



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032021 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880056343.6

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

(22)申请日 2018.08.28

代理人 吴小瑛 于磊

(30)优先权数据

17188229.3 2017.08.29 EP

(51)Int.Cl.

A61K 9/24(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/50(2006.01)

2020.02.28

A61K 31/167(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/073123 2018.08.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/042995 EN 2019.03.07

(71)申请人 康瑞格制药公司

地址 丹麦哥本哈根

申请人 索露奥医药公司

(72)发明人 J·B·汉森 M·S·汤姆森

本特·霍嘉德

权利要求书3页 说明书26页 附图11页

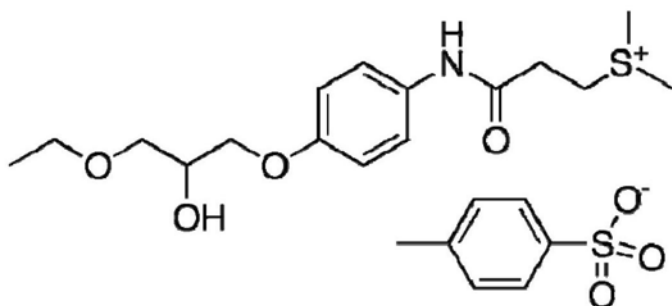
(54)发明名称

包含甲磺司特的组合物

(57)摘要

本申请提供了一种药物组合物,其包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,其提供了所述化合物的持续暴露。

1. 一种药物组合物,其包含式(I)的化合物:



(式 I; 甲磺司特),

或其药学上可接受的衍生物,

所述组合物包含分开的或合在一起的以下组分:

- a. 包含所述化合物并提供所述化合物的缓释的第一释放组分,和
 - b. 包含所述化合物并提供所述化合物的速释的第二释放组分。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述甲磺司特是外消旋化合物。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述甲磺司特是或包含(+)-甲磺司特对映异构体。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述甲磺司特是或包含(-)-甲磺司特对映异构体。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述药物组合物是药物剂型。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是固体剂型、口服剂型和/或口服固体剂型。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物选自由以下组成的组:片剂、迷你片剂、微片剂、球粒、丸剂、颗粒剂和胶囊。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含包衣,诸如薄膜包衣。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物选自由以下组成的组:包衣片剂、包衣迷你片剂、包衣微片剂、包衣球粒、包衣丸剂、包衣颗粒剂和包衣胶囊。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含在分开的隔壁或层中的所述第一释放组分和所述第二释放组分。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含,
- a. 第一释放组分,其是提供所述化合物的缓释的内芯,和
 - b. 第二释放组分,其是提供所述化合物的速释的外包衣或层,
- 其中所述第二释放组分外包衣或层被施加到第一释放组分内芯上。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含,
- a. 第一释放组分,其为片剂、迷你片剂、球粒、丸剂或颗粒剂,提供所述化合物的缓释,以及
 - b. 第二释放组分,其是在所述片剂、迷你片剂、球粒、丸剂或颗粒剂上的外包衣,提供所述化合物的速释。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含,
- a. 第一释放组分,其是提供所述化合物的缓释的外层,和
 - b. 第二释放组分,其是提供用于速释所述化合物的内芯,
- 其中将所述第一释放组分外包衣或层施加到第二释放组分内芯上。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是双层片剂,其包含
- a. 第一释放层,其提供所述化合物的缓释,和
 - b. 第二释放层,其用于速释所述化合物,
- 其中每一层都存在于同一片剂中。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是多颗粒剂型,其包含分开的或合在一起的两种或更多种剂型。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含
- a. 第一释放组分,其是一个或多个缓释的片剂,迷你片剂,颗粒剂或丸剂,
 - b. 第二释放组分,其是一个或多个速释的片剂,迷你片剂,颗粒剂或丸剂。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含
- a. 第一释放组分,其是一个或多个包含半渗透膜的缓释的片剂或迷你片剂,和
 - b. 第二释放组分,其是一个或多个包含可溶性膜的速释的片剂或迷你片剂。
18. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含
- a. 第一释放组分,其是多个缓释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂,和
 - b. 第二释放组分,其是多个速释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂,
- 其中所述第一和第二释放组分一起提供在合适的包装中,例如胶囊、小囊、小袋或棒状包装。
19. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中从第二释放组分速释首先发生,然后是从第一释放组分缓释,并且任选地与从第一释放组分缓释重叠。
20. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中从第二释放组分速释和从第一释放组分缓释同时发生。
21. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中从第一释放组分缓释首先发生,然后是从第二释放组分速释,并且任选地与从第二释放组分速释重叠。
22. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中第一释放组分 (ER) 包括50-500mg剂量的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,例如50-100mg, 100-150mg, 150-200mg, 200-250mg, 250-300mg, 300-350mg, 350-400mg, 400-450mg, 450-500mg; 如50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg或500mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物; 和
- 第二释放组分 (IR) 包含25-250mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,例如25-50mg, 50-75mg, 75-100mg, 100-150mg, 150-200mg, 200-250mg; 例如25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg或250mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。
23. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一和第二释放组分各自包含一种或多种赋形剂。
24. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述第一和第二释放组分各自包含一种或多种控释赋形剂。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述第一释放组分包含提供缓释的一种或多种控释赋形剂。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述第二释放组分包含提供速释的赋形剂, 例如成膜赋形剂。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含分开的或合在一起的一种或多种其他活性药物成分。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物每天施用一次, 例如在早晨或晚上/睡前。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物每天施用两次, 例如在早晨和晚上/睡前。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在早晨和/或晚上/睡前施用; 且根据要求或需要服用, 用于缓解疾病的急性症状。

包含甲磺司特的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,其包含甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物,所述药物组合物被配制为实现所述甲磺司特的急性和亚长期作用。

[0002] 背景

[0003] 甲磺司特((±)-3-{[4-(3-乙氧基-2-羟基丙氧基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)(二甲基)铈;4-甲基苯磺酸盐(本文缩写为ST)是一种在日本销售的用于特应性皮炎,哮喘和变态反应(鼻炎)的口服治疗药物。其特征之处在于它具有抑制Th2细胞因子产生的能力和高度的安全性。在一些临床前和临床研究中已经表明ST在一些其它疾病中具有有益作用,尤其是与Th2炎症和嗜酸性粒细胞增多有关的疾病。

[0004] ST的正常剂量是每天三次,并且大多数研究表明,为了获得功效,化合物应当施用至少2周。其它研究提出了另外的急性和亚长期作用;例如,单剂量的ST在动物模型中减少咳嗽。

[0005] 其它研究已经显示ST对炎症和纤维化发展重要机制的显著和剂量依赖性作用。这表明,只要在相关器官中暴露ST是足够的,该化合物对以炎症、纤维化和嗜酸性粒细胞增多为特征的疾病通常具有快速作用。

[0006] 在哮喘患者中,症状包括喘鸣、咳嗽、胸闷和气短的发作。这些发作可一天发生几次或每周发生几次。取决于人,他们可能在晚上或锻炼时变得更糟。

[0007] 特应性皮炎,也称为特应性湿疹,是一种皮肤的炎症(皮炎)。它导致皮肤发痒、发红、肿胀和开裂。该病症通常开始于儿童时期,并在这些年中严重性发生变化。抓挠使症状恶化,并且受影响的人具有增加的皮肤感染风险。此外,许多患有特应性皮炎的人出现花粉热或哮喘。许多患者在夜间会发痒和抓挠。

[0008] 在过敏性鼻炎患者中,症状通常在暴露后的几分钟内发作,并且它们通常可以影响睡眠、工作能力和集中在学校和生活的能力。

[0009] 这些患者的共同点是全白天和/或全夜晚的覆盖(coverage)将改善生活质量。

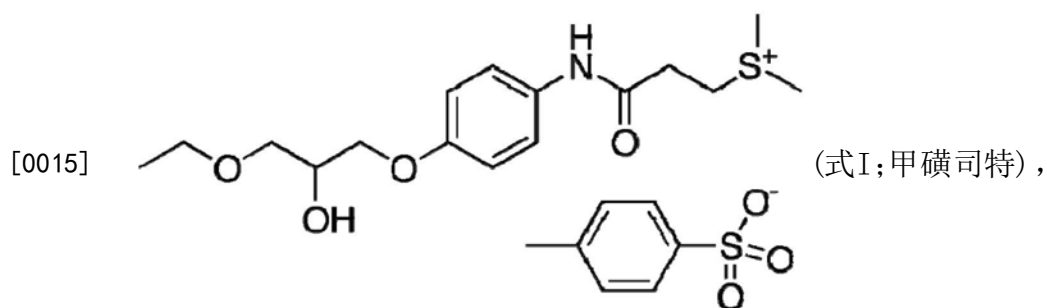
[0010] 发明概述

[0011] 上述病症的共同点是甲磺司特(ST)的急性和亚长期作用将在实现患者生活质量的益处方面确保最佳功效。

[0012] 本发明人现在发现,在一次剂量设定中可以实现甲磺司特的连续功效覆盖,同时降低给药频率和改善患者依从性,同时支持对疾病症状的立即作用。本发明提供一种药物制剂以实现该目的,该药物制剂提供了一种甲磺司特的推注剂量和释放以及甲磺司特的缓释曲线。

[0013] 本发明的药物制剂可以每天给药一次或每天给药两次,给药次数将确保最佳效果,从而有利于患者的生活质量。这可以在早晨以便于工作日的良好开始,并且在晚上以确保良好的夜晚睡眠。因此,每天给药仅两次就可以获得药物的急性和亚长期效果。此外,为了减轻急性症状,本发明的药物制剂可以根据需要施用;除了每天给药一次或两次。

[0014] 本发明的一个方面是提供包含式(I)的化合物的药物组合物:



[0016] 或其药学上可接受的衍生物,

[0017] 所述组合物包含分开的或合在一起的以下组分;

[0018] a. 包含所述化合物并提供所述化合物的缓释的第一释放组分, 和

[0019] b. 包含所述化合物并提供所述化合物的速释的第二释放组分。

[0020] 在一个实施方案中, 所述组合物在早晨和/或晚上/睡前施用, 以减轻疾病的亚长期或慢性症状; 且任选可根据需要减轻疾病新出现的急性症状。

[0021] 附图的简要说明

[0022] 图1A: 包含速释和缓释组分的组合物的药代动力学曲线, 所述速释和缓释组分各自包含甲磺司特; 早晚服用以维持稳定的暴露。

[0023] 图1B: 本发明的一个实施方案是包含缓释 (ER) 芯和速释 (IR) 包衣的药物组合物。

[0024] 图1C: 本发明的一个实施方案是药物组合物, 其包含单独的缓释 (ER) 层A和单独的速释 (IR) 层B, 将它们彼此压在一起以形成双层片剂。

[0025] 图2: 用乙基纤维素薄膜包衣的甲磺司特迷你片剂的预期释放曲线 (参见实施例1)。

[0026] 图3: 用乙基纤维素/羟丙甲纤维素薄膜包衣的甲磺司特迷你片剂的预期释放曲线 (参见实施例2)。

[0027] 图4: 用羟丙甲纤维素薄膜包衣的甲磺司特迷你片剂的预期释放曲线 (参见实施例3)。

[0028] 图5: 用乙基纤维素薄膜-ER包衣的甲磺司特迷你片剂的释放曲线 (参见实施例10)。

[0029] 图6: 用羟丙甲纤维素薄膜-IR包衣的甲磺司特迷你片剂的释放曲线 (参见实施例11)。

[0030] 图7: 用乙基纤维素薄膜 (ER) 或羟丙甲纤维素薄膜 (IR) 包衣的甲磺司特混合迷你片剂的释放曲线, 该迷你片剂为胶囊形式 (参见实施例12)。

[0031] 图8: 甲磺司特屏障包衣 (ER) 和薄膜包衣 (IR) 片剂的释放曲线 (参见实施例13)。

[0032] 图9: 甲磺司特屏障包衣 (ER) 和薄膜包衣 (IR) 片剂的释放曲线 (参见实施例14)。

[0033] 图10: 甲磺司特双层片剂 (IR+ER) 的释放曲线 (参见实施例15)。

[0034] 定义

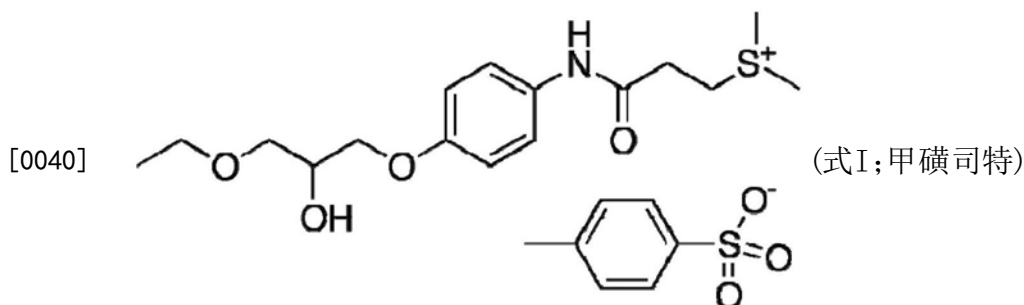
[0035] 在本发明上下文中的术语“药学上可接受的衍生物”包括药学上可接受的盐, 其表示对患者无害的盐。这些盐包括药学上可接受的碱或酸加成盐以及药学上可接受的金属盐、铵盐和烷基化铵盐。药学上可接受的衍生物还包括酯和前药, 或化合物的其他前体, 其可以被生物代谢成活性化合物或化合物的晶型。

[0036] 术语“酸加成盐”旨在包括“药学上可接受的酸加成盐”，其表示对患者无害的盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸和硝酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、帕莫酸、双亚甲基水杨酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸和对甲苯磺酸等。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的其他实例包括在J.Pharm.Sci.66,2, (1977) 中列出的药学上可接受的盐，其通过引用并入本文。

[0037] 如本文所用，术语化合物的“治疗有效量”是指足以治、减轻、预防给定疾病或病症及其并发症，降低其风险或部分中止其临床表现的量。足以完成此操作的量定义为“治疗有效量”。用于各种目的的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重和总体状况。将理解的是，可以使用常规实验通过确定值的矩阵并测试该矩阵中的不同点来确定合适的剂量，这都是受过训练的医师或兽医的普通技能。

[0038] 发明详细

[0039] 甲磺司特(或甲磺司特(suplatast tosylate))((±)-3-[[4-(3-乙氧基-2-羟基丙氧基)苯基]氨基]-3-氧代丙基)(二甲基)硫;4-甲基苯磺酸盐(本文缩写为ST)是一种在日本市售的药物,用于特应性皮炎、哮喘和变态反应(鼻炎)的口服治疗。其特征之处在于它具有抑制Th2细胞因子产生的能力和高度的安全性。它被批准用于治疗儿童,并且在其20年期间在市场上仅与非常少的严重副作用相关。



[0041] 甲磺司特是一种外消旋混合物。两种对映异构体之间在药理学上没有显著差异(Tada et al:J.Med.Chem.1998,41,3330-3336)。

[0042] 甲磺司特是S-甲基甲硫氨酸的衍生物,旨在鉴定具有免疫活性的硫化合物,最终目的是寻找合适的临床候选物来治疗过敏性疾病(Tada et al:J.Med.Chem.1998,41,3330-3336)。已经描述了S-甲基甲硫氨酸在细胞保护和伤口愈合中的潜在治疗作用(Kim et al:Pharmacology 2010;85:68-76)。

[0043] 在本发明的上下文中,为了实现施用甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的急性作用以及亚长期作用,所述甲磺司特从具有速释和缓释特征的组合中释放。

[0044] 本文提供了一种特殊的药物制剂,其被设计成在一种制剂中获得甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的有益的急性期和亚长期效果,所述制剂可在早晨服用一次全天覆盖(恒定的药物暴露量)和/或在晚上或睡前服用一次全夜覆盖(恒定的药物暴露量)。

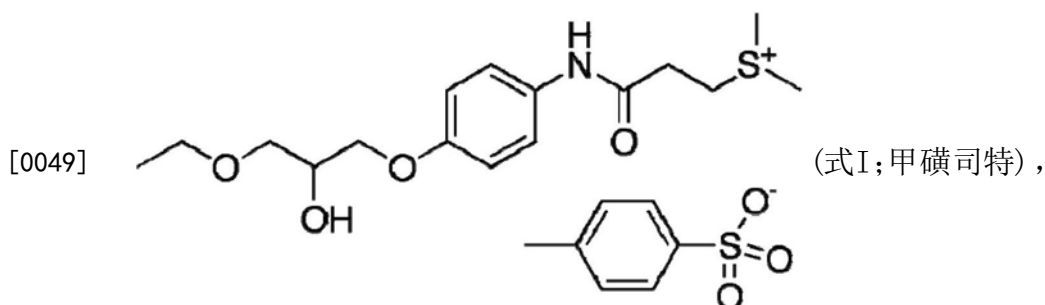
[0045] 旨在用本发明组合物治疗的疾病主要是需要长期处理的慢性病症,因此通常是终身的医学治疗。因此,为了确保患者的最佳顺应性,开发口服可用的药物制剂,例如固体剂

型或片剂是非常有利的,其将易于施用和减少日剂量。

[0046] 药物组合物

[0047] 如本文所公开的药物组合物被配制用于肠内给药,更具体地口服给药。

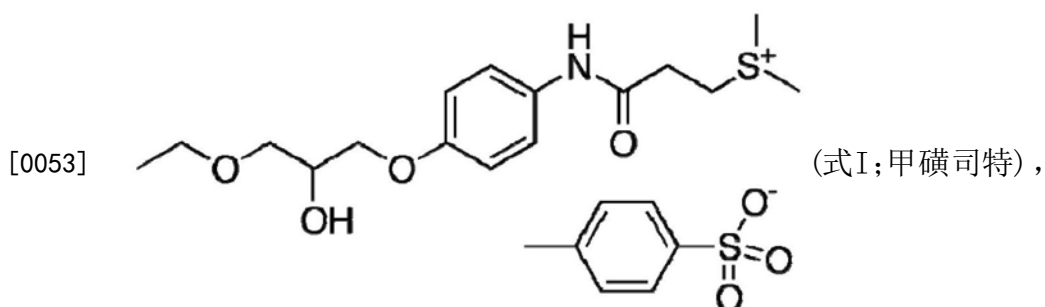
[0048] 本发明提供一种药物组合物,包含式 (I) 的化合物:



[0050] 所述化合物包括((±)-3-{[4-(3-乙氧基-2-羟基丙氧基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)(二甲基)硫及其抗衡离子4-甲基苯磺酸根,或其药学上可接受的衍生物。

[0051] 根据本发明内容,式 (I) 甲磺司特的药学上可接受的衍生物包含甲磺司特碱((±)-3-{[4-(3-乙氧基-2-羟基丙氧基)苯基]氨基}-3-氧代丙基)(二甲基)硫,和合适的抗衡离子。抗衡离子是为了保持电中性而与离子种类相伴的离子。在一个实施方案中,抗衡离子是带负电的抗衡离子。

[0052] 本发明的一个方面是提供一种药物组合物,包含式 (I) 的化合物:



[0054] 或其药学上可接受的衍生物,

[0055] 所述组合物包含分开的或合在一起的以下组分;

[0056] a. 第一释放组分,包含所述化合物并提供所述化合物的缓释,和

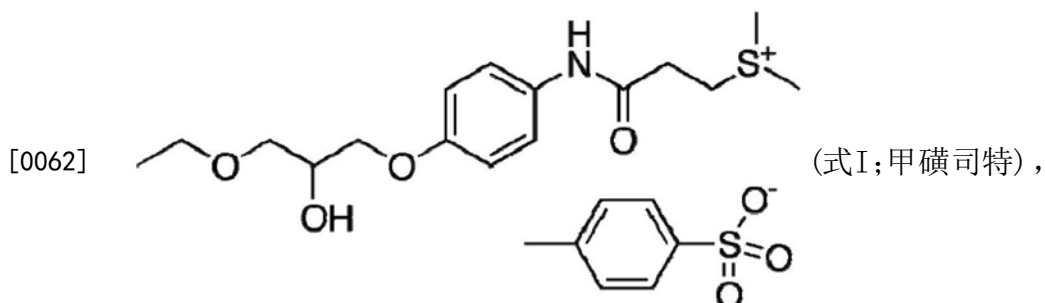
[0057] b. 第二释放组分,包含所述化合物并提供所述化合物的速释。

[0058] 还公开了一种药物组合物,其包含分开的或合在一起的以下组分,

[0059] a. 第一释放组分,其包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物并提供其缓释,和

[0060] b. 第二释放组分,其包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,并提供其速释。

[0061] 还公开了一种包含式 (I) 化合物的药物组合物:



[0063] 或其药学上可接受的衍生物，

[0064] 所述组合物包含分开的或合在一起的以下组分；

[0065] a. 包含所述化合物的缓释组分，和

[0066] b. 包含所述化合物的速释组分。

[0067] 还公开了一种药物组合物，其包含分开的或合在一起的以下组分：

[0068] a. 缓释组分甲磺司特或其药学上可接受的衍生物，和

[0069] b. 速释组分，包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。

[0070] 在一个实施方案中，本文所定义的组合物包含甲磺司特的外消旋化合物。

[0071] 在一个实施方案中，如本文所定义的组合物包含 (+)-甲磺司特对映异构体或由其组成。在一个实施方案中，本文所定义的组合物包含 (-)-甲磺司特对映异构体或由其组成。

在一个实施方案中，本文所定义的组合物包含 (+)-甲磺司特对映异构体和 (-)-甲磺司特对映异构体。

[0072] 因此，本发明的药物组合物包含两种组分；第一释放组分a. (或缓释组分a.) 和第二释放组分b. (或速释组分b.)，各组分包含相同的活性药物成分 (API)；甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。

[0073] 因此，本发明的药物组合物被设计成以不同方式释放活性药物成分；第一释放组分提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的缓释，以及第二释放组分提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的速释。

[0074] 在一个实施方案中，首先发生从第二释放组分速释，然后是从第一释放组分缓释，并且任选从第二释放组分速释与从第一释放组分缓释重叠。

[0075] 在一个实施方案中，同时发生从第二释放组分速释和从第一释放组分缓释。

[0076] 在一个实施方案中，首先发生从第一释放组分缓释，然后是从第二释放组分速释，并且任选从第一释放组分缓释与从第二释放组分速释重叠。

[0077] 时间或控释技术 (缓释或持续释放) 是药丸片剂 (pill tablets) 或胶囊中使用的一种机制，以缓慢溶解并随时间释放药物。缓释片剂或胶囊的优点是它们可以比速释制剂更不频繁地服用，并且它们保持血流中药物的更稳定水平。

[0078] 可以配制控释药物，以使活性药物成分包埋在不溶性物质的基质中，从而使溶解性药物必须通过基质中的孔找到出口。一些药物被封装在聚合物基片剂中，该片剂的一侧有激光钻孔，而另一侧有多孔膜。胃酸推动通过多孔膜，从而将药物通过激光钻孔推出。随着时间的推移，整个剂量的药物会释放到系统中，而聚合物包装仍保持完整，然后通过正常消化将其排泄出去。在某些制剂中，药物溶解在基质中，并且基质物理溶胀形成凝胶，从而使药物通过凝胶的外表面逸出。微胶囊也产生复杂的溶出曲线；通过将活性药物成分包被在惰性芯 (inert core) 周围并用不溶性物质将其成层以形成微球 (microsphere)，获得了更一致和可复制的溶出速率，以能够与其它速释药物成分混合的便利形式呈现，例如，混合到任何两片明胶胶囊中。

[0079] 剂型是活性药物组分和非药物组分的混合物。在一个实施方案中，本文公开的药物组合物是药物剂型，例如口服剂型。在一个具体实施方案中，所述剂型是固体剂型、固体口服剂型，例如片剂或迷你片剂。

[0080] 固体剂型 (或固体制剂) 包括粉剂、片剂 (包括迷你片剂和微片剂)、药丸剂

(pills)、胶囊、球粒(spheres)、丸剂(pellets)、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。

[0081] 根据本发明内容,在一个实施方案中,在相同固体剂型中将活性药物成分组合以提供所述活性药物成分的控释和速释。

[0082] 片剂是包含活性物质和赋形剂的混合物的药物剂型,其被压制或压缩成固体剂型。片剂简单,使用方便。它们在便携式包装中提供精确测量的活性成分剂量。制备方法和技术可提供片剂的特殊性质,例如速释或快速溶解的制剂。

[0083] 迷你片剂是直径 $\leq 3\text{mm}$ 的片剂,代表了固体剂型设计中的新趋势,主要目标是克服一些治疗障碍,例如吞咽障碍和复方用药治疗,并且还提供一些治疗益处,例如剂量灵活性和组合释放模式。

[0084] 在一个实施方案中,本发明的迷你片剂是直径小于或等于(\leq) 3mm ,例如 $\leq 2.5\text{mm}$,例如 $\leq 2\text{mm}$,例如 $\leq 1.5\text{mm}$,例如约 1mm 的片剂。在一个实施方案中,根据本发明的迷你片剂是直径为 1 至 1.5mm ,例如 1.5 至 2mm ,例如 2 至 2.5mm ,例如 2.5 至 3mm 的片剂。

[0085] 在药物的制造中,包封是指在称为胶囊的相对稳定的壳中的一系列剂型,允许它们例如口服或用作栓剂。有两种主要类型的胶囊:

[0086] 硬壳胶囊制成两半:较小直径“主体”,其被填充且接着使用较大直径“帽”密封;和软壳胶囊,主要用于油和用于溶解或悬浮在油中的活性成分。两种类型的胶囊都是由胶凝剂的水溶液制成的,胶凝剂包括主要为明胶的动物蛋白和植物多糖或它们的衍生物如角叉菜胶和改性形式的淀粉和纤维素。可以向胶凝剂溶液中加入其它成分,如增塑剂如甘油和/或山梨醇以降低胶囊的硬度、着色剂、防腐剂、崩解剂、润滑剂和表面处理剂。

[0087] 在一个实施方案中,第一释放组分和/或第二释放组分是选自由以下组成的组中的剂型:片剂、迷你片剂、微片剂、球粒、丸剂、颗粒剂和胶囊。

[0088] 在一个实施方案中,第一释放组分和/或第二释放组分是选自由以下组成的组中的剂型:包衣片剂、包衣迷你片剂、包衣微片剂、包衣球粒、包衣丸剂、包衣颗粒剂和包衣胶囊。

[0089] 如在别处详述的,本文所公开的药物组合物或剂型包含分开的或合在一起的以下组分:

[0090] a. 第一释放组分,包含甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物并提供其缓释,和

[0091] b. 第二释放组分,包含甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物并提供其速释。

[0092] 第一释放组分a.被调配成通过控释程序或速率(即通过缓释)释放活性成分,而第二释放组分b.被调配成用于速释活性成分。

[0093] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括第一释放组分和在单独的隔室,部分或层中的第二释放组分。

[0094] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括

[0095] a. 第一释放组分,其是提供甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物的缓释的内芯(inner core),和

[0096] b. 第二释放组分,其是提供甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物的速释的外包衣或层,

[0097] 其中所述第二释放组分外包衣或层被施加到第一释放组分内芯上。

[0098] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括

[0099] a. 第一释放组分, 其为片剂、迷你片剂、球粒、丸剂或颗粒剂, 任选地被包衣, 提供甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物的缓释, 以及

[0100] b. 第二释放组分, 其是在所述片剂、迷你片剂、球粒、丸剂或颗粒剂上的外包衣或层, 所述外包衣或层提供甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物的速释。

[0101] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物包括

[0102] a. 第一释放组分, 其为薄膜包衣片剂, 薄膜包衣迷你片剂或薄膜包衣球粒, 提供甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物的缓释, 以及

[0103] b. 第二释放组分, 其是在所述薄膜包衣片剂, 薄膜包衣迷你片剂或薄膜包衣球粒上的外包衣或层, 提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的速释。

[0104] 在一个实施方案中, 第一释放组分a. 是缓释片剂, 例如任选包含包衣的缓释迷你片剂, 且第二释放组分b. 是施用于所述片剂的速释外包衣或层。

[0105] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物包括

[0106] a. 第一释放组分, 其是提供甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物的缓释的外包衣或层, 和

[0107] b. 第二释放组分, 其是提供甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物的速释的内芯,

[0108] 其中所述第一释放组分外包衣或层被施加到第二释放组分内芯上。

[0109] 在一个实施方案中, 第一释放组分a. 是双层剂型或片剂中的组分, 第二释放组分b. 是同一双层剂型或片剂中的另一组分。

[0110] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物是双层片剂(或迷你片剂), 其包括

[0111] a. 第一释放组分, 其提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的缓释, 和

[0112] b. 第二释放组分, 其提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的速释,

[0113] 其中每一层都存在于同一片剂中。

[0114] 在一个实施方案中, 第一释放组分a. 和/或第二释放组分b. 分别是迷你片剂, 这些迷你片剂装在胶囊中。

[0115] 在一个实施方案中, 第一释放组分a. 是速释迷你片剂且第二释放组分b. 是缓释迷你片剂, 且迷你片剂a. 和b. 被混合并装入胶囊中。

[0116] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物是一种多颗粒剂型, 其单独或一起包括两个或更多个剂型。

[0117] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物包括

[0118] a. 第一释放组分, 其是一个或多个包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的缓释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂, 和

[0119] b. 第二释放组分, 其是一个或多个包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的速释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂。

[0120] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物包括

[0121] a. 第一释放组分, 其是一个或多个包含半渗透膜的缓释的片剂或迷你片剂, 和

[0122] b. 第二释放组分, 其是一个或多个包含可溶性膜的速释的片剂或迷你片剂。

[0123] 在一个实施方案中, 如本文所公开的组合物包括

[0124] a. 第一释放组分, 其是多个缓释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂, 和

[0125] b. 第二释放组分, 其是多个速释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂,

[0126] 其中所述第一和第二释放组分一起提供在合适的包装中,例如胶囊、小囊、小袋或棒状包装(a stick pack)。

[0127] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括

[0128] a. 第一释放组分,其是多个缓释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂,和

[0129] b. 第二释放组分,其是多个速释的片剂、迷你片剂、颗粒剂或丸剂,

[0130] 其中所述第一释放组分提供在合适的包装中,例如胶囊、小囊、小袋或棒状包装,且所述第二释放组分提供在合适的包装中,例如胶囊、小囊、小袋或棒状包装。

[0131] 药物组合物-赋形剂

[0132] 根据本发明的药物组合物包含如本文在别处详述的活性药物成分(API),以及一种或多种赋形剂。

[0133] 赋形剂是与药物的活性成分(API)一起配制的药理学上无活性的物质。赋形剂通常用于填充含有活性成分的制剂,以允许在生产剂型时方便且准确地分配药物物质。

[0134] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物包含一种或多种赋形剂。所述一种或多种赋形剂可以作为固体载体、稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助流剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、防腐剂、抗粘剂、润湿剂、溶胀剂、片剂崩解剂、吸附剂和/或包封/包衣材料。

[0135] 本发明的药物组合物包含至少一种赋形剂,以便获得合适的制剂,例如用于口服给药的剂型,根据需要分别具有ER(缓释)和IR(速释)特性。

[0136] 在一个实施方案中,第一和第二释放组分各自包含一种或多种控释赋形剂。

[0137] 第一释放组分-缓释

[0138] 在一个实施方案中,当前公开的药物组合物的第一释放组分包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,和一种或多种控释赋形剂,以及任选地一种或多种其他赋形剂,例如溶胀剂、填充剂、粘合剂和润滑剂。

[0139] 在一个实施方案中,所述第一释放组分包含提供缓释的一种或多种控释赋形剂。

[0140] 控释赋形剂可以是技术人员已知的任何控释赋形剂。在一个实施方案中,第一释放组分包含一种或多种控释赋形剂,选自羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯、甘油单硬脂酸酯、甘油单油酸酯、棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、瓜尔豆胶、聚乙烯醇、藻酸盐、黄原胶、巴西棕榈蜡、黄蜡、白蜡、玉米蛋白、角叉胶、卡波姆和琼脂。

[0141] 在一个实施方案中,第一释放组分包含溶胀剂,例如非离子或离子溶胀剂,例如选自自由以下组成的组中的溶胀剂:低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、HPC、海藻酸、海藻酸钙、海藻酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔豆胶、羟丙基纤维素、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素(MCC)、波拉克里林钾、聚维酮、淀粉羟乙酸钠淀粉或预糊化淀粉。

[0142] 在一个实施方案中,第一释放组分包含填充剂,例如选自自由以下组成的组中的填充剂:碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖、葡聚糖结合剂(dextrate)、糊精(dextrin)、右旋糖、乙基纤维素、果糖、异麦芽酮糖、乳糖醇、乳糖、甘露醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、微晶纤维素(MCC)、聚右旋糖、藻酸钠、山梨糖醇、滑石粉和本糖醇。

[0143] 在一个实施方案中,第一释放组分包含粘合剂,例如选自自由以下组成的组中的粘合剂:阿拉伯胶、藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、几丁

聚糖、共聚维酮、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚右旋糖、聚环氧乙烷、聚维酮、藻酸钠、蔗糖、淀粉、预糊化淀粉和麦芽糖糊精。

[0144] 在一个实施方案中,第一释放组分包含润滑剂,选自由以下组成的组中的润滑剂:硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、十二烷基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、棕榈酸、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石粉、二氧化硅、硬脂酸和硬脂酸锌。

[0145] 任何其它适于本发明目的并且为技术人员已知的赋形剂被认为包括在本发明内。

[0146] 羟丙基甲基纤维素 (HPMC),也称为羟丙甲纤维素,在口服片剂和胶囊制剂中用作赋形剂,其根据等级,起控释剂或控释赋形剂的作用,以延迟药物化合物释放到消化道中。它也用作粘合剂和片剂包衣的组分。

[0147] 关于例如粘度,不同等级的HPMC具有不同的特性。因此,不同的HPMC将对嵌入API的释放速率产生不同的影响。而且,制剂中HPMC的量,制剂进入片剂的硬度或压制程度以及任何潜在的包衣都将潜在地影响API的释放速率。释放速率可以通过评估生产的颗粒或批料的溶出曲线来确定。通过溶出度试验实验产生的体外药物溶出度数据可以通过体外-体内相关性 (IVIVC) 与体内药代动力学数据相关。存在几种溶解装置。

[0148] 包含ST的缓释片剂或迷你片剂:

[0149] 在一个实施方案中,第一释放组分a.是具有缓释特性的薄膜包衣片剂或迷你片剂。在实施例1,2,10和12-14中提供了这样的实例。

[0150] 在一个实施方案中,第一释放组分a.是包含以下一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂

[0151] -甲磺司特,

[0152] -微晶纤维素,

[0153] -L-HPC,

[0154] -交联羧甲基纤维素,和

[0155] -硬脂酸镁,

[0156] 其中所述薄膜包衣包含基于乙基纤维素(乙基纤维素和乙醇)的半渗透膜。

[0157] 在一个实施方案中,第一释放组分a.是包含以下一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂

[0158] -甲磺司特,

[0159] -微晶纤维素,

[0160] -羟乙酸淀粉钠(A型),

[0161] -预糊化淀粉,

[0162] -柠檬酸一水合物,以及

[0163] -硬脂酸镁,

[0164] 其中所述薄膜包衣包含基于乙基纤维素(乙基纤维素,羟丙甲纤维素和乙醇)的半渗透膜。

[0165] 根据本发明,缓释片剂或迷你片剂将与速释剂型一起给药。

[0166] 第二释放组分-速释

[0167] 在一个实施方案中,当前公开的药物组合物的第二释放组分包含甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,以及一种或多种赋形剂,一种或多种成膜赋形剂,粘合剂,填充剂,崩解剂或润滑剂。

[0168] 成膜赋形剂可以是技术人员已知的任何成膜赋形剂。在一个实施方案中,第二释放组分包含一种或多种选自以下组成的组中的成膜赋形剂:羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、壳聚糖、共聚维酮、乙基纤维素、明胶、醋酸纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇和藻酸盐。

[0169] 在一个实施方案中,第二释放组分包含填充剂,例如选自以下组成的组中的填充剂:碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、果糖、异麦芽酮糖、乳糖醇、乳糖、甘露醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糊精、微晶纤维素 (MCC)、聚葡萄糖、藻酸钠、山梨糖醇、滑石粉和木糖醇。

[0170] 在一个实施方案中,第二释放组分包含粘合剂,例如选自以下组成的组中的粘合剂:阿拉伯胶、藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、壳聚糖、共聚维酮、葡聚糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、瓜尔豆胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚葡萄糖、聚环氧乙烷、聚维酮、藻酸钠、淀粉、预糊化淀粉、麦芽糊精和合成聚合物如PVP (聚乙烯吡咯烷酮) 和PEG (聚乙二醇)。

[0171] 在一个实施方案中,第二释放组分包含崩解剂,例如选自以下组成的组中的崩解剂:低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、HPC、藻酸、藻酸钙、藻酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔豆胶、羟丙基纤维素、硅酸铝镁、甲基纤维素、微晶纤维素 (MCC)、波兰克里林钾、聚维酮、羟乙酸淀粉钠或预糊化淀粉。

[0172] 在一个实施方案中,第二释放组分包含润滑剂,例如选自以下组成的组中的润滑剂:硬脂酸钙、胶体二氧化硅、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、十二烷基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、棕榈酸、聚乙二醇、二氧化硅、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石粉和硬脂酸锌。

[0173] 在一个实施方案中,第二释放组分是包衣,例如在包含第一释放组分的内芯、内部基质、片剂或迷你片剂上的包衣。可以通过技术人员已知的任何类型的涂覆或喷涂来施加包衣。

[0174] 在一个实施方案中,第二释放组分也可以呈基质的形式,例如具有速释特性的固体基质,片剂或迷你片剂。这样的制剂是技术人员已知的。

[0175] 包含ST的速释片剂或迷你片剂:

[0176] 在一个实施方案中,第二释放组分b.是具有速释特性的薄膜包衣迷你片剂。实施例3和11-13中提供了此类示例。

[0177] 在一个实施方案中,第二释放组分b.是薄膜包衣的片剂或薄膜包衣的迷你片剂,包括

[0178] -甲磺司特,

[0179] -微晶纤维素

[0180] -L-HPC

[0181] -交联羧甲基纤维素

[0182] -硬脂酸镁，

[0183] 其中所述薄膜包衣包含基于羟丙甲纤维素(羟丙甲纤维素和聚乙二醇)的可溶性薄膜。

[0184] 根据本发明，速释迷你片剂将与缓释剂型一起给药。

[0185] 包含第一和第二释放组分的药物组合物

[0186] 在一个实施方案中，第一释放组分a.是具有缓释特性的半渗透性薄膜包衣迷你片剂或片剂，第二释放组分b.是具有速释特性的可溶性薄膜包衣迷你片剂或片剂；将这些迷你片剂混合并组合在例如胶囊中。这样的示例在实施例4、5和12中提供。

[0187] 在一个实施方案中，如本文所公开的组合物包括

[0188] a.第一释放组分，其是包含以下所列中的一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂：

[0189] o 甲磺司特，

[0190] o 微晶纤维素，

[0191] o 羟乙酸淀粉钠(A型)，

[0192] o 预糊化淀粉，

[0193] o 柠檬酸一水合物，以及

[0194] o 硬脂酸镁，

[0195] 其中所述薄膜包衣包含基于乙基纤维素(乙基纤维素，羟丙甲纤维素和乙醇)的半渗透膜，和

[0196] b.第二释放组分，其是包含以下所列中的一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂：

[0197] o 甲磺司特，

[0198] o 微晶纤维素，

[0199] o L-HPC，

[0200] o 交联羧甲基纤维素，以及

[0201] o 硬脂酸镁

[0202] 其中所述薄膜包衣包含基于羟丙甲纤维素(羟丙甲纤维素和聚乙二醇)的可溶性薄膜，

[0203] 其中所述第一和第二释放组分一起提供在适当的包装中，例如胶囊，小囊，小袋或棒状包装；或

[0204] 其中所述第一释放组分提供在诸如胶囊、小囊、小袋或棒状包装的适当的包装中，所述第二释放组分提供在诸如胶囊、小囊、小袋或棒状包装的适当包装中。

[0205] 在一个实施方案中，如本文所公开的组合物包括

[0206] a.第一释放组分，其是包含以下所列中的一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂：

[0207] o 甲磺司特，

[0208] o 微晶纤维素，

[0209] o L-HPC，

- [0210] o 交联羧甲基纤维素,以及
- [0211] o 硬脂酸镁,
- [0212] 其中所述薄膜包衣包含基于乙基纤维素(乙基纤维素和乙醇)的半渗透膜,和
- [0213] b.第二释放组分,其是包含以下所列中的一种或多种的薄膜包衣片剂或薄膜包衣迷你片剂:
- [0214] o 甲磺司特,
- [0215] o 微晶纤维素,
- [0216] o L-HPC,
- [0217] o 交联羧甲基纤维素,以及
- [0218] o 硬脂酸镁,
- [0219] 其中所述薄膜包衣包含基于羟丙甲纤维素(羟丙甲纤维素和聚乙二醇)的可溶性薄膜,
- [0220] 其中所述第一和第二释放组分一起提供在适当的包装中,例如胶囊、小囊、小袋或棒状包装;或
- [0221] 其中所述第一释放组分提供在适当的包装中,诸如胶囊、小囊、小袋或棒状包装,所述第二释放组分提供在适当的包装中,诸如胶囊、小囊、小袋或棒状包装。
- [0222] 在一个实施方案中,第一释放组分a.是具有缓释特性的片剂,且第二释放组分b.是具有速释特性的片剂。实施例6、7、9、13和14中提供了此类示例。
- [0223] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括
- [0224] a.第一释放组分,其是提供甲磺司特的缓释的薄膜包衣片剂,所述片剂包含以下所列中的一种或多种:
- [0225] o 甲磺司特,
- [0226] o 羟丙甲纤维素4000,
- [0227] o 任选的微晶纤维素和柠檬酸一水合物,
- [0228] o 二氧化硅,以及
- [0229] o 硬脂酸镁,
- [0230] 其中薄膜包衣包括基于乙基纤维素的半渗透屏障膜,所述薄膜包衣包括乙基纤维素7cps、乙醇96%和羟丙甲纤维素3cps中的一种或几种,以及
- [0231] b.第二释放组分,其是施加到所述包衣片剂上的包含甲磺司特的速释膜,所述膜包含
- [0232] o 甲磺司特,
- [0233] o 聚乙二醇,和
- [0234] o 羟丙甲纤维素15cps。
- [0235] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括
- [0236] a.第一释放组分,其是提供甲磺司特的缓释的薄膜包衣片剂,所述片剂包含以下所列中的一种或多种:
- [0237] o 甲磺司特,
- [0238] o 羟丙甲纤维素4000,
- [0239] o 微晶纤维素

- [0240] o 柠檬酸一水合物,
- [0241] o 二氧化硅,以及
- [0242] o 硬脂酸镁,
- [0243] 其中所述薄膜包衣包含基于乙基纤维素的半渗透阻挡膜,所述薄膜包衣包含乙基纤维素7cps,乙醇96%和羟丙甲纤维素3cps中的一种或多种,和
- [0244] b. 第二释放组分,其是施加到所述包衣片剂上的包含甲磺司特的速释膜,所述膜包含
 - [0245] o 甲磺司特,
 - [0246] o 聚乙二醇,和
 - [0247] o 羟丙甲纤维素15cps。
- [0248] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物包括
- [0249] a. 第一释放组分,其是提供甲磺司特的缓释的片剂,所述片剂包含以下所列中的一种或多种:
 - [0250] o 甲磺司特,
 - [0251] o 羟丙甲纤维素4000,
 - [0252] o 微晶纤维素,
 - [0253] o 羧甲基纤维素钠,和
 - [0254] o 硬脂酸镁;以及
- [0255] b. 第二释放组分,其是施加到所述片剂上的包含甲磺司特的速释包衣,所述膜包含
 - [0256] o 甲磺司特,
 - [0257] o 羟丙甲纤维素4000,
 - [0258] o 微晶纤维素,
 - [0259] o 乳糖,
 - [0260] o 交联羧甲基纤维素,和
 - [0261] o 硬脂酸镁;
- [0262] 其中第二释放组分作为压制包衣(压制包衣)被施加在第一释放组分片剂上。
- [0263] 在一个实施方案中,第一释放组分a. 是双层片剂的缓释层,第二释放组分b. 是双层片剂的速释层。在实施例8和15中提供了这样的示例。
- [0264] 在一个实施方案中,如本文所公开的组合物是双层片剂(或迷你片剂),其包括
- [0265] a. 第一释放层,其提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的缓释,所述层包含以下所列中的一种或多种
 - [0266] o 甲磺司特,
 - [0267] o 羟丙甲纤维素4000,
 - [0268] o 微晶纤维素
 - [0269] o 柠檬酸一水合物,
 - [0270] o 羧甲基纤维素钠,和
 - [0271] o 硬脂酸镁,
- [0272] b. 第二释放层,其提供甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的速释,所述层包含

以下所列中的一种或多种

- [0273] o 甲磺司特,
- [0274] o 羟丙甲纤维素4000,
- [0275] o 微晶纤维素,
- [0276] o 柠檬酸一水合物,
- [0277] o 乳糖,
- [0278] o 交联羧甲基纤维素,和
- [0279] o 硬脂酸镁;

[0280] 其中在双层压片机上将第一释放层压制成药片1,并且将第二释放层压制成药片2,以提供双层片剂。

[0281] 药物组合物-其他活性成分

[0282] 根据本发明的药物组合物包含本文别处详述的活性药物成分(API), 和在一个实施方案中, 一种或多种其他活性成分。

[0283] 在一个实施方案中, 提供了一种药物组合物, 包括甲磺司特, 或其药学上可接受的衍生物, 所述组合物单独或一起包括:

[0284] a. 第一释放组分, 包含所述化合物, 并提供所述化合物的缓释, 和

[0285] b. 第二释放组分, 包含所述化合物, 并提供所述化合物的速释,

[0286] 其中所述组合物还包含分开的或合在一起的一种或多种其他活性药物成分。

[0287] 给药和剂量

[0288] 根据本发明, 将包含式(I)化合物的组合物以药物有效剂量施用于需要治疗的个体。化合物的治疗有效量是足以治愈、预防、减少给定疾病及其并发症, 减少其风险或部分阻止其临床表现的量。对于特定治疗目的有效的量将取决于病症的严重性和种类以及受试者的体重和一般状态。

[0289] 根据本发明的组合物可以每天一次或多次施用, 例如每天1至4次, 例如每天1至3次, 例如每天1至2次, 每天2至4次, 例如每天2至3次。或者, 化合物可以少于每天一次给药, 例如每天一次, 例如每两天一次, 例如每三天一次, 例如每四天一次, 例如每五天一次, 例如每六天一次, 例如每周一次。

[0290] 在一个实施方案中, 本发明的组合物早上给药一次和/或晚上或睡前给药一次。在一个实施方案中, 本发明的组合物早上给药一次和晚上或睡前给药一次。在一个实施方案中, 本发明的组合物早上给药一次。在一个实施方案中, 本发明的组合物晚上或睡前给药一次。

[0291] 在一个实施方案中, 除了早上给药一次和/或晚上或睡前给药一次以外, 还根据要求或根据需要施用本发明的组合物, 以减轻疾病的急性症状。

[0292] 给药可以在有限的时间内进行, 或者给药可以是长期的, 治疗可以从诊断开始长期进行, 例如在个体的一生中或者只要个体将从中受益。所述组合物可以在治疗的不同时间点施用给个体。该治疗可以在一个连续的时期内进行, 或者在其间间隔一段时间, 其中给药被停止、减少或改变。

[0293] 优化本发明药物组合物中活性药物成分的浓度以实现其合适的剂量。在第一释放组分和第二释放组分中活性药物成分的浓度可以相同或不同。

[0294] 在一个实施方案中,甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的浓度或剂量在第一和第二释放组分中基本上相同。

[0295] 在一个实施方案中,甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的浓度或剂量在第一和第二释放组分中不同;例如在第一释放组分中的较高浓度或剂量,或在第二释放组分中的较高浓度或剂量。

[0296] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)中的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的浓度高于第二释放组分(IR)中的浓度。

[0297] 在一个实施方案中,甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的浓度或剂量在第一释放组分(ER)中比在第二释放组分(IR)中高1-10倍,例如在第一释放组分(ER)中高1倍、高2倍、高3倍、高4倍、高5倍、高6倍、高7倍、高8倍、高9倍或高10倍;或

[0298] 例如在第一释放组分(ER)中高1-2倍、高2-3倍、高3-4倍、高4-5倍、高5-6倍、高6-7倍、高7-8倍、高8-9倍、高9-10倍。

[0299] 在一个实施方案中,甲磺司特或其药学上可接受的衍生物在第一释放组分(ER)和第二释放组分(IR)中的浓度或剂量比是10:1至1:1,例如10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1。

[0300] 在一个实施方案中,甲磺司特或其药学上可接受的衍生物在第一释放组分(ER)和第二释放组分(IR)中的浓度或剂量比是10:1至9:1、9:1至8:1、8:1至7:1、7:1至6:1、6:1至5:1、5:1至4:1、4:1至3:1、3:1至2:1或2:1至1:1。

[0301] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)和第二释放组分(IR)各自每组分包括25至1000mg或50至1000mg剂量的甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物、诸如25-50mg、50-100mg、100-200mg、200-250mg、250-300mg、300-400mg、400-500mg、500-600mg、600-700mg、700-800mg、800-900mg、例如每组分含900-1000mg。

[0302] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)包含50-500mg剂量的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,例如50-100mg、100-150mg、150-200mg、200-250mg、250-300mg、300-350mg、350-400mg、400-450mg、450-500mg;例如50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物;

[0303] 且第二释放组分(IR)包括25-250mg剂量的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,例如25-50mg、50-75mg、75-100mg、100-150mg、150-200mg、200-250mg;例如25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。

[0304] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)包含剂量为100-500mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物,第二释放组分(IR)包含剂量为50-100mg的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。

[0305] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)包括150-750mg剂量的甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物,和第二释放组分(IR)包括75-150mg剂量的甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物。

[0306] 在一个实施方案中,第一释放组分(ER)包括100-250mg剂量的甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物,和第二释放组分(IR)包含50-100mg剂量的甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物。

[0307] 在一个实施方案中,每天一次(QD)、一天两次(BID)、一天三次(TID)和/或一天四

次(QID)施用浓度或剂量。在一个优选的实施方案中,所述剂量以每日一次(QD)或每日两次(BID)的剂量给药。

[0308] 在一个实施方案中,包含如本文定义的式(I)化合物的组合物以治疗有效量被施用,其量为每天0.1mg至5000mg式(I)化合物(以游离碱计算);例如以每天1mg至1000mg化合物的量。

[0309] 因此,在一个实施方案中,化合物以每天0.1mg至1mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的量施用,例如每天1至10mg、10至20mg、20至40mg、40至60mg、60至80mg、80至100mg、100至150mg、150至200mg、200至250mg、250至300mg、300至350mg、350至400mg、400mg至500mg、500至600mg、600至700mg、700至800mg、800至900mg、900至1000mg、1000至1250mg、1250至1500mg、1500至1750mg、1750至2000mg、2000至2250mg、2250至2500mg、2500至2750mg、2750至3000mg、3000至3500mg、3500至4000mg、例如4000至5000mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物。

[0310] 每日剂量是指每日一次剂量给予或分成多次剂量,包括每日一次(QD)、每日两次(BID)、每日三次(TID)和/或每日四次(QID)。在优选的实施方案中,剂量以一天一次的剂量(QD)或一天两次的剂量(BID)给予。

[0311] 在一个实施方案中,化合物以一次剂量给药或分成多次剂量,一天一次(QD)。在一个实施方案中,化合物以100mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物QD给予,例如150mg QD,如200mg QD,如250mg QD,如300mg QD,例如400mg QD,例如500mg QD,例如600mg QD,例如700mg QD,例如750mg QD,例如800mg QD,例如900mg QD,例如1000mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物QD。

[0312] 在一个实施方案中,该化合物以100-1500mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物QD给予;如100-200mg QD,如200-300mg QD,如300-400mg QD,如400-500mg QD,如500-600mg QD,如600-700mg QD,如700-800mg QD,如800-900mg QD,如900-1000mg QD,如1000-1100mg QD,如1100-1200mg QD,如1200-1300mg QD,如1300-1400mg QD,如1400-1500mg甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物QD。

[0313] 在一个实施方案中,化合物以一次剂量给药或分成多次给药,一天二次(BID)。在一个实施方案中,该化合物以100mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物BID给予,例如150mg BID,如200mg BID,如250mg BID,如300mg BID,例如400mg BID,例如500mg BID,例如600mg BID,例如700mg BID,例如750mg BID,例如800mg BID,例如900mg BID,例如1000mg甲磺司特,或其药学上可接受的衍生物BID。

[0314] 在一个实施方案中,该化合物以100-1500mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物BID给予;如100-200mg BID,如200-300mg BID,如300-400mg BID,如400-500mg BID,如500-600mg BID,如600-700mg BID,如700-800mg BID,如800-900mg BID,如900-1000mg BID,如1000-1100mg BID,如1100-1200mg BID,如1200-1300mg BID,如1300-1400mg BID,如1400-1500mg甲磺司特或其药学上可接受的衍生物BID。

[0315] 在另一个实施方案中,所述化合物以0.01mg/kg体重的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物至40mg/kg体重的甲磺司特或其药学上可接受的衍生物的量给药,例如0.01mg/kg体重至0.05mg/kg体重、0.05至0.1mg/kg体重、0.1至0.5mg/kg体重、0.5mg至1mg/kg体重、1至2mg/kg体重、2至3mg/kg体重、3至5mg/kg体重、5至10mg/kg体重、10至15mg/kg体重、15至

20mg/kg体重、20至30mg/kg体重,例如30至40mg/kg体重。

实施例

[0316] 通过以下实施例进一步说明本发明,但是,以下实施例不应解释为限制保护范围。

[0317] 实施例1

[0318] 持续释放 (SR) 甲磺司特迷你片剂

[0319] 将甲磺司特与微晶纤维素、L-HPC (低取代羟基丙基纤维素) 和交联羧甲基纤维素在转鼓混合器中混合5分钟。然后加入硬脂酸镁并混合30秒。将混合物压制成片剂,每片片剂重7.5mg,大小2mm,每片装有3.00mg甲磺司特。片剂厚度约1.8mm。

[0320]	甲磺司特	200.00g
	微晶纤维素	120.00g
	L-HPC	125.00g
	交联羧甲基纤维素	50.00g
	硬脂酸镁	5.00g
	总计	500.00

[0321] 在流化床中用基于乙基纤维素的半渗透膜对甲磺司特迷你片剂进行薄膜包衣。薄膜组成在下表中给出。对于325g芯片剂,制备1000g膜溶液,以能够薄膜包衣至最多25.0%的所需片剂重量增加,包括生产损失的5%超额。控制喷雾条件,使出风温度为28-30℃。为了达到20%、23%和25%的所需重量增加,必须分别施用682.0g、784.9g和853.1g膜溶液。

[0322]	乙基纤维素 7cps	100.0
	乙醇 96%	900.0

[0323]	总计	1000.0
--------	----	--------

[0324] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试33片迷你片剂 (相当于100mg甲磺司特) 的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。预期释放在图2中给出。

[0325] 实施例2

[0326] 持续释放 (SR) 甲磺司特迷你片剂

[0327] 将甲磺司特与微晶纤维素、淀粉羟乙酸钠和预胶化淀粉在1L高剪切混合器中混合2分钟。在2-3分钟内缓慢加入纯净水,伴随混合直至达到适当湿度,然后造粒1分钟。产生的颗粒在大约60℃下的STREA流化床中干燥,直至水分活性低于20%,并通过1.4mm的筛过筛。

[0328]	甲磺司特	72.74g
	微晶纤维素	71.26g
	淀粉羟乙酸钠A型	18.00g
	预糊化淀粉	18.00g
	纯净水	121g
	总计	180.0g

[0329] 将产生的甲磺司特颗粒与硬脂酸镁混合。将混合物压制成片剂,每片片剂的片重约为7.50mg,2mm大小,每片装有3.0mg甲磺司特。片剂厚度为约1.8mm。

[0330]	甲磺司特颗粒	346.50g
	硬脂酸镁	3.50g
	总计	350.0g

[0331] 用基于乙基纤维素的半渗透膜在流化床中对迷你片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于325g芯片剂,制备600g膜溶液,以能够薄膜包衣至最多17.5%的所需片剂重量增加,包括生产损失的5%超额。控制喷雾条件,使出风温度为28-30℃。为了达到12.5%、15%和17.5%的所需重量增加,必须分别施用426.6g、511.9g和597.2g膜溶液。

[0332]	乙基纤维素7cps	54.00g
	羟丙甲纤维素3	6.00g
	乙醇96%	405.00g
	水	135.00g
	总计	600.0g

[0333] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试33片迷你片剂 (相当于100mg甲磺司特) 的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。预期释放在图3中给出。

[0334] 实施例3

[0335] 速释 (IR) 甲磺司特迷你片剂

[0336] 用基于羟丙甲纤维素的可溶膜在流化床中对来自实施例1的迷你片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于325g芯片剂,制备200g膜溶液,以能够薄膜包衣至最多3%的所需片剂重量增加,包括生产损失的5%超额。控制喷雾条件,使出风温度为40-42℃。为了达到3%的所需重量增加,必须施用186.0g膜溶液。

[0337]	羟丙甲纤维素15	10.00g
	聚乙二醇6000	1.00g
	纯净水	189.00g
	总计	200.0g

[0338] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试33片迷你片剂 (相当于100mg甲磺司特) 的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。预期释放在图4中给出。

[0339] 实施例4

[0340] 胶囊中的速释 (IR) 和持续释放 (SR) 甲磺司特迷你片剂

[0341] 将33个实施例3的速释 (IR) 甲磺司特迷你片剂和33个实施例2的薄膜包衣持续释放 (SR) 甲磺司特迷你片剂混合,并填充到00号硬壳明胶胶囊中。然后,胶囊容纳100mg甲磺司特IR+100mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,24小时内释放剩余的剂量。每天服药两次。

[0342] 实施例5

[0343] 胶囊中的速释 (IR) 和缓释 (SR) 甲磺司特迷你片剂

[0344] 将33个实施例3的速释(IR)甲磺司特迷你片剂和167个实施例1的薄膜包衣持续释放(SR)甲磺司特迷你片剂混合,并填充到三个00号硬壳明胶胶囊中。然后,胶囊容纳100mg甲磺司特IR+500mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,24小时内释放剩余的剂量。给药方案是每天服药一次。

[0345] 实施例6

[0346] 速释(包衣)和持续释放(芯)包衣片剂

[0347] 将甲磺司特与微晶纤维素和羟丙甲纤维素4000在1L高剪切混合器中混合2分钟。在10-12分钟内缓慢加入纯净水,伴随混合直至达到适当湿度,然后造粒1分钟。产生的颗粒在大约60℃下的STREA流化床中干燥,直至水分活性低于40%,并通过1.4mm的筛过筛。

[0348]	甲磺司特	192.00g
	羟丙甲纤维素4000	8.00g
	微晶纤维素	40.00g
	纯净水	85g
	总计	240.0g

[0349] 将产生的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,二氧化硅和硬脂酸镁混合。将混合物压制成片剂,每片片剂的片重约为175.5mg,8mm大小,每片装有100.0mg甲磺司特。

[0350]	甲磺司特颗粒	213.65g
	羟丙甲纤维素4000	82.85g
	二氧化硅	1.50g
	硬脂酸镁	2.00g
	总计	300.0

[0351] 用基于乙基纤维素的半渗透屏障膜在穿孔鼓涂布机中对甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂,制备250g膜溶液,以能够薄膜包衣至所需的7.0%片剂重量增加,包括生产损失的10%超额。控制喷雾条件,使出风温度为27-29℃。为了达到所需重量增加,施用173.25g膜溶液。

[0352]	乙基纤维素7cps	20.00g
	乙醇96%	168.75g
	羟丙甲纤维素3cps	5.00g
	纯净水	56.25g
	总计	250.0

[0353] 用含甲磺司特的速释膜在穿孔鼓涂布机中对屏障包衣的甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂,制备800g薄膜溶液,以便能够薄膜包衣至所需的47.1%片剂重量增加,相当于50mg甲磺司特。控制喷雾条件以匹配产品空气温度40-42℃。为了达到所需重量增加,施用705.1g薄膜溶液,包括生产损失的10%超额。

[0354]	甲磺司特	80.00g
	聚乙二醇	5.60g
	羟丙甲纤维素15cps	56.00g
	纯净水	658.40g

总计	800.0g
----	--------

[0355] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。然后,片剂容纳50mg甲磺司特IR+100mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,12小时内释放剩余的剂量。给药方案是每天两次服用两片片剂。

[0356] 实施例7

[0357] 速释(包衣)和持续释放(芯)包衣片剂

[0358] 将来自实施例6的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,二氧化硅和硬脂酸镁混合,如下表所示。将该片剂混合物压制成片剂,每片片剂的片重为约512.6mg,大小12mm,每片容纳250mg甲磺司特。

[0359]	甲磺司特颗粒	182.90g
	羟丙甲纤维素4000	113.90g
	二氧化硅	1.50g
	硬脂酸镁	1.70g
	总计	300.0

[0360] 用基于乙基纤维素的半渗透屏障膜在穿孔鼓涂布机中对甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂,制备250g膜溶液,以能够薄膜包衣至所需的6.0%片剂重量增加,包括生产损失的10%超额。控制喷雾条件,使产品空气温度为27-29℃。为了达到所需重量增加,施用185.625g膜溶液。

[0361]	乙基纤维素7cps	22.50g
	乙醇96%	215.625g
	羟丙甲纤维素3cps	2.50g
	纯净水	71.875g
	总计	250.0

[0362] 用含甲磺司特的速释膜在穿孔鼓涂布机中对屏障包衣的甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂,制备525g薄膜溶液,以便能够薄膜包衣至所需的21.9%片剂重量增加,相当于50mg甲磺司特。控制喷雾条件以匹配产品空气温度40-42℃。为了达到所需重量增加,施用422.5g薄膜溶液,包括生产损失的10%超额。

[0363]	甲磺司特	30.00g
	聚乙二醇	3.75g
	羟丙甲纤维素15cps	37.50g
	纯净水	453.75g
	总计	525.0g

[0364] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。然后,片剂容纳50mg甲磺司特IR+250mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,24小时内释放剩余的剂量。给药方案是每天一次服用两片片剂。

[0365] 实施例8

[0366] 速释和持续释放双层片剂

[0367] 将来自实施例6的甲磺司特颗粒与微晶纤维素,乳糖,交联羧甲基纤维素和硬脂酸镁混合,如下表所示,以构成片剂混合物IR。

[0368]	甲磺司特颗粒	125.00g
	微晶纤维素	35.00g
	乳糖	36.00g
	交联羧甲基纤维素	3.00g
	硬脂酸镁	1.00g
	总计	200.0

[0369] 将来自实施例6的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合,如下表所示,以构成片剂混合物SR。

[0370]	甲磺司特颗粒	250.00g
	羟丙甲纤维素4000	190.00g
	羧甲基纤维素钠	58.00g
	硬脂酸镁	2.00g
	总计	500.0

[0371] 在双层压片机上将片剂混合物SR压制成层1 (500mg),将片剂混合物IR压制成层2 (200mg)。每片重约700mg,每片容纳100mg甲磺司特用于立即释放,200mg甲磺司特用于在12小时内释放。

[0372] 使用USP2桨装置 (USP桨法溶出试验方法) 测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。然后,片剂容纳100mg甲磺司特IR+200mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,12小时内释放剩余的剂量。给药方案是每天两次服用一片片剂。

[0373] 实施例9

[0374] 速释和持续释放压制包衣片剂

[0375] 将来自实施例6的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合,如下表所示,以构成片剂混合物SR。将片剂混合物SR压制成SR片剂,每片片剂的片重约196mg,大小8mm,各自含100mg甲磺司特。

[0376]	甲磺司特颗粒	213.65g
	羟丙甲纤维素4000	82.85g
	羧甲基纤维素钠	36.50g
	硬脂酸镁	2.00g
	总计	335.0

[0377] 将来自实施例6的甲磺司特颗粒与微晶纤维素,乳糖,交联羧甲基纤维素和硬脂酸镁混合,如下表所示,以构成片剂混合物IR。片剂混合物IR用作外层,SR片剂利用压制包衣用的特殊压片机施用作为片芯,称为压制包衣或片中片。外部IR层的重量约为400mg并含有100mg的甲磺司特。因此,压制包衣的片剂的总重量将为约596mg。

[0378]	甲磺司特颗粒	125.00g
--------	--------	---------

微晶纤维素	80.00g
乳糖	185.00g
交联羧甲基纤维素	8.00g
硬脂酸镁	2.00g
总	335.0

[0379] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。然后,片剂容纳100mg甲磺司特IR+100mg甲磺司特SR的剂量,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,12小时内释放剩余的剂量。给药方案是每天两次服用一片片剂。

[0380] 实施例10

[0381] 将甲磺司特与微晶纤维素,淀粉羟乙酸钠和预糊化淀粉在1L高剪切混合器中混合2分钟。在2-3分钟内缓慢加入0.1%纯净水中的柠檬酸溶液,伴随混合直至达到适当湿度,然后造粒1分钟。将产生的颗粒通过1.7mm筛进行湿筛并在大约40℃的干燥箱室中干燥约90分钟。然后将颗粒通过0.7mm筛过筛。水分活性约23%。

甲磺司特	20.21g
微晶纤维素	19.80g
淀粉羟乙酸钠A型	5.00g
预糊化淀粉	5.00g
柠檬酸一水合物	0.012g
纯净水	12.0g
总计	50.0g

[0383] 将产生的甲磺司特颗粒与硬脂酸镁混合。将混合物压制成片剂,每片片剂的片重约为7.60mg,大小2mm,每片含有2.0mg的甲磺司特碱。片剂厚度为约2.0mm。

甲磺司特颗粒	346.50g
硬脂酸镁	3.50g
总计	350.0g

[0385] 用基于乙基纤维素的半渗透屏障膜在流化床中对迷你片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于325g芯片剂,制备600g膜溶液,以能够薄膜包衣至所需的15.0%片剂重量增加,包括生产损失的5%超额。控制喷雾条件,使出风温度为28-30℃。为了达到所需15%重量增加,分别施用511.9g膜溶液。

乙基纤维素7cps	54.00g
羟丙甲纤维素3	6.00g
乙醇96%	405.00g
水	135.00g
总计	600.0g

[0387] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试50片迷你片剂 (相当于100mg甲磺司特碱) 的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。释放曲线在图5中给出。

[0388] 实施例11

[0389] 将甲磺司特与微晶纤维素, L-HPC和交联甲基纤维素在滚筒式搅拌机中混合5分钟。接着添加硬脂酸镁并混合30秒。将混合物压制成片剂, 每片剂的片重为6.7mg, 大小2mm, 各具有1.75mg甲磺司特碱。片剂厚度约1.9mm。

[0390]

甲磺司特	200.00 g
------	----------

[0391]

微晶纤维素	120.00 g
L-HPC	125.00 g
交联羧甲基纤维素	50.00 g
硬脂酸镁	5.00 g
总计	500.00

[0392] 用基于羟丙甲纤维素的可溶膜在流化床中对迷你片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于325g芯片剂, 制备200g膜溶液, 以能够薄膜包衣至所需的最多3%片剂重量增加, 包括生产损失的5%超额。控制喷雾条件, 使出风温度为34-36℃。为了达到3%的所需重量增加, 施用186.0g膜溶液。

[0393]

羟丙甲纤维素15	10.00g
聚乙二醇6000	1.00g
纯净水	189.00g
总计	200.0g

[0394] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试57片迷你片剂 (相当于100mg甲磺司特碱) 的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液, 并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。释放曲线在图6中给出。

[0395] 实施例12

[0396] 将57个实施例11的速释 (IR) 甲磺司特迷你片剂和50个实施例10的薄膜包衣持续释放 (SR) 甲磺司特迷你片剂混合并填充到尺寸为000的硬壳明胶胶囊中。然后, 胶囊容纳100mg甲磺司特碱IR+100mg甲磺司特碱SR的剂量, 其中活性组分在开始时以一个剂量释放, 剩余的剂量在12小时内释放。给药方案是每天服药两次。使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试胶囊的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液, 并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。释放曲线在图7中给出。

[0397] 实施例13

[0398] 将甲磺司特与微晶纤维素和羟丙甲纤维素4000在1L高剪切混合器中混合2分钟。在13分钟内缓慢加入0.1%纯净水中的柠檬酸溶液, 伴随混合直至达到适当湿度。将产生的颗粒在40℃的干燥箱室中干燥12小时。然后将颗粒通过1.0mm筛过筛。

[0399]

甲磺司特	128.00g
羟丙甲纤维素4000	5.33g
微晶纤维素	26.67g

柠檬酸一水合物	0.025g
纯净水	25g
总计	160.0g

[0400] 所产生的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,二氧化硅和硬脂酸镁混合。将混合物从8mm圆形模具压制成片剂,每片片剂具有约267mg的片剂重量。每片含有100mg的甲磺司特碱。

[0401]	甲磺司特颗粒	213.65g
	羟丙甲纤维素4000	82.85g
	二氧化硅	1.50g
	硬脂酸镁	2.00g
	总计	300.0

[0402] 用基于乙基纤维素的半渗透屏障膜在穿孔鼓涂布机中对甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于200g芯片剂,制备250g膜溶液,以能够薄膜包衣至所需的7.0%片剂重量增加,包括生产损失的10%超额。控制喷雾条件使产品空气温度27-29℃。为了达到所需重量增加,施用154g膜溶液。

[0403]	乙基纤维素 7cps	20.00 g
	乙醇 96%	168.75 g

[0404]	羟丙甲纤维素 3 cps	5.00 g
	纯净水	56.25 g
	总计	250.0

[0405] 用含甲磺司特的速释膜在穿孔鼓涂布机中对屏障包衣的甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于200g芯片剂,制备600g薄膜溶液,以能够薄膜包衣至所需的50mg甲磺司特碱。控喷雾条件以匹配产品空气温度40-42℃。为了达到甲磺司特碱的期望剂量,施用598.1g薄膜溶液,包括生产损失的5%超额。

[0406]	甲磺司特	60.00g
	聚乙二醇	4.20g
	羟丙甲纤维素15cps	43.00g
	纯净水	511.80g
	总计	600.0g

[0407] 使用USP2桨装置(USP桨法溶出试验方法)测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。然后,片剂含有50mg甲磺司特碱IR+100mg甲磺司特碱SR,其中活性组分在开始时以一个剂量释放,剩余的剂量在12小时内释放。给药方案是每天两次服用两片片剂。释放曲线在图8中给出。

[0408] 实施例14

[0409] 将实施例13的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000、二氧化硅和硬脂酸镁混合,如下表所示。将片剂混合物从8×18.8mm椭圆形模具压制成片剂,每片片剂的片重约为

779.5mg, 每片含有250mg的甲磺司特碱。

[0410]	甲磺司特颗粒	182.90 g
	羟丙甲纤维素 4000	113.90 g
	二氧化硅	1.50 g
[0411]	硬脂酸镁	1.70 g
	总计	300.0

[0412] 用基于乙基纤维素的半渗透屏障膜在穿孔鼓涂布机中对甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂, 制备250g膜溶液, 以能够薄膜包衣至所需的6.0%片剂重量增加, 包括生产损失的10%超额。控制喷雾条件使产品空气温度27-29℃。为了达到所需重量增加, 施用165g膜溶液。

[0413]	乙基纤维素7cps	18.00g
	乙醇96%	172.50g
	羟丙甲纤维素3cps	2.00g
	纯净水	57.50g
	总计	250.0

[0414] 用含甲磺司特的速释膜在穿孔鼓涂布机中对屏障包衣的甲磺司特片剂进行薄膜包衣。膜组成在下表中给出。对于225g芯片剂, 制备400g薄膜溶液, 以能够薄膜包衣至对应于50mg甲磺司特碱的片剂重量的所需增加。控制喷雾条件以匹配40-42℃的产品空气温度。为了达到期望重量增加, 施用358.5g薄膜溶液, 包括生产损失的5%超额。

[0415]	甲磺司特	22.86g
	聚乙二醇	2.86g
	羟丙甲纤维素15cps	28.57g
	纯净水	345.70g
	总计	400.0g

[0416] 使用USP2浆装置 (USP浆法溶出试验方法) 测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液, 并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。然后, 片剂含有50mg甲磺司特碱IR+250mg甲磺司特碱SR的剂量, 其中活性组分在开始时以一个剂量释放, 而剩余的剂量随时间释放。释放曲线在图9中给出。可通过调节屏障包衣的膜厚度将释放时间调节至更快的释放。

[0417] 实施例15

[0418] 将来自实施例13的甲磺司特颗粒与微晶纤维素, 乳糖, 交联羧甲基纤维素和硬脂酸镁混合, 如下表所示, 以构成片剂混合物IR。

[0419]	甲磺司特颗粒	125.00g
	微晶纤维素	35.00g
	乳糖	36.00g

交联羧甲基纤维素	3.00g
硬脂酸镁	1.00g
总计	200.0

[0420] 将来自实施例13的甲磺司特颗粒与羟丙甲纤维素4000,羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合,如下表所示,以构成片剂混合物SR。

甲磺司特颗粒	250.00g
羟丙甲纤维素4000	190.00g
羧甲基纤维素钠	58.00g
硬脂酸镁	2.00g
总计	500.0

[0422] 在双层压片机上使用10×22mm模具将片剂混合物SR压制成药片1(760mg),将片剂混合物IR压制成药片2(304mg)。每片重约1064mg,每种都含有100mg用于速释的甲磺司特碱和200mg用于在12小时内释放的甲磺司特碱。

[0423] 使用USP2浆装置(USP浆法溶出试验方法)测试片剂的溶出。每个容器装有600ml等渗氯化钠溶液,并在75rpm下搅拌。通过280nm的UV分析样品。然后,片剂含有100mg甲磺司特碱IR+200mg甲磺司特碱SR,其中活性成分在开始时以一个剂量释放,剩余的剂量在12小时内释放。释放曲线在图10中给出。给药方案是每天两次服用一片片剂。

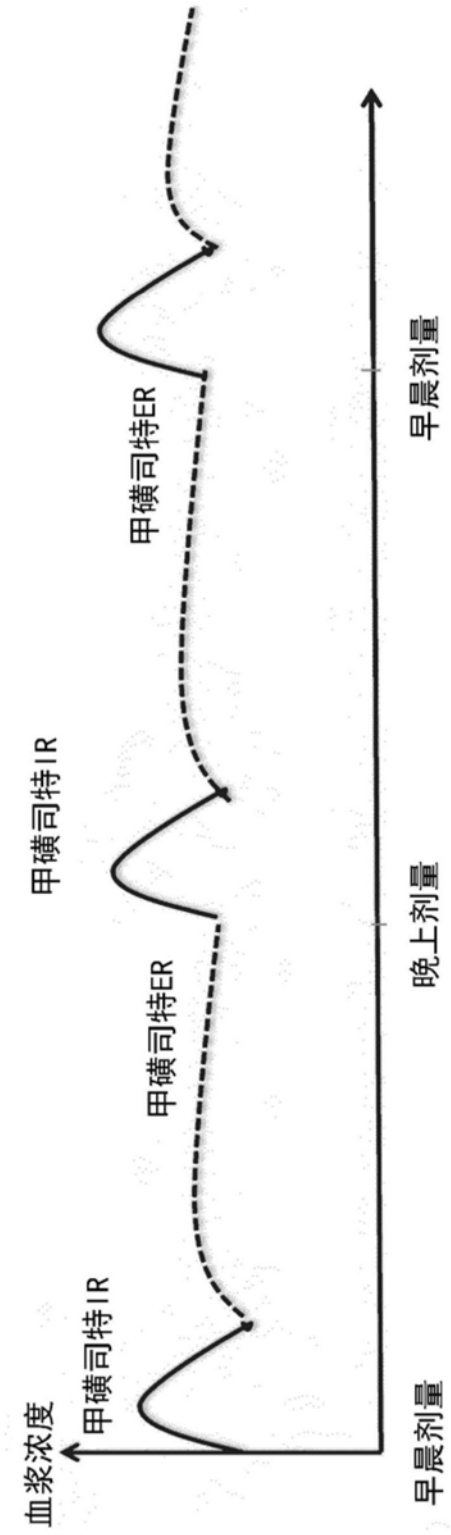


图1A

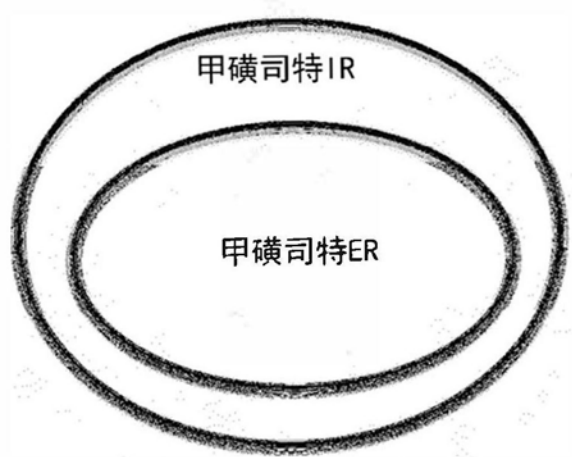


图1B

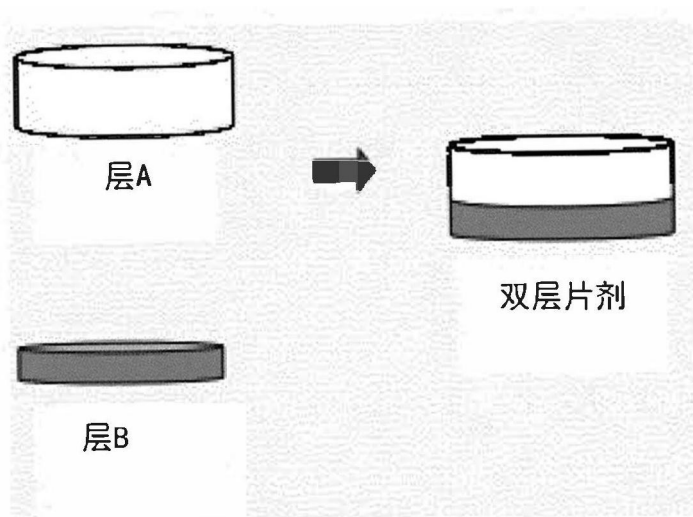


图1C

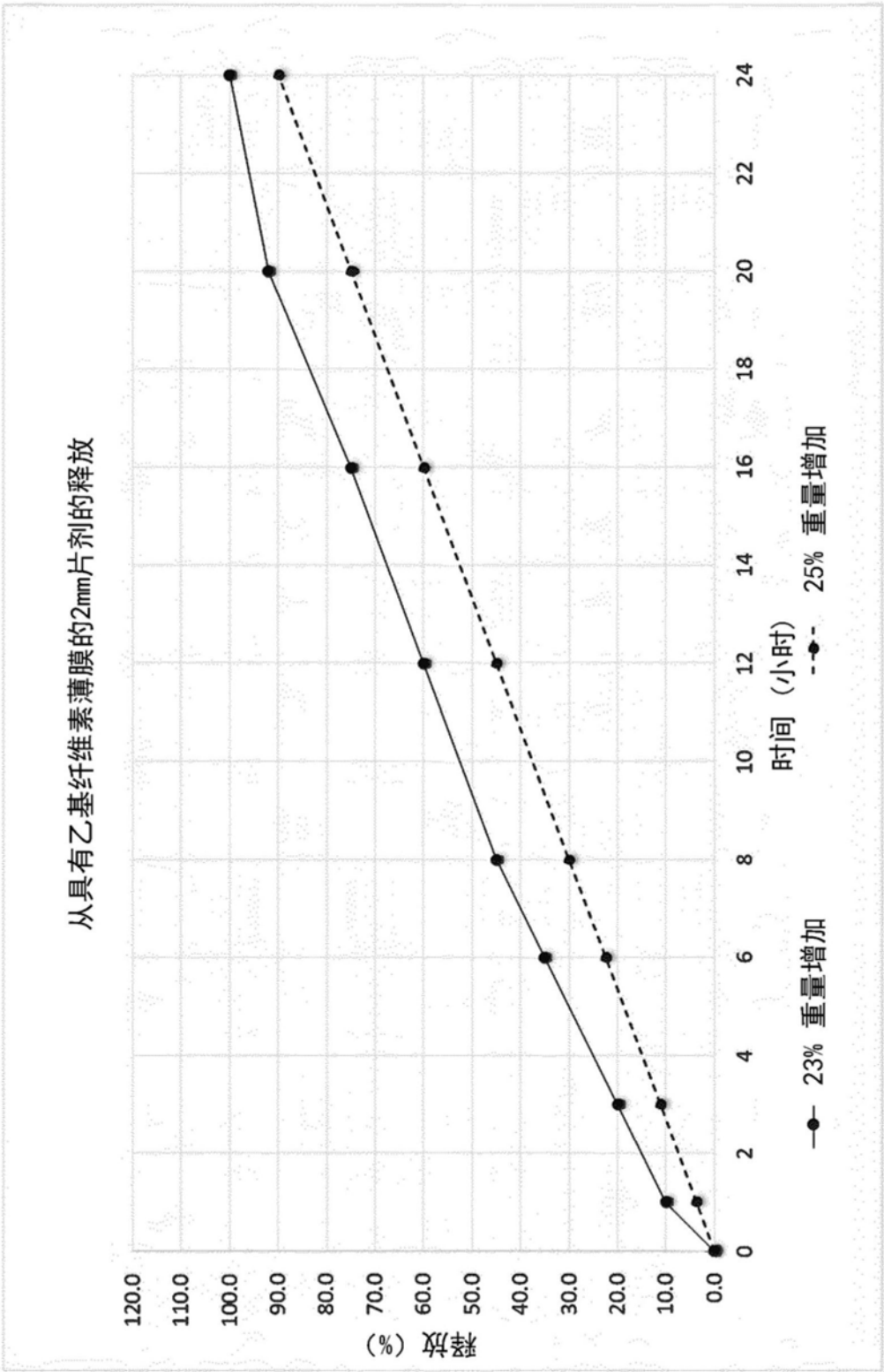


图2

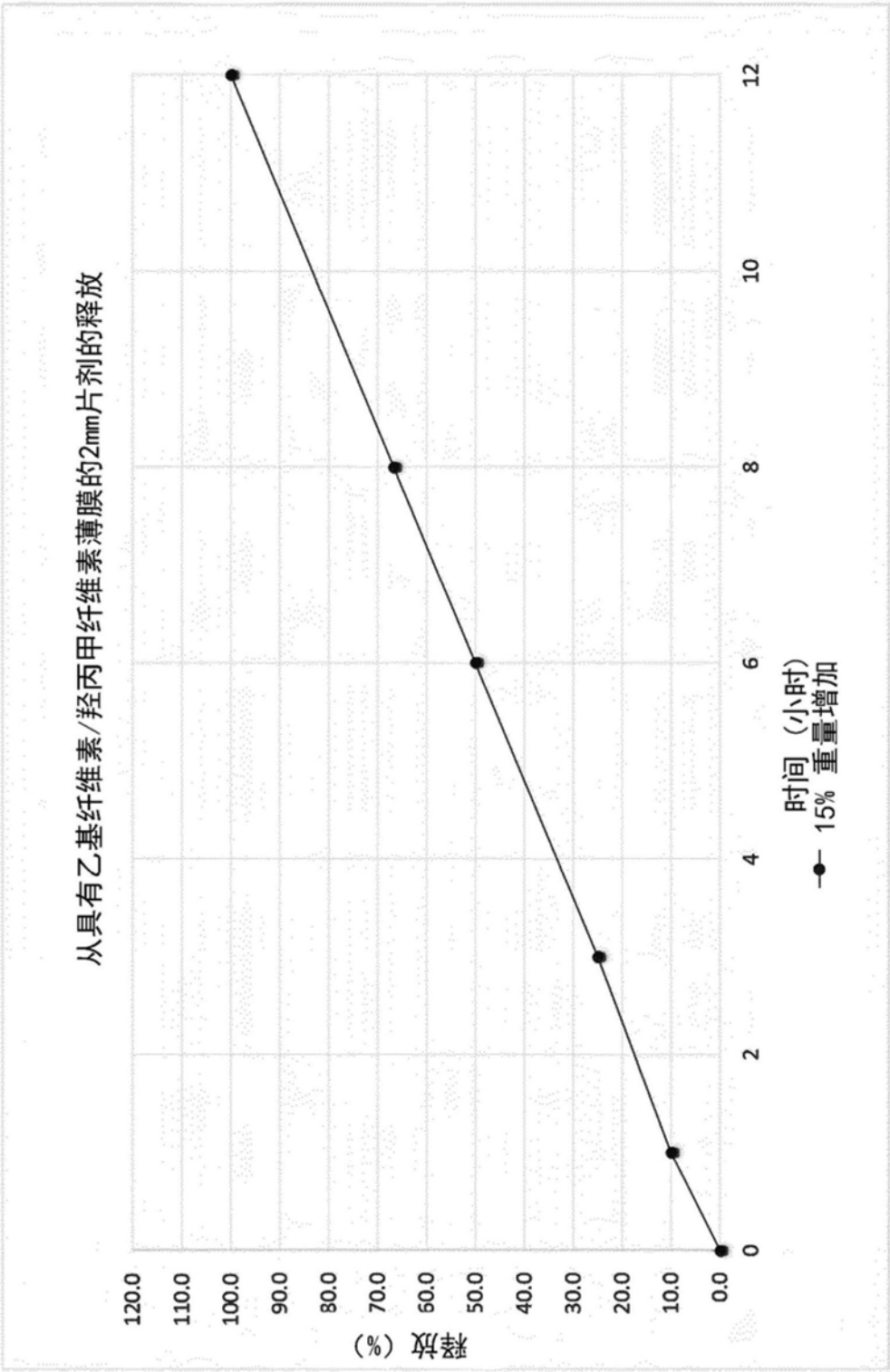


图3

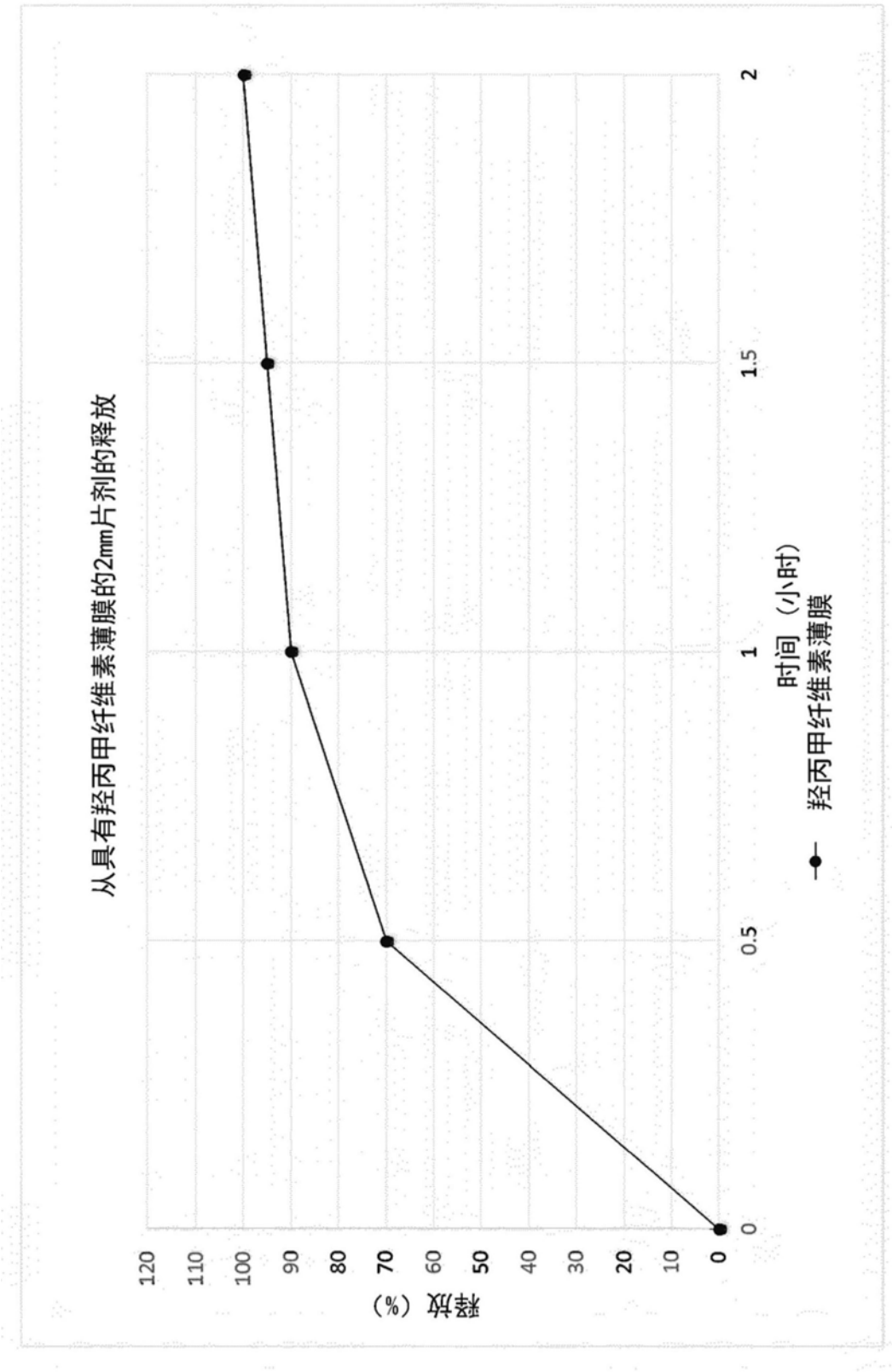


图4

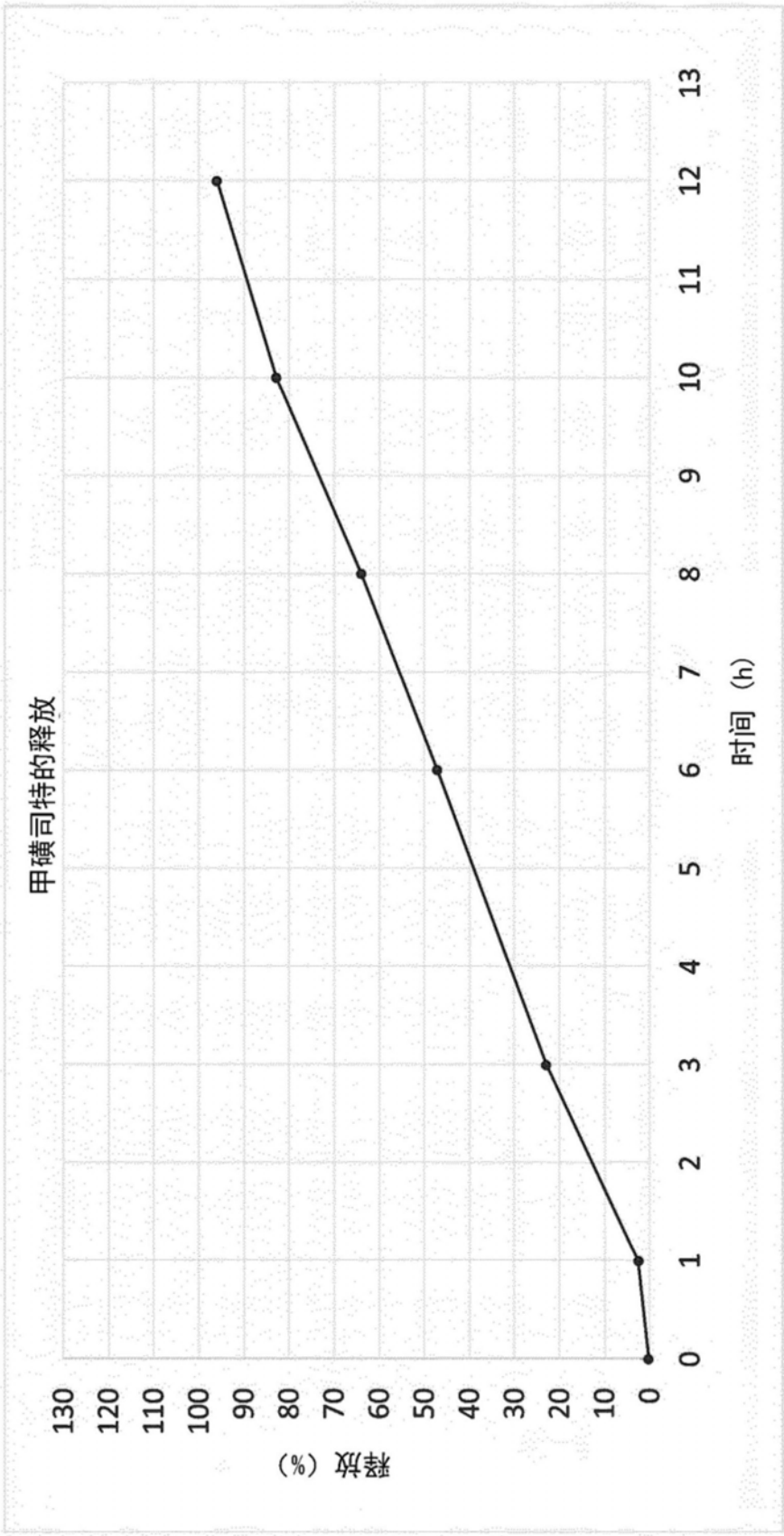


图5

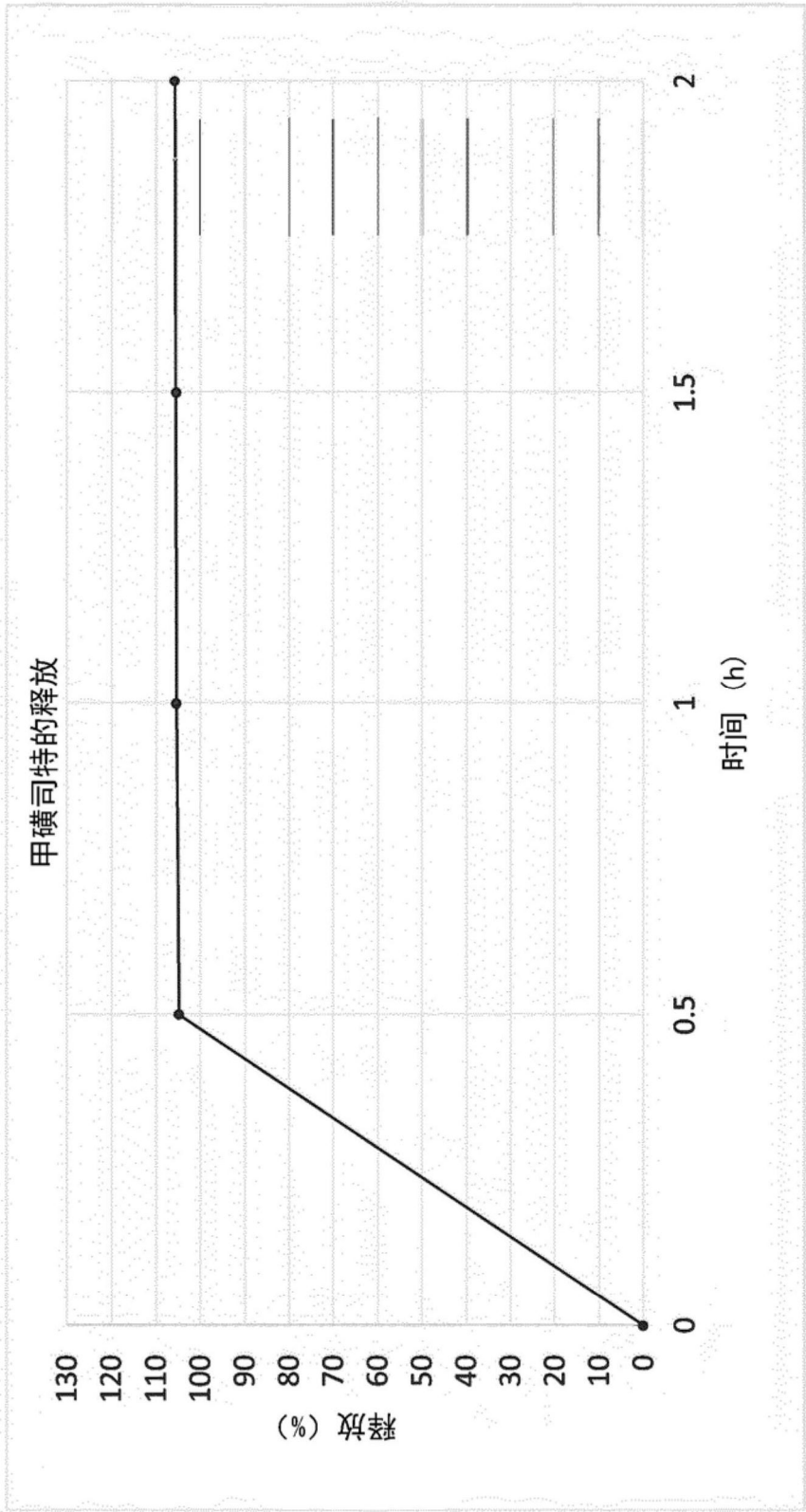


图6

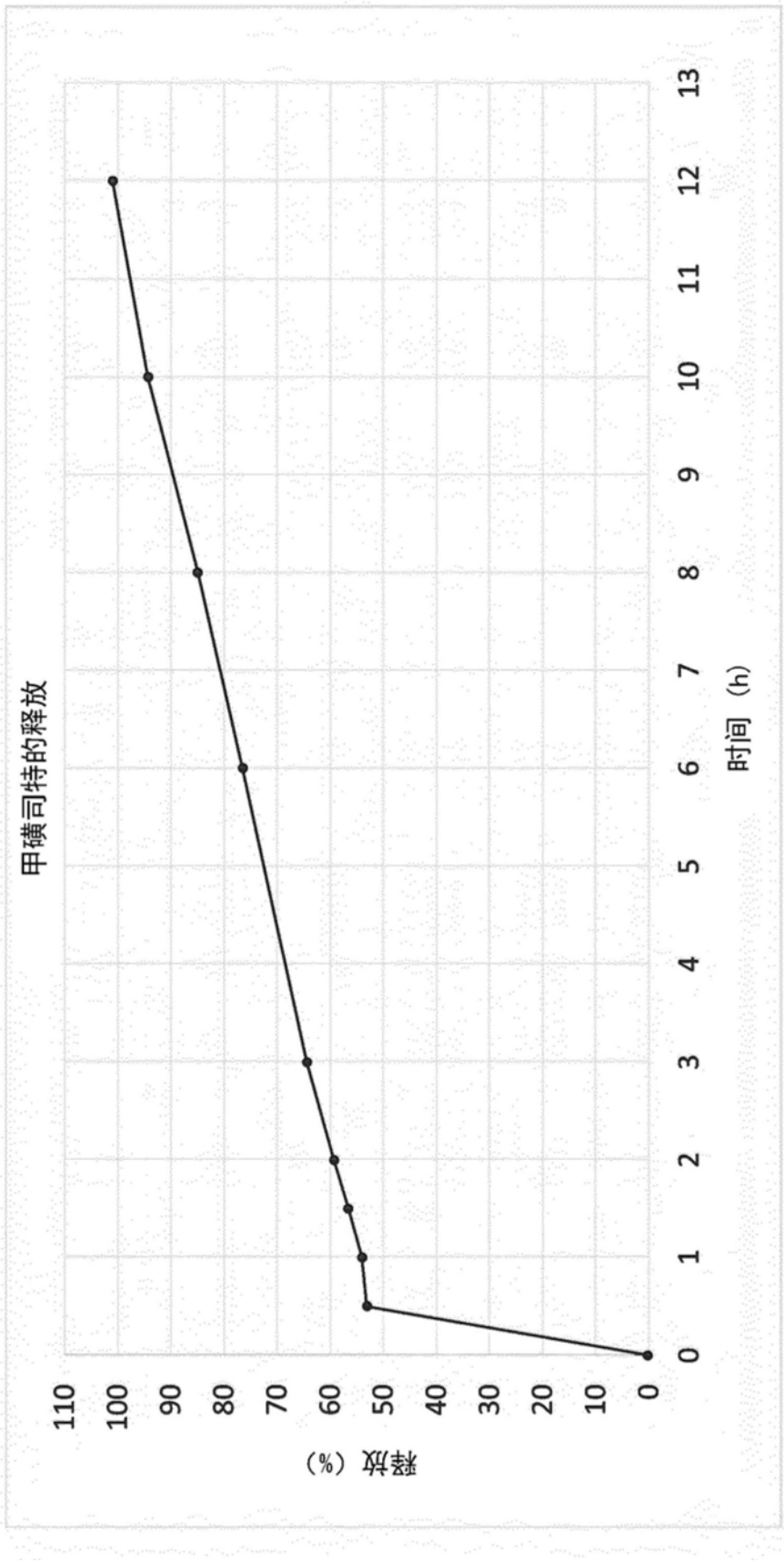


图7

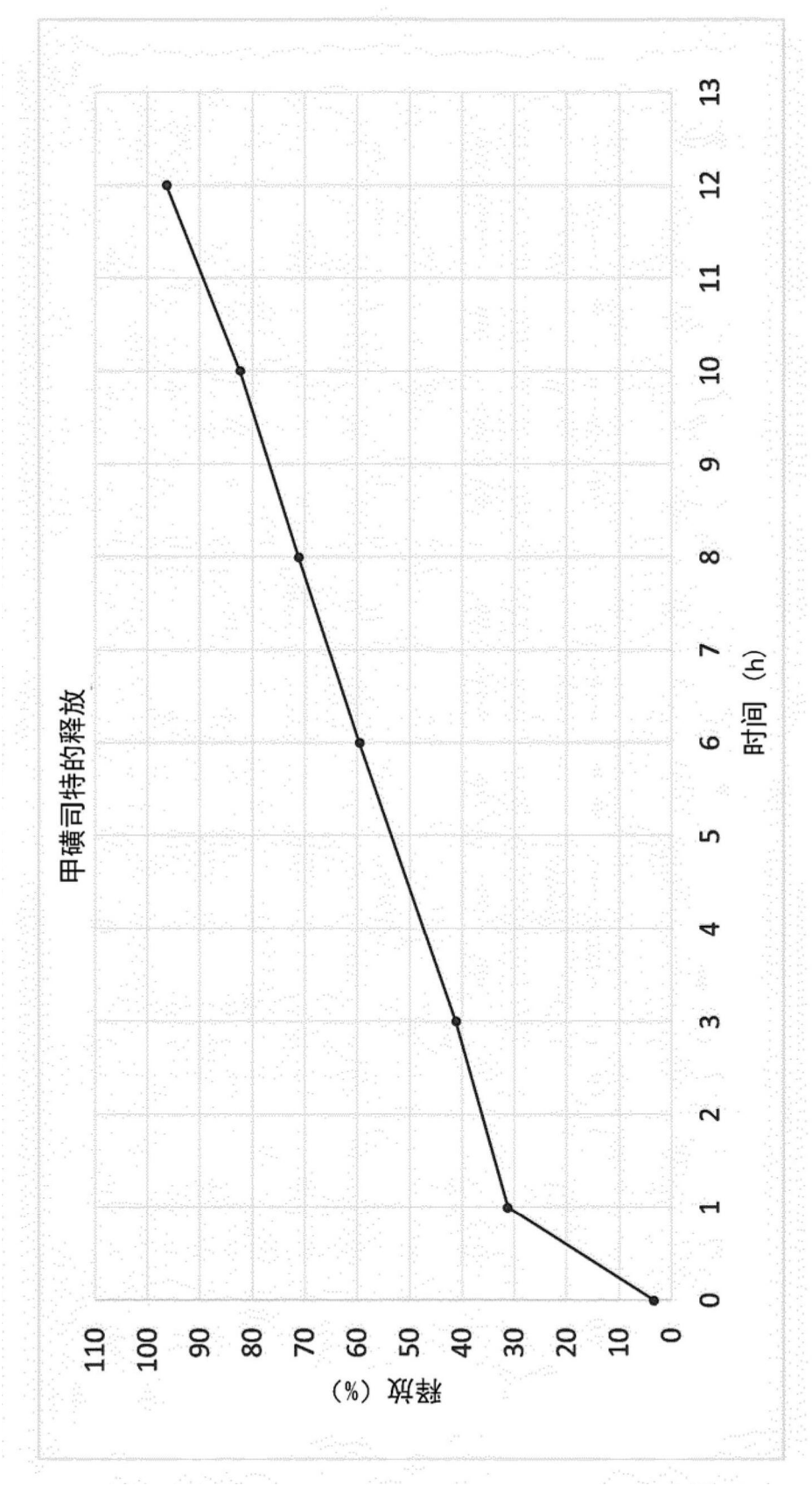


图8

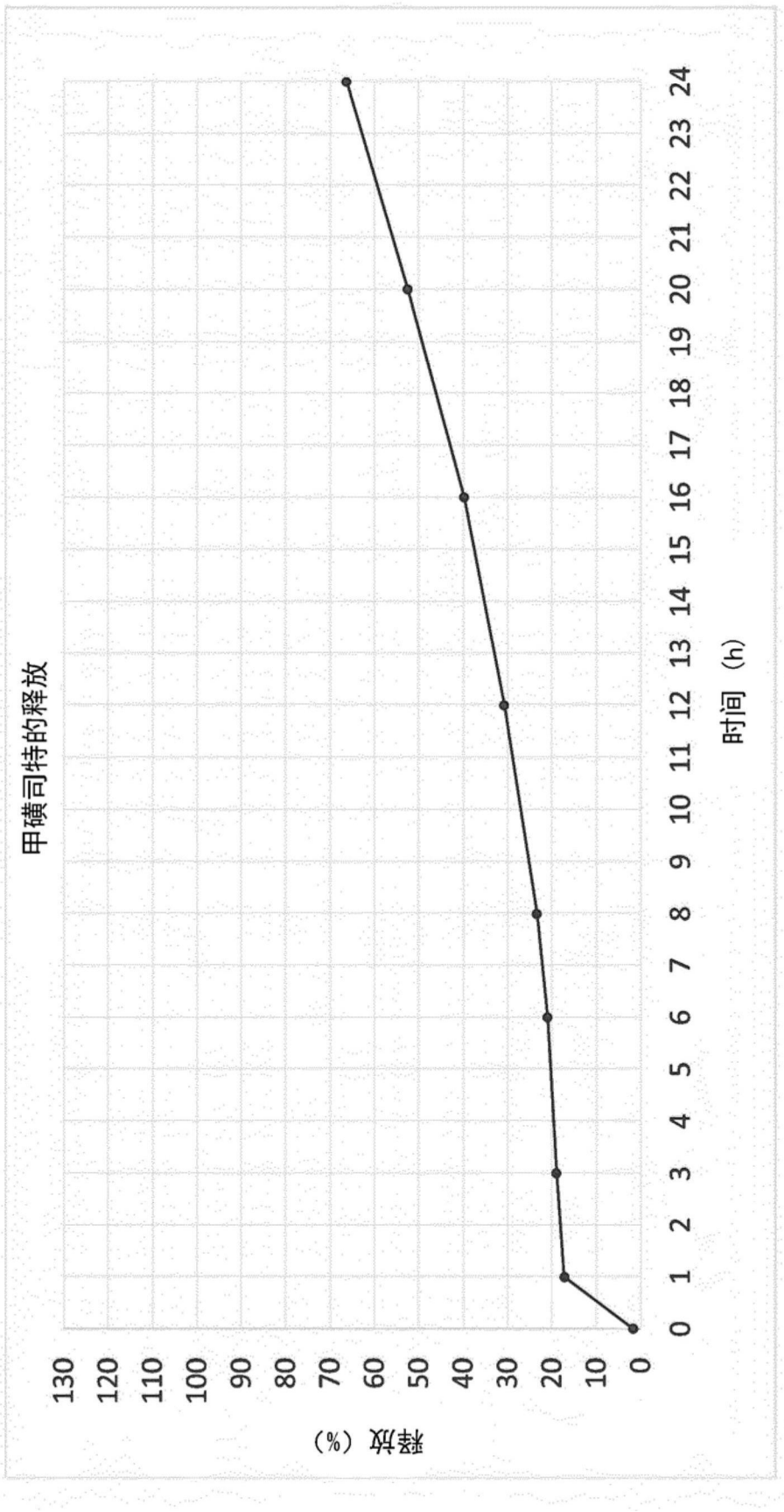


图9

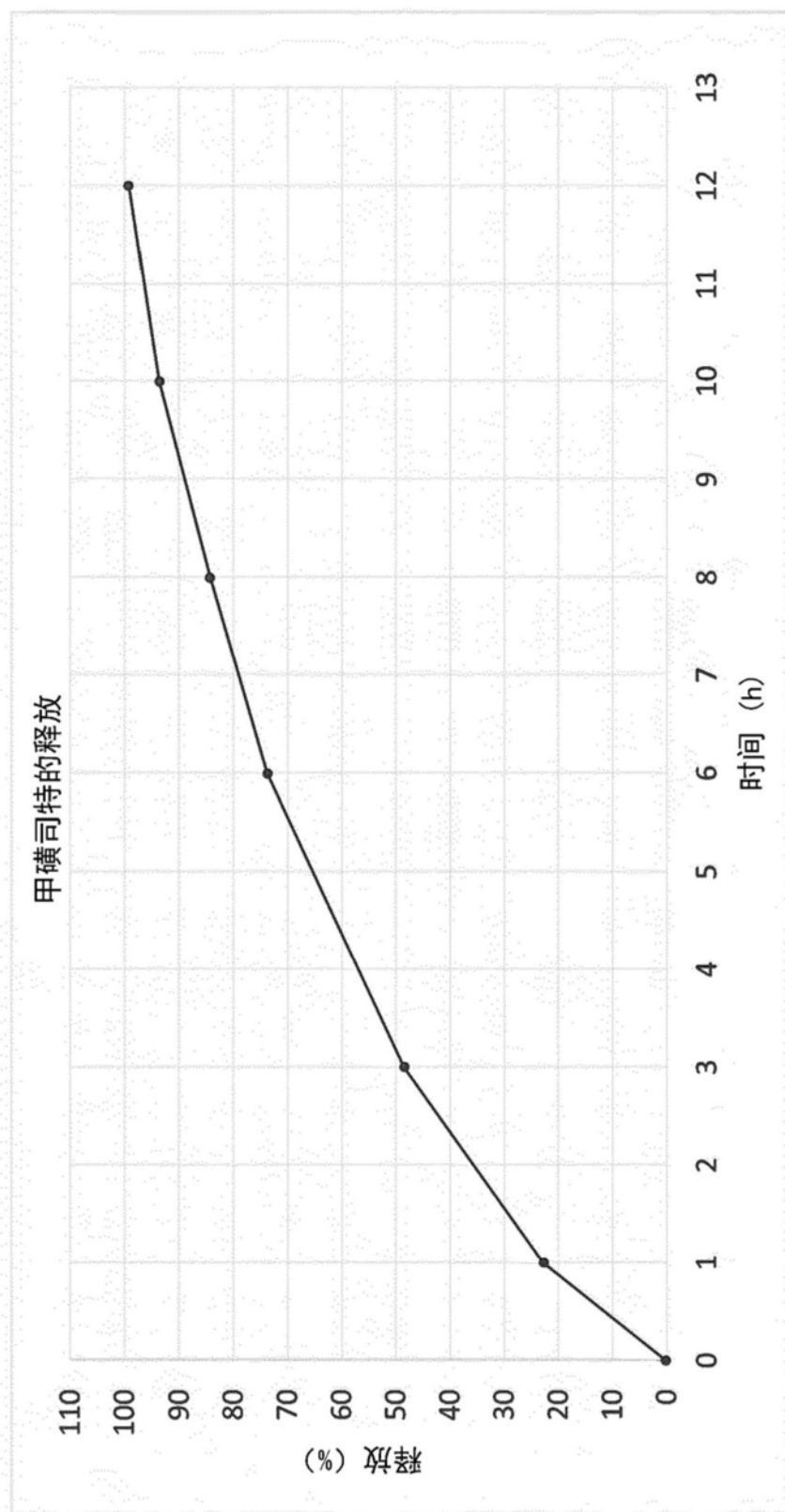


图10