的是关于立即释放制剂技术和延长释放制剂技术的简短综述，其目的是获得本文中关于延长释放部分所述的溶出曲线的类型。在如下所述的组合物中，本领域技术人员将知道如何结合引起一种或多种糖皮质激素立即释放的部分。

[0115] 本发明的组合物的立即释放部分或本发明的药包的立即释放组成部分

[0116] 立即释放部分包括作为活性物质的糖皮质激素，其通常与一种或多种可药用的赋形剂或载体（在本文中还称为“立即释放载体”）在一起，用于提供糖皮质激素在体外的迅速释放 / 溶出和在将药物组合物对患者给药之后糖皮质激素在给药部位诸如例如口腔中或胃肠道中的迅速溶出和糖皮质激素在体内的迅速吸收。用于立即释放部分的一种或多种可药用赋形剂或者本质上即为快速释放的，或者它们可能有助于快速释放。然而，它们不意在以任何方式延迟或妨碍释放。

[0117] 立即释放载体包括适当的药物赋形剂并且在体外和体内以提供糖皮质激素迅速溶出的方式将糖皮质激素呈递给溶出介质。立即释放部分通过本领域已知的技术配制，诸如例如：

[0118] 将糖皮质激素的细碎 / 微粉化的粒子与水溶性的可药用赋形剂诸如例如乳糖、甘露醇或任何其它适当的赋形剂充分混合，并且任选地在用适当的造粒用液体造粒、干燥和

研磨之后,任选地与适当的粘合剂、崩解剂、润滑剂、调味剂、着色剂或其它适当的试剂混合并形成组合物的适当的立即释放部分。可通过压缩将立即释放部分形成层状片的隔离层或作为干包衣片的外层。

[0119] 配制立即释放部分的另一个方法是首先将糖皮质激素的溶液布置到适当的药物赋形剂诸如例如乳糖、甘露醇或任何其它适当的赋形剂上,并且如上所述进行;或者首先制备糖皮质激素在适当的赋形剂诸如例如聚乙二醇、适当的泊洛沙姆或任何其它适当的赋形剂中的固体溶液,并且如上所述进行。

[0120] 立即释放部分也可作为粉末混合物或粉末颗粒的形式,并与延长释放部分混合和分配在胶囊或小袋中。也可将其配制为小球,与延长释放小球混合并分配在胶囊中。立即释放部分和延长释放小球的混合物可以在与适当的药物赋形剂混合成均匀混合物之后被压缩为片剂。

[0121] 在本发明的另一个实施方案中,立即释放部分可以通过用包含糖皮质激素的速溶包衣将糖皮质激素的延长释放片或延长释放小球包衣而进行配制。

[0122] 如上所述,立即释放部分或组成部分也可作为不同的剂量单元,诸如例如,粘膜粘附(mucoadhesive) 组合物,例如用于面颊应用或例如用于其它口腔粘膜的薄膜形式。

[0123] 其也可作为设计用于对鼻腔给药的剂型,诸如例如,鼻喷雾组合物;或者其可设计用于直肠给药,诸如例如,固体直肠组合物如栓剂,或半固体直肠组合物如 rectiol,或液体直肠组合物如直肠液。

[0124] 对于对肺、支气管或呼吸道粘膜和上皮给药,组合物可为吸入剂或粉末吸入剂的形式。

[0125] 本发明的组合物的延长释放部分或本发明的药包的延长释放组成部分

[0126] 延长释放部分包括作为活性物质的糖皮质激素,其位于可药用的赋形剂或载体(在本文中还称为“延长释放载体”),用于提供糖皮质激素在体外的延长的释放/溶出和在将药物组合物对患者给药之后糖皮质激素在胃肠道中延长的溶出和糖皮质激素在体内的延长吸收。

[0127] 延长释放载体包括适当的药物赋形剂并且在体外和体内以提供糖皮质激素在延长时段内以适当速率溶出的方式将糖皮质激素呈递给溶出介质。释放动力学可以遵循零级、一级、或混合的一级和零级。不同的延长释放技术的例子为例如单一单元(如骨架片、包衣的骨架片、层状片、多层的包衣单元等)和多单元(如具有延长释放包衣的单元、具有延长释放骨架的单元、具有延长释放压缩包衣的单元、具有多层包衣的单元等)。以下给出的是通常可适用的延长释放制剂技术的描述。在如下所述的组合物中,本领域技术人员将知道如何结合给出一种或多种糖皮质激素相对快速释放的立即释放部分。例如,可以将这种部分结合在用于立即释放的包括糖皮质激素的最外面涂层中,其可以结合在两层或多层片剂的隔离层中,或者其可以结合在未使用释放延迟剂配制的小球形式中。延长释放部分通过本领域已知的技术配制,诸如例如:

[0128] 可以将糖皮质激素包埋在水不溶性的多孔性骨架中,糖皮质激素通过扩散经过多孔性骨架的小孔进行释放。这种多孔性骨架可由不溶性的塑性材料制成,诸如例如 PVC、硬脂酸、石蜡或其它适当的不溶性材料,其任选地与用于形成小孔的适当的赋形剂在一起。

[0129] 也可将糖皮质激素包埋在水不溶性的骨架中,通过骨架的逐渐侵蚀而得到用于溶

出的糖皮质激素。这种腐蚀性骨架可由适当的脂肪制成或由任选与其它适当的药物赋形剂混合的难溶性或不溶性药物赋形剂的致密物制成。

[0130] 也可将糖皮质激素包埋在膨胀的亲水性凝胶骨架中,通过扩散经过骨架和骨架的侵蚀而释放糖皮质激素。这种骨架通常包括改性纤维素材料,诸如例如与适当的药物赋形剂混合并配制为片剂的羟丙基甲基纤维素。作为用于亲水性凝胶骨架的其它适当的赋形剂的例子,可提及但不限于多种甲基丙烯酸共聚物、高分子量的聚氧化乙烯和泊洛沙姆。

[0131] 也可将糖皮质激素配制为具有适当溶出性质的固体形状,诸如例如片剂或小球,然后用释放速率控制膜将其包衣,诸如例如,控制活性物质通过膜或通过膜中小孔的扩散速率的膜。这种膜可由例如任选地包含水溶性成孔物质和任选的增塑剂的乙基纤维素或任何其它适当的成膜赋形剂制成,所述水溶性成孔物质诸如例如羟丙基甲基纤维素、糖、氯化钠、或任何其它适当的水溶性物质。

[0132] 在具体的实施方案中,本发明的药物组合物为片剂形式,其中第一部分的一种或多种糖皮质激素作为包衣提供。在另一个具体的实施方案中,第一和第二部分的一种或多种糖皮质激素作为小球、颗粒、小珠或粉末提供。

[0133] 因此,给药形式可为具有立即释放部分和延长释放部分二者的用于经口给药的制剂。例如,用于经口给药的组合物可为包括涂覆在第二部分(延长释放部分)外面的第一部分(立即释放部分)。用于经口给药的组合物也可包括本发明的组合物的第一部分或药包各组成部分的胶囊。

[0134] 可药用的赋形剂

[0135] 在本发明的情况中,术语“可药用的赋形剂”意在表示在其基本上没有任何治疗作用和/或预防作用方面是惰性的任何材料。加入这种赋形剂的目的在于有可能得到药物用、化妆用和/或食物用的组合物,其具有可接受的技术特性。

[0136] 用于本发明的组合物或药包的适当的赋形剂的例子包括填料、稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等,或其混合物。由于本发明的组合物或药包的各个组成部分用于不同目的(如用于立即释放和延长释放目的),通常考虑这些不同应用而选择赋形剂。本领域技术人员知道,根据所讨论的具体剂型而定,那种可药用的赋形剂是适当的选择。适用的其它可药用的赋形剂例如酸化剂、碱化剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、着色剂、络合剂、乳化剂和/或增溶剂、调味剂和香料、保湿剂、甜味剂、润湿剂等。

[0137] 适当的填料、稀释剂和/或粘合剂的例子包括乳糖(喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose®、不同等级的Pharmatose®、Microtose®、或Fast-Flo®)、微晶纤维素(不同等级的Avicel®、Elcema®、Vivacel®、Ming Tai®或Solka-Floc®)、羟丙基纤维素、L-羟丙基纤维素(低取代的)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(如Methocel E、F和K,Shin-Etsu,Ltd的Metolose SH,诸如例如4,000cps级的Methocel E和Metolose 60 SH、4,000cps级的Methocel F和Metolose 65 SH、4,000、15,000和100,000cps级的Methocel K;和4,000、15,000、39,000和100,000级的Metolose 90 SH)、甲基纤维素聚合物(诸如例如,Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M)、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、carboxymethylene、羧甲基羟乙基纤维素和其它纤维素衍生物、蔗糖、琼脂糖、山梨醇、甘露醇、糊精、麦芽糖糊精、淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和水稻淀粉)、磷酸钙(碱式磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸氢钙水合物)、硫酸钙、碳酸钙、海藻酸

钠、胶原蛋白等。

[0138] 稀释剂的具体例子为例如碳酸钙、磷酸氢钙、正磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉末纤维素、右旋糖酐、糊精、葡萄糖、果糖、高岭土、乳糖、甘露醇、山梨醇、淀粉、预胶凝淀粉、蔗糖、糖等。

[0139] 崩解剂的具体例子为例如海藻酸或海藻酸盐、微晶纤维素、羟丙基纤维素和其它纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、polacrillin potassium、淀粉羟基乙酸钠、淀粉、预胶凝淀粉、羧甲基淀粉（如 Primogel[®] 和 Explotab[®]）等。

[0140] 粘合剂的具体例子为例如阿拉伯胶、海藻酸、琼脂、角叉菜胶钙、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、糊精、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、瓜尔胶、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、果胶、PEG、聚维酮、预胶凝淀粉等。

[0141] 也可将助流剂和润滑剂包括在组合物中。其例子包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙或其它金属硬脂酸盐、滑石、蜡和甘油酯、轻质矿物油、PEG、山嵛酸甘油基酯、胶态二氧化硅、氢化植物油、玉米淀粉、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇、烷基硫酸盐、苯甲酸钠、乙酸钠等。

[0142] 可以包括在本发明的组合物或固体剂型中的其它赋形剂为例如调味剂、着色剂、掩味剂、pH 调节剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、润湿剂、湿度调节剂、表面活性剂、助悬剂、吸收促进剂、用于改变释放的试剂等。

[0143] 本发明的组合物或药包也可用薄膜、肠溶衣、释放改变的包衣、保护性包衣、防粘包衣等进行包衣。

[0144] 也可将本发明的组合物（或其部分）包衣，以得到适当的性质，例如关于一种或多种糖皮质激素的延长释放。也可将作为用于立即释放的包含一种或多种糖皮质激素的容易溶解的薄膜用作包衣。还可使用包衣用于掩蔽一种或多种糖皮质激素的任何不适当的味道。包衣可应用于单一的单位剂型（如片剂、胶囊），或者，可将其应用于多库（polydepot）剂型上或其各自的单元上。

[0145] 适当的包衣材料为例如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸类聚合物、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯（polyvinyl acetate phthalate）、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、明胶、甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡、单硬脂酸甘油酯、玉米蛋白。

[0146] 可将增塑剂和其它成分加入到包衣组合物中。也可将相同或不同的活性物质加入到包衣材料中。

[0147] 掩味剂

[0148] 通常，在大多数情况中都难以从具有刺激性或能够形成分子聚集物的药物以令人满意的安全性和稳定性制备用于口腔粘膜或经鼻给药的制剂，虽然这取决于使用的药物的种类。在氢化可的松的情况中，该碱具有特殊的苦味，制剂必须进行掩味以适用于重复使用。

[0149] 掩味剂可为薄荷脑、胡椒薄荷、香草醛、或萜烯系化合物。另外，掩味剂可为人工甜味剂，例如山梨醇、木糖醇或天冬甜素。也可通过对糖皮质激素进行微囊化使其成为粒子而实现掩味。这使用例如卵磷脂系化合物实现。将掩味剂小心地与活性药物混合，目的是为了存在于制剂的表面上和内部。也可通过用环糊精形成包合复合物实现掩味。

[0150] 环糊精化合物的典型例子为 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、羟丙基- β -环糊精、二甲基- β -环糊精、麦芽糖基- β -环糊精和 β -环糊精硫酸酯。特别优选的是 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。这些环糊精化合物可单独使用或组合使用。

[0151] 使用的环糊精化合物的量可随氢化可的松的溶解性和浓度的不同而变化。然而，环糊精化合物的量相对于每摩尔氢化可的松为 0.5 到 4.0 摩尔，优选为 2.0 到 4.0 摩尔是合乎需要的。

[0152] 方法方面

[0153] 本发明的药物组合物或药包适用于治疗患有糖皮质激素缺乏症的主体如哺乳动物，包括人。

[0154] 要根据本发明治疗的糖皮质激素缺乏症可为原发性的、继发性的、或第三级的肾上腺功能不全。也可根据本发明治疗其中长期进行糖皮质激素给药的任何其它医疗状况，诸如例如，系统性的炎症疾病，如炎症性肠病、类风湿性关节炎、以及其它系统性的类风湿性疾病。

[0155] 在单独的方面，本发明涉及治疗患有糖皮质激素缺乏症的主体的方法，该方法包括对该主体给药引起糖皮质激素血清水平快速升高的第一有效量的一种或多种糖皮质激素，和在至少约 8 小时的延长时段内产生一种或多种糖皮质激素的有效血清浓度的第二有效量的一种或多种糖皮质激素。

[0156] 第一和第二有效量的一种或多种糖皮质激素可基本上同时给药（即在至多 10 分钟的时段内，优选在 5 分钟内）或顺序地给药（具有约 10 分钟到约 1 小时的时间间隔）。

[0157] 通过给药第一和第二量的一种或多种糖皮质激素，得到以下的血清水平（表示为氢化可的松）：

[0158] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后的 45 分钟内、优选在 30 分钟内或 20 分钟内，血清水平至少为约 200nmol/l，

[0159] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后的约 2 小时，血清水平为约 200 到约 1000nmol/l，优选为约 400 到约 700nmol/l，

[0160] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后约 6 小时，血清水平为约 200 到约 600nmol/l，优选为约 200 到约 400nmol/l，

[0161] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后的约 10 小时，血清水平为约 50 到约 400nmol/l，优选为约 100 到约 300nmol/l，

[0162] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后的约 14 小时，血清水平最高为约 300nmol/l，优选最高为约 200nmol/l，如为约 50 到约 200nmol/l，

[0163] 在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后约 18 小时，血清水平低于为约 100nmol/l，优选低于约 50nmol/l。

[0164] 为了得到模拟健康主体如人的血清曲线（至少在特定的时段内，诸如例如，在上午），第一和第二有效量的一种或多种糖皮质激素在约 4am 到中午之间的上午觉醒时给药，诸如例如，5am 到中午、6am 到 10am、6am 到 9am、6am 到 8am 之间。

[0165] 在给药第一和第二量的一种或多种糖皮质激素之后得到的血清水平在给药第一有效量的一种或多种糖皮质激素之后在约 0.5-1 到约 6.5-7 小时的时段内模拟健康主体在 6am 到中午之间的上午的氢化可的松血清水平，并且通常在每天在约 10pm 到约 6am 的时段

内得到 3 个小时的基本上不含糖皮质激素的血清水平。

[0166] 第一和第二有效量以本文中定义的药物组合物或药包的形式给药。通常,第一和第二量应该在上午在禁食状态下对主体给药(即,在给药之前的至少 4 小时和给药之后的至少 0.5-1 小时不摄入食物),并且如果药包的组成部分的组合物为片剂的形式,推荐将该组合物与水一起服用,诸如例如,50-300ml 或约 200ml 的水。

[0167] 本发明的组合物或药包的应用

[0168] 在另一个单独的方面,本发明涉及第一和第二量的一种或多种糖皮质激素用于制备上述定义的用于治疗糖皮质激素缺乏症和用于提供本文中定义的血清水平的药物组合物或药包的应用。

附图说明

[0169] 图 1 表示得自实施例 6 的结果。为体内血浆曲线。延长释放片,直径 7mm,中等压缩力,20mg 氢化可的松,口服。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0170] 图 2 表示得自实施例 6 的结果。为 IR-ER 片的溶出曲线。

[0171] 图 3 表示得自实施例 11 的结果。为体内血浆曲线。延长释放片,直径 7mm,中等压缩力,20mg 氢化可的松,经口给药;和粘膜粘附薄层薄膜,10mg 氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0172] 图 4 表示得自实施例 12 的结果。为体内血浆曲线。延长释放片,直径 7mm,中等压缩力,20mg 氢化可的松,经口给药;和 10mg 氢化可的松在 200ml 水中的溶液,经口给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0173] 图 5 表示得自实施例 18 的结果。单次剂量给药组合物 A 之后氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。

[0174] 图 6 表示得自实施例 18 的结果。单次剂量给药组合物 B 之后的氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。

[0175] 图 7 表示得自实施例 18 的结果。单次剂量给药组合物 C 之后的氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。

[0176] 图 8 表示得自实施例 19 的结果。单次剂量给药薄膜 A 之后氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。非粘膜粘附薄层薄膜,6cm²,10mg 氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0177] 图 9 表示得自实施例 19 的结果。单次剂量给药薄膜 B 之后的氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。非粘膜粘附薄层薄膜,6cm²,11.2mg 乙酸氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0178] 图 10 表示得自实施例 20 的结果。单次剂量给药组合物 A 之后氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。粘膜粘附薄层薄膜,10mg 氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0179] 图 11 表示得自实施例 20 的结果。单次剂量给药组合物 A 之后氢化可的松的血浆浓度-时间曲线。粘膜粘附薄层薄膜,10mg 氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0180] 图 12 表示得自实施例 21 的结果。单次剂量给药组合物 C 之后的氢化可的松的血

浆浓度-时间曲线。粘膜粘附迅速释放片,10mg 氢化可的松,经颊给药。主体具有由合成糖皮质激素抑制的内源性糖皮质激素分泌。

[0181] 图 13 表示得自实施例 22 的结果;得自实施例 21 的组合物 C 的溶出曲线。

[0182] 图 14 表示得自实施例 22 的结果;得自实施例 20 的组合物 A 的溶出曲线。

[0183] 图 15 表示氢化可的松 (HC) 从组合的 IR/ER 制品的体外释放目标。IR 部分:总剂量的 30%;ER 部分:总剂量的 70%;IR 部分:在 20 分钟内释放 > 90%,目标:尽可能快地 100%释放(在 15 分钟内);ER 部分:90%在 14-16 小时(在本文实施例中为 15 小时)内以恒定速率释放。剩余的 10%以较低的速率释放。表示了累积释放。

[0184] 图 16 表示与图 15 中相同的释放,但是以释放速率给出(每小时释放%)

[0185] 图 17 表示氢化可的松 (HC) 从 15%的 IR 和 85%的 ER 的组合的 IR/ER 制品的体外释放目标;IR 部分:总剂量的 15%,50%在 40 分钟内释放。其余的在 75 分钟内释放;ER 部分快速阶段:总剂量的 85%,其中 90%在 10 小时期间释放(其余的以较低的速率释放);ER 部分缓慢阶段:总剂量的 85%,其中 90%在 24 小时期间释放(其余的以较低的速率释放)。

[0186] 图 18 表示氢化可的松 (HC) 从组合的 IR/ER 制品的体外释放目标。IR 部分:总剂量的 50%;ER 部分:总剂量的 50%;IR 部分:总剂量的 50%,其 50%在 40 分钟内释放。其余的在 75 分钟内释放;ER 部分快速阶段:总剂量的 50%,其中 90%在 10 小时期间释放(其余的以较低的速率释放);ER 部分缓慢阶段:总剂量的 50%,其中 90%在 24 小时期间释放(其余的以较低的速率释放)。

[0187] 图 19 和 20 为口腔内不同的给药部位的说明

[0188] 本发明通过以下非限制性实施例进一步说明。

[0189] 材料

[0190] 用于以下实施例的材料为

[0191]

商品名	化学物质	生产商
丙酮	USP/NF	
倍他米松	USP/NF	
磷酸钙	USP/NF	
羧甲基纤维素	USP/NF	
谷氨酸脱乙酰壳多糖	USP/NF	
交聚维酮	USP/NF	
乙基纤维素	USP/NF	

氢化可的松	Ph. Eur. , Qual. D	Aventis, Switzerland (by Apoteksbolaget)
乙酸氢化可的松	USP/NF	
氢化可的松 -21- 半琥珀酸酯钠	Ph. Eur.	Aventis, Switzerland (by Apoteksbolaget)
2-OH- 丙基 - β - 环糊精		
羟丙基甲基纤维素	USP/NF	
乳糖	USP/NF	
无水乳糖	USP/NF	
左薄荷脑	USP/NF	
硬脂酸镁	硬脂酸镁	Kissei Japan
薄荷	USP/NF	
Methocel E5	羟丙基甲基纤维素	Dow Chemicals, USA (by Colorcon)
Methocel ® KV 100 LV	USP/NF	Dow Chemicals, USA (by Colorcon)
微晶纤维素, Avicel ® PH-102	USP/NF	FMC Corporation
石蜡粉末	USP/NF	
PEG 300	USP/NF	
PEG 6000	聚乙二醇	Svenska Hoechst AB
PEG 400	聚乙二醇	Fluka, Switzerland
泼尼松龙	USP/NF	
Polyox WSR 301	聚氧乙烯	Dow Chemicals, USA
胶态二氧化硅	USP/NF	

硅酸铝钠	USP/NF	
磷酸二氢钠	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
硬脂酰富马酸钠	USP/NF	
山梨醇	USP/NF	
淀粉 1500 ®, Colorcon UK	预胶凝淀粉	Colorcon UK
糖	USP/NF	
糖 / 淀粉粒	USP/NF	
滑石	USP/NF	
柠檬酸三乙酯	USP/NF	
Xylitab 300 Xylisorb 300		Xyrofin Kotka, Finland (Danisco Sweeteners Ltd, UK)
木糖醇	USP/NF	Roquette, France

[0192] 方法

[0193] 本文中报告的体内实验使用健康志愿者进行。在给药试验组合物的前一天的 6pm 和 11pm, 通过口服 2mg 的倍他米松抑制内源性氢化可的松分泌。将试验组合物对健康志愿者给药。志愿者保持禁食状态并且在中午之前不允许摄入任何食物。在给药片剂的情况下, 其与 200ml 水一起摄入。试验组合物在内源性糖皮质激素分泌抑制的下一天的 8am 到 10am 之间给药。

[0194] 实施例

[0195] 实施例 1

[0196] 通过扩散释放糖皮质激素的多孔性骨架片

[0197] 以下实施例涉及糖皮质激素通过扩散释放的多孔性骨架。该骨架涂有用于立即释放的含有易溶于水的糖皮质激素的薄膜。

[0198] 氢化可的松 20g

[0199] 乳糖 30g

[0200] 石蜡粉末 20g

[0201] 硅酸铝钠 20g

[0202] 经干法混合并用 5% 的乙基纤维素的乙醇溶液造粒。

[0203] 将湿物质过筛, 干燥, 研磨并与磷酸钙混合,

[0204] 磷酸钙 40g

[0205] 最后与硬脂酸镁混合

- [0206] 硬脂酸镁 3g
- [0207] 使用 7 毫米的圆形凹面冲头将混合物压缩成含 20 毫克氢化可的松的片。近似片重为 140 毫克。
- [0208] 将片剂用含有以下物质的水悬浮液包衣：
- [0209] 氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠 10%
- [0210] 羟丙基甲基纤维素 3%
- [0211] 滑石 10%
- [0212] 直到每个片上的包衣含有 6.7 毫克的氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠。
- [0213] 实施例 2
- [0214] 用含成孔剂的水不溶性薄膜包衣的片剂
- [0215] 以下实施例涉及用含成孔剂的水不溶性薄膜包衣的片剂。该片剂进一步用于立即释放的含一部分糖皮质激素的水溶性薄膜包衣。
- [0216] 氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠 20g
- [0217] 磷酸钙 75g
- [0218] 滑石 5g
- [0219] 硬脂酸镁 2g
- [0220] 进行干法混合并使用具有斜突缘的 6 毫米圆形凹面冲头压缩成含 20.1 毫克的氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠的片。近似片重为 103 毫克。
- [0221] 所述片用含以下组分的丙酮悬浮液进行包衣：
- [0222] 乙基纤维素 5%
- [0223] 经微粉化处理粒径 $< 10 \mu\text{m}$ 的糖 10%
- [0224] 直到每个片涂有约 40 毫克的包衣。
- [0225] 将片剂进一步用含有以下物质的水悬浮液包衣：
- [0226] 氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠 10%
- [0227] 羟丙基甲基纤维素, 6cps 3%
- [0228] 滑石 10%
- [0229] 直到每个片上的外包衣含有 6.7 毫克的氢化可的松-21- 半琥珀酸酯钠。
- [0230] 实施例 3
- [0231] 亲水性骨架片
- [0232] 本实施例涉及用于立即释放的含一部分糖皮质激素的包衣进行干法包衣的亲水凝胶骨架片。
- [0233] 氢化可的松 20g
- [0234] 硅酸铝钠 15g
- [0235] 羟丙基甲基纤维素, 60cps 80g
- [0236] 混合并用乙醇造粒。将湿物质过筛, 干燥和研磨, 向干混合物中加入：
- [0237] 滑石 5g
- [0238] 硬脂酸镁 2g
- [0239] 在混合约 2 分钟后, 使用 7 毫米的圆形平面冲头将混合物研磨成延长释放片。每片含 20 毫克的氢化可的松并具有约 117 毫克的近似片重。

- [0240] 氢化可的松 10g
- [0241] 乳糖 40g
- [0242] 羟丙基甲基纤维素, 6cps 5g
- [0243] 干法混合, 然后用水造粒。将湿物质过筛, 干燥和研磨, 向干物质中加入:
- [0244] 交联的聚乙烯基吡咯烷酮 5g
- [0245] 混合后, 加入:
- [0246] 硬脂酸镁 1g
- [0247] 并继续混合 2 分钟。
- [0248] 通过使用装备有 9 毫米圆形凹面冲头的 Manesty DryCota™ 压片机将约 61 毫克的上述片剂物质围绕每个延长释放片上压缩制备干法包衣片剂。压缩包衣片含 10 毫克的氢化可的松。
- [0249] 实施例 4
- [0250] 含有用于立即释放的小球 (IR 小球) 和用于延长释放的小球 (ER 小球) 的混合物的胶囊
- [0251] ER 小球
- [0252] 糖 / 淀粉粒, 直径 0.25-0.35mm 1kg
- [0253] 首先在装备有 Wurster 柱的流化床中用含以下物质的乙醇 / 丙酮 (40/60) 溶液包衣:
- [0254] 乙基纤维素 10cps 5%
- [0255] 柠檬酸三乙酯 0.4%
- [0256] 直到包衣厚度为约 3 μ m。
- [0257] 然后进一步用含以下物质的乙醇 / 丙酮 (40/60) 的溶液包衣:
- [0258] 氢化可的松 5%
- [0259] 羟丙基甲基纤维素 6cps 1%
- [0260] 直到重量增加约 25%。
- [0261] 使用同样设备将小球进一步用含以下物质的乙醇 / 丙酮 (40/60) 的溶液包衣:
- [0262] 乙基纤维素 10cps 5%
- [0263] 羟丙基甲基纤维素 6cps 1.5%
- [0264] 柠檬酸三乙酯 0.3%
- [0265] 直到包衣厚度为 20 μ m。
- [0266] IR 小球
- [0267] 糖 / 淀粉粒, 直径 0.25-0.35mm 1kg
- [0268] 在装备有 Wurster 柱的流化床中用含以下物质的悬浮液包衣:
- [0269] 氢化可的松 -21- 半琥珀酸酯钠 10%
- [0270] 羟丙基甲基纤维素, 6cps 3%
- [0271] 滑石 10%
- [0272] 直到重量增加约 75%。
- [0273] 在双仓添囊机中将一定量的含 20 毫克氢化可的松的 ER 小球 (大约 140 毫克) 和一定量的含 13.4 毫克氢化可的松 -21- 半琥珀酸酯钠的 IR 小球 (大约 70 毫克) 填充到 2

号硬明胶胶囊中。

[0274] 实施例 5

[0275] 双层片

[0276] 本实施例涉及包括用于延长释放的亲水凝胶骨架片以及在其上压缩有用于立即释放的含一部分糖皮质激素的另一层的双层片。

[0277] 氢化可的松 20g

[0278] 硅酸铝钠 15g

[0279] 羟丙基甲基纤维素, 60cps 80g

[0280] 用乙醇造粒。将湿物质过筛, 干燥和研磨。

[0281] 向干混合物中加入:

[0282] 滑石 5g

[0283] 硬脂酸镁 2g

[0284] 在混合约 2 分钟后, 在双仓压片机的第一仓中使用 8 毫米圆形平冲头在低压缩力下将混合物压缩成 117 毫克的片。每片含 20 毫克的氢化可的松。

[0285] 氢化可的松 10g

[0286] 乳糖 40g

[0287] 羟丙基甲基纤维素, 6cps 5g

[0288] 干法混合, 然后用水造粒。将湿物质过筛, 干燥和研磨。

[0289] 向干物质中加入:

[0290] 交联的聚乙烯基吡咯烷酮 5g

[0291] 在混合后, 加入:

[0292] 硬脂酸镁 1g

[0293] 并继续混合 2 分钟。

[0294] 通过在压片机的第二仓中将约 61 毫克 (包含 10 毫克氢化可的松) 的片物质填充到上述松散压缩的片上制备双层片。

[0295] 实施例 6

[0296] ER 片

[0297] 每片毫克数

[0298] 氢化可的松 20

[0299] Methocel ® KV 100 LV 64

[0300] 微晶纤维素, Avicel ® PH-102 98

[0301] 淀粉 1500 ®, Colorcon UK 16

[0302] 胶态二氧化硅 1

[0303] 硬脂酸镁 1

[0304] 除了硬脂酸镁之外, 将所有物质干法混合至均匀。加入硬脂酸镁并继续混合 2 分钟。使用 8 毫米的圆形凹面冲头将粉末混合物压缩为 200 毫克的片。片的平均片高为 4.25 毫米, 平均抗碎强度为 10.8kp。每片的氢化可的松的平均含量为 19.3 毫克。

[0305] 使用 USP 2 号溶出仪 (桨式), 使用 500 毫升的无酶人工肠液和 50rpm 的搅拌速

率,分析片的溶出速率。在不同时间取样并通过 HPLC 分析氢化可的松。三次单独进行分析的片的平均结果为:

[0306]

时间	1h	3h	5h	7h	9h	11h	13h	15h
溶出%	7	24	41	58	70	83	90	95

[0307] 在人自愿者中试验延长释放片剂。图 1 表示获得的结果。

[0308] 在装备有 Wurster 柱的流化床中用含以下物质的水悬浮液对 ER 片进行包衣:

[0309] 氢化可的松 2%

[0310] 羟丙基甲基纤维素 0.7%

[0311] 滑石 2%

[0312] 直到每个片上的包衣含有 7 毫克的氢化可的松。

[0313] 包衣迅速溶解,溶解在 15 分钟内完成。包衣片的氢化可的松的累积溶出如图 2 所示。

[0314] 实施例 7

[0315] 含有立即释放 (IR) 片和延长释放 (ER) 片的药包

[0316] 用于经口和舌下使用的 IR 片剂:

[0317] 每片毫克数

[0318] 倍他米松 0.4

[0319] Xylitab[®] 300^a 40

[0320] 无水乳糖 USP/NF 5

[0321] 微晶纤维素 USP/NF 10

[0322] 交聚维酮 USP/NF 4

[0323] 硬脂酰富马酸钠 1

[0324] 水 适量

[0325] ^a 得自 Danisco Sweeteners Ltd UK 的直接压缩木糖醇

[0326] 干法混合乳糖和微晶纤维素。将倍他米松溶解在少量水中并将溶液分散在整个粉末混合物中,混合并干燥。添加 Xylitab 和交聚维酮并干法混合直到混合物均匀。添加硬脂酰富马酸钠并继续混合 2 分钟。在压片机中使用 6 毫米的圆形凹面冲头将混合物压缩成片。

[0327] ER 片:

[0328] 每片毫克数

[0329] 倍他米松 0.8

[0330] Methocel K100 Premium LV CR^b 65

[0331] 微晶纤维素 USP/NF 70

[0332] 胶态二氧化硅 1

[0333] 硬脂酸镁 1

[0334] ^b Dow Chemical Company

[0335] 除了硬脂酸镁之外,在适当的搅拌机中将所有物质混合直到均匀。然后添加硬脂酸镁并混合 2 分钟。在装备有 7.5 毫米的圆形凹面冲头的压片机中压缩成片。

[0336] 在经过适当设计的包装中包装一个 IR 片和一个 ER 片,获得药包。

[0337] 实施例 8

[0338] 含有立即释放 (IR) 薄膜和延长释放 (ER) 片的药包

[0339] 用于对口腔给药的薄膜:

[0340]		重量%
--------	--	-----

[0341]	泼尼松龙	0.75
--------	------	------

[0342]	PEG 400 USP/NF	2
--------	----------------	---

[0343]	Methocel E5, Dow Chemical	4
--------	---------------------------	---

[0344]	木糖醇, Roquette France	1
--------	----------------------	---

[0345]	水	补充到 100
--------	---	---------

[0346] 添加 Methocel 到约 90% 总量的蒸馏水中并用磁力搅拌器搅拌直到 Methocel 完全溶剂。在持续搅拌下添加 PEG 400, 然后添加木糖醇和泼尼松龙。加入水达到最终重量并继续搅拌 4 小时。

[0347] 将 330 μ l 的溶液移液到 16 毫米直径的平底 PVC 泡罩中,将溶液在室温下干燥过夜,用热封喷漆铝箔密封该泡罩单元。

[0348] ER 片:

[0349]		每片毫克数
--------	--	-------

[0350]	泼尼松龙	1.5
--------	------	-----

[0351]	Methocel K100 Premium LV CR ^b	65
--------	--	----

[0352]	微晶纤维素 USP/NF	70
--------	--------------	----

[0353]	胶态二氧化硅	1
--------	--------	---

[0354]	硬脂酸镁	1
--------	------	---

[0355] ^b Dow Chemical Company

[0356] 除了硬脂酸镁之外,在适当的搅拌机中将所有物质混合直到均匀。然后添加硬脂酸镁并混合 2 分钟。在装备有 7.5 毫米的圆形凹面冲头的压片机中压缩成片。

[0357] 包装一个 IR 薄膜泡罩和一个 ER 片,获得经适当设计的药包。

[0358] 实施例 9

[0359] 含有立即释放 (IR) 口服溶液和延长释放 (ER) 片的药包

[0360] 口服溶液:

[0361]	乙酸泼尼松龙	0.9mg
--------	--------	-------

[0362]	山梨醇	60mg
--------	-----	------

[0363]	薄荷脑	1.2mg
--------	-----	-------

[0364]	无菌水	5ml
--------	-----	-----

[0365] 制成溶液并填充在防湿的铝质片状小袋中。

[0366] 包装一个小袋和一个 ER 片,获得经适当设计的药包。

[0367] 实施例 10

[0368] 含有立即释放 (IR) 舌下喷雾剂和延长释放 (ER) 片的药包

[0369] 氢化可的松的舌下喷雾剂：

[0370]		mg/ml
[0371]	乙酸氢化可的松	10
[0372]	羧甲基纤维素	0.8 (0.08%)
[0373]	2-OH- 丙基 - β - 环糊精	40
[0374]	PEG 300	5
[0375]	薄荷脑	0.3
[0376]	山梨醇	12
[0377]	左薄荷脑	2.0
[0378]	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2
[0379]	水	适量

[0380] 将乙酸氢化可的松溶于少量水中。与 2-OH- 丙基 - β - 环糊精混合，放置 1 小时。添加羧甲基纤维素并混合。添加 PEG 300、薄荷脑、山梨醇、左薄荷脑和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。添加水到最终体积。将其分配在喷雾包装中，该喷雾包装每剂量递送 0.58 毫升 (5 毫克的氢化可的松)。

[0381] 氢化可的松 ER 片

[0382]		每片毫克数
[0383]	氢化可的松	10
[0384]	Methocel [®] KV 100 LV	64
[0385]	微晶纤维素, Avicel [®] PH-102	98
[0386]	淀粉 1500 [®] , Colorcon UK	16
[0387]	胶态二氧化硅	1
[0388]	硬脂酸镁	1

[0389] 除了硬脂酸镁之外，将所有物质干法混合至均匀。加入硬脂酸镁并继续混合 2 分钟。使用 8 毫米的圆形凹面冲头将粉末混合物压缩为 200 毫克的片。

[0390] 将舌下喷雾剂和 ER 片分配在经适当设计的药包中。

[0391] 实施例 11

[0392] 含有立即释放薄膜和延长释放片的药包

[0393] 提供包括 i) 含 10 毫克氢化可的松并通过实施例 20 组合物 A 制备的立即释放薄膜，和 ii) 含 20 毫克氢化可的松并通过实施例 6 制备的延长释放片的药包。组成部分 i) 经颊给药，组成部分 ii)，即片剂与 200 毫升的一起摄入，两组分同时给用。结果如图 3 所示。

[0394] 实施例 12

[0395] 含有用于立即释放的氢化可的松口服溶液和延长释放片的药包

[0396] 通过将 10 毫克氢化可的松溶解在 200 水中制备口服溶液，延长释放片相当于实施例 6 的那些片。对人志愿者同时给用两组合物，结果如表 4 所示。

[0397] 在下文中描述了立即释放组合物的实施例。每个示例性的组合物可用作本发明药包中的立即释放组成部分。延长释放组成部分可以是任何适当的含糖皮质激素的组合物，其以本文定义的延长方式释放糖皮质激素。

[0398] 实施例 13

[0399] 用于经口或经颊给药的倍他米松 IR 片剂

[0400] 每片毫克数

[0401] 倍他米松 0.4

[0402] Xylitab ® 300^{a)} 45

[0403] 微晶纤维素 NF 10

[0404] 交聚维酮 NF 4

[0405] 水 适量

[0406] 硬脂酰富马酸钠 NF 1

[0407] ^{a)} 得自 Danisco Sweeteners Ltd UK 的直接压缩木糖醇

[0408] 将倍他米松溶解在少量水中。将该溶液分散在整个微晶纤维素中,混合并干燥。添加 Xylitab 和交聚维酮并在适当的搅拌机中干法搅拌直到获得均匀的混合物。

[0409] 然后添加硬脂酰富马酸钠并继续混合 2 分钟。在使用 6 毫米的圆形凹面冲头的适当的压片机中压缩粉末混合物。

[0410] 实施例 14

[0411] 倍他米松的舌下喷雾剂

[0412] mg/ml

[0413] 倍他米松 0.4

[0414] 羧甲基纤维素 0.8(0.08%)

[0415] PEG 300 5

[0416] 薄荷脑 0.3

[0417] 山梨醇 12

[0418] 左薄荷脑 2.0

[0419] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2

[0420] 水 适量

[0421] 将倍他米松溶解在少量水中。添加羧甲基纤维素并混合。添加 PEG300、薄荷脑、山梨醇、左薄荷脑和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。添加水到最终体积。

[0422] 实施例 15

[0423] 倍他米松的舌下喷雾剂

[0424] mg/ml

[0425] 倍他米松 0.4

[0426] 谷氨酸脱乙酰壳多糖 10

[0427] 薄荷脑 0.1

[0428] 左薄荷脑 1.5

[0429] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2

[0430] 水 适量

[0431] 将倍他米松溶解在少量水中。添加谷氨酸脱乙酰壳多糖并混合。通过 $0.2 \mu\text{m}$ 膜过滤器过滤。添加薄荷脑、左薄荷脑和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。添加水到最终体积。

[0432] 实施例 16

[0433] 氢化可的松的舌下喷雾剂

[0434] mg/ml

[0435] 乙酸氢化可的松 10

[0436] 羧甲基纤维素 0.8 (0.08%)

[0437] 2-OH- 丙基 - β - 环糊精 40

[0438] PEG 300 5

[0439] 薄荷脑 0.3

[0440] 山梨醇 12

[0441] 左薄荷脑 2.0

[0442] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2

[0443] 水 适量

[0444] 将氢化可的松溶解在少量水中, 与 2-OH- 丙基 - β - 环糊精混合, 放置 1 小时, 添加羧甲基纤维素并混合, 添加 PEG 300、薄荷脑、山梨醇、左薄荷脑和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。添加水到最终体积。

[0445] 实施例 17

[0446] 氢化可的松的舌下喷雾剂

[0447] mg/ml

[0448] 乙酸氢化可的松 10

[0449] 谷氨酸脱乙酰壳多糖 10

[0450] 2-OH- 丙基 - β - 环糊精 40

[0451] 薄荷脑 0.1

[0452] 左薄荷脑 1.5

[0453] $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2

[0454] 水 适量

[0455] 将氢化可的松溶解在少量水中, 与 2-OH- 丙基 - β - 环糊精混合, 放置 1 小时, 添加谷氨酸脱乙酰壳多糖并混合。通过 0.2 μm 膜过滤器过滤, 添加薄荷脑、左薄荷脑和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 添加水到最终体积。

[0456] 实施例 18

[0457] 氢化可的松的薄层薄膜

[0458] 组合物 A :

[0459] % w/w

[0460] 氢化可的松 3%

[0461] 海藻酸钠 PH157 2%

[0462] 水 95%

[0463] 组合物 B :

[0464] 乙酸氢化可的松 3.4%

[0465] 海藻酸钠 PH157 2%

[0466] 水 94.6%

[0467] 组合物 C :

- [0468] 氢化可的松 3%
- [0469] Metolose 60SH-50 2%
- [0470] 水 95%

[0471] 如下所述制备薄膜：

- [0472] 1. 称重一定量的聚合物、糖皮质激素和 H₂O。
- [0473] 2. 在搅拌下添加糖皮质激素到水中。
- [0474] 3. 搅拌该制剂直到获得悬浮液。
- [0475] 4. 添加聚合物到悬浮液中。
- [0476] 5. 继续搅拌制剂组成直到获得均匀的胶凝（至少 2 小时）。
- [0477] 6. 将 0.5g 胶凝称重到空泡罩中，并至于加热橱中（干燥：25℃，历时 22 小时）。

[0478] 表格。在体外溶出试验（转篮 100rpm，磷酸盐缓冲液 pH = 7.0，每 500 毫升介质为一个单元），在 1、3、5、10 和 15 分钟后，以 10 毫克氢化可的松的百分数表示。具有在海藻酸钠 (Na-alg) 聚合物中的 10 氢化可的松的单元，和具有在羟丙甲纤维素 (HPMC) 聚合物中的 10 毫克氢化可的松的单元，为约 7 毫克 / 单元。使用两个单元测定 Na-alg 和 HPMC。把平均值列成表。下表中的结果反映了关于粘度的等级顺序，即，HPMC 具有最低粘度，Na-alg 具有最高粘度。

[0479]

组合物	聚合物	1 分钟， %	3 分钟， %	5 分钟， %	10 分钟， %	15 分钟， %
A	Na-alg	15	25	38	65	84
B	Na-alg	15	25	38	65	84
C	HPMC	18	48	67	88	92

[0480] 在人体中的体内血浆分布图，对于每个组合物，N = 1

[0481] 另外在标题为“方法”的段落中描述了禁食状态下的地塞米松抑制试验。

[0482] 结果表示（图 5-7），使用乙酸氢化可的松不适于立即释放组合物。这在以下实施例中进一步进行研究。

[0483] 实施例 19

[0484] 非粘膜粘附立即释放薄膜

[0485] 基本上与实施例 20- 组合物 A 类似地制备两个薄膜。薄膜 A 包含 10 毫克的氢化可的松，薄膜 B 包含 11.2 毫克的乙酸氢化可的松。在经颊给药后得自体内试验的结果如图 8 和 9 所示。结果表明，即使薄膜不是生物粘附的，在单次剂量给药薄膜 A 后迅速发生进入体循环的吸收。相比之下，使用含乙酸氢化可的松的薄膜获得的结果表示该化合物当要求快速发生糖皮质激素进入体循环的吸收时似乎不是适当的。

[0486] 实施例 20

[0487] 用于立即释放或延长释放的薄层薄膜

[0488] 从以下组合物 A 和 B 制备多批的糖皮质激素薄膜

[0489] 迅速释放组合物 A：组分 % w/w

[0490]	PEG 400	2.0
[0491]	氢化可的松	3.0
[0492]	Methocel E5	4.0
[0493]	木糖醇	1.0
[0494]	水	90
[0495]	缓慢释放组合物 B :组分	% w/w
[0496]	PEG 400	1.3
[0497]	氢化可的松	3.0
[0498]	Methocel E5	5.7
[0499]	水	90

[0500] 向在提供有磁力搅拌的 50 毫升圆底玻璃烧瓶中的蒸馏水 (18ml) 中添加 Methocel E5。在 Methocel 完全溶解后,在继续搅拌下添加 PEG400,然后添加木糖醇 (仅用于组合物 A) 和氢化可的松,并继续搅拌 4 小时。

[0501] 将 330 μ l 的溶液 A 或 B 移液到 (Finnpipette ;自动) 在各个泡罩槽中的直径为 16 毫米的平底 PVC 泡罩 (Inpack AB, Lund, Sweden)。使溶液在室温下干燥过夜。第二天取出 10 个薄膜用于剂量分析。将每个薄膜溶于 100 毫升的水 / 乙醇 (95%) (9 : 1,w/w)。通过紫外光谱学在 242 纳米分析溶液。对于组合物 A 和 B,每个泡罩的氢化可的松的平均含量分别为 10.19 毫克和 9.83 毫克 (SD 分别为 0.29 和 0.14)。

[0502] 在两个人主体中在经唇给药后试验氢化可的松组合物。主体具有通过合成糖皮质激素受到抑制的内源性糖皮质激素分泌。在经唇给药后的 360 分钟内监控氢化可的松的血浆浓度,得自这两个不同主体的血清浓度 - 时间曲线如图 10 和 11 所示。

[0503] 可清楚地观察到,氢化可的松的粘膜摄取速率和程度较高,氢化可的松在血清中迅速出现,因为在 10-15 分钟已经获得了第一次测量的血浆浓度。

[0504] 这些药代动力学数据说明本发明的用于口腔粘膜给药的制剂产生较高速率和程度的活性药物的粘膜吸收,即使使用少量流体也可用于在给药部位的溶解和以该给药途径的吸收。

[0505] 实施例 21

[0506] 用于立即释放或延长释放的糖皮质激素片

[0507] 通过直接压缩符合以下组合物 C 和 D 的经干法混合的粉末组分制备糖皮质激素片 :

[0508]	迅速释放组合物 C :组分	每批
[0509]	PEG 6000	8.7g
[0510]	氢化可的松	2.5g
[0511]	Xylitab 300	8.7g
[0512]	硬脂酸镁	0.16g
[0513]	缓慢释放组合物 D :组分	每批
[0514]	PEG 6000	6.94g
[0515]	氢化可的松	2.5g
[0516]	Xylisorb	6.94g

[0517]	Polyox WSR 301	3.46g
[0518]	硬脂酸镁	0.16g

[0519] 批量大小 100 片

[0520] 将粉末组分过筛（筛目大小 0.7 毫米）并通过在小锡罐中手摇五分钟进行干法混合。通过用于分析片剂的相同方法分析混合物的均一性。使用 DIAF 压片机，用直径为 7 毫米的平圆形冲头（具有分离刻痕）进行压片。通过用于薄膜的相同方法评价 10 个片中的氢化可的松的剂量。对于组合物 C 和 D，每片的氢化可的松平均含量分别为 9.53 毫克和 9.72 毫克（SD 分别为 0.15 和 0.14）。

[0521] 片厚度（10 片）：1.72-1.76mm(C) ;1.79-1.84mm(D)。

[0522] 易碎性（20 片）：0.6% (C) ;0.4% (D)。

[0523] 片硬度（10 片）：23.7N(C) ;22.9N(D)。

[0524] 对两个人主体经口给药后测定组合物（图 12）。活性物质从实施例 21 的固体剂型进入体循环的吸收速率稍微慢于从实施例 20 的组合物得到的结果，这意味着有可能通过改变经唇药物制剂的组成和功能而调节氢化可的松进入体循环的吸收速率。

[0525] 实施例 22

[0526] 体外溶出曲线

[0527] 在标准化对照的体外环境中观察得自实施例 20 和 21 的药物制剂的氢化可的松的体外溶出 - 时间曲线。使用美国药典溶出仪 II（桨式）结合自动取样装置和软件获得药物制剂在中性 pH 环境中的释放曲线。在 37°C，50rpm 的桨叶，在总共 300 毫升的水中获得溶出曲线。将实施例中的药物组合物布置在溶出介质中后，在 0、1、3、5、7、10 和 15 分钟取样。

[0528] 在给药后在两个实验中监控各个制剂的溶出曲线长达 360 分钟，相应的溶出 - 时间曲线分别如表 13 和 14 所示。释放速率表示为剂量百分数 - 时间。

[0529] 得自实施例 21 的固体剂型的释放速率稍微慢些（图 14）。这意味着有可能通过改变口鼻咽药物制剂的组成和功能而调节氢化可的松的释放速率。

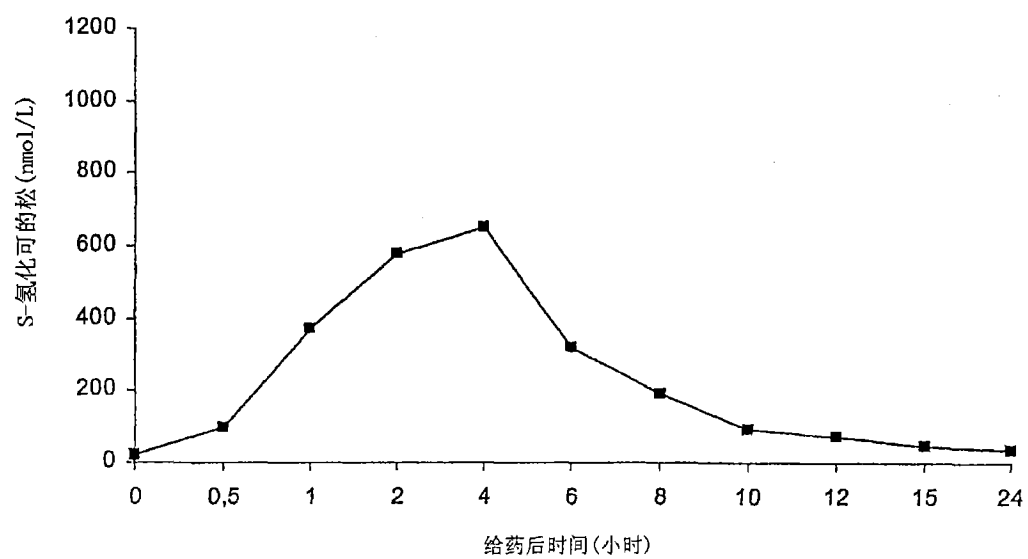


图1

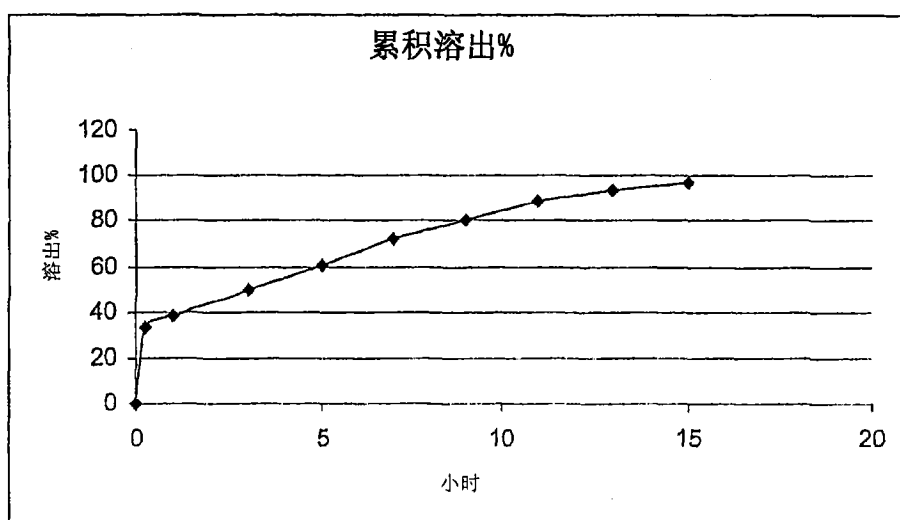


图2

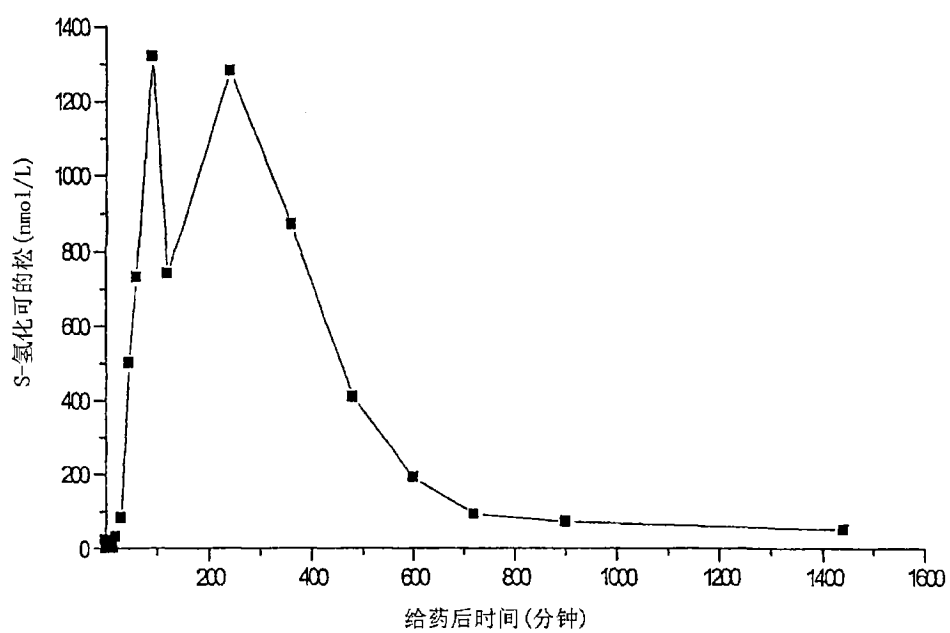


图3

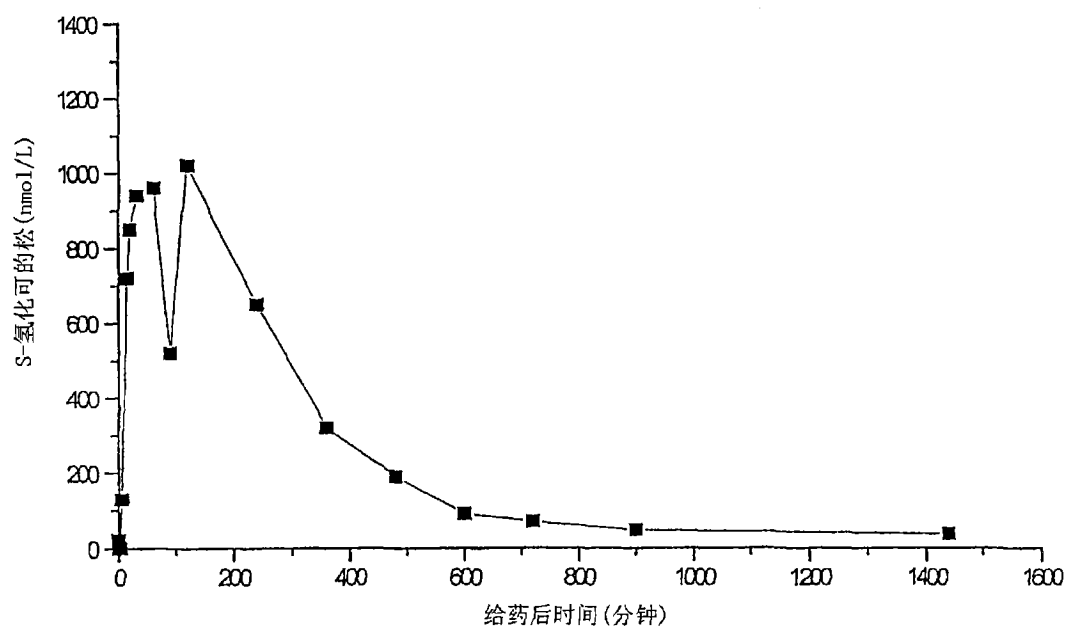


图4

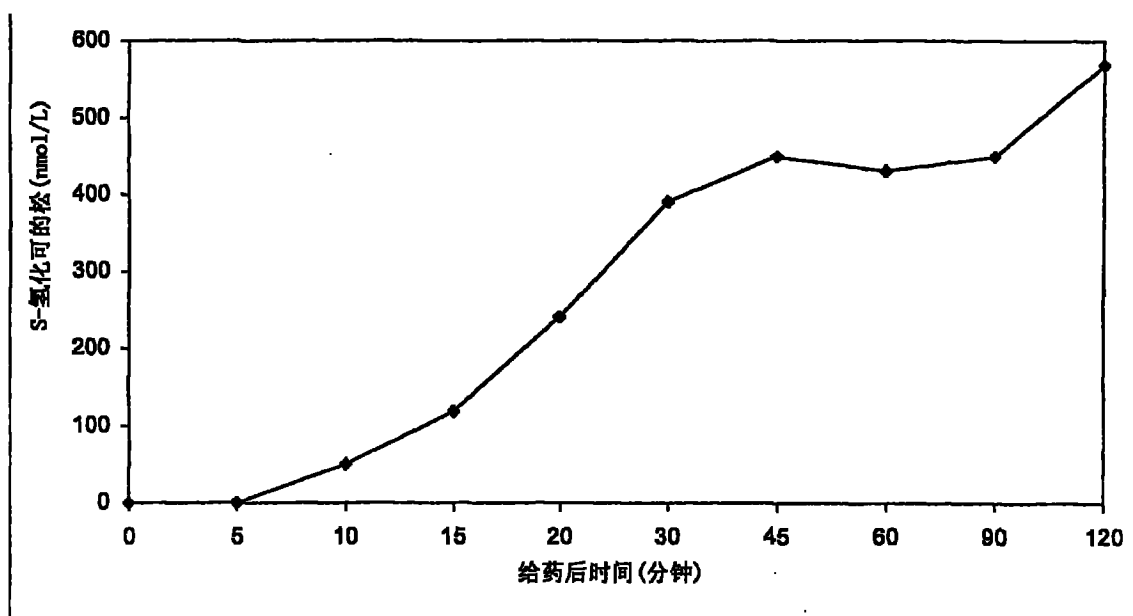


图5

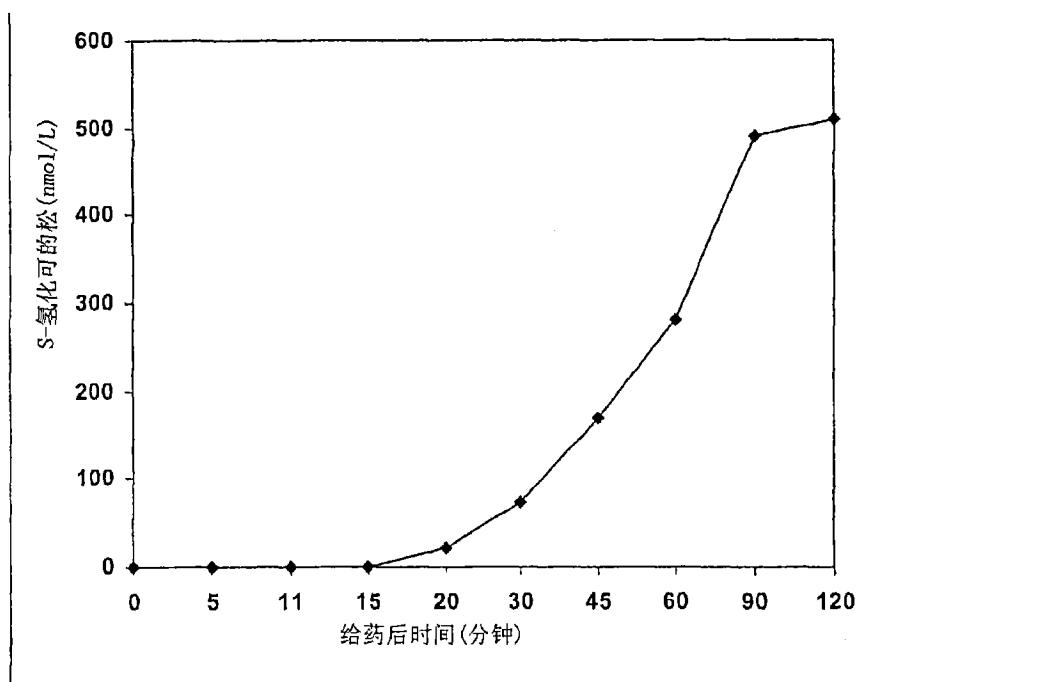


图6

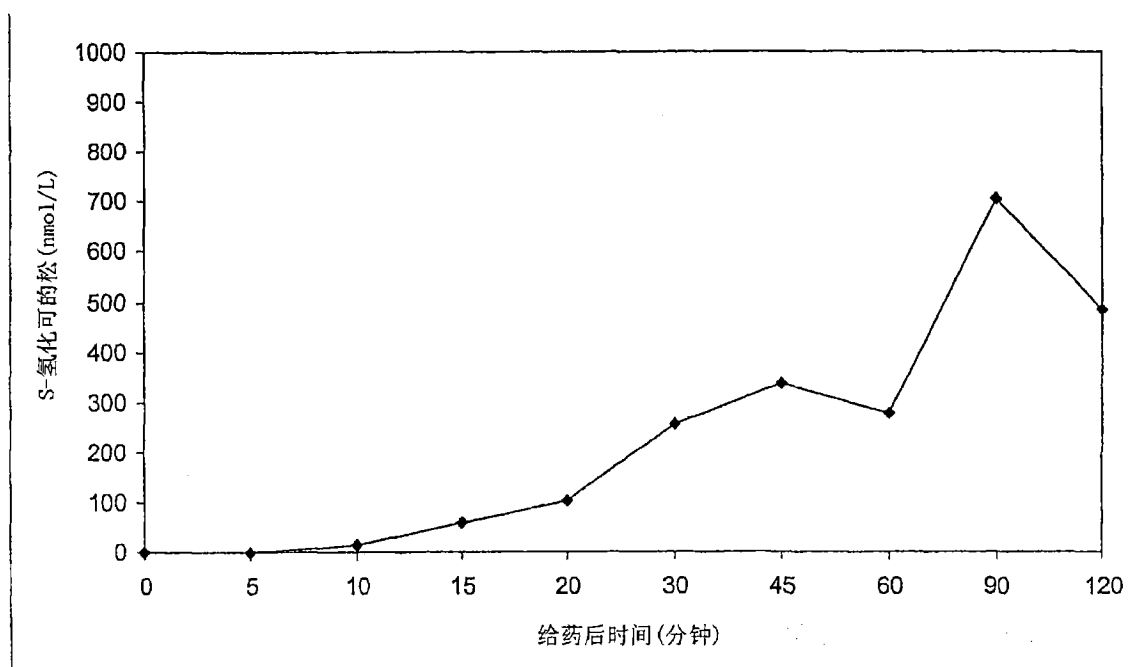


图7

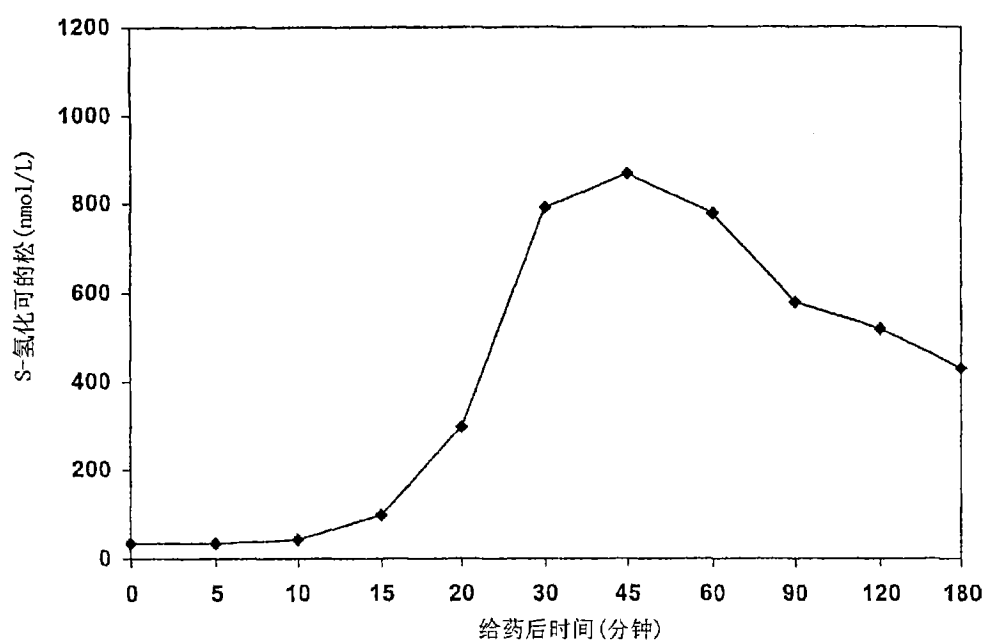


图8

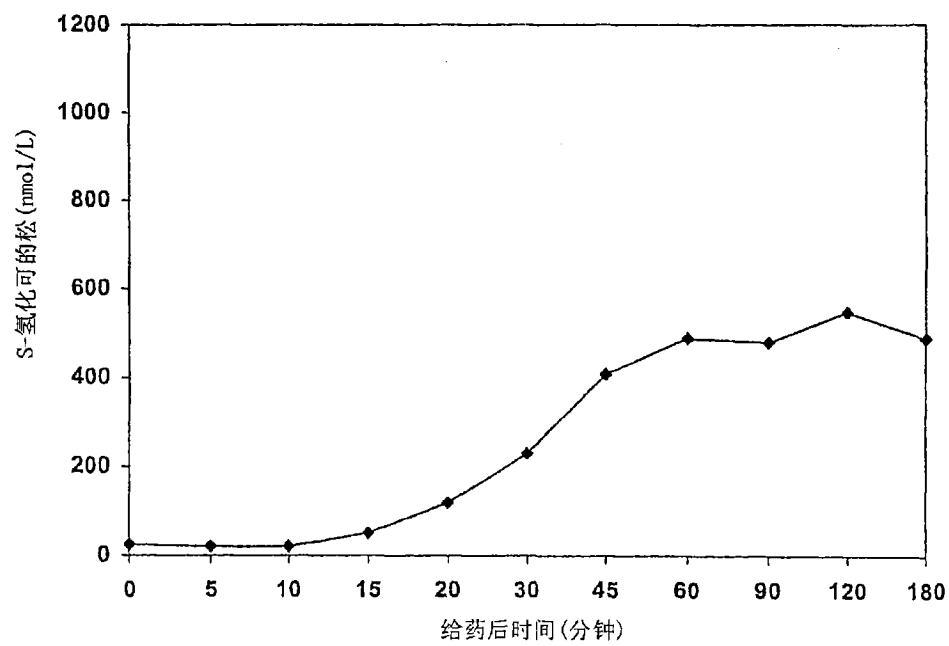


图9

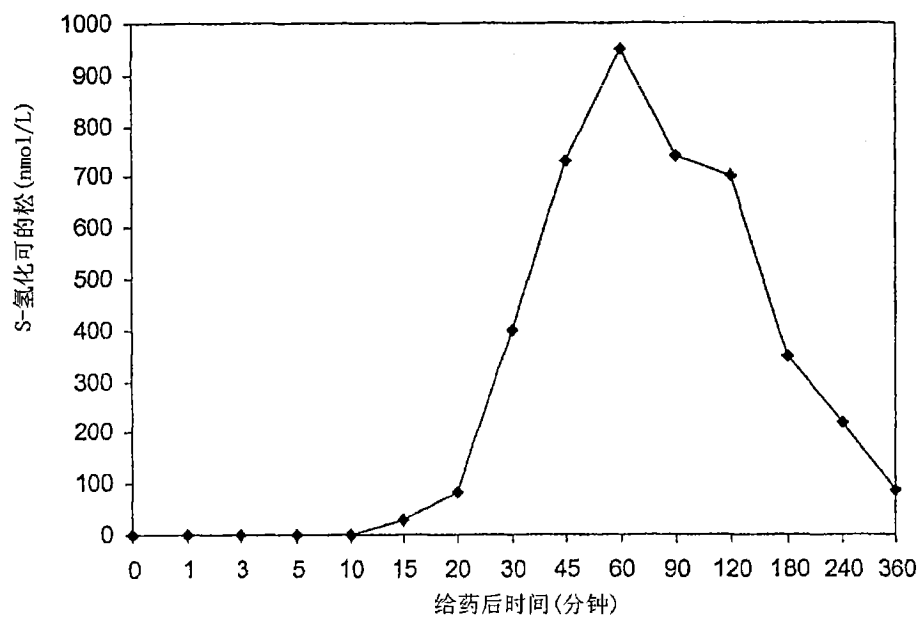


图10

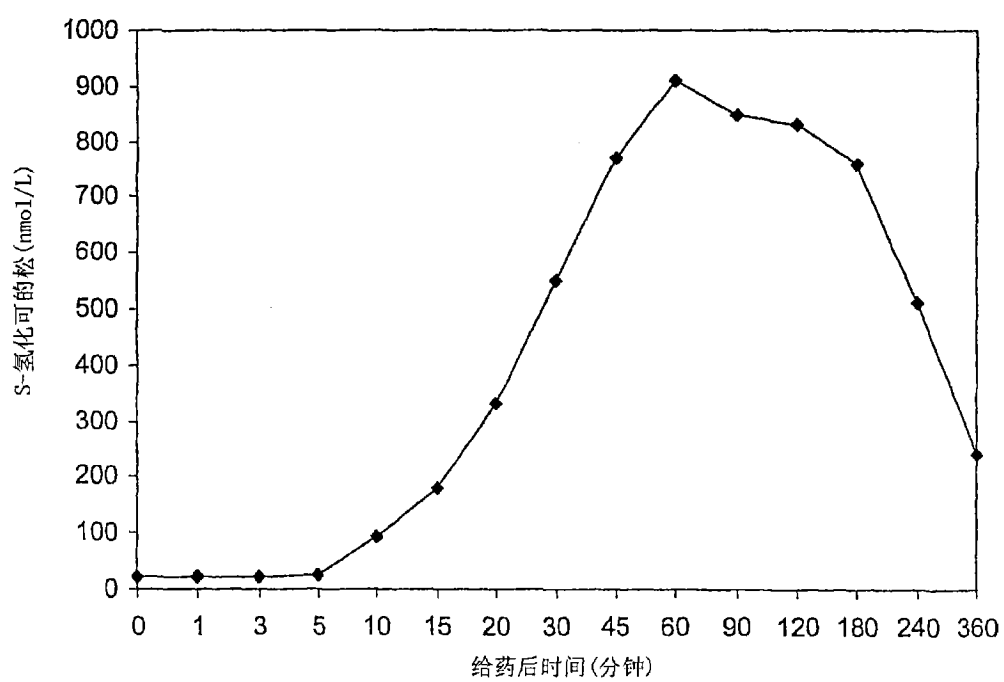


图11

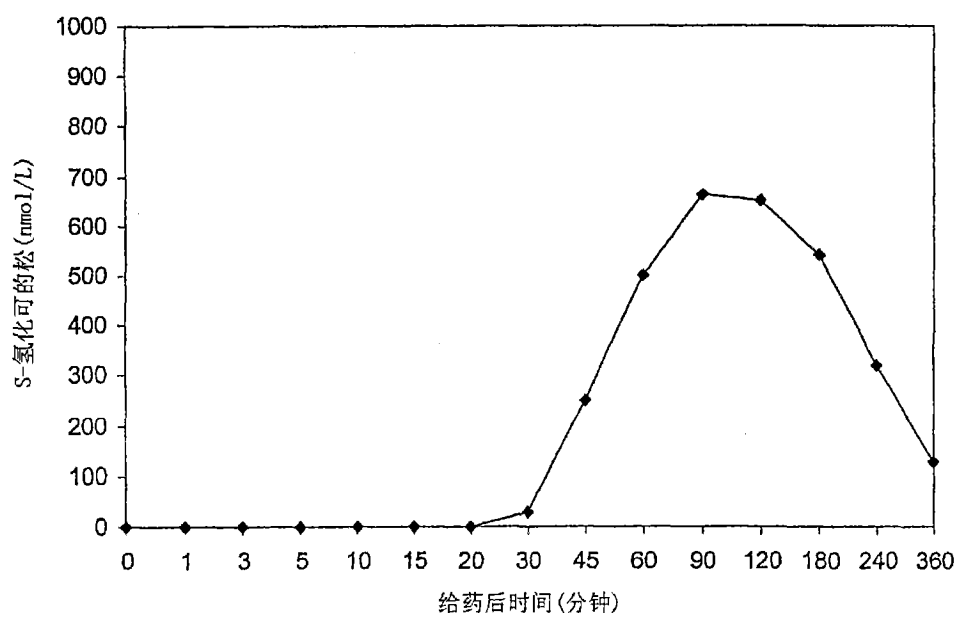


图12

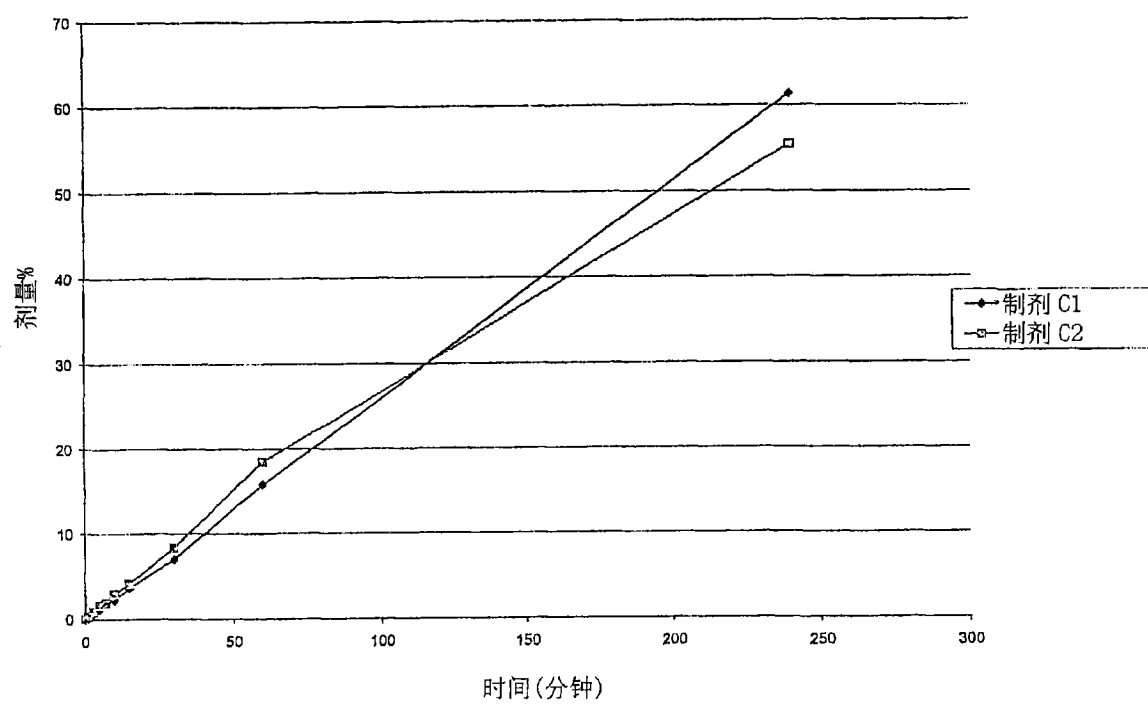


图13

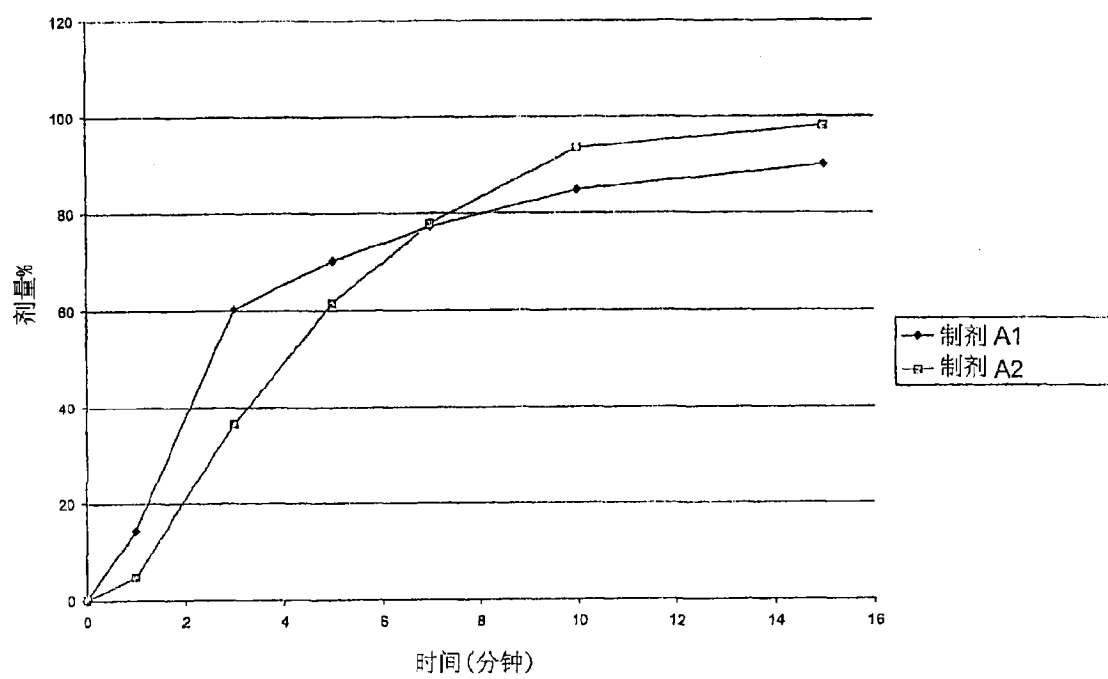


图14

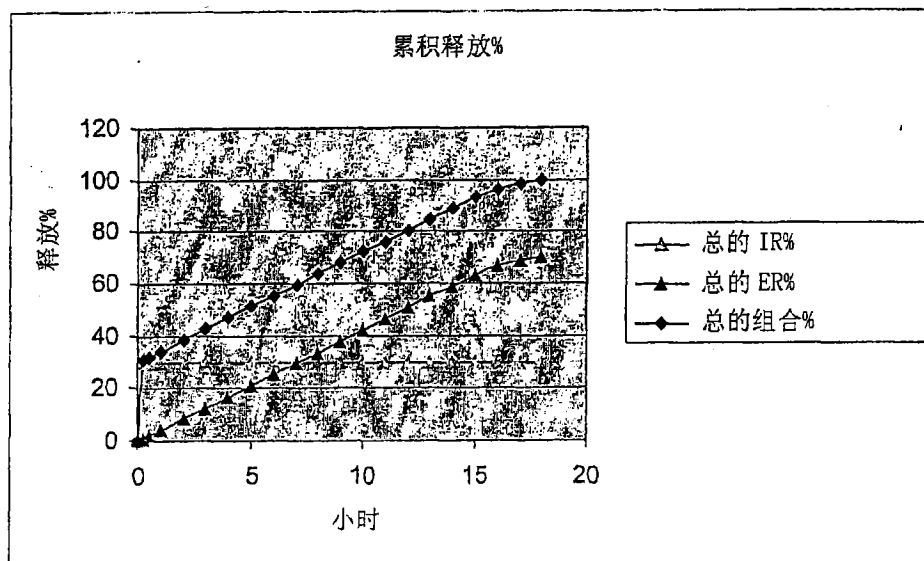


图15

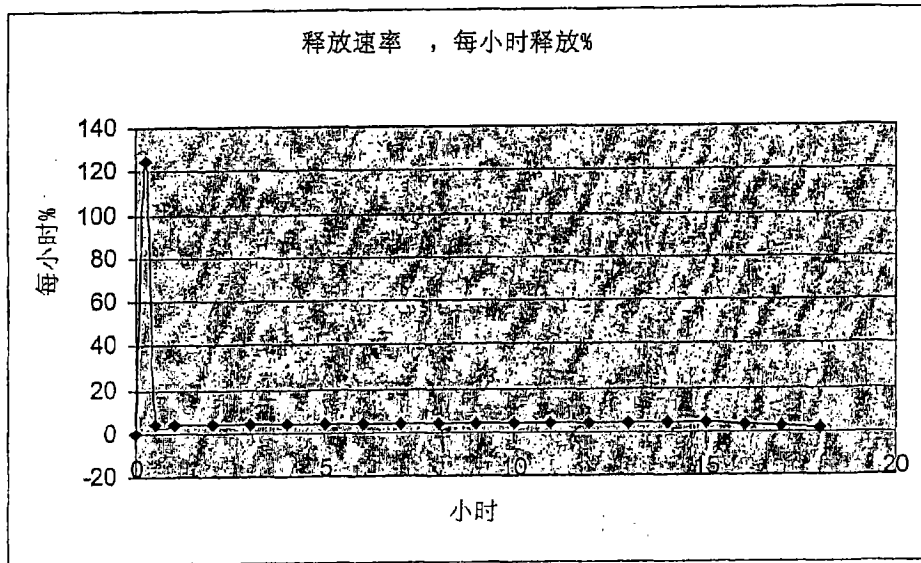


图16

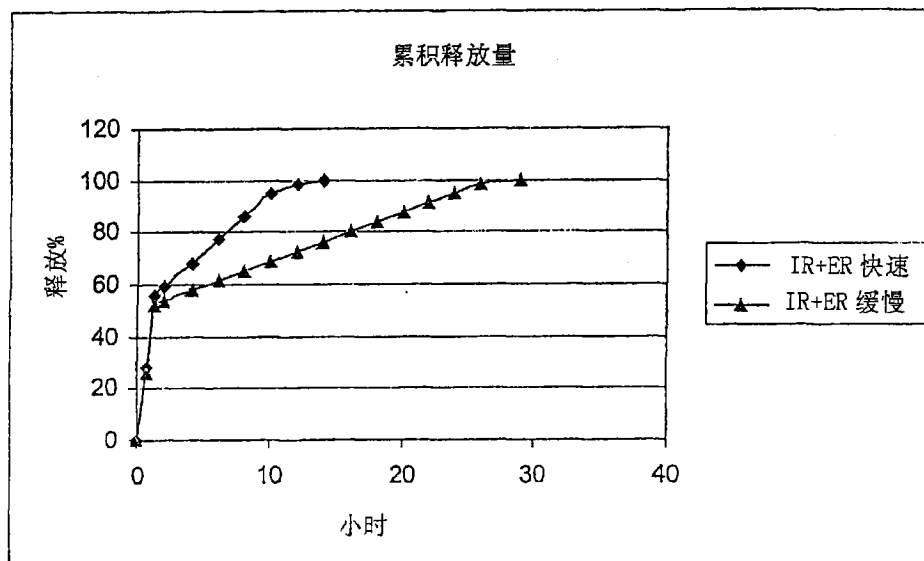


图17

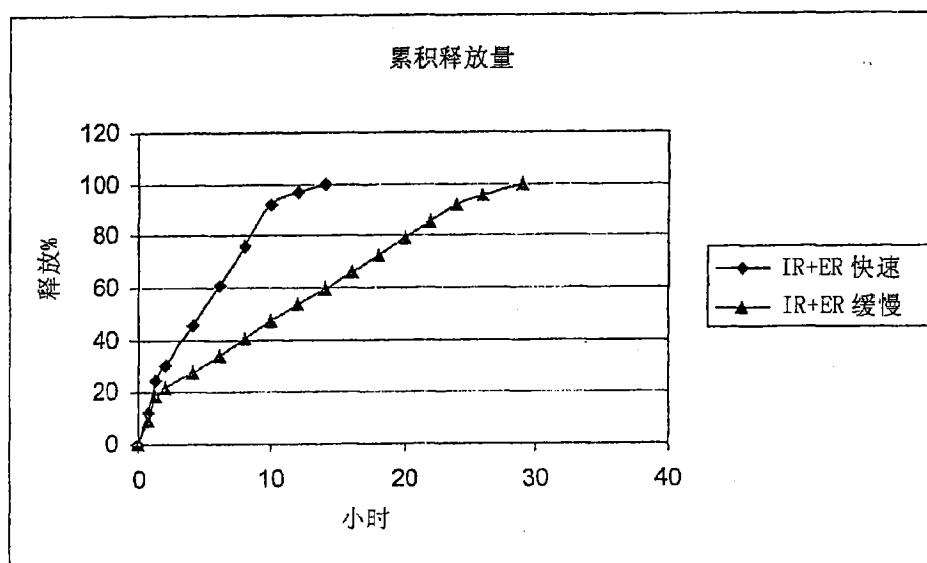


图18

嘴(口腔)

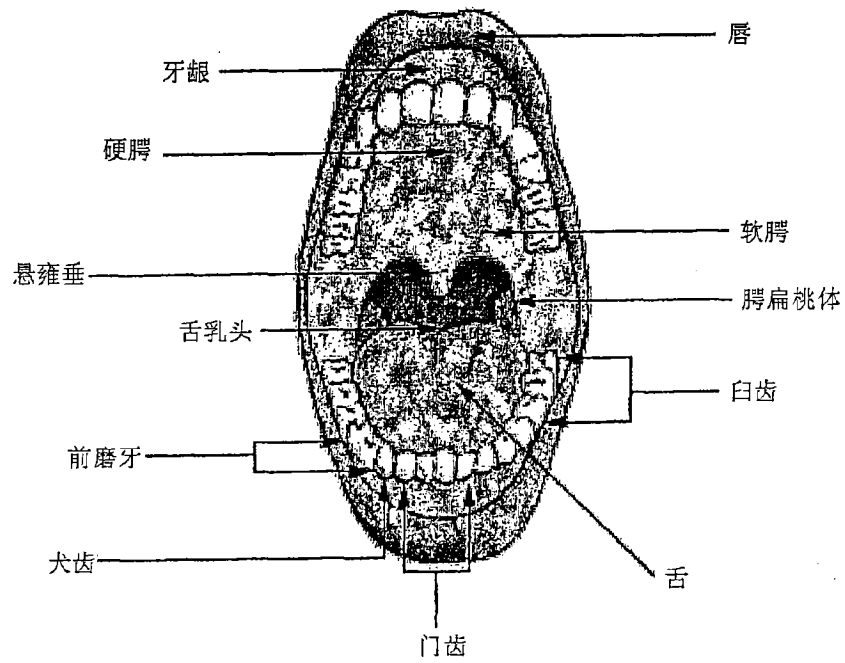


图19

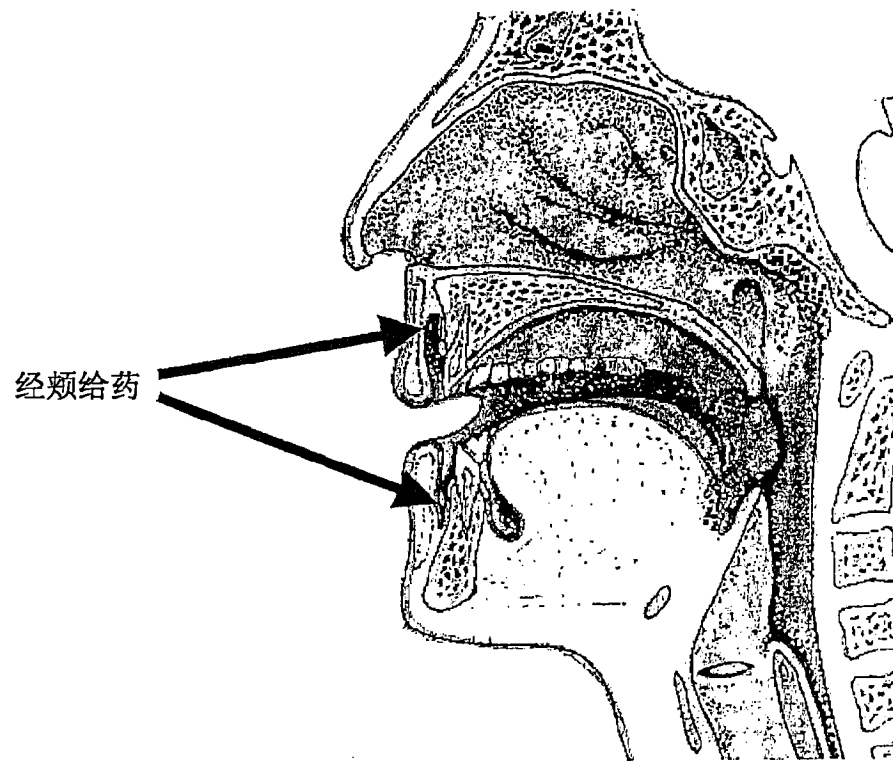


图20