



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102048734 A

(43) 申请公布日 2011. 05. 11

(21) 申请号 201010564784. 2

A61K 47/32(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 05. 26

A61K 47/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/26(2006. 01)

2005-153508 2005. 05. 26 JP

A61P 25/18(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200680018223. 4 2006. 05. 26

(71) 申请人 大日本住友制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

(72) 发明人 富士原和之

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 高旭轶

(51) Int. Cl.

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

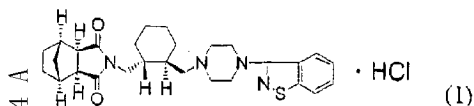
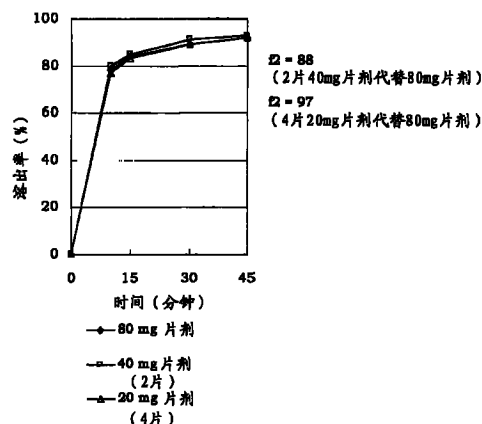
权利要求书 3 页 说明书 25 页 附图 2 页

(54) 发明名称

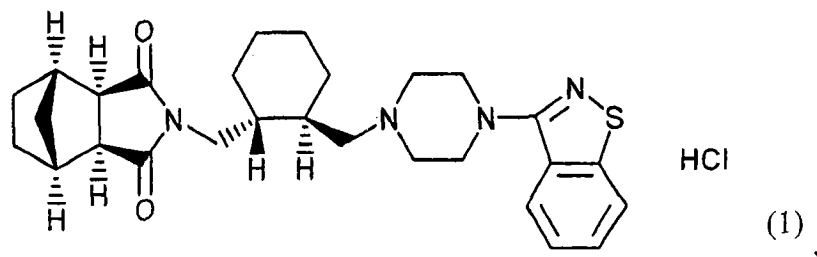
药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物。本发明涉及一种口服给药制剂,该制剂含有:预糊化淀粉,其含有通式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone)作为活性成分;水溶性赋型剂;水溶性聚合物粘合剂,所述制剂具有恒定的溶出特性,即使其活性成分的含量发生变化时也是如此。



1. 一种口服制剂,该制剂含有式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),



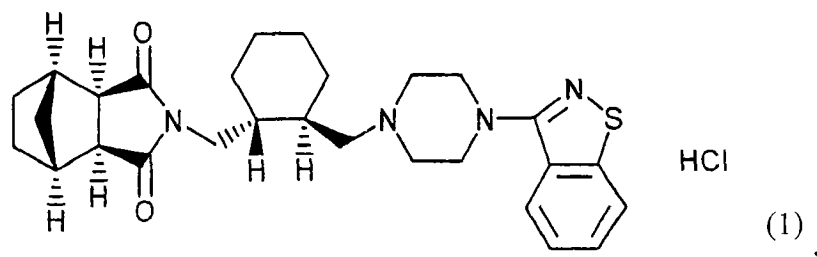
预糊化淀粉,水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂;

其中,所述制剂中 lurasidone 含量为 20-45% (wt/wt),

所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 10-50% (wt/wt),并且

lurasidone 的平均粒径为 0.1-8 μm 。

2. 一种口服制剂,该制剂含有式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),



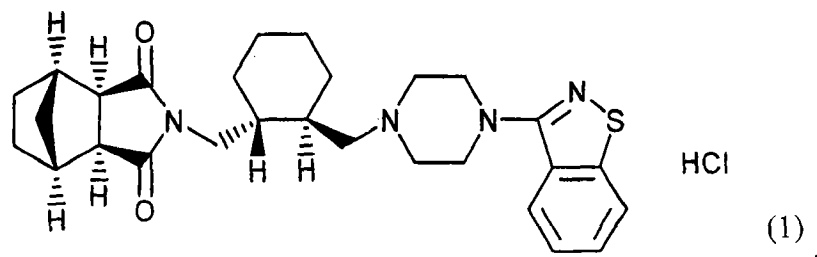
预糊化淀粉,水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂;

其中,所述制剂中 lurasidone 含量为 20-45% (wt/wt),

所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 10-50% (wt/wt),并且

每片中水溶性赋型剂的量为 30-80% (wt/wt)。

3. 一种口服制剂,该制剂含有式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),



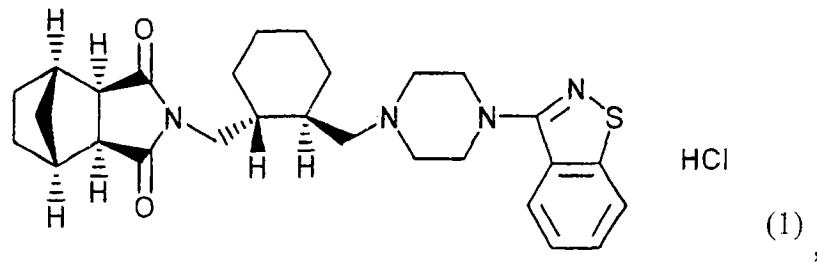
预糊化淀粉,水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂;

其中,所述制剂中 lurasidone 含量为 20-45% (wt/wt),

所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 10-50% (wt/wt),并且

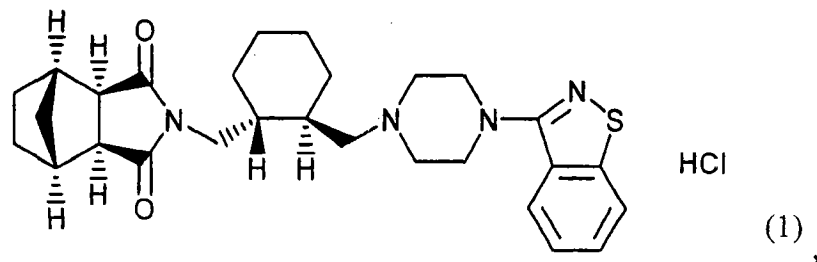
所述水溶性聚合物粘合剂为羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素。

4. 一种口服制剂,该制剂含有式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),



预糊化淀粉,水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂;
其中,所述制剂中 lurasidone 含量为 20-45% (wt/wt),
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 10-50% (wt/wt),并且
每片中水溶性聚合物粘合剂的量为 0.5-10% (wt/wt)。

5. 一种口服制剂,该制剂含有式(1)所示的N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),



预糊化淀粉,水溶性赋型剂,水溶性聚合物粘合剂和崩解剂;
其中,所述制剂中 lurasidone 含量为 20-45% (wt/wt),
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 10-50% (wt/wt),并且
每片中崩解剂的量为 0.5-5% (wt/wt)。

6. 根据权利要求 2-5 中任意一项所述的口服制剂,其中, lurasidone 的平均粒径为 0.1-8 μm 。

7. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,所述预糊化淀粉的预糊化率为 50-95%。

8. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,所述预糊化淀粉包含 30%或更少的水溶性物质。

9. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖。

10. 根据权利要求 6 所述的口服制剂,其中,所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖。

11. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 20-30% (wt/wt),并且
每片中 lurasidone 的含量为 40-120mg。

12. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,
还含有崩解剂,

每片中崩解剂的量为 0.5-5% (wt/wt),
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 20-30% (wt/wt),
每片中 lurasidone 的含量为 40-120mg,
每片中水溶性赋型剂的量为 30-80% (wt/wt),
所述水溶性聚合物粘合剂为羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素,

每片中水溶性聚合物粘合剂的量为 0.5-10% (wt/wt)。

13. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 20-30% (wt/wt),
每片中 lurasidone 的含量为 40-120mg,
所述预糊化淀粉的预糊化率为 50-95%,
lurasidone 的平均粒径为 0.1-8 μm , 并且
所述预糊化淀粉包含 30%或更少的水溶性物质。

14. 根据权利要求 1-5 中任意一项所述的口服制剂,其中,
还含有崩解剂,
每片中崩解剂的量为 0.5-5% (wt/wt),
所述预糊化淀粉的混合量为制剂重量的 20-30% (wt/wt),
每片中 lurasidone 的含量为 40-120mg,
所述预糊化淀粉的预糊化率为 50-95%,
lurasidone 的平均粒径为 0.1-8 μm ,
所述预糊化淀粉包含 30%或更少的水溶性物质,
每片中水溶性赋型剂的量为 30-80% (wt/wt),
所述水溶性聚合物粘合剂为羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素,

每片中水溶性聚合物粘合剂的量为 0.5-10% (wt/wt)。

药物组合物

[0001] 本发明申请是 PCT 专利申请 PCT/JP2006/310571, 申请日为 2006 年 5 月 26 日发明名称为“药物组合物”的发明专利申请的分案申请, 母案进入中国的申请号为 200680018223. 4。

技术领域

[0002] 本发明涉及具有良好崩解特性的口服制剂, 该制剂包括活性成分 N-[4-[4-(1, 2- 苯并异噻唑 -3- 基)-1- 哌嗪基]-(2R, 3R)-2, 3- 四亚甲基 - 丁基]-(1' R, 2' S, 3' R, 4' S)-2, 3- 双环 [2, 2, 1] 庚烷二酰亚胺 · 盐酸盐 (lurasidone)。更具体地, 本发明涉及口服给药制剂, 特别是片剂, 其包括 lurasidone 作为活性成分, 该制剂具有相同的活性成分溶出特性, 甚至当活性成分在制剂中的含量发生变化时, 溶出特性也是相同的。

背景技术

[0003] 专利文献 1 公开了 lurasidone 这样的化合物可经口服给药, 口服制剂可以通过将活性成分与常用载体、赋型剂、粘合剂、稳定剂等共混来制备, 但是该文献没有公开不但具有速溶性, 而且具有相同的活性成分溶出特性的口服制剂, 即使这些活性成分在该制剂中的含量会在很大范围内变化也是如此, 特别是该文献没有公开这样一种口服制剂, 其中该制剂中的活性成分含量增高, 其溶出特性与每片中具有较低含量的多药片中的活性成分的溶出特性相似。

[0004] 为了确保实现当给药具有不同含量的活性成分的药物制剂后具有生物等效性的目的, 从而使彼此之间具有相同的剂量, 人们已经出版了一本指南, 即“具有不同含量的口服固体剂型生物等效性研究指南”(Notification No.64 of the Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, promulgated on February 14, 2000), 其中该指南要求具有不同含量的药物制剂应当在每一种测试溶液中具有相同的溶出特性, 所述测试溶液如 pH 为 1.2, 3.0 至 5.0 和 6.8 的缓冲液 (其分别相当于胃液、肠道和口腔处的 pH 值), 水和食盐水。

[0005] 专利文献 2 公开了含有 lurasidone 作为活性成分的口服制剂, 该制剂具有速溶性, 并且当制剂中的活性成分含量变化时, 该制剂仍然具有相同的溶出特性, 特别是该文献公开了一种活性成分含量增加的口服制剂, 该制剂的溶出特性与每片中具有较低含量的多药片的溶出特性相似, 并且能从该制剂中以所需浓度释放出微溶于水的活性成分。

[0006] 专利文献 2 进一步公开了一种口服制剂, 特别是一种片剂, 该片剂的活性成分能速溶, 甚至在制剂中的活性成分含量在几毫克至数十毫克范围内 (如 5mg 至 20mg, 或 5mg 至 40mg) 变化时也能速溶, 而且该片剂在相同的成分比率的情况下具有相同的溶出特性。一般来讲, 人们希望口服制剂是具有较高含量的活性成分的制剂, 从而实现较好的临床效果, 或者希望与多药片具有相同溶出特性的制剂并能以所需浓度在较宽含量范围内从该制剂中释放活性成分, 从而根据病人的身体状况调解临床效果。在专利文献 2 中公开的技术可以提供范围为 5mg 至 40mg lurasidone/ 片相同溶出特性的口服制剂, 如图 1 所示。然而, 如

图 2 所示,当每片中的活性成分的含量增加一倍时,即为 80mg 片剂时,该药片不再具有相同的溶出特性。因此,目前还需要一次服用多药片或采用具有较大体积的药片,这种药片在服用时存在一定困难。因此,对于如 lurasidone 这样的微溶于水的活性成分来说,很难提供具有相同溶出特性的口服制剂,甚至在活性成分含量较高或含量较宽范围时也是如此。

[0007] 在专利文献 2 中,水溶性聚合粘合剂包括淀粉,但在该文献中没有公开预糊化淀粉。所述预糊化淀粉已知能显著提高药物组合物的崩解和溶出,如在专利文献 3 中所述的那样,但是如非专利文献 1 中所述,预糊化淀粉通常以 10% 或更低的浓度使用。

[0008] 专利文献 1: JP2800953

[0009] 专利文献 2: WO2002/024166

[0010] 专利文献 3: JP2000-26292

[0011] 非专利文献 1: 药物赋型剂手册第二版, 491, 1994, The Pharmaceutical Press

发明内容

[0012] 本发明致力于提供一种含有 lurasidone 作为活性成分的口服制剂,该制剂具有速溶性,并且即使该制剂中的活性成分的含量在较宽范围内变化时该制剂具有相同的溶出特性,特别是本发明提供一种活性成分含量增加的口服制剂,该制剂的溶出特性与每片中活性成分含量较低的多药片的溶出特性相似,并且能从该制剂中以所需浓度释放出活性成分。

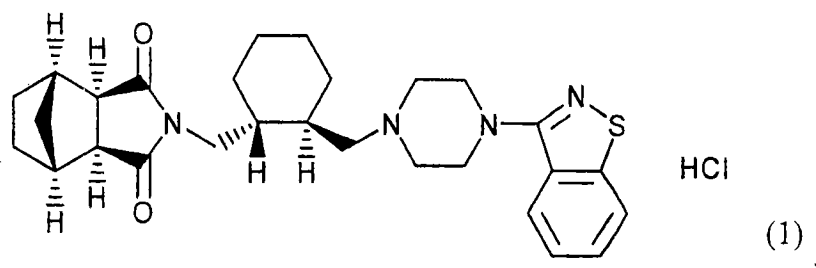
[0013] 本发明的目的是提供一种口服制剂,该制剂包括活性成分 N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(下文中称作 lurasidone),该制剂具有相同的活性成分溶出特性,即使当该制剂中的活性成分的含量发生变化时也是如此。

[0014] 本发明的发明人为了解决上述问题进行了缜密研究,发现通过下述方法可解决上述问题。

[0015] 本发明包括下述实施方案:

[0016] (1) 口服制剂,该制剂含有通式(1)所示的 N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐(lurasidone),

[0017]



[0018] 预糊化淀粉,水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂。

[0019] (2) 口服制剂,该制剂通过使用水溶性聚合物粘合剂的溶液将含有 lurasidone、预糊化淀粉和水溶性赋型剂的粉末混合物粒化来制备。

[0020] (3) 口服制剂,该制剂通过 lurasidone 和水溶性聚合物粘合剂的溶液或分散体将

含有预糊化淀粉和水溶性赋型剂的粉末混合物粒化来制备。

[0021] (4) 根据 (1) 至 (3) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖。

[0022] (5) 粒化粉末混合物的方法, 该方法包括通过使用水溶性聚合物粘合剂溶液将含有 lurasidone、预糊化淀粉和水溶性赋型剂的粉末混合物粒化。

[0023] (6) 粒化粉末混合物的方法, 该方法包括使用 lurasidone 和水溶性聚合物粘合剂的溶液或分散体将含有预糊化淀粉和水溶性赋型剂的粉末混合物粒化。

[0024] (7) 根据 (5) 所述的粒化方法, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖。

[0025] (8) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 10 至 50% (wt/wt)。

[0026] (9) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 20 至 30% (wt/wt)。

[0027] (10) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述制剂中 lurasidone 的含量为 20 至 45% (wt/wt)。

[0028] (11) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt)。

[0029] (12) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中每片中 lurasidone 的含量为 10 至 160mg。

[0030] (13) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中每片中 lurasidone 的含量为 20 至 120mg。

[0031] (14) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中每片中 lurasidone 的含量为 40 至 120mg。

[0032] (15) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 预糊化淀粉混合量为制剂重量的 10 至 50% (wt/wt)。

[0033] (16) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt)。

[0034] (17) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 10 至 50% (wt/wt), 所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt)。

[0035] (18) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 10 至 50% (wt/wt), 所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt)。

[0036] (19) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 20 至 30% (wt/wt), 所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt)。

[0037] (20) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 20 至 30% (wt/wt), 每片中 lurasidone 的含量为 40 至 120mg。

[0038] (21) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述预糊化淀粉的预糊化率为 50 至 95%。

[0039] (22) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中 lurasidone 平均粒径为 0.1 至 8 μm 。

[0040] (23) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述预糊化淀粉包含 30% 或更少的水溶性物质。

[0041] (24) 根据 (1) 至 (4) 任一项所述的口服制剂, 其中所述水溶性赋型剂为甘露醇或乳糖, 所述预糊化淀粉混合量为制剂重量的 20 至 30% (wt/wt), 所述制剂中 lurasidone 的含量为 25 至 40% (wt/wt), 每片中 lurasidone 的含量为 20 至 120mg。

[0042] 专利文件 2 中已经证实每片含有少量 (最多 40mg) lurasidone 的药物制剂可以提供具有相同溶出特性的口服制剂。然而, 含有更高含量 lurasidone 的药物制剂不具有相同的溶出特性。因此, 必须将双倍量或更多的含量较低的制剂给药至需要较高剂量 lurasidone 的病人, 这会对病人造成负担, 为此急需对该方法进行改进。包含预糊化淀粉的本发明的制剂可以提供一种具有更高含量 lurasidone 的口服制剂, 该口服制剂减小了病人的负担。此外, 本发明能提供一种 lurasidone 含量高的口服制剂, 和用于口服给药的制剂, 即使该制剂中的 lurasidone 含量变化时, 其也具有相同的溶出特性。而且, 所述制剂完全适合长期储存。

附图说明

[0043] 图 1 显示了具有不同 lurasidone 含量的制剂的溶出特性的对比。对根据专利文献 2 公开的技术制备的制剂进行溶出特性测量, 其每片中 lurasidone 的含量为 10mg (4 片) 和 40mg (1 片)。

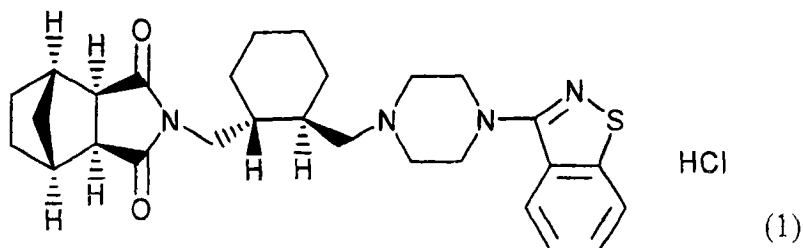
[0044] 图 2 显示了具有不同 lurasidone 含量的制剂的溶出特性的对比。对根据专利文献 2 公开的技术制备的制剂进行溶出特性测量, 其每片中 lurasidone 的含量为 40mg (2 片) 和 80mg (1 片)。

[0045] 图 3 显示了具有不同 lurasidone 含量的制剂的溶出特性的对比。对根据本发明的技术制备的制剂进行溶出特性测量, 其每片中 lurasidone 的含量为 20mg (4 片), 40mg (2 片) 和 80mg (1 片)。

具体实施方式

[0046] N-[4-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-(2R,3R)-2,3-四亚甲基-丁基]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-双环[2,2,1]庚烷二酰亚胺·盐酸盐 (lurasidone) 是指具有下列通式的化合物:

[0047]



[0048] (见例如, JP2800953)。lurasidone 已知具有治疗精神病的作用, 其可用作针对精神分裂症等的治疗药物。将所述的化合物加入到所述制剂中, 例如以片剂总重量的 10 至

50wt%加入,优选以20至45wt%,特别是以20至45wt%。此外,优选将该化合物细细研磨,例如90%体积或更多的粒子具有27 μm 或小粒径,以体积比率计的平均粒径(即,50%体积粒径)包括例如,0.1至8 μm ,优选1至4 μm 。每片中lurasidone的含量为10-160mg,优选为20至120mg,更有选为40至120mg。

[0049] 所述“预糊化淀粉”指通过预糊化各种淀粉(如玉米淀粉,马铃薯淀粉,小麦淀粉,稻米淀粉,木薯淀粉等)制备的淀粉,也可包括在日本药物赋型剂中公开的预糊化淀粉或部分预糊化淀粉。所述预糊化淀粉的预糊化率例如为50至100%,优选50至95%,更有选为80至95%。此外,所述预糊化淀粉例如含有40%或更少,优选30%或更少的水溶性物质。这样的预糊化淀粉通常以粉末形式使用,其平均粒径为1至1000 μm ,优选1至500 μm ,更优选10至100 μm 。适用于本发明的商业可购得的预糊化淀粉包括例如,部分预糊化淀粉如PCS(商品名,由Asahi Kasei Corporation生产)或淀粉1500(商品名,由Colorcon, Inc生产),等等。在上述预糊化淀粉中,优选使用部分预糊化淀粉如PCS(商品名,由Asahi Kasei Corporation生产)。部分预糊化淀粉的预糊化率优选为50至95%,更优选为80至95%。本发明中使用的预糊化淀粉的量为制剂重量的10%至50%,优选10%至40%,特别是20%至30%。

[0050] 所述“水溶性赋型剂”包括例如甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、D-山梨醇、赤藻糖醇、木糖醇等。更优选的包括甘露醇和乳糖。更优选的包括甘露醇。同样,所述水溶性赋型剂可以单独使用,或两种或更多种联合使用。所述水溶性赋型剂混合量例如为片剂总重量的30至80wt%,优选40至60wt%。甘露醇的平均粒径例如为10至200 μm 。

[0051] 所述“水溶性聚合物粘合剂”包括,例如,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇,等等。更有选的包括羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇。所述水溶性聚合物粘合剂可以单独使用,也可以两种或多种联合使用。所述水溶性聚合物粘合剂混合量例如为片剂总重量的0.5至10wt%,优选1至5wt%。

[0052] 采用本发明药物组合物形式的口服制剂是指配制成片剂、胶囊、颗粒或细颗粒的药物制剂。所述制剂可以通过使用水溶性赋型剂和水不溶性赋型剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等经传统方法制成片剂、胶囊、颗粒或细颗粒。可以将下述成分加入其中。

[0053] 所述“水不溶性赋型剂”包括例如玉米淀粉、结晶纤维素等。所述水不溶性赋型剂可以单独使用,或两种或多种联合使用。

[0054] 所述“崩解剂”包括例如玉米淀粉、结晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮,等等。所述崩解剂可以单独使用,或两种或更多种联合使用。所述崩解剂的用量例如为片剂总重量的0至10wt%,优选为0.5至5wt%。

[0055] 所述“润滑剂”包括例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、氢化植物油等等。

[0056] 本发明的口服制剂可以根据所需剂型采用传统方法进行制备。

[0057] (1) 制备水溶性聚合物粘合剂的水溶液:

[0058] 将水溶性聚合物粘合剂溶于纯水中。水溶性聚合物粘合剂的量例如为纯水重量的1至20wt%,优选2至8wt%。

[0059] (2) 制备含有lurasidone的颗粒:

[0060] 向流化床制粒机中加入含有lurasidone、甘露醇、部分预糊化淀粉和崩解剂的赋

型剂, 向其上喷雾在步骤 (1) 制备的水溶性聚合物粘合剂进行粒化。

[0061] 用于制粒的设备包括例如分类为流化床制粒、高速切削制粒、转动流化床制粒等的设备, 但不限于这些。

[0062] (3) 干燥颗粒:

[0063] 将上述得到的颗粒在减压或大气压下干燥。干燥的标准是通过红外水分仪测得的干燥失重例如为 3wt% 以内, 优选为 1-2wt%。

[0064] (4) 混合润滑剂:

[0065] 向在上述 (3) 干燥的颗粒加入润滑剂, 混合。为了达到混合目的, 可以使用例如属于扩散混合器类型 [滚筒] 的搅拌机。特别地, 使用滚筒型搅拌机、V 搅拌机、双锥型搅拌机、料斗型搅拌机, 等等, 但并不限于这些。

[0066] (5) 压片:

[0067] 将上述混合物压片得到片剂。

[0068] 用于压片的设备包括例如属于压片机类型的设备, 等等。选择压片硬度, 例如范围为 30 至 200N。

[0069] (6) 任选进行薄膜包衣:

[0070] 如果需要, 上述得到的片剂可任选经薄膜包衣。用于包衣的设备包括例如属于包衣锅类型的设备。优选为包括属于穿孔包衣系统的设备。

[0071] 包衣试剂包括例如, 基体材料混合物 (如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇等等) 和增塑剂 (如聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯, 柠檬酸三乙酯, 甘油, 甘油脂肪酸酯, 聚乙二醇, 等等)。如果需要, 可以向其中加入诸如氧化钛之类的添加剂。在薄膜包衣后, 也可以加入巴西棕榈蜡等作为抛光剂。

[0072] (7) 干燥:

[0073] 将上述得到的片剂干燥。干燥在减压或大气压下进行以使经红外水分仪测得的干燥失重例如为 3wt% 以内, 优选为 1-2wt%。

[0074] 本发明的实施例如下所述。所述实施例用于示例性说明本发明而不是对本发明进行限制。

[0075] 实施例

[0076] 实施例 1

[0077] A. 含有 80mg lurasidone 的薄膜包衣片剂 (实施例 1)

[0078] 依次制备含有下述成分的颗粒、未包衣片剂和 FC 片剂。以下说明中括号内所示的加入量是对实施例 1 所示处方的举例说明。

[0079] 根据所述制备方法, 其它实施例可采用相同的方法进行制备, 不同之处在于需要根据处方不同改变加入量。

[0080] B. 制备方法

[0081] (1) 制备粘合溶液 (5% 羟丙基甲基纤维素水溶液):

[0082] 将羟丙基甲基纤维素 (32g) 作为水溶性聚合物粘合剂溶于纯水中 (608g) 得到粘合溶液。

[0083] (2) 制粒:

[0084] 将 Lurasidone (320g), 甘露醇 (576g), 部分预糊化淀粉 (320g) 和交联羧甲纤维素

钠 (16g) 装入流化床制粒机中 (Multiplex MP-01/ 由 Powrex Corporation 制造), 通过在下述条件下利用在上述 (1) 制备的粘合溶液经喷雾制粒将混合物制成颗粒而得到颗粒粉末。向所得的颗粒粉末中加入硬脂酸镁在混合后 (40rpm, 5 分钟) 得到具有处方 (b) 的用于压片的颗粒。以颗粒粉末产量计, 硬脂酸镁的加入量由处方计算得出。

[0085] 粒化条件

[0086] 供给空气温度 :60°C

[0087] 气流 :50 至 65m³/hr

[0088] 喷雾速度 :13g/ 分钟

[0089] 喷嘴直径 :1.2mm

[0090] 喷雾压力 :0.12MPa

[0091] 喷枪位置 :中间位置

[0092] (3) 压片 :

[0093] 在上述 (2) 制备的用于压片的颗粒经 HT-AP12SS-II (由 Hata Iron Works Co., Ltd. 制造) 压片得到片剂。

[0094] 冲尺寸 : ϕ 10mm 14R

[0095] 厚度 :4.20 至 4.30mm

[0096] 压片压力 :10KN

[0097] (4) 包衣 :

[0098] 将在上述 (3) 制备的未包衣片剂用 High Coater HCT30N (由 Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 在下述条件下进行包衣以将包衣量控制在 5mg, 并在包衣后向其中加入棕榈蜡得到薄膜包衣片剂。

[0099] FC 条件

[0100] 供给空气温度 :80°C

[0101] 气流 :0.6m³/min

[0102] 包衣锅的转动速率 :25rpm

[0103] 喷雾压力 :0.15MPa

[0104] 液体流动速率 :5g/min

[0105] 采用下述方法对由上述方法得到的制剂的质量进行评测, 本发明就是建立在由此得出的理论的基础上。

[0106] C. 质量评测

[0107] (1) 溶出试验

[0108] 根据日本药典溶出试验方法 2 对本发明制备的制剂进行溶出试验。测量条件如下所述。

[0109] 试验溶液 :稀释 McIlvaine 缓冲液, pH4.0

[0110] 浆转速 :50rpm

[0111] 试验液体积 :900ml

[0112] (2) 溶出特性的相似性

[0113] 在 Scale-Up and Post-Approval Changes for Intermediate Release Products (SUPAC-IR) 中采用的相似性因子 f2 在此用作评测溶出特性的相似性的指标。f2

值由下述式算出。据测定,如果由每一种制剂的溶出率经 SUPAC-IR 计算得到的 f2 值在 $50 \leq f2 \leq 100$, 则本发明制备的每一种制剂具有相似的溶出特性。在试验开始后,在三个时间点,如在 15 分钟,30 分钟和 45 分钟的溶出率用于计算 f2 值。

$$[0114] \quad f2 = 50 \cdot \text{LOG} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (Ti - Ri)^2}{n}}} \right]$$

[0115] Ti 和 Ri 为在每一个时间点的溶出百分比。

[0116] n 为要进行比较的点的数目。

[0117] (3) 粒度分布

[0118] 根据激光衍射粒度分析仪 (SLAD-3000/Shimadzu Corporation) 的干喷方法来测量 Lurasidone 的粒度分布。测量条件如下所述。

[0119] 样品量 :2g

[0120] 气压 :0.4MPa 或更大

[0121] 转盘转动速率 :2

[0122] 参数设定

[0123] 环境设定

[0124] 监测平均值 : 16 测量最佳范围 (最大) : 1500

[0125] 暗测量平均值 : 2 (最小) : 700

[0126] 光密度显示最大值 : 2000 (CH-1) 波特率 (bps) : 9600

[0127] 先有空白 : 读取 空白可测量最大值 : 300

[0128] 打印机 :单色 空白可测量变化范围 : 20

[0129] 折射参数标准折射度 :1.70-0.2

[0130] 0i

[0131] 测量条件设定

[0132] 测量平均值 : 1 干燥允许最小值 : 300

[0133] 测量间隔 (秒) : 1 最大值 : 2500

[0134] 平均值 : 64 用于评测的颗粒范围

[0135] (最小值) : 0.1

[0136] 测得的吸收范围 用于评测的颗粒范围

[0137] (最大) : 0.1 (最大) : 2000

[0138] (最小) : 0.05 使用传感器的起始位置 : 1

[0139] 启动装置模式 : 关

[0140] 干燥阈值 : 300

[0141] < 试验 1 >

[0142] 在实施例 1, 2 和 3 中, 制备了含有特定药物组合物的片剂, 所述组合物含有水溶性赋型剂 (每片分别含有 20mg, 40mg 和 80mg 的 lurasidone)、部分预糊化淀粉和水溶性聚合物粘合剂。在对比实施例 1 和 2 中, 制备了每片分别含有 40mg 和 80mg lurasidone 的片剂,

采用的为专利文献 2 公开的处方。

[0143] 在 (d) 和 (e) 所示的条件下针对制备的制剂进行溶出试验,并评测溶出特性的相似性。此外,对比实施例 1 和 2 中的预制备如试验 8 所示。

[0144] 结果列在表 4 和 5 中。(d) 中的经时溶出率如图 2 和 3 所示。

[0145] (a) 颗粒粉末的处方

[0146] 表 1

[0147] 单位 :mg

[0148]

组分	实施例 No.			对比实施例 No.	
	1	2	3	1	2
Lurasidone	80	40	20	40	80
甘露醇	144	72	36	188	148
部分预糊化淀粉	80	40	20	-	-
交联羧甲纤维素钠	4	2	1	16	16
羟丙基甲基纤维素	8	4	2	10	10

[0149] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0150] 表 2

[0151] 单位 :mg

[0152]

组分	实施例 No.			对比实施例 No.	
	1	1	1	1	2
上述 (a) 中的颗粒	316	158	79	254	254
乳糖	-	-	-	62	62
硬脂酸镁	4	2	1	4	4

[0153] (c) FC 片剂的处方

[0154] 表 3

[0155] 单位 :mg

[0156]

组分	实施例 No.			对比实施例 No.	
	1	2	3	1	2
上述 (b) 中的未包衣片剂	320	160	80	320	320
羟丙基甲基纤维素	3.25	1.95	1.3	2.6	2.6
氧化钛	1	0.6	0.4	0.8	0.8
聚乙二醇 6000	0.75	0.45	0.3	0.6	0.6
巴西棕榈蜡	0.01	0.006	0.004	0.01	0.01

[0157] (d) 在每一个容器含有 80mg lurasidone 的体系中进行溶出试验

[0158] 对在每一个容器中含有 80mg lurasidone 的体系中的每一个含有 80mg, 40mg 或

20mg lurasidone 的薄膜包衣片剂进行溶出试验,每一个溶出特性的相似性通过 f2 值进行评测。

[0159] 如表 4 所示,实施例 2 和 3 中的 f2 值显示出与实施例 1 的相似性,但对比实施例 2 的 f2 值没有显示出与对比实施例 1 具有相似性。换言之,如表 4 和图 3 所示,在实施例 1 至 3 中,代表溶出特性相似性的 f2 值在 $50 \leq f2 \leq 100$ 范围内,得到具有相似溶出特性的制剂,这种相似溶出特性不取决于片剂中的含量(单位效价),甚至对于具有不同含量的制剂也是如此。另一方面,如表 4 和图 2 所示,专利文献 2 对比实施例 2 中公开的制剂的溶出明显比在对比实施例 1 中的两个片剂的溶出慢,并且如试验 8 所示,没有显示出具有相似的溶出特性。

[0160] 表 4

相似性因子	实施例 No.			对比实施例 No.	
	1	2	3	1	2
f2	-	88	97	-	37

[0162] (e) 在每一个容器含有 40mg lurasidone 的体系中进行溶出试验

[0163] 对在每一个容器中含有 40mg lurasidone 的体系中的每一个含有 40mg 或 20mg lurasidone 的薄膜包衣片剂进行溶出试验,每一个溶出特性的相似性通过 f2 值以相似的方法进行评测。

[0164] 如表 5 所示,实施例 3 和对比实施例 1 的 f2 值显示出与实施例 2 具有相似性。换言之,在每一个容器中含有 40mg lurasidone 的体系中的 f2 值在 $50 \leq f2 \leq 100$ 范围内,溶出特性的相似性不取决于片剂中的含量(单位效价)。

[0165] 表 5

相似性因子	实施例 No.		对比实施例 No.
	2	3	1
f2	-	88	97

[0167] < 试验 2 >

[0168] 在实施例 1 和 4 中制备含有药物组合物的制剂,该组合物含有水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂和部分预糊化淀粉。在对比实施例 3,4 和 5 中制备含有药物组合物的制剂,该组合物含有水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂和玉米淀粉,该玉米淀粉为非预糊化淀粉。针对每一个制剂进行溶出试验,每一个溶出特性的相似性通过 f2 值评测。结果如表 9 所示。

[0169] (a) 颗粒粉末的处方

[0170] 表 6

[0171]

单位 :mg

[0172]

组分	实施例 No.		对比实施例 No.		
	1	4	3	4	5
Lurasidone	80	80	80	80	80
甘露醇	144	176	108	108	-
乳糖	-	-	-	-	108
部分预糊化淀粉	80	40	-	-	-
玉米淀粉	-	-	40	40	40
交联羧甲基纤维素钠	4	8	16	16	16
羟丙基甲基纤维素	8	12	10	10	10

[0173] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0174] 表 7

[0175] 单位 :mg

[0176]

组分	实施例 No.		对比实施例 No.		
	1	4	3	4	5
上述 (a) 中的颗粒	316	316	254	254	254
甘露醇	-	-	62	-	-
硬脂酸镁	4	4	4	4	4

[0177] (c) FC 片剂的处方

[0178] 表 8

[0179] 单位 :mg

[0180]

组分	实施例 No.		对比实施例 No.		
	1	4	3	4	5
上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320	320	258	258
羟丙基甲基纤维素	3.25	-	2.6	2.6	2.6
氧化钛	1	-	0.8	0.8	0.8
聚乙二醇 6000	0.75	-	0.6	0.6	0.6

[0181] (d) 溶出试验

[0182] 如表 9 所示, 实施例 4 与实施例 1 显示相似性, 但在对比实施例 3, 4 和 5 中的 f2 值与实施例 1 不显示相似性。换言之, 对比实施例 3, 4 和 5 的含有玉米淀粉的制剂显示不同的溶出特性, 以及与实施例 1 和 4 中含有部分预糊化淀粉的制剂相比显示较慢的溶出特性。

[0183] 表 9

相似性因子	实施例 No.		对比实施例 No.		
	1	4	3	4	5
[0184] f2	-	67	44	29	26

[0185] < 试验 3 >

[0186] 评测实施例 4, 5, 6 和 7 中部分预糊化淀粉混合量对溶出特性的影响。结果如表 13 所示。

[0187] (a) 颗粒粉末的处方

[0188] 表 10

[0189] 单位 :mg

组分	实施例 No.				
	1	4	5	6	7
[0190] Lurasidone	80	80	80	80	80
甘露醇	144	176	116	136	156
部分预糊化淀粉	80	40	100	80	60
交联羧甲基纤维素钠	4	8	8	8	8
羟丙基甲基纤维素	8	12	12	12	12

[0191] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0192] 表 11

[0193] 单位 :mg

组分	实施例 No.				
	1	4	5	6	7
[0194] 上述 (a) 中的颗粒	316	316	316	316	316
硬脂酸镁	4	4	4	4	4

[0195] (c) FC 片剂的处方

[0196] 表 12

[0197] 单位 :mg

组分	实施例 No.				
	1	4	5	6	7
[0198] 上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320	320	320	320
羟丙基甲基纤维素	3.25	-	-	-	-
氧化钛	1	-	-	-	-
聚乙二醇 6000	0.75	-	-	-	-
巴西棕榈蜡	0.01	-	-	-	-

[0199] (d) 溶出试验

[0200] 如表 13 所示, 实施例 4, 5, 6 和 7 的 f2 值与实施例 1 具有相似性。换言之, 含有药物组合物的制剂显示速溶性和相似的溶出特性, 所述药物组合物含有占制剂组分 10% wt/wt 或更多的部分预糊化淀粉。

[0201] 表 13

相似性因子	实施例 No.				
	1	4	5	6	7
f2	-	67	60	62	81

[0203] < 试验 4 >

[0204] 在对比实施例 6 中, 尝试着制备含有水溶性赋型剂和部分预糊化淀粉但不含水溶性聚合物粘合剂的片剂。然而, 在压片步骤, 由于顶裂和粘冲原因, 这些组分不能经压片, 不能得到相似的溶出特性, 甚至不能成片。在实施例 8, 9, 10 和 11 中, 制备含有药物组合物的制剂, 该药物组合物具有不同混合量的水溶性赋型剂和部分预糊化淀粉及水溶性聚合物粘合剂。结果如表 17 所示。

[0205] (a) 颗粒粉末的处方

[0206] 表 14

[0207] 单位 :mg

[0208]

组分	实施例 No.					对比实施例No.
	1	8	9	10	11	6
Lurasidone	80	80	80	80	80	80
甘露醇	144	136	138	140	142	148
部分预糊化淀粉	80	80	80	80	80	80
交联羧甲基纤维素钠	4	8	8	8	8	8
羟丙基甲基纤维素	8	12	10	8	6	-

[0209] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0210] 表 15

[0211] 单位 :mg

[0212]

组分	实施例 No.					对比实施例No.
	1	8	9	10	11	6
上述 (a) 中的颗粒	316	316	316	316	316	316
硬脂酸镁	4	4	4	4	4	4

[0213] (c) FC 片剂的处方

[0214] 表 16

[0215] 单位 :mg

[0216]

组分	实施例 No.					对比实施例No.
	1	8	9	10	11	6
上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320	320	320	320	320
羟丙基甲基纤维素	3.25	-	-	-	-	-
氧化钛	1	-	-	-	-	-
聚乙二醇 6000	0.75	-	-	-	-	-
巴西棕榈蜡	0.01	-	-	-	-	-

[0217] (d) 溶出试验

[0218] 如表 17 所示, 实施例 8, 9, 10 和 11 的 f2 值与实施例 1 具有相似性。换言之, 含有药物组合物的制剂显示速溶性和相似的溶出特性, 所述药物组合物含有 1.8% wt/wt 至 3.8% wt/wt 的水溶性聚合物粘合剂。

[0219] 表 17

[0220]

相似性因子	实施例 No.				
	1	8	9	10	11
f2	-	77	81	73	73

[0221] < 试验 5 >

[0222] 在实施例 12 中, 通过使用乳糖作为水溶性赋型剂来制备含有药物组合物的制剂, 该组合物含有水溶性聚合物粘合剂和部分预糊化淀粉。结果如表 21 所示。

[0223] (a) 颗粒粉末的处方

[0224] 表 18

[0225]

单位 :mg

组分	实施例 No.		
	1	6	12
Lurasidone	80	80	80
甘露醇	144	136	-
乳糖	-	-	136
部分预糊化淀粉	80	80	80
交联羧甲基纤维素钠	4	8	8
羟丙基甲基纤维素	8	12	12

[0227] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0228] 表 19

[0229]

单位 :mg

组分	实施例 No.		
	1	6	12
[0230] 上述 (a) 中的颗粒	316	316	316
硬脂酸镁	4	4	4

[0231] (c)FC 片剂的处方

[0232] 表 20

[0233] 单位 :mg

组分	实施例 No.		
	1	6	12
[0234] 上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320	320
羟丙基甲基纤维素	3.25	-	-
氧化钛	1	-	-
聚乙二醇 6000	0.75	-	-
巴西棕榈蜡	0.01	-	-

[0235] (d) 溶出试验

[0236] 如表 21 所示, 实施例 6 和 12 的 f2 值显示出与实施例 1 具有相似性。换言之, 含有甘露醇和乳糖作为水溶性赋型剂的制剂显示速溶性和相似的溶出特性。

[0237] 表 21

相似性因子	实施例 No.		
	1	6	12
[0238] f2	-	62	66

[0239] < 试验 6 >

[0240] 在实施例 4, 13, 14 和 15 中, 通过使用具有不同粒度分布的 lurasidone 散装粉末制备含有特定药物组合物的制剂, 该药物组合物含有水溶性赋型剂和水溶性聚合物粘合剂及部分预糊化淀粉。结果如表 25 所示。

[0241] (a) lurasidone 散装粉末的粒度分布

[0242] D50% (50% 粒径) 代表某一点的粒径, 在这一点以体积计算出的积分分布为 50%, D90% (90% 粒径) 代表某一点的粒径, 在这一点以体积计算出的积分分布为 90% (经筛分)。

[0243] 表 22

[0244] 单位 :mg

粒度分布		实施例 No.			
		4	13	14	15
[0245] 粒径	D10 %	0.5	0.9	1.0	1.5
	D50 %	1.6	5.9	7.6	13.9
	D90 %	4.7	17.5	26.9	58.3

[0246] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0247] 表 23

[0248] 单位 :mg

组分	实施例 No.			
	4	13	14	15
Lurasidone	80	80	80	80
甘露醇	176	144	144	144
部分预糊化淀粉	40	80	80	80
交联羧甲基纤维素钠	8	4	4	4
羟丙基甲基纤维素	12	8	8	8
硬脂酸镁	4	4	4	4

[0250] (c) FC 片剂的处方

[0251] 表 24

[0252] 单位 :mg

[0253]

组分	实施例 No.			
	4	13	14	15
上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320	320	320
羟丙基甲基纤维素	-	3.25	3.25	3.25
氧化钛	-	1	1	1
聚乙二醇 6000	-	0.75	0.75	0.75
巴西棕榈蜡	-	0.01	0.01	0.01

[0254] (d) 溶出试验

[0255] 如表 25, 实施例 13, 14 和 15 中的 f2 显示与实施例 4 具有相似性。换言之, 据发现, 通过使用 lurasidone 散装粉末制备的制剂显示相似的溶出特性, 其中所述散装粉末的 50% 粒径在 1 至 8 μm , 90% 粒径的粒度分布为 27 μm 或更小。

[0256] 表 25

相似性因子	实施例 No.			
	4	13	14	15
f2	-	56	56	46

[0258] < 试验 7 >

[0259] 其中每片中 lurasidone 含量为 10mg 至 40mg 的制剂通过使用在专利文献 2 中公开的技术进行制备, 并且验证是否如在文献 2 中公开的那样, 在每片中 lurasidone 含量为 10mg 至 40mg 时, 该制剂可以制成用于具有相同溶出特性的口服给药的制剂。结果如图 1 所示。

[0260] 如图 1 所示, 经专利文献 2 中公开的技术制备的具有不同 lurasidone 含量的制剂的溶出特性通过 f2 值表示, 并且每片中含有 10mg 和 40mg lurasidone 的片剂可以用来制备

用于口服给药的制剂,其具有如专利文献 2 所示的相同的溶出特性。

[0261] (a) 颗粒处方

[0262] 表 26

		单位: mg	
	组分	10 mg 片剂	40 mg 片剂
[0263]	Lurasidone	10	40
	甘露醇	47	188
	交联羧甲纤维素钠	4	16
	羟丙基甲基纤维素	2.5	10

[0264] (b) 未包衣片剂的处方

[0265] 表 27

[0266]

单位:mg

	组分	10 mg 片剂	40 mg 片剂
[0267]	(a) 中的颗粒	63.5	254
	乳糖	15.5	62
	硬脂酸镁	1	4

[0268] (c)FC 片剂的处方

[0269] 表 28

[0270]

单位:mg

	组分	10 mg 片剂	40 mg 片剂
[0271]	上述 (b) 中的未包衣片剂	80	320
	羟丙基甲基纤维素	1.3	2.6
	氧化钛	0.4	0.8
	聚乙二醇 6000	0.3	0.6
	巴西棕榈蜡	0.006	0.01

[0272] < 试验 8 >

[0273] 可以肯定的是,在专利文献 2 所公开的技术中,每片含有最多 40mg lurasidone 的制剂可以提供具有相同溶出特性的口服制剂。在此根据专利文献 2 公开的技术来制备 lurasidone 含量为每片 80mg 而不含有部分预糊化淀粉的制剂。该制剂的制备是通过使活性成分的含量比率增加一倍实现的,从而使片剂重量与 40mg 片剂相同,以避免因片剂尺寸增大给病人服用带来负担。对比实施例 1 和 2 的结果如表 4 和图 2 所示。

[0274] 在表 4 和图 2 中,如 f2 值所示,具有双倍含量比率的 lurasidone 而不包含预糊化淀粉的 80mg 片剂未显示出与专利文件 2 中的两片 40mg 片剂相同的溶出特性。

[0275] (a) 颗粒处方

[0276] 表 29

[0277]

单位:mg

组分	40 mg 片剂	80 mg 片剂
[0278] Lurasidone	40	80
甘露醇	188	148
交联羧甲基纤维素钠	16	16
羟丙基甲基纤维素	10	10

[0279] (b) 未包衣片剂的处方

[0280] 表 30

[0281] 单位 :mg

组分	40 mg 片剂	80 mg 片剂
[0282] (a) 中的颗粒	254	254
乳糖	62	62
硬脂酸镁	4	4

[0283] (c) FC 片剂的处方

[0284] 表 31

[0285] 单位 :mg

	40 mg 片剂	80 mg 片剂
[0286] 上述 (b) 中的未包衣片剂	320	320
羟丙基甲基纤维素	2.6	2.6
氧化钛	0.8	0.8
聚乙二醇 6000	0.6	0.6
巴西棕榈蜡	0.01	0.01

[0287] < 试验 9 >

[0288] 对试验 1 中实施例 1 至 3 制备的具有不同含量的三种制剂的溶出特性进行评价, 结果如图 3 所示。

[0289] 如图 3 所示, 可以肯定本发明中每片含有 20 至 80mg lurasidone 的制剂表现出相同的溶出特性, 而不依赖于片剂的含量 (单位效价)。

[0290] (a) 颗粒粉末制剂

[0291] 表 32

[0292] 单位 :mg

[0293]

组分	80 mg 片剂	40 mg 片剂	20 mg 片剂
Lurasidone	80	40	20
甘露醇	144	72	36
部分预糊化淀粉	80	40	20
交联羧甲基纤维素钠	4	2	1
羟丙基甲基纤维素	8	4	2

[0294] (b) 用于压片的颗粒 / 未包衣片剂的处方

[0295] 表 33

[0296]

单位 :mg

[0297]

组分	80 mg 片剂	40 mg 片剂	20 mg 片剂
上述 (a) 中的颗粒	316	158	79
乳糖	-	-	-
硬脂酸镁	4	2	1

[0298] (c)FC 片剂的处方

[0299] 表 34

[0300]

单位 :mg

[0301]

组分	80 mg 片剂	40 mg tablet	20 mg 片剂
上述 (b) 中的未包衣片剂	320	160	80
羟丙基甲基纤维素	3.25	1.95	1.3
氧化钛	1	0.6	0.4
聚乙二醇 6000	0.75	0.45	0.3
巴西棕榈蜡	0.01	0.006	0.004

[0302] < 试验 10 >

[0303] 根据本发明和专利文件 2 公开的方法, 制备 lurasidone 120mg 片剂, 其中每个片剂的重量相同, 并评测每种制剂的溶出特性。

[0304] (a) 实验方法

[0305] 根据本发明的制备方法和专利文件 2 中的制备方法 2 (下文所述) (表 35) 制备 lurasidone 120mg 片剂。采用在本发明说明书实施例 C. 质量评测 (1) 溶出试验中公开的部分变化的条件对制备的制剂进行溶出试验。

[0306] 通过将作为试验溶液的稀释 McIlvaine 缓冲液的 pH 从 pH4.0 调整为 pH3.8 进行溶出试验。

[0307] (b) 本发明的制备方法

[0308] 向流化床制粒机 (流涂机 FLF-30/ 由 Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 中装入 lurasidone (8000g), D-甘露醇 (14200g), 部分预糊化淀粉 (8000g) 和交联羧甲基纤维素钠 (400g), 并向其上喷雾 5% 羟丙基甲基纤维素溶液 (事先制备) 以在下述条件下进行粒化: 进口温度 80°C, 进口气流为 7m³/min, 喷雾液体流动速率 200mL/min 和雾化气流为 200L/min。所得颗粒在制粒机中干燥, 条件是干燥温度为 80°C, 干燥时间为 10 分钟, 干燥结果通过卤素水份测定仪进行评测, 干燥失重在 2% 以内。所得颗粒用整粒机 (Fiore F-0 型) 进行整粒。然后, 将经整粒的颗粒 (18000g) 和硬脂酸镁 (228g) 用混合器 (容器体积 110L) 混合在一起, 条件是旋转速率 20rpm, 混合时间为 5 分钟。最后, 将所得的混合物在压片压力 12.5kN 下利用压片设备 (HT-AP12SS-II/Hata Iron Works Co., Ltd. 制造) 进行压片来制备 lurasidone 120mg 未包衣片剂。

[0309] (c) 专利文献 2 中的制备方法 2

[0310] 向流化床制粒机 (Multiplex MP-01/Powrex Corporation 制造) 中加入 lurasidone(160g), D-甘露醇 (296g) 和交联羧甲纤维素钠 (32g), 向其上喷雾 5% 羟丙基甲基纤维素溶液 (事先制备) 以进行粒化, 条件是供给空气温度为 60°C, 粒化时间为 45 分钟。所得颗粒在制粒机中干燥, 条件是干燥温度为 80°C, 干燥时间为 5 分钟, 干燥结果通过卤素水份测定仪进行评测, 干燥失重在 1% 以内。然后, 将所得颗粒 (254g) 和乳糖 (62g) 利用混合器 (由 Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 制造) 混合在一起, 条件是旋转速率为 40rpm, 混合时间为 30 分钟。之后, 将所得混合物 (316g) 和硬脂酸镁 (4g) 利用混合器 (由 Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 制造) 混合在一起, 条件是旋转速率为 40rpm, 混合时间为 5 分钟。最后, 利用压片设备 (HT-API2SS-II/ 由 Hata Iron Works Co., Ltd. 制造) 将所得混合物在压片压力 12.5kN 条件下进行压片, 制备得到 lurasidone 120mg 未包衣片剂。

[0311] (d) 结果

[0312] 制备的制剂的组分和溶出试验的结果如下所示。

[0313] 表 35

[0314] 片剂的组分

[0315]

处方	034-15-120-1000 (本发明公开的技术)	RP-03323-120-1000 (专利文献 2 公开的技术)
Lurasidone	120	120
甘露醇	213	222
部分预糊化淀粉	120	-
交联羧甲纤维素钠	6	24
直接压片药用乳糖(Tabletose)70	-	93
羟丙基甲基纤维素	15	15
硬脂酸镁	6	6
总计	480	480

[0316] 溶出特性

[0317]

时间 (min)	溶出率 (%)	
10	83	54
15	91	66
30	95	80
45	96	84
f2 值	-	37

[0318] 结果可以肯定的是, 根据本发明公开的技术制备的 lurasidone 120mg 比根据专利文献 2 公开的技术制备的 lurasidone 120mg 片剂溶出的更快。

[0319] < 试验 11 >

[0320] 本发明中采用的药物含量范围根据制剂的溶出特性进行评价。

[0321] (a) 实验方法

[0322] 根据本发明的制备方法(表 36)来制备 lurasidone 80mg 片剂。针对这些制备的制剂,在根据本发明实施例中公开的 C. 质量评测(1) 溶出试验中所述的条件下进行溶出试验。

[0323] (b) 制备方法

[0324] 向流化床制粒机(Multiplex MP-01/ 由 Powrex Corporation 制造)中加入 lurasidone, D-甘露醇,部分预糊化淀粉和交联羧甲基纤维素钠,向其上喷雾 5%羟丙基甲基纤维素溶液(事先制备)以进行粒化,条件是供给空气温度为 60°C,粒化时间为 45 分钟或 60 分钟。所得颗粒在制粒机中干燥,条件是干燥温度为 80°C,干燥时间为 5 分钟,干燥结果通过卤素水份测定仪进行评测,干燥失重在 2%以内。然后,将所得颗粒和硬脂酸镁利用混合器(由 Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 制造)混合在一起,条件是旋转速率为 40rpm,混合时间为 5 分钟。最后,利用压片设备(HT-AP12SS-II/ 由 Hata Iron Works Co., Ltd. 制造)将所得混合物在压片压力 10kN 条件下进行压片,制备得到 lurasidone 80mg 未包衣片剂。

[0325] (c) 结果

[0326] 制备的制剂的组分和溶出试验的结果如下所示。

[0327] 表 36

[0328]

处方	034-15-80-1000	RP-03320	RP-03321	RP-03322
Lurasidone	80	80	80	80
甘露醇	142	104	67	30
部分预糊化淀粉	80	80	80	80
交联羧甲基纤维素钠	4	4	4	4
羟丙基甲基纤维素	10	8	6	4
硬脂酸镁	4	4	3	2
总计	320	280	240	200

[0329] 溶出特性

[0330]

时间 (min)	溶出率 (%)			
10	85	73	71	68
15	89	80	80	81
30	93	88	88	89
45	94	90	91	91
f2 值	-	60	60	63

[0331] 结果可以肯定的是,对于 lurasidone 的含量范围为 25 至 40%的制剂来说,该制剂的组分显示相似的溶出特性。

[0332] < 试验 12 >

[0333] 针对本发明的水溶性聚合物粘合剂来评测制剂的溶出特性。

[0334] (a) 实验方法

[0335] 根据本发明的制备方法 (表 37) 来制备 lurasidone 80mg 片剂。这些制备的制剂经溶出试验, 采用的条件如在本发明说明书实施例中 C. 质量评测 (1) 溶出实验中公开的那样。

[0336] (b) 制备方法

[0337] 向流化床制粒机 (Multiplex MP-01/ 由 Powrex Corporation 制造) 中加入 lurasidone (160g), D- 甘露醇 (284g), 部分预糊化淀粉 (160g) 和交联羧甲基纤维素钠 (8g), 向其上喷雾 5% 水溶性聚合物粘合剂溶液 (事先制备) 以进行粒化, 条件是供给空气温度为 60°C, 粒化时间为 45 分钟。所得颗粒在制粒机中干燥, 条件是干燥温度为 80°C, 干燥时间为 5 分钟, 干燥结果通过卤素水份测定仪进行评测, 干燥失重在 2% 以内。然后, 将所得颗粒和硬脂酸镁利用混合器 (由 Tsutsui Rikagaku Kikai Co., Ltd. 制造) 混合在一起, 条件是旋转速率为 40rpm, 混合时间为 5 分钟。最后, 利用压片设备 (HT-AP12SS-II/ 由 Hata Iron Works Co., Ltd. 制造) 将所得混合物在压片压力 10kN 条件下进行压片, 制备得到 lurasidone 80mg 未包衣片剂。

[0338] (c) 结果

[0339] 制备的制剂的组分和溶出试验的结果如下所示。

[0340] 表 37

[0341]

处方	034-15-80-1000	RP-03326	RP-03327	RP-03328
Lurasidone	80	80	80	80
甘露醇	142	142	142	142
部分预糊化淀粉	80	80	80	80
交联羧甲基纤维素钠	4	4	4	4
羟丙基甲基纤维素	10	-	-	-
聚乙烯醇	-	10	-	-
聚乙烯基吡咯烷酮	-	-	10	-
羟丙基纤维素	-	-	-	10
硬脂酸镁	4	4	4	4
总计	320	320	320	320

[0342] 溶出特性

[0343]

时间 (min)	溶出率 (%)			
10	83	59	78	80
15	91	76	82	87
30	95	94	88	91
45	96	96	90	92
f2 值	-	53	56	69

[0344] 结果可以肯定的是,采用水溶性聚合物粘合剂聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基纤维素的制剂满足本发明说明书“C. 质量评测 (2) 溶出特性的相似性”标准 (相似的溶出特性)。

[0345] < 试验 13 >

[0346] 对根据本发明公开的技术制备的 lurasidone 20, 40, 80 和 120mgFC 片剂的溶出特性进行评测。

[0347] (a) 实验方法

[0348] 根据本发明的制备方法制备 lurasidone 20, 40, 80 和 120mg FC 片剂 (表 38)。

[0349] (b) 制备方法

[0350] 向流化床制粒机 (流涂机 FLF-30/ 由 Freund Industrial Co., Ltd. 制造) 中加入 lurasidone (8000g), D- 甘露醇 (14200g), 部分预糊化淀粉 (8000g) 和交联羧甲基纤维素钠 (400g), 向其上喷雾 5% 羟丙基甲基纤维素溶液 (事先制备) 以进行粒化, 条件是进口温度为 80°C, 进口气流为 7m³/min, 喷雾液体流动速率为 200L/min 和雾化气流为 200L/min。喷雾之后, 将所得颗粒干燥, 条件是干燥温度为 80°C, 干燥时间为 10 分钟, 干燥结果通过卤素水份测定仪进行评测, 干燥失重在 2% 以内。所得颗粒粉末用整粒机 (Fiore F-0 型 / 由 Tokuju Corporation 制造) 进行整粒。然后, 将经整粒的颗粒粉末 (18000g) 和硬脂酸镁 (228g) 利用混合器 (容器体积 110L/ 由 Furukawa Altec Co., Ltd. 制造) 混合在一起, 条件是旋转速率为 20rpm, 混合时间为 5 分钟。利用压片设备 (对于 lurasidone 20, 40 或 80 未包衣片剂用 CLEANPRESS Correct 12HUK/ 由 Kikusui Seisakusho Ltd. 制造, 针对 lurasidone 120mg 未包衣片剂用 HT-AP12SS-II/ 由 Hata Iron Works Co., Ltd. 制造) 将所得混合物在压片压力约 10kN 条件下进行压片, 制备得到 lurasidone 20, 40, 80 或 120mg 未包衣片剂。然后, 将未包衣片剂在下述条件下进行包衣, 供给空气温度 80°C, 气流 0.6m³/min, 包衣锅的旋转速率 25rpm, 喷雾压力 0.15MPa, 液体流动速率 5g/min, 得到 lurasidone 20, 40, 80 或 120mg FC 片剂。

[0351] (c) 溶出试验

[0352] 制备的制剂根据日本药典溶出试验方法 2 进行溶出试验。测量条件如下所述。

[0353] 试验溶液: 稀释 McIlvaine 缓冲液, pH3.8 和 4.0

[0354] 浆转速: 50rpm

[0355] 试验液: 900ml

[0356] (d) 结果

[0357] 制备的制剂的组分和溶出试验结果如下所述。

[0358] 表 38

[0359] 片剂组分

[0360]

产品名称		Lurasidone 20 mg FC 片剂	Lurasidone 40 mg FC 片剂	Lurasidone 80 mg FC 片剂	Lurasidone 120 mg FC 片剂
批号		034-15-20	034-15-40	034-15-80	034-15-120
处方	Lurasidone	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	甘露醇	35.5 mg	71 mg	142 mg	216mg
	部分预糊化 淀粉	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg
	交联羧甲基纤维 素钠	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	羟丙基甲基 纤维素	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
	硬脂酸镁	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg
	小计	80 mg	160 mg	320 mg	480 mg
	羟丙基甲基 纤维素	1.001 mg	1.690 mg	2.730 mg	1.100 mg
	氧化钛	0.308 mg	0.520 mg	0.840 mg	0.825 mg
	聚乙二醇 6000	0.231 mg	0.390 mg	0.630 mg	5.500 mg
巴西棕榈蜡	0.01 mg	0.01 mg	0.01 mg	0.01 mg	
总计		81.55 mg	162.61 mg	324.21 mg	485.51 mg

[0361] 溶出特性

[0362]

时间 (min)	溶出率 (%)			
10	80	77	77	77
15	91	90	88	92
30	100	98	93	96
45	101	100	94	97
试验液的 pH	4.0	4.0	4.0	3.8

[0363] 结果可肯定的是,根据本发明公开的方法制备的 lurasidone 20,40,80 和 120mg FC 片显示速溶性。

[0364] < 试验 13 >

[0365] 针对 1 片 40mg FC 片剂 / 2 片 20mg FC 片剂, 1 片 80mg FC 片剂 / 2 片 40mg FC 片剂 / 4 片 20mg FC 片剂, 1 片 120mg FC 片剂 / 3 片 40mg FC 片剂 / 6 片 20mg FC 片剂来评测溶出特性的相似性。

[0366] (a) 实验方法

[0367] 省略制备方法和试验方法,因为它们与试验 12 中溶出特性相似。

[0368] (b) 结果

[0369] 制备的制剂的溶出特性和其相似性如下所示。

[0370] 表 39

片剂	40 mg	20 mg	80 mg	40 mg	20 mg	120 mg	40 mg	20 mg	
	片剂	片剂	片剂	片剂	片剂	片剂	片剂	片剂	
片剂的数目	1片	2片	1片	2片	4片	1片	3片	6片	
	溶出率 (%)		溶出率 (%)			溶出率 (%)			
[0371] 时间 (min)	10	77	79	77	78	75	77	90	83
	15	90	90	88	86	84	92	94	90
	30	98	98	93	91	90	96	97	94
	45	100	100	94	93	92	97	98	95
f2 值	-	100		-	85	74	-	88	83

[0372] 结果可以肯定的是,所有的制剂满足本发明说明书中所述的“C. 质量评测 (2) 溶出特性的相似性”标准。

[0373] 产业实用性

[0374] 本发明可以提供一种用于口服给药的具有良好崩解特性的制剂,该制剂含有 N-[4-[4-(1,2- 苯并异噻唑 -3- 基)-1- 哌嗪基]-(2R,3R)-2,3- 四亚甲基 - 丁基]-(1' R, 2' S,3' R,4' S)-2,3- 双环 [2,2,1] 庚烷二酰亚胺· 盐酸盐 (lurasidone) 作为活性成分, 其具有相同的活性成分溶出特性,即使其中的活性成分的含量发生变化也是如此。

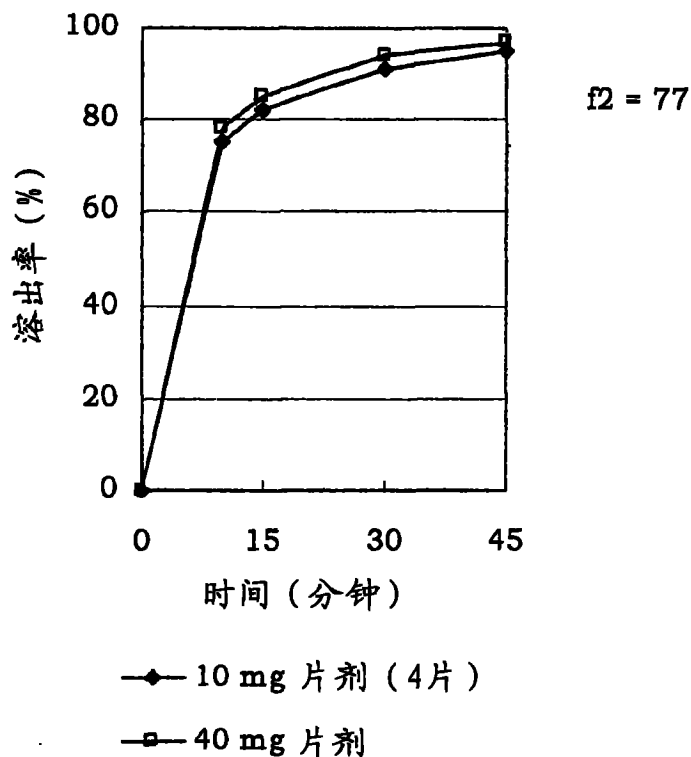


图 1

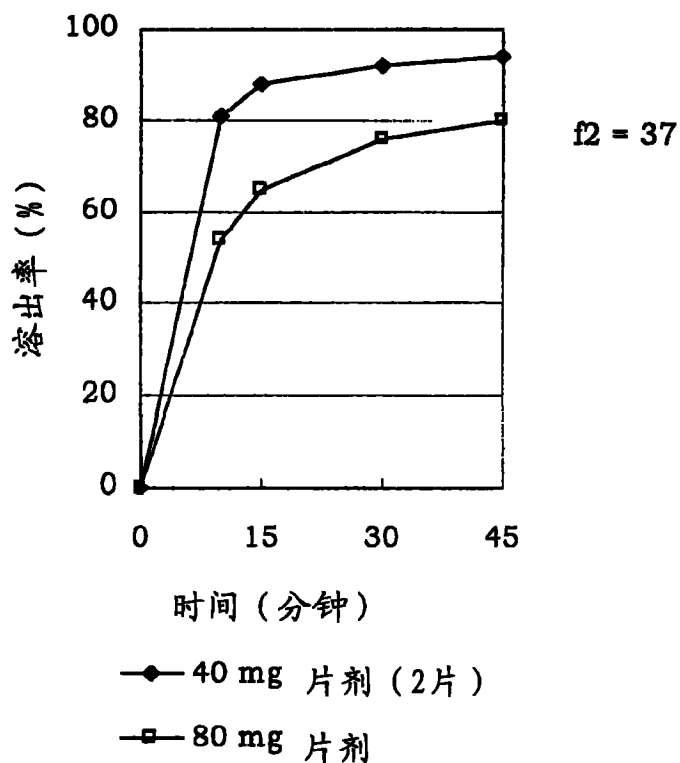


图 2

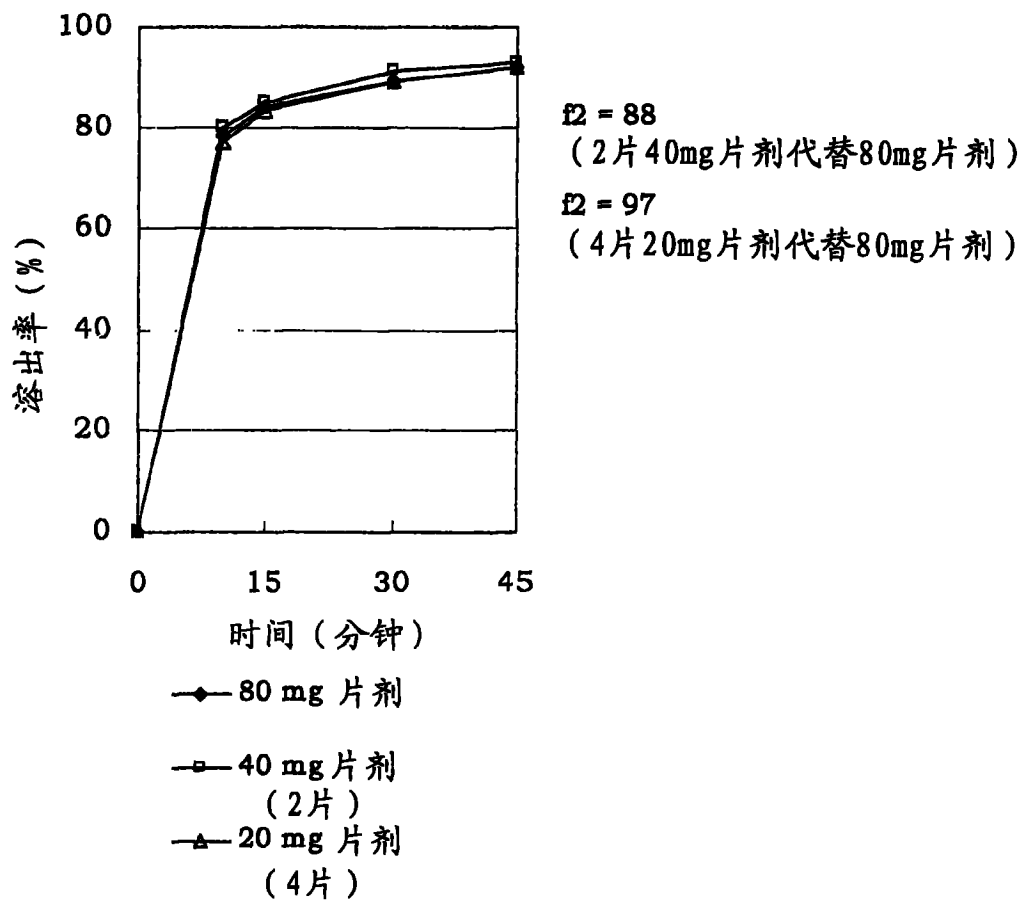


图 3