



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118369097 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202280081257.7

(22) 申请日 2022.10.18

(30) 优先权数据

63/257,130 2021.10.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2022/051096 2022.10.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/067592 EN 2023.04.27

(71) 申请人 神经感应治疗有限公司

地址 以色列荷兹利亚

(72) 发明人 阿隆·本·诺恩 杰弗里·斯德林

欧隆·亚科比·泽维

莎伦·科恩·韦雷德

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有

限公司 44245

专利代理师 刘新容 陈燕娴

(51) Int.Cl.

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

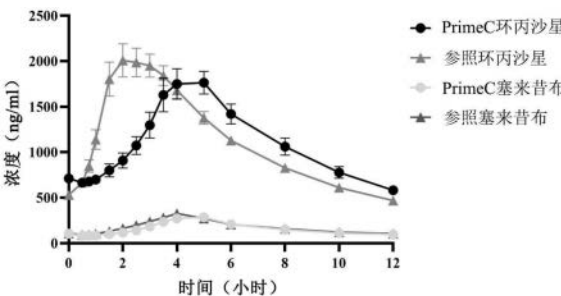
权利要求书2页 说明书26页 附图1页

(54) 发明名称

包含环丙沙星和塞来昔布的组合物

(57) 摘要

实施例涉及包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上可接受的盐,以及低粘度羟丙基甲基纤维素的片剂,当在20℃下以2%水溶液形式测量时,所述低粘度羟丙基甲基纤维素具有小于150cP的粘度。



1. 一种片剂,其包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上可接受的盐,以及低粘度羟丙基甲基纤维素,当在20℃下以2%水溶液形式测量时,所述低粘度羟丙基甲基纤维素具有2cP至150cP的粘度。

2. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述环丙沙星的药学上可接受的盐是盐酸环丙沙星。

3. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素具有28.0%至30.0%的甲氧基取代度和7.0%至12.0%的羟基丙氧基取代度。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素具有19.0%至24.0%的甲氧基取代度和7.0%至12.0%的羟基丙氧基取代度。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素以所述片剂的3重量%至10重量%的量存在。

6. 根据权利要求5所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素以所述片剂的5重量%的量存在。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素以相对于所述片剂中活性成分塞来昔布和环丙沙星的药学上可接受的盐的重量的4重量%至15重量%的量存在。

8. 根据权利要求7所述的片剂,其中所述羟丙基甲基纤维素以相对于所述活性成分的所述重量的6重量%至8重量%的量存在。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述片剂包含颗粒外组分和颗粒内组分,其中所述羟丙基甲基纤维素存在于所述颗粒外组分中。

10. 根据权利要求9所述的片剂,其中所述塞来昔布和所述环丙沙星的药学上可接受的盐存在于所述颗粒内组分中。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,所述片剂进一步包含填充剂,所述填充剂选自自由以下组成的组:可溶性填充剂、不溶性填充剂以及可溶性填充剂和不溶性填充剂的混合物。

12. 根据权利要求11所述的片剂,其中所述填充剂选自自由以下组成的组:磷酸二钙、淀粉、预胶化淀粉、粉状纤维素、微晶纤维素、甘露醇、蔗糖、山梨醇和乳糖。

13. 根据权利要求12所述的片剂,其中所述填充剂是微晶纤维素、乳糖、甘露醇或其组合。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中当在20℃下以2%水溶液形式测量时,所述低粘度羟丙基甲基纤维素具有50cP的粘度。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中塞来昔布的重量与环丙沙星游离碱的重量的比率为1:1至1:100。

16. 根据权利要求15所述的片剂,其中塞来昔布的重量与所述环丙沙星游离碱的所述重量的所述比率为1:10至1:25。

17. 根据权利要求16所述的片剂,其中塞来昔布的重量与所述环丙沙星游离碱的所述重量的所述比率为1:10。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中当在75转/分钟(RPM)的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在2小时内的溶出度小于70%并且大于40%,其中

当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在6小时内的溶出度总共为至少80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

19.根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,塞来昔布在6小时内的溶出度小于80%并且在12小时内的溶出度为至少80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

20.根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,在3小时时多于45%的环丙沙星和塞来昔布释放并且在6小时时小于90%的环丙沙星和塞来昔布释放,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

21.根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于包含1%SLS的900ml的pH 4.5乙酸盐缓冲液中时,在1小时时10%至30%的环丙沙星和塞来昔布释放,并且在4小时时30%至70%的环丙沙星和塞来昔布释放且在12小时时多于85%的环丙沙星和塞来昔布释放。

22.根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中在将所述片剂与食物和水一起施用给人类受试者7天后,在所述受试者的血清中塞来昔布的 $T_{\text{最大}}$ 在所述受试者的血清中环丙沙星的 $T_{\text{最大}}$ 的80%至125%的范围内。

23.一种用于制造根据前述权利要求中任一项所述的片剂的方法,所述方法包含:

- a.形成包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上可接受的盐的颗粒;
- b.将当在20°C下以2%水溶液形式测量时具有小于150cP的粘度的低粘度羟丙基甲基纤维素添加到所述颗粒以形成混合物;以及
- c.压缩所述混合物以形成片剂。

24.一种用于治疗有需要的患者中的肌萎缩侧索硬化症(ALS)的方法,所述方法包含向所述患者施用根据前述权利要求中任一项所述的片剂。

包含环丙沙星和塞来昔布的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

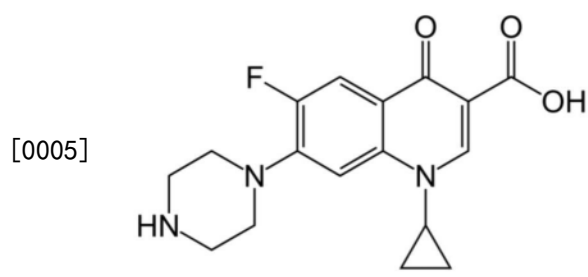
[0002] 要求于2021年10月19日提交的美国临时专利申请第63/257,130号的权益;该临时专利申请的内容通过引用整体并入。

技术领域

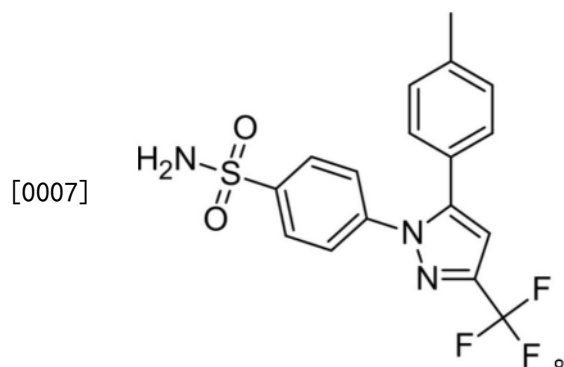
[0003] 本文提供了包含环丙沙星或其药学上可接受的盐以及塞来昔布的剂型。

背景技术

[0004] 环丙沙星是一种抗生素,其已经在许多国家上市用于治疗各种细菌感染,并且可以口服和通过附加的途径施用。环丙沙星可以以盐形式(例如盐酸盐)使用,并且具有以下结构:



[0006] 塞来昔布是口服的COX-2抑制剂,其适用于治疗与各种病症相关联的疼痛或炎症。塞来昔布的结构为:



[0008] PCT专利申请公布W0 2018/235082(通过引用并入本文)公开了环丙沙星和塞来昔布的组合物,用于治疗各种运动神经元疾病,包括但不限于肌萎缩侧索硬化症(ALS)。

发明内容

[0009] 本文描述包含环丙沙星或其药学上可接受的盐以及塞来昔布的缓释组合物,诸如片剂。例如,本文提供包含塞来昔布和环丙沙星的药学上可接受的盐,以及低粘度羟丙基甲基纤维素的片剂,当在20℃下以2%水溶液形式测量时,该低粘度羟丙基甲基纤维素具有2cP至150cP的粘度。

[0010] 本文进一步描述用于制造片剂的方法,其包含:

[0011] 形成包含塞来昔布和环丙沙星或环丙沙星的药学上可接受的盐的颗粒;将当在20℃下以2%水溶液形式测量时具有小于150cP的粘度的低粘度羟丙基甲基纤维素添加到这些颗粒以形成混合物;以及压缩该混合物以形成片剂。

[0012] 本文还描述用于对有需要的患者治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)的方法,这些方法包含向该患者施用包含环丙沙星或其药学上可接受的盐以及塞来昔布的组合物。

[0013] 从以下参照附图进行阐述的具体实施例中,前述以及其它目的、特征和优点将变得更加明显。

附图说明

[0014] 图1描绘了显示在向健康志愿者施用环丙沙星和塞来昔布之后第7天归一化平均血浆浓度随时间变化的图,比较包含环丙沙星和塞来昔布的组合片剂(PrimeC)与参比片剂(Ref)的施用。

具体实施方式

[0015] 术语

[0016] 除非另有说明,否则根据常规用法使用技术术语。分子生物学中常用术语的定义可以在以下出版物中找到:Benjamin Lewin,《基因V(Genes V)》,牛津大学出版社(Oxford University Press)出版,1994年(ISBN 0-19-854287-9);Kendrew等人(主编),《分子生物学百科全书(The Encyclopedia of Molecular Biology)》,布莱克威尔科学有限公司(Blackwell Science Ltd.)出版,1994年(ISBN 0-632-02182-9);以及Robert A.Meyers(主编),《分子生物学与生物技术:综合参考(Molecular Biology and Biotechnology:a Comprehensive Desk Reference)》,VCH出版公司出版,1995年(ISBN 1-56081-569-8)。

[0017] 除非另外说明,本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。单数术语“一”、“一个”和“该”包括复数指示物,除非上下文另有明确指示。类似地,词语“或”旨在包括“和”,除非上下文另外明确指出。还应理解,对于核酸或多肽给出的所有碱基大小或氨基酸大小,以及所有分子重量值(molecular weight)或分子质量值(molecular mass)是近似的,并且被提供以用于描述。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与本文所述的那些类似或等同的方法和材料,但下文描述了合适的方法和材料。术语“包含”意指“包括”。缩写“例如(e.g.)”源自拉丁语exempli gratia,并且在本文中用于指示非限制性实例。因此,缩写“例如(e.g.)”与术语“例如(for example)”同义。

[0018] 在冲突的情况下,将以本说明书(包括术语的解释)为准。此外,所有的材料、方法和实例是说明性的且并不旨在是限制性的。

[0019] 颗粒外:在形成片剂的过程中,通常形成包含活性成分与至少一种赋形剂的组合的颗粒。制粒过程将细粉末转化成易于压缩的自由流动的无尘颗粒。然后可以通过与附加的赋形剂或活性成分共混来混合颗粒。然后将最终的共混物填充到胶囊中或压缩成片剂。术语“颗粒外”是指片剂中不是颗粒的部分。

[0020] 颗粒内:在通过制粒过程形成的片剂组合物中,组合物的部分在颗粒内。

[0021] 药学上可接受的盐:“盐”是活性化合物(诸如环丙沙星)的盐,其已经通过制备化合物的酸性或碱性盐而被修饰。该盐是指本发明化合物的相对无毒的无机和有机酸或碱加

成盐。这些盐可以在制备药物剂型的过程中原位制备,或者通过将本发明的纯化化合物以其游离碱形式与合适的有机酸或无机酸单独反应,并且分离形成的盐来制备。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘磺酸盐和甲磺酸盐。

[0022] 稳态:单位时间内消除的药物的数量等于单位时间内实现体循环的药物的数量。

[0023] 数个实施例的概述

[0024] 本文提供了包含塞来昔布和环丙沙星或环丙沙星的药学上可接受的盐的组合物。

[0025] 例如,提供组合物,其中按塞来昔布的重量与环丙沙星游离碱的重量计,塞来昔布与环丙沙星或其药学上的盐的比率在1:1至1:100之间,任选地为1:4、1:10、1:25。本文所述的示例性片剂包含34mg塞来昔布/片剂和340mg环丙沙星或环丙沙星的药学上可接受的盐,其量为递送340mg环丙沙星(例如377.41mg盐酸环丙沙星/剂型,或与340mg环丙沙星游离碱相对应的片剂),由此具有按重量计1:10的塞来昔布与环丙沙星游离碱比率。

[0026] 根据一些实施例,包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上的盐的组合物具有以下溶出特性中的一种或多于一种:

[0027] 1. 当在75转/分钟(RPM)的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在2小时内溶出度小于70%,优选地溶出度为40%至65%。

[0028] 2. 当在37°C下,在100转/分钟(RPM)的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在2小时内溶出度小于80%,优选地溶出度为40%至65%。

[0029] 3. 当在37°C下,在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在6小时内溶出度总共至少70%和/或在4小时内溶出度小于75%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0030] 4. 当在37°C下,在100RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在6小时内溶出度总共至少80%和/或在4小时内溶出度小于80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0031] 5. 当在37°C下,在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,塞来昔布在12小时内溶出度总共至少80%和/或8小时内溶出度小于85%,更优选地在8小时内溶出度小于80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0032] 6. 当在37°C下,在100RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,塞来昔布在8小时内溶出度总共至少80%和/或在6小时内溶出度小于80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0033] 7. 当在37°C下,在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星和塞来昔布在3小时时溶出度总共多于45%并且在6小时时溶出度小于90%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0034] 8. 当在37°C下,在75RPM的II型设备中被置于包含1%SLS的900ml的pH 4.5乙酸盐缓冲液中时,在1小时时环丙沙星和塞来昔布溶出度为10%至30%,在4小时时环丙沙星和塞来昔布溶出度为30%至70%,并且在12小时时环丙沙星和塞来昔布溶出度大于85%。

[0035] 根据一些实施例,组合物包含低粘度羟丙基甲基纤维素(HPMC)。HPMC是用于口服药物剂型(诸如片剂)的基质系统中的粘合剂和控制释放剂。HPMC是包含纤维素骨架的赋形

剂,该纤维素骨架具有作为取代的甲基基团和羟丙基基团的单体。取代量可以决定HPMC的特性。HPMC的一种特性是其粘度,该粘度通常在20℃下以2%水溶液形式测量。优选地,本文所述组合物中使用的HPMC具有低于150厘泊(cP)且高于2cP的低粘度。优选地,组合物中使用的HPMC的粘度为40至60cP。

[0036] 示例性HPMC类型描述如下。

[0037]	制造商	商标名/名称	粘度 (cP)
	信越 (Shin Etsu), 日本	Pharmacoat 603	3 (2.4 至 3.6)
	信越, 日本	Pharmacoat 645	4.5 (3.6 至 5.4)
	信越, 日本	Pharmacoat 606	6 (4.7 至 7.2)
	信越, 日本	Pharmacoat 615	15 (12.0 至 18.0)
	美国特拉华州的杜邦公司 (杜邦)	Methocel E50LV	50
	杜邦	Methocel E15 Premium LV	15
	杜邦	Methocel K100LV	80 至 120

[0038] Pharmacoat 603、645、606和615是示例性HPMC,其具有小于150cP的粘度,并且具有甲氧基:29% (28.0%至30.0%),羟基丙氧基:10% (7.0%至12.0%)。

[0039] Methocel E50 LV是示例性HPMC,其具有小于150cP的粘度,并且具有甲氧基:29% (28.0%至30.0%),羟基丙氧基:10% (7.0%至12.0%)。

[0040] Methocel E15 Premium LV是示例性HPMC,其具有小于150cP的粘度,并且具有甲氧基:29% (28.0%至30.0%),羟基丙氧基:10% (7.0%至12.0%)。

[0041] Methocel K100 LV是示例性HPMC,其具有小于150cP的粘度,并且具有甲氧基:19.0至24.0%,羟基丙氧基:7.0至12.0%,在20℃下在2%水溶液中的粘度:80至120cP,包装含水量:最大3.0。

[0042] 优选地,按组合物的重量计,组合物中存在的HPMC的量为3%至10%。任选地,按片剂片芯的重量计,组合物中存在的HPMC的量为5%。

[0043] 优选地,相对于片剂、塞来昔布和环丙沙星盐的活性成分的总重量,组合物中存在的HPMC的量为4%至15%。优选地,相对于片剂的活性成分的组合重量,组合物中存在的HPMC的量按重量计为6%至8%。优选地,HPMC的量相对于剂型的活性成分的组合重量为7%。优选地,HPMC存在于片剂的颗粒外部分中,并且优选地活性成分存在于片剂的颗粒内部分中。

[0044] 例如,本文设想的是片剂,该片剂具有:包含环丙沙星和塞来昔布、填充剂、粘合剂和任选的润湿剂的颗粒内组分;以及包含HPMC、填充剂和任选的流动剂和/或润滑剂的颗粒外组合物。

[0045] 活性成分塞来昔布和盐酸环丙沙星的不同之处在于塞来昔布是非常难溶的药物,其在25℃下在普通水中的估计溶解度为约4.3mg/L (估计),并且盐酸环丙沙星是在水中的

溶解度为约30克/升的可溶性药物。溶解度的差异在酸性培养基中尤其显著。不受理论的束缚,本文所述的组合物可以通过两种成分在多于4小时内的缓释来递送而提供最佳的治疗效果。在进行体外测试中,在100或75RPM的II型设备中将片剂/剂型引入到750ml的0.1N HCl中持续2小时,然后将培养基改性以形成具有1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液代表人类受试者,将片剂/剂型引入到胃中,该片剂在胃中保持大约2小时,然后进入肠。片剂在多于2小时的过程中缓慢释放活性成分(环丙沙星和塞来昔布)。

[0046] 本文所述的组合物在人体内的测试表明,在进食状态下施用后并达到“稳态”时,施用后达到塞来昔布的最大血清浓度($T_{\text{最大}}$)的时间与环丙沙星的 $T_{\text{最大}}$ 类似。不受理论的束缚,结果提示,当两种活性成分的 $T_{\text{最大}}$ 基本上同时发生或在与食物和水一起施用后的时间量的80%至125%内发生时,可以获得环丙沙星和塞来昔布组合的增强的协同效应。

[0047] 治疗方法

[0048] 本文所述的组合物可以用于有需要的患者的ALS治疗。可以向有需要的患者每天一次、每天两次、每天三次或每天四次施用组合物。施用可以减少或缓解ALS的症状或者施用后阻止ALS的进展。组合物优选地与食物和水一起施用。

[0049] 提供以下实例以说明某些具体特征和/或实施例。这些实例不应被解释为将本公开限制为所描述的具体特征或实施例。

[0050] 实例

[0051] 实例1A:包含盐酸环丙沙星和塞来昔布的速释(IR)胶囊的制备

[0052] 通过将377.41mg/胶囊的量的盐酸(HCl)环丙沙星与34.00mg/胶囊的量的塞来昔布混合来制备IR胶囊。将混合物填充在#0明胶胶囊中。

[0053] 实例1B:IR胶囊的溶出度

[0054] 使用750ml的0.1N HCl测试如实例1A中制备的IR胶囊持续1小时的溶出度,随后添加250ml磷酸盐缓冲液以形成具有1%十二烷基硫酸钠的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

[0055] 表1:

[0056]	时间(小时)	塞来昔布%	RSD%	环丙沙星%	RSD%
	0.5	0	0	80	1.4
	1	0	0	88	2.0
	2	73	8.1	85	2.4
	3	82	10.6	86	3.0
	4	86	11.8	87	4.7
	6	90	8.9	87	3.4
[0057]	8	92	8.7	87	3.9
	10	94	7.5	87	3.3
	12	96	6.3	88	3.7

[0058] 该实例中的溶出度测试的条件旨在模拟将如实例1A中制备的胶囊施用于人类患者,其中该胶囊将在胃酸性条件下保持约1小时,然后进入肠,其中pH接近6.8。从表1可以看

出,在0.1N HCl中1小时后,环丙沙星几乎完全溶出,而塞来昔布不释放。在添加250ml磷酸盐缓冲液以形成具有1%十二烷基硫酸钠的pH 6.8磷酸盐缓冲液后,塞来昔布和环丙沙星迅速溶出,并且在向人体施用数小时内,所有的环丙沙星都会释放。需要提供更长的环丙沙星释放时间的曲线。

[0059] 实例2A:包含盐酸环丙沙星和塞来昔布的缓释(ER)片剂的制备

[0060] 开发了片剂基质组合物(被命名为批次08)以考虑两种活性物质环丙沙星和塞来昔布的不同溶解度,并且提供更长的环丙沙星释放时间,其将在胃的酸性条件下开始并在剂型通过肠道时继续。

[0061] 在片剂组合物中使用来自指定供应商的以下活性成分和赋形剂:

[0062] 盐酸环丙沙星,USP;Neuland (印度)

[0063] 塞来昔布,USP;HiKAL,印度

[0064] 微晶纤维素,USP,NF;FMC International,爱尔兰科克(Cork,Ireland)。

[0065] 聚维酮K-30USP,NF;巴斯夫(BASF),德国。

[0066] 十二烷基硫酸钠,USP,NF;巴斯夫,德国。

[0067] 羟丙基甲基纤维素,USP,EP,陶氏公司(Dow)

[0068] 胶态二氧化硅,USP,NF,赢创(Evonik)

[0069] 硬脂酸镁,《欧洲药典(Ph.Eur.)》;Peter Greven,荷兰

[0070] 片剂组合物中使用的量如表2所示。

[0071] 表2:

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1

[0072]

[0073]	十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
	颗粒外材料				
	HPMC	Methocel E50 LV	控制释放 /粘合剂 聚合物	28.5	6.9
	微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	51.7	12.6
	胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
	硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
	片芯剂重量			570	

[0074] 使用以下一般程序制备片剂:

[0075] 过筛:盐酸环丙沙星通过16目筛网过筛,并且塞来昔布通过16目筛网过筛,并且微晶纤维素/乳糖通过40目筛网手工过筛。

[0076] 通过称量一定量的十二烷基硫酸钠和聚维酮PVP K-30来制备粘合剂溶液,然后在搅拌下将该一定量的十二烷基硫酸钠和聚维酮PVP K-30添加到纯化水中,持续搅拌直至获得澄清溶液。

[0077] 干混:将过筛后的材料装入快速混合制粒机(10L)中,使用缓慢的叶轮速度并在切碎机不运转的情况下干混10分钟。

[0078] 制粒:将粘合剂溶液添加到干混物中,并且手动使湿物质通过10目筛网。

[0079] 干燥:在莱驰(Retsch)干燥仪中干燥湿颗粒。

[0080] 过筛和研磨(干燥的颗粒):将干燥的颗粒通过20目筛网过筛,并且将过筛后的颗粒收集在塑料袋中。

[0081] 共混和润滑:羟丙基甲基纤维素(METHOCEL E 50PRE LV)、微晶纤维素(Avicel PH102)和胶态二氧化硅(Aerosil 200)通过40目筛网过筛。然后在15RPM下将颗粒内部分的干燥的颗粒和颗粒外部分的过筛后的材料一起共混(Conta共混机10L)15分钟。

[0082] 将硬脂酸镁通过60目筛网过筛并添加到上述共混物中,并且在15RPM下执行润滑5分钟。压缩最终的共混物。

[0083] 实例2B:批次08的ER片剂的溶出度

[0084] 在750ml的0.1N HCl中持续2小时执行批次08的溶出度测试,随后在100RPM的II型中将剂型转移至900mL具有1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。不同时间点的药物释放百分比详见下表3。

[0085] 表3:

[0086]	时间(小时)	塞来昔布释放%	环丙沙星释放%
	0	0	0
	0.5	2	18

1	5	34
2	8	59
3	13	70
4	16	76
6	26	85
8	36	92
10	46	97
12	50	100

[0087] 如在上表中可以注意到,在总共12小时(在0.1N HCl中2小时,随后在pH 6.8+1% SLS的磷酸盐缓冲培养基中10小时)后仅释放50%的塞来昔布药物物质。

[0088] 实例3A:包含盐酸环丙沙星和塞来昔布的附加的缓释(ER)片剂的制备

[0089] 该实例使用更易溶的填充剂(诸如乳糖)代替批次08组合物中的颗粒外填充剂,以试图改善塞来昔布的溶出。除了添加可溶性填充剂(乳糖)之外,还消除了控制和延迟药物从基质中释放并具有粘合剂特性的HPMC(METHOCEL E50 LV)聚合物。

[0090] 使用实例2A中采用的一般制造程序,以及用下表4中描述的赋形剂形成批次36:

[0091] 表4

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8

[0092]

颗粒外材料				
无水乳糖	Super Tab 21 AN	填充剂	51.7	12.6
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
片芯片剂重量			541.5	

[0093]

[0094] 此外,使用乳糖作为颗粒外填充剂制备批次37,并且乳糖单水合物代替微晶纤维素用作颗粒中的填充剂。使用实例2A中采用的一般制造程序,以及用下表5中描述的赋形剂

形成批次37:

[0095] 表5:

[0096]	成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
	盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
	塞来昔布		活性物质	34	
	乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	38.59	9.4
	聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
	十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
	颗粒外材料				
	无水乳糖	Super Tab 21 AN	填充剂	51.7	12.6
	胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
	硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
	片芯剂重量			541.5	

[0097] 此外,使用乳糖用为作颗粒外填充剂制备了批次38,并且批次08的颗粒中的一部分微晶纤维素被乳糖单水合物取代。使用实例2A中采用的一般制造程序,以及用下表6中描述的赋形剂形成批次38:

[0098] 表6:

[0099]	成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
	盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	

[0100]

塞来昔布		活性物质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	19	4.6
乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	19.59	4.8
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
无水乳糖	Super Tab 21 AN	填充剂	51.7	12.6
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
片芯片剂重量			541.5	

[0101] 实例3B:批次08与批次37的ER片剂的溶出度

[0102] 执行溶出度测试,比较由批次08和由批次37制备的片剂在0.1N HCl中持续2小时的溶出度,随后在100RPM的II型中将剂型转移至900mL具有1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。不同时间点的药物释放百分比详见下表7。

[0103] 表7

[0104]

	批次 08		批次 37	
时间 (小时)	塞来昔布释放%	环丙沙星释放%	塞来昔布释放%	环丙沙星释放%
0	0	0	0	0
0.5	2	18	0	13
1	5	34	0	19
2	8	59	1	27
3	13	70	17	37
4	16	76	27	47
6	26	85	44	64
8	36	92	59	78
10	46	97	74	88
12	50	100	86	95
16	不适用	不适用	94	99

[0105] 当比较批次08的片剂与批次37的片剂时,明显的是,相对于批次08,在批次37中塞来昔布在12小时时的溶出度增加(86%)。然而,环丙沙星在2小时后在酸性培养基中没有充分溶出,这从批次37的27%溶出度相比于批次08的超过50%(59%)溶出度中可以看出。尽管在批次37中使用更易溶的颗粒外和颗粒内填充剂,但环丙沙星的溶解度受到负面影响。

[0106] 实例3C:批次08与批次36、37和38的ER片剂的溶出度

[0107] 执行溶出度测试,比较由批次08和由批次37制备的片剂在100RPM的II型设备中,

在0.1N HCl中持续2小时的溶出度。不同时间点的药物释放百分比详见下表8。在12-单元溶出设备中同时对每个批次中的3个片剂执行溶出度测试。

[0108] 表8:

批次号	08		36		37		38	
	塞来昔布释 放%	环丙沙星释 放%	塞来昔布释 放%	环丙沙星释 放%	塞来昔布释 放%	环丙沙星释 放%	塞来昔布释 放%	环丙沙星释 放%
时间 (小时)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0	21	0	13	0	13	0	12
1	2	38	0	19	0	18	0	18
2	4	61	0	28	0	28	0	26

[0110] 从表8中明显可见,批次36、37和38在0.1N HCl中的溶出度显示环丙沙星从片剂中不充分地溶出,溶出度小于50% (甚至小于30%)。令人惊奇的是,即使它们含有HPMC聚合物和不溶性填充剂(微晶纤维素),环丙沙星从批次08的片剂中释放得更快。不受理论的束缚,这可能是由于HPMC与乳糖相比更快的吸水能力,该更快的吸水能力影响环丙沙星的释放速率。HPMC将更多的流体吸收到允许胶凝的基质中。在该胶凝时段期间,在溶出液的存在下,环丙沙星开始以更快的速率进入溶液,因为环丙沙星在0.1N HCl中的溶解度高于塞来昔布。但是由于塞来昔布在0.1N HCl中的溶解度非常低,其药物释放由于该现象而受到最小的影响,并且更受可溶性乳糖填充剂的存在的影响,在两小时后将剂型转移至磷酸盐缓冲液中时,该可溶性乳糖填充剂会导致药物更快的释放。

[0111] 实例4A: 包含盐酸环丙沙星和塞来昔布的附加的缓释(ER)片剂的制备

[0112] 以类似于批次08的方法制备附加的片剂组合物。使用下表9中描述的赋形剂制备批次39A。

[0113] 表9:

[0114]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel E15 LV	粘合剂和控制释放聚合物	28.5	6.9
无水乳糖	Super Tab 21 AN	填充剂	51.7	12.6
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
片芯片剂重量			570	

[0115] 使用欧巴代蓝色包衣材料 (Opadry Blue), 以 17.1mg/片剂的量对片芯片剂进行包衣。在该组合物中, 与批次 08 中的微晶纤维素相反, 乳糖被用作颗粒内填充剂和颗粒外填充剂。还使用不同的 HPMC 聚合物——Methocel E15 LV。

[0116] 使用下表 10 中描述的赋形剂制备批次 39B。

[0117] 表 10:

[0118]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	

[0119]

乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Pharmacoat 606	控制释放 聚合物	28.5	6.9
无水乳糖	Super Tab 21 AN	填充剂	51.7	12.6
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
片芯片剂重量			570	

[0120] 使用欧巴代蓝色包衣材料 (Opadry Blue), 以 17.1mg/片剂的量对片芯片剂进行包衣。根据批次 39B 制备的片剂类似于批次 39A 的片剂, 不同之处在于使用了不同类型的 HPMC。

[0121] 使用下表 11 中描述的赋形剂制备批次 40A。

[0122] 表 11:

[0123]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel E15 LV	粘合剂和 控制释放 聚合物	28.5	6.9

[0124]	微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	51.7	12.6
	胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
	硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
	片芯片剂重量			570	

[0125] 使用欧巴代蓝色包衣材料 (Opadry Blue), 以 17.1mg/片剂的量对片芯片剂进行包衣。该组合物类似于批次 08, 但是使用了不同的 HPMC 聚合物, Methocel E15 LV。

[0126] 使用下表 12 中描述的赋形剂制备批次 40B。

[0127] 表 12:

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
乳糖单水合物	Pharmatose 200M	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Pharmacoat 606	粘合剂和 控制释放 聚合物	28.5	6.9
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	51.7	12.6
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.7	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.7	1.4
片芯片剂重量			570	

[0129] 使用欧巴代蓝色包衣材料 (Opadry Blue), 以 17.1mg/片剂的量对片芯片剂进行包衣。该组合物类似于批次 08, 但是使用了不同的 HPMC 聚合物, Methocel E15 LV。

[0130] 实例 4B: ER 片剂的溶出度

[0131] 执行溶出度测试, 比较由批次 39A、39B、40A 和 40B 制备的片剂在 100RPM 的 II 型设备中, 在 0.1N HCl 中持续 2 小时的溶出度。不同时间点 (以分钟计) 的药物释放百分比详见下表 13。

[0132] 表 13:

[0133]

批次	39A		39B		40A		40B	
活性物质释放% 分钟	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星
30	1	25	1	22	1	15	1	14
60	5	48	5	43	3	31	4	27
120	7	79	7	73	6	55	6	50

[0134] 如在批次39A、39B、40A和40B中,各种类型的低粘度HPMC的存在有效地将环丙沙星在0.1N HCl中持续2小时的溶出度增加至50%及以上的可接受水平。当比较批次39A和39B与批次40A和40B的溶出度时,似乎与微晶纤维素相反,使用乳糖作为稀释剂提供更快的环丙沙星溶出水平。

[0135] 实例5:交替溶出法

[0136] 实例2B中描述的方法显示12小时后仅有限(50%)的塞来昔布释放。环丙沙星在酸性培养基中的快速释放可能导致片剂部分崩解,因此片剂可能不会完全从酸性培养基中转移,因此也使用了替代方法。

[0137] 执行替代方法,其中将片剂放入750ml的0.1N HCl中持续2小时,随后添加250ml以形成具有1%SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。在100RPM下搅拌的同时执行该过程。该方法阻止了片剂的处理和培养基之间的转移。

[0138] 对来自批次08的片剂执行的该溶出度测试的结果示于下表14中。

[0139] 表14:

[0140]

时间(小时)	塞来昔布释放%	环丙沙星释放%
0	0	0
0.5	0	20
1	0	36
2	2	60
3	65	71
4	70	76
6	78	85

[0141]

8	85	92
10	90	97
12	95	100

[0142] 执行替代方法,其中将片剂放入750ml的0.1N HCl中持续2小时,随后添加250ml以形成具有1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。在75RPM下搅拌的同时执行该过程。对来自批次08的片剂执行的该溶出度测试的结果示于下表15中。

[0143] 表15

[0144]

	批次 08		批次 39B	
小时	塞来昔布%	环丙沙星%	塞来昔布%	环丙沙星%
0.5	0	17	0	17
1	1	30	1	33
2	2	51	3	60
3	54	60	61	67
4	56	63	65	71
6	64	72	73	79
8	71	79	79	85
10	78	87	85	90
12	84	93	91	95
14	89	97	95	99
16	94	100	99	102

[0145] 当使用该方法时,从表14和15中明显可见,与表3中所示的方法相比,在100RPM下在8至12小时内或在75RPM下在12至16小时内获得批次08、39B中几乎完全溶出(高于80%的水平)的塞来昔布。当经历该方法时,来自批次39A、40A和40B的组合物将类似地表现。当比较具有可溶性填充剂的组合物和具有不溶性填充剂的组合物时,溶出度没有显著差异。

[0146] 总之,包含低粘度HPMC的组合物有效地将环丙沙星在0.1N HCl中持续2小时的溶出度增加至小于70%,优选地40%至65%的可接受水平,同时在该方法中在75RPM下在10小时内和在100RPM下在6小时内将溶出度维持在高于80%的水平。

[0147] 实例6A:附加的片剂组合物

[0148] 以类似于批次08的方法制备附加的片剂组合物。使用下表16中描述的赋形剂制备批次2D。批次2D表示其中HPMC的量为片剂重量的20%的批次。

[0149] 表16:

[0150]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的 量	相对于活性 物质的百分 比
盐酸环丙沙星		活性物 质	377.41	
塞来昔布		活性物 质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	18.2	4.4
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel K100 LV	粘合剂 和控制 释放聚 合物	140	34
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	74.4	18.1
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	7	1.7
硬脂酸镁		润滑剂	7	1.7
片芯剂重量			700	

[0151] 使用下表17中描述的赋形剂制备批次05E,并且批次05E表示其中HPMC的量为片剂重量的10%的批次。

[0152]

表 17: 成分	品牌名	功能	以 mg 计的 量	相对于活性 物质的百分 比
盐酸环丙沙星		活性物 质	377.41	
塞来昔布		活性物	34	

[0153]

		质		
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25.0	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel E50LV	粘合剂 和控制 释放聚 合物	60.0	14.6
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	49.6	12.1
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	6.0	1.5
硬脂酸镁		润滑剂	6.0	1.5
片芯剂重量			600	

[0154] 以类似于批次08的方法制备附加的片剂组合物。使用下表18中描述的赋形剂制备批次05B。批次05B表示其中HPMC的类型为Methocel K100 LV的批次,其量为片剂重量的5%。

[0155] 表18:

[0156]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的 量	相对于活性 物质的百分 比
盐酸环丙沙星		活性物 质	377.41	
塞来昔布		活性物 质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	18.2	4.4
十二烷基硫酸钠	Kolliphor	润湿剂	3.4	0.8

[0157]

	SLS fine			
颗粒外材料				
HPMC	Methocel K100 LV	粘合剂和控制释放聚合物	30	7.3
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	50.20	12.2
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.70	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.70	1.4
片芯剂重量			570	

[0158] 批次05F表示其中HPMC Methocel E50LV的量为批次08的片剂重量的5%的批次。

[0159] 表18:

[0160]

成分	品牌名	功能	以 mg 计的量	相对于活性物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	18.2	4.4
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel E 50 LV	粘合剂和控制释放聚合物	28.50	7.3

[0161]	微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	51.70	12.2
	胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.70	1.4
	硬脂酸镁		润滑剂	5.70	1.4
	片芯片剂重量			570	

[0162] 实例6B:批次2D与批次05E和05B的ER片剂的溶出度

[0163] 执行溶出度测试,比较由批次2D、05E和05B制备的片剂在75RPM下在pH 12培养基中的溶出度。不同时间点(以分钟计)的药物释放百分比详见下表19。

[0164] 表19

[0165]	批次	2D		05E		05B		05F	
	活性物质	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星	塞来昔布	环丙沙星
	30	6	9	12	13	18	21	16	19
	60	13	17	26	28	35	38	34	37
	120	30	35	51	53	64	67	65	68
	180	46	51	71	73	81	83	84	87
	240	无数 据	无数 据	87	89	92	93	97	99

[0166] 根据塞来昔布速释片剂的药典测试,使用pH为12的该培养基。从表19可以看出,来自批次05B和05F的组合与批次08的组合在pH 12培养基中给出每种活性成分的类似的溶出曲线释放。来自具有10重量%HPMC Methocel E 50LV的批次05E和具有5重量%HPMC Methocel K100LV的批次05B的组合确实显示出预示的释放曲线,在2小时内释放多于40%,甚至50%的活性物质。批次2D的组合(其中HPMC Methocel K 100LV的量为片剂重量的20%)给出两种活性成分在pH 12培养基中的较慢溶出曲线释放。

[0167] 实例6C:

[0168] 以类似于批次08的方法制备附加的片剂组合。使用下表20中描述的赋形剂制备批次19C。批次19C表示其中HPMC的量为片剂重量的3%的批次。

[0169] 表20:

[0170]	成分	品牌名	功能	以 mg 计的	相对于活性
--------	----	-----	----	---------	-------

[0171]

			量	物质的百分比
盐酸环丙沙星		活性物质	377.41	
塞来昔布		活性物质	34	
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	38.59	9.4
聚维酮 K-30	Kollidon 30	粘合剂	25.0	6.1
十二烷基硫酸钠	Kolliphor SLS fine	润湿剂	3.4	0.8
颗粒外材料				
HPMC	Methocel E50 LV	粘合剂和控制释放聚合物	17.10	4.2
微晶纤维素	Avicel PH102	填充剂	63.10	15.3
胶态二氧化硅	Aerosil 200	流动剂	5.70	1.4
硬脂酸镁		润滑剂	5.70	1.4
片芯片剂重量			570	

[0172] 实例6D:批次19C的ER片剂的溶出度

[0173] 执行溶出度测试以确定由批次19C制备的片剂在100RPM下在900ml 0.1N HCl培养基中持续2小时的溶出度。不同时间点(以分钟计)的药物释放百分比详见下表21。

[0174] 表21:

[0175]

批次	19C	
活性物质	塞来昔布释放%	环丙沙星释放%
30	1	22
60	4	43
120	7	69

[0176] 尽管批次19C中使用的HPMC的量相对较小(占片剂片芯重量的3%,相对于活性物

质为4.1%),但在0.1N HCl培养基中2小时后,环丙沙星的溶出度高于50%。

[0177] 实例6E:ER片剂在与“进食”条件相当的条件下的溶出度

[0178] 按照实例2A制备缓释(ER)片剂,不同的是使用羟丙甲纤维素基薄膜,Opadry®蓝色包衣材料(印度卡乐康(Colorcon)的欧巴代蓝色13B 5050008IH),以17.10mg/片剂的量对每个片剂进行薄膜包衣。这些片剂被命名为ERPC。

[0179] 执行溶出度测试,在75RPM的带有沉降篮的USPII中,比较由批次08制备的片剂和ERPC在使用900ml含1%SLS的乙酸盐缓冲液的pH 4.5培养基中的溶出度。不同时间点(以分钟计)的药物释放百分比详见下表22。选择该培养基以模拟在进食条件下向受试者施用。

[0180] 表22

时间 (小时)	塞来昔布的药物释放%				环丙沙星的药物释放%			
	08		ERPC		08		ERPC	
	释放%	RSD%	释放%	RSD%	释放%	RSD%	释放%	RSD%
1	9	44.0	12	39.5	17	21.3	20	21.9
2	20	42.7	24	39.5	32	22.6	36	23.2
4	43	29.0	46	32.0	57	18.0	61	19.6
6	59	17.8	66	24.7	75	10.5	80	14.1
8	77	12.7	84	13.8	90	7.5	94	7.5
10	91	7.7	94	4.8	98	3.3	100	1.9
12	99	1.4	98	0.8	102	1.2	102	0.8
16	100	0.8	98	0.7	103	0.8	102	0.6
20	100	0.6	99	0.4	103	0.3	102	0.8
24	101	0.4	98	0.7	103	0.5	102	0.8

[0182] 在进行溶出度测试1小时时,塞来昔布和环丙沙星的平均释放为10%至30%。在进入溶出度测试4小时时,塞来昔布和环丙沙星的平均释放为30%至70%。在12小时时,塞来昔布和环丙沙星的平均溶出度大于85%。这些结果表明,在进食条件下,这些组合物可以针对塞来昔布和环丙沙星在人体内的溶出提供类似的曲线。

[0183] 实例7:包含塞来昔布和盐酸环丙沙星的片剂在人体内的测试

[0184] 按照实例2A制备缓释(ER)片剂,不同的是使用羟丙甲纤维素基薄膜,Opadry®蓝色包衣材料(印度卡乐康的欧巴代蓝色13B 5050008IH),以17.10mg/片剂的量对每个片剂进行薄膜包衣。这些片剂用于人体试验,并且被命名为ERPC。

[0185] 执行开放标签、随机、多次给药、两种治疗、交叉研究以评估ERPC(由塞来昔布和盐酸环丙沙星构成的固定给药组合片剂)相对于参比制剂的相对生物利用度。参比制剂是CIPRO®片剂(拜耳(Bayer)的盐酸环丙沙星)和共同施用的CELBREX®胶囊(辉瑞(Pfizer)的塞来昔布),在进食条件下,健康成年男性和女性每12小时施用一次,持续6.5

天,总共施用13次。

[0186] 药代动力学分析:

[0187] 检查浓度数据以确定在第1天上午给药时给药前浓度是否大于 $C_{\text{最大}}$ 的5%。在第1天的上午给药时,没有发现给药前浓度大于 $C_{\text{最大}}$ 的5%的受试者。

[0188] 药代动力学参数总结:

[0189] 采用环丙沙星和塞来昔布的估计的浓度与时间曲线,使用Phoenix® WinNonlin®8.3版本(Certara L.P.)的非房室模型计算环丙沙星和塞来昔布的药代动力学参数。

[0190] 测试治疗由上午给药2片ERPC片剂(2片ERPC片剂形式的680mg口服给药的环丙沙星和68mg口服给药的塞来昔布)和夜晚给药2片ERPC片剂(包含680mg口服给药的环丙沙星和68mg口服给药的塞来昔布)组成。参照治疗由上午给药750mg口服给药的环丙沙星(Cipro®片剂)(1×500mg片剂和1×250mg片剂)和共同施用的200mg口服给药的塞来昔布(Celebrex®胶囊)(1×200mg胶囊)以及晚上给药750mg口服给药的环丙沙星(Cipro®片剂)(1×500mg片剂和1×250mg片剂)和共同施用的200mg口服给药的塞来昔布(Celebrex®胶囊)(1×200mg胶囊)组成。对于两种研究治疗,在第1至7天,上午给药是受试者在正常热量餐开始后30分钟服用,之前至少要禁食10小时。在第1至6天,夜晚给药是受试者在正常热量餐开始后30分钟服用,之前至少要禁食2小时。计算环丙沙星和塞来昔布的药代动力学参数(平均值),并且针对环丙沙星值将环丙沙星的药代动力学参数(平均值)描述于下表23中,针对塞来昔布值将塞来昔布的药代动力学参数(平均值)描述于表24中:

[0191] 表23:

天数	参数 (单位)	平均值±SD (未转换的数据)	
		测试治疗 (N = 19)	参比产品 (N = 19)
第 1 天	$T_{\text{最大, D1}}$ (h) *	5.00 (3.00 至 10.00)	3.00 (1.50 至 5.05)
	$C_{\text{最大, D1}}$ (ng/mL)	888.671 ± 274.2466	1072.119 ± 606.2951

[0193]

天数	参数 (单位)	平均值±SD (未转换的数据)	
		测试治疗 (N = 19)	参比产品 (N = 19)
	AUC _{0-12, D1} (ng.h/mL)	4268.911 ± 1337.1035	5543.366 ± 2528.2761
	$\lambda_{z, D1}$ (h ⁻¹)	0.156 ± 0.0368	0.153 ± 0.0338
	t _{1/2, D1} (h)	4.796 ± 1.7320	4.807 ± 1.3240
第 7 天	T _{最大, D7} (h) *	4.00 (2.50 至 8.00)	2.00 (1.50 至 4.00)
	C _{最大, D7} (ng/mL)	2086.968 ± 684.6861	2468.529 ± 747.0566
	AUC _{0-12, D7} (ng.h/mL)	13178.286 ± 3929.9265	14879.645 ± 3363.7439
	C _{av, D7} (ng/mL)	1098.190 ± 327.4939	1239.970 ± 280.3120
	C _{最小, D7} (ng/mL)	569.564 ± 196.7133	508.100 ± 113.1697
	C _{谷, D7} (ng/mL)	582.824 ± 218.4362	516.784 ± 107.8804
	$\lambda_{z, D7}$ (h ⁻¹)	0.085 ± 0.0148	0.080 ± 0.0204
	t _{1/2, D7} (h)	8.437 ± 1.5356	9.377 ± 3.3112
	波动指数%, D7	137.808 ± 27.6395	155.579 ± 27.9694
	波动幅度%, D7	279.625 ± 99.2218	395.274 ± 150.1218

[0194] 表24

[0195]

天数	参数 (单位)	平均值±SD (未转换的数据)	
		测试治疗 (N = 19)	参照治疗 (N = 19)
第 1 天	T _{最大, D1} (h) *	5.00 (3.50 至 10.00)	4.00 (2.50 至 5.05)
	C _{最大, D1} (ng/mL)	301.468 ± 99.7215	801.742 ± 273.1573
	AUC _{0-12, D1} (ng.h/mL)	1561.687 ± 450.3979	4501.058 ± 1393.8031
	$\lambda_{z, D1}$ (h ⁻¹)	0.181 ± 0.0687	0.165 ± 0.0552
	t _{1/2, D1} (h)	4.467 ± 1.9011	4.891 ± 2.3143
第 7 天	T _{最大, D7} (h) *	5.00 (3.50 至 8.00)	4.00 (2.50 至 6.00)

[0196]

天数	参数 (单位)	平均值±SD (未转换的数据)	
		测试治疗 (N = 19)	参照治疗 (N = 19)
	C _{最大, D7} (ng/mL)	326.616 ± 117.8864	1028.828 ± 550.2233
	AUC _{0-12, D7} (ng.h/mL)	1926.863 ± 758.4068	6254.998 ± 2434.3707
	C _{av, D7} (ng/mL)	160.572 ± 63.2006	521.250 ± 202.8642
	C _{最小, D7} (ng/mL)	77.147 ± 45.9512	259.338 ± 159.6484
	C _{谷, D7} (ng/mL)	96.084 ± 48.7142	308.641 ± 168.2967
	λ _{z, D7} (h ⁻¹)	0.086 ± 0.0250	0.086 ± 0.0248
	t _{1/2, D7} (h)	8.746 ± 2.4298	8.881 ± 2.9696
	波动指数%, D7	162.696 ± 46.5619	151.932 ± 72.2780
	波动幅度%, D7	408.389 ± 200.0599	374.791 ± 251.9866

[0197] 图1图示在第七天施用后志愿者体内环丙沙星和塞来昔布的平均血浆浓度。由于接受ERPC(被命名为PrimeC)组和参比片剂组的剂量不同,对图中的浓度进行归一化,即环丙沙星参考浓度乘以 $(680/750) = 0.906667$,并且塞来昔布参考浓度乘以 $(68/200) = 0.34$ 。上面的线表示施用后的环丙沙星浓度,并且下面的线表示塞来昔布。ERPC组浓度用圆圈表示,并且参照组浓度用三角形表示。

[0198] 从上表和图1中可以看出,当在施用测试治疗后第7天比较塞来昔布和环丙沙星的T_{最大}值时,一旦测试制剂已经持续多天施用并且达到稳态,塞来昔布的T_{最大}值(5小时)在环丙沙星的T_{最大}(4小时)的80%至125%的范围内。这表现在图1中环丙沙星和塞来昔布的浓度峰相对同时出现。然而,当在施用参照治疗后第7天比较塞来昔布和环丙沙星的T_{最大}值时,塞来昔布的T_{最大}值为环丙沙星的T_{最大}值的200%。这表现在环丙沙星参比制剂的浓度峰比塞来昔布参比制剂的浓度峰更早出现。

[0199] 根据实施例,本文描述了包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上可接受的盐,以及低粘度羟丙基甲基纤维素的片剂,当在20°C下以2%水溶液形式测量时,该低粘度羟丙基甲基纤维素具有2cP至150cP的粘度。任选地,环丙沙星的药学上可接受的盐是盐酸环丙沙星。任选地,该羟丙基甲基纤维素具有28.0%至30.0%的甲氧基取代度和7.0%至12.0%的羟基丙氧基取代度。任选地,该羟丙基甲基纤维素具有19.0%至24.0%的甲氧基取代度和7.0%至12.0%的羟基丙氧基取代度。任选地,该羟丙基甲基纤维素以片剂的3重量%至10重量%的量存在。任选地,该羟丙基甲基纤维素以片剂的5重量%的量存在。任选地,该羟丙基甲基纤维素以相对于片剂中活性成分塞来昔布和环丙沙星的药学上可接受的盐的重量

的4重量%至15重量%的量存在。任选地,该羟丙基甲基纤维素以相对于活性成分的重量的6重量%至8重量%的量存在。任选地,该片剂包含颗粒外组分和颗粒内组分,其中羟丙基甲基纤维素存在于颗粒外组分中。任选地,塞来昔布和环丙沙星的药学上可接受的盐存在于颗粒内组分中。任选地,该片剂进一步包含填充剂,该填充剂选自自由以下组成的组:可溶性填充剂、不溶性填充剂以及可溶性填充剂和不溶性填充剂的混合物。任选地,该填充剂选自自由以下组成的组:磷酸二钙、淀粉、预胶化淀粉、粉状纤维素、微晶纤维素、甘露醇、蔗糖、山梨醇和乳糖。任选地,该填充剂是微晶纤维素、乳糖、甘露醇或其组合。任选地,当在20°C下以2%水溶液形式测量时,该低粘度羟丙基甲基纤维素具有50cP的粘度。任选地,塞来昔布的重量与环丙沙星游离碱的重量的比率为1:1至1:100。任选地,塞来昔布的重量与环丙沙星游离碱的重量的比率为1:10至1:25。任选地,塞来昔布的重量与环丙沙星游离碱的重量的比率为1:10。任选地,当在75转/分钟(RPM)的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在2小时内的溶出度小于70%并且大于40%,并且其中当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,环丙沙星在6小时内的溶出度总共为至少80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。任选地,当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,塞来昔布在6小时内的溶出度小于80%并且在12小时内的溶出度为至少80%,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。任选地,当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于750ml的0.1N HCl中时,在3小时时多于45%的环丙沙星和塞来昔布释放,并且在6小时时小于90%的环丙沙星和塞来昔布释放,然后在2小时后,将培养基改性以形成包含1% SLS的pH 6.8磷酸盐缓冲液。任选地,当在37°C下在75RPM的II型设备中被置于包含1% SLS的900ml的pH 4.5乙酸盐缓冲液中时,在1小时时10%至30%的环丙沙星和塞来昔布释放,并且在4小时时30%至70%的环丙沙星和塞来昔布释放且在12小时时多于85%的环丙沙星和塞来昔布释放。任选地,当持续7天将片剂与食物和水一起施用给人类受试者时,塞来昔布在受试者的血清中的 $T_{\text{最大}}$ 在环丙沙星在受试者的血清中的 $T_{\text{最大}}$ 的80%至125%的范围内。

[0200] 本文进一步描述了用于制造该片剂的方法,该方法包含:形成包含塞来昔布和环丙沙星或其药学上可接受的盐的颗粒;将当在20°C下以2%水溶液形式测量时具有小于150cP的粘度的低粘度羟丙基甲基纤维素添加到这些颗粒以形成混合物;以及压缩该混合物以形成片剂。

[0201] 本文进一步描述了用于治疗有需要的患者的肌萎缩侧索硬化症(ALS)的方法,该方法包含向该患者施用上述片剂。

[0202] 考虑到可以应用所公开的本发明的原理的许多可能的实施例,应当认识到,所说明的实施例仅是本发明的优选实例,并且不应当被视为限制本发明的范围。相反,本发明的范围由下面的权利要求限定。因此,我们要求保护全部落入这些权利要求的范围和精神内的发明。

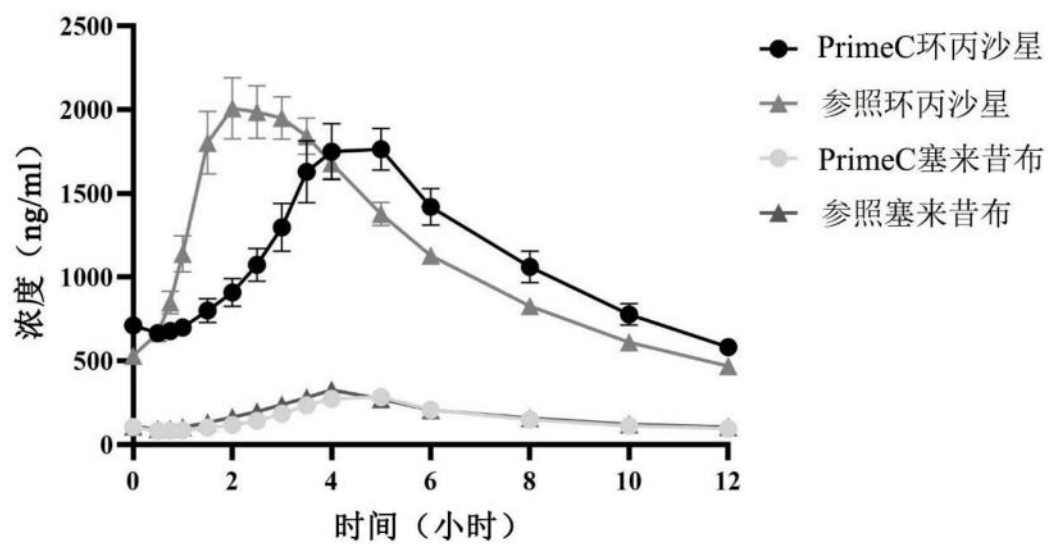


图1