

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102458360 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080028597. 0

(22) 申请日 2010. 05. 03

(30) 优先权数据

61/174, 780 2009. 05. 01 US

61/174, 788 2009. 05. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/033389 2010. 05. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02010/127345 EN 2010. 11. 04

(71) 申请人 阿普塔利斯医药科技公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 戈皮·M·文卡特施

詹姆斯·克莱文杰 迈克尔·戈瑟林

赖金旺

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 申基成 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 31 页 附图 2 页

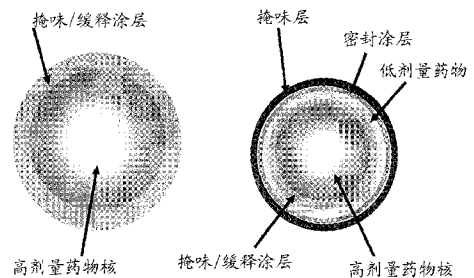
(54) 发明名称

含有高剂量和低剂量药物的组合的口腔崩解片组合物

(57) 摘要

本发明涉及包括许多掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的药物组合物、包括这样药物组合物的剂型 (诸如口腔崩解片) 及制备本发明的药物组合物和剂型的方法。包括本发明的药物组合物的剂型是高剂量和低剂量药物的改善的均匀的掺合物, 其提供了药物组合的更方便的且可口的施用, 例如用于治疗疼痛、高血糖症、心血管疾病和过敏症。

高剂量/低剂量药物组合的横截面



高剂量/低剂量药物组合ODT包括快速分散微粒剂、掩味的高剂量/低剂量药物微粒及掩味或持续释放涂层的高剂量药物微粒。

1. 一种药物组合物,包括许多含高剂量 / 低剂量药物的微粒,其中所述含药物的微粒包括:

- (a) 包括高剂量药物的核;
- (b) 置于所述核上的第一涂层,包括低剂量药物;和
- (c) 置于所述核上的第二涂层,包括水不溶性聚合物。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述药物组合物中高剂量药物与低剂量药物的重量比是至少约 20 : 1。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中含高剂量药物的核包括所述高剂量药物的粒子,其中所述第二涂层是包括水不溶性聚合物的缓释涂层。

4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述低剂量药物涂层还包括粘合剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述粘合剂是药学上可接受的水溶性聚合物。

6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述粘合剂是选自由羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基烷基纤维素、聚氧化乙烯、多糖及其混合物组成的组的药学上可接受的水溶性聚合物。

7. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第二涂层还包括增塑剂。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述增塑剂无邻苯二甲酸酯。

9. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其中所述增塑剂选自由甘油、甘油酯、乙酰化单甘油酯或乙酰化二甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三醋酸甘油酯、三丁酸甘油酯、邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯、柠檬酸酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰三丁酯、柠檬酸三乙酯、甘油三丁酸酯、癸二酸酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯、氯丁醇、聚乙二醇、植物油、富马酸酯、富马酸二乙酯、苹果酸酯、苹果酸二乙酯、草酸酯、草酸二乙酯、琥珀酸酯、琥珀酸二丁酯、丁酸酯、十六醇酯、丙二酸酯、丙二酸二乙酯、蓖麻油及其组合组成的组。

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第二涂层基本上掩蔽所述高剂量药物和 / 或所述低剂量药物的味道并置于所述第一涂层之下。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其中所述第二涂层置于所述核之上。

12. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其中所述第二涂层还包括胃溶性聚合物或胃溶性成孔剂。

13. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,其中所述第二涂层还包括胃溶性成孔剂。

14. 根据权利要求 12 所述的药物组合物,其中所述水不溶性聚合物选自由水不溶性纤维素醚、乙基纤维素、水不溶性纤维素酯、醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物及其混合物组成的组;且所述胃溶性成孔剂选自由 maltrin、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] EP0、聚乙烯缩醛二乙氨基醋酸酯、AEA[®]、基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的三元共聚物、碳酸钙、磷酸钙、糖二酸钙、琥珀酸钙、酒石酸钙、醋酸铁、氢氧化铁、磷酸铁、碳酸镁、柠檬酸镁、氢氧化镁、磷酸镁及其混合物组成的组。

15. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述第二涂层基本上延缓了所述高剂量药物的释放。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物,其中所述第二涂层还包括水溶性聚合物或肠溶性聚合物。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物,其中所述水不溶性聚合物选自自由水不溶性纤维素醚、乙基纤维素、水不溶性纤维素酯、醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其混合物组成的组;所述水溶性聚合物选自自由聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素组成的组;且所述肠溶性聚合物选自自由醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、pH-敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、虫胶,及其混合物组成的组。

18. 根据权利要求 15 所述的药物组合物,其中所述第二涂层置于所述核和所述第一涂层之间。

19. 根据权利要求 18 所述的药物组合物,还包括置于所述第一涂层之上的第三涂层,其中所述第三涂层包括与所述第二涂层的水不溶性聚合物相同或不同的水不溶性聚合物。

20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物,其中所述第三涂层基本上掩蔽所述低剂量药物的味道。

21. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,还包括第三涂层和第二涂层,所述第三涂层置于所述核和所述第一涂层之间,其中所述第三涂层包括与所述水不溶性聚合物相同或不同的水不溶性聚合物。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物,其中所述第三涂层基本上掩蔽所述高剂量药物的味道。

23. 根据权利要求 22 所述的药物组合物,其中所述第三涂层还包括胃溶性聚合物或胃溶性成孔剂。

24. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,还包括置于所述第一涂层之上的食用香料涂层,其中所述食用香料涂层包括增甜剂。

25. 根据权利要求 24 所述的药物组合物,其中所述增甜剂选自自由三氯半乳糖、拉克替醇、麦芽糖醇、山梨糖醇及其组合组成的组。

26. 根据权利要求 24 所述的药物组合物,其中所述第二涂层置于所述核和所述第一涂层之间。

27. 根据权利要求 26 所述的药物组合物,其中所述第二涂层基本上延缓了所述高剂量药物的释放,且包括选自自由甘油山萘酸酯、硬脂酸和氢化蓖麻油组成的组的水不溶性或疏水性蜡。

28. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物包括非阿片样止痛药且所述低剂量药物包括阿片样止痛药;或所述高剂量药物包括双胍且所述低剂量药物包括磺酰脲;或所述高剂量药物包括尼克酸且所述低剂量药物包括抑制素;或所述高剂量药物包括解充血药或组胺拮抗剂且所述低剂量药物包括组胺拮抗剂或解充血药。

29. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述第二涂层置于所述核和所述第一涂层之间,且所述第二涂层基本上延缓了所述高剂量药物的释放。

30. 根据权利要求 29 所述的药物组合物,还包括置于所述第一涂层之上的第三涂层,其中所述第三涂层包括与所述第二涂层的水不溶性聚合物相同或不同的水不溶性聚合物,或所述第三涂层包括食用香料涂层;且所述第三涂层基本上掩蔽所述低剂量药物的味道。

31. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物是非甾体抗炎药且所述低剂量药物是阿片样止痛药。

32. 根据权利要求 31 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物选自自由对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、双氯芬酸钾、依托度酸、舒林酸、吲哚美辛和塞来昔布组成的组;且所述低剂量药物选自自由氢可酮、羟吗啡酮、丁丙诺啡、芬太尼和氢吗啡酮组成的组。

33. 根据权利要求 32 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物包括对乙酰氨基酚,且所述低剂量药物包括氢可酮。

34. 根据权利要求 33 所述的药物组合物,还包括置于所述第一涂层之上的含增甜剂的食用香料涂层,其中所述第二涂层置于所述核和所述第一涂层之间。

35. 根据权利要求 34 所述的药物组合物,其中所述第二涂层包括乙基纤维素,且所述第三涂层包括三氯半乳糖和任选的粘合剂。

36. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物是二甲双胍,且所述低剂量药物选自自由格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、瑞格列奈、那格列奈、罗格列酮、吡格列酮和曲格列酮组成的组。

37. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物是尼克酸,且所述低剂量药物选自自由洛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀、罗苏伐他汀和普伐他汀组成的组。

38. 根据权利要求 28 所述的药物组合物,其中所述高剂量药物选自自由伪麻黄碱盐酸盐或伪麻黄碱硫酸盐、非索非那定组成的组,且所述低剂量药物选自自由西替利嗪、氯雷他定和苯福林组成的组。

39. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,还包括第二组含高剂量药物的粒子,其中所述第二组含药物的粒子包括:

(i) 包括所述高剂量药物的第二核;和

(ii) 置于所述第二核之上的包括水不溶性聚合物的第四涂层,其中所述第四涂层的水不溶性聚合物与所述第二涂层的水不溶性聚合物是相同的或不同的。

40. 根据权利要求 39 所述的药物组合物,其中所述第四涂层还包括水溶性聚合物或肠溶性聚合物。

41. 根据权利要求 40 所述的药物组合物,其中所述第四涂层的水不溶性聚合物选自自由水不溶性纤维素醚、乙基纤维素、水不溶性纤维素酯、醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其混合物组成的组;所述水溶性聚合物选自自由聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素组成的组;且所述肠溶性聚合物选自自由醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、pH-敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、虫胶,及其混合物组成的组。

42. 根据权利要求 39 所述的药物组合物,其中所述第四涂层还包括胃溶性成孔剂。

43. 根据权利要求 42 所述的药物组合物,其中所述水不溶性聚合物选自自由水不溶性纤维素醚、乙基纤维素、水不溶性纤维素酯、醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及其混合物组成的组;且所述胃溶性成孔剂选自自由 maltrin、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] EP0、聚乙烯缩醛二乙氨基醋酸酯、AEA[®]、基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的三元共聚物、碳酸钙、磷酸钙、糖二酸钙、琥珀酸钙、酒石酸钙、醋酸铁、氢氧化铁、磷酸铁、碳酸镁、柠檬酸镁、氢氧化镁、磷酸镁及其混合物组成的组。

44. 一种剂型,包括权利要求 1 所述的组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

45. 一种剂型,包括权利要求 31 所述的组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

46. 一种剂型,包括权利要求 39 所述的组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

47. 根据权利要求 44-46 中任一项所述的剂型,其中所述剂型还包括含崩解剂和糖醇和 / 或糖的快速分散颗粒;其中所述剂型是 ODT。

48. 根据权利要求 47 所述的剂型,其中所述快速分散颗粒与含药物的微粒的重量比范围是从约 5/1 到约 1/1。

49. 根据权利要求 47 所述的剂型,其中当根据 USP<701> 崩解测试检测时,所述 ODT 在约 30 秒之内基本上崩解。

50. 根据权利要求 47 所述的剂型,其中当利用 USP 仪器 1(篮式 @100rpm) 或仪器 2(浆式 @50rpm) 在 900mL 的 pH 1.2 缓冲液中检测溶解时,在 30 分钟内所述 ODT 释放所述高剂量药物的总量的至少约 75% 和所述低剂量药物的至少约 75%。

51. 根据权利要求 47 所述的剂型,其为 ODT 形式,包括 500mg 对乙酰氨基酚和 5mg 氢可酮酒石酸氢盐,其中所述 ODT 具有 6115ng/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 C_{max} , 20.14ng/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 C_{max} , 19920ng·hr/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 AUC, 和 141ng·hr/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 AUC。

52. 根据权利要求 47 所述的剂型,其为 ODT 形式,包括 300mg 对乙酰氨基酚和 10mg 氢可酮酒石酸氢盐,其中所述 ODT 具有 3915ng/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 C_{max} , 40.53ng/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 C_{max} , 12794ng·hr/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 AUC, 和 280ng·hr/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 AUC。

53. 根据权利要求 47 所述的剂型,其中所述崩解剂选自自由交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素及其混合物组成的组,且所述糖醇或糖选自自由甘露醇、木糖醇、麦芽醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、乳糖、三氯半乳糖、麦芽糖及其组合组成的组。

54. 根据权利要求 47 所述的剂型,其中所述含高剂量 / 低剂量药物的微粒具有小于约 400 μ m 的平均粒度,所述快速分散颗粒具有小于约 300 μ m 的平均粒度,且所述崩解剂和糖醇和 / 或糖具有小于约 30 μ m 的平均粒度。

55. 一种制备权利要求 1 所述的药物组合物的方法,包括:

(1) 制备包括高剂量药物的核;

(2) 用低剂量药物层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核,从而形成含高剂量 / 低剂量药物的微粒;和

(3) 用包括水不溶性聚合物的第二涂层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核和 / 或步骤

(2) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒。

56. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述涂布步骤 (3) 包括用含水不溶性聚合物的掩味层涂布步骤 (2) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒。

57. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述涂布步骤 (3) 包括用含水不溶性聚合物的持续释放涂层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核。

58. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述步骤 (1) 包括研磨并任选地筛分所述高剂量药物的粒子;粒化所述高剂量药物的粒子与至少一种药学上可接受的赋形剂;利用聚合物粘合剂通过控制的滚圆制备高剂量药物核;将所述高剂量药物层压在惰性核上;或挤出并滚圆所述高剂量药物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

59. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述涂布步骤 (2) 包括用含所述低剂量药物、药学上可接受的溶剂和任选的粘合剂的低剂量药物溶液涂布。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,其中所述涂布步骤 (2) 在流化床涂布机中进行。

61. 根据权利要求 55 所述的方法,其中所述涂布步骤 (3) 包括用含水不溶性聚合物和药学上可接受的溶剂的聚合物溶液涂布。

62. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述涂布步骤 (3) 在流化床涂布机中进行或通过凝聚进行。

63. 根据权利要求 55 所述的方法,还包括用密封剂涂层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核和 / 或步骤 (2) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒。

64. 根据权利要求 56 所述的方法,还包括用含水不溶性聚合物的第二掩味层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核,其中每个掩味层的水不溶性聚合物是相同的或不同的。

65. 根据权利要求 57 所述的方法,还包括用食用香料涂层涂布步骤 (2) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒。

66. 一种制备权利要求 44 中所述的剂型的方法,包括:

(1) 制备包括高剂量药物的核;

(2) 用包括水不溶性聚合物、药学上可接受的溶剂和任选的增塑剂的持续释放涂层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核;

(3) 用低剂量药物、药学上可接受的溶剂和任选的粘合剂涂布步骤 (2) 的持续释放涂布的含高剂量药物的核,从而形成含高剂量 / 低剂量药物的微粒;

(4) 用包括水不溶性聚合物和药学上可接受的溶剂的掩味涂层,或包括增甜剂、药学上可接受的溶剂和任选的粘合剂的食用香料涂层涂布步骤 (3) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒;

(5) 将步骤 (4) 的掩味的或食用香料涂布的含高剂量 / 低剂量药物的微粒与至少一种药学上可接受的赋形剂混合;和

(6) 形成片剂或胶囊。

67. 根据权利要求 66 所述的方法,还包括:

(i) 制备第二组包括所述高剂量药物的核,其中步骤 (1) 和 (i) 的含高剂量药物的核是相同的或不同的;

(ii) 用掩味层涂布步骤 (i) 的第二组含高剂量药物的核,从而形成掩味的含高剂量药物的核;

其中：

步骤 (5) 还包括混合步骤 (4) 的掩味的或食用香料涂布的含高剂量 / 低剂量药物的微粒和步骤 (ii) 的掩味的含高剂量药物的核。

68. 根据权利要求 66 所述的方法, 还包括：

(i) 粒化各自具有小于约 $30\ \mu\text{m}$ 的平均粒度的崩解剂和糖醇和 / 或糖, 从而形成具有小于约 $300\ \mu\text{m}$ 的平均粒度的快速分散微粒剂；

其中：

步骤 (5) 还包括混合步骤 (4) 的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒和步骤 (i) 的快速分散微粒剂；和

步骤 (6) 包括压制步骤 (5) 的混合物, 从而形成 ODT。

69. 根据权利要求 68 所述的方法, 还包括：

(a) 制备第二组包括所述高剂量药物的核, 其中步骤 (1) 和 (a) 的含高剂量药物的核是相同的或不同的；

(b) 用掩味层涂布步骤 (a) 的第二组核, 从而形成掩味的含高剂量药物的核；

其中：

步骤 (5) 包括混合步骤 (4) 的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒和步骤 (a) 的快速分散微粒剂；和

步骤 (6) 包括压制步骤 (5) 的混合物, 从而形成 ODT。

70. 一种治疗疼痛的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 32 所述的药物组合物施用于需要其的患者。

71. 一种治疗高血糖症的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 36 所述的药物组合物施用于需要其的患者。

72. 一种治疗心血管疾病的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 37 所述的药物组合物向需要其的患者施用。

73. 一种治疗高胆固醇血症的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 37 所述的药物组合物施用于需要其的患者。

74. 一种治疗室内或户外过敏症的方法, 包括将治疗有效量的权利要求 38 所述的药物组合物施用于需要其的患者。

含有高剂量和低剂量药物的组合的口腔崩解片组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求均于 2009 年 5 月 1 日提交的美国临时申请第 61/174,780 号和第 61/174,788 号的优先权。

[0003] 发明背景

[0004] 用阿片样止痛药诸如氢可酮可有效地治疗中等至严重的疼痛。然而因为很多阿片样物质是成瘾性的,通过阿片样物质与非阿片样止痛药诸如对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬等等的结合,从而以较低剂量的阿片样止痛药给予有效的疼痛治疗,可减轻滥用的危险。用药物组合也有效地治疗了其它医学疾患,诸如糖尿病(高血糖症)、心血管疾病和精神分裂症。然而,施用多种剂型的需求可导致诸如患者顺应性问题或剂量施用错误的问题。

[0005] 预防此类问题的一个方法是将多个药物结合到单一剂型中以最小化施用的不同剂型的数量,并确保以正确的相关剂量施用药物的组合。例如, Vicodin[®]是含有 5mg 氢可酮酒石酸氢盐和 500mg 对乙酰氨基酚的意图用于治疗严重疼痛的速释(IR)片剂。然而,以所需的 1:100 重量比重现性地制备氢可酮和对乙酰氨基酚的均匀的掺和物是非常困难的(例如,具有 RSD 为 6%或更小的含量均匀度,如全球管理机构所要求的)。因此,存在对将高剂量药物和低剂量药物均匀地且重现性地结合到单一剂型中的方法的需求。

[0006] 两种使用最广泛的口服剂型的类型是片剂和胶囊。然而,这样的剂型有几种缺点。例如,据估计 50%的人群有吞咽片剂的问题(参见 Seager, Journal of Pharmacol. and Pharm. 50, 第 375-382 页,1998)。吞咽片剂或胶囊对于老年人或对于儿童是特别困难的,或用药治疗不能或不愿意吞咽片剂或胶囊的患者是特别困难的。而且,常规片剂或胶囊通常必须用水施用,其不总是可能的或方便的。这导致治疗弱或甚至对治疗是非顺应性的,因此对治疗的效力具有负面影响。已引入口腔崩解片(ODT)剂型来解决此类问题,因为 ODT 在口腔中迅速地溶解或崩解,且得到的药物的浆体或悬浮液更容易被患者吞咽。这样的剂型也是更加方便的,因为其不需要用水施用。

[0007] 因为 ODT 剂型在患者的口腔中崩解,所以崩解的 ODT 必须是可口的。例如,如果 ODT 中的药物的一种或多种是苦味的,包括含药物的粒子的 ODT 必须是掩味的,例如,通过用聚合物膜涂布含药物的粒子以阻止药物在口腔中释放。然而,掩味的主要缺点是药物从有效掩味的微粒中溶解较慢。药物越苦,需要的掩味涂层越厚,因此药物从掩味的含药物的粒子中释放得越慢。因此有效掩味含药物的粒子的这个过程产生基本上较慢的药物释放,伴随着较慢的药物在胃肠道中的全身吸收。

[0008] 在一些情况下,较慢的药物释放是 ODT 剂型的一个具体问题,该 ODT 剂型被期望与药物的参考目录速释(IR)剂型生物等效,例如与基于常规片剂或泡腾片剂的 IR 剂型生物等效,所述基于常规片剂或泡腾片剂的 IR 剂型具有小于一小时的 T_{max} 且迅速起效。对于这样的生物等效的速释 ODT 产品,重要的是掩味层基本上不应该降低药物的释放速率。对于含有两种或更多种药物(例如,高剂量/低剂量药物制剂)的组合的 ODT 组合物,此问题是特别尖锐的,因为组合 ODT 的不同药物组分根据药物的苦味的程度可能需要不同水平的掩味(即,低苦味水平的药物可能需要少许掩味或不需要掩味,而非非常苦的药物可能需要大

量的掩味层)。加上另外的复杂性,与较易溶解的药物相比,掩味层更加降低了溶解性差的药物的释放速率。在一些情况下,包括掩味的低剂量药物粒子与持续释放涂布的高剂量药物粒子组合的 ODT 组合物可能是更加期望的。

[0009] 此外,ODT 在与口腔中的唾液接触时必须迅速地崩解同时还提供在包装、存储、运输、分配和最终使用的过程中足以经受住磨损的足够的片剂硬度和强度,且还提供可接受的感官性质(例如,如上述的为可口的,并显示平滑的(非砂样的)口感),和可接受的药代动力学性质(即,迅速起效, C_{max} , AUC 性质与参考目录药物相似)。达到所有这些性质通常是相当困难的,因为对于更易溶解的和/或更苦的药物充分的掩味可能需要较厚的掩味层,使获得需要的迅速的药物释放变得困难。

[0010] 因此,包括至少一种高剂量和一种低剂量药物的临床有效的药物组合物特别是 ODT 形式的药物组合物的制备是相当困难的并需要平衡很多不同的且通常是竞争性的要求。

[0011] 发明概述

[0012] 在一个实施方案中,本发明涉及包括许多缓释涂布的含高剂量/低剂量药物的微粒的药物组合物,其中含药物的微粒包括:

[0013] (a) 包括高剂量药物的核;

[0014] (b) 置于核上的第一涂层,包括低剂量药物;和

[0015] (c) 置于核上的第二涂层,缓释涂层(例如,实现掩味和/或延长/持续释放性质的掩味涂层或持续释放涂层),包括水不溶性聚合物。

[0016] 在另一个实施方案中,本发明涉及包括许多掩味的含非阿片样止痛药/阿片样止痛药的微粒的药物组合物,其中含药物的微粒包括:

[0017] (a) 包括高剂量药物诸如非阿片样止痛药的核;

[0018] (b) 置于含高剂量药物的核上的包括低剂量药物诸如阿片样止痛药的层;和

[0019] (c) 置于高剂量药物核以及含高剂量/低剂量药物的核上的至少一种缓释涂层(例如,掩味或持续释放涂层),其中所述至少一种掩味或持续释放涂层包括水不溶性聚合物,或水不溶性聚合物与水溶性聚合物、肠溶性聚合物或胃溶性成孔剂中的一种或多种的组合。

[0020] 在又一个实施方案中,本发明涉及包括许多含高剂量/低剂量药物的微粒与含高剂量药物的微粒的组合物,其中含药物的微粒包括:

[0021] (a) 包括高剂量药物的核;

[0022] (b) 置于含高剂量药物的核上的任选的密封剂涂层;

[0023] (c) 置于含高剂量药物的核上的持续释放涂层;

[0024] (d) 置于持续释放涂层上的低剂量药物层;

[0025] (e) 置于低剂量药物层上的密封剂涂层;和

[0026] (f) 置于密封剂涂层上的掩味层;

[0027] 其中持续释放涂层包括任选地与水溶性聚合物或肠溶性聚合物中的一种或多种组合的水不溶性聚合物;从而给予含高剂量药物的微粒掩味和/或持续释放的性质;且置于含低剂量药物的微粒上的掩味层包括任选地与水溶性聚合物或胃溶性成孔剂组合的水不溶性聚合物。

[0028] 在另一个实施方案中,本发明涉及包括许多缓释涂布的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的药物组合物,其中含药物的微粒包括:

- [0029] (a) 包括高剂量药物的核;
- [0030] (b) 置于含高剂量药物的核上的任选的密封剂涂层;
- [0031] (c) 置于密封剂涂层上的掩味涂层;
- [0032] (d) 置于掩味涂层上的低剂量药物层;
- [0033] (e) 置于低剂量药物层上的密封剂涂层;和
- [0034] (f) 置于密封剂涂层上的食用香料层。

[0035] 在又一个实施方案中,本发明涉及包括本发明的药物组合物中的一种、快速分散微粒剂和任选的包括用缓释涂层涂布的含高剂量药物的核的第二组含高剂量药物的粒子的组合的 ODT 剂型。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于制备本文公开的药物组合物的方法,包括:

- [0037] (1) 制备包括高剂量药物的核;
- [0038] (2) 用低剂量药物层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核,从而形成含高剂量 / 低剂量药物的微粒;和
- [0039] (3) 用包括水不溶性聚合物的涂层涂布步骤 (1) 的含高剂量药物的核和 / 或步骤 (2) 的含高剂量 / 低剂量药物的微粒,从而形成掩味和持续释放的含高剂量 / 低剂量药物的微粒。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于制备如本文公开的 ODT 药物组合物的方法,还包括:

- [0041] (1) 制备包括具有不超过 30 μm 的平均粒度的糖醇、糖或其混合物和超级崩解剂的快速分散微粒剂;
- [0042] (2) 制备包括含高剂量 / 低剂量药物的微粒与含高剂量药物的微粒和快速分散微粒剂的掺合物
- [0043] (3) 将掺合物压制成口腔崩解片。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗遭受疾病或疾患的患者的方法,包括将治疗有效量的本发明的含高剂量药物和低剂量药物的组合物施用于需要其的患者。

[0045] 附图简述

[0046] 图 1 说明了缓释涂布的包括含高剂量药物的核的微粒以及掩味的含低剂量 / 高剂量药物的微粒的一个实施方案的示意图。

[0047] 图 2 说明了在先导 PK (药代动力学) 研究中观察到的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚片剂的对乙酰氨基酚的血浆浓度 - 时间曲线。

[0048] 图 3 说明了在先导 PK (药代动力学) 研究中观察到的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚片剂的氢可酮酒石酸氢盐的血浆浓度 - 时间曲线。

[0049] 图 4 说明了在先导 PK (药代动力学) 研究中观察到的对乙酰氨基酚 ODT 对比 Panadol[®]的对乙酰氨基酚的血浆浓度 - 时间曲线。

[0050] 发明详述

[0051] 本文引用的所有文件为所有目的通过引用全部并入。任何文件的引证不被解释为

承认这是关于本发明的现有技术。

[0052] 本发明涉及包括如本文所述的许多缓释涂布的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的药物组合物。本发明的组合物提供了满足以下具体要求中的一个或多个的组别的含高剂量 / 低剂量药物的口服剂型：

[0053] ●掩味和 / 或持续释放涂布的微粒，其中低剂量药物层压在具有满足美国药典要求的混合均匀性的含高剂量药物的微粒上；

[0054] ●有效掩味微粒，不考虑高剂量和低剂量药物的溶解性和苦味的不同；

[0055] ●在一些实施方案中还包括快速分散颗粒以便提供 ODT 剂型，该 ODT 剂型在与口腔中的唾液接触时迅速地崩解，并形成平滑的、容易吞咽的含掩味药物粒子的悬浮液；

[0056] ●具有平均粒径不超过约 400 μm 的药物粒子以提供没有余味的平滑口感（即，无砂样的或无粉样口感的少许或极微的药物释放）直到被吞咽；

[0057] ●提供当到达胃中时从掩味的速释药物粒子中剂量的迅速的、基本上完全的释放，从而加强了与相应的速释参考目录药物产品生物等效的可能性或提供了适合于每日一次或每日两次给药方案的高剂量药物的目标释放特征；和

[0058] ●提供了展示适合于在 HDPE 瓶中包装、和 / 或大批地或作为包装片剂运输以用于商业分配和最终使用的可接受的片剂硬度和脆性的增强的片剂制剂。

[0059] 如本文所用的术语“药物”、“活性剂”或“活性药物成分”包括药学上可接受的或治疗有效的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体及立体异构体的混合物、溶剂化物（包括水合物）、多晶型物，和 / 或酯。当本发明的各种实施方案的描述中提及药物时，除非另外陈述，否则该提及包括基底药物、其药学上可接受的盐、立体异构体及立体异构体的混合物、溶剂化物（包括水合物）、多晶型物，和 / 或酯。

[0060] 如本文所用的术语“层”或“涂层”是同义的。例如，术语密封剂层、药物层等等与密封剂涂层、药物涂层等等是同义的。

[0061] 术语“口腔崩解片”或“ODT”指施用后在患者口腔中迅速崩解而无需咀嚼的片剂。崩解速率可以变化，但是比施用后意图被立即吞咽的常规固体剂型（例如，片剂或胶囊）或咀嚼固体剂型的崩解速率快。本发明的口服崩解组合物可含有膨胀、溶解 ODT 组合物或另外促进 ODT 组合物的崩解或溶解的药学上可接受的成分。这样的成分可包括进入胃时可释放药物的药物崩解剂诸如交联聚维酮，水溶性糖醇诸如甘露醇，糖诸如乳糖，或其混合物，水溶性粘合剂诸如聚维酮，可熔固体（例如，疏水蜡诸如聚乙二醇、甘油山萘酸酯、硬脂酸、氢化蓖麻油，等等）。本发明的口腔崩解组合物可以是片剂、小片、胶囊或单剂量囊剂、或用于重新构建的干粉形式。

[0062] 本文所用的术语“约”指数值量，包括“精确地”。例如“约 60 秒”包括精确的 60 秒，以及接近 60 秒的值（例如，50 秒、55 秒、59 秒、61 秒、65 秒、70 秒，等等）。

[0063] 除非另外声明，否则本文描述的各种涂层或层的量（“涂层重量”）表示为相对于在涂布前粒子或珠的初始重量的，由于涂层提供的粒子或珠的百分比重量增加。因此，10% 涂层重量指增加粒子重量 10% 的干涂层。

[0064] 如本文所用的，术语“速释”或 IR 指剂型施用后在约 2 小时内更具体地在约 1 小时内大于或等于药物的约 50%，或大于约 75%，或大于约 90%，或大于约 95% 的释放。

[0065] 术语“基本上崩解”指 ODT 组合物的崩解总计至少约 50%，至少约 60%，至少约

70%，至少约 80%，至少约 90%，或约 100%崩解的崩解水平。

[0066] 如本文所用的，术语“缓释(modified-release)”涂层包括相对于缺乏这样的涂层的释放药物相对快的制剂(即，“速释”组合物)，延迟药物的释放、持续药物的释放、拖延药物的释放、阻止药物的释放和/或另外地延长药物的释放的涂层。术语“控释(controlled-release)”包括“持续释放”、“延长释放”、“延迟释放”和“定时脉冲释放”。术语“滞后时间”涂层指“控释”涂层的特定类型，其中施用后滞后时间涂层延迟药物的释放。术语“控释”还与“缓释”可互换地使用。术语“控释粒子”指显示一种或多种如本文所述的控释性质的粒子。术语“控释粒子”还指用一种或多种如本文所述的控释涂层涂布的含药物的粒子。

[0067] 关于 IR 粒子的掩味层(当存在时)的术语“基本掩蔽味道”指在患者口腔中掩味层基本阻止苦味药物的释放的能力。“基本掩蔽”药物的味道的掩味层通常在患者口腔中释放小于约 10%的药物，在其它实施方案中，小于约 5%，小于约 1%，小于约 0.5%，小于约 0.1%，小于约 0.05%，小于约 0.03%，小于约 0.01%的药物。本发明的组合物的掩味层的掩味性质可以在体内(例如，利用本领域已知的常规感官性能测试方法)或体外(例如，利用如本文所述的溶解测试)测量。本领域技术人员将认识到，与“基本掩蔽”药物的味道的掩味层相关的药物释放的量不限于本文明确公开的范围，且可根据其它因素变化，诸如感觉的药物的苦味和组合物中其它增香剂的存在。

[0068] 如本文所述，关于层的术语“基本延缓了释放”指层提供缓释性质的能力，即，相对于缺乏这样的涂层的释放药物相对快的制剂(即，“速释”组合物)，延迟药物的释放、持续药物的释放、延长药物的释放、阻止药物的释放和/或另外地拖延药物的释放。

[0069] 如本文所述，术语“持续释放”(SR)指药物从含药物的核粒子中缓慢释放药物而没有可察觉的滞后时间的性质。术语“持续释放涂层”或“SR 涂层”指显示持续释放性质的涂层。术语“持续释放粒子”指显示持续释放性质的含药物的粒子。在一个实施方案中，持续释放涂层包括水不溶性聚合物和任选的水溶性聚合物。SR 涂层可任选地含有不干扰涂层的“持续释放”性质的增塑剂或其它成分。

[0070] 如本文所述，术语“定时脉冲释放”(TPR)指在预定的滞后时间之后的药物的缓释性质。术语“定时脉冲释放涂层”或“TPR 涂层”指显示定时脉冲释放性质的涂层。术语“定时脉冲释放粒子”指显示定时脉冲释放性质的含药物的粒子。在一些实施方案中，通过用例如至少一种水不溶性聚合物和至少一种肠溶性聚合物的组合(例如乙基纤维素和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素的组合)涂布粒子达到了从至少约 2 小时至约 10 小时的滞后时间。TPR 涂层可任选地含有不干扰涂层的“定时脉冲释放”性质的增塑剂或其它成分。

[0071] 术语“缓释涂布的含药物的微粒”通常指用一种或多种官能化的聚合物涂布以达到有效的掩味和/或延长/持续释放性质的含药物的微粒(例如，晶体、颗粒、通过控制滚圆产生的丸，或药物层压的粒子/珠)。关于含高剂量/低剂量药物的微粒，该术语指如本文所述的缓释涂布的含高剂量/低剂量药物的微粒。

[0072] 术语“血浆浓度-时间曲线”、“ C_{max} ”、“AUC”、“ T_{max} ”和“消除半衰期”具有其通常公认的意义，如 FDA Guidance to Industry: Bioequivalence (FDA 工业指导: 生物等效)中所定义的。

[0073] 除非另外表明，否则所有百分数和比是以基于全部组合物的重量计算的。

[0074] 术语“置于...上”指第二材料置于第一材料之上,其中第二材料可以与或可以不与第一材料直接物理接触。因此可能但非必须在第一和第二材料之间放置中间材料。

[0075] 在治疗通过施用两种或更多种药物有利地治疗的疾病或疾患中组合药物治疗日益有用。例如,疼痛治疗得益于低剂量的阿片样止痛药与相对高剂量的非阿片样止痛药(例如,NSAID)组合的施用,其有效地治疗中等至严重疼痛,但降低了施用的可能成瘾的阿片样药物的量。对于其它适应症(例如糖尿病),与任一药物单独施用相比,药物的组合可协同相互作用以提供更大的临床益处。然而,对施用各自含有单一药物的多种剂型的需求可导致诸如降低的患者顺应性、施用每种药物的适当剂量的错误等等的问题。因此在这种情况下制备组合两种(或更多种)药物的单一剂型,从而允许施用单一剂型而不是两种(或更多种)剂型是有利的。然而,当药物中的一种与一种或多种其它药物相比以相对高的浓度存在时,制备这样的组合药物制剂可能是困难的;作为一个实际问题,获得高剂量药物和低剂量药物的均匀的混合物以致高剂量药物和低剂量药物均以其各自的正确剂量重现性地提供是困难的。

[0076] 本发明涉及包括许多掩味的含高剂量/低剂量药物的微粒的药物组合物,它们各自含有高剂量药物(或多种药物)和低剂量药物(或多种药物)。掩味的含高剂量/低剂量药物的微粒的核包括高剂量药物,并在置于含高剂量药物的核之上的低剂量药物层中提供了低剂量药物。

[0077] 合适的核组合物包括高剂量药物自身的粒子(例如,通过高剂量药物从溶液中的重结晶或沉淀,或通过研磨和筛分高剂量药物等等来形成,以致获得期望的粒度和粒度分布的含高剂量药物的粒子)。可选择地,核可包括含高剂量药物的粒子与一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如,乳糖、甘露醇、微晶纤维素等等)和任选的粘合剂的组合,通过湿法制粒或干法制粒制备的颗粒。在又一个实施方案中,核可包括挤出的和滚圆的包括高剂量药物(例如,与本文所述的合适的药学上可接受的赋形剂的组合)的粒子,或在来自Vector Corporation的Granurex VEC-35或VEC-40中通过控制滚圆产生高剂量药丸,且这些丸剂用提供适合于每日一次或每日两次给药方案的目标药物释放特征的聚合物或聚合物掺合物涂布。在又一些其它的实施方案中,核包括药物层压的珠-即,用高剂量药物和任选的粘合剂层压的惰性核(例如,糖球、微晶纤维素、甘露醇-微晶纤维素、二氧化硅,等等)。在另一些实施方案中,核可包括压制成具有约2-5mm范围内粒径的“小片”的高剂量药物与药学上可接受的赋形剂的组合。在一个特定的实施方案中,核包括高剂量药物的粒子。在很多实施方案中,核具有小于约500 μm ,或小于约400 μm ,或小于约300 μm ,或小于约200 μm 的平均粒度。

[0078] 在疾病状态或疾患包括,例如,心血管疾病、糖尿病、中等至严重疼痛、胃肠道病症,等等的治疗中有效的任何药学上可接受的高剂量/低剂量药物组合可根据本发明的一些实施方案选择以产生展示期望的体外/体内药物释放特征的包括一组或多组缓释涂布的含高剂量/低剂量药物的微粒的药物组合物。

[0079] 与高剂量药物和/或组合物的其它组分相容的任何药学上可接受的聚合粘合剂可用于制备含高剂量药物的核(例如,用于形成颗粒的粘合剂,用于形成药物层压的珠的粘合剂,等等)。合适的聚合粘合剂包括例如选自由羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧基烷基纤维素、聚氧化乙烯、多糖、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、液状葡萄糖、瓜尔胶、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、果胶、PEG、聚维酮、预糊化淀粉，等等组成的组的聚合物。

[0080] 含高剂量药物的核可直接用低剂量药物层涂布，或可首先用密封剂层涂布。合适的密封剂层包括亲水的水溶性聚合物。合适的亲水的聚合物的非限制性实施例包括亲水的羟丙基纤维素（例如，Klucel[®] LF）、羟丙基甲基纤维素或羟丙甲纤维素（例如，Opadry[®] Clear 或 Pharmacoat[™] 603）、乙烯吡咯烷酮 - 乙烯基醋酸酯共聚物（例如，来自 BASF 的 Kollidon[®] VA 64），和乙基纤维素，例如低粘度乙基纤维素。在很多实施方案中，特别是当含高剂量药物的核是高剂量药物的粒子时，本发明的组合物不需要直接涂布在核上的密封剂层。

[0081] 密封剂可以约 1% 至约 10% 的涂布重量应用，例如约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9% 或约 10%，包括其间的所有范围及子范围。

[0082] 在一些实施方案中，本发明的组合物意图施用时在患者的口腔中崩解（例如，如本文所述的 ODT 剂型）。在这样的实施方案中，当高剂量药物和 / 或低剂量药物具有不愉快的感官性质时（例如，是苦味的），例如通过用掩味层涂布含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层，掩味含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层以阻止患者品尝高剂量和 / 或低剂量药物。例如，本发明的组合物可包括置于含高剂量药物的核和含低剂量药物的层之间的如本文所述的单一掩味层，置于含低剂量药物的层之上的如本文所述的单一掩味层，或分别置于含高剂量药物的核和含低剂量药物的层之间和含低剂量药物的层之上的两个掩味层。掩味层可直接涂布在含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层上，或含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层可以首先用例如密封剂层（例如，如本文所述）涂布以最小化或阻止静电荷 (static charging) 和 / 或粒子磨损，然后涂布掩味聚合物涂层。当本发明的组合物包括两种或更多种掩味层时，掩味层可独立地选自本文描述的任何掩味层组合物。

[0083] 合适的掩味层可包括水不溶性聚合物或水不溶性聚合物和胃溶性成孔剂的组合（例如，胃溶性的且药学上接受的有机材料、无机材料或聚合材料）。

[0084] 可通过任何合适的方法将掩味层涂布到含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层上，所述方法例如流化床涂布或凝聚。例如掩味聚合物涂层可置于核中以提供从约 3% 至约 50% 的重量增加（涂布和干燥后），包括约 3%、约 5%、约 7%、约 10%、约 12%、约 15%、约 17%、约 20%、约 22%、约 25%、约 27%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%，或约 50%，包括其间的所有范围及子范围。

[0085] 合适的水不溶性聚合物的非限制性实例包括乙基纤维素、醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、聚醋酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（例如，Eudragit RL, RS, 和 NE30D, 等等），及其混合物。在一个实施方案中，水不溶性聚合物包括乙基纤维素。在另一个实施方案中，水不溶性聚合物包括在 80/20 甲苯 / 乙醇的 5% 溶液中具有 10cps（例如，Ethocel 标准 10 优等品）或约 100cps（Ethocel 标准 100 优等品）的平均粘度的乙基纤维素，所述粘度在 25°C 下用 Ubbelohde 粘度计测量。

[0086] 如本文所述，在一些实施方案中，掩味层独立地包括水不溶性聚合物（如本文所述）和胃溶性成孔剂的组合。成孔剂包括聚合的和非聚合的药学上可接受的胃溶性材料。非聚合的胃溶性成孔剂的非限制性实例包括药学上可接受的无机材料诸如碳酸钙、碳酸

镁、磷酸钙、氢氧化铁、磷酸铁、氢氧化镁、磷酸镁,等等;药学上可接受的非聚合的有机材料诸如糖二酸钙 (calcium saccharide)、琥珀酸钙、酒石酸钙、柠檬酸镁、醋酸铁,等等;药学上可接受的胃溶性聚合物包括 maltrin、以 Eudragit[®] (类型 E100 或 EPO) 为商标名称的可获得的氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯缩醛二乙氨基醋酸酯例如,获自东京 (日本) Sankyo Company Limited 的 AEA[®] 等等;及其混合物。在一个实施方案中,胃溶性聚合物是基于甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的三元共聚物。在另一个实施方案中,三元共聚物具有 150,000 的平均分子量且单体的比是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸 N, N-二甲氨基乙酯和甲基丙烯酸丁酯为 1 : 2 : 1, 及其混合物。

[0087] 水不溶性聚合物与胃溶性成孔剂的比的范围是从约 95/5 到约 50/50, 包括约 90/10、约 85/15、约 80/20、约 75/25、约 70/30、约 65/35、约 60/40, 或约 55/45。

[0088] 包括水不溶性聚合物和胃溶性成孔剂的掩味层的涂层重量范围是从约 5% 到约 30%, 或约 5% -25%、约 5% -20%、约 5% -15%、约 5% -10%、约 10% -30%、约 10% -25%、约 10% -20%、约 10% -15%、约 15% -30%、约 50% -25%、约 15% -20%、约 20% -30%、约 20% -25%, 或约 25% -30%。

[0089] 水不溶性聚合物与胃溶性聚合物的比的范围是从约 9/1 到约 1/1, 包括约 6/3 至约 2/1 的范围。在另外的实施方案中,水不溶性聚合物与胃溶性聚合物的比是约 95/5、约 90/10、约 85/15、约 80/20、约 75/25、约 70/30、约 65/35、约 60/40、约 55/45, 或约 50/50, 包括其间的所有值、范围, 及子范围。

[0090] 在一些实施方案中,包括水不溶性聚合物和胃溶性聚合物的组合的掩味层具有按重量计约 10% 至约 40% 的涂层重量, 包括从约 12% 至约 30%, 约 15% 至约 25%, 及从约 20% 至约 30% 的范围。在另外的实施方案中,包括水不溶性聚合物和胃溶性聚合物的组合的掩味层的涂层重量是约 10%、约 12.5%、约 13%、约 15%、约 17%、约 18%、约 20%、约 22%、约 24%、约 25%、约 27%、约 30%、约 35%, 或约 40%, 包括其间的所有范围及子范围。

[0091] 在各种实施方案中,期望在含高剂量药物的核上提供延长释放涂层, 以便延缓高剂量药物的释放。置于含高剂量药物的核上的延长释放涂层可包括水不溶性聚合物, 从而提供持续释放 (SR) 涂层;水不溶性聚合物与肠溶性聚合物或水溶性聚合物的组合, 从而提供定时脉冲释放 (TPR) 涂层。在又一些另外的实施方案中,延长释放涂层包括置于含高剂量药物的粒子上的肠溶性聚合物, 从而提供延迟释放 (DR) 涂层。

[0092] 在一些实施方案中,延长释放涂层提供合适的性质 (例如,延长的释放特性、机械性质和涂层性质) 而无需增塑剂。例如,无增塑剂的乙基纤维素通过相分离的溶剂凝聚用于涂布含药物的核来掩味, 且或可例如由合适的溶剂应用以提供持续释放性质。同样,可应用包括聚醋酸乙烯酯 (PVA)、丙烯酸酯 / 甲基丙烯酸酯的中性和阳离子共聚物 (例如, NE30D 和 EPO)、蜡等等而无增塑剂的涂层。

[0093] 合适的肠溶性聚合物的非限制性实例包括醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、pH-敏感的甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物 (例如, Eudragit[®] L, S 和 FS 聚合物)、虫胶, 及其混合物。在一些实施方案中,可使用非聚合肠溶性材料诸如非聚合蜡和脂肪酸组合物代替肠溶性聚合物, 条件是其具有与肠溶性聚合物相关的 pH 敏感的溶解度。这些肠溶性聚合物可用作溶

剂混合物中或水分散体中的溶液。可以使用的一些商业可获得的材料是由 Rohm Pharma 制造的以商标 Eudragit (L100, S100, L30D) 销售的甲基丙烯酸共聚物, 来自 Eastman Chemical Co. 的醋酸纤维素 (醋酸邻苯二甲酸纤维素), 来自 FMC Corp. 的 Aquateric (醋酸邻苯二甲酸纤维素水分散体) 和来自 Shin Etsu K.K 的 Aqoat (醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素水分散体)。

[0094] 包括水不溶性聚合物和肠溶性聚合物的组合的延长释放涂层的涂层重量的范围是从约 10% 到 60%, 更具体地从约 30% 至 60%, 包括约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%, 或约 55%, 包括其间的所有范围及子范围。水不溶性聚合物与肠溶性聚合物的比可以从约 10 : 1 变化至 1 : 2, 更具体地从约 2 : 1 至 1 : 1, 包括约 9 : 1、约 8 : 1、约 7 : 1、约 6 : 1、约 5 : 1、约 4 : 1、约 3 : 1、约 2 : 1, 或约 1 : 1。

[0095] 在另外的实施方案中, 延长释放层包括水不溶性聚合物 (如本文所述) 结合水溶性聚合物的组合。合适的水溶性聚合物的非限制性实例包括聚乙烯吡咯烷酮 (例如, 聚维酮 K-25)、聚乙二醇 (例如, PEG 400)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。

[0096] 水不溶性聚合物与水溶性聚合物的比的范围是从约 95/5 到约 50/50, 包括约 95/5、约 90/10、约 85/15、约 80/20、约 75/25、约 70/30、约 65/35、约 60/40、约 55/45, 或约 50/50 的比, 包括其间的所有范围及子范围。在另外的实施方案中, 包括水不溶性聚合物与水溶性聚合物的组合的掩味层按重量计以约 3%、约 5%、约 7%、约 10%、约 12%、约 15%、约 17%、约 20%、约 22%、约 25%、约 27%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%, 和约 50% 的涂层重量置于含高剂量药物的核之上, 包括其间的所有值、范围, 及子范围。

[0097] 在一些另外的实施方案中, 本发明的药物组合物涉及包括缓释涂布的含至少一种治疗剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯的高剂量药物核; 水不溶性聚合物 (例如, 乙基纤维素), 置于第一涂层之上的第二任选的涂层, 包括肠溶性聚合物和任选的水不溶性聚合物 (例如, 以从约 9 : 1 至约 5 : 5 的比的乙基纤维素和邻苯二甲酸羟丙基纤维素)。

[0098] 缓释或掩味层可以是未增塑的或增塑的。例如, 含药物的粒子可用乙基纤维素通过相分离的溶剂凝聚掩味而无需增塑剂, 或用乙基纤维素利用流化床涂布机从合适的药学上可接受的溶剂中溶剂凝聚掩味。在流化床涂布机中包括多种聚合物诸如 Eudragit NE30D 或多种疏水性蜡的缓释涂层通常不需要增塑剂。

[0099] 当使用增塑剂是期望的或方便的时, 合适的增塑剂的非限制性实例包括甘油及其酯 (例如, 乙酰化单甘油酯或乙酰化二甘油酯, 包括商业可获得的 Myvacet® 9-45)、单硬脂酸甘油酯、三醋酸甘油酯、三丁酸甘油酯、邻苯二甲酸酯 (例如, 邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯, 等等)、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰三丁酯、柠檬酸三乙酯、甘油三丁酸酯; 癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、己二酸二丁酯、壬二酸二丁酯、苯甲酸二丁酯、氯丁醇、聚乙二醇、植物油、富马酸二乙酯、苹果酸二乙酯、草酸二乙酯、琥珀酸二丁酯、丁酸二丁酯、十六醇酯、丙二酸酯 (例如, 丙二酸二乙酯等等)、蓖麻油、聚山梨糖醇酯、N-丁基苯磺酰胺、N-甲基吡咯烷酮, 及其混合物。在一些实施方案中, 使用非邻苯二甲酸酯增塑剂是期望的。在本发明的多种实施方案中, 在掩味层中增塑剂的量相对于水不溶性聚合物的量的范围是按重量计从约 3% 到约 30%。在又一个实施方案中, 增塑剂的量的范围是按水不溶性聚合物的重量计

的 10% 到约 25%。在又一些另外的实施方案中,相对于水不溶性聚合物的重量的增塑剂的量是约 3%、约 5%、约 7%、约 10%、约 12%、约 15%、约 17%、约 20%、约 22%、约 25%、约 27% 和约 30%,包括其间的所有范围及子范围。本领域的普通技术人员将知晓基于涂层系统的一种或多种聚合物及性质(例如,基于水或溶剂的,基于溶液或分散体的,及全部固体)来选择增塑剂的类型。在一个特定的实施方案中,增塑剂是蓖麻油。

[0100] 在一些实施方案中,掩味层还可包括抗粘剂以降低掩味粒子的聚集。合适的抗粘剂包括滑石和 / 或硬脂酸镁。

[0101] 在一个实施方案中,掩味聚合物涂层包括增塑的水不溶性聚合物,诸如乙基纤维素(EC-10),涂层重量为按重量计约 5-50%。

[0102] 在一些实施方案中,缓释(持续释放和 / 或掩味)含高剂量药物的核用密封剂层涂布,例如以最小化掩味核的磨损或附聚,或可选择地以阻止核中的高剂量药物和例如低剂量药物层中的低剂量药物之间的接触。密封剂层的组成和涂层重量如本文所述。

[0103] 低剂量药物层直接置于含高剂量药物的核上,或密封剂涂布的核上,和 / 或掩味核上。可通过任何合适的方法将低剂量药物涂布到含高剂量药物的核上,例如,利用低剂量药物任选地与如本文所述的聚合粘合剂组合的溶液(在药学上可接受的溶剂中)的衣锅包衣或流化床涂布。例如,低剂量药物涂层溶液可包括合适的溶剂(例如水、药学上可接受的有机溶剂诸如丙酮或醇,或含水有机溶剂),低剂量药物和任选的粘合剂(例如,羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮,等等)溶解于所述溶剂中。

[0104] 然后,如果需要,可用另外的密封剂层(如本文所述)和 / 或掩味层(同样如本文所述)涂布得到的含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒。因此,在一些实施方案中,最终的含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒包括用任选的密封剂涂层、掩味层(例如,包括水不溶性聚合物,或水不溶性聚合物与水溶性或胃溶性聚合物的组合)、低剂量药物层、第二任选的密封剂层,和第二掩味层(例如,包括水不溶性聚合物,或水不溶性聚合物与水溶性或胃溶性聚合物的组合)涂布的含高剂量药物的核(如本文所述)。

[0105] 含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒任选地可包括一个或多个密封剂层,其中密封剂层可具有相同组成或不同的组成,并可以相同的涂层重量或不同的涂层重量涂布。相似地,如果含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒包括两个掩味层,该两个掩味层可具有相同组成或不同组成和 / 或相同的涂层重量或不同的涂层重量。例如,内部掩味层可包括水不溶性聚合物,且外部掩味层可包括水不溶性聚合物与水溶性聚合物和 / 或胃溶性聚合物的组合,等等。

[0106] 在另外的实施方案中,食用香料涂层(其可包括如本文所述的增甜剂和 / 或增香剂)可置于含低剂量药物的层之上(例如,替代掩味层),以致含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒包括例如用任选的密封剂涂层、掩味层(例如,包括水不溶性聚合物,或水不溶性聚合物与水溶性或胃溶性聚合物的组合)、低剂量药物层、第二任选的密封剂层,和食用香料涂层涂布的含高剂量药物的核(如本文所述)。

[0107] 食用香料涂层包括食用香料和粘合剂的组合。合适的粘合剂包括本文所述的那些。食用香料包括水溶性增甜剂诸如三氯半乳糖、糖精、阿司帕坦、纽甜(neotame)、乙酰舒泛钾、糖精钠、新橙皮甙、乳糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇及其混合物,或可选择地增香剂诸如草莓樱桃、薄荷、草莓及其混合物。在一个实施方案中,粘合剂是羟丙基纤维素且食用香

料是三氯半乳糖。

[0108] 食用香料涂层的涂层重量的范围是按重量计可涂布的核的重量的约 1% 到约 10%，包括从约 3.0% 至约 8%，约 5% 至约 7.5%，和约 5% 至约 10% 的范围，或约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%，或约 10%，包括其间的所有范围及子范围。

[0109] 如本文所述，掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒，除掩味层之外可包括多个层（例如任选的密封剂层，等等）。因此，掩味层可直接置于含高剂量药物的核之上，或密封剂层可插入含高剂量药物的核和掩味层之间。在另外的实施方案中，含低剂量药物的层用包括水不溶性聚合物与胃溶性聚合物诸如阳离子甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物的组合的掩味层涂布。在另一个实施方案中，置于低剂量药物层之上的掩味层包括水不溶性聚合物和非水溶性或胃溶性聚合物。在可选择的实施方案中，包括水溶性增甜剂的食用香料涂层（例如，以约 1% 至约 10% 的涂层重量）直接置于低剂量药物层之上，或置于密封剂层（例如，羟丙基纤维素，涂层重量为约 1% 至约 10%）之上，所述密封剂层置于低剂量药物层之上。当在 37°C 下在 900mL 介质中（pH 1.2, pH 5.8, pH 6.8, 或 pH7（水））利用 USP 仪器（USP Apparatus）1（篮式 @100RPM）或 USP 仪器 2（浆式 @50RPM）测试溶解时，本发明的含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒提供了高剂量和低剂量药物的快速的溶解。

[0110] 如本文所述，本发明的包括缓释涂布的含高剂量药物 / 低剂量药物的微粒的药物组合物提供了按照 USP 要求的混合均匀性以及剂量单位的均匀性，这通过其它方法难以实现（例如，通过混合包括高剂量药物的粒子与包括低剂量药物的第二组粒子），特别是当高剂量药物与低剂量药物的比是约 20/1 或更高时（例如，约 20/1、约 25/1、约 30/1、约 35/1、约 40/1、约 45/1、约 50/1、约 60/1、约 70/1、约 80/1、约 90/1、约 100/1，等等）。

[0111] 高剂量药物和低剂量药物可包括意图组合使用以治疗患者的疾患或疾病的任何药物。例如，本发明的药物组合物可包括高剂量和低剂量药物的组合，诸如非阿片样止痛药（例如，对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药诸如阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、双氯芬酸钾、依托度酸、舒林酸、吲哚美辛、塞来昔布，等等）与一种或多种阿片样止痛药（氢可酒石酸氢盐、羟吗啡酮、丁丙诺啡、芬太尼、氢吗啡酮）的组合用于治疗中等至严重疼痛。相似地，适合于治疗糖尿病的抗糖尿病的高剂量和低剂量药物的组合（通过降低血液中葡萄糖水平）包括至少一种双胍（例如，二甲双胍）与至少一种磺酰脲（例如，格列吡嗪、格列齐特、格列本脲、格列喹酮、格列吡脲、格列美脲）、美格列奈（例如瑞格列奈、那格列奈）或噻唑烷二酮（例如，罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮）的组合。可选择地，高剂量药物（例如，烟酸）与低剂量药物（例如，洛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀）的组合对降低患有心血管疾病或处于心血管疾病风险的患者中的胆固醇（极低密度脂蛋白）和甘油三酯水平是有用的。高剂量药物诸如伪麻黄碱盐酸盐、伪麻黄碱硫酸盐或非索非那定和低剂量药物诸如西替利嗪、氯雷他定和苯福林的组合对治疗室内过敏症和户外过敏症是有用的。在一个特定的实施方案中，低剂量药物是治疗有效量的氢可酒石酸氢盐且高剂量药物是治疗有效量的对乙酰氨基酚，用于治疗疼痛。在另一个特定的实施方案中，高剂量药物是治疗有效量的二甲双胍且低剂量药物是治疗有效量的罗格列酮，用于治疗高血糖症。

[0112] 在一个实施方案中，本发明的药物组合物可包括尼克酸（烟酸）作为高剂量药物，

配制为具有速释 (IR) 特征的用抑制素和掩味涂层层压的掩味的高剂量药物粒子。可选择地,尼克酸可被配制为持续释放 (SR) 涂布的高剂量药物粒子以产生缓释药物组合物。

[0113] 本发明的药物组合物包括含高剂量 / 低剂量药物的微粒。在一个可选择的实施方案中,本发明的药物组合物还可包括第二组含高剂量药物的微粒。含高剂量药物的微粒包括例如用水不溶性聚合物 (例如,以约 15% 至约 35% 的涂层重量) 涂布的含高剂量药物的核 (如本文所述),从而提供持续释放 (SR) 的含高剂量药物的粒子。含高剂量 / 低剂量药物的微粒与 SR 含高剂量药物的粒子的组合展示了快速的低剂量药物释放特征和延长的高剂量药物释放 (缓释) 特征。

[0114] 本发明的药物组合物可用于口服剂型诸如片剂、胶囊和 ODT。片剂的制备可通过将本发明的药物组合物与合适的药学上可接受的赋形剂结合,然后压制得到的混合物以形成片剂。可选择地,胶囊可用本发明的药物组合物 (和任选的赋形剂) 填充。

[0115] 在一个特定的实施方案中,本发明的药物组合物可与快速分散微粒剂组合以形成口腔崩解片 (ODT)。ODT 是为了施用后 (不咀嚼) 与唾液 (即,在口腔中) 或与模拟的唾液流 (例如,根据 USP, <701> 崩解测试所检测的) 接触后约 60 秒内在口腔中基本上崩解而设计的片剂。在特定的实施方案中,ODT 在约 30 秒内基本上崩解。ODT 在患者的口腔中的崩解提供了平滑的、易吞咽的不具有砂样的口感或余味的悬浮液,同时还提供与各自的参考目录药物 (RLD) 生物等效的 ODT 中所含的药物的药代动力学曲线 (例如,血浆浓度对比时间曲线)。

[0116] 本发明的 ODT 包括本发明的药物组合物与快速分散微粒剂的组合。快速分散微粒剂可如美国公开第 2006/0078614 号、第 2006/0105038 号、第 2005/0232988 号、或第 2003/0215500 号 (其每一个为所有目的在此通过引用全部并入) 所述,通过用具有不超过约 30 μm 的平均粒度的糖醇和 / 或糖粒化崩解剂来制备。粒化可以例如在高剪切颗粒机中用约 20-25% 水作为粒化流体进行,且如果需要,湿研磨并干燥以产生快速分散微粒剂,其例如具有不超过约 300 μm 的平均粒度 (例如,约 175-300 μm)。

[0117] 在快速分散微粒剂中崩解剂与糖醇、糖或其混合物的比的范围是从约 90/10 到约 99/01,例如约 90/10、约 91/9、约 92/8、约 93/7、约 94/6、约 95/5、约 96/4、约 97/3、约 98/2、约 99/1,包括其间的所有值、范围,及子范围。

[0118] 快速分散微粒剂与掩味的含药物的粒子的比的范围是从约 5/1 到约 1/1,包括约 5/1、4/1、3/1、2/1、1/1,包括其间的所有值、范围,及子范围。

[0119] 掺入 ODT 剂型中的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒还应该具有足够小的粒度以致 ODT 在患者的口腔中崩解后得到平滑的、易吞咽的悬浮液。在其中本发明的药物组合物作为 ODT 剂型提供的大多数实施方案中,掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的平均粒度不超过约 400 μm ,或在一些实施方案中不超过约 300 μm 。

[0120] 如本文所述,ODT 剂型还可包括通常用于崩解片制剂的药学上可接受的赋形剂,诸如微晶纤维素和喷雾干燥的甘露醇 (可浓缩的的稀释剂)、交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮 (超级崩解剂)、着色剂,和任选的硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠 (粒内混合或外部使用的润滑模具和冲压机表面的润滑剂)。

[0121] 包括本发明的药物组合物的片剂剂型 (包括 ODT 剂型) 具有低的脆性,例如,小于约 1% (例如,小于约 0.9%、小于约 0.8%、小于约 0.7%、小于约 0.6%、小于约 0.5%、小

于约 0.4%、小于约 0.3%，等等，包括其间的所有范围及子范围），以具有足够的耐久性以经受处理、运送，和 / 或包装在推挤式泡罩包装中。

[0122] 用于快速分散微粒剂的合适的崩解剂的非限制性列表包括交联聚维酮（交联 PVP）、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、硅酸钙，和低取代羟丙基纤维素。ODT 中崩解剂的量通常按重量计在约 1% 至约 10% 的范围中，包括约 1%、约 2%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%，或约 10%，包括其间的所有范围及子范围。在一个特定的实施方案中，用于快速分散微粒剂的崩解剂选自由交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和低取代羟丙基纤维素组成的组。在一个更特定的实施方案中，用于快速分散微粒剂的崩解剂是交联聚维酮。

[0123] 合适的糖醇的非限制性列表包括甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、半乳糖醇、艾杜糖醇、异麦芽酮糖醇（isomalt）、拉克替醇、赤藻糖醇及其组合。在一个特定的实施方案中，糖醇是甘露醇。合适的糖的非限制性列表包括乳糖、蔗糖、麦芽糖及其组合。在一个特定的实施方案中，糖是乳糖。在 ODT 中糖醇和 / 或糖的量的范围是按重量计从约 30% 到约 70%，包括例如约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、或约 70%，包括其间的所有范围及子范围。

[0124] 药学上可接受的赋形剂包括填料、稀释剂、助流剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等等。其它药学上可接受的赋形剂包括酸化剂、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、湿润剂、增甜剂、润湿剂等等。

[0125] 合适的填料、稀释剂和 / 或粘合剂的实例包括乳糖（例如喷雾干燥乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose[®]、各种级别的 Pharmatose[®]、Microtose[®] 或 Fast-Flo[®]）、微晶纤维素（各种级别的 Avicel[®]、Ceolus[®]、Elcema[®]、Vivacel[®]、Ming Tai[®] 或 Solka-Floc[®]）、羟丙基纤维素、L-羟丙基纤维素（低取代的）、低分子量羟丙基甲基纤维素（HPMC）（例如来自 Dow Chemical 的 Methocel E、F 和 K，来自 Shin-Etsu Ltd 的 Metolose SH）、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基羟乙基纤维素和其它纤维素衍生物、蔗糖、琼脂糖、山梨糖醇、甘露醇、糊精、麦芽糖糊精、淀粉或改性淀粉（包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和米淀粉）、磷酸钙（例如碱性磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二钙水合物）、硫酸钙、碳酸钙、海藻酸钠、胶原等等。

[0126] 合适的稀释剂的实例包括例如碳酸钙、二碱式磷酸钙、磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖、糊精、右旋糖、果糖、高岭土、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、淀粉、预糊化淀粉、蔗糖、糖等等。

[0127] 合适的崩解剂的实例包括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、交联聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、淀粉、预糊化淀粉、羧甲基淀粉（例如 Primogel[®] 和 Explotab[®]）等等。

[0128] 助流剂和润滑剂的特定的实例包括硬脂酸、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、甘油山萘酸酯、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、烷基硫酸酯、苯甲酸钠、醋酸钠等等。

[0129] 其它赋形剂包括例如增香剂、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、悬浮剂、吸收增强剂、用于缓释的剂等等。

[0130] 本发明还涉及制备本文所述的药物组合物和剂型的方法。在一个实施方案中，含高剂量 / 低剂量药物的微粒通过包括以下步骤的方法制备：

[0131] (a) 制备包括如本文所述的高剂量药物（例如，非阿片样止痛药诸如对乙酰氨基酚、双氯芬酸钾，等等）的核；

[0132] (b) 在含高剂量药物的核上涂布低剂量药物层（例如，包括如本文所述的低剂量药物诸如氢可酮酒石酸氢盐）；

[0133] (c) 用至少一种掩味和 / 或缓释涂层涂布步骤 (a) 的含高剂量药物的核，并用至少一种掩味层或食用香料层涂布步骤 (b) 的含高剂量 / 低剂量药物的粒子。

[0134] 制备核的步骤 (a) 可以通过本领域已知的任何方法来完成；例如，用包括药物和任选的聚合粘合剂的溶液（例如，通过流化床或衣锅包衣）层压惰性珠（例如，糖、微晶纤维素、甘露醇 - 微晶纤维素、二氧化硅，等等）。可选择地，核可包括期望粒度的药物晶体（例如，约 50-500 μm ，包括 100-250 μm ），通过从合适的溶剂中结晶药物或通过研磨药物晶体至期望的粒度来制备。在又一些另外的实施方案中，核可包括通过控制滚圆制备的丸。

[0135] 在一个特定的实施方案中，包括高剂量药物（例如，非阿片样止痛药或抗糖尿病药物）的微粒剂可以通过常规的高剪切或行星式粒化方法来制备，或含高剂量药物的丸可以通过包括例如对乙酰氨基酚、聚合物粘合剂和一种或多种填料 / 稀释剂的常规的粒化 - 挤出 - 滚圆方法来制备。

[0136] 步骤 (b) 包括利用如本文所述的药物层压溶液（例如，包括低剂量药物和任选的粘合剂的溶液）用低剂量药物涂布掩味的含高剂量药物的核。可利用任何合适的方法来施用低剂量药物层，所述方法例如流化床、衣锅包衣、凝聚，等等。

[0137] 步骤 (c) 包括用掩味层涂布含高剂量药物的核和 / 或含低剂量药物的层。在一些实施方案中，掩味层直接涂布在含高剂量药物的核上，或在用含低剂量药物的层和 / 或掩味层涂布之前，将密封剂层涂布在含高剂量药物的核上。同样，在用本文所述的掩味层或食用香料层（例如，包括增甜剂和 / 或增香剂及任选的聚合粘合剂诸如羟丙基纤维素，作为溶液或悬浮液应用）涂布之前，可将密封剂层涂布在含低剂量药物的层上。掩味层包括水不溶性聚合物，或水不溶性聚合物与水溶性或胃溶性聚合物（和任选的粘合剂）的组合，例如本文所述的任何组合物，诸如乙基纤维素（Ethocel 标准 100 优等品，以约 10% 的涂层重量），或乙基纤维素与胃溶性聚合物的组合（例如，Eudragit E100）以约 25% 的涂层重量。

[0138] 放置低剂量药物层之后，得到的粒子可任选地用密封剂涂层（如本文所述）涂布，然后用掩味层或食用香料层（如本文所述）涂布。例如，应用于低剂量药物层之上（或置于低剂量药物层上的密封剂涂层之上）的掩味层可包括水不溶性聚合物（例如乙基纤维素）或水不溶性聚合物与水溶性或胃溶性聚合物的组合（例如，乙基纤维素与 Eudragit E100 的组合）。可选择地，食用香料涂层可以代替掩味层应用于低剂量药物层之上，或保护性的密封剂层之上，所述保护性的密封剂层应用于低剂量药物层之上。

[0139] 在特定的实施方案中，方法包括通过溶剂凝聚将掩味层直接涂布在含高剂量药物的核之上或涂布在置于所述含高剂量药物的核上的密封剂层之上，其中掩味层包括约 6% 的涂层重量的水不溶性乙基纤维素（Ethocel 标准 100 优等品）。在另外的实施方案中，方法包括通过流化床涂层以约 20% 的涂层重量以 7 : 3 的比涂布水不溶性乙基纤维素（Ethocel 标准 10 优等品）与水溶性羟丙基纤维素的组合或以 8 : 7 的比涂布水不溶性乙基纤维素与胃溶性 Eudragit E100 的组合。

[0140] 在另一个特定的实施方案中，方法包括通过溶剂凝聚将掩味层直接涂布到含低剂

量药物的层之上或涂布到置于所述含低剂量药物的层上的密封剂层之上,例如以约 6% 的涂层重量采用水不溶性乙基纤维素 (Ethocel 标准 100 优等品)。在另外的实施方案中,方法包括通过流化床涂层,基于涂布的粒子的总重量的按重量计以约 20% 的水平以 7 : 3 的比涂布水不溶性乙基纤维素 (Ethocel 标准 10 优等品) 与水溶性羟丙基纤维素的组合或以 8 : 7 的比涂布水不溶性乙基纤维素 (Ethocel 标准 10 优等品) 与胃溶性 Eudragit E100 的组合。掩味涂层可如例如美国专利公开第 2006/0078614 号和第 2006/0105038 号所述来制备并应用。

[0141] 在又一个特定的实施方案中,方法包括以约 5% 的涂层重量用包括亲水的羟丙基纤维素的密封剂层涂布含低剂量药物的层,然后按重量计以约 5% 的涂层重量用包括增甜剂诸如三氯半乳糖的掩味层涂布。

[0142] 然后,包括本发明的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的最终剂型可通过药学领域中已知的多种方法来制备,诸如将适当量的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒填充到例如胶囊或适合于存储悬浮液的容器、香囊等等中。在另外的实施方案中,本发明的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒与合适的药学上可接受的赋形剂组合并压制以形成片剂。包括本发明的药物组合物的片剂可含有内部润滑剂 (例如,硬脂酸镁),或可利用外部润滑方法压制成片剂,其中润滑剂喷雾到模具表面和冲压机表面上,而不是掺入到压制掺合物中。可用于制备包括本发明的药物组合物的口服剂型 (例如,片剂、ODT) 的外部润滑和压制方法描述于例如 U. S. 5, 996, 902 和 U. S. 6, 776, 361 中。

[0143] 当最终的剂型是 ODT 时,方法还包括制备包括崩解剂和糖醇、糖或其混合物的快速分散微粒剂,其中崩解剂、糖醇和 / 或糖各自具有不超过 30 μm 的平均粒径;然后例如在混合器或 V- 搅拌器中将快速分散微粒剂与掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒剂及任选的其它药学上可接受的赋形剂组合;最后将快速分散微粒剂与掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒剂的掺合物压制成 ODT,例如利用外部润滑的压片机来提供具有期望的压片性质 (例如,足够的硬度、< 0.6% 的脆性、低崩解时间,和快速的溶解) 的 ODT。快速分散微粒剂可根据美国专利公开第 2006/0078614 号、第 2006/0105038 号、第 2006/0105039 号和第 2005/0232988 号中公开的过程来制备。

[0144] 在一个特定的实施方案在,快速分散微粒剂与掩味的含药物的微粒可以约 4/1 至 2/1 的比存在以达到平滑的口感。快速分散微粒剂可以如本文所述地产生,其通过在常规颗粒机或高剪切颗粒机中用水或醇水混合物粒化崩解剂诸如交联聚维酮 XL-10 与糖醇或糖或其组合 (各自具有不超过约 30 μm 的平均粒径),并在流化床设备或盘式烘箱中干燥以产生具有平均粒径不超过约 400 μm (优选不超过约 300 μm) 的颗粒。

[0145] 最终的剂型可包括单一组本发明的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒与赋形剂、快速分散微粒剂等等的组合,或可包括掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒结合含高剂量药物的粒子的组合,或可选择地两组或更多组不同的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的组合。不同组的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的比或含高剂量 / 低剂量药物的微粒与含高剂量药物的粒子的比可以变化以提供合适的高剂量和低剂量药物的剂量。

[0146] 可选择地,最终的剂型可包括单一组本发明的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒与赋形剂、快速分散微粒剂等等的组合,或可包括掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒结合缓释 (例如,掩味或持续释放) 涂布的含高剂量药物的微粒的组合,或可选择地两组或

更多组不同的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的组合, 其中持续释放涂布的含高剂量药物的微粒包括先于低剂量药物层应用的水不溶性聚合物任选地与水溶性或肠溶性聚合物的组合。不同组的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的比或含高剂量 / 低剂量药物的微粒与掩味或持续释放涂布的含高剂量药物的微粒的比可以变化以提供合适的高剂量和低剂量药物组分的剂量。

[0147] 通过本文所述的方法制备的本发明的口服剂型提供了模拟 RLD 的体内血浆浓度与释放曲线。依照一些实施方案, 本发明的药物组合物包括含对乙酰氨基酚、对干燥的微粒剂 / 丸赋予弹性特性的聚合粘合剂、亲水填料 / 稀释剂, 及任选的食用香料、增甜剂和 / 或崩解剂的微粒剂或挤出的 / 滚圆的丸。

[0148] 在一些实施方案中, 本发明涉及具有适合于每天两次或每天一次给药方案的药物释放特征的包括至少一组含非阿片样止痛药 / 阿片样止痛药的微粒与含非阿片样止痛药的微粒的组合的本发明的组合物, 其中含非阿片样止痛药的微粒组中的一组或多组包括具有一个或多个涂层的含非阿片样止痛药的微粒, 所述涂层包括水不溶性聚合物、肠溶性聚合物, 或肠溶性聚合物与水不溶性聚合物的组合。

[0149] 在大多数实施方案中, 本发明的掩味的药物组合物展示了以下性质:

[0150] 1) 当将组合物置于口腔中 3 分钟时, 更特别地 2 分钟且在一些实施方案中 60 秒, 且在又一些另外的实施方案中, 直到组合物被吞咽时, 不留下余味的可接受的掩味;

[0151] 2) 按照美国药典要求, 掺合物的可接受的均匀性; 和

[0152] 3) 当进入胃中时剂量的快速的基本上完全的释放, 即, 当利用美国药典仪器 1 (篮式 @100rpm) 或仪器 2 (浆式 @50rpm 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下在 900mL 溶解介质中) 对溶解进行检测时, 在 30min 内不少于总剂量的 75% 的释放。

[0153] 依照本发明的一些实施方案制备的 ODT 可展示以下性质:

[0154] 1) 展示了如美国药典限定的剂型的可接受的均匀性;

[0155] 2) 与口腔中唾液接触时崩解, 形成平滑的、易吞咽的包括掩味微粒的悬浮液;

[0156] 3) 吞咽后不留余味 (无砂样或无粉样口感);

[0157] 4) 当进入胃中时提供了总剂量的快速的基本上完全的释放; 或

[0158] 5) 当利用美国药典仪器 1 (篮式 @100rpm) 或仪器 2 (浆式 @50rpm) 在 900mL 缓冲液中对溶解进行检测时, 在约 30min 内 ODT 释放不少于总剂量的 75%。

[0159] 在另一个特定的实施方案中, 本发明的药物组合物包括作为高剂量药物的对乙酰氨基酚和作为低剂量药物的氢可酮酒石酸氢盐。口服施用后, 对乙酰氨基酚快速地并几乎完全地从胃肠道吸收。30-60 分钟内达到血浆浓度峰值 (正常治疗剂量后与血清蛋白结合约为 25%) 且在正常的健康患者中血浆半衰期在 1-2.5 小时之间。约 8 小时后, 仅可检测到痕量的药物。

[0160] 包括治疗有效量的掩味的含高剂量 / 低剂量药物的微粒的本发明的药物组合物在治疗各种疾病或症状中是有效的。例如, 包括治疗有效量的非甾体抗炎药诸如阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、双氯芬酸钾、依托度酸、舒林酸、吲哚美辛、塞来昔布或其混合物与阿片样止痛药诸如氢可酮酒石酸氢盐、羟吗啡酮、丁丙诺啡、芬太尼、氢吗啡酮或其混合物的组合 (例如对乙酰氨基酚与氢可酮的组合) 的本发明的药物组合物对缓解急性的、慢性的或术后的疼痛的轻微至中等疼痛, 或晚期疾患诸如癌症的伤残性痛是有效的。

[0161] 在一个特定的实施方案中,本发明的药物组合物包括治疗有效量的对乙酰氨基酚与治疗有效量的氢可酮或其盐(例如氢可酮酒石酸氢盐)的组合。在一个特定的实施方案中,本发明的药物组合物包括 500mg 对乙酰氨基酚和 5mg 氢可酮酒石酸氢盐,或 300mg 对乙酰氨基酚和 100mg 氢可酮酒石酸氢盐。本发明的含对乙酰氨基酚/氢可酮的组合物与已知的对乙酰氨基酚/氢可酮组合物诸如 Vicodin®、Panadol®和 Xodol®是生物等效的。包括 500mg 对乙酰氨基酚/5mg 氢可酮酒石酸氢盐的本发明的组合物具有 6115ng/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 C_{max} , 20.14ng/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 C_{max} , 19920ng·hr/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 AUC, 和 141ng·hr/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 AUC。包括 300mg 对乙酰氨基酚/10mg 氢可酮酒石酸氢盐的本发明的组合物具有 3915ng/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 C_{max} , 40.53ng/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 C_{max} , 12794ng·hr/mL 的 80-125% 的对乙酰氨基酚 AUC, 和 280ng·hr/mL 的 80-125% 的氢可酮酒石酸氢盐 AUC。

[0162] 同样,包括治疗有效量的尼克酸与抑制素诸如阿托伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀或其混合物的组合的本发明的药物组合物对降低患有心血管疾病或处于心血管疾病风险的患者中的胆固醇(极低密度脂蛋白)和甘油三酯水平是有效的。

[0163] 相似地,包括治疗有效量的二甲双胍与诸如格列吡嗪、格列本脲、格列美脲、瑞格列奈、那格列奈、罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮的药物的组合(例如,二甲双胍与罗格列酮的组合)的本发明的药物组合物例如在糖尿病患者中对治疗高血糖症是有效的。

[0164] 最后,包括治疗有效量的伪麻黄碱盐酸盐、伪麻黄碱硫酸盐,或非索非那定与诸如西替利嗪或氯雷他定的药物的组合的本发明的药物组合物对治疗室内或户外过敏症是有效的。

[0165] 实施例 1

[0166] 1. A IR 珠(载药量:约 5% 氢可酮酒石酸氢盐):

[0167] 将氢可酮酒石酸氢盐(81.1g)缓慢地加入到羟丙基纤维素(8.1g NissoHPC-L-FP)的丙酮/水(1453/782)溶液中并充分地搅拌以溶解。在 Glatt 流化床涂布机(Glatt GPCG 3, 配备 7"底喷 Wurster 嵌入(Wurster insert), 713/16"柱, 25mm 柱高, 'C'空气分布板, 和 200 目产品贮留筛)中在以下条件下用药物层压制剂涂布 60-80 目糖球(1500g)-入口空气温度:70±5°C;产品温度:45±5°C;喷雾气压 2.43 巴;口径:1.0mm;流速:2g/min 逐步增加至 15g/min, 通气量:25% 遮挡(flap)。药物层压之后,将羟丙基纤维素的密封剂涂层溶液(32.4g 在 457/51 丙酮/水中)以 2% 的涂层重量喷雾到药物层压的珠上。通过 50 目和 80 目筛网筛分干燥的速释(IR)珠得到 88.4% 的可用总收率。

[0168] 1. B 掩味珠(载药量:约 3.5% 氢可酮酒石酸氢盐):

[0169] 以 30% 的涂布重量通过溶剂凝聚用乙基纤维素(来自 Dow Chemicals 的 Ethocel 标准优等品 100)涂布来自以上实施例 1. A 的 IR 珠(140g)。以 300RPM 的搅拌速率将乙基纤维素(60g)和聚乙烯(来自 Eastman Chemicals 的 40g Epolene(埃波纶)C-10)溶解/悬浮于 2000g 环己烷中。将罐加热至 80°C 以溶解乙基纤维素,且其后将罐冷却至低于 30°C 以得到掩味的氢可酮酒石酸氢盐微胶囊。通过倾析分离微胶囊,然后在通风橱中过滤并用新制的环己烷洗涤并空气干燥。

[0170] 1. C 通过流化床涂布的掩味的微粒：

[0171] 以 30% 的涂层重量用溶解于 80/20 丙酮 (3086g) / 水 (771g) 中的二乙酰化单甘油酯 (Myvacet 9-45 ;30.0g) 和合适的硬脂酸镁 (30.0g) 增塑的乙基纤维素 (Ethocel 标准优品 10cps, 此后称为 EC-10) / EudragitE100 (各 188.6g) 的溶液涂布以上如实施例 1. A 中所述制备的 IR 珠 (1001.3g)。在涂布过程中在约 10%、15%、20% 和 25% 的涂层重量时拉出样品并进行溶解检测以评价涂布水平对溶解和感官性质的影响。在 60°C 下在 GlattGPCG 3 中干燥 / 固化涂布的珠 10 分钟并筛分以丢弃附聚物。

[0172] 1. D 标准对乙酰氨基酚微胶囊 (PE004)：

[0173] 利用来自 Covidien 的对乙酰氨基酚颗粒 (粒度 :45-80 目或 177-350 μm) 工业化规模生产对乙酰氨基酚微胶囊是利用相似于以上实施例 1. B 中描述的方法利用 200- 加仑、500- 加仑或 1000- 加仑系统, 并使用该过程的计算机化配方 (例如, 200- 加仑系统在 10% 涂布时的量 - 对乙酰氨基酚 :94.1kg ;Ethocel 100 :10.5kg, Epolene :2.1kg 和环己烷 :146.0 加仑或 547.5L) 进行涂布的。当控制冷却至 < 30°C 时, 对微胶囊床进行真空过滤并用环己烷清洗以洗去残余的聚乙烯。将微胶囊转移至流化床干燥器, 进行干燥过程, 并干燥 4-6 小时的时间以降低环己烷水平至不超过 1000ppm。

[0174] 1. E 快速分散微粒剂：

[0175] 快速分散微粒剂包括糖醇诸如甘露醇和 / 或糖诸如乳糖及崩解剂诸如交联聚维酮。糖醇和 / 或糖及崩解剂通常以从约 99 : 1 至约 90 : 10 的比例 (糖醇和 / 或糖 : 崩解剂) 存在于快速分散微粒剂中。例如, 根据本发明的在多个实施例中公开的在 ODT 制剂中使用的快速分散微粒剂的生产是通过在高剪切混合器 (例如, 来自 Vector Corporation 的 GMX 600) 中以水作为粒化流体粒化 95 份具有约 15 μm 的平均粒度的 D- 甘露醇和 5 份交联聚维酮 (交联聚维酮 XL-10), 在流化床干燥器 (例如, Glatt GPCG 200 或 FluidAir FA0300) 中干燥湿物质, 并筛分 / 研磨以获得具有小于 400 μm 的平均粒度的颗粒。可选择地, 湿研磨颗粒在盘式烘箱中干燥至按重量计小于 1% 的干燥失重值。

[0176] 1. F 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg：

[0177] 将以上如实施例 1. B 中所述制备的珠 (172.4g) (30% 涂层重量)、以上实施例 1. D 中产生的标准对乙酰氨基酚微胶囊 (PE004, 531.9g) 和来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂 (803.4g) 与包括交联聚维酮 (XL-10, 80.0g)、三氯半乳糖 (5.6g) 和草莓调味剂 (6.7g) 的预混合物混合, 然后利用 Carver 压片机以 1 公吨的压力压制成称重约 1600mg 的 5mg/500mg 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚口腔崩解片 (直径 19mm)。

[0178] 实施例 2：

[0179] 2. A 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微粒 (载药量 :3%)：

[0180] 将氢可酮酒石酸氢盐 (47.5g) 缓慢地加入到羟丙基纤维素 (5.3g NissoHPC-L-FP) 的 50/50 丙酮 / 水 (各 452g) 溶液中并充分地搅拌以溶解。在 Glatt 流化床涂布机 Glatt GPCG 3 中用药物层压制剂涂布来自实施例 1. D 的具有 6% EC-100 涂层的对乙酰氨基酚微胶囊 (PE004) (1500.0g)。药物层压之后, 将羟丙基纤维素的密封剂涂层溶液 (31.7g 在 447/50 丙酮 / 水中) 以涂层重量 2% 喷雾到药物层压的珠上。通过 35 目和 80 目筛网筛分干燥的 IR 珠得到 99.0% 的可用总收率。

[0181] 2. B 掩味的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微粒：

[0182] 以 30% 的增重用溶解于 80/20 丙酮 (3294g)/ 水 (848g) 中的二乙酰化单甘油酯 (7% 的 Myvacet 9-45) 和合适的硬脂酸镁 (7%) 增塑的乙基纤维素 (EC-10 ;43%) / Eudragit E100 (43%) 的溶液涂布以上如实施例 2. A 中所述制备的 IR 粒子 (1100.0g)。在涂布过程中在约 5%、10%、15%、20% 和 25% 的涂层重量时拉出样品并进行溶解检测以评价涂布水平对溶解和感官性质的影响。在相同温度环境下在 Glatt GPCG 3 中干燥涂布的珠并筛分以丢弃附聚物得到 98.9% 的可用总收率。

[0183] 2. C 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 10mg/300mg :

[0184] 将来自以上实施例 2. B 的 20% EC-10/E100 涂布的 (10.01% 的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚珠, 15% 氢可酮酒石酸氢盐载量)、来自以上实施例 1. D 的标准对乙酰氨基酚微胶囊 (PE004, 35.46%) 和来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂 (48.76%) 与包括交联聚维酮 (5% 的 XL-10)、三氯半乳糖 (0.35%) 和草莓调味剂 (0.42%) 的预混合物混合, 然后利用 Carver 压片机以 1 公吨的压力压制成称重约 900mg 的 10mg/300mg 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚口腔崩解片 (直径 15mm)。

[0185] 2. D 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg :

[0186] 将来自以上实施例 2. B 的 30% 涂布的珠 (10.78%)、来自以上实施例 1. D 的标准对乙酰氨基酚微胶囊 (PE004, 33.24%) 和来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂 (37.71%) 与包括微晶纤维素 (12.5% 的 Avicel PH101)、交联聚维酮 (5.0% 的 XL-10)、三氯半乳糖 (0.35%) 和草莓调味剂 (0.42%) 的预混合物混合, 然后利用配备有外部润滑系统 (Matsui Ex-Lub 系统, 每次压制前通过喷雾硬脂酸镁以润滑模具 / 冲压机表面) 的旋转 Hata 压片机压制成称重约 1600mg 的 5mg/500mg 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚口腔崩解片 (直径 17mm)。

[0187] 实施例 3 :

[0188] 3. A 掩味的对乙酰氨基酚微粒 :

[0189] 在 Glatt GPCG 3 (7" 底喷 Wurster 嵌入和具有 1.00mm 口径的喷嘴) 中用均匀地悬浮于丙酮 (1359.5g) / 异丙醇 (672.7g) / 水 (770.8g) 中的聚乙二醇 (PEG 400 ;42.9g) 和合适的硬脂酸镁 (28.6g) 增塑的乙基纤维素 (10cps ;114.3g) / Eudragit E100 (100.0g) 的溶液涂布对乙酰氨基酚 (来自 Covidien 的颗粒级别 (A100) ;2000.0g), 增重 12.5%。用 35 目和 80 目筛网筛分干燥的粒子以丢弃附聚物 / 细粉 (可用收率 :93.6%)。

[0190] 3. B 低效力氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 :

[0191] 在 Glatt GPCG 3 流化床涂布机中通过喷雾药物层压的制剂 (参见表 1- 组成的低效力) 将氢可酮酒石酸氢盐层压在对乙酰氨基酚 (颗粒 A100) 上。药物层压后, 以 2% 的涂层重量将密封剂涂层溶液喷雾到药物层压的粒子上, 随后利用以上实施例 3. A 中公开的方法以 22% 的涂层重量用具有 40/35/15/10 的比的 EC-10/E100/PEG 400/ 硬脂酸镁的掩味涂层喷雾。

[0192] 3. C 高效力氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 :

[0193] 在 Glatt GPCG 3 流化床涂布机中通过喷雾药物层压的制剂 (参见表 1- 组成的高效力) 将氢可酮酒石酸氢盐层压在对乙酰氨基酚 (颗粒 A100) 上。药物层压后, 以 2% 的涂层重量将密封剂涂层溶液喷雾到药物层压的粒子上, 随后以 27% 的涂层重量用具有 40/35/15/10 的比的 EC-10/E100/PEG 400/ 硬脂酸镁的掩味涂层喷雾。

[0194] 表 1: 掩味的低效力 (PE382)/ 高效力 (PE384) 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 (A100)

[0195]

成分	百分比		需要的量(g)		
	低效力	高效力	PE380	低效力	高效力
掩味的氢可酮/对乙酰氨基酚-PE382 (LP)/PE384 (HP)或对乙酰氨基酚PE380					
<i>对乙酰氨基酚上的LP/HP HCB (A100)</i>					
对乙酰氨基酚颗粒(A100)	96.06	90.22		2500.0	2000.0
氢可酮酒石酸氢盐, NF	1.75	7.00		45.5	155.2
羟丙基纤维素, NF (Klucel LF)	0.196	0.78		5.1	17.2
丙酮, NF				432.7	1474.1
纯净水, USP				432.7	1474.1
羟丙基纤维素(Klucel® LF)	1.70	1.70		44.2	37.7
硬脂酸镁NF	0.30	0.30		7.8	6.7
丙酮NF*				611.6	520.9
纯净水USP*				203.9	173.6
总计	100.0	100.0		2602.6	2216.8
<i>掩味涂层 - (5%固体)</i>					
LP/HP氢可酮层压的对乙酰氨基酚	78.00	73.00		2000.0	1500.0
对乙酰氨基酚颗粒(A100)			2000.0		
乙基纤维素NF (Ethocel®标准10 优等品)	8.80	10.80	114.3	225.6	221.9
氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E (Eudragit® E 100)	7.70	9.48	100.0	197.4	194.2
聚乙二醇(Carbowax® 400)	3.30	4.05	42.9	84.6	83.2
硬脂酸镁NF	2.20	2.70	28.6	56.4	55.5
丙酮NF*	痕量	痕量	1359.5	2684.1	2639.8
异丙醇USP*	痕量	痕量	672.7	1328.2	1306.3
纯净水USP*	痕量	痕量	770.8	1521.9	1496.8
总计	100.0	100.0	2285.8	2564.0	2054.8

[0196] 3. D 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg :

[0197] 将来自以上实施例 3. A 的 12.5% 涂布的对乙酰氨基酚、来自以上实施例 3. B 的 22% 涂布的氢可酮 / 对乙酰氨基酚、来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂与包括微晶纤维素的 Avicel PH101)、甘露醇 (Parreck M200)、交联聚维酮、三氯半乳糖和草莓调味剂的预混合物混合, 在利用配备有外部润滑系统 (Matsui Ex-Lub 系统) (每次压制前润滑模具 / 冲压机表面) 的旋转 Hata 压片机以 18kN 至 24kN 的压力压制成称重约 1600mg 的 5mg/500mg 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚口腔崩解片 (直径 17mm) 之前。

[0198] 3. E 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 10mg/300mg :

[0199] 将来自以上实施例 3. A 的 12.5% 涂布的对乙酰氨基酚、来自以上实施例 3. C 的 27% 涂布的氢可酮 / 对乙酰氨基酚和来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂与包括微晶纤维素的 Avicel PH101)、甘露醇 (Parreck M200)、交联聚维酮、三氯半乳糖和草莓调味剂的预混合物混合, 然后利用配备有外部润滑系统 (Matsui Ex-Lub 系统) (每次压制前润滑模具 / 冲压机表面) 的旋转 Hata 压片机以 10kN 至 15kN 的压力压制成称重约 1000mg 的 5mg/500mg 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚口腔崩解片 (直径 17mm) (详见表 2)。

[0200] 表 2: 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg&10mg/300mg

[0201]

项目	成分	氢可酮/对乙酰氨基酚ODT			
		PF401 (5 mg/500 mg)		PF402 (10 mg/300 mg)	
		%/片剂	g/批次	%/片剂	g/批次
1	低效力掩味的氢可酮酒石酸氢盐/对乙酰氨基酚(PE382)	22.89	572.25		
2	高效力掩味的氢可酮/对乙酰氨基酚(PE384)			15.66	391.5
3	对乙酰氨基酚微胶囊(PE380)	16.11	402.75	15.60	390.0
4	快速分散颗粒	40.15	1003.75	49.70	1242.5
5	甘露醇, USP (Parateck® M200)	4.25	106.25	5.00	125.0
6	微晶纤维素, NF	10.00	250.0	10.00	250.0
7	交联聚维酮, NF (XL-10)	5.25	131.25	5.26	131.3
8	三氯半乳糖, NF	0.35	8.75	0.35	8.8
9	人造草莓调味剂	1.00	25.00	1.00	25.0
10	硬脂酸镁	痕量	痕量	痕量	痕量
	总计	100.0	2500.0	100.0	2500.0
	片剂重量(mg)	1600.0		1250.0	

[0202] 实施例 4

[0203] 4. A 先导 PK 试验供应品 (Pilot PK Trial Supply) :

[0204] 使用了氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 的两种片剂规格 -5mg/500mg 和 10mg/300mg, 且在这两种规格之间使用了三种不同的掩味粒子组合物: 1) 用于两种 ODT 制剂中的具有掩味涂层组合物的对乙酰氨基酚结晶 (A100- 标准粒度, 即, 177-350 μ m) ; 2) 具有 1.75% w/w 氢可酮酒石酸氢盐的药物层和之后的掩味涂层的对乙酰氨基酚晶体 (标准粒度), 以 5mg/500mg 规格使用; 和 3) 具有 7% w/w 氢可酮酒石酸氢盐的药物层和之后的掩味涂层的对乙酰氨基酚结晶 (标准粒度), 以 10mg/300mg 规格使用。对于所有粒子掩味涂层在组成上是相同的, 但是基于 w/w 的涂层的量从对乙酰氨基酚 (PE380) 上的 12.5%, 用于 5mg/500mg ODT (PF401) 的 1.75% 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 (PE382) 的 22% 变化到用于 10mg/300mg ODT (PF402) 的 7% 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 (PE384) 的 27%。利用装备有 Matsui Ex-Lub 润滑系统的 Elizabeth Hata 压片机将压制掺合物压制成氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 所述 Matsui Ex-Lub 润滑系统利用硬脂酸镁作为外部润滑剂。每个剂量具有唯一的掺合物并利用不同的压片参数制备 (详见下表 3)。如实施例 3. A 至 3. E 中所述制备这些 ODT 批次 (组成参见表 1 和表 2)。利用定量分析测试方法检测中间体和最终产品, 并用在健康志愿者的先导 PK 研究中。

[0205] 表 3 :氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 的压片参数 :

[0206]

参数	5mg/500mg ODT	10mg/300mgODT
工具 - 圆的、平面、半径边缘	17mm	15mm
目标片剂重量 (mg)	1600	1250
较低目标片剂重量 $\times 0.985$ (mg)	1576	1231
目标片剂重量 $\times 1.015$ (mg)	1624	1269
转盘速率范围 (rpm)	15(10-20)	15(10-20)
填充深度 (mm)	10.94-10.98	5.11
主要位置 (mm)	10.6-11.1	4.44
预先位置 (mm)	6.2-6.4	4.61
给料刮板上的刻度	2(0-4)	2(0-4)
片剂重量 (mg)	1597	1248.6
硬度范围 (n)	6.80	6.92-6.95
厚度范围 (mm)	47-49	40-42
脆性范围 (%)	0.25-0.31	0.24-0.31

[0207] 4. B 先导 PK (药代动力学) 研究 :

[0208] 在每臂包括 16 个健康受试者的 4-臂先导 PK (药代动力学) 研究中检测了氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 5mg/500mg 和 10mg/300mg 剂量,对比相应的 RLD (Abbott 的 VICODIN[®] 5mg/500mg, Mikart 的 Xodol[®] 10mg/300mg)。图 2 和 3 中显示了这些 ODT 的对乙酰氨基酚和氢可酮酒石酸氢盐血浆浓度对时间曲线。

[0209] 表 4 :氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 的 PK 参数

[0210]

测试# ODT	RLD IR	活性剂	测试ODT	RLD	比	
5 / 500 mg	Vicodin	对乙酰氨基酚	C_{max} (ng/mL)		测试/RLD	Min - Max
			5013.86	6115.49	81.99	67.79 - 99.15
			AUC_{0→∞} (ng.hr/mL)		测试/RLD	Min - Max
			19205.98	19917.76	96.43	79.17 - 117.4
10 / 300 mg	Xodol	对乙酰氨基酚	C_{max} (ng/mL)		测试/RLD	Min - Max
			3159.55	3914.16	80.72	67.80 - 96.10
			AUC_{0→∞} (ng.hr/mL)		测试/RLD	Min - Max
			12196.49	12794.85	95.32	79.55 - 114.2
5 / 500 mg	Vicodin	氢可酮	C_{max} (ng/mL)		测试/RLD	Min - Max
			19.708	20.139	97.86	90.44 - 105.9
			AUC_{0→∞} (ng.hr/mL)		测试/RLD	Min - Max
			141.36	141.40	99.97	93.56 - 106.8
10 / 300 mg	Xodol	氢可酮	C_{max} (ng/mL)		测试/RLD	Min - Max
			38.719	40.530	95.53	88.87 - 102.7
			AUC_{0→∞} (ng.hr/mL)		测试/RLD	Min - Max
			286.33	279.06	102.6	96.25 - 109.4

[0211] 图 4 显示了在每臂包括 24 个健康受试者的另一个 3-臂先导 PK 研究中观察到的对乙酰氨基酚与相应的 RLD(GSK 的 Panadol[®] 500mg) 相比的血浆浓度 - 时间曲线, 其中向禁食的健康志愿者用水施用或不用水施用对乙酰氨基酚 ODT 500mg。以 10% -12% 的涂层重量用 Ethocel 标准优等品 100cps 通过溶剂凝聚来掩味具有 53-177 μm 的更小的粒度分布的半细粉级对乙酰氨基酚 (A137)。为了生产口腔崩解片, 在 V-混合器中将 这些微胶囊与快速分散微粒剂 (PE378, 如以上实施例 1. E 中所公开的由甘露醇 25/ 交联聚维酮以 95/5 制备)、交联聚维酮、微晶纤维素、阿司帕坦 (增甜剂) 和草莓调味剂混合, 然后在装备有外部润滑系统的旋转压片机中压制。当利用 USP 仪器 2 (浆式 @75rpm 在 pH 5.8 缓冲液中) 检测时, 在 15 分钟内这些片剂 (组成参见表 5) 释放不少于 85% (溶解数据参见表 6)。

[0212] 表 5 :对乙酰氨基酚 ODT 的组成

成分	%每片	ODT (mg/片)		量(kg)/批
		250 mg	500 mg	250 mg/ 500 mg
掩味的(10-12%)对乙酰氨基酚(A137)	39.68	277.8	555.5	63.5
快速分散颗粒(PE375)	42.12	294.8	589.7	67.4
微晶纤维素(Avicel PH101)	10.00	70.0	140.0	8.0
交联聚维酮NF (XL-10)	5.00	35.0	70.0	16.0
三氯半乳糖NF	1.60	11.2	22.4	2.56
草莓调味剂	1.60	11.2	22.4	2.56
总计	100.0	700.0	1400.0	160.0

[0214] 以下给出了对乙酰氨基酚 ODT 对比Panadol[®]的 PK 参数：

[0215] 方案 T1 :对乙酰氨基酚 (P-300) ODT 用水

[0216] 方案 T2 :对乙酰氨基酚 (P-300) ODT 不用水

[0217] 方案 3 :参照片剂(Panadol[®])用水吞咽

[0218]

PK 参数	测试 1 (ODT)	测试 2 (ODT)	90%置信区间	90%置信区间
	用水	不用水	测试 T1 对 RLD	测试 T2 对 RLD
C _{max} (ng/mL)	7.240	7.635	90.94-110.25	94.04-114.01
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	21.44	21.00	99.61-106.19	98.06-104.53
AUC _{0-无穷} (ng.hr/mL)	22.43	21.69	99.41-106.33	96.82-103.57

[0219] 以上结果证实当检测产品对乙酰氨基酚 ODT 500mg 用水施用和不用水施用时，与用水吞咽的参照产品Panadol[®] 500mg 是生物等效的。以实施例 3 和 4 的 5mg/500mg 和 10mg/300mg ODT 片剂和实施例 4 的 250mg 和 500mg ODT 片剂的批次产生多速率 (50、75 和 100rpm) 和多 pH 体外溶解 (水, pH 1.2、4.5、5.8、6.8) 数据, 且对比数据集合呈现于表 6 中。因为不同级别的药物物质诸如对乙酰氨基酚颗粒和对乙酰氨基酚半细粉分别用于制造 5mg/500mg-10mg/300mg ODT 片剂和 250mg-500mg ODT 片剂的批次, 所以测定了几种批次的药物物质及相应批次的微胶囊的粒度分布。表 7 显示了平均粒度分布数据。

[0220] 表 6 :氢可酮 / 对乙酰氨基酚 IR 片剂及 ODT 和对乙酰氨基酚 ODT 的溶解数据

[0221]

时间	PF401EA0001	PF402EA0001	Vicodin*	Xodol	PF407EA0001A	PF408EA0002A
(min)	5 mg/500 mg	10 mg/300 mg	5/500 mg	10/300 mg	250 mg	500 mg
0	0	0	0	0	0	0
5	23	28	49	40		
10	53	60	65		87	75
15	75	87	71	84	95	88
30	101	103	76	93		

* → Vicodin 通过 USP 测试 2 释放, 其为 0.1N HCl 介质

[0222] 表 7 :对乙酰氨基酚药物物质和微胶囊的粒度分布

[0223]

对乙酰氨基酚药物		微胶囊		
级别	%保留在上面的粒子	涂层	%保留的粒子	%测定 (STD)
颗粒				
(多批次的均值)	>80% <425-180 μm>	6% (500/1000 加仑)	95% <425-180 μm>	93±1.37
半细粉				
多批次的均值	90% <150-53 μm>	12% (5-加仑)	87% <250-74 μm>	87.9
A13709532	89.5% <150-53 μm>	12% (500-加仑)	90% <250-74 μm>	86.8
A13709533	86.2% <150-53 μm>	10% (500-加仑)	89.5% <250-74 目	89.7

[0224] 对乙酰氨基酚 / 氢可酮 ODT 片剂 (5mg/500mg 或 10mg/300mg ODT) 含有三种类型的微胶囊化对乙酰氨基酚药物粒子中的两种 - 颗粒级对乙酰氨基酚和用低载药量或高载药量的氢可酮层压的颗粒级对乙酰氨基酚药物粒子, 所有均用乙基纤维素 /Eudragit EPO 的涂层掩味。为了改善溶解或与 RLD 生物等效性, 且为了改善当直接层压在对乙酰氨基酚粒子上时氢可酮的稳定性, 决定在片剂制剂中使用具有更小粒度分布 (例如, 对乙酰氨基酚半细粉) 的药物物质以制造“更小的对乙酰氨基酚微胶囊”。

[0225] 在评价应用于包括氢可酮酒石酸氢盐的微粒的不同的掩味涂层给予可接受的感官性质的能力的过程中, 发现包括增甜剂与含羟丙基纤维素 (Klucel LF) 的密封涂层的组合的涂层对掩蔽氢可酮酒石酸氢盐的苦味是有效的。

[0226] 实施例 5:

[0227] 5. A 掩味的对乙酰氨基酚微粒 (6%) :

[0228] 在 5 加仑系统中通过溶剂凝聚掩味对乙酰氨基酚 (来自 Covidien 的具有 80-270 目或 53-177 μm(A137) 的粒度的半细粉级别; 1800.0g)。填充有 10,000g 环己烷的 5 加仑系统装有乙基纤维素 (来自 Dow Chemicals 的 Ethocel 标准优等品 100; 114.9g)、聚乙烯 (Epolene C-10; 50g) 和药物。使系统经受控制加热循环以达到 80°C 的温度, 以溶解乙基纤维素同时以 300RPM 的速率搅拌内含物。此后使系统经受计算机控制的冷却循环在不少于 45 分钟内至 < 28°C 以用平滑涂层包封药物晶体, 涂层重量 6%, 并避免形成附聚物。通过倾析分离微胶囊, 用新制的环己烷洗涤, 并在通风厨中干燥。收集具有小于 35 目尺寸的微胶囊用于掩味 (可用收率: 98.0%)。

[0229] 5. B 掩味的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微胶囊:

[0230] 在 5 加仑系统中将氢可酮酒石酸氢盐 (57.4g)、对乙酰氨基酚 (半细粉级 A137; 1742.6g)、乙基纤维素 (156.5g)、聚乙烯 (50.0g) 悬浮于环己烷中, 并根据实施例 5. A 的过程产生按重量计 8% 的 EC-100 涂层的 HCB/ 对乙酰氨基酚微胶囊化粒子。氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微胶囊化粒子 (1518.8g) 用 Klucel LF (288.6g) / 硬脂酸镁 (15.2g) 密封剂涂布, 并如实施例 3 中所述, 还在 Glatt GPCG 3 中提供了包括 286.6/253.5/31.8/35.7 的比的乙基纤维素 (EC-10)/Eudragit E100/Myvacet/ 硬脂酸镁的第二掩味膜, 涂层重量 25%。

[0231] 5. C 掩味的氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微胶囊 :

[0232] 如实施例 3 中所述, 在 Glatt GPCG 3 中以 8% 的涂层重量将氢可酮酒石酸氢盐 (60.0g 和 6.7g Klucel LF) 层压到对乙酰氨基酚微胶囊 (来自实施例 5. A 的具有 6% EC-100 涂层重量的半细粉 A137 ;1205.3g) 上。药物层压后, 将具有 Klucel LF 的密封剂涂层 (28.0g) 喷雾到氢可酮层压的粒子上, 之后用具有 40/35/15/10 的比的 EC-10/E100/PEG 400/Myvacet 9-45 的掩味涂层喷雾, 涂层重量 35%。

[0233] 5. D 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT :

[0234] 包括来自以上实施例 5. B 的掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒或来自以上实施例 5. C 的掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒的压制掺合物与来自以上 1. E 的快速分散微粒剂和包括微晶纤维素、交联聚维酮、三氯半乳糖和草莓调味剂的预混合物组合, 并利用配备有利用硬脂酸镁作为外部润滑剂的 Matsui Ex-Lub 润滑系统的 Elizabeth Hata 压片机压制氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg 和 10mg/300mg (组成参见表 8)。

[0235] 表 8 : 对乙酰氨基酚 ODT 的组合物

[0236]

成分(mg/片)	ODT, 5 mg/500 mg		ODT 10 mg/300 mg	
	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087
掩味的氢可酮/对乙酰氨基酚 (实施例 5.B)	287.4		344.8	
掩味的氢可酮/对乙酰氨基酚(实施例 5.C)		172.4		344.8
对乙酰氨基酚微胶囊(PE378)	378.4	445.4	123.3	123.3
快速分散颗粒	496.9	544.9	445.5	445.5
微晶纤维素(Avicel PH101)	140.0	140.0	110.0	110.0
交联聚维酮 NF (XL-10)	70.0	70.0	55.0	55.0
三氯半乳糖 NF	4.9	4.9	3.85	3.85
草莓调味剂	22.4	22.4	17.6	17.6
总计	1400.0	1400.0	1100.0	1100.0

[0237] 表 9 呈现了来自 ODT 的氢可酮酒石酸氢盐和对乙酰氨基酚的溶解特征。通过凝聚或增稠的流化床涂布 (EC-10/E100) 的对乙酰氨基酚药物粒子上的略厚的涂层 (EC-100) 显示出对药物溶解速率有甚微的影响。

[0238] 表 9 : 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 的溶解数据

[0239]

时间 (min)	释放的氢可酮酒石酸氢盐(%)				释放的对乙酰氨基酚(%)			
	ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)		ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)	
	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	101	87	98	54	49	47	51
10	94	104	91	101	91	80	81	81
15	94	104	92	101	102	95	93	92
30	95	104	93	102	105	103	98	98

[0240] 实施例 6

[0241] 6. A 对乙酰氨基酚的微胶囊化 :

[0242] 200 加仑溶剂凝聚系统 (146kg) 装有对乙酰氨基酚 (半细粉级别 A137 ;75.5kg)、乙基纤维素 (EC-100 ;4.8kg)、Epolene (2.1kg), 并在 200 加仑系统中通过溶剂凝聚掩味对

乙酰氨基酚同时以 80 ± 5 RPM 搅拌。利用计算机控制的“加热至 80°C 并维持”循环以达到 80°C 的温度以在凝聚系统中溶解乙基纤维素。此后使系统经受冷却循环在不少于 45 分钟内至 $< 28^\circ\text{C}$ 以用平滑涂层以按重量计 6% 包封对乙酰氨基酚晶体, 并避免形成附聚物。真空过滤微胶囊, 用环己烷洗涤, 并在流化床干燥器中利用 3 步温度 (例如, 25°C 、 35°C 、 99°C) 干燥 4 至 6 小时以达到残余的环己烷水平小于 1000ppm。通过 US 35 目筛网筛分微胶囊。根据相同的过程, 在 200 加仑系统中以 6% 的涂层重量制备几批微胶囊 (批量大小: 80kg)。

[0243] 6. B 掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒:

[0244] 在 Glatt GPCG 5 (9" Wurster, 25mm 隔断间隙, 200 目产品贮留筛, 1.0mm 喷嘴头直径, 'C' 底部空气分布板; 产品温度: $37 \pm 3^\circ\text{C}$; 入口空气体积: 40-45CFM; 喷雾率: 8-24ml/min) 中通过喷雾包括羟丙基纤维素 (10% 固体) 的药物层压制剂以 9.0% 的氢可酮酒石酸氢盐载量将氢可酮酒石酸氢盐 (组成和批量参见表 10) 层压到来自以上实施例 6. A 的对乙酰氨基酚微胶囊 (6% EC-100 涂层; 3375.0g) 上。在 Glatt GPCG 3 中将羟丙基纤维素的密封剂涂层溶液 (5.0% 或 73.68g 溶解于 50/50 丙酮 / 水中, 10% 固体) 以 5% 的涂层重量喷雾到药物层压的粒子 (1400g) 上, 然后利用以下过程条件用具有溶解于羟丙基纤维素 (12.4%; 以 80/20 三氯半乳糖 / HPC 的比) 的水溶液中的三氯半乳糖 (5.0%) 的掩味涂层喷雾: 入口温度: $57 \pm 2^\circ\text{C}$; 产品温度: $37 \pm 2^\circ\text{C}$; 喷雾率: 8ml/min; 入口空气体积: 6CFM。

[0245] 6. C 掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒:

[0246] 如以上实施例 6. B 中所述, 在 Glatt GPCG 5 中通过喷雾包括羟丙基纤维素 (10% 固体) 的药物层压制剂将氢可酮酒石酸氢盐 (组成和批量参见表 10) 层压到来自以上实施例 6. A 的对乙酰氨基酚微胶囊 (6% EC-100 涂层; 3733.3g) 上。涂布之后, 在相同装置内用 5% 的羟丙基纤维素对微粒进行密封剂涂布, 干燥 5 分钟以降低残余水分并通过 30 目和 80 目筛网筛分以丢弃过大尺寸粒子和细粉。

[0247] 表 10 : 5.0% 三氯半乳糖 / 5.0% HPC / 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚微粒

[0248]

成分	百分比		所需的量(g)	
	式 A	式 B	式 A	式 B
5.0%三氯半乳糖/5.0% HPC 涂布的氢可酮/ 对乙酰氨基酚微胶囊				
药物层压- (10%固体)				
微胶囊 APAP (A137) (6%涂层)	80.16	84.24	3375.0	3733.3
氢可酮酒石酸氢盐, NF	8.02	5.41	337.5	240.0
羟丙基纤维素, NF (Klucel LF)	0.89	0.60	37.5	26.7
丙酮, NF	痕量	痕量		2400.0
纯净水, USP	痕量	痕量	3375.0	2400.0
HPC 密封剂涂层- (6%固体)				
氢可酮/对乙酰氨基酚微胶囊	89.07	90.25	1400.0	4000.0
羟丙基纤维素, NF (Klucel LF)	4.69	4.75	73.68	210.5
丙酮, NF	痕量	痕量	614.0	1649.1
纯净水, USP	痕量	痕量	614.0	1649.1
三氯半乳糖涂层(15%固体)				
HPC 涂布的氢可酮/对乙酰氨基酚	93.76	95.00	1300.0	3400.0
三氯半乳糖, NF	5.00	5.00	69.33	179.0
羟丙基纤维素, NF (Klucel LF)	1.24		17.19	
纯净水, USP	痕量	痕量	490.27	1014.0
总计	100.0	100.0	1386.52	3578.9

[0249] 6. D 氢可酮 / 对乙酰氨基酚 ODT :

[0250] 包括来自以上实施例 6. B 的掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒或来自以上实施例 6. C 的掩味的氢可酮 / 对乙酰氨基酚微粒的压制掺合物与来自以上 1. E 的快速分散微粒剂和包括微晶纤维素、交联聚维酮、三氯半乳糖和草莓调味剂的预混合物组合, 并利用 Elizabeth Hata 压片机压制成氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 10mg/300mg 和 5mg/500mg (组成参见表 11)。ODT 批号 1334-JMC-142 利用硬脂酸镁作为外部润滑剂来压制, ODT 批号 1198-JMC-046 和 1198-JMC-062 利用硬脂酰富马酸钠(PRUV[®])作为内部润滑剂来压制。表 12 中列出了压片性质。

[0251] 表 11 : 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT, 5mg/500mg&10mg/300mg

[0252]

项目	成分(mg/片)	氢可酮/对乙酰氨基酚 ODT		
		10 mg/300 mg	10 mg/300 mg	5 mg/500 mg
		1334-JMC-142	1198-JMC-062	1198-046
		mg/片	mg/片	mg/片
1	三氯半乳糖/HPC/9%氢可酮/对乙酰氨基酚(来自实施例 6.B)	123.11		
	三氯半乳糖/HPC/5.7%氢可酮/对乙酰氨基酚(来自实施例 6.C)		184.50	92.25
2	对乙酰氨基酚微胶囊(10%)	225.88	172.33	476.35
3	快速分散颗粒	542.01	443.97	454.10
4	微晶纤维素, NF	110.00	110.00	140.00
5	甘露醇, USP (Parateck® M200)		110.00	140.00
6	交联聚维酮	55.00		
	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)		33.00	42.00
7	三氯半乳糖, NF	13.75	18.70	23.80
8	人造樱桃调味剂	19.25	16.50	17.50
9	柠檬酸	11.00		
	硬脂酸镁(外部)	痕量		
	硬脂酰富马酸钠(PRUV)		11.00	14.00
	总计	1100.0	1100.0	1400.0

[0253] 表 12 氢可酮酒石酸氢盐 / 对乙酰氨基酚 ODT 的压片性质

[0254]

批号	压力	重量	厚度	硬度	脆性
ODT 10-mg/300-mg					
1334-142	13 kN	1102 mg	6.12 mm	41.3 N	0.51%
	14 kN	1101 mg	6.03 mm	46.4 N	0.37%
1198-062	12.5 kN	1099 mg	6.09mm	46.0 N	0.20%
ODT 5-mg/500-mg					
1198-046	18 kN	1402 mg	6.11 mm	53 N	0.18%
	20 kN	1394 mg	6.03 mm	61 N	0.05%
	22 kN	1390 mg	5.97 mm	67 N	0.17%

[0255] 实施例 7

[0256] 7.A 掩味的二甲双胍微粒：

[0257] 在 Glatt GPCG 3 中以 17.5% 的涂层重量用溶解于 80/20 丙酮 (1359.5g) / 异丙醇 (672.7g) / 水 (770.8g) 中的聚乙二醇 (PEG 400 ;25.9g) 和合适的硬脂酸镁 (15.6g) 增塑的乙基纤维素 (Ethocel 标准 10 优等品 ;78.5g) / Eudragit E100 (75.0g) 的溶液涂布二甲双胍盐酸盐 (1000.0g)。利用 35 目和 80 目筛网筛分干燥的粒子以丢弃附聚物 / 细粉。还以 25% 的涂层重量制备了一批掩味的二甲双胍微胶囊。还应用了具有 Klucel LF 的 5% 密封剂涂层以避免掩味膜的阳离子聚合物与低剂量药物 (例如, 罗格列酮) 之间可能的相互作用。还以 25% 的涂层重量以相同的比和相同的 % 固体用涂层制剂制备了另一批掩味的二甲双胍微粒, 用于直接掺入 ODT 制剂。

[0258] 7B 掩味的罗格列酮 / 二甲双胍：

[0259] 利用与上述实施例 5.B 中描述的方法相似的方法, 在 Glatt GPCG 3 中以 2.5% 涂层增重将罗格列酮马来酸盐层压到来自以上实施例 7A 的密封剂涂布的二甲双胍微胶囊上。药物层压之后, 将按重量计 2% Klucel LF 的密封剂涂层溶液喷雾到罗格列酮层压的粒

子上,然后以 20%的涂层重量用具有 40/35/15/10 的比的 EC-10/E100/PEG 400/硬脂酸镁的掩味涂层涂布。

[0260] 7. C 罗格列酮 / 二甲双胍 ODT:

[0261] 将来自以上实施例 7. B 的罗格列酮马来酸盐 / 二甲双胍盐酸盐微粒、来自以上实施例 7. A 的掩味的二甲双胍盐酸盐微粒、来自以上实施例 1. E 的快速分散微粒剂和包括微晶纤维素、三氯半乳糖、草莓调味剂和交联聚维酮的预混合物在 V- 混合器中混合到一起,并利用配备有 Matsui Ex-Lub 润滑系统的 Elizabeth Hata 压片机压制罗格列酮 / 二甲双胍 ODT 1mg/500mg、2mg/500mg、4mg/500mg 和 4mg/1g,所述润滑系统利用硬脂酸镁作为外部润滑剂以在压制之前润滑冲击机和模具的表面。

[0262] 这些实施例说明了包括含高剂量二甲双胍 HCl/ 低剂量罗格列酮马来酸盐(例如,500mg/1mg、500mg/2mg 或 500mg/4mg) 的微粒的 ODT 制剂展示了可接受的压片性质(例如,显著改善患者顺应性的硬度、脆性、剂型的均匀性、低的体外 / 体内崩解时间、快速溶解、可接受的感官性质)。此外,本发明的药物组合物(及从此制备的口服剂型)展示了可接受的掩味,且当进入胃中时提供了快速的、基本上完全的剂量的释放,从而提供了与适当的参考速释(IR)产品的生物等效性。

[0263] 实施例 8

[0264] 8. A 控制滚圆的尼克酸微粒

[0265] 将聚维酮(PVP K-30 ;50g)缓慢加入到纯净水(500g)中同时不断地搅拌以制备 10% w/w 固体的聚合物粘合剂溶液。将尼克酸(或来自 Lonza Corporation 的烟酸 ;2000g)与 10g 胶态二氧化硅(助流剂,来自 Cabot Corporation 的 Cab-0-Sil M-5P)和聚维酮(50g)在 V- 搅拌器中混合,并装入来自 Vector Corporation (Iowa, USA) 的 Granurex GX-35 的产品钵中。以控制的速率将 10% PVP 粘合剂溶液喷雾到旋转材料床中。在制丸过程中优化的过程参数 - 过程空气温度 : ~ 19-20°C ;产品温度 :16±2°C ;转子速率 :425RPM ;外部空气供给 :150L/min ;喷涂率 :15RPM (~ 8mL/min) ;跨狭缝压降 :水中 1.3-11mm。在干燥丸过程中优化的过程参数 - 过程空气体积 :30CFM ;过程空气温度 :~ 60°C ;产品温度 :35°C (以停止干燥) ;转子速率 :180RPM ;狭缝空气体积 :10CFM ;处理时间 :40min。如此制备的约 65% 的丸具有 40-80 目范围内的尺寸。

[0266] 8. B SR 涂布的尼克酸微粒

[0267] 以 15% 增重将具有溶解于 90/10 丙酮 / 水中的乙基纤维素(Ethocel 标准 10 优等品 ;180g)/TEC(柠檬酸三乙酯,一种增塑剂 ;20g) 的 SR 涂层提供给来自以上步骤 8. A 的尼克酸微粒(1600g)。在按重量计 7.5%、10%、12.5% 的涂层时,拉出样品用于药物释放检测。利用 30 目和 80 目筛网筛分干燥的粒子以丢弃附聚物 / 细粉。还应用了具有 Klucel LF 的 2% 密封涂层以避免聚合物 / 增塑剂与低剂量药物(例如,阿托伐他汀)之间的可能的相互作用。

[0268] 还基于涂布的微粒的总重量以 15% 的增重以相同的比和相同的 % 固体用涂层制剂制备了另一批掩味的尼克酸微粒,用于直接掺入 ODT 制剂。

[0269] 8. C 阿托伐他汀涂布的尼克酸微粒:

[0270] 如以上实施例 1. C 中所述在 Glatt GPCG 3 中以 4% 的增重将阿托伐他汀钙层压在来自以上步骤 8. B 的密封涂布的尼克酸微胶囊上。药物层压之后,将按重量计 2% 的 Klucel

LF 的密封涂层喷雾到阿托伐他汀层压的粒子上,然后以 20% 的增重用具有 40/35/15/10 的比的 EC-10/E100/PEG 400/硬脂酸镁的掩味涂层喷雾。

[0271] 8.D 阿托伐他汀 / 尼克酸 SR ODT:

[0272] 将来自以上步骤 8.C 的掩味的阿托伐他汀钙 / 尼克酸微粒、来自以上步骤 8.B 的掩味的尼克酸微粒、来自以上步骤 1.E 的快速分散微粒剂和包括微晶纤维素、三氯半乳糖、草莓调味剂和交联聚维酮的预混合物在 V- 混合器中混合在一起,并利用配备有 Matsui Ex-Lub 润滑系统的 ElizabethHata 压片机压制成阿托伐他汀 / 尼克酸 ODT 2.5-mg/500-mg、5-mg/500-mg 和 10-mg/500-mg,所述润滑系统利用硬脂酸镁作为外部润滑剂以在压制之前润滑冲压机和模具表面。

[0273] 本领域的技术人员可以对本文描述的结构和各种组分和装置,或其中描述的制造方法的步骤或步骤的顺序进行修改,而不偏离本文所述的发明的精神和范围。

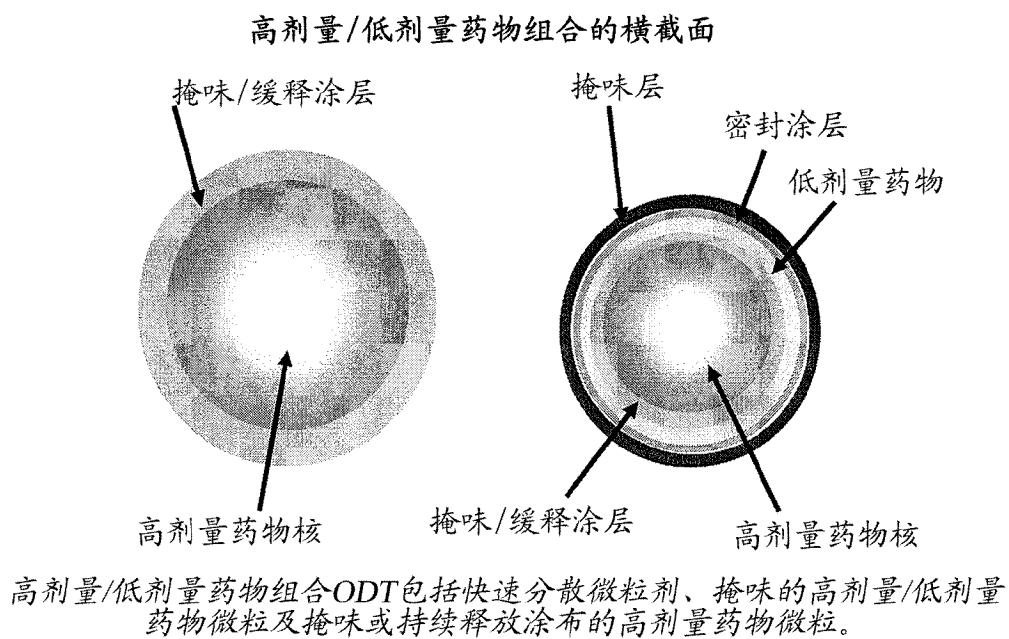


图 1

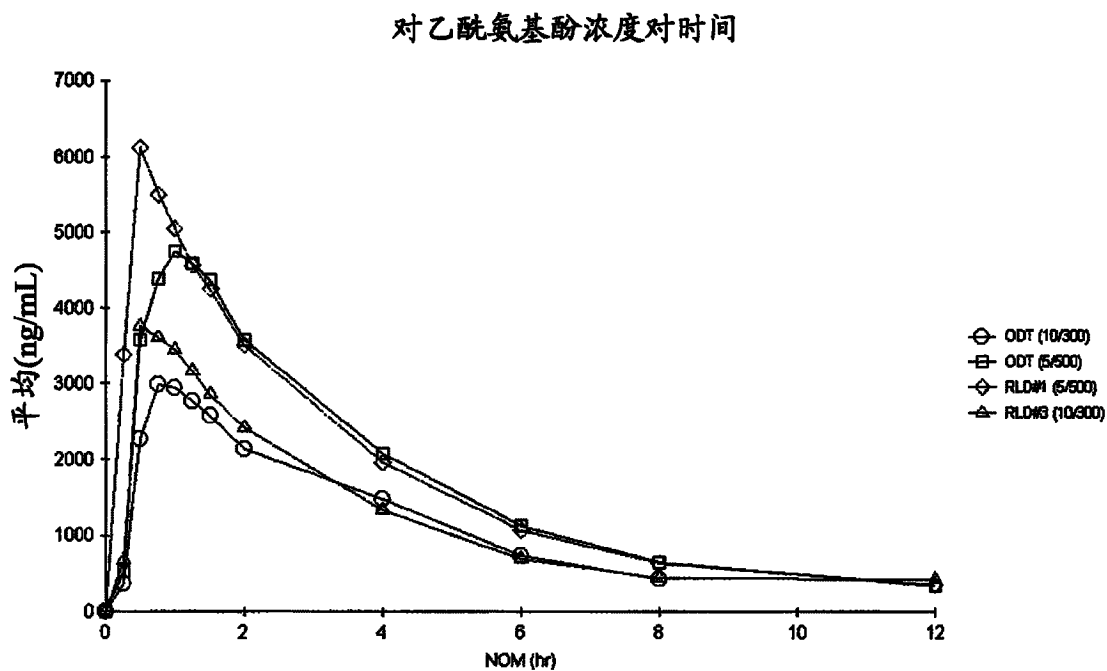


图 2

平均氢可酮对时间

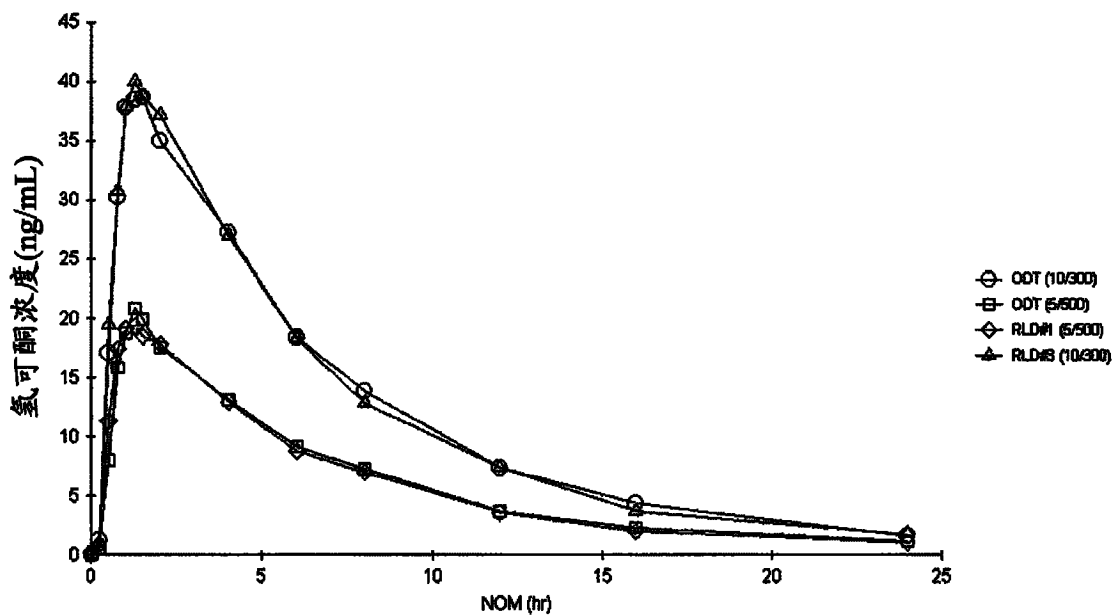


图 3

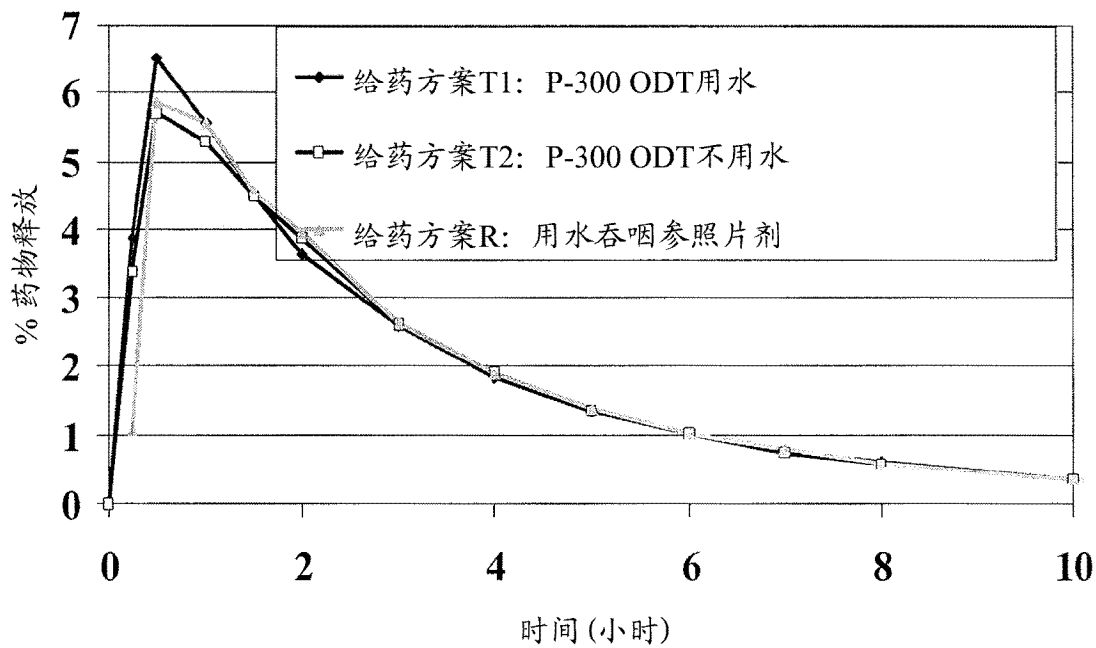


图 4