



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103211779 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 24

(21) 申请号 201310113926. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 01. 29

A61K 9/22 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4178 (2006. 01)

60/762, 750 2006. 01. 27 US

A61P 1/08 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200780011485. 2 2007. 01. 29

(71) 申请人 阿普塔利斯制药股份有限公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 戈皮 . M. 文卡特施 赖金旺

尼霍尔 . H. 维亚斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

权利要求书2页 说明书24页 附图7页

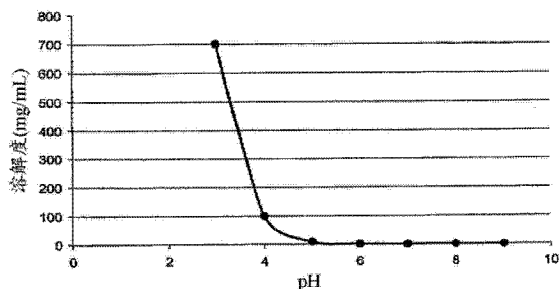
(54) 发明名称

包含弱碱性选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂和有机酸的药物递送系统

(57) 摘要

一种药物剂型例如胶囊剂、常规片剂或口服崩解片剂,其能够以持续释放的方式将 pK_a为约 5 至 14 而溶解度在 pH 为 6.8 时不超过约 200 μg/mL 的弱碱性含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂递送到体内,这适于每日一次的给药方案,所述药物剂型包含至少一种有机酸,其使所述弱碱性选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂增溶,之后所述阻断剂被释放到不利的肠环境中,所述阻断剂在不利的肠环境中几乎不溶。单位剂型可由多种多包衣的颗粒(即立即释放珠子、持续释放珠子和/或一种或多种定时脉冲释放珠子群)组成,其按以下方式设计:弱碱性阻断剂和有机酸在加工和/或贮存过程中不会发生紧密接触,因而避免在原位形成酸加成化合物,同时确保酸在药物释放结束前不会耗尽。

盐酸昂丹司琼二水合物的 pH-溶解度分布



1. 一种药物多颗粒剂型,其包含立即释放 (IR) 珠子、持续释放 (SR) 珠子和 / 或一种或多种定时脉冲释放 (TPR) 珠子群,所述各珠子群包含弱碱性药物和至少一种作为增溶剂的可药用有机酸,其中所述弱碱性药物包含 pK_a 为约 5 至 14 而溶解度在 pH 为 6.8 时不超过约 $200 \mu\text{g/mL}$ 的含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂或其可药用盐,其中所述弱碱性活性物和所述有机酸在制备过程或以固体状态贮存的过程中不会互相接触,由此避免在原位形成酸加成化合物,并且当使用两阶段溶出介质(首先在 0.1N HCl 中进行两小时然后在 pH 为 6.8 的缓冲液中进行测试)通过美国药典 (USP) 溶出度方法学来测试溶出度时,所述有机酸在所述药物从所述剂型中完全释放前不会耗尽。

2. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其中所述弱碱性药物的最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例不小于约 100,以及所述弱碱性药物被至少一种可药用有机酸增溶,之后所述弱碱性药物被释放到不利的肠环境中,所述弱碱性药物在所述不利的肠环境中几乎不溶,并且所述剂型在需要所述药物的患者中在给药后的 24 小时内显示出适于每日一次给药方案的靶标药物动力学分布。

3. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其中:

a) 所述 TPR 珠子包含外部滞后时间包衣,所述外部滞后时间包衣涂布在所述 SR 珠子上且包含水不溶性聚合物与肠溶性聚合物的组合,所述外部包衣在药物释放发生前提供约 2 至约 7 小时的滞后时间;

b) 所述 SR 珠子包含围绕 IR 珠子的 SR(屏障)包衣,所述 SR 包衣仅包含水不溶性聚合物或包含水不溶性聚合物与水溶性成孔聚合物的组合,所述 SR 包衣提供持续释放分布;

c) 所述 IR 珠子包含涂布在 SR 包衣的有机酸核芯粒子上的至少一种弱碱性药物;

d) 所述 SR 包衣的有机酸核芯包含围绕有机酸核芯粒子的内部屏障包衣,所述内部屏障包衣仅包含水不溶性聚合物或包含水不溶性聚合物与水溶性成孔聚合物的组合,并且提供持续释放分布;以及

e) 所述有机酸核芯粒子包含至少一种可药用有机酸,所述可药用有机酸起到作为所述弱碱性药物的增溶剂的作用。

4. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其呈口服崩解片剂 (ODT) 的形式,并且进一步包含:

1) 平均粒度不超过 $400 \mu\text{m}$ 的快速溶出微粒,所述快速溶出微粒包含平均粒度各自不超过约 $30 \mu\text{m}$ 的崩解剂和糖醇或糖或糖醇与糖的组合;

其中所述口服崩解片剂当与口腔中的唾液接触时在约 60 秒或更少的时间内崩解成多包衣的珠子。

5. 权利要求 3 的药物多颗粒剂型,其中所述 TPR 珠子不包括所述 IR 珠子上的屏障 (SR) 包衣,由此在口服给药后使增溶的药物能够释放到药物几乎不溶的不利肠环境中,以便在需要所述药物的患者中适于每日一次的给药方案。

6. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其至少包含 IR 珠子群、第一 TPR 珠子群和 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群,其中 IR 珠子群与第一 TPR 珠子群与 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群的比例在约 10:90:0 和约 40:10:50 之间变化。

7. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其中所述弱碱性含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂为 pK_a 为 7.4 而溶解度在 pH 为 6.8 时小于 $100 \mu\text{g/mL}$ 的昂丹司琼或其可药用盐,所述昂丹司琼或其可药用盐为用于预防与化学疗法相关的恶心和呕吐或手术后的恶心和呕吐

的选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂。

8. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其中所述有机酸选自枸橼酸、富马酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、天冬氨酸、谷氨酸及它们的混合物。

9. 权利要求 1 的药物多颗粒剂型,其中弱碱性药物与有机酸的比例按重量计在约 5:1 和 1:10 之间变化,以提供适于每日一次给药方案的靶标药物动力学分布。

10. 权利要求 3 的药物多颗粒剂型,其中所述有机酸核芯粒子包含:

i) 有机酸晶体;

ii) 用有机酸和聚合物粘合剂包衣的惰性粒子;或

iii) 含有所述有机酸、聚合物粘合剂和稀释剂/填充剂的小粒或微片,所述小粒或微片通过旋转制粒法、制粒-挤出-滚制法或制粒-压制法来制备。

包含弱碱性选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂和有机酸的药物递送系统

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2007年1月29日;申请号:200780011485.2(国际申请号:PCT/US2007/061217);发明名称:包含弱碱性选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂和有机酸的药物递送系统)的分案申请。

[0002] 本申请要求提交于 2006 年 1 月 27 日的美国临时申请 60/762,750 的优先权,在此将其内容引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及调节释放(modified-release)剂型,所述调节释放剂型包含一种或多种定时脉冲释放(timed, pulsatile-release)珠子群(bead population),所述定时脉冲释放珠子群包含弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂和一种或多种可药用有机酸,所述弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂具有约 5 至 14 的 pK_a 和 pH 为 6.8 时不超过 200 μg/mL 的溶解度。当使用两阶段溶出介质(two-stage dissolution medium)(首先在 0.1N HCl 中进行两小时然后在 pH 为 6.8 的缓冲液中进行测试)通过美国药典(USP)溶出度方法学来测试溶出度时,本发明的剂型在预设的延迟(滞后时间(lag-time))后显示出活性物和有机酸的可比的释放分布。本发明的另一方面公开了适于每日一次给药方案的口服药物递送系统的靶标(target)PK(药物动力学即血浆浓度-时间)分布。

背景技术

[0004] 许多治疗药物当在吸收位点或在吸收位点附近以恒定速率被利用时最有效。如此被利用的治疗药物的吸收促成了引起最大效能和最小毒副作用的期望血浆浓度。已作出许多努力来开发精准的药物递送系统(诸如用于口服的渗透装置)。然而,存在以下问题即维持恒定的血药浓度是不期望的。例如,用于心血管疾病的时间治疗方案(chronotherapy)的主要目的是在最需要时(例如清晨)以较大的浓度递送药物,以及在较少需要时(例如深夜和睡眠初期)以较小的浓度递送药物。除适当设计的药物递送系统外,给药时间也同样重要。可利用计算机模拟和建模技术(基于以下信息:药物动力学参数、溶解度、胃肠道吸收和消除半衰期)来计算所需要的独特药物动力学分布。

[0005] 当口服给药的药物剂型经过人消化道时,药物可从剂型中释放,并且在吸收位点或在吸收位点附近以溶液形式从胃肠(GI)道中吸收。药物进入溶液和从剂型中释放的速率对于药物吸收动力学是重要的。剂型及由此连带的有效成分在转运过程中受制于变化的 pH,即 pH 从约 1.2(禁食期间的胃 pH 但进食后可在 1.2 和 4.0 之间变化)变化至约 7.4(胆汁 pH 为 .0-7.4 及肠 pH 为 5 至 7)。此外,剂型在消化道各个部分的转运时间可随其大小和主导的局部条件而显著变化。影响药物吸收的其它因素包括药物自身的物理化学性质例如 pK_a、溶解度、结晶能(crystalline energy)和比表面积。起重要作用的主导局部条件包括腔内含物的性质(pH、表面张力、体积、蠕动和缓冲容量)及摄入食物后的变化。因此,通常难以实现恒定速率的药物释放。

[0006] 碱性药物和酸性药物显示出 pH 依赖的溶解度分布,在生理 pH 范围内的变化程度大于 2 个数量级。最难以研究的候选物为弱碱性药物活性物,其在 pH>6 时几乎不溶,并且为了达到有效治疗而需要高剂量。进入肠区后,从剂型中释放的部分药物可能在不利的 (hostile) pH 环境中发生沉淀,除非吸收速率快于药物释放速率。可替换地,药物可维持在过饱和的溶液状态下,这得益于消化道中所存在的胆汁盐和卵磷脂。现有技术已明确的是,过饱和在数量级上远远高于水溶液的溶解度。有证据显示在发生沉淀的情况下促进吸收的再溶解过程处于较慢的相位。

[0007] 已将功能性聚合物膜涂布在包含活性物和一种或多种增溶剂的片剂或小粒 (pellet) 核芯上,以有限持续地实现恒定速率的药物释放,所述功能性聚合物膜包含适当组合的合成聚合物,这些合成聚合物例如为水溶性聚合物 (例如聚维酮)、水不溶性聚合物 (例如生理 pH 下不溶的乙基纤维素)、胃溶性聚合物 (例如丙烯酸树脂 EPO (Eudragit EPO)) 或肠溶性聚合物 (例如耐胃酸的邻苯二甲酸羟丙甲纤维素)。已描述在酸性或碱性 pH 下具有高度水溶性的活性物的药物组合物的开发,其使用可药用缓冲酸、缓冲酸盐及其混合物,以提供速率基本恒定的药物释放。已使用有机酸来改善生物利用度、减小受试者之间及受试者自身的变异性以及使食物对弱碱性药物活性物的影响最小化。文献也描述了包含弱碱性药物并且目的在于提供延长释放分布的多颗粒 (multi-particulate) 剂型。这些剂型通常通过以下方法来得到:对药物及一种或多种有机酸进行制粒或层覆 (layer),并且用组合的水不溶性聚合物和水溶性聚合物或肠溶性聚合物进行包衣。

[0008] 尽管在这些公开的文献中可适度延长药物的释放,但这些文献具有两个缺点即不能维持足够的血浆分布以实现每日一次的给药方案以及倾向于盐形式的完全原位形成 (complete in situ formation) 由此形成新的化学实体。即使当含有有机酸的核心用持续释放聚合物膜包衣时,递送系统也没能延长酸的释放,而延长的释放可促进持续的溶解并且导致活性物的吸收,以在口服摄入后 24 小时内提供足够的血浆水平。此外,已知多种弱碱性药物在有机酸的存在下形成盐,尤其是在为了对药物进行层覆或在制粒期间将其溶于普通溶剂中的情况下。即使在有机酸和药物层用持续释放 (sustained-release, SR) 膜分开的剂型中,药物层覆制剂也含有有机酸。因此,最终剂型中的活性物以部分中和或全部中和的盐形式存在。管理部门认为这是不能接受的。管理部门可能将这些活性物视为新的药物实体。因而需要开发出具有以下特征的药物递送系统,所述药物递送系统包含 pK_a 为约 5 至 14 的弱碱性药物,并且所述药物递送系统需要高的剂量和形式没有改变的有机酸来释放活性物,从而维持 C_{max} 至 C_{min} 的靶标血浆浓度,以便适于每日一次的给药方案。在广泛进行研究后意外地发现,上述亟待满足的需要可通过以下方法来满足:在置于体外溶出介质中或口服给药前,在剂型的加工期间和 / 或贮存期间,防止有机酸和弱碱性活性药物彼此接触以形成盐。这可通过以下方法来实现:将控制溶出速率的 SR 膜涂布在位于惰性核芯上的酸层和施于含酸核芯上的药物层之间,以使这两种组分分开,以及也将 SR 和 / 或 TPR (滞后时间包衣) 膜涂布在 IR 珠子上,以便使酸的释放与药物的释放同步。

发明内容

[0009] 本发明提供了用于制备脉冲递送系统的药物组合物和方法,其涉及防止弱碱性含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂与可药用有机酸发生接触从而防止形成酸加成化合

物,所述弱碱性含氮(N)选择性5-羟色胺5-HT₃阻断剂具有约5至14的pK_a和pH为6.8时不超过200 μg/mL的溶解度。此外,本申请所描述的剂型通过先使药物增溶然后将药物释放到不利的肠环境(药物几乎不溶于其中)中而提供了靶标的药物释放分布,由此提高了在给药后24小时内实现可接受血浆浓度的可能性,以便适于每日一次的给药方案。如临时专利申请60/762,766所披露的那样,本发明特别有利于通过在整个胃肠道中递送溶液形式的活性物来提供用于每日两次或每日一次给药弱碱性含氮(N)治疗药物的剂型,所述弱碱性含氮(N)治疗药物具有约5至14的pK_a(通常在酸性pH下可溶但在中性和碱性pH下很少溶解至几乎不溶)和约2小时或更长的消除半衰期。

[0010] 本发明的另一实施方案涉及包含一种或多种包衣珠子群的多颗粒药物组合物,所述包衣珠子群含有弱碱性含氮(N)选择性5-羟色胺5-HT₃阻断剂,其溶解度在pH为6.8时不超过约200 μg/mL,更具体为在pH为6.8时不超过约100 μg/mL,并且其最佳最高剂量(optimal highest dose)与pH为6.8时的溶解度的比例为至少约100。例如,昂丹司琼(Ondansetron)(Zofran[®](IR片剂)中的活性物,其溶解度在pH为6.8时为0.05mg/mL)的给药方案通常为每日两次或每日三次每次8mg,并且最佳最高剂量为16或24mg,最佳最高剂量(mg)与pH为6.8时的溶解度(mg/mL)的比例为320。根据本发明的一个方面制备的多颗粒组合物可包含用SR(持续释放或屏障(barrier))膜进行包衣的含有有机酸的核芯,将pK_a为约5至14的弱碱性治疗药物层覆在所述核芯上,并且用SR膜和/或滞后时间膜进一步包衣,从而使有机酸和弱碱性治疗药物都显示出可比的药物释放分布。

[0011] 根据本发明的一个方面制备的多颗粒组合物包含一种或多种包衣珠子群,当使用美国药典装置1(吊篮,转速为100rpm)或装置2(搅拌桨,转速为50rpm)和两阶段溶出方法学(首先在700mL 0.1N HCl(盐酸)中测试2小时然后在900mL pH为6.8的溶液(通过加入200mL pH调节剂来得到)中进行测试)来测试溶出度时,所述多颗粒组合物就有有机酸和弱碱性含氮(N)选择性5-羟色胺5-HT₃阻断剂而言显示出相似的组分释放分布。本发明的另一实施方案涉及包含一种或多种包衣珠子群的多颗粒药物组合物,其显示出与弱碱性活性物的释放分布相比特别慢的酸释放分布,以便避免不溶的活性物遗留在包衣的珠子内。

[0012] 根据本发明的一个方面的多颗粒药物组合物包含弱碱性含氮(N)选择性5-羟色胺5-HT₃阻断剂(pK_a为约5至14)的包衣珠子群,其包含:

[0013] a) 含有有机酸的核芯粒子(particle)(有机酸晶体、小粒、珠子等);

[0014] b) 含酸核芯粒子上的屏障或持续释放膜,其包含水不溶性聚合物或水不溶性聚合物与水溶性聚合物或肠溶性聚合物的组合;

[0015] c) 弱碱性药物,其层覆在屏障包衣的含酸核芯粒子上,以及任选配有保护性密封包衣,以形成立即释放(immediate-release, IR)珠子;

[0016] d) IR珠子上的SR包衣膜(如果提供SR珠子),其包含水不溶性聚合物或水不溶性聚合物与水溶性聚合物的组合,以形成SR珠子;和/或

[0017] e) 在SR包衣珠子上的滞后时间包衣膜(如果提供TPR珠子),其包含水不溶性聚合物和肠溶性聚合物的组合,以形成定时脉冲释放(TPR)珠子。

[0018] 当使用上述两阶段溶出方法学来对药物和/或有机酸的释放进行测试时,根据本发明具体方面的组合物典型地在至少2小时的预设滞后时间后显示出活性物和有机酸都

具有期望或靶标的释放分布。

[0019] 根据本发明的某些实施方案,可通过将相应的珠子群填充到硬明胶胶囊中或压制成常规片剂或 ODT(口服崩解片剂)形式来制备弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂(例如盐酸昂丹司琼二水合物)的药物组合物,所述弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂的溶解度在 pH 为 6.8 时不超过约 200 μg/mL,并且其最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例不小于约 100。

[0020] 根据本发明的另一实施方案制备的呈 ODT 形式的弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂的药物组合物当与口腔中的唾液接触时在约 60 秒内发生崩解,形成柔滑的易于吞咽的混悬液(口服后没有任何砂质感或白垩感)。呈 ODT 形式的弱碱性药物活性物的药物组合物可包含一种或多种平均粒度不超过约 400 μm 的包衣珠子群,例如包含含药核芯(晶体、细粒、小粒、珠子等)的掩味微囊、SR 珠子和包含 SR 包衣含酸核芯的定时脉冲释放(TPR)珠子群。可通过任何公开的熟知的现有技术来实现掩味。ODT 还可包括快速分散的平均粒度不超过 400 μm 或在一些实施方案中不超过 300 μm 的微粒,其包含崩解剂(例如交聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮)、糖醇(例如甘露醇)、糖(例如乳糖)或它们的组合(每种所述物质的平均粒度都不超过 30 μm),以及任选包含通常在 ODT 制剂中使用的可药用赋形剂即调味剂、甜味剂、着色剂和额外的崩解剂。

[0021] 根据一个实施方案的 ODT 显示出以下性质:

[0022] 1) 当与口腔中的唾液接触时在约 60 秒内发生崩解,形成柔滑的易于吞咽的混悬液,其包含掩味的粒子和/或包衣的粒子(SR 珠子和/或 TPR 珠子);

[0023] 2) 掩味的粒子(如果存在)在进入胃后提供快速的基本完全的释放(例如在约 60 分钟内通常大于 50%);

[0024] 3) 包衣的粒子(SR 珠子和/或 TPR 珠子)提供活性物的延长释放,以沿胃肠(GI)道实现持续的吸收。

[0025] 根据一个实施方案的 ODT 包含掩味的微粒,其通过以下方法展现了有效的掩味作用:当在模拟的唾液流体(pH 为约 6.8)中对溶出度进行测试时,在约 3 分钟内(预期 ODT 在口腔中的最长典型驻留时间)释放不超过 10% 的剂量,而当在 0.1N HCl 中对溶出度进行测试时,在约 60 分钟内释放不少于约 50% 的剂量。

[0026] 根据某些实施方案,一种或多种弱碱性活性物的快速分散微粒和包衣珠子(掩味的 IR 珠子、SR 珠子和/或 TPR 珠子)可按约 6:1 至 1:1 的重量比例更特别是约 4:1 至 2:1 的重量比例存在,以实现柔滑的口感(无砂质感)。根据某些其它实施方案,一种或多种弱碱性活性物的包衣珠子(掩味的 IR 珠子、SR 珠子和/或 TPR 珠子)可用可压缩的包衣(例如用增塑的乙基纤维素的水分散液(plasticized aqueous dispersion of ethylcellulose)进行流化床包衣)进行包衣,以便在与快速分散微粒一起被压制的过程中使膜破裂最小化。

[0027] 根据本发明另一实施方案的呈常规片剂形式的弱碱性药物活性物的药物组合物可包含一种或多种珠子群,例如 IR 珠子(晶体、细粒、小粒、珠子等)、SR 珠子和/或包含 SR 包衣含酸核芯的 TPR 珠子。呈常规片剂形式的弱碱性药物活性物的药物组合物在口服摄入后在约 10 分钟内崩解成各种珠子(掩味的粒子、包衣的 SR 珠子和/或 TPR 珠子)。常规片剂还可包括通常在崩解片剂制剂中使用的可药用赋形剂,例如可压缩的稀释剂、填充剂、着

色剂和任选的润滑剂。

[0028] 根据一个实施方案制备的常规片剂显示出以下性质：

[0029] 1) 口服摄入后在约 10 分钟内崩解成 IR 粒子和 / 或包衣的粒子 (SR 珠子和 / 或 TPR 珠子)；

[0030] 2) IR 粒子 (如果存在) 在进入胃后在约 60 分钟内更特别在约 30 分钟内提供快速的基本完全的药物释放 (例如大于约 95%)；

[0031] 3) SR 珠子和 / 或 TPR 珠子提供活性物的延长释放, 以沿胃肠 (GI) 道实现持续的吸收。

[0032] 本发明的另一实施方案涉及包含一种或多种包衣珠子群的多颗粒药物组合物, 所述包衣珠子群包含一种或多种消除半衰期为约 2 小时或更长的弱碱性治疗药物, 其中将活性物层覆在 SR 包衣的含有有机酸的核芯上。根据本发明的这个方面开发的脉冲递送系统可包含 IR 珠子、SR 珠子和定时脉冲释放 (TPR) 珠子群。SR 包衣的含有有机酸的核芯典型地通过以下方法来制备: 将有机酸 (例如富马酸) 的聚合物粘合剂溶液层覆在惰性粒子 (例如糖球) 上, 并且单独用水不溶性聚合物 (例如粘度为约 10cps 的乙基纤维素) 或联用水不溶性聚合物与水溶性聚合物 (例如聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮 K-25 或聚乙二醇 (PEG) 400) 或肠溶性聚合物 (例如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 (HPMCP 或 HP-55)) 进行包衣。包含 SR 包衣含酸核芯的 IR 珠子群通过以下方法来制备: 将药物的聚合物粘合剂溶液层覆在 SR 包衣的含酸核芯上, 并且提供 Opadry Clear 的保护性密封包衣。SR 珠子群和 TPR 珠子群通过以下方法来制备: IR 珠子单独用水不溶性聚合物 (例如乙基纤维素) 或联用水不溶性聚合物与水溶性聚合物 (例如 PVP K-25 或 PEG400) 进行包衣。根据本发明的一个方面, SR 珠子群或 TPR 珠子群都能在口服给药后在预设的滞后时间 (例如至多 10 小时的滞后时间) 后以可比的速率释放药物和酸, 呈现快速释放分布或持续释放分布。IR 珠子 (如果包括在剂型 (胶囊剂或常规片剂或口服崩解片剂) 中) 可包含直接层覆在惰性核芯上并且包衣有保护性密封包衣或掩味膜的药物, 其作为总剂量的部分而在口服给药后提供快速的吸收 (速效剂量 (bolus dose))。

[0033] 本申请还提供了制造多颗粒药物组合物的方法, 其中根据本发明的某些实施方案开发的递送系统包含一种或多种弱碱性活性药物成分, 其量足以按开具的每日一次给药方案来口服给药于患者, 以提供治疗效能。

[0034] 制造根据具体实施方案的多颗粒药物组合物的方法包括将可药用有机酸 (例如富马酸) 的聚合物粘合剂溶液层覆在选自糖球和纤维素球的惰性粒子上。可使用流化床包衣法或锅包衣法来涂布有机酸和聚合物粘合剂溶液。根据其它实施方案, 核芯粒子可以是含有一种或多种有机酸的具有期望粒度分布的晶体、微粒、小粒或珠子。根据某些实施方案, 微粒、挤出滚制的小粒或压制的微片 (microtablet) 包含一种或多种有机酸、聚合物粘合剂 (其赋予干燥的微粒以弹性特征)、亲水性填充剂 / 稀释剂以及任选的调味剂、甜味剂和 / 或崩解剂。这些含有有机酸的粒子用 SR (持续释放) 聚合物膜进行屏障包衣, 所述 SR 聚合物膜包含单独的水不溶性聚合物 (例如平均粘度为 10cps 的乙基纤维素), 或包含水不溶性聚合物与水溶性聚合物 (例如聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇) 或肠溶性聚合物 (例如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 (HPMCP 或 HP-55)) 的组合。根据具体的实施方案, 水不溶性聚合物和水溶性聚合物或肠溶性聚合物可按约 95:5 至约 50:50 更特别为约 90:10 至 60:40 的重

量比例存在,并且膜厚度可在约 3% 重量和 50% 重量之间更特别在约 5% 重量和 30% 重量之间变化。

[0035] 根据具体的实施方案,将一种或多种弱碱性药物的聚合物粘合剂溶液涂布在 SR 包衣的含酸粒子上,以及还将含有亲水性聚合物(例如 Pharmacoat™603 或 Opadry® Clear)的保护性密封包衣涂布在层覆药物的珠子上,以得到 IR 珠子。根据某些实施方案,有机酸或药物的载量取决于选择所开发的弱碱性活性物的物理化学性质及药理性质,并且药物和有机酸可按约 5:1 至 1:10 更特别为约 3:1 至 1:3 的重量比例存在,这取决于是否使用了有机酸晶体或含有有机酸的核芯。

[0036] 根据本发明的某些实施方案,包含 SR 包衣含酸核芯的 IR 珠子用 SR 聚合物膜进行屏障包衣,所述 SR 聚合物膜包含单独的水不溶性聚合物(例如平均粘度为 10cps 的乙基纤维素),或包含水不溶性聚合物与水溶性聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇)的组合。根据具体的实施方案,水不溶性聚合物和水溶性聚合物可按约 95:5 至约 50:50 更特别为约 90:10 至 60:40 的重量比例存在,并且膜厚度可在约 3% 重量和 50% 重量之间更特别在约 5% 重量和 30% 重量之间变化。

[0037] 根据本发明的其它实施方案,包含层覆药物珠子的 SR 珠子用滞后时间膜进行包衣,以得到 TPR 珠子,所述滞后时间膜包含水不溶性聚合物(例如平均粘度为 10cps 的乙基纤维素)和肠溶性聚合物(例如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素(HPMCP 或 HP-55))的组合。根据某些其它实施方案,水不溶性聚合物和肠溶性聚合物可按约 9:1 至约 1:4 更特别为约 3:1 至 1:1 的重量比例存在,并且根据具体的实施方案,膜厚度可在约 5% 重量和 60% 重量之间更特别在约 15% 重量和 50% 重量之间变化。

[0038] 所涂布的在水性组合物或基于溶剂组合物中的功能性聚合物系统通常含有适当浓度的增塑剂。最终剂型可以是包含单独的包衣球形珠子群或包含组合的两种或多种包衣珠子群的调节释放(MR)胶囊剂、标准(常规)片剂或口服崩解片剂(ODT),以提供适于每日一次给药方案的靶标血浆浓度,所述包衣球形珠子群含有活性物质。例如,消除半衰期为约 7 小时的活性物的每日一次剂型可含有 IR 珠子群(其允许立即释放)、滞后时间较短(约 3-4 小时)的第二 TPR 珠子群(其允许延迟的快速释放)和滞后时间较长(约 7-8 小时)的第三 TPR 珠子群(其通常允许历时约 8-12 小时的延迟持续释放分布以在 24 小时内维持可接受的血浆浓度)的混合物,因而提高了安全性、治疗效能和患者依从性,同时降低了治疗费用。可替换地,最终剂型可包含 IR 珠子群和第二 TPR 珠子群,所述第二 TPR 珠子群具有约 7-8 小时的滞后时间,之后在 10-12 小时内具有持续释放分布。可达到的滞后时间取决于屏障包衣的组成和厚度及滞后时间包衣的组成和厚度。可影响最佳每日一次剂型的具体因素包括但不限于治疗药物的 pK_a (及它在 pH 大于 6.0 时的溶解度)、消除半衰期和在有有机酸的水溶液中溶解度的提高程度,所述有机酸选自天冬氨酸、枸橼酸、富马酸、马来酸、草酸、琥珀酸、酒石酸等。

[0039] 本发明的某些实施方案也提供了制造包含弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂的多颗粒组合物的方法,所述弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂具有约 5 至 14 的 pK_a ,并且其溶解度在 pH 为 6.8 时不超过 200 μ g/mL。所述方法可包含以下步骤:

[0040] a) 制备一种或多种可药用有机酸的核芯粒子(粒度分布为 20-500 μ m 更特别为 100-300 μ m 的晶体、珠子或小粒);

[0041] b) 这些含酸核芯用水不溶性聚合物或水不溶性聚合物与水溶性聚合物或肠溶性聚合物的组合进行包衣（增重约 3% 至 50%），以便调节（program）酸的释放；

[0042] c) 层覆聚合物粘合剂溶液中的所述含氮（N）选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂，并且将保护性密封包衣涂布在层覆药物的珠子上，以得到 IR 珠子；

[0043] d) 涂布屏障（持续释放）包衣（增重约 3% 至 30%），以得到 SR 珠子，所述屏障（持续释放）包衣含有水不溶性聚合物或水不溶性聚合物与水溶性聚合物的组合；

[0044] e) 涂布滞后时间（时间延迟）包衣（按包衣珠子的重量计增重约 10% 至 60%），以得到 TPR 珠子，所述滞后时间（时间延迟）包衣含有重量比例为约 10:1 至 1:4 的水不溶性聚合物和肠溶性聚合物的组合；以及

[0045] f) 与可药用赋形剂及一种或多种珠子群（例如期望比例的 IR 珠子、SR 珠子和 / 或 TPR 珠子的组合）混合，之后填充到硬明胶胶囊中或压制成常规片剂 / 口服崩解片剂（ODT）。

[0046] 包含一种或多种珠子群（例如 IR 珠子群和 TPR 珠子群的组合）的组合物可显示出以下性质：

[0047] a) 组合物当与口腔中的唾液接触时发生崩解，形成柔滑的易于吞咽的混悬液（如果呈 ODT 形式），或在口服摄入后在约 10 分钟内发生崩解（如果呈常规片剂或胶囊剂形式）；

[0048] b) IR 珠子（如果掩味）在进入胃后快速地释放药物（例如在约 60 分钟内通常大于约 50% 更特别大于约 75%）；

[0049] c) 在口服给药后，在预设的延迟（例如至多约 10 小时）后，SR 珠子或 TPR 珠子在约 4 至 20 小时内释放药物，其与有机酸的释放同步发生；

[0050] d) 组合物的复合药物释放分布与靶标的体外药物释放 / 体内血浆浓度分布相似，从而适于每日一次的给药方案。

[0051] 以下所提供的详细描述和实施例使本发明的这些和其它实施方案、优点和特征是显而易见的。

[0052] 具体地，本发明涉及以下方面：

[0053] 项 1. 一种药物多颗粒剂型，其包含立即释放（IR）珠子、持续释放（SR）珠子和 / 或一种或多种定时脉冲释放（TPR）珠子群，所述各珠子群包含弱碱性药物和至少一种作为增溶剂的可药用有机酸，其中所述弱碱性药物包含 pK_a 为约 5 至 14 而溶解度在 pH 为 6.8 时不超过约 200 μg/mL 的含氮（N）选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂或其可药用盐，其中所述弱碱性活性物和所述有机酸在制备过程或以固体状态贮存的过程中不会互相接触，由此避免在原位形成酸加成化合物，并且当使用两阶段溶出介质（首先在 0.1N HCl 中进行两小时然后在 pH 为 6.8 的缓冲液中进行测试）通过美国药典（USP）溶出度方法学来测试溶出度时，所述有机酸在所述药物从所述剂型中完全释放前不会耗尽。

[0054] 项 2. 项 1 的药物多颗粒剂型，其中所述弱碱性药物的最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例不小于约 100，以及所述弱碱性药物被至少一种可药用有机酸增溶，之后所述弱碱性药物被释放到不利的肠环境中，所述弱碱性药物在所述不利的肠环境中几乎不溶，并且所述剂型在需要所述药物的患者中在给药后的 24 小时内显示出适于每日一次给药方案的靶标药物动力学分布。

[0055] 项 3. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其中:

[0056] a) 所述 TPR 珠子包含外部滞后时间包衣, 所述外部滞后时间包衣涂布在所述 SR 珠子上且包含水不溶性聚合物与肠溶性聚合物的组合, 所述外部包衣在药物释放发生前提供约 2 至约 7 小时的滞后时间;

[0057] b) 所述 SR 珠子包含围绕 IR 珠子的 SR(屏障)包衣, 所述 SR 包衣仅包含水不溶性聚合物或包含水不溶性聚合物与水溶性成孔聚合物的组合, 所述 SR 包衣提供持续释放分布;

[0058] c) 所述 IR 珠子包含涂布在 SR 包衣的有机酸核芯粒子上的至少一种弱碱性药物;

[0059] d) 所述 SR 包衣的有机酸核芯包含围绕有机酸核芯粒子的内部屏障包衣, 所述内部屏障包衣仅包含水不溶性聚合物或包含水不溶性聚合物与水溶性成孔聚合物的组合, 并且提供持续释放分布; 以及

[0060] e) 所述有机酸核芯粒子包含至少一种可药用有机酸, 所述可药用有机酸起到作为所述弱碱性药物的增溶剂的作用。

[0061] 项 4. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其呈口服崩解片剂 (ODT) 的形式, 并且进一步包含:

[0062] 1) 平均粒度不超过 $400\ \mu\text{m}$ 的快速溶出微粒, 所述快速溶出微粒包含平均粒度各自不超过约 $30\ \mu\text{m}$ 的崩解剂和糖醇或糖或糖醇与糖的组合;

[0063] 其中所述口服崩解片剂当与口腔中的唾液接触时在约 60 秒或更少的时间内崩解成多包衣的珠子。

[0064] 项 5. 项 3 的药物多颗粒剂型, 其中所述 TPR 珠子不包括所述 IR 珠子上的屏障 (SR) 包衣, 由此在口服给药后使增溶的药物能够释放到药物几乎不溶的不利肠环境中, 以便在需要所述药物的患者中适于每日一次的给药方案。

[0065] 项 6. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其至少包含 IR 珠子群、第一 TPR 珠子群和 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群, 其中 IR 珠子群与第一 TPR 珠子群与 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群的比例在约 10:90:0 和约 40:10:50 之间变化。

[0066] 项 7. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其中所述弱碱性含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂为 pK_a 为 7.4 而溶解度在 pH 为 6.8 时小于 $100\ \mu\text{g/mL}$ 的昂丹司琼或其可药用盐, 所述昂丹司琼或其可药用盐为用于预防与化学疗法相关的恶心和呕吐或手术后的恶心和呕吐的选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂。

[0067] 项 8. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其中所述有机酸选自枸橼酸、富马酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、天冬氨酸、谷氨酸及它们的混合物。

[0068] 项 9. 项 1 的药物多颗粒剂型, 其中弱碱性药物与有机酸的比例按重量计在约 5:1 和 1:10 之间变化, 以提供适于每日一次给药方案的靶标药物动力学分布。

[0069] 项 10. 项 3 的药物多颗粒剂型, 其中所述有机酸核芯粒子包含:

[0070] i) 有机酸晶体;

[0071] ii) 用有机酸和聚合物粘合剂包衣的惰性粒子; 或

[0072] iii) 含有所述有机酸、聚合物粘合剂和稀释剂/填充剂的小粒或微片, 所述小粒或微片通过旋转制粒法、制粒-挤出-滚制法或制粒-压制法来制备。

[0073] 项 11. 项 3 的药物多颗粒剂型, 其中所述粒子核芯提供有屏障 (SR) 包衣, 所述屏障 (SR) 包衣仅包含水不溶性聚合物或包含比例为约 9:1 至 5:5 的水不溶性聚合物与水溶

性聚合物的组合,其中涂布所述屏障包衣,按包衣珠子的重量计,增重约 1.5% 重量至 20% 重量。

[0074] 项 12. 项 11 的药物多颗粒剂型,其中所述粒子屏障包衣包含选自以下的水不溶性聚合物:乙基纤维素、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物及它们的混合物。

[0075] 项 13. 项 11 的药物多颗粒剂型,其中所述粒子核芯提供有屏障包衣,所述屏障包衣包含水不溶性聚合物与选自以下的水溶性聚合物的组合:甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇及它们的混合物。

[0076] 项 14. 项 3 的药物多颗粒剂型,其中所述滞后时间包衣包含比例为约 9:1 至 1:3 的水不溶性聚合物与肠溶性聚合物的组合,所述滞后时间包衣是按 TPR 珠子的重量计以约 10% 重量至 60% 重量的增重来涂布的。

[0077] 项 15. 项 14 的药物多颗粒剂型,其中所述滞后时间包衣包含水不溶性聚合物与选自以下的肠溶性聚合物的组合:乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、pH 敏感的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、虫胶及它们的衍生物和它们的混合物。

[0078] 项 16. 项 3 的药物多颗粒剂型,其中所述内部屏障包衣和所述外部滞后时间包衣中的至少一种包含选自以下的增塑剂:三醋精、枸橼酸三丁酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸乙酰基三正丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇、聚丙二醇、蓖麻油、乙酰化甘油一酯、乙酰化甘油二酯及它们的混合物。

[0079] 项 17. 项 3 的药物多颗粒剂型,其中所述 IR 珠子通过以下方式提供负荷剂量:在口服给药所述剂型后,在第一小时内,释放不少于约 50% 的所述 IR 珠子所含有的所述活性物。

[0080] 项 18. 项 3 的药物多颗粒剂型,其中如果引入所述 IR 珠子作为所述剂型的 IR 部分,那么所述 IR 珠子包含层覆在惰性核芯上的所述弱碱性药物和聚合物粘合剂。

[0081] 项 19. 项 1 的药物多颗粒剂型,其中所述弱碱性药物包含昂丹司琼或其可药用盐,并且每种 TPR 珠子群都包含持续释放包衣的富马酸核芯,所述持续释放包衣的富马酸核芯用比例为约 9:1 至约 1:3 的水不溶性乙基纤维素和肠溶性邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素的滞后时间包衣进行包衣,增重至多 50%,其在口服给药所述剂型后显示出预设的滞后时间,随后显示出不同的释放特征。

[0082] 项 20. 项 1 的药物多颗粒剂型,其中所述口服崩解片剂包含掩味 IR 珠子群、SR 珠子群和/或一种或两种 TPR 珠子群,所述各珠子群包含盐酸昂丹司琼二水合物,其中包含持续释放包衣富马酸核芯的 SR 珠子群或 TPR 珠子群各自在口腔中快速崩解,形成多包衣珠子的柔滑的易于吞咽的混悬液,以在需要所述药物的患者中提供适于每日一次给药方案的靶标药物动力学分布。

[0083] 项 21. 制备多颗粒剂型的方法,所述多颗粒剂型包含 pK_a 为约 5 至 14 而溶解度在 pH 为 6.8 时不超过 200 μ g/mL 并且最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例不小于约 100 的弱碱性含氮 (N) 选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂和作为增溶剂的至少一种可药用有机酸,所述方法包括:

[0084] a) 制备有机酸核芯;

[0085] b) 通过以下方法来制备 SR 包衣的有机酸核芯:所述有机酸核芯用 SR 包衣进行包衣,增重至多约 20%,以提供持续释放分布,所述 SR 包衣仅包含水不溶性聚合物或包含比例约为约 95:5 至约 50:50 的水不溶性聚合物与水溶性聚合物或肠溶性聚合物的组合;

[0086] c) 通过以下方法来制备 IR(立即释放)珠子:将所述弱碱性药物或其可药用盐的聚合物粘合剂溶液层覆在所述 SR 包衣的有机酸核芯上,并且任选用水溶性聚合物涂布得到保护性密封包衣;

[0087] d) 通过以下方法来制备 SR 珠子:按包衣珠子的干重计以约 1.5% 至 20% 的增重涂布屏障(SR)包衣,所述屏障(SR)包衣仅包含水不溶性聚合物或包含比例为约 95:5 至约 50:50 的水不溶性聚合物与水溶性聚合物的组合;

[0088] e) 通过以下方法来制备 TPR 珠子:按所述包衣珠子的重量计以约 10% 至 60% 的增重涂布外部滞后时间包衣,所述外部滞后时间包衣包含比例为约 9:1 至 1:3 的水不溶性聚合物与肠溶性聚合物的组合;以及

[0089] f) 将适当量的 IR 珠子、SR 珠子和 / 或一种或多种 TPR 珠子群的混合物填充到明胶胶囊中或压制成常规片剂或口服崩解片剂,以实现靶标的药物动力学分布,从而在需要所述药物的患者中适于每日一次的给药方案。

[0090] 项 22. 项 21 的方法,其中所述有机酸层、SR 包衣、药物层和外部滞后时间包衣各自以在可药用溶剂体系中的溶液的形式或以水分散液的形式来涂布。

[0091] 项 23. 项 21 的方法,还包括:

[0092] g) 任选通过溶剂凝聚法或流化床包衣法来对含有药物的珠子进行掩味;

[0093] h) 对平均粒度各自不超过约 30 μm 的糖醇或糖或糖醇与糖的组合和崩解剂进行制粒,以制备平均粒度不超过约 400 μm 的快速分散微粒;

[0094] i) 对比例为约 1:6 至约 1:2 的多包衣珠子与上述快速分散微粒进行共混;以及

[0095] j) 使用旋转式压片机,将步骤(i)的共混物压制成口服崩解片剂。

[0096] 项 24. 项 23 的方法,其中所述压制成口服崩解片剂的步骤包括使用配备有外部润滑系统的常规旋转式压片机,所述外部润滑系统在压制前润滑模具和冲头。

[0097] 项 25. 项 21 的方法,其中所述剂型包含治疗有效量的 IR 珠子群、SR 珠子群和 / 或一种或多种 TPR 珠子群,所述各珠子群包含弱碱性含(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂,每种多包衣珠子群都在预设的滞后时间后显示出不同的释放特征。

附图说明

[0098] 图 1A-1D 图示了以下药物的 pH-溶解度分布:(a) 盐酸昂丹司琼、(b) 卡维地洛(Carvedilol)、(c) 双嘧达莫(Dipyridamole)和(d) 氯硝西洋(Clonazepam);

[0099] 图 2 图示了根据本发明一个方面的 SR 包衣的含有有机酸的核芯的截面;

[0100] 图 3 图示了根据本发明具体方面的 TPR 珠子的截面,所述 TPR 珠子包含 SR 包衣的含有有机酸的核芯;

[0101] 图 4 图示了富马酸从实施例 1A 的 SR 包衣酸晶体中的释放。

[0102] 图 5 图示了酸和盐酸昂丹司琼从实施例 1C 的 TPR 珠子中的释放。

[0103] 图 6 图示了每日一次(qd)的盐酸昂丹司琼 MR 制剂与每日三次(tid)的现实 8mg 盐酸昂丹司琼 IR 片剂的模拟血浆浓度-时间分布。

[0104] 图 7 图示了盐酸昂丹司琼从实施例 3 的 TPR 珠子中的释放分布。

[0105] 图 8 图示了富马酸和盐酸昂丹司琼从实施例 3 的 SR 珠子（批号为 1084-060）中的释放分布，所述 SR 珠子用 5% 和 10% 的 60/40EC-10/PEG400 进行包衣。

[0106] 图 9 图示了盐酸昂丹司琼从实施例 4 的 TPR 珠子中的释放分布。

[0107] 图 10 图示了盐酸昂丹司琼从实施例 5 的 MR 胶囊中的释放分布，所述 MR 胶囊包含重量比例为 35/65 的 IR 珠子和 TPR 珠子。

具体实施方式

[0108] 在此将所引用的全部文献引入作为参考；不能将对任何文献的引用理解为承认其相对于本发明为现有技术。

[0109] 本申请及其具体实施例所使用的术语“弱碱性药物活性物”包括碱、可药用盐、多晶型物、立体异构体及它们的混合物。此术语（以下对其更充分地定义）指具有以下特征的含氮（N）选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂：其 pK_a 为约 5 至 14，其溶解度在 pH 为 6.8 时不超过 200 μg/mL，并且其最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例不小于约 100。

[0110] 本申请所使用的术语“立即释放”指在剂型给药后，在约 2 小时内，更特别在约 1 小时内，活性物的释放大于或等于约 50%（尤其是如果将掩味剂引入到口服崩解片剂剂型中），优选大于约 75%，更优选大于约 90%，以及根据某些实施方案大于约 95%。此术语也可指活性物从定时脉冲释放剂型中的释放，其特征是在设定的滞后时间后出现立即释放脉冲。术语“滞后时间”指一段时间，在这段时间内释放少于约 10% 的剂量（药物），更特别为基本上没有释放任何剂量（药物），并且至少约 2 小时至 10 小时的滞后时间通过以下方法来实现：通常用水不溶性聚合物和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）进行包衣。

[0111] 除非另有说明，所有百分数和比例都基于全部组分按重量来计算。

[0112] 可使用水性或可药用溶剂介质，以通过将酸层覆在惰性核芯（例如糖球）上来制备含有有机酸的核芯粒子即含酸珠子，其用于进行药物层覆，或通过以下方法来制备 IR 珠子：在流化床设备中，将适当聚合物粘合剂溶液中的药物层覆在含酸核芯上，或直接层覆在糖球上。此外，功能性聚合物的水分散液可用作分散系统或溶剂体系，其可用于溶解功能性聚合物，所述功能性聚合物用于对含酸珠子、IR 珠子或 SR 珠子进行包衣。

[0113] 许多活性药物成分（API）是弱碱性的，这意味着这些活性物在酸性 pH 下可适度地溶解，但在中性和碱性 pH 下很少溶解至几乎不溶。它们的 pK_a 值为约 5 至 14。图 1 提供了典型的弱碱性活性物的 pH 依赖的溶解度数据。例如，双嘧达莫在 0.1N HCl（盐酸）中的溶解度为约 1mg/mL，而溶解度在 pH 为 6.8 时仅为 30 μg/mL。尽管卡维地洛的溶解度具有类似的 pH 依赖性和变化情况，但在图 1 中不是明显的，这是因为它与缓冲剂（例如枸橼酸、乙酸和盐酸）在原位快速地形成盐，因此观察到的溶解度为原位形成的盐的溶解度。

[0114] 表 1 列出了弱碱性活性物在有机酸缓冲液中溶解度的提高程度。可确定三个不同的组别。盐酸昂丹司琼所代表的组 A 活性物显示出弱碱性活性物在含有痕量富马酸的缓冲液中具有显著增加的溶解度。例如，昂丹司琼在仅含有 0.05mg/mL 富马酸的缓冲液中具有约 26mg/mL 的溶解度，当富马酸在缓冲液中的浓度增加到 5mg/mL 时，上述溶解度维持不变。在双嘧达莫、卡维地洛和拉莫三嗪所代表的组 B 中，弱碱性药物的溶解度随酸浓度的增加

而增加。在氯硝西洋所代表的组 C 中,有机酸的影响是非常有限的,即溶解度的提高程度通常小于约 3 倍。例如,氯硝西洋在 pH 为 2.3 和 6.8 的缓冲液(含有较高浓度和较低浓度的富马酸)中分别具有约 11.6 和 6.9 $\mu\text{g/mL}$ 的溶解度。

[0115] 表 1:弱碱性药物在有机酸中的溶解度

| [0116] | 富马酸的浓度 (mg/mL) | 开始 pH | 结束 pH | 盐酸昂丹司琼的溶解度 (mg/mL) | 开始 pH | 双嘧达莫的溶解度 (mg/mL) |
|--------|----------------|-------|-------|--------------------|-------|------------------|
| | 5 | 2.13 | 2.01 | 26.9 | 2.98 | 6.24 |
| | 2.5 | 2.26 | 2.14 | 27.0 | 3.42 | 1.80 |
| | 1 | 2.48 | 2.40 | 26.1 | 3.68 | 0.93 |
| | 0.25 | 2.79 | 2.75 | 26.2 | 3.88 | 0.65 |
| | 0.05 | 3.19 | 3.49 | 26.0 | 4.33 | 0.27 |
| [0117] | 0.01 | 3.64 | 4.05 | 26.1 | 4.71 | 0.13 |
| | 0.0025 | 4.15 | 4.33 | 26.1 | 6.28 | 0.006 |

| [0118] | 卡维地洛在酒石酸中的溶解度(mg/mL) | | 拉莫三嗪在酒石酸中的溶解度(mg/mL) | | 氯硝西洋在富马酸中的溶解度(mg/mL) | |
|--------|----------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|
| | 缓冲液的 pH | (mg/mL) | 缓冲液的 pH | (mg/mL) | 缓冲液的 pH | (mg/mL) |
| | 2.12 | 2.51 | 2.43 | 4.48 | 2.3 | 0.0116 |
| | 2.28 | 1.36 | 3.33 | 1.77 | 2.8 | 0.0103 |
| | 2.54 | 0.731 | 4.36 | 1.61 | 3.2 | 0.0096 |
| | 2.94 | 0.508 | 4.97 | 0.488 | 3.7 | 0.0098 |
| | 3.64 | 0.121 | 5.66 | 0.226 | 4.8 | 0.0095 |
| | 5.46 | 0.105 | 5.85 | 0.197 | 5.5 | 0.0093 |
| | 5.90 | 0.028 | 6.50 | 0.161 | 6.2 | 0.0072 |
| | | | | | 6.8 | 0.0069 |

[0119] 参考附图 2 和 3,进一步详细描述了本发明的具体实施方案。在图 2 中,SR 包衣的核芯 10 包含 SR 包衣 12,所述 SR 包衣 12 涂布在含有有机酸的核芯上,所述含有有机酸的核芯包含处于粘合剂 14 中的可药用有机酸层,所述粘合剂 14 包衣在惰性粒子核芯 16 上。惰性粒子核芯 16、有机酸包衣层 14 和控制溶出速率的 SR 层 12 构成了 SR 包衣的含有有机酸的核芯 10。图 3 图示了代表性的 TPR 珠子。TPR 珠子 20 包含涂布在初级 SR 层 24 上的滞后时间包衣 22、保护性密封包衣 26 和涂布在 SR 包衣的含酸核芯 10 上的弱碱性药物层 28。弱碱性药物通常以聚合物粘合剂溶液的形式来涂布。SR 包衣维持药物的释放,而滞后时间包衣提供滞后时间(在这段时间内释放的剂量少于约 10% 更特别为基本上没有释放任何剂量)。因此,滞后时间包衣 22、IR 珠子上的外部 SR 包衣 24 和含酸核芯上的内部 SR 包衣 12 一起控制药物和酸从 TPR 珠子中的释放性质。

[0120] 使用盐酸昂丹司琼作为 pK_a 为约 5 至 14 的弱碱性含氮(N)选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂的实例,公开了根据本发明的某些实施方案开发的制剂的新颖性/实用性。盐酸昂丹司琼二水合物在化学上是(±)1,2,3,9-四氢-9-甲基-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮一盐酸盐二水合物。昂丹司琼用于预防与放射疗法和/或化学疗法相关的恶心和呕吐以及预防手术后的恶心和/或呕吐。Zofran[®] 片剂(昂丹司琼 HCl 二水合物)(基本当量为 4、8 和 24mg)是市售的。每日两次每次 8mg 给药 Zofran[®] 片剂用于化学疗法,以及每日三次每次 8mg 给药 Zofran[®] 片剂用于放射疗法。盐酸昂丹司琼的每日一

次给药是商业上期望的,并且可简化给药方案和提高患者依从性。昂丹司琼以外消旋形式存在,并且它含有 α -羟基仲胺,而 pK_a 为 7.4。已知昂丹司琼 HCl 显示出 pH- 依赖的溶解度分布(溶解度降低 2-3 个数量级)。昂丹司琼在胃肠道中被良好吸收,并且发生一定的首过代谢。消除半衰期平均为约 3.8 ± 1 小时。因为在胃肠道的末端部分药物溶出度是吸收的限速因素(可能由于溶解度的降低),所以根据一个实施方案的每日一次剂型可包含至少两种珠子群——一种为 IR 珠子群而另一种为包含 SR 包衣有机酸核芯的 TPR 珠子群。

[0121] 本发明的某些实施方案利用了有机酸缓冲液使溶解度提高的性质,同时通过在内部有机酸层和弱碱性药物层之间设置 SR 包衣膜来防止酸加成化合物的原位形成。如此涂布的 SR 包衣膜精确地控制有机酸的释放,从而确保在 TPR 珠子中没有任何药物由于缺乏增溶酸而遗留在剂型中。在一个实施方案中,本发明的剂型的活性核芯可包含涂布有以下包衣的惰性粒子:有机酸包衣、SR 包衣、层覆药物的包衣(IR 珠子)、其它屏障包衣或 SR 包衣和/或滞后时间包衣。核芯中有机酸的量和药物的载量取决于药物、剂量、pH 依赖的溶解度、溶解度的提高程度和消除半衰期。本领域技术人员能够选择适当量的用于包衣在核芯上的药物/酸,以实现期望的 QD(每日一次)给药方案。在一个实施方案中,惰性粒子可以是糖球、纤维素球、二氧化硅球等。可替换地,具有期望粒度分布的有机酸晶体可用作核芯,尤其是对于组 C 的药物,在这种情形下,对这些晶体进行膜包衣,以调节酸的释放,根据某些实施方案,酸的释放与药物的释放同步发生,以确保药物在酸耗尽前完全释放。

[0122] 根据本发明的一个方面,剂型的核芯可包含具有期望平均粒度的有机酸(例如富马酸)晶体,或可包含惰性粒子(例如糖球),所述惰性粒子用有机酸的聚合物粘合剂溶液进行层覆。有机酸晶体或含酸核芯单独用水不溶性聚合物或联用水不溶性聚合物与水溶性聚合物或肠溶性聚合物进行包衣,并且对 SR 膜的组成和厚度进行优化,从而使酸的释放慢于或同步于药物从珠子中的溶出/释放,由此确保酸的释放在药物释放終了前不会结束。在本发明的某些方面,含酸核芯可以是微粒形式或小粒形式,所述微粒或小粒可通过以下方法来制备:对有机酸、聚合物粘合剂和任选的填充剂/稀释剂进行旋转制粒(rotogranulation)、高剪切力制粒(high-shear granulation)和挤出滚制(extrusion-spheronization)或压制(compression)(直径为约 1-1.5mm 的微片)。

[0123] 将聚合物粘合剂(例如聚维酮)溶液中的弱碱性活性药物(例如盐酸昂丹司琼二水合物)和包含亲水性聚合物(例如 Pharmacoat603(羟丙甲纤维素 2910;3cps)或 Opadry[®]Clear)的保护性密封包衣层覆在 SR 包衣的含有富马酸的珠子上,以形成 IR 珠子。在一个实施方案中,含有药物的 IR 珠子可两次包衣——单独用水不溶性聚合物(例如乙基纤维素)或联用水不溶性聚合物与水溶性聚合物进行包衣,形成内部屏障包衣膜,以及联用水不溶性聚合物与肠溶性聚合物进行包衣,形成滞后时间包衣膜,以得到口服给药后滞后时间(延迟发生的释放)为约 1 至 10 小时的 TPR 珠子。水不溶性聚合物和肠溶性聚合物可按约 9:1 至约 1:4 的重量比例优选为约 3:1 至 1:1 的重量比例存在。膜包衣通常占包衣珠子的约 5% 重量至约 60% 重量优选为约 10% 重量至约 50% 重量。根据另一个实施方案,IR 珠子可仅用上述量的水不溶性聚合物和肠溶性聚合物的组合进行包衣。

[0124] 根据本发明的单位胶囊或常规片剂剂型可包含单独的 TPR 珠子或 TPR 珠子与 IR 珠子的组合,而单位 ODT 可包含单独的 TPR 珠子或 TPR 珠子与掩味立即释放(IR)珠子的组合。不带有掩味膜的 IR 珠子可在口服给药后在约 60 分钟内优选在 30 分钟内提供弱碱性

药物在胃肠道中的快速释放。如果进行掩味,这些珠子在口腔中显示出掩味作用,并且在口服给药后在约 2 小时内优选在 1 小时内基本上完成弱碱性药物在胃肠道中的释放。TPR 珠子可在口服给药后在约 1-10 小时的滞后时间后在至多约 4-20 小时的时段内在胃肠道中释放弱碱性药物。

[0125] 根据本发明的具体方面,所述药物多颗粒剂型 (pharmaceutical multiparticulate dosage form) 可至少包含 IR 珠子群、第一 TPR 珠子群和 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群。在某些实施方案中,IR 珠子群与第一 TPR 珠子群与 SR 珠子群或第二 TPR 珠子群的比例可在约 10:90:0 和约 40:10:50 之间变化。

[0126] 本发明还提供了制造药学上极好的多颗粒剂型的方法,所述多颗粒剂型具有一种或多种弱碱性活性物的一种或多种定时脉冲释放珠子群 (其包含 SR 包衣的含有有机酸的核芯),即能够实现良好时间控制的系列脉冲,从而使贮存在良好隔开 / 分开的层中的活性药物和酸不会互相接触而形成酸加成化合物,直到剂型与溶出介质接触或口服摄入后与体液接触。如此制备的剂型显示出可比的活性药物和酸的复合释放分布,更特别地,酸的释放分布比药物的释放分布慢,从而使没有溶解的药物不会由于缺乏增溶有机酸而遗留在剂型中。

[0127] 根据本发明的一个实施方案,所述方法可包括以下步骤:

[0128] a. 提供含有有机酸的核芯粒子 (例如具有期望粒度分布的有机酸晶体或包含惰性粒子 (例如糖球、纤维素球、二氧化硅球) 的粒子,所述惰性粒子层覆有聚合物粘合剂溶液中的有机酸);

[0129] b. 含有有机酸的核芯粒子用 SR 包衣膜进行包衣,所述 SR 包衣膜的组成为单独的水不溶性聚合物 (例如 EC-10 (平均粘度为 10cps 的乙基纤维素)) 或水不溶性聚合物与水溶性聚合物 (例如聚维酮或 PEG400) 或肠溶性聚合物 (例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (例如 HP-55)) 的组合;

[0130] c. 将弱碱性药物 (例如盐酸昂丹司琼二水合物) 层涂布在 SR 包衣的含有有机酸的核芯粒子上,然后进一步涂布 Pharmacoat603 或 **Opadry® Clear** 的保护性密封包衣,以形成 IR 珠子;

[0131] d. 用水不溶性聚合物 (例如乙基纤维素) 的单独溶液或水不溶性聚合物与水溶性聚合物 (例如聚乙二醇 (PEG) 400) 的组合溶液将屏障包衣膜涂布在 IR 珠子上,以形成 SR 珠子;

[0132] e. 用比例为约 10:1 至 1:4 的水不溶性聚合物与肠溶性聚合物 (例如乙基纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素) 的组合溶液将滞后时间包衣膜涂布在 SR 珠子上,以形成定时脉冲释放药物粒子 (TPR 珠子)。

[0133] 根据本发明的某些实施方案,所述方法可包括以下步骤:

[0134] i. 通过以下方法来对 IR 珠子进行掩味:单独用水不溶性聚合物 (例如平均粘度为 100cps 的乙基纤维素) 或联用水不溶性聚合物与胃溶性成孔剂 (例如碳酸钙) (根据提交于 2005 年 8 月 26 日的共同未决的美国专利申请 11/213,266 (公开号为 U. S. 2006/0105038, 公开于 2006 年 5 月 18 日) 所披露的内容) 进行的溶剂凝聚法 (solvent coacervation), 或单独用水不溶性聚合物 (例如平均粘度为 10cps 的乙基纤维素) 或联用水不溶性聚合物与胃溶性聚合物 (例如丙烯酸树脂 E100 或 EPO) (根据提交于 2005 年

10月12日的共同未决的美国专利申请 11/248,596(公开号为 U.S. 2006/0078614, 公开于 2006年4月13日)所披露的内容)或联用水不溶性聚合物与胃溶性成孔剂(例如碳酸钙)(根据提交于 2005年10月21日的共同未决的美国专利申请 11/256,653(公开号为 U.S. 2006/0105039, 公开于 2006年5月18日)所披露的内容)进行的流化床包衣法,在此将本段所列申请的内容引入作为参考;

[0135] ii. 例如使用提交于 2004年4月19日的共同未决的美国专利申请 10/827,106(公开号为 U.S. 2005/0232988, 公开于 2005年10月20日)所披露的内容来对糖醇(例如甘露醇)或糖(例如乳糖)和交聚维酮的粉末混合物进行制粒,以得到快速分散微粒,在此将所述申请的内容引入作为参考;

[0136] iii. 以期望的比例对一种或多种来自步骤(e)的 TPR 珠子群进行单独混合,或以期望的比例对一种或多种来自步骤(e)的 TPR 珠子群与来自步骤(i)的掩味 IR 珠子和/或来自步骤(d)的 SR 珠子、来自步骤(ii)的快速分散微粒和其它可药用赋形剂进行组合混合,以得到期望的每日一次的血浆分布;以及

[0137] iv. 将来自步骤(iii)的混合物压制成包含所需剂量的一种或多种弱碱性药物的口服崩解片剂,所述口服崩解片剂当与口腔中的唾液接触时可发生快速崩解,形成柔滑的易于吞咽的混悬液,并且显示出适于每日一次给药方案的血浆分布,而不良事件(包括不依从性)的发生率降低。

[0138] 可使用水性介质或可药用溶剂介质来制备基于包衣惰性粒子的核芯粒子。用于使水溶性有机酸或弱碱性药物与惰性粒子或 SR 包衣的含酸核芯粘合的惰性粘合剂的类型不是至关重要的,但通常可使用水溶性或醇溶性的粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或聚维酮)或羟丙基纤维素)。可按能够涂布在惰性粒子上的任何浓度来使用粘合剂。通常以约 0.5%重量至 10%重量的浓度使用粘合剂。有机酸或弱碱性药物可优选以溶液形式存在于这种包衣配方中。药物浓度可随涂布方法而变化,但通常以约 5%重量至 30%重量的浓度来使用,这取决于包衣配方的粘度。

[0139] 根据其它实施方案,含有有机酸的核芯可通过以下方法来制备:旋转制粒或先制粒再挤出滚制或压成微片。可在高剪切力制粒机或流化床制粒机(例如 Glatt GPCG 制粒机)中将有机酸、粘合剂和任选的其它可药用赋形剂(例如稀释剂/填充剂)混合在一起并且制粒,以形成团块(agglomerate)。可将湿料(wet mass)挤出并且使之滚制,以得到球形粒子(小粒)。也可将包含酸粒子、粘合剂和任选填充剂/稀释剂或含药细粒的混合物压制成微片(直径为约 1-1.5mm),以得到含有有机酸的小粒。在这些实施方案中,酸含量可高达 95%重量(基于所制粒、挤出或压制的核芯的总重量)。这些含酸核芯用 SR 膜包衣,之后进行药物层覆,随后用功能性聚合物包衣。

[0140] 在含酸核芯和 IR 珠子上的各种聚合物包衣可在约 5%重量和 50%重量之间变化,这取决于有机酸相对于活性物的溶解度、活性物的性质、屏障包衣的组成及所需要的滞后时间。在一个实施方案中,可为酸核芯提供约 5-50%重量的增塑水不溶性聚合物(例如乙基纤维素(EC-10))的屏障包衣,以在约 5-20 小时内维持酸的释放。在某些其它实施方案中,可为酸核芯提供约 10-50%重量的增塑乙基纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)(HP-55)的屏障包衣,而 IR 珠子用 5-20%重量的乙基纤维素(EC-10)进行包衣,以实现药物释放与酸释放的同步发生。在本发明的另一个实施方案中,可不为 IR 珠子

提供任何屏障包衣,并且比例为约 45.5/40/14.5 而增重约 30-50% 重量的 EC-10/HP-55/ 增塑剂的外部滞后时间包衣控制药物在滞后时间后的释放。就实现期望的药物 / 酸释放分布和在药物释放可测量前的滞后时间而言,膜层的组成和各种聚合物的重量被视为重要的因素。

[0141] 可根据以下操作来确定药物 / 酸从 IR 珠子、屏障 /SR 包衣的珠子和 TPR 珠子中的释放分布:

[0142] 用 USP 装置 1(转速为 100rpm 的吊篮)或装置 2(转速为 50rpm 的搅拌桨)在 900mL0.1N HCl 中在 37° C 对掩味或没有掩味的 IR 珠子进行溶出度测试,而在 USP 装置中使用两阶段溶出介质来对 SR 珠子和 TPR 珠子进行溶出度测试(首先在 700mL0.1N HCl 中在 37° C 进行 2 小时随后在 pH 为 6.8 的情况下(通过加入 200mL pH 调节剂来得到)进行溶出度测试)。药物 / 酸随时间的释放通过对以所选间隔采集的样品进行 HPLC 来确定。

[0143] 存在以下情况:药物释放的发生可在口服给药数小时后开始,以提供适于每日一次给药方案的足够血浆浓度,这取决于活性物的消除半衰期。根据本发明的具体方面,药物释放可在口服给药后延迟至多 8-10 小时。

[0144] 本发明的某些实施方案在口服给药后的数小时内提供了单一的靶标持续释放分布,其包括或不包括立即释放脉冲。

[0145] 可使用水性介质或可药用溶剂介质,通过将药物层覆在惰性核芯(例如糖球)上或层覆在 SR 包衣的含酸核芯上来制备含有有机酸的核芯粒子或含有药物的 IR 珠子。用于使水溶性有机酸与惰性粒子粘合或使弱碱性药物粘合在 SR 包衣的酸核芯上的惰性粘合剂的类型不是至关重要的,但通常使用水溶性或醇溶性和 / 或丙酮可溶的粘合剂。粘合剂的代表性实例包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素、羧基烷基纤维素、聚环氧乙烷和多糖(例如葡聚糖和玉米淀粉),它们可在水、醇、丙酮或其混合物中溶解或分散。通常以约 0.5% 重量至 10% 重量的浓度使用粘合剂。

[0146] 用于层覆酸或药物活性物的代表性惰性粒子包括具有适当粒度分布的糖球、纤维素球和二氧化硅球(例如 20-25 目的糖球,其用于制备引入到胶囊制剂中的包衣珠子; 60-80 目的糖球,其用于制备引入到 ODT 制剂中的包衣珠子)。

[0147] 提高药物活性物溶解度的代表性可药用有机酸包括枸橼酸、富马酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、天冬氨酸、谷氨酸等。有机酸与药物活性物的比例按重量计在约 5:1 和 1:10 之间变化。

[0148] 用于本发明的水不溶性聚合物的代表性实例包括乙基纤维素、聚乙酸乙烯酯(例如 Kollicoat SR#30D, BASF)、醋酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物、带有季胺基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物(例如丙烯酸树脂 NE、RS 和 RS30D、RL 或 RL30D)等。用于本发明的水溶性聚合物的代表性实例包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙二醇等。

[0149] 用于本发明的肠溶性聚合物的代表性实例包括纤维素的酯及其衍生物(乙酸邻苯二甲酸纤维素(cellulose acetate phthalate)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose phthalate)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate))、聚乙酸邻苯二甲酸乙酯(polyvinyl acetate phthalate)、pH 敏感的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物和虫

胶。这些聚合物可按干燥粉末或水分散液的形式来使用。可使用的一些市售原料为 Rohm Pharma 制造的商标为 Eudragit (L100, S100, L30D) 的甲基丙烯酸共聚物、Eastman Chemical Co. 的 Cellacefate (乙酸邻苯二甲酸纤维素)、FMC Corp. 的 Aquateric (乙酸邻苯二甲酸纤维素水分散液) 和 Shin Etsu K.K. 的 Acoat (乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素水分散液)。

[0150] 通常对成膜所使用的肠溶性聚合物、水不溶性聚合物和水溶性聚合物进行增塑。可用于对膜进行增塑的增塑剂的代表性实例包括三醋精 (triacetin)、枸橼酸三丁酯、枸橼酸三乙酯、枸橼酸乙酰基三正丁酯 (acetyl tri-n-butyl citrate)、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、乙酰化甘油一酯等或它们的混合物。增塑剂在使用时可以是聚合物的约 3 至 30wt.% 更典型为约 10 至 25wt.%。增塑剂的类型及其含量取决于聚合物或多种聚合物和包衣系统的性质 (例如基于水还是基于溶剂、基于溶液还是基于分散液以及固体总量)。

[0151] 通常期望的是,在涂布屏障膜包衣前对药物层覆颗粒的表面进行打底 (prime),或通过涂布羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (例如 Pharmacoat603 或 **Opadry[®] Clear**) 薄膜来隔开不同的膜层。尽管通常使用 HPMC,但也可使用其它底料 (primer) (例如羟丙基纤维素 (HPC) 或较低粘度的乙基纤维素)。

[0152] 适于引入到这些时间控制脉冲释放系统中的活性药物成分包括弱碱性活性药物成分或其衍生物或盐,所述弱碱性活性药物成分的 pK_a 为约 5 至 14,其溶解度在 pH 为 6.8 时不超过约 200 μ g/mL,并且其最佳最高剂量与 pH 为 6.8 时的溶解度的比例为至少约 100。所述药物可选自 pK_a 为约 5 至 14 的选择性 5-羟色胺 5-HT₃ 阻断剂。代表性的实例为昂丹司琼或其盐酸盐,其在人类中具有证实的药理活性。

[0153] 可使用制药工业常用的任何包衣技术来将膜包衣涂布在核芯上,但流化床包衣法是特别有益的。本发明涉及多剂量形式即形式为多颗粒剂型的药物产品 (硬明胶胶囊剂或使用旋转式压片机压制的常规片剂和 ODT (口服崩解片剂)),所述多颗粒剂型包含用于口服给药的一种或多种珠子群,以在需要治疗的患者中提供靶标的 PK 分布。常规片剂在进入胃后快速分散,而 ODT 当与口腔中的唾液接触时发生快速崩解,形成包衣珠子的柔滑的易于吞咽的混悬液。可将一种或多种包衣珠子群与适当的赋形剂一起压制成片剂 (例如常规片剂使用粘合剂、稀释剂 / 填充剂和崩解剂,而在 ODT 中,快速分散微粒可代替粘合剂 - 稀释剂 / 填充剂组合)。此外,可使用配备有外部润滑系统的压片机来压制 ODT,所述外部润滑系统在压片前润滑冲头和模具。

[0154] 以下非限制性的实施例说明了包含一种或多种脉冲的药物递送剂型 (例如胶囊剂、普通片剂或口服崩解片剂),每种脉冲都具有预设的延迟发生,体外药物释放分布或剂型口服给药后所得到的体内血浆浓度分布在总体上可呈现期望的分布,从而达到最大治疗效能并且提高患者依从性和生活质量。当在“正确的时间”或如医师所推荐的那样来给药时,这些剂型能够使药物血浆浓度维持在以下水平,所述水平潜在地有利于使 C_{max} 或 C_{min} 相关副作用的发生最小化。

[0155] 实施例 1:

[0156] A. SR 包衣的富马酸晶体

[0157] 将 40-80 目的富马酸晶体 (3750g) 装到流化床包衣器 Glatt GPCG5 中,所述 Glatt GPCG5 配备有 9”底部喷雾 Wurster 插入件,柱长为 10”,并且管为 16mm。将 250g 乙基纤维

素 (Ethocel Premium, 10cps) 和 166.7g 聚乙二醇 (PEG400) (二者的比例为 60/40) 溶于 98/2 的丙酮 / 水 (6528.3g) 中, 用所得到的溶液 (固体浓度为 6%) 对上述酸晶体进行包衣, 增重至多 10% 重量。处理条件如下: 雾化气压为 2.0 巴; 喷嘴直径为 1.00mm; 底部分散盘 (bottom distribution plate) 为 B, 带有 15 号 100 目筛; 喷雾 / 振摇间隔为 30s/3s; 产品温度维持在 $35 \pm 1^\circ \text{C}$; 进气体积 (inlet air volume) 为 155-175 立方英尺 / 分钟 (cfm); 以及喷雾速率从约 8g/min 增加到 30g/min。

[0158] 另外, 如上所述使用不同比例的乙基纤维素和 PEG 来对富马酸晶体进行包衣。更具体地, 酸晶体用比例为 75/25 或 67.5/32.5 的 EC-10 (Ethocel Premium, 10cps)/PEG400 的溶液进行包衣, 在每种情况下增重都为至多 10% 重量。图 4 显示了富马酸从以不同比例 EC-10/PEG 包衣的 SR 包衣富马酸晶体中的释放分布。

[0159] B. 包含 SR 包衣富马酸晶体的盐酸昂丹司琼 IR 珠子

[0160] 将 聚 维 酮 (PVP K-29/32; 23g) 缓 慢 加 到 50/50 的 水 / 变 性 醇 3C, 190Proof (Denatured Alcohol 3C, 190Proof) (3699.4g) 中, 同时进行混合以溶解。将盐酸昂丹司琼二水合物 (197.2g) 缓慢加到粘合剂溶液中以溶解药物。以上得到的 SR 包衣的富马酸晶体 (3000g) 在 Glatt GPCG5 中用药物溶液 (固体浓度为 5%) 进行包衣, 同时产品温度维持在 $40 \pm 1^\circ \text{C}$; 以及进气体积为 180-195cfm, 并且喷雾速率从约 8g/min 增加到 15g/min。为层覆药物的珠子提供 Opadry Clear (羟丙甲纤维素 2910; 3cps) 的保护性密封包衣 (增重 2%), 以形成 IR 珠子。

[0161] C. 包含 SR 包衣富马酸晶体的盐酸昂丹司琼 TPR 珠子

[0162] 以上得到的盐酸昂丹司琼 IR 珠子 (2800g) 通过喷雾比例为 45.5/40/14.5 的 EC-10/HPMCP (HP-55)/TEC (枸橼酸三乙酯) 的 98/2 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 6%) 来进行包衣, 增重至多 50%, 然后在 Glatt 中在 60°C 干燥约 10 分钟, 以除去多余的残留溶剂。对干燥的珠子进行过筛, 以去掉所形成的任何二聚的珠子 (double)。

[0163] 图 5 显示了富马酸和昂丹司琼从包含 SR 包衣酸晶体的 TPR 珠子中的释放分布。更具体地, 图 5 所显示的 TPR 珠子包含含有富马酸晶体的 IR 珠子 (6% 药物, 用 90/10 的昂丹司琼 / PVP 进行层覆), 所述富马酸晶体用 10% 的比例为 67.5/32.5 的 EC-10/PEG400 进行包衣, 所述 IR 珠子用比例为 45.5/40/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 进行包衣, 增重 50% 重量。尽管药物释放显著快于酸释放, 但对于本领域技术人员显而易见的是, 通过减小富马酸晶体上的屏障包衣 (SR 包衣) 的厚度以及在 TPR 包衣下额外涂布屏障包衣 (SR 包衣), 可使昂丹司琼和富马酸的释放分布同步。

[0164] 实施例 2:

[0165] 为了对实现每日一次血浆浓度分布所需要的体外释放分布的类型进行评价, 使用 Bozigian 等人在 "Ondansetron Absorption in Adults: Effect of Dosage Form, Food, and Antacids", Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. (1994) 中所报道的有关盐酸昂丹司琼的药物动力学参数来进行建模实验。使用软件程序 WinNonlin™ Standard Version 2.1, 假定消除动力学为一级, 将在 24 名健康成年男性自愿受试者 (其在禁食状态下接受单次的 8mg 盐酸昂丹司琼 IR 片剂) 中得到的平均血浆浓度与滞后时间一起代到 1 室一级模型中。得到以下参数:

[0166] 初级参数: $F=1.0$ (假定); $V_d=238.26$; $K_a=1.49$ /小时; $K_e=0.19$ /小时 (因此

$t_{1/2}$ =3.65 小时); T_{lag} =0.41 小时。二级参数 :AUC=0.17mg.hr/L ;Cl=46.06L./小时 ; T_{max} =1.98 小时 ; C_m =0.0248mg/L。这些参数与以上文献和 PDR 所报道的值非常匹配。

[0167] 然后将初级参数输入到另一软件Stella Version6.01中,其使用先前建立的稍有改动的模型。得到不同的体外释放分布,以及通过重叠合法(deconvolution)从靶标的每日一次释放分布得到期望的体外释放(中等的、靶标的并且快速的)分布。这些模拟的血浆分布显示在图6中。

[0168] 实施例3:

[0169] A. 含有富马酸的核芯

[0170] 将羟丙基纤维素(Klucel LF, 23.9g)缓慢加到变性醇SD3C190Proof(Denatured SD3C190Proof Alcohol)中,固体浓度为4%,同时剧烈搅拌以溶解,然后缓慢加入富马酸(215.4g以溶解。配备有9"底部喷雾Wurster插入件、10"分配柱和16mm管的Glatt GPCG5用3750g25-30目的糖球装填。糖球用富马酸溶液层覆,同时产品温度维持在约33-34°C,以及维持风门(flap)打开38%时的进气速度。酸核芯在装置中干燥10分钟,以除去残留的溶剂/水分,然后用20-30目筛过筛。

[0171] B. SR包衣的富马酸核芯

[0172] 来自以上的富马酸核芯(3750g)用两种比例即(B.1)60/40和(B.2)75/25的EC-10和PEG400的98/2丙酮/水溶液(固体浓度为6%)进行包衣,增重10%重量,所述两种比例用于检测比例对药物从SR珠子和TPR珠子中的释放的影响。

[0173] C. 包含SR包衣酸核芯的盐酸昂丹司琼IR珠子

[0174] 将聚维酮(PVP K-29/32, 19.5g)缓慢加到50/50的水/变性醇3C, 190Proof(3699.4g)中,同时进行混合以溶解。将盐酸昂丹司琼二水合物(175.2g)缓慢加到粘合剂溶液中以溶解药物。从以上B.1和B.2得到的SR包衣的酸核芯(3700g)在Glatt GPCG5中用药物溶液(固体浓度为5%)进行包衣。

[0175] D. 盐酸昂丹司琼SR珠子

[0176] 来自以上的盐酸昂丹司琼IR珠子(3700g)通过按5%重量和10%重量喷雾90/10EC-10/TEC(枸橼酸三乙酯)的溶液(固体浓度为7.5%)来进行屏障包衣(SR包衣),然后在Glatt中干燥10分钟,以除去多余的残留溶剂。对干燥的珠子进行过筛,以去掉任何二聚的珠子(如果形成)。

[0177] E. 盐酸昂丹司琼TPR珠子

[0178] 来自实施例3D的盐酸昂丹司琼SR珠子(3500g)用比例为45.5/40.0/14.5的EC-10/HP-55/TEC(枸橼酸三乙酯)的滞后时间包衣膜进一步包衣,增重约30%、40%和50%。TPR珠子在Glatt中在相同的温度干燥,以除去残留的溶剂,然后过筛。

[0179] 图7显示了盐酸昂丹司琼从包含含有富马酸核芯的TPR珠子(批号为1084-066)中的药物释放分布(所述含有富马酸的核芯用60/40的EC-10/PEG400进行包衣)以及盐酸昂丹司琼从包含含有富马酸核芯的TPR珠子(批号为1084-082)中的药物释放分布(所述含有富马酸的核芯用75/25的EC-10/PEG400进行包衣)。

[0180] 图8显示了富马酸和昂丹司琼从SR珠子中(批号为1084-060—在包衣有10%75/25EC-10/PEG400的含有富马酸的核芯上按5%重量和10%重量包衣有60/40EC-10/PEG400的IR珠子)的同步释放分布。

[0181] 实施例 4：

[0182] A. 含有富马酸的核芯

[0183] 含有富马酸的核芯通过实施例 3A 所描述的操作来制备，不同的是，使用 90/10 的变性醇 (SD3C, 190Proof)/ 水来代替单独的醇。

[0184] B. SR 包衣的含有富马酸的核芯

[0185] 来自以上的富马酸核芯 (3750g) 用比例为 60/40 的 EC-10 和 PEG400 (B. 1) 或比例为 90/10 的 EC-10 和 TEC (B. 2) (作为增塑剂) 的 98/2 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 6%) 进行包衣, 增重 10%。

[0186] C. 盐酸昂丹司琼 IR 珠子

[0187] 来自以上 B. 1 和 B. 2 的盐酸昂丹司琼 IR 珠子如实施例 3C 所公开的那样来制备。为层覆药物的珠子提供 Pharmacoat603 (羟丙甲纤维素 2910; 3cps) 的保护性密封包衣, 增重 2%。

[0188] D. 盐酸昂丹司琼 SR 珠子

[0189] 盐酸昂丹司琼 IR 珠子 (1080g) 通过喷雾比例为 60/40 的 EC-10 和 PEG400 (D. 1) 或比例为 90/10 的 EC-10 和 TEC (B. 2) (作为增塑剂) 的 98/2 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 7.5%) 来进行屏障包衣 (SR 包衣), 增重 10%, 然后在 Glatt 中在相同的温度干燥 10 分钟, 以除去多余的残留溶剂。对干燥的珠子进行过筛, 以去掉任何二聚的珠子 (如果形成)。

[0190] E. 盐酸昂丹司琼 TPR 珠子

[0191] 来自以上 D. 1 和 D. 2 的盐酸昂丹司琼 SR 珠子用溶于 90/10 丙酮 / 水中 (固体浓度为 7.5%) 的三种比例的 EC-10/HP-55/TEC 的滞后时间包衣膜进一步包衣, 增重高达 50% 重量, 所述三种比例为 45.5/40/14.5 (E. 1—批号为 1084-066)、50.5/35/14.5 (E. 2—批号为 1117-025) 和 60.5/25/14.5 (E. 3—批号为 1117-044)。TPR 珠子在 Glatt 中进行干燥, 以除去残留的溶剂, 然后用 18 目筛过筛。图 9 显示了盐酸昂丹司琼从用三种不同比例 (E. 1、E. 2 和 E. 3) 的 EC-10/HP-55/TEC 进行包衣的 TPR 珠子中的释放分布。更具体地, 图 9 显示了以下制剂的释放分布：

[0192] (1) 批号为 1084-066 的 TPR 珠子—将比例为 45.5/40/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 的 50% 重量的包衣涂布在用 60/40 的 EC-10/PEG400 按 10% 进行包衣的 IR 珠子上, 而 IR 珠子 (用 90/10 的昂丹司琼 /PVP 层覆 5% 药物) 包含用 60/40 的 EC-10/PEG400 按 10% 进行包衣的富马酸核芯 (用酸 /Klucel 在糖球上层覆 4%)。

[0193] (2) 批号为 1117-025 的 TPR 珠子—将比例为 50.5/35/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 的 50% 重量的包衣涂布在用 90/10 的 EC-10/TEC 按 10% 进行包衣的 IR 珠子上, 而 IR 珠子 (用 90/10 的昂丹司琼 /Klucel LF 层覆 6% 药物) 包含用 90/10 的 EC-10/TEC 按 10% 进行包衣的富马酸核芯 (用酸 /PVP 在糖球上进行层覆)。

[0194] (3) 批号为 1117-044 的 TPR 珠子—将比例为 60.5/25/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 的 50% 重量的包衣涂布在用 90/10 的 EC-10/TEC 按 10% 进行包衣的 IR 珠子上, 而 IR 珠子 (用 90/10 的昂丹司琼 /Klucel LF 层覆 6% 药物) 包含用 90/10 的 EC-10/TEC 按 10% 进行包衣的富马酸核芯 (用酸 /PVP 在糖球上进行层覆)。

[0195] 实施例 5：

[0196] A. 含有富马酸的核芯

[0197] 含有富马酸的核芯通过实施例 3A 所描述的操作来制备,不同的是,含酸核芯中的富马酸含量为 11.25%,而不是实施例 4A 中的 6%。

[0198] B. SR 包衣的含有富马酸的核芯

[0199] 来自以上的含有富马酸的核芯 (3750g) 用比例为 90/10 的 EC-10/TEC 的 95/5 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 7.5%) 进行包衣,增重 5%。

[0200] C. 盐酸昂丹司琼 IR 珠子

[0201] 来自以上的盐酸昂丹司琼 IR 珠子如实施例 3C 所公开的那样来制备。

[0202] D. 盐酸昂丹司琼 SR 珠子

[0203] 盐酸昂丹司琼 IR 珠子 (3500g) 通过按 10% 重量喷雾 90/10EC-10/TEC 的 95/5 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 7.5%) 来进行屏障包衣,然后在 Glatt 中干燥 10 分钟,以除去多余的残留溶剂。干燥的珠子用 18 目筛过筛,以去掉任何二聚的珠子 (如果形成)。

[0204] E. 盐酸昂丹司琼 TPR 珠子

[0205] 来自以上的盐酸昂丹司琼 SR 珠子 (2600g) 用溶于 90/10 丙酮 / 水中 (固体浓度为 7.5%) 的比例为 60.5/25/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 的滞后时间包衣膜进一步包衣,增重 30%、45% 和 50%。包衣的珠子在相同的装置中在 60° C 处理 30 分钟,然后冷却至环境温度,之后用 18 目筛过筛。

[0206] F. 盐酸昂丹司琼 MR 胶囊剂

[0207] 将盐酸昂丹司琼 IR 珠子 (批号 PE364EA0001) 和 TPR 珠子 (批号 PE366EA0001 (带有 30% 的滞后时间包衣)、批号 PE367EA0001 (带有 45% 的滞后时间包衣) 和批号 PE368EA0001 (带有 50% 的滞后时间包衣)) 以 35%/65% 的比例包封在硬明胶胶囊中,以得到 MR (调节释放) 胶囊剂 [16mg (批号 PF380EA0001、批号 PF381EA0001 和批号 PF382EA0001), 每日给药一次 (QD)], 与上市的每日给药两次 (BID) 的 **Zofran[®]** (8mg) (昂丹司琼) 进行比较,用于在人类中进行指导性的 (pilot) 生物利用度研究。

[0208] 实施例 6 :

[0209] A. 含有富马酸的核芯

[0210] 如实施例 3 所公开的那样,60-80 目的糖球 (933.3g) 用富马酸 (240g) 的 Klucel LF (26.7g) 溶液 (固体浓度为 4%) 进行层覆,以使酸载量为 20% 重量。酸核芯在装置中干燥 10 分钟,以除去残留的溶剂 / 水分,然后用 40-80 目筛过筛。

[0211] B. SR 包衣的富马酸核芯

[0212] 来自以上的酸核芯 (910g) 用比例为 90/10 的 441.5g 乙基纤维素 (EC-10) 和 49g 枸橼酸三乙酯 (TEC) 的 95/5 丙酮 / 水溶液 (固体浓度为 7.5%) 进行包衣,增重 35%。

[0213] C. 盐酸昂丹司琼 IR 珠子

[0214] 按照实施例 5C 所公开的操作,得到药物载量为 11.13% 重量的盐酸昂丹司琼二水合物的 IR 珠子。将盐酸昂丹司琼二水合物 (140.4g) 和 Klucel LF (15.6g) 的溶液层覆在 SR 包衣的含酸核芯 (1080g) 上,然后涂布 Pharmacoat603 的密封包衣,增重 2%。

[0215] D. 盐酸昂丹司琼 SR 珠子

[0216] 盐酸昂丹司琼 IR 珠子 (1080g) 通过按 5% 重量和 10% 重量喷雾 90/10EC-10/TEC 的溶液 (固体浓度为 7.5%) 来进行屏障包衣 (SR 包衣),然后在 Glatt 中在相同的温度干燥 10 分钟,以除去多余的残留溶剂。对干燥的珠子进行过筛,以去掉任何二聚的珠子 (如

果形成)。

[0217] E. 盐酸昂丹司琼 TPR 珠子

[0218] 盐酸昂丹司琼 SR 珠子用比例为 60.5/25/14.5 的 EC-10/HP-55/TEC 的滞后时间包衣膜进一步包衣,增重 30%、35% 和 40%。TPR 珠子在 Glatt 中在 60° C 处理 30 分钟,以除去残留的溶剂,然后用 30 目筛过筛。

[0219] F. 快速分散微粒

[0220] 包含糖醇(例如甘露醇)和崩解剂(例如交聚维酮)的快速分散微粒按照共同未决的公开号为 U. S. 2005/0232988 的美国专利申请(公开于 2005 年 10 月 20 日)所披露的操作来制备,在此将其内容引入作为参考。将平均粒度为约 20 μm 或更小的 D-甘露醇(152kg)(Pearlitol25, Roquette, France)与 8kg 交联聚维酮(交聚维酮 XL-10, ISP)在高剪切力制粒机(GMX600, Vector)中进行共混,用纯净水(约 32kg)制粒,使用 Quadro 的 Comil 进行湿法研磨(wet-mill),然后在 Glatt GPCG200 中进行干燥。如此得到的快速分散微粒的平均粒度为约 125-200 μm 。

[0221] G. 盐酸昂丹司琼 MR ODT(12mg) :

[0222] 将快速分散微粒(2541.2g)与 TPR 珠子(460.8g)、SR 珠子(479.0g)、IR 珠子(377.4g)和其它可药用成分(142.0g)(例如调味剂或甜味剂)及额外的崩解剂在双筒 V 形混合器(twin shell V-blender)中混合足够的时间,以得到均匀分散的混合物,其用于压片。使用配备有外部润滑系统的生产规模的压片机来压制重约 400mg 的片剂,而平均硬度为约 4-5kP。如此生产的盐酸昂丹司琼二水合物 MR ODT(12mg)可在口腔中快速崩解,得到包含包衣盐酸昂丹司琼珠子的柔滑的易于吞咽的混悬液,其可提供适于每日一次给药方案的靶标分布。

[0223] 实施例 7 :

[0224] 进行 4 分支交叉指导性 POC(概念的检验)研究,所述研究包括 12 名年龄为 18 至 55 岁的白种男性健康自愿受试者,而间歇期为 7 天。每名自愿受试者在禁食过夜后(至少 12 小时)在上午 8 点用 250mL 矿物质水服用一粒测试制剂(16mg)[实施例 4 的 A(PF380EA0001)、B(PF381EA0001)或 C(PF382EA0001)],或服用两粒 8mg Zofran[®](即一次在上午 8 点而另一次在下午 4:30),以及午餐在上午 11 点提供。在以下时间点抽取血液样品:0(给药前)、20 分钟、40 分钟、1 小时、1.5 小时、2 小时、3 小时、4 小时、6 小时、8.5 小时(第二次给药前)、9 小时 10 分钟、9.5 小时、10 小时、10.5 小时、11.5 小时、12.5 小时、14.5 小时、17 小时、20 小时、22 小时、24 小时和 36 小时。表 2 提供了 PK(药物动力学)参数。此表表明,测试制剂 A(PE280EA0001)、B(PE281EA0001)和 C(PE282EA0001)的血浆分布具有持续释放制剂的特征,即表观半衰期显著长于 Zofran 的表观半衰期。测试制剂的 AUC 或 C_{max} 基本上没有偏离 Zofran 的 AUC 或 C_{max} (即 AUC 在 $\pm 25\%$ 内而 C_{max} 为 Zofran 的约 70%)。与所预测的 24ng/mL 相比,Zofran(8mg)的实际 C_{max} 为 30ng/mL,而在归一化的情况下,IR 组分的实际 C_{max} 为约 24ng/mL。在 24 小时内,两次给药(bid)的 Zofran(8mg)中的约 70% 被吸收。测试制剂 A 至 C 在给药后至约 15-16 小时的横跨点(crossover point)之间显示出期望的趋势;此后,与所预测的行为相反,制剂 C 继续显示出较低的血浆浓度-时间分布。

[0225] 基于这些实施例显而易见的是,作为弱碱性药物增溶剂的有机酸的引入以及在涂布活性药物成分前对酸进行的功能性包衣对滞后时间和缓冲剂耗尽前期望且完全的物

释放分布有显著的影响,所述弱碱性药物显示出 pH 依赖的溶解度分布,即与其在 GI 流体中的最大溶解度相比,其在肠 pH 为 6.8 情况下的溶解度降低约 2 个数量级。此外,活性药物成分在固体剂型中的形式维持不变,直到它在胃肠道中被释放用于吸收。

[0226] 表 2: 实施例 7 的 PK 参数

[0227]

| 制剂 A | C _{max} | T _{max} | AUC _{last} | AUC _{inf} | t _{1/2} |
|------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 平均值 | 19.452 | 4.8055 | 358.71 | 424.21 | 11.677 |
| SD | 4.1207 | 4.2174 | 125.28 | 162.14 | 2.3797 |
| 中间值 | 19.193 | 2.5 | 353.56 | 404.36 | 10.993 |
| 最小值 | 11.475 | 1.5 | 160.09 | 200.93 | 7.9295 |
| 最大值 | 25.327 | 12.5 | 583.2 | 747.75 | 15.53 |

[0228]

| 制剂 B | C _{max} | T _{max} | AUC _{last} | AUC _{inf} | t _{1/2} |
|------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 平均值 | 20.754 | 1.9583 | 341.61 | 445.28 | 15.338 |
| SD | 3.6564 | 0.8107 | 78.421 | 106.68 | 7.4115 |
| 中间值 | 21.116 | 1.75 | 336.09 | 473.84 | 13.658 |
| 最小值 | 12.699 | 1 | 226.66 | 236.61 | 5.745 |
| 最大值 | 27.137 | 4 | 482.75 | 582.18 | 32.606 |

[0229]

| 制剂 C | C _{max} | T _{max} | AUC _{last} | AUC _{inf} | t _{1/2} |
|------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 平均值 | 19.73 | 2.9167 | 313.83 | 391.35 | 13.995 |
| SD | 5.3751 | 2.0207 | 71.218 | 92.335 | 4.9522 |
| 中间值 | 20.062 | 2.5 | 315.51 | 388.6 | 13.225 |
| 最小值 | 11.022 | 1 | 195.87 | 240.77 | 6.1444 |
| 最大值 | 27.299 | 8.5 | 401.82 | 519.33 | 22.231 |

[0230]

| Zofran | C_{\max} | T_{\max} | AUC_{last} | AUC_{inf} | $t_{1/2}$ |
|--------|------------|------------|---------------------|--------------------|-----------|
| 平均值 | 38.471 | 8.0833 | 460.81 | 487.17 | 7.10004 |
| SD | 9.5092 | 4.1661 | 124.18 | 144.94 | 2.4726 |
| 中间值 | 35.655 | 9.75 | 460.52 | 475.48 | 6.945 |
| 最小值 | 27.37 | 1 | 309.94 | 320.19 | 3.5092 |
| 最大值 | 54.502 | 12.5 | 687.39 | 788.77 | 11.815 |

盐酸昂丹司琼二水合物的 pH-溶解度分布

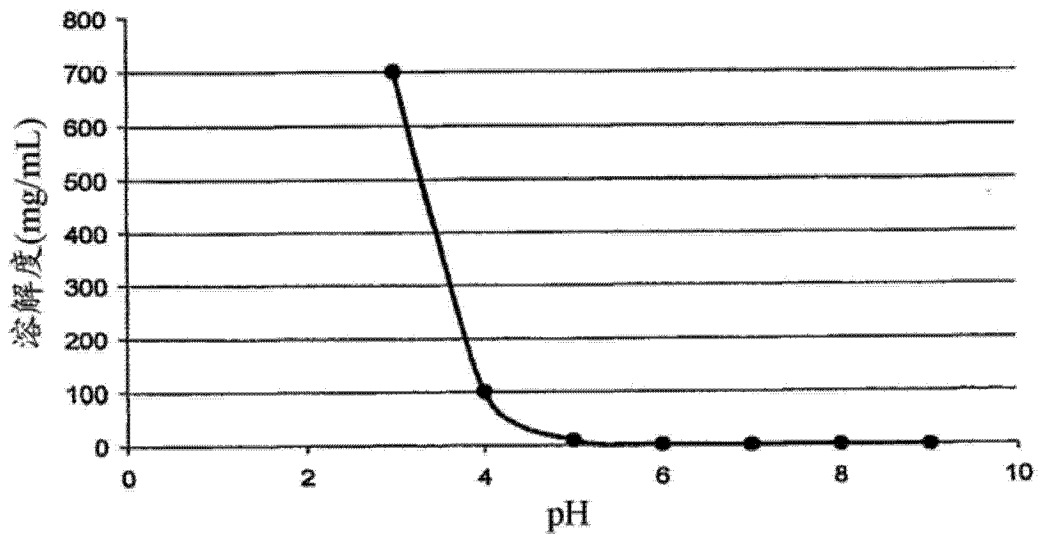


图 1A

卡维地洛的 pH-溶解度分布

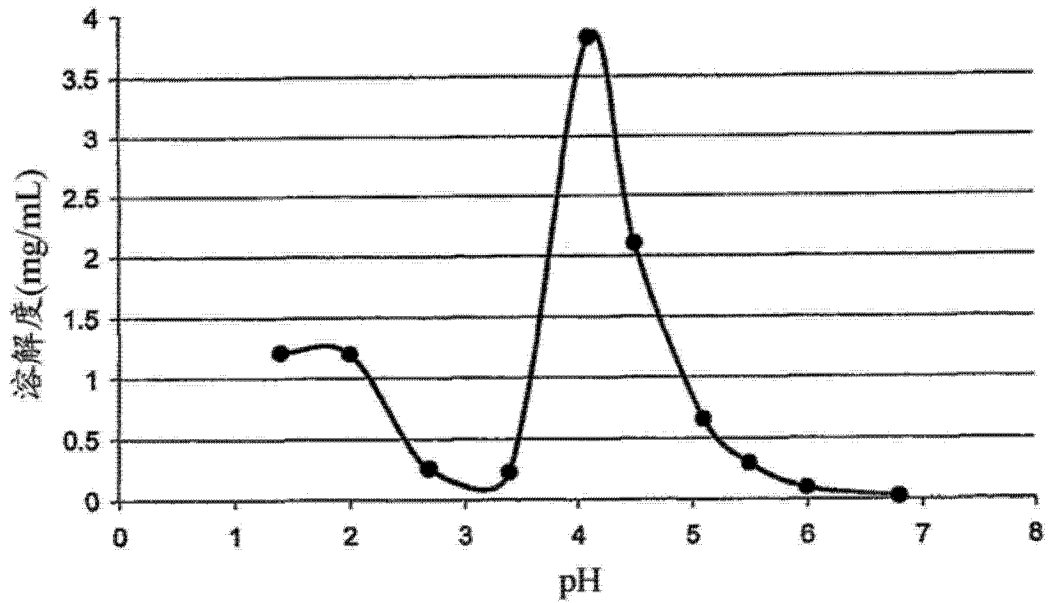


图 1B

双嘧达莫的 pH-溶解度分布

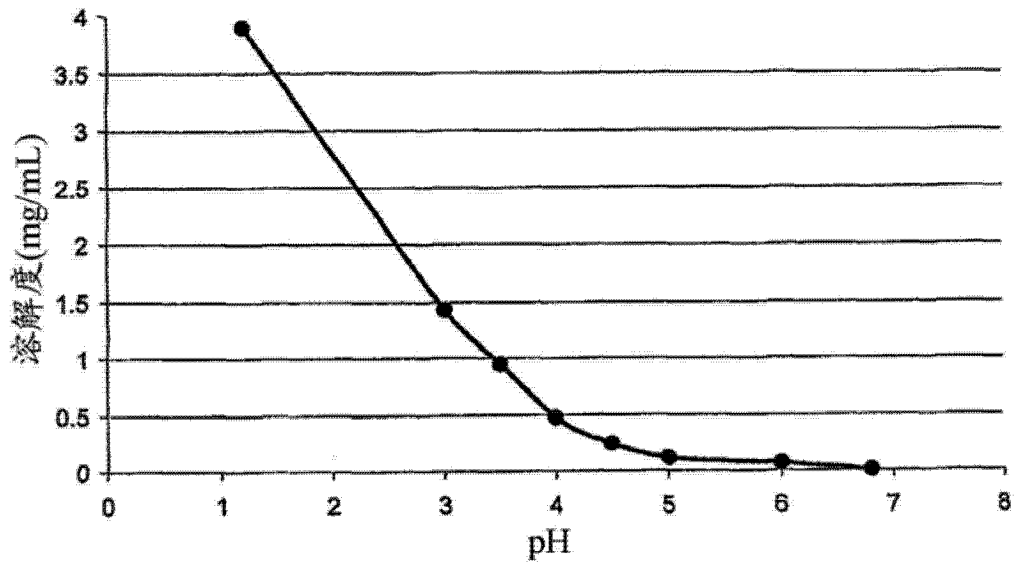


图 1C

氯硝西洋的 pH-溶解度分布

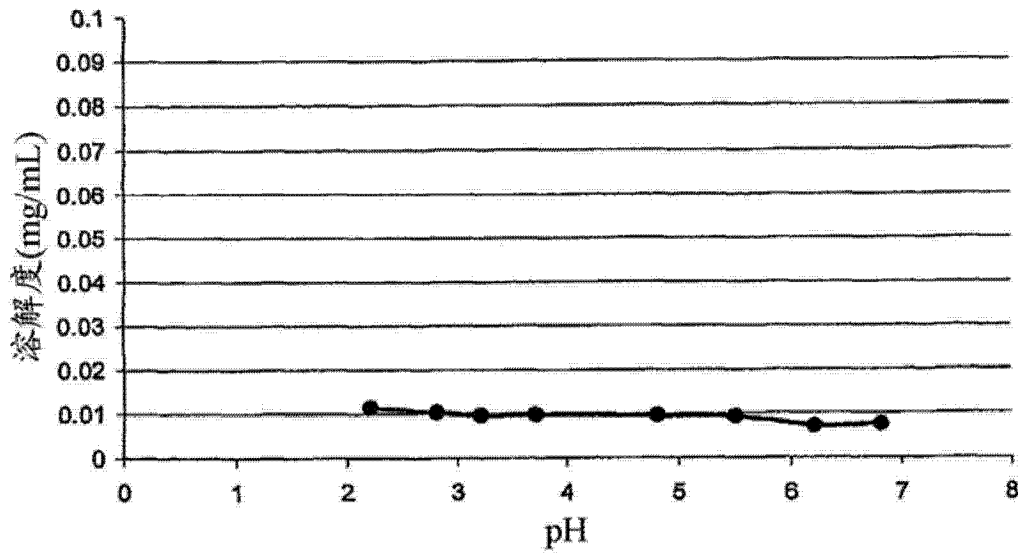


图 1D

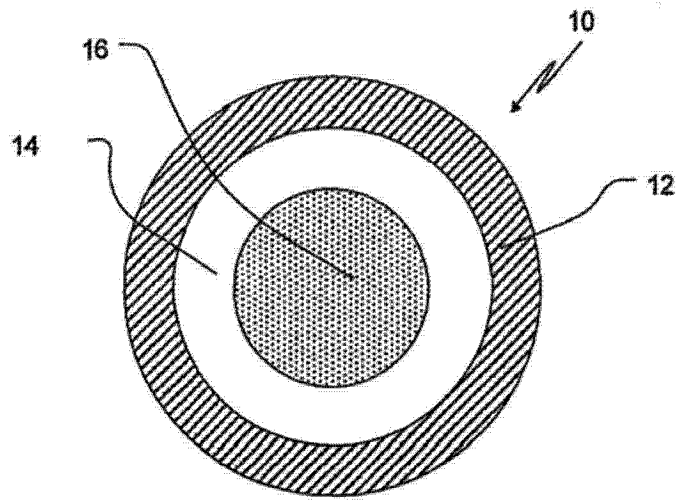


图 2

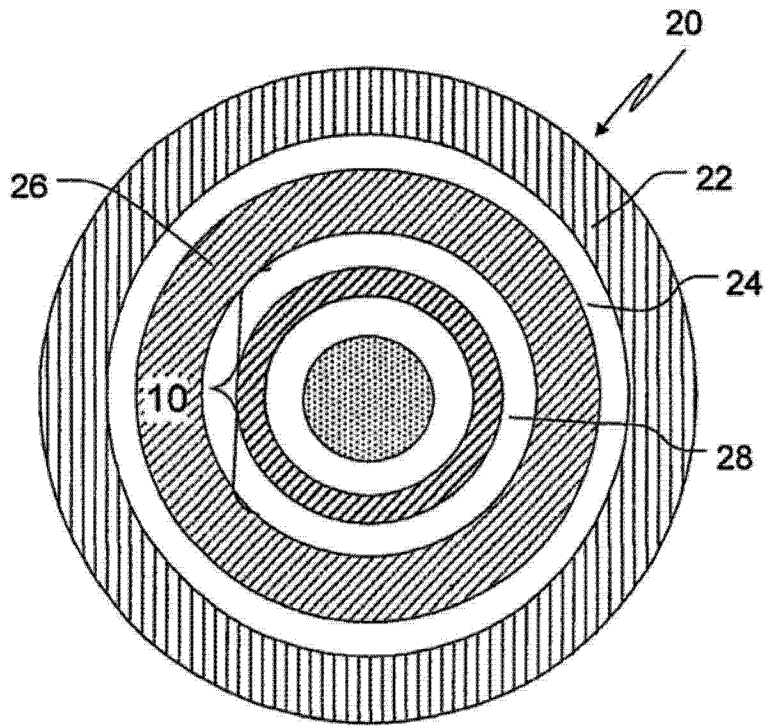
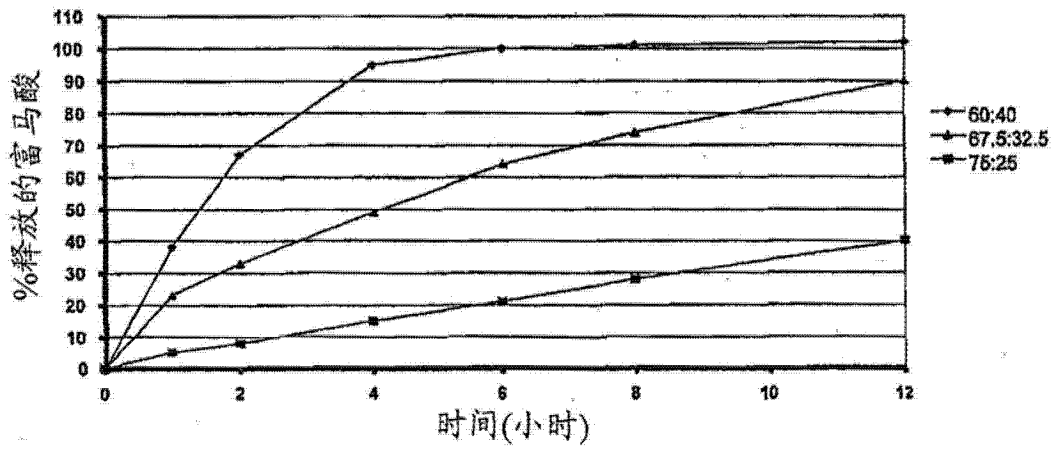


图 3

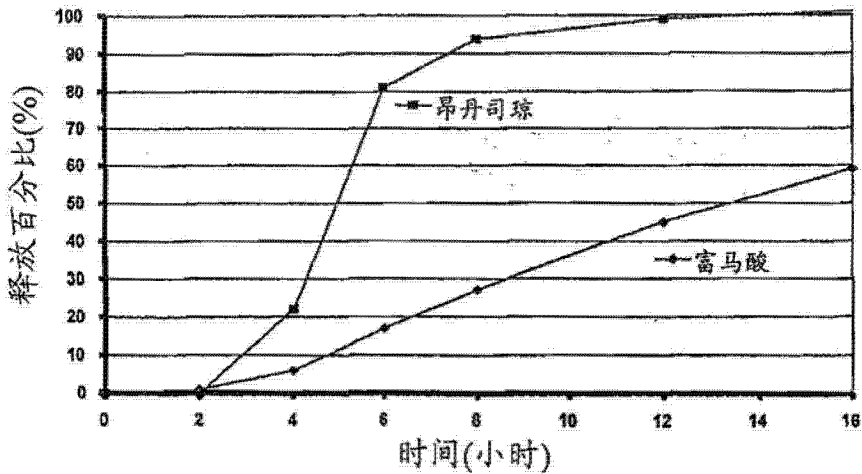
用不同比例的 10% EC10: PEG 400 包衣的 40-80 目富马酸晶体的溶出分布



USP 2, 50rpm, 37°C
900mL pH 为 6.8 的缓冲液

图 4

富马酸和昂丹司琼从具有 50% 的 45.5: 40.0: 14.5 EC: HPCP-55: TEC 包衣的 TSR 珠子中的溶出分布



USP 2, 50rpm, 37°C
700mL 0.1N HCl (2 小时), 以及 pH 为 6.8 的缓冲液(保留时间点)

图 5

EUR 1025 血浆分布模拟/实际体外溶出数据
每天3次的8mg RLD对每天1次的24mg Eurand POC原型

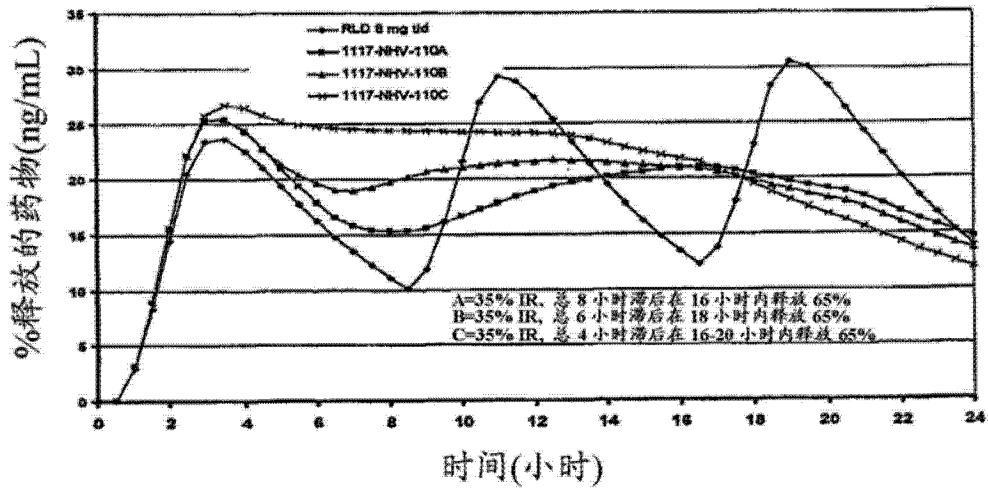


图 6

昂丹司琼从具有 50% 的 45.5:40:14.5 EC:HP-55:TEC
包衣的 TSR 珠子中的释放分布

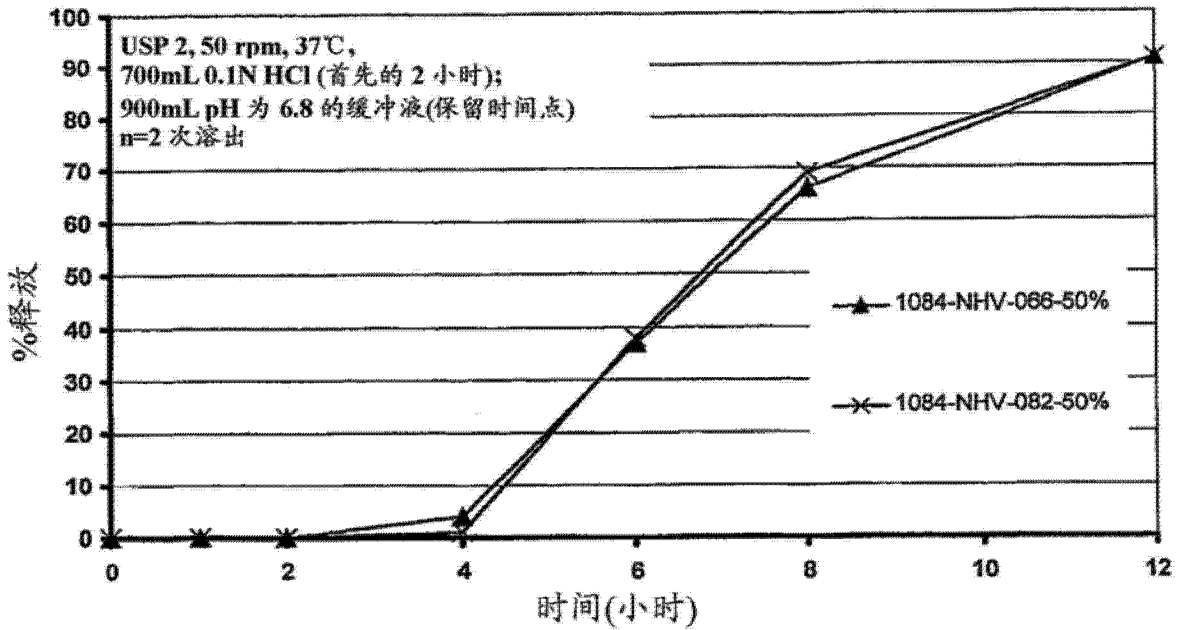


图 7

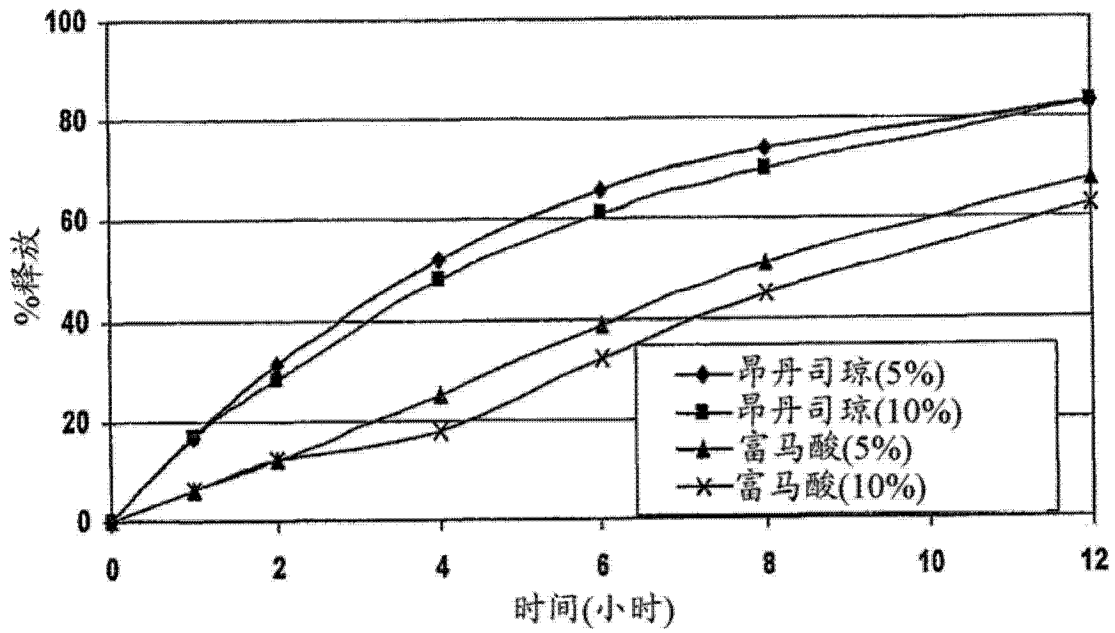


图 8

不同比例的 EC10: HPMCP-55:TEC 的 50% 包衣厚度的昂丹司琼 HCl TSR 珠子的溶出分布

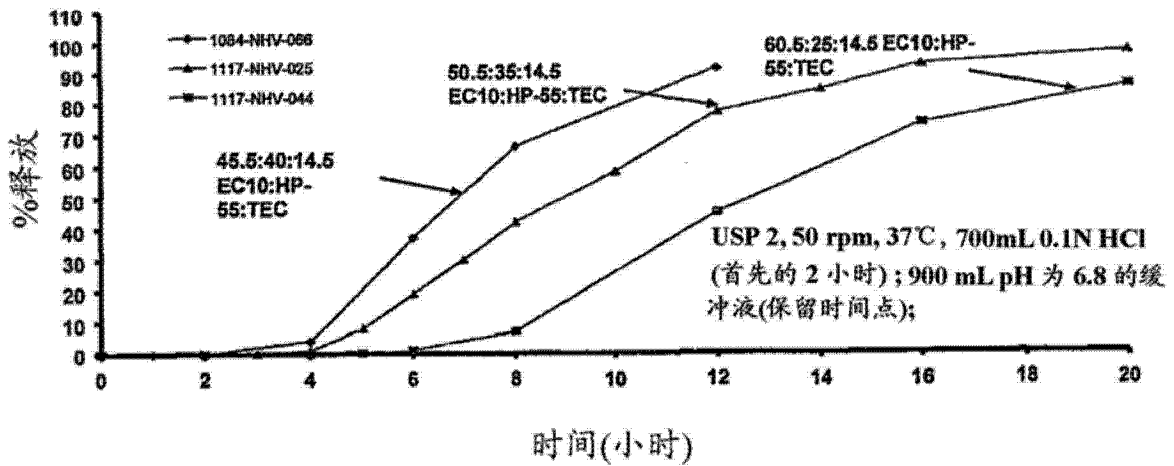


图 9

EuR 1025 调节释放胶囊(16mg) POC 研究原型的溶出分布

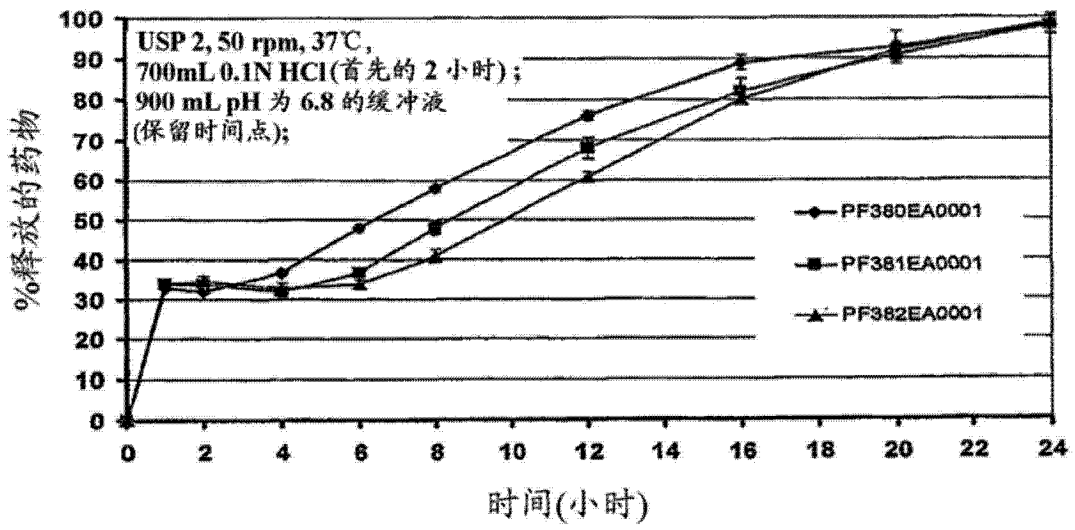


图 10