



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102525993 B

(45)授权公告日 2017.04.12

(21)申请号 201210029664.1

(22)申请日 2004.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 102525993 A

(43)申请公布日 2012.07.04

(30)优先权数据
0309342.4 2003.04.24 GB

(62)分案原申请数据
200480011050.4 2004.04.23

(73)专利权人 佳高泰克有限公司
地址 瑞士穆腾茨

(72)发明人 G·维格诺尔特 P·格勒尼耶
C·德拉甘

(74)专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372
代理人 吴大建 刘华联

(51)Int.Cl.

A61K 9/36(2006.01)

A61K 31/573(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 1/04(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

(56)对比文件

US 5279832 A, 1994.01.18,

US 6365185 B1, 2002.04.02,

审查员 洪梦实

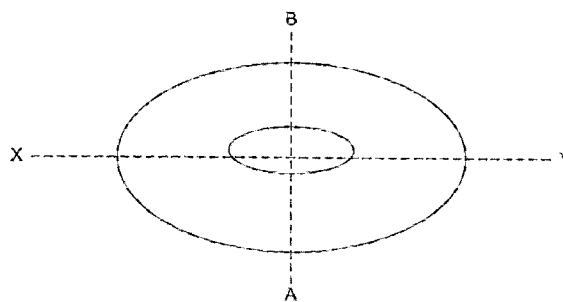
权利要求书2页 说明书16页 附图1页

(54)发明名称

具有限定内核几何形状的缓释片剂

(57)摘要

一种压包片剂,该片剂包括包衣和含有药物的内核,内核位于包衣内,使包衣沿A-B轴具有初始厚度,沿正交坐标轴X-Y轴具有另一个厚度,沿X-Y轴的包衣厚度大于沿A-B轴的包衣厚度,该片剂适用于提供约2-6小时的延缓时间,在该延缓时间期间基本没有药物释放。



1. 一种压包片剂,该压包片剂包括含有药物的内核,和围绕所述内核的包衣,内核位于所述包衣内,使得沿X-Y轴方向的包衣厚度大于沿与X-Y轴垂直的A-B轴方向的包衣厚度,并且沿A-B轴方向的包衣比沿X-Y轴方向的包衣更致密,使沿X-Y轴方向的包衣相对多孔,允许水介质进入,其中对沿X-Y轴方向的包衣厚度进行选择,使包衣能在水介质中浸泡2-6小时之后破裂,释放药物,

其中,所述包衣含有一种或多种不溶于水或难溶于水的疏水性物质。

2. 根据权利要求1所述的片剂,其中,沿X-Y轴方向的包衣厚度至少为2.2毫米。

3. 根据权利要求2所述的片剂,其中,沿X-Y轴方向的包衣厚度为2.2-2.6毫米。

4. 根据权利要求1所述的片剂,其中,沿A-B轴方向的包衣厚度为1.0-1.6毫米。

5. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述片剂的硬度至少为60牛顿。

6. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,所述包衣含有疏水性纤维素衍生物和聚合物,所述疏水性纤维素衍生物包括烷基纤维素以及它们的衍生物;所述疏水性聚合物包括聚甲基丙烯酸聚合物、聚乙酸乙烯酯以及纤维素乙酸酯聚合物;脂肪酸或者其酯类或盐类;长链脂肪醇;聚氧乙烷烷基醚;聚氧乙烷硬脂酸酯;糖酯;月桂酰聚乙二醇-32甘油,硬脂酰聚乙二醇-32甘油。

7. 根据权利要求6所述的片剂,其中,所述烷基纤维素包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素。

8. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,所述包衣含有磷酸钙盐、山嵛酸甘油酯以及聚乙烯吡咯烷酮,或者它们的混合物。

9. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,所述内核含有药物和崩解剂。

10. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,该片剂含有交联聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠。

11. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,所述药物的活性物质为选自强的松、氢化泼尼松或甲基氢化泼尼松的糖皮质激素。

12. 根据权利要求11所述的片剂,该片剂含有1毫克或5毫克强的松。

13. 根据权利要求12所述的片剂,该片剂含有下列成分:

含5毫克强的松片剂的内核:

强的松 8.33%

乳糖一水合物 64.47%

聚烯吡酮 6.67%

交联羧甲基纤维素钠 18.33%

红色氧化二铁 0.5%

植物性硬脂酸镁 1.0%

胶态二氧化硅 0.5%

包衣

磷酸氢钙二水合物 50%

山嵛酸甘油酯 40%

聚烯吡酮 8.40%

黄色三氧化二铁 0.1%

植物性硬脂酸镁 1.0%

胶态二氧化硅 0.5%。

14. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,所述药物的活性物质为类交感神经剂。

15. 根据权利要求14所述的片剂,其中,所述药物的活性物质为硫酸间羟叔丁肾上腺素。

16. 根据权利要求14所述的片剂,其中,所述药物的活性物质以占内核重量的1-50重量%的用量存在。

17. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,该片剂给病人服用时,药物释放前的延缓时间为2-6小时。

18. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,用USP二号溶解装置、以500毫升纯水为溶解介质、在100转/分钟的搅拌速率下测得该片剂具有中值延缓时间为4小时、在4.5小时之后药物释放至少80%、5小时后药物释放100%的体外溶解曲线。

19. 根据权利要求18所述的片剂,其中,所述药物为选自强的松、氢化泼尼松或甲基氢化泼尼松。

20. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,不考虑病人是否处于进食或禁食状态,患者内部或患者之间的 T_{max} 变化小于 $\pm 20\%$ 。

21. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,该片剂的单剂量进食/禁食 C_{max} 比率为0.7-1.43。

22. 根据权利要求1-5中任意一项所述的片剂,其中,该片剂的单剂量进食/禁食AUC比率为0.8-1.25。

23. 根据权利要求1-22中任意一项所述的片剂在制备用于治疗关节炎疼痛、敏感症、哮喘、IBS或IBD的药物中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其特征在于,所述IBD包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

25. 一种用于制备根据权利要求1至22中任意一项所述片剂的方法,该方法包括以下步骤:形成含有包衣物质的第一颗粒;提供含有内核原料的第二颗粒;使第二颗粒成形为内核;将第一颗粒压包于内核周围。

具有限定内核几何形状的缓释片剂

技术领域

[0001] 本发明是关于一种片剂,该片剂包括含有药物的内核和用压包 (compression-coating) 技术在所述内核上形成的包衣。该片剂可含有各种方式的药物,尤其适用于给服那些优选仅在服用后预定延缓时间之后释放的药物。该片剂特别适用于给服选自强的松、氢化泼尼松或甲基氢化泼尼松的糖皮质激素 (glucocorticosteroids)。

背景技术

[0002] 时间药理学领域的研究证明了药物治疗中生物节奏的重要性。如果药物在摄取后连续释放则通常得不到最佳临床效果,特别是在疾病的症状显示出昼夜节奏性变化时。在上述情况下,药物的释放应该随着这些昼夜节奏性变化而变化,使得药物血浆浓度仅在需要治疗疾病症状时处于最佳治疗水平。

[0003] 特别是如果疾病症状在夜间或者在醒后不久变得明显,病人必须服药以获得最佳临床效果,此时则需要细致的考虑。例如,大多数哮喘发作于早晨的前几个小时比如上午4点至6点。这就是复杂的昼夜节奏所致,比如氢化可的松和肾上腺素的分泌的昼夜节奏所致。缺血性心脏病大多发作于夜间或醒后早期大约早饭前后时间。与风湿性关节炎和骨关节炎有关的僵硬和疼痛发作于醒后早期时间,人们认为这是早晨如凌晨2点至4点之间分泌IL-6所致。

[0004] 用传统的即刻释放的药剂形式,对于由夜间昼夜节奏引起症状的病人进行同步给药,则需要病人不得不在凌晨从睡眠中醒来服药以获得最好的临床效果,这对于病人来说显然是极不方便的。

[0005] 因此,一直需要提供一种剂型,该剂型可以在睡前合适的时间服用并仅在预定的延缓时间之后释放有效剂量的药物,使得药物血浆浓度峰值与特殊的昼夜节奏同步。

[0006] 此外,尤其对于吸收带很窄的药物,或适用于治疗结肠局部病症比如克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肠易激综合症 (IBS) 和炎症性肠病 (IBD) 的药物,均需要提供一种达到延缓时间终点时快速释放药物的剂型。

[0007] 另外,考虑到病人的生活方式不同,为了减少患者内部或患者之间生物利用率的差异,在不考虑病人是否处于进食或禁食状态的前提下,有必要提供一种以可靠的延缓时间释放药物的剂型,并且在预定时间提供峰值血浆药物浓度。

[0008] 时间控制型释放药剂是本领域公知的,它可以在延缓时间后以一定的释放速度给药,而在延缓时间内则不会释放药物。WO 02/072033公开了这样的剂型。这种剂型的特征在于包衣含有可在水介质中形成凝胶的天然的或合成的树胶。该包衣作为屏障阻碍水介质进入含有活性剂的内核,从而形成不释放药物的延缓时间。可胶凝包衣作为一种中间物,通过它药物以延缓或改进的方式释放。据称通过改变包衣重量可以调节延缓时间。

[0009] 用这种方法存在下述几个问题:首先,药物释放是以通过可胶凝包衣的扩散方式。在药物吸收带很窄的情况下或药物适于治疗受疾病侵袭面相对较小的胃肠道或结肠时,一旦延缓时间届满,希望药物尽快释放以保证全部或基本全部药物释放至需要部位。在这种

情况下,药物慢扩散是不合适的。另外,通过控制包衣重量来控制延缓时间的作法是受到限制的,因为增加包衣重量会增加这种剂型的额外成本,也增大了剂型的尺寸,这使得某些病人群体如未成年人、老年人或体弱病人吞咽困难。另外,仅仅调整包衣重量并不能保证包衣在特定部位为所需厚度。如果内核在压包机的模片内不能正确定位的话,尽管选择了特殊的包衣重量,部分包衣仍然可能无意中比预想的薄,导致无法预料的药物过早释放。

发明内容

[0010] 申请人惊奇地发现通过仔细地选择处于包衣内的内核的几何形状,有可能在片剂的特定点巧妙地处理包衣厚度,确保合适的包衣厚度,制造具有特定调整延缓时间的片剂。而且,由于可以在包衣的必要部位增加厚度,因此可减少包衣原料,使得可以用必要的最少量获得需要的释放性能,从而减少原料成本,也减小片剂的总体尺寸。

[0011] 另外,申请人发现,通过选择合适的内核和包衣原料,不仅可以准确控制延缓时间,还可以确保在延缓时间届满时,全部或基本全部药物在吸收部位或局部感染部位快速释放。

[0012] 因此,本发明的第一个方面提供了一种片剂,该片剂包括含有药物的内核以及围绕所述内核的包衣,该内核位于所述包衣内,沿(X-Y)轴(见图1)的包衣厚度大于沿与(X-Y)轴垂直的(A-B)轴(见图1)的包衣厚度,其中,选择沿(X-Y)轴的包衣厚度,使包衣适于在水介质中浸泡2-6小时后破裂。

[0013] 根据本发明,沿(X-Y)轴的包衣厚度大于沿(A-B)轴的包衣厚度。沿(X-Y)轴的包衣厚度与沿(A-B)轴的包衣厚度之比可以为2.2-2.6:1.0-1.6。

[0014] 本发明的另一个方面提供了一种片剂,该片剂包括含有药物的内核以及围绕所述内核的包衣,所述内核设置于所述包衣内,使沿(X-Y)轴的包衣厚度大于沿与(X-Y)轴垂直的(A-B)轴的包衣厚度,沿(X-Y)轴的包衣厚度至少为约2.2毫米,优选为约2.2-2.6毫米,更优选为约2.35-2.45毫米。

[0015] 沿(A-B)轴的包衣厚度对控制延缓时间并不是决定性的,因此配方师在选择片剂厚度时仍有一定的余地。厚度不可太厚致使最终片剂的尺寸太大,而另一方面包衣也不可太薄致使不牢固而易于在轻微的机械压力下破裂。优选情况下,沿(A-B)轴的包衣厚度为约1.0-1.6毫米。沿(A-B)轴内核任一边的包衣厚度可以相等也可不相等。例如,内核的第一边(A-内核)包衣厚度可以为约1.2-1.6毫米,优选1.35-1.45毫米,而内核的另一边(B-内核)包衣厚度可以为约1.0-1.4毫米,优选1.15-1.25毫米。

[0016] 因此,在本发明的具体实施方式中提供了一种片剂,该片剂包括含有药物的内核以及包衣,内核设置于包衣内,使包衣沿(X-Y)轴的厚度至少约为2.2毫米,优选为约2.2-2.6毫米,更优选为2.35-2.45毫米,沿与(X-Y)轴垂直的(A-B)轴的包衣厚度为1.0-1.6毫米,更具体地说,沿(A-B)轴在内核的第一边(A-内核)的包衣厚度可为约1.2-1.6毫米,优选1.35-1.45毫米,在内核的第二边(B-内核)包衣厚度可以为约1.0-1.4毫米,优选1.15-1.25毫米。

[0017] 本发明的片剂用压包法成形,以下将详细说明。压包片剂通常是通过将一部分粉状包衣原料置于模片内,用冲压机将粉末捣实成致密态。然后将内核置于致密的包衣原料上,接着将剩余的包衣原料引入模片内,施加压力形成包衣片剂。为确保内核置于捣实的包

衣原料之上,以保证在最终片剂成形时内核相对于包衣来说具有恰当的几何形状,在模片内最好采用根据包衣原料对内核进行定位的方式。通常可以使用尖冲头来实现这种方式。尖冲头是一种具有凸起表面的冲压机,该表面与包衣原料接触而在捣实的包衣原料上留下很小的凹陷或窟窿。因此,当内核置于模片内的捣实原料上时,内核坐落于凹陷或窟窿处,从而保证内核在片剂最终成形时具有恰当的几何形状。

[0018] 沿着冲头运动方向的轴向(上述“(A-B)”轴)包衣厚度是通过包衣原料在模片中的加入量以及片剂成形时所用的冲压力进行确定的。另外,沿“(X-Y)”轴方向的包衣厚度通过内核尺寸、内核在模片内的位置以及模片直径来确定。对于本领域技术人员来说,很显然,与冲头运动轴向“(A-B)”轴垂直的(X-Y)轴有多个,自片剂中心向其周围放射状延伸,确定了X-Y轴的包衣厚度,实际上也就确定了任意或所有轴向的厚度。

[0019] 在围绕内核压缩包衣的过程中,在内核上方和下方的包衣原料(沿(A-B)轴的原料)相对来说是高度压实致密的。而另一方面,沿(X-Y)轴放置的包衣原料则承受较低压力,相对来说密度较小。因此,沿(X-Y)轴的原料相对多孔,允许水介质进入。水介质沿X-Y轴方向通过包衣的进入速率是药物从内核释放的部分控制因素。一旦水介质接触内核,内核即通过膨胀或泡腾(effervesce)而起反应,从而破裂,内核一般从水介质进入的方向(即X-Y轴)打开,形成两个可能保持相连的半球,外形为开口的蛤蜊壳。在水介质存在下内核原料的反应同样也是药物从内核释放的部分控制因素。

[0020] 片剂的硬度优选至少为60牛顿,例如60-80牛顿,更优选为60-75牛顿。硬度可以根据欧洲药典4第201页第2.9.8节(The European Pharmacopoeia 4,2.9.8 at page 201)所述的过程进行测定。实验采用的设备由2个反向钳夹组成,其中一个朝向另一个移动。钳夹的平坦表面与移动方向垂直。钳夹的压碎表面是平坦的,且大于和片剂的接触区域。用精确度为1牛顿的系统对设备进行校准。片剂置于钳夹之间。每次测定,均将片剂朝向与作用力相同的方向。对10个片剂进行测定。结果以压碎片剂所需作用力的平均值、最小值和最大值(牛顿)表示。

[0021] 硬度在该范围的片剂是机械稳固的,可抵抗胃部产生的压力,尤其是在有食物存在时。而且,片剂沿其(X-Y)平面具有足够的多孔渗透性,可允许生理介质以适当的速率进入内核,以确保在适当的延缓时间内释放药物,比如2-6小时内。

[0022] 如上所述,本发明的优选方面为,片剂适用于在预定延缓时间之后从内核释放药物,也适用于在延缓时间届满后在很短的时间内释放全部或基本全部的药物。如果需要治疗的是某个局部位置时,这就能够确保药物可全部或基本全部释放到胃肠道的意向吸收部位或胃肠道受染的部位。本发明片剂优选在选择的延缓时间之后约0.5-1小时之内释放全部或基本全部药物。

[0023] 对于输送在上部胃肠道具有很窄的吸收带的药物,比如上述糖皮质激素,本发明的这一方面是很重要的。在这种情况下,药物应该在片剂进入对该种药物吸收差的肠内之前进行释放。如果希望药物以不受食物的影响方式起作用,这一点就尤其重要。众所周知,片剂通过胃肠道的速率根据病人是处于进食或禁食状态而不同。在禁食状态,片剂在摄取后通常约0.5-1小时之内经过胃部,然后再用4-5小时通过回盲接合处经过上部胃肠道。在进食状态,片剂可能要用长达4小时经过胃部,然后再用4-5小时经过上部胃肠道。因此,在不考虑病人的进食状态时,如果片剂将全部或基本全部药物释放到上部胃肠道,则最好在

以上述时限为延缓时间之后释放药物。

[0024] 需要理解的是,尽管希望在延缓时间内无药物释放,但是一些释放仍然可能发生。然而,延缓时间内的药物释放量不应超过内核药物总量的10%。

[0025] 根据本发明的片剂采用的包衣优选由不溶于水或水溶性很差的疏水性材料形成。在使用中,包衣最好是仅仅作为一道屏障,阻止水生理介质进入,从而提供药物释放延缓时间。由上述理由可知,片剂最好具有与希望的延缓时间一致的最小厚度。因此,采用不溶于水或难溶于水的疏水性包衣材料,可以制备一种对水分具有相对抵御力的包衣,从而可以用相对薄的包衣获得较长的延缓时间。

[0026] 另外,为了在延缓时间届满之后达到快速释放药物的目的,希望包衣不含或基本不含膨胀剂和胶凝剂,使得包衣可作为释放药物的扩散屏障。从这方面考虑,包衣最好不含或基本不含诸如天然或合成树胶类这些能够调节药物通过无损膨胀的包衣而释放的物质。药物从内核释放,是包衣物理破裂的结果,而不是药物通过膨胀的包衣材料而扩散的结果。药物释放的机理主要与包衣的物理破裂有关,而与药物通过可膨胀和可胶凝包衣的扩散过程无关,这意味着能够以可靠的、再现性好的方式从本发明片剂传送多种药物。

[0027] 片剂包衣可含有一种或多种不溶于水或难溶于水的疏水性赋形剂。所述赋形剂可选自任意已知的疏水性纤维素衍生物和聚合物,所述疏水性纤维素衍生物和聚合物包括烷基纤维素,如乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素以及它们的衍生物;聚甲基丙烯酸聚合物,聚乙酸乙烯酯以及纤维素乙酸酯聚合物;脂肪酸或其酯类或其盐类;长链脂肪醇;聚氧乙烷烷基醚;聚氧乙烷硬脂酸酯;糖酯;月桂酰聚乙二醇-32甘油(lauroyl macrogol-32glyceryl),硬脂酰聚乙二醇-32甘油(stearoyl macrogol-32glyceryl)等。羟丙基甲基纤维素材料最好选自那些重均分子量(Mw)低、粘度低的材料,诸如E-型甲基纤维素,以及在USP中定义的29-10类。

[0028] 其它可为包衣提供疏水性能的试剂或赋形剂可选自己知用作片剂赋形剂的任意蜡类物质。优选亲水亲油平衡值(HLB)小于5,更优选为约2。合适的疏水剂包括蜡类物质诸如巴西棕榈蜡、石蜡、微晶蜡、蜂蜡、十六烷基酯蜡等;或非脂疏水性物质如钙的磷酸盐,如磷酸氢钙。

[0029] 包衣优选含有钙的磷酸盐、山嵛酸甘油酯以及聚乙烯吡咯烷酮或它们的混合物,以及一种或多种助剂、稀释剂、润滑剂或填充剂。

[0030] 包衣的优选成分如下,以占包衣重量的百分含量表示。

[0031] 聚乙烯吡咯烷酮(聚烯吡酮)在包衣中的重量百分含量优选约1-25%,更优选为4-12%,比如6-8%。

[0032] 山嵛酸甘油酯是甘油与山嵛酸(一种C22脂肪酸)形成的酯。山嵛酸甘油酯可以其单、双或三酯或它们的混合物的形式存在。其HLB值优选小于5,更优选为约2。它在包衣中的含量可以为约5-85重量%,优选为10-70重量%,在某优选实施例中为30-50重量%。

[0033] 钙的磷酸盐可以是磷酸氢钙二水合物,它在包衣中的含量可以为约10-90重量%,优选20-80重量%,比如40-75重量%。

[0034] 包衣可含有其它常用的片剂赋形剂,如润滑剂、着色剂、粘合剂、稀释剂、助流剂(glidant)和遮味剂或调味剂。

[0035] 赋形剂的例子包括着色剂诸如三氧化二铁,比如黄色三氧化二铁;润滑剂诸如硬

脂酸镁；以及助流剂诸如二氧化硅，比如胶状二氧化硅。黄色三氧化二铁的用量可以约为包衣重量的0.01-0.5重量%，硬脂酸镁可以为包衣重量的1-20重量%，优选2-10重量%，比如0.5-1.0重量%；胶状二氧化硅的用量可以约为包衣重量的0.1-20重量%，优选1-10重量%，更优选0.25-1.0重量%。

[0036] 除了药物之外，所述内核还含有用于快速释放配方的本领域技术人员所公知的崩解剂或崩解剂混合物。在本发明中运用的崩解剂可以是在水介质存在时泡腾和/或膨胀的材料，从而可提供必要的力量使包衣材料发生机械性破裂。

[0037] 除了药物之外，内核优选含有交联的聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠(Croscarmellose Sodium)。

[0038] 以下列出了优选的内核材料。含量以占内核重量的重量百分含量计。

[0039] 如前所述，交联聚乙烯吡咯烷酮可用作崩解剂，并且可用在内核中，其用量在对内核的叙述中披露。

[0040] 交联羧甲基纤维素钠是一种用作崩解剂的内交联羧甲基纤维素钠(也称作Ac-Di-Sol)。

[0041] 崩解剂的用量可为内核重量的5-30重量%。但是某些崩解剂用量较高时会膨胀形成可调节药物释放的基质。因此，如果在延缓时间之后需要快速释放，崩解剂的用量可高达10重量%，比如为约5-10重量%。

[0042] 内核还可含有常用的片剂赋形剂，诸如在前面对包衣材料进行描述时公开的那些赋形剂。合适的赋形剂包括润滑剂、稀释剂和填充剂，包括但不限于乳糖(例如一水合物)、三氧化二铁、硬脂酸镁以及胶态二氧化硅。

[0043] 乳糖一水合物是一种由一分子葡萄糖和一分子半乳糖组成的二糖。它可作为本发明片剂的填充剂或稀释剂，其含量范围可以是约10-90%，优选20-80%，在某些优选实施例中为65-70%。

[0044] 如上所述，本发明重要的一方面是，内核在包衣内准确定位以确保片剂具有合适的包衣厚度。这样，延缓时间将具备可靠性和再现性，从而避免患者内部(intra-subject)和患者之间的生物利用率差异。在过程控制中，具有稳固性有利于确保同一批片剂含有的内核具有与包衣匹配的合适的几何形状。控制工作是繁重的，因为这需要操作者从一批产品中取出随机样品，然后切开，对内核质量进行物理检验(即：是否无损、是否准确定位)。另外，如果取样中的大量样品是失败的，则可能整批片剂都得报废。申请人发现，如果给内核加入强着色剂比如氧化铁，则在强光照射片剂时内核可与包衣显示出明显的差异，内核位置或完整性方面的任何缺点都可以通过一种置于压片机附近合适位置的摄像系统自动选出，当这些片剂从压片机中出来时就可以进行检验。这样，一旦识别到片剂次品，就可以暂停生产，迅速纠正生产工艺中的问题，从而可避免大量批次片剂的损耗。

[0045] 尽管内核所着色剂可用于这种目的，还是可能有与之相当的解决方法。例如，不用着色剂，而用一种x-射线不透性材料，比如硫酸钡。若将x-射线成像仪与压片机共同使用，则内核与包衣材料显示出明显的差异，x-射线成像仪用类似的方法挑出内核位置或完整性方面的任何缺点。

[0046] 本发明片剂的药物用量取决于具体所使用的药物、病人情况以及需要治疗病情的特性和严重程度。典型的药物负载量可为内核重量的1-50重量%。

[0047] 如上所述,本发明可采用多种药物。治疗那些由夜间昼夜节奏引起症状的一些药物特别合适用本发明。因此,一些治疗以下病情的药品特别合适用本发明片剂:失眠、睡眠紊乱、窒息、哮喘、癫痫症、支气管炎、帕金森病、类风湿关节炎、过敏性鼻炎和缺血性心脏病,丛集性偏头痛、充血性心脏病以及忧郁症。另外,那些通过胞色细胞P450代谢的药物也特别合适用本发明,它们包括:

[0048] 阿密曲替林、咖啡因、氯米帕明(Clomipramine)、氯氮平(clozapine)、氟伏沙明(Fluvoxamine)、氟哌丁苯(haloperidol)、丙咪嗪(imipramine)、mexilitine、雌(甾)二醇、奥氮平(olanzepine)、扑热息痛(paracetamol)、心得安(propranolol)、四氢氨基吡啶(tacrine)、茶碱(theophylline)、丙酮苄羟香豆素(warfarin)、安非它酮(bupropion)、环磷酰胺、氧合酶-2抑制剂(Celecoxib)、双氯芬酸(Diclofenac)、氟比洛芬(Flubiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、glimepirideindome、消炎痛(thacin)、甲氧萘丙酸、二苯乙内酰胺、吡诺昔康(piroxicam)、替诺昔康(Tenoxicam)、西酞普兰(citalopram)、安定(diazepam)、兰索拉唑(lansoprazole)、奥美拉唑(omeprazole)、潘他拉唑(pantoprazole)、普萘洛尔(Propranolol)、托吡酯(Topiramate)、Alpranolol、氯丙嗪、氯米帕明(clomipramine)、可待因、去甲丙咪嗪(Desipramine)、右美沙芬(dextromethorphan)、苯海拉明(diphenhydramine)、盐酸多奈哌齐(donepezil)、氟卡尼(flecainide)、氟西汀(fluxetine)、柳胺苄心定(labetalol)、美沙酮、美托洛尔(metoprolol)、米安色林(mianserin)、nortripyline、恩丹西酮(ondansetron)、烯丙氧心安(oxprenolol)、14-羟基二氢可待因酮(oxycodone)、帕罗西汀(paroxetine)、perhexilene、哌角替啶(pethidine)、异丙嗪(promethazine)、利培酮(risperdone)、甲硫哒嗪(thioridazine)、噻氯匹啶(ticlopidine)、噻吗心安(timolol)、三甲丙咪嗪(trimipramine)、万拉法新(venlafaxine)、扑热息痛、阿普唑仑(alprazolam)、乙胺碘呋酮(amiodarone)、布地奈德(budesonide)、似普罗啡(Buprenorphine)、丁螺旋酮(buspiron)、钙通道阻断剂、卡巴咪嗪(carbamazepine)、西沙必利(cisapride)、克拉霉素(clarithromycin)、氯硝安定(clonazepam)、可卡因、氢化可的松、环孢霉素、地塞米松、红霉素、芬太奴(fentanyl)、酮康唑(ketoconazole)、氯沙坦(losartan)、咪康唑(miconazole)、咪达唑仑(midazolam)、奎纳定(quinidine)、舍曲林(sertraline)、斯他汀(statins)、他克莫司(tacrolimus)、三苯氧胺(tamoxifen)、三环类抗抑郁药物(TCAs)、triazolam、唑吡坦(zolpidem)或它们的混合物。可用于本发明片剂的其它药系或药品举例如下:

[0049] 抗组胺剂(例如:马来酸阿扎他定(azatadine maleate)、溴苯吡丙胺(brompheniramine maleate)、卡比沙明马来酸盐(carbinoxamine maleate)、氯苯吡胺马来酸盐、马来酸右氯苯那敏(dexchlorpheniramine maleate)、盐酸苯海拉明、琥珀酸杜克西拉明(doxylamine succinate)、盐酸甲地嗪(methdilazine hydrochloride)、异丙嗪、异丁嗪酒石酸盐(trimeprazine tartrate)、苄吡二胺柠檬酸盐、盐酸苄吡二胺以及反(式)2-[3-(1-吡咯烷基)对甲苯丙烯基]吡啶盐酸盐);

[0050] 抗生素(例如:青霉素V钾、邻氯青霉素钠、双氯青霉素钠、乙氧萘青霉素钠、苯甲异噁唑青霉素钠、羧苄青霉素茛菪基钠、盐酸土霉素、盐酸四环素、磷酸氯洁霉素、盐酸氯洁霉素、棕榈酸氯洁霉素HCL、林肯霉素HCL、新生霉素钠、呋喃咀啶钠、盐酸甲硝唑);抗结核剂(例如:异烟肼);

[0051] 胆碱能剂(例如:安贝氯铵(Ambenonium Chloride)、氯化甲酰甲胆碱(bethanecol chloride)、溴化新斯的明、溴化3-二甲氨基甲酰氧基-1-甲基吡啶(pyridostigmine bromide));

[0052] 抗蕈毒碱(例如:甲溴辛托品(anisotropine methylbromide)、溴奎环二苯酯(clidinium bromide)、盐酸双环胺(dicyclomine hydrochloride)、格隆溴胺(Glycopyrrolate)、甲硫己环铵(hexocyclium methylsulfate)、甲基溴化后马托品(homatropine methylbromide)、硫酸天仙子胺、溴化美生舍灵、天仙子碱溴氢酸盐、安胃灵(oxyphenonium bromide)、溴化普洛盘舍啉、氯化环己基羟苯丙基三乙胺(tridihexethyl chloride));

[0053] 类交感神经剂(例如:甲磺酸比托特罗(bitolterol mesylate)、麻黄素、盐酸麻黄素、硫酸麻黄素、硫酸间羟异丙肾上腺素(orcioprenaline sulphate)、盐酸苯丙醇胺、盐酸假麻黄碱、盐酸羟苄羟麻黄碱、硫酸羟甲叔丁肾上腺素、硫酸间羟叔丁肾上腺素(terbutaline sulphate));

[0054] 抗交感神经剂(例如:盐酸苯氧苯扎明(phenoxybenzamine hydrochloride));各种自主神经药物(例如:烟碱);

[0055] 铁制剂(例如:葡萄糖酸铁、硫酸亚铁);

[0056] 止血剂(例如:氨基己酸);

[0057] 强心剂(例如:盐酸醋丁酰心安(acebutolol hydrochloride)、双异丙吡胺磷酸盐(disopyramide phosphate)、醋酸氟卡尼(flecainide acetate)、盐酸普鲁卡因胺(procainamide hydrochloride)、盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride)、葡萄糖酸奎尼定、马来酸噻吗心安(timolol maleate)、盐酸妥卡尼(tocainide hydrochloride)、盐酸戊脉安(verapamil hydrochloride));

[0058] 抗高血压药物(例如:巯甲丙脯氨酸(captopril)、盐酸可乐亭、盐酸肼苯哒嗪、盐酸四甲双环庚胺(mecamylamine hydrochloride)、酒石酸甲氧乙心安);血管扩张剂(例如:盐酸罂粟碱);

[0059] 非甾体抗炎药(例如:水杨酸胆碱、布洛芬、酮丙酸(ketoprofen)、水杨酸镁、甲氯胺苯酸钠(meclofenamate sodium)、甲氧萘丙酸钠、甲苯酰吡酸钠(tolmetin sodium));

[0060] 安眠促效药(例如:盐酸可待因(codeine)、磷酸可待因、硫酸可待因、右旋吗酰胺酒石酸盐(dextromoramide tartrate)、重酒石酸二氢可待因酮(hydrocodone bitartrate)、盐酸二氢吗啡酮、盐酸派替啶、美舍东盐酸盐(hydrocodone bitartrate)、硫酸吗啡、醋酸吗啡、乳酸吗啡、袂康酸吗啡、硝酸吗啡、磷酸一代吗啡、酒石酸吗啡、戊酸吗啡、氢溴酸吗啡、盐酸吗啡、盐酸丙氧芬);

[0061] 抗痉挛药物(例如:苯巴比妥钠(phenobarbital sodium)、苯妥英钠(phenytoin sodium)、三甲双酮、乙琥胺、2-丙基戊酸钠);

[0062] 镇静剂(例如:马来酸乙酰奋乃静(acetophenazine maleate)、盐酸氯丙嗪、盐酸氟非那嗪、乙二磺酸丙氯拉嗪(Prochlorperazine Edisylate)、盐酸异丙嗪、盐酸甲硫哒嗪、盐酸三氟甲哌丙嗪(trifluoroperazine hydrochloride)、柠檬酸锂、盐酸莫林酮(molindone hydrochloride)、thiothixine hydrochloride);

[0063] 化疗药(例如:阿霉素、顺氯氨铂(cisplatin)、5-氟脱氧尿苷(floxuridine)、氨甲

叶酸及其组合)；

[0064] 降脂剂(例如:吉非罗齐(gemfibrozil)、降固醇酸、HMG-CoA(3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A)还原酶抑制剂比如:阿伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(,cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(,pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin))；

[0065] H2对抗剂(例如:甲腈咪胺、法莫替丁(famotidine)、对氨基苯(nizatidine)、盐酸雷尼替丁(ranitidine HCl))；

[0066] 抗凝结剂和抗血小板剂(例如:丙酮苯羟香豆素(warfarin)、cipyridamole、噻氯匹定(ticlopidine))；

[0067] 支气管扩张药(例如:舒喘宁(albuterol)、异丙(去甲)肾上腺素、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、特布他林(terbutaline))；

[0068] 兴奋剂(例如:benzamphetamine hydrochloride、硫酸右旋安非他命(dextroamphetamine)、磷酸右旋安非他命、二乙基丙酸盐盐酸盐(diethylpropion hydrochloride)、盐酸氟苯丙胺、盐酸甲基苯丙胺、盐酸哌醋甲酯(methylphenidate hydrochloride)、酒石酸苯甲曲秦(phendimetrazine tartrate)、盐酸苯甲吗啉、柠檬酸咖啡因)；

[0069] 巴比妥酸盐(barbiturate)(例如:戊巴比妥酸钠(amylobarbitol sodium)、仲丁巴比妥钠(butabarbitol sodium)、司可巴比妥钠(secobarbitol sodium))；

[0070] 镇静止痛剂(例如:盐酸羟嗪、methprylon)；除痰剂(例如:碘化钾)；

[0071] 止吐药(例如:盐酸苯奎酰胺(benzaquinamide hydrochloride)、盐酸灭吐灵(metoclopropamide hydrochloride)、盐酸三甲苯甲酰胺(trimethobenzamide hydrochloride))；

[0072] 胃肠药(例如:盐酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride))；重金属拮抗剂(例如:青霉胺、盐酸青霉胺)；

[0073] 抗甲状腺药(例如:甲巯基咪唑)；

[0074] 泌尿生殖器平滑肌弛缓剂(例如:盐酸黄酮哌酯(flavoxate hydrochloride)、盐酸奥昔布宁(oxybutynin hydrochloride))；

[0075] 维生素(例如:盐酸硫胺素、抗坏血酸)；一般性药剂(例如:盐酸三环癸胺、秋水仙碱、依替膦酸二钠(etidronate disodium)、亚叶酸钙、亚甲基蓝、氯化钾、氯化磷定)。

[0076] 类固醇,具体为糖皮质激素(例如:氢化波尼松(prednisolone)、甲基强的松龙、强的松、可的松(cortisone)、氢化可的松、甲基强的松龙、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、氟羟强的松龙(triamcinolone))。

[0077] 尽管片剂一般可适用于宽范围的药物,本发明特别适用于输送上述糖皮质激素,特别是强的松、氢化波尼松和甲基强的松龙。这些类固醇能用于治疗风湿性关节炎和关节痛。如前所述,这些病情的症状根据昼夜节奏而出现,并且在早晨的前几个小时具有很大的可预见性。因此糖皮质激素,尤其是强的松特别适合用本发明片剂输送,不仅因为其吸收带窄,还因为片剂可在睡前的晚上8点至深夜比如10-12点之间的任意时间服用,在IL-6最大量分泌(发生于凌晨2点至4点)之前输送最大的血浆药物浓度,从而有效解决早间症状的潜在原因,使这些症状可得到更有效的治疗。

[0078] 上面所用的强的松是指化合物及其盐类或它们的衍生物,包括21醋酸强的松。

[0079] 上面所用的氢化波尼松是指化合物及其盐类或它们的衍生物,包括21醋酸盐、其21-叔丁基醋酸盐、21-琥珀酸钠盐、21-硬脂酰甘醇酸酯、21-间位硫代苯甲酸钠盐,及其三甲基醋酸盐。

[0080] 上面所用的甲基强的松龙是指化合物或其盐类及它们的衍生物,包括其21醋酸盐、21-磷酸二钠盐、21-琥珀酸钠盐及其丙酮酸盐。

[0081] 内核含有的类固醇通常占内核总重量的0.1-50重量%,优选为1-20重量%,更优选为1-10重量%。对于强的松,其用量可以为每单位剂型的量为1或5毫克,使给药既方便又有灵活性,然而如果需要,也可采用更大或更小药物含量的剂型。

[0082] 本发明片剂特别优选内核含有如上文所述的选自由强的松、氢化波尼松和甲基强的松龙所组成的组中的糖皮质激素,以及交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠,一种或多种辅助稀释剂、润滑剂或填充材料。包衣优选含有如上文所述的钙的磷酸盐、山嵛酸甘油酯、交联的聚乙烯吡咯烷酮、一种或多种辅助稀释剂、润滑剂或填充材料。

[0083] 本发明特别优选实施方式中的组成为:

[0084] 内核含5毫克强的松的片剂:

[0085] 强的松8.33%

[0086] 乳糖一水合物64.47%

[0087] 聚烯吡酮6.67%

[0088] 交联羧甲基纤维素钠18.33%

[0089] 红色三氧化二铁0.5%

[0090] 植物性硬脂酸镁(Magnesium stearate Vegetable origin)1.0%

[0091] 胶态二氧化硅0.5%

[0092] 包衣

[0093] 磷酸氢钙二水合物50%

[0094] 山嵛酸甘油酯40%

[0095] 聚烯吡酮8.40%

[0096] 黄色三氧化二铁0.1%

[0097] 植物性硬脂酸镁1.0%

[0098] 胶态二氧化硅0.5%

[0099] 另一个优选实施方式如下:

[0100] 内核含1毫克强的松的片剂:

[0101] 强的松1.67%

[0102] 乳糖一水合物71.13%

[0103] 聚烯吡酮6.67%

[0104] 交联羧甲基纤维素钠18.33%

[0105] 红色三氧化二铁0.5%

[0106] 植物性硬脂酸镁1.0%

[0107] 胶态二氧化硅0.5%

[0108] 包衣

[0109] 磷酸氢钙二水合物50%

[0110] 山嵛酸甘油酯40%

[0111] 聚烯吡酮8.40%

[0112] 黄色三氧化二铁0.1%

[0113] 植物性硬脂酸镁1.0%

[0114] 胶态二氧化硅0.5%

[0115] 令人惊奇的是,在释放速率某种程度上依赖于内核湿润以及这些类固醇原本是疏水性的情况下,含有糖皮质激素的片剂显示出如此快的释放速度。

[0116] 上述片剂为压包片剂,包括内核和覆盖所述内核的包衣。然而,这种基本结构的变化仍在本发明的范围之内。因此,压包衣可进一步用设计为功能性或美观性外层包衣覆盖。例如,功能性包衣可包括增加的一层含有与内核所含药物相同或不同的药物并可即刻释放的包衣。

[0117] 用这种方式,片剂可以进行脉冲式释放,从而有利于治疗基于昼夜节奏的症状,比如睡眠紊乱。为此在这类剂型中可以采用镇静催眠剂,比如在US 6485746中提到的那些药物。脉冲式释放剂型也可普遍适用于多种活性物质,用于治疗多种适应症,使病人的服药时间更加灵活方便。例如,脉冲式释放可为即刻释放剂型的多种给药方式提供一种替代方式。

[0118] 功能性包衣还包括覆盖压包衣的肠溶包衣。肠溶包衣剂型可用于治疗肠内的局部病症,诸如克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、IBS()以及IBD。在这种实施方式中,肠溶包衣可阻止药物在片剂进入肠内之前进行任何释放。

[0119] 美观性包衣包括本技术领域公知的遮味包衣和着色包衣。

[0120] 食物会改变药物的生物利用率在本技术领域是众所周知的。食物改变药物生物利用率的方式有多种,比如延迟胃排空、改变胃肠pH值、改变内腔新陈代谢(luminal metabolism)、食物与剂型或药物之间的物理化学反应。这种由于食物摄取造成的生物利用率的改变通常称作“食物效应”。这种食物效应在控释剂型中是很普遍的,在低溶解度或低渗透性或二者兼而有的药物中也是如此(BCS Class II, III, and IV)。

[0121] 申请人意外地发现了一种片剂,该片剂可在给药后2-6小时(中值时间)的一段时间(T_{lag})内释放片剂中所含有的全部或基本全部药物。

[0122] 另外,申请人还意外地制备了一种片剂,该片剂可以不受病人食物摄取的影响,在一段延缓时间之后释放药物给病人,在 T_{max} 时间内达到药物吸收浓度峰值 C_{max} 。

[0123] T_{max} 是一个本领域公知的术语,指的是从给药到达峰值血浆浓度 C_{max} 所用的时间。 C_{max} 也是本领域公认的术语,指的是药物的峰值血浆浓度。

[0124] T_{max} 是一个与一些药剂特别相关的重要参数,这类药剂可在病人方便的时候服用,却在一段延缓时间之后释放药物,以使药物释放与昼夜节奏特别是夜间昼夜节奏同步。举例来说,如上文所述的糖皮质激素例如强的松,可用于治疗节生病症例如风湿性关节炎和骨关节炎。病人醒后通常呈现虚弱症状,目前的治疗要求病人醒后服用Decortin^R。但这不是治疗该症状的最有效方法,因为人们认为这些症状与发生于凌晨约2-4点之间的IL-6分泌有关。一种可以同步于或预先于IL-6分泌而达到 C_{max} 的药剂,对病人是非常有潜在利益的。而且,各人有各人的生活方式,病人在晚上8点至就寝时间之间,就寝时间比如是晚上10点至午夜,可能处于不同的进食状态, T_{max} 与食物摄取无关就更具优越性。

[0125] 具有预定延缓时间的药剂,在延缓时间后释放药物,这种方式中, T_{max} 与病人的进食或禁食状态无关,这种药剂是非常具有潜在利益的,它不仅仅涉及糖皮质激素和关节炎的治疗,还涉及其它的优选与昼夜节奏同步传送的活性物质,甚至涉及那些药效取决于药物向特定吸收部位或沿胃肠道及肠内局部病灶准确传送的能力的药物。本发明即提供这种药剂。

[0126] 目前,还没有适用于 T_{max} 的生物利用率或生物等值准则。但是,美国卫生部(CDER)2002年12月的《食物效应生物利用率和进食生物等值研究》工业手册(the Guidance For Industry“Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies”)提出 T_{max} 的任何差异在临床上并不相关。这种差异是否与临床有关取决于传送的药物及特定病症。申请人发现,就本发明的配方来说,食物对中值 T_{max} 的影响仅为约 $\pm 20\%$ 的差异,更具体为 $\pm 10\%$ 。

[0127] 另外申请人还发现,谈到以 C_{max} 和AUC表示的药物生物利用率,含有药物的药剂呈现出的食物效应并不显著。

[0128] 由于与药物的生物利用率有关,“食物效应”已经是一种为很多文献所证明的现象,这种现象涉及药物传送,表明病人对药物摄取的差异取决于病人是否处于进食或禁食状态。食物效应的存在与否可以用本领域公知的方法通过测定曲线下的面积(Area under the Curve,AUC)和/或 C_{max} 来定量。通常测定AUC和 C_{max} 的方法是,抽取定时的生物流体样品,绘制药物血清浓度与时间的曲线。获得的数值代表取自病人群体中的受检者的若干数据,因而表示为代表整个病人群体的平均值。通过比较AUC和 C_{max} 数值,能够确定药物是否受食物效应影响。

[0129] 可轻松地对足够数量的健康自愿者进行食物效应研究,自愿者的数量应足以形成充分的数据,以作出合适的统计学评估。优选受检者的数量不应小于12。

[0130] 为研究食物对药物生物利用率的影响,可采用本领域任意一种常规研究设计方法,例如随机、稳定的单剂(randomised balanced single-dose)、双治疗(two-treatment)、双期间(two-period)、双序列交叉设计。可采用本领域公知的任意程序进行分析,比如来自Cary North Carolina SAS研究院的SAS PROC GLM软件。

[0131] 从定量的角度,如果在90%置信区间(CI)内,进食和禁食治疗的均值(基于的比值落在AUC的0.8-1.25和/或 C_{max} 的0.7-1.43区间内,则可称之为无食物效应。

[0132] 因此,本发明另一方面提供了如上述定义的片剂,给予单剂后其AUC进食/禁食比率为0.8-1.25,或 C_{max} 进食/禁食比率为0.7-1.43。

[0133] “进食”受检者可以简单地看作为禁食至少10小时后,接受一顿FDA所认可的标准高脂肪膳食。完成进食后短时间内用水服用药剂,比如5分钟内。最好在服用药剂之后一段时间内,比如4小时内,不摄入食物,但可以允许在服用药剂2小时后摄入少量水。

[0134] “禁食”受检者在禁食至少10小时后可以方便地用水服用药剂。然后在一段时间内,比如4小时,不得摄入食物,但可以在服用药剂2小时之后摄入少量水。

[0135] 以上所提到的FDA所认可的标准高脂肪膳食包括可以在胃肠道中产生极大干扰的食物。所述高脂肪膳食含有的热量50%在脂肪中。一个有代表性的例子是,两个黄油煎蛋、两片熏肉、两片黄油面包、四盎司炸土豆和八盎司牛奶。

[0136] 通过本发明的教导,对于摄取药物的单个病人和病人个体之间,可以得到的片剂

的恢复/生物利用率水平的可变性降低。

[0137] 本发明片剂可用多种方式包装。用于销售的商品通常包括盛装片剂的容器。合适的容器已为本领域技术人员所公知,包括材料诸如瓶子、箔包装等。另外,容器还有标签和插页写明容器内的物品、一些适当的警告或使用说明。本发明的一个优点在于插页和/或标签可含有对片剂可以或不可以与食物同时服用的说明,或者可以没有关于片剂应该与食物同服或不可与食物同服的警告或说明。

[0138] 另一方面本发明提供了一种如前所述的片剂的成形方法。片剂成形可在常规的压包设备上进行。通常这种设备由设置于转动平台上的一系列模片组成。模片可拆卸地安装在平台上,因此可根据需要采用不同尺寸的模片。每个模片都是中空的,以容纳下冲头。所述冲头定位于模片内,使得冲头的上表面与模片的内表面形成一个用于容纳准确重量包衣原料的体积。一旦负载,平台进行转动,直到模片定位于上冲头的下面。然后上冲头在一定压力作用下向下移动到包衣原料上,包衣原料在上下冲头之间进行预压或捣实。将预成形的内核放进模片内,置于捣实的包衣之上。常规的压包装置可配置能使内核在垂直方向及径向均准确定位的中心调整装置。这可通过捣实过程来实现,因此将初始量的包衣原料置于模片内,用一定形状的冲头例如尖冲头捣实,冲头在包衣原料上留下可容纳内核的凹痕。然后,在第二步填充操作中将精确量的包衣原料置于模片内,覆盖内核,上冲头以一定的压力压缩包衣原料,形成本发明片剂。

[0139] 在捣实过程中施加的压力相对比较小,正好足以形成容纳内核的包衣原料床,阻止由于离心力造成包衣原料移动。随后可以对用于片剂成形的压力进行调节,使片剂具有必要的硬度。这个压力优选为400千克,但这可以以 $\pm 30\%$ 的幅度进行调节,以使片剂具有需要的硬度。

[0140] 投入模片内的包衣原料的用量可以通过包衣原料的密度而精确地确定,以确保压缩后,成形的片剂沿(A-B)轴具有需要的包衣厚度;选择模片的尺寸,以提供沿X-Y轴的厚度。如果需要改变包衣的厚度,则可在转动平台上放置具有合适内部尺寸的模片,相应调整投入模片内的包衣原料量。

[0141] 具有高度加工速度的适用的旋转片剂生产机是本领域已知的,这里无需作进一步说明。

[0142] 内核同样可以采用常规的旋转片剂机进行成形。内核优选在足够的压力下进行压缩,以使内核硬度至少约为60牛顿,比如50-70牛顿。硬度在此范围内的内核具备希望的释放特性。如果需要,内核可在制备压包片剂时同时成形。这种情况下,可以采用Manesty Dry Cota。这种压机由两个并行、互连的压机组成,内核在一台压机上制得后再机械转移至另一台压机上进行压包。运用这种设备生产片剂的设备和技术是本领域公知的,这里无需赘述。

[0143] 内核的成形优选使用本领域公知的湿法造粒技术。在一般的工艺中,将内核原料筛分、混合。然后往共混物中加入粒化流体(通常为水),混合物进行均化形成颗粒,然后进行喷雾干燥或在流化床干燥器中进行干燥,得到具有必要残留水份的颗粒。残留水份含量优选为0.4-2.0重量%。然后使颗粒通过具有所需孔径的筛子进行粒度选择。这个阶段,一些助剂也进行过筛,加入到颗粒中,形成适于压缩的内核组合物。技术人员能够理解到包衣组合物可通过类似的方法成形。

[0144] 技术人员也能够理解到,可以得到具有一定粒度范围的颗粒。包衣颗粒的细颗粒

部分优选少于30%。这里的“细颗粒部分”指的是粒度最大约63微米的颗粒。

[0145] 本发明第二方面以及随后其它方面的优选情况可参照第一方面进行必要的修正。

附图说明

[0146] 图1是表示包衣和内核以及(A-B)轴和(X-Y)轴的片剂剖面示意图；

[0147] 图2表示实施例2剂型的体外溶解图。

具体实施方式

[0148] 以下一系列实施例用于说明本发明。

[0149] 实施例1

[0150] (含强的松片剂的制备)

[0151] 以下制备用于压包体系的活性内核。内核组合在表1中详细给出。乳糖一水合物(Lactose Pulvis·H₂O[®], Danone, France和Lactose Fast Flo[®] NF316, Foremost Ing. Group, USA)是一种具有令人关注技术功能特性的填充剂。Lactose Pulvis·H₂O用于湿法造粒制备混合物, Lactose Fast Flo用于直接压缩制备混合物。微晶纤维素(Avicel[®] pH 101, FMC International, Ireland)用作直接压缩的不溶性稀释剂。聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone[®] K29-32, ISP Technology, USA)是一种造粒剂, 溶于水, 具有粘合粉末颗粒的能力。交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®], FMC Corporation, USA)作为超级崩解剂用于制剂中。作为外相, 加入硬脂酸镁(Merck, Switzerland)作为润滑剂、加入二氧化硅(Aerosil[®] 200, Degussa AG, Germany)以改进粒状粉末的流动性。

[0152] 表1

[0153]

成分	含量(毫克/片)
强的松	5.00
乳糖 (Lactose Pulvis H ₂ O NF 316)	39.10
聚乙烯吡咯烷酮 (Plasdone [®] K29-32)	4.00
羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol [®])	11.00
硬脂酸镁	0.60
二氧化硅 (Aerosil [®] 200)	0.30
总量	60.00

[0154] 强的松压包片剂的包衣具有疏水和水不溶于性。这道屏障主要是由磷酸氢钙(Emcompress[®], Mendell, USA)和山嵛酸甘油酯(Compritol[®] 888AT0, Gattefossé, France)组成。聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone[®] K29-32)是一种造粒剂, 溶于水, 具有粘合粉末颗粒的能力。加入黄色三氧化二铁(Sicovit[®] Yellow 10, BASF, Germany)作为染色剂。该屏障混合物的详细成分如表2所示。

[0155] 表2

[0156] 包衣的成分

[0157]

成分	含量 (%)
磷酸氢钙 (Emcompress [®])	50.00
山嵛酸甘油酯 (Compritol [®] 888 ATO)	40.00
聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone [®] K29-32)	8.40
黄色三氧化二铁(Sicovit [®] yellow 10 E 172)	0.10
二氧化硅(Aerosil [®] 200)	0.50
硬脂酸镁	1.00
总量	100.00

[0158] 称取所需重量的强的松、Ac-Di-Sol[®]、Lactose PulvisH₂O[®]、Plasdone[®]K29-32,用孔径为0.710毫米的筛子手工过筛。这些组分在Niro-Fielder PMA的25升混合造粒机中均匀混合6分钟,叶轮速度为250转/分钟,不带切碎机。对该预混合物料进行强的松化验。随后,在4分钟内加入造粒溶液(纯水,干混合物重量的25.47%),叶轮速度250转/分钟,切碎机速度1500转/分钟,喷嘴用H1/4V-95015(喷雾速度250克/分钟)。混合物继续均化,使湿料块化3分钟,叶轮速度500转/分钟,切碎机速度3000转/分钟。

[0159] 混合好的潮湿颗粒在Glatt WSG5空气流化床干燥器中进行干燥。干燥过程中进口温度保持在45℃。连续干燥20分钟,得到残留水份小于2.5%的颗粒。得到的干燥颗粒在Frewitt MGI 205造粒机中用孔径为0.8毫米的筛子以244osc/min的速度进行分级3分钟(7级)(graduation 7)。适量的Aerosil[®]200和硬脂酸镁用孔径为1.0毫米的筛子手工过筛。一半干燥颗粒置于Niro-Fielder PMA 25升混合造粒机内,然后加入Aerosil[®]200,再加入另一半干燥颗粒。这些成分混合2分钟,叶轮速度250转/分钟。最后,加入硬脂酸镁,继续混合2分钟,叶轮速度250转/分钟。

[0160] 根据下述过程方法包衣混合物。屏障混合物的生产釜容量为13千克。称取一定量的Emcompress[®]、Compritol[®]888ATO、Lactosepulvis·H₂O[®]、Plasdone[®]K29-32和Sicovit[®]Yellow 10E 172,用孔径为0.710毫米的筛子手工过筛。将它们置于65升Niro-Fielder PMA混合造粒机内。然后,这些组分均匀混合6分钟,叶轮速度200转/分钟,无切碎机。随后,在2分钟之内用喷嘴4,9(喷雾速度520克/分钟)加入造粒溶液(纯水,干燥混合物重量的8.12%),叶轮速度200转/分钟,切碎机速度1500转/分钟。继续混合均化,块化1分钟,叶轮速度400转/分钟,切碎机速度3000转/分钟。

[0161] 然后将混合好的潮湿颗粒在Niro-Fielder TSG 2空气流化床干燥器中进行干燥。干燥过程中进口温度保持在45℃。连续干燥33分钟,使残留水份小于2.5%。产生的干燥颗粒在Frewitt MGI 205造粒机中用孔径为0.8毫米的筛子以244osc/min的速度进行4分钟分级(7级)。适量的Aerosil[®]200和硬脂酸镁用孔径为1.0毫米的筛子手工过筛。将一半干燥颗粒置于65升的Niro-Fielder PMA混合造粒机内,然后加入Aerosil[®]200,再加入另一半干燥颗粒。这些成分混合2分钟,叶轮速度200转/分钟,无切碎机。最后,加入硬脂酸镁,继续混合2分钟,叶轮速度250转/分钟,无切碎机。

[0162] 将440毫克包衣混合物压包在内核上得到压包片剂(直径9毫米)。305毫克包衣混合物压包在内核上得到压包片剂(直径8毫米)。应用Kilian RUD压片机制备这些不同的压包衣。第一和第二进料斗装满包衣颗粒。压片机的两个进料斗之间配置有用于提供内核的传送系统。对于每个片剂,第一进料斗提供用于内核的约一半量的包衣颗粒。然后,传送系统向模片内提供内核并将内核定位在模片中心。随后,第二进料斗提供用于内核的另一半量的包衣颗粒。然后进行压缩步骤。

[0163] 表3

[0164] 实施制造工艺的设备

[0165]

设备	产品名称/型号	生产厂家/供应商
混合造粒机	Niro-Fielder PMA 25/65 升	Aéromatic-Fielder AG, Bubendorf, Switzerland
空气流化床干燥器	Glatt WSG5	Maschinen und apparatebau AG, Pratteln, Switzerland
空气流化床干燥器	Niro-Fielder TSG 2	Aéromatic-Fielder AG, Bubendorf, Switzerland
造粒机	Frewitt MGI 205	Frewitt SA, Granges-Pacot, Switzerland
红外湿度分析仪	Mettler PE 360 湿度分析仪	Mettler Toledo AG, Greifensee, Switzerland
多层压片机	Hata HT-AP55LS-U/3L	Elisabeth-Carbide, Antwerp, Belgium
干法包衣压片机	Kilian RUD	Kilian & Co GmbH, Cologne, Germany

[0166] 实施例2

[0167] (体外溶解图)

[0168] 采用USP二号溶解装置(搅拌棒)和固定筒,在搅拌速度为100转/分钟条件下,测定根据实施例1中的方法制备的含有5毫克负载强的松的片剂的体外溶解图。溶解介质为500毫升纯水。

[0169] 经过4小时,未见药物释放。但在4.5小时内大约80%药物释放,至5小时,100%的药物释放(见图2)。

[0170] 实施例3

[0171] 研究测定食物对上述5毫克强的松片剂的生物利用率的影响。

[0172] 该研究未对片剂的进食和禁食状态进行比较,而调整了研究方法,将强的松的时间药物动力学和该药需要在晚上,比如约晚8点服用,以使得血浆水平在IL-6分泌前达到峰值,从而改进治疗效果的事实考虑进去。这样设计该研究,对片剂在实时给药期间与这时可能的食物摄入情况进行比较。对一个患者来说,在晚8点时已经大约禁食8小时,通常认为这种情况是不合理的。因此,对下列食物摄入情况进行了实验:

[0173] a) 模拟晚8点的禁食状态:在服药前2.5小时摄入一顿便餐,该便餐含有最少量的热量(即每日总热量的22%,脂肪含量限定为15.5克)且没有任何慢速消化的营养物质。这

称为“半禁食”状态。

[0174] 该便餐的组成为黑面包、人造黄油、软干酪、一个苹果(去皮)以及什锦水果果汁。

[0175] b) 模拟进食状态:在给药前0.5小时,给予高脂肪膳食,该膳食含有每日摄入热量总量的35%和26克脂肪。

[0176] 假设在该半禁食状态的情况下,在2.5小时后,胃已经排空或基本排空了食物,

[0177] 高脂肪膳食的成分为:加有细面条沙司、汤和蔬菜的面糊,苹果汁,冰淇淋和生奶油。

[0178] 实验方法为具有7天清除时间的开放的、随机化的、三期交叉单剂口服研究。病人群体为27位健康的男性自愿者。

[0179] 对各个进食和半禁食状态,将该制剂的药物动力学与早晨2点服用的标准即刻释放剂型(Decortin^R)进行比较。

[0180] 在半禁食状态,该制剂显示出3.5小时的中值延缓时间。与在早晨2点服用的Decortin^R相比,该制剂完全生物等值, C_{max} 为97%,相对生物利用率为101% ($AUC_{0-\infty}$)。

[0181] 在进食状态,中值延缓时间为4小时。与Decortin^R相比, C_{max} 为105%,相对生物利用率为113% ($AUC_{0-\infty}$)。

[0182] 与在半禁食状态的制剂相比,进食状态时制剂的 C_{max} 为108%,相对生物利用率为112% ($AUC_{0-\infty}$)。

[0183] 这些结果说明,本发明的制剂显示出极好的生物利用率,没有明显的食物效应。

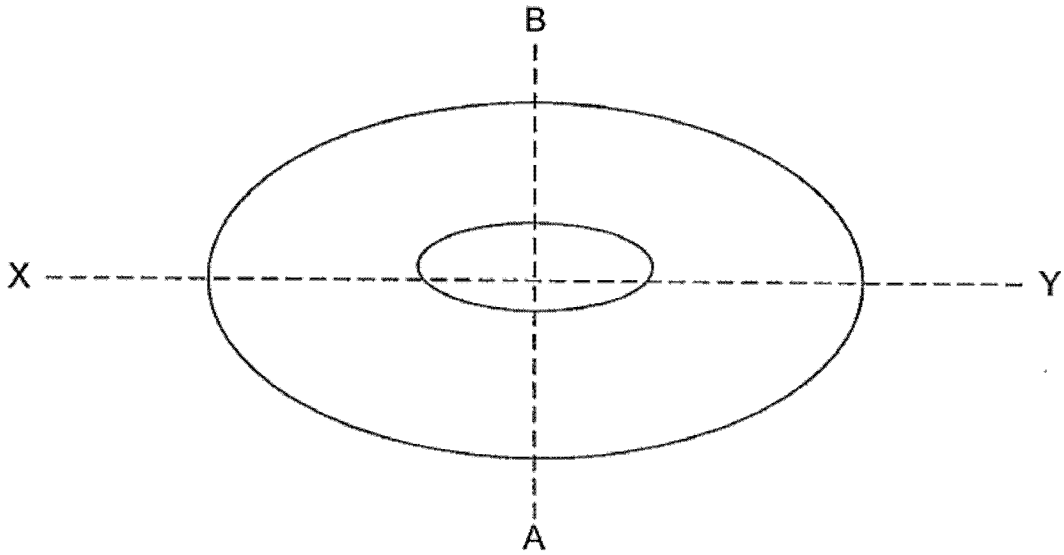


图1

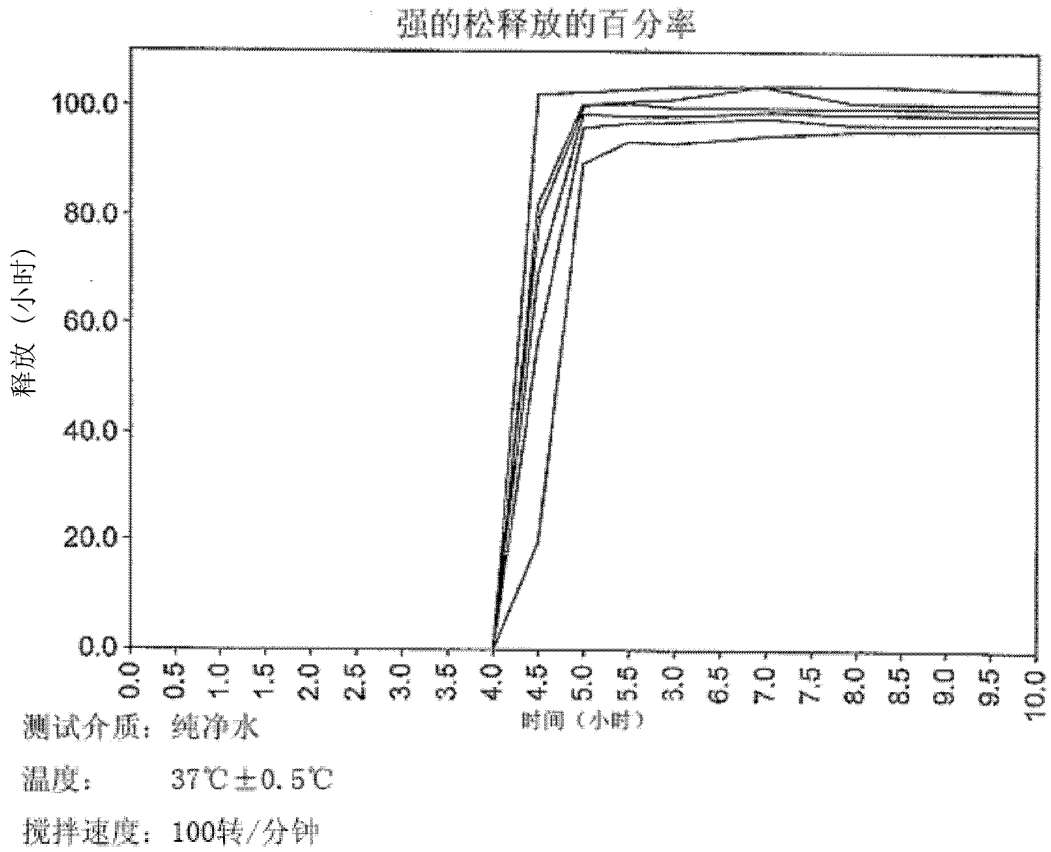


图2