



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105307644 B

(45)授权公告日 2019.07.23

(21)申请号 201480022816.2

(22)申请日 2014.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105307644 A

(43)申请公布日 2016.02.03

(30)优先权数据
61/794,998 2013.03.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/027353 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/152450 EN 2014.09.25

(73)专利权人 沃纳奇尔科特有限责任公司
地址 美国波多黎各

(72)发明人 R·G·洛夫林 S·麦库拉芙
R·博伊索努尔特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.
A61K 9/28(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61K 31/00(2006.01)

(56)对比文件
EP 1172100 A1,2002.01.16,
审查员 楼杜鹃

权利要求书1页 说明书10页 附图4页

(54)发明名称

用于减少递送变化性的具有多种剂量单元的美沙拉嗪药物组合物

(57)摘要

具有减少递送变化性的用于将美沙拉嗪递送至结肠的美沙拉嗪药物组合物,其包括多个剂量单元,并且每个剂量单元包括美沙拉嗪和肠溶衣。每个不同的剂量单元的肠溶衣不同,因此改变了美沙拉嗪在胃肠道中的释放点。在一个实施方案中,使用具有桨速100rpm的桨装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,经60分钟,第一剂量单元释放所述组合物中全部美沙拉嗪的至少约30%至约60%重量,和使用具有桨速100rpm的桨装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约7.2下,经60分钟,第二个剂量单元释放所述组合物中全部美沙拉嗪的至少约40%至约70%重量。

1. 具有减少的递送变化性的用于将美沙拉嗪递送至结肠的美沙拉嗪药物组合物,所述组合物包含胶囊,该胶囊含有:(i)至少一个第一剂量单元,包含第一美沙拉嗪剂量和第一肠溶衣,和(ii)至少一个第二剂量单元,包含第二美沙拉嗪剂量和第二肠溶衣,其中所述第一肠溶衣在6.4至6.8的pH的水性磷酸盐缓冲液中可溶,并且所述第二肠溶衣在高于第一肠溶衣0.2至1单位的pH的水性磷酸盐缓冲液中可溶,其中第一肠溶衣和第二肠溶衣在水性磷酸盐缓冲液的溶解度是在浆速100rpm下,将该组合物最初暴露于0.1 N盐酸中2小时,接着在浆速100rpm下暴露于pH6.0的磷酸盐缓冲液中1小时之后测定的;并且第一剂量单元的第一肠溶衣以及第二剂量单元的第二肠溶衣在水性磷酸盐缓冲液的pH下是可溶的,使得在使用具有浆速100rpm的浆装置2,在60分钟之后,至少70%的美沙拉嗪已经从所述剂量单元释放;并且其中所述第一剂量单元的组合物含有所述组合物中全部美沙拉嗪的约50%重量,并且所述第二剂量单元的组合物含有所述组合物中全部美沙拉嗪的约50%重量;其中所述第一肠溶衣为聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2和聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1的混合物,和所述第二肠溶衣选自聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2和聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1;并且其中所述第一肠溶衣的混合重量比为9:1至1:9。

2. 权利要求1的美沙拉嗪药物组合物,

其中使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,经60分钟,所述至少一个第一剂量单元释放美沙拉嗪的量是所述组合物中全部美沙拉嗪的至少30%至50%重量,和

使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约7.2下,经60分钟,所述至少一个第二剂量单元释放美沙拉嗪的量是所述组合物中全部美沙拉嗪的至少40%至50%重量。

3. 权利要求2的美沙拉嗪药物组合物,其中在pH约6.6下,经60分钟,所述第一剂量单元释放所述组合物的40%至50%重量。

4. 权利要求1的美沙拉嗪药物组合物,其中所述第二肠溶衣可溶的pH比所述第一肠溶衣可溶的pH高0.4至0.8。

5. 权利要求1的美沙拉嗪药物组合物,其中所述第二肠溶衣可溶的pH比所述第一肠溶衣可溶的pH高0.5至0.6。

6. 权利要求2的美沙拉嗪药物组合物,其中所述胶囊含有两个第一剂量单元和两个第二剂量单元。

7. 权利要求6的美沙拉嗪药物组合物,其中所述第一剂量单元的肠溶衣与所述第二剂量单元的肠溶衣不同。

8. 权利要求1的美沙拉嗪药物组合物,其中所述第一肠溶衣的混合重量比为6:4至4:6。

9. 权利要求8的美沙拉嗪药物组合物,其中所述第一肠溶衣的混合重量比为约5:5。

用于减少递送变化性的具有多种剂量单元的美沙拉嗪药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年3月15日提交的美国临时专利申请No.61/794,998的利益,将其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及美沙拉嗪药物组合物。特别地,本发明涉及具有减少递送变化性的美沙拉嗪药物组合物。

[0005] 相关技术的说明

[0006] 将治疗剂递送至胃肠道下半部,特别是大肠或结肠的优点是众所周知的。一些参考文献说明了配制能获得该递送益处的剂型的难点。例如,美国专利No.5,541,170和5,541,171(两个都是Rhodes等)讨论了将药理学活性剂,尤其是5-对氨基水杨酸递送至大肠,用于治疗结肠或直肠病症。美国专利No.5,686,105(Kelm等)教导了治疗剂的结肠递送,其中所述剂型包括具有至少一个内包衣层和一个外包衣层的包衣系统。内包衣层是在约5至约6.3之间的pH下开始溶于水介质中的肠溶聚合物,外包衣层是在约6.8至7.2之间的pH下开始溶于水介质中的肠溶聚合物。美国专利No.5,171,580(Iamartino等)教导了含有在胃肠道的下半部大肠且特别是结肠中释放的活性成分的药物制剂,其由以下构成:具有活性成分的核心,该核心包衣有三个不同溶解性的保护层。该参考文献关注采用三个保护层实现的更特别且可靠地将治疗活性剂释放到胃肠道尤其是结肠的下半部,以及在结肠中具有选择性作用的益处。

[0007] 其它参考文献也关注将治疗剂递送至结肠的益处。这些参考文献包括美国专利Nos.5,686,106(Kelm等)、5,914,132(Kelm等)、4,910,021(Davis等)、4,432,966(Zeitoun等)、5,654,004(Okayama等)、5,900,252(Calcanchi等)、5,482,718(Shah等)、5,316,772(Jurgens等)、5,401,512(Rhodes等)、EP 225,189(Davies,等)、EP 1315481(Lutolf等)和Khan等,Drug Development and Industrial Pharmacy,26(5),549-554(2000)。

[0008] 美国专利No.6,893,662(Dittmar等)教导了用于口服给药的固体单位剂型,其使包衣破裂的影响或不利作用最小化,尤其是对于较大或较重的单位剂型。

[0009] 美沙拉嗪片剂及其它类似片剂穿过整个肠道的问题已经描述在Sinha et al., Pract.Gastroenterol.,27,56-69(2003),Safdi,Am.J.Gastroenterol.,S159(2005),Ibekwa et al.,J.Pharm.Sci.,308,52-60(2006),and Ibekwa et al.,Pharm.Res.,25,1828-1835(2008)中。McConnell等,Intl.J.Pharms.,364,213-226(2008)已经发现由于人与人之间胃肠道的生理学的变化,由于在某些受试者中未达到目标pH或没有长时间足够高至pH-反应性膜包衣溶解而崩解可能失败。这种崩解失败引起美沙拉嗪药物组合物的递送变化性。

[0010] 因此,仍然需要美沙拉嗪药物组合物,其通过使崩解失败最少化而减少递送变化

性。

[0011] 发明简述

[0012] 本发明涉及具有减少递送变化性的用于将美沙拉嗪递送至结肠的美沙拉嗪药物组合物。所述组合物包括 (i) 至少一个第一剂量单元, 包含第一美沙拉嗪剂量和第一肠溶衣, 和 (ii) 至少一个第二剂量单元, 包含第二美沙拉嗪剂量和第二肠溶衣, 其中所述第一肠溶衣在 6.4 至 6.8 的 pH 的水性磷酸盐缓冲液中可溶, 并且所述第二肠溶衣在高于第一肠溶衣 0.2 至 1 单位的 pH 的水性磷酸盐缓冲液中可溶。如本文使用的, 当使用具有桨速 100rpm 的桨装置 2, 在 60 分钟之后, 所述肠溶衣内至少 70%、优选地至少 85% 的美沙拉嗪已经释放 (溶出) 时, 则肠溶衣在水性磷酸盐缓冲液的 pH 下是可溶的。基于从剂量单元释放的美沙拉嗪, 测量肠溶衣的溶解度。特别地, 在第一个实施方案中, “在 pH 下在水性磷酸盐缓冲液中” 肠溶衣溶解度的所有测定都是在初步处理方案之后进行的, 该初步处理方案是: 首先在桨速 100rpm 下, 将组合物暴露于 0.1N 盐酸 2 小时, 接着在桨速 100rpm 下暴露于 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中 1 小时。

[0013] 在第一个实施方案中, 所述剂量单元的肠溶衣的溶解度是根据本发明通过如下测定的: 使该剂量单元接受初步处理方案, 首先在桨速 100rpm 下, 将组合物暴露于 0.1N 盐酸 2 小时, 接着在桨速 100rpm 下暴露于 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中 1 小时, 并测定在其下肠包衣剂量单元内至少 70%、优选地至少 85% 的美沙拉嗪已经释放的 pH。因此, 为了溶解度测定的目的, 在本发明的一个实施方案中, 组合物中的每个剂量单元, 例如第一剂量单元和第二剂量单元, 分别进行试验, 即在暴露于 0.1N 盐酸和 pH 6.0 磷酸盐缓冲液之后, 使用具有不同 pH 的不同磷酸盐缓冲液。在该实施方案中, 试验包括三个阶段, 即 0.1N HCL、pH 6.0 磷酸盐缓冲液和所选择的 pH 磷酸盐缓冲液 (例如, pH 6.4、6.6、6.8、7.0、7.2 或 7.4)。在本发明的仍然另一个实施方案中, 可以经一组四个连续的阶段: 即连续暴露于 0.1N HCL (2 小时)、6.0 pH 磷酸盐缓冲液 (1 小时)、第一次选择的 pH 磷酸盐缓冲液 (1 小时) 和第二次选择的 pH 磷酸盐缓冲液 (1 小时), 立刻对所有剂量单元进行试验来测定溶解度。第二次选择的磷酸盐缓冲液一直具有比第一次选择 pH 缓冲液更高的 pH, 例如分别为 pH 7.2 和 pH 6.6。在一个优选的实施方案中, 基于在 pH 约 6.6 下在水性磷酸盐缓冲液中美沙拉嗪释放 (至少 75%), 确定第一肠溶衣是可溶的, 并且基于 pH 约 7.2 下在水性缓冲液中美沙拉嗪的释放 (至少 75%) 确定第二肠溶衣是可溶的。

[0014] 在第一个实施方案中, 使用具有桨速 100rpm 的桨装置 2, 在 pH 约 6.6 下, 在水性磷酸盐缓冲液中, 经 60 分钟, 至少一个第一剂量单元释放的美沙拉嗪的量是所述组合物中美沙拉嗪的约 30% 至约 60% 重量, 和使用具有桨速 100rpm 的桨装置 2, 在水性磷酸盐缓冲液中, 在 pH 约 7.2 下, 经 60 分钟, 至少一个第二剂量单元释放美沙拉嗪的量是所述组合物中美沙拉嗪至少约 40% 至约 70% 重量。所述至少第一和第二剂量单元的肠溶衣, 例如第一和第二肠溶衣是不同的。不同是指肠溶衣可以是相同材料, 但是厚度不同, 其在给定 pH 下提供不同释放时间, 或者肠溶衣可以是具有不同溶解度 (例如, 使用桨速 100rpm 的桨装置 2, 在给定 pH 下, 在水性磷酸盐缓冲液中 70% 释放的时间) 的不同肠溶组合物。

[0015] 本发明的第二个实施方案涉及具有减少递送变化性的用于将美沙拉嗪递送至结肠的美沙拉嗪药物组合物。所述组合物包括 (i) 至少一个第一剂量单元, 包含第一美沙拉嗪剂量和第一肠溶衣, 和 (ii) 至少一个第二剂量单元, 包含第二美沙拉嗪剂量和第二肠溶衣,

其中所述第一肠溶衣在5.9至小于6.4的pH的水性磷酸盐缓冲液中可溶,并且所述第二肠溶衣在高于第一肠溶衣0.2至1.3单位的pH的水性磷酸盐缓冲液中可溶。如本文使用的,当使用具有桨速100rpm的桨装置2,在60分钟之后,所述肠溶衣内至少70%、优选地至少85%的美沙拉嗪已经释放(溶出)时,则肠溶衣在水性磷酸盐缓冲液的pH下是可溶的。基于从剂量单元释放的美沙拉嗪,测量肠溶衣的溶解度。特别地,在该第二个实施方案中,“在pH下在水性磷酸盐缓冲液中”肠溶衣溶解度的所有测定都是在初步处理方案之后进行的,该初步处理方案是:首先在桨速100rpm下,将组合物暴露于0.1N盐酸2小时,接着在桨速100rpm下暴露于pH 5.5磷酸盐缓冲液中1小时。

[0016] 在第二个实施方案中,所述剂量单元的肠溶衣的溶解度是根据本发明通过如下测定的:使该剂量单元接受初步处理方案,首先在桨速100rpm下,将组合物暴露于0.1N盐酸2小时,接着在桨速100rpm下暴露于pH 5.5磷酸盐缓冲液中1小时,并测定在其下肠包衣剂量单元内至少70%、优选地至少85%的美沙拉嗪已经释放的pH。在该第二个实施方案中,“在pH下在水性磷酸盐缓冲液中”肠溶衣溶解度的所有测定都是在初步处理方案之后进行的,该初步处理方案是:首先在桨速100rpm下,将组合物暴露于0.1N盐酸2小时,接着在桨速100rpm下暴露于pH 5.5磷酸盐缓冲液中1小时。因此,为了溶解度测定的目的,在本发明的一个实施方案中,组合物中的每个剂量单元,例如第一剂量单元和第二剂量单元,分别进行试验,即在暴露于0.1N盐酸和pH 5.5磷酸盐缓冲液之后,使用具有不同pH的不同磷酸盐缓冲液。在该第二实施方案中,试验包括三个阶段,即0.1N HCL、pH5.5磷酸盐缓冲液和所选择的pH磷酸盐缓冲液(例如,pH 6.0、6.1、6.2或6.3)。在本发明的仍然另一个实施方案中,可以经一组四个连续的阶段:即连续暴露于0.1N HCL(2小时)、5.5pH磷酸盐缓冲液(1小时)、第一次选择的pH磷酸盐缓冲液(1小时)和第二次选择的pH磷酸盐缓冲液(1小时),立刻对所有剂量单元进行试验来测定溶解度。第二次选择的磷酸盐缓冲液一直具有比第一次选择pH缓冲液更高的pH,例如分别为pH 7.0和pH 6.0。在一个优选的实施方案中,基于在pH约6.0下、在水性磷酸盐缓冲液中美沙拉嗪释放(至少75%)确定第一肠溶衣是可溶的,并且基于pH约6.6下,在水性缓冲液中美沙拉嗪的释放(至少75%)确定第二肠溶衣是可溶的。在第二个优选的实施方案中,基于在pH约6.0下,在水性磷酸盐缓冲液中美沙拉嗪释放(至少75%)确定第一肠溶衣是可溶的,以及基于pH约7.0下、在水性缓冲液中美沙拉嗪的释放(至少75%)确定第二肠溶衣是可溶的。

[0017] 在第二个实施方案中,使用具有桨速100rpm的桨装置2,在pH约6.0下,在水性磷酸盐缓冲液中,经60分钟,所述至少一个第一剂量单元释放美沙拉嗪的量是所述组合物中美沙拉嗪的约30%至约60%重量,和使用具有桨速100rpm的桨装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,经60分钟,所述至少一个第二剂量单元释放美沙拉嗪的量是所述组合物中美沙拉嗪的至少约40%至约70%重量。在该第二个实施方案中,“在pH下在水性磷酸盐缓冲液中”肠溶衣溶解度的所有测定都是在如下初步处理方案之后进行的:首先在桨速100rpm下,将组合物暴露于0.1N盐酸2小时,接着在桨速100rpm下暴露于pH 5.5磷酸盐缓冲液中1小时。所述至少第一和第二剂量单元的肠溶衣,例如第一和第二肠溶衣是不同的。不同是指肠溶衣可以是相同材料,但是厚度不同,其在给定pH下提供不同释放时间,或者肠溶衣可以是具有不同溶解度(例如,使用桨速100rpm的桨装置2,在给定pH下,在水性磷酸盐缓冲液中70%释放的时间)的不同肠溶组合物。

[0018] 在本发明的一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.4至0.8。在本发明的另一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.5至0.6。在本发明的仍然另一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.9至1.1,优选1.0。

附图说明

[0019] 图1为描绘本发明的一个实施方案的美沙拉嗪药物组合物的溶出度曲线的图。

[0020] 图2为描绘本发明的另一个实施方案的美沙拉嗪药物组合物的溶出度曲线的图。

[0021] 图3为描绘本发明的仍然另一个实施方案的美沙拉嗪药物组合物的溶出度曲线的图。

[0022] 图4为描绘本发明的仍然另一个实施方案的美沙拉嗪药物组合物的溶出度曲线的图。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明的一个实施方案涉及具有减少递送变化性的用于将美沙拉嗪递送至结肠的美沙拉嗪药物组合物。所述组合物包括至少一个第一剂量单元和至少一个第二剂量单元。如果期望所述组合物可以包括多个不同的剂量单元,例如三个、四个等,各自包含美沙拉嗪和不同的肠溶衣,即具有在水性缓冲溶液中由pH限定的不同溶解度的肠溶衣,在该pH下,使用具有桨速100rpm的桨装置2,在60分钟内,所述肠溶衣释放至少70%、优选地至少85%的美沙拉嗪。

[0025] 所述至少一个第一剂量单元通常应当含有所述组合物中全部美沙拉嗪的30至70%重量,并且所述至少一个第二剂量单元通常含有所述组合物中全部美沙拉嗪的30至70%重量。在另一个实施方案中,所述至少一个第一剂量单元含有所述组合物中全部美沙拉嗪的约50%重量,并且所述至少一个第二剂量单元含有所述组合物中全部美沙拉嗪的约50%重量。

[0026] 当治疗与结肠比如溃疡性结肠炎和IBD相关的疾病时,将美沙拉嗪递送至结肠至关重要。如果由于个体胃肠道内pH变化,药物组合物的肠溶衣不能溶解,结果使剂型不能打开且释放美沙拉嗪,则该个体不会接到有效地治疗所述疾病所需的美沙拉嗪的递送。本发明的发明人发现有可能通过提供具有不同溶出特性的至少两个剂量单元的组合物,使肠溶包衣的美沙拉嗪药物组合物的递送失败问题最小化。

[0027] 对于至少两个剂量单元,获得不同溶出特性的一种方法是改变每个剂量单元的肠溶衣。这可以通过改变肠溶衣的厚度或其它性质或特性或更优选地通过提供组合物组成不同的肠溶衣来实现。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,美沙拉嗪药物组合物包括两个剂量单元,即分别具有第一和第二肠溶衣的第一和第二剂量单元。显而易见的是,在本发明的药物组合物中可以具有多个第一剂量单元和第二剂量单元,例如,胶囊可以含有两个第一剂量单元和两个第二剂量单元或三个第一剂量单元和三个第二剂量单元。不需要存在的第一和第二剂量单元的数量相同,只要存在至少一个每个剂量单元即可。如前所述,根据需要,本发明的药物组合物可以包括多于两个不同的剂量单元。本发明中使用的剂量单元通常包含肠溶衣所包围的美沙拉嗪和任何期望的可药用赋形剂。优选地,这些剂量单元位于递送本发明的药物

组合物的胶囊中,虽然其也可以递送含有优选地由可溶于胃中的粘合剂夹在一起的至少两个剂量单元的片剂。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣和第二剂量单元的第二肠溶衣可以各自独立地为单一肠溶聚合物的单一肠溶衣,例如聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2(**Eudragit®S**)或聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1(**Eudragit®L**),或者可以独立地含有肠溶聚合物的组合或甚至不同的肠溶聚合物层的组合。在本发明的某些实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣可以是聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2(**Eudragit®S**)和聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1(**Eudragit®L**)的混合物,和第二剂量单元的第二肠溶衣可选自聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2和聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:1。在本发明的一个优选的实施方案中,第二剂量单元的第二肠溶衣为**Eudragit®S**。在本发明的仍然一个实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣为**Eudragit®S** 12.5和**Eudragit®L** 12.5的混合物,并且第二剂量单元的第二肠溶衣为**Eudragit®S** 12.5。在本发明的另一个优选的实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣包括**Eudragit®L** 100或**Eudragit®L** 12.5。在另一个实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣包括聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1(例如,**Eudragit®L** 30D-55或10055)与前述甲基丙烯酸酯共聚物之一比如聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2(例如,**Eudragit®S** 100)或聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1(1:1)(例如,**Eudragit®L** 30D-55或10055)的混合物。普通技术人员应当认识到肠用聚合物可以单独形成肠溶包衣或混合使用。这种示例性的肠溶聚合物是从Evonik Industries可获得的,并且包括例如**Eudragit®L** 30D-55和**Eudragit®L**-100-55(各自具有所报道的高于pH 5.5的溶出性质),**Eudragit®L** 100和**Eudragit®L**12.5(各自具有所报道的高于pH 6.0的溶出性质),及**Eudragit®S**100、**Eudragit®S**12.5和**Eudragit®FS**30D(各自具有所报道的高于pH 7.0的溶出性质)。本领域已知的一种或多种前述聚合物或其它肠溶聚合物的组合可以用于制备在本发明所需的期望pH溶解的肠溶衣。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,美沙拉嗪药物组合物包括两个剂量单元,并且第一剂量的第一肠溶衣的混合重量比为9:1至1:9。在本发明的一个优选的实施方案中,第一剂量单元的第一肠溶衣的混合重量比为6:4至4:6,更优选5:5。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,美沙拉嗪药物组合物包括具有不同类型肠溶衣的多个片剂的胶囊。在本发明的一个优选的实施方案中,美沙拉嗪药物组合物包括具有至少两个不同类型肠溶衣的多个片剂的胶囊。

[0032] 在本发明的另一个实施方案中,美沙拉嗪药物组合物包括具有不同类型肠溶衣的多个小片(mini tablets)的胶囊。在本发明的一个优选的实施方案中,所述组合物包括具有至少两个不同类型肠溶衣的多个小片(mini tablets)的胶囊。在本发明的另一个实施方案中,所述小片具有的直径为约2.0mm至约10.0mm,更优选约4.0mm至约6.0mm。在本发明的

另一个实施方案中,所述小片具有的直径为约6.0mm。用于容纳本发明的剂量单元的胶囊仅需要具有足够容纳该剂量单元的体积的尺寸。如果期望,可以使用市售可获得的尺寸0e1 (Europe)、尺寸0或尺寸AAe1胶囊。

[0033] 在本发明的第一个实施方案中,使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,经60分钟,第一剂量单元释放组合物中美沙拉嗪总量的约30至约60%、优选约35%至约55%、更优选约40%至约50%重量。使用具有浆速100rpm的浆装置2,当在水性磷酸盐缓冲液中在pH约7.2下,第二剂量单元释放所述组合物中其余的美沙拉嗪,即在上述条件下,在将该组合物体外暴露于约pH 6.6水性磷酸盐缓冲液60分钟,接着暴露于约pH 7.2水性磷酸盐缓冲液60分钟之后,所述组合物中总美沙拉嗪的至少95%被释放。

[0034] 在本发明的第一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.4至0.8。在本发明的仍然另一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.5至0.6。在本发明的一个优选的实施方案中,组合物包括具有不同肠溶衣的两个剂量单元,并且使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,第一剂量单元释放约85%至约100%来自所述组合物的第一美沙拉嗪剂量,和在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约7.2下,第二剂量单元释放约85%至100%来自所述组合物的第二美沙拉嗪剂量。

[0035] 在本发明的第二个实施方案中,使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.0下,经60分钟,第一剂量单元释放组合物中美沙拉嗪总量的约30至约60%、优选约35%至约55%、更优选约40%至约50%重量。使用具有浆速100rpm的浆装置2,当在水性磷酸盐缓冲液中在pH约6.6下,第二剂量单元释放所述组合物中其余的美沙拉嗪,即在上述条件下,在将该组合物体外暴露于约pH 6.0水性磷酸盐缓冲液60分钟,接着暴露于约pH 6.6水性磷酸盐缓冲液60分钟之后,所述组合物中总美沙拉嗪的至少95%被释放。

[0036] 在本发明的第二个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.4至0.8。在本发明的仍然另一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.5至0.6。在本发明的一个优选的实施方案中,组合物包括具有不同肠溶衣的两个剂量单元,并且使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.0下,第一剂量单元释放约85%至约100%来自所述组合物的第一美沙拉嗪剂量,和在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.6下,第二剂量单元释放约85%至100%来自所述组合物的第二美沙拉嗪剂量。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中,使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.0下,经60分钟,第一剂量单元释放组合物中美沙拉嗪总量的约30至约60%、优选约35%至约55%、更优选约40%至约50%重量。使用具有浆速100rpm的浆装置2,当在水性磷酸盐缓冲液中在pH约7.0下,第二剂量单元释放所述组合物中其余的美沙拉嗪,即在上述条件下,在将该组合物体外暴露于约pH 6.0水性磷酸盐缓冲液60分钟,接着暴露于约pH 7.0水性磷酸盐缓冲液60分钟之后,所述组合物中总美沙拉嗪的至少95%被释放。

[0038] 在本发明的第二个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高0.9至1.1。在本发明的仍然另一个实施方案中,第二肠溶衣可溶的pH比第一肠溶衣可溶的pH高1.0。在本发明的一个优选的实施方案中,组合物包括具有不同肠溶衣的两个剂量单元,并且使用具有浆速100rpm的浆装置2,在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约6.0下,第一剂量

单元释放约85%至约100%来自所述组合物的第一美沙拉嗪剂量,和在水性磷酸盐缓冲液中,在pH约7.0下,第二剂量单元释放约85%至100%来自所述组合物的第二美沙拉嗪剂量。

[0039] 可以根据USP溶出装置II,通过直接分光光度法测定各种美沙拉嗪药物组合物的药物释放速率或溶出速率。可以使用US/VIS-检测器获得监测(定量释放的药物量),其检测药物物质的最大吸光度和不吸收的波长之间的差异。为了一致性,浆装置2应当使用浆速100rpm。

[0040] 在下述实施例中列出和试验的样品由1个胶囊/容器组成。每个胶囊含有4个美沙拉嗪100mg的片剂。如下列出试验中使用的溶出介质(USP)为0.1N HCl经过2小时,接着升高pH至6.0经过1小时,之后升高pH至6.6经过1小时,接着升高pH至7.2经过1小时,如下表1所示。

[0041] 表1

[0042]

	酸阶段	阶段1	阶段2	阶段3
介质	0.1N HCl	pH 6.0	pH 6.6	pH 7.2
体积	500ml	900ml	900ml	900ml
浆速	100rpm	100rpm	100rpm	100rpm
波长	302nm	330nm	330nm	330nm

[0043] 溶液温度保持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。在1h、2h、2.25h、2.50h、2.75h、3h、3.25h、3.50h、3.75h、4h、4.25h、4.50h、5h测定溶出度。使用对于“Mesalamine Delayed-Release Tablets”(USP29-NF24,第1355页)的USP专题文章的方法,测定酸阶段和阶段1的溶出度,接着通过本文描述的试验测定阶段2和阶段3的溶出度。

[0044] 现在,参照下述实施例来阐述本发明的特定实施方案。应当理解,公开这些实施例是为了阐述本发明,而不应当以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0045] 为了研究本发明的美沙拉嗪药物制剂的释放或溶出特性,如下所述制备美沙拉嗪100mg小片。首先,通过薄的基于有机物的预隔离层保护美沙拉嗪片芯,所述预隔离层包括 **Eudragit® L 12.5**或 **Eudragit® S 12.5**和增塑剂。接着,应用功能性包衣层。该层也是基于有机物的层,并且包括作为助流剂的滑石粉、作为颜料的氧化铁红和氧化铁黄和作为增塑剂的癸二酸二丁酯,以及增强薄膜形成质量的水。触发pH通过使用 **Eudragit® L 12.5**和 **Eudragit® S 12.5**的不同混合物来调节。美沙拉嗪100mg小片的制剂列在表2-5中。

[0046] 表2

实施例 1	预隔离层	功能层	单位
EUDRAGIT [®] S 12.5		6.00	mg/cm ²
EUDRAGIT [®] L 12.5	0.19	-	mg/cm ²
药用滑石粉		27.45	聚合物的%
氧化铁红		13.30	聚合物的%
氧化铁黄		2.42	聚合物的%
癸二酸二丁酯	16.87	17.0	聚合物的%
丙酮/异丙醇	51:49	-	比例
丙酮/异丙醇/水		49:47:5	比例
固体含量	6.78	13.01	%

[0048] 表3

实施例 2	预隔离层	功能层	
EUDRAGIT [®] S 12.5		3.60	mg/cm ²
EUDRAGIT [®] L 12.5	0.19	2.40	mg/cm ²
药用滑石粉		27.45	聚合物的%
氧化铁红		13.30	聚合物的%
氧化铁黄		2.42	聚合物的%
癸二酸二丁酯	16.87	17.0	聚合物的%
丙酮/异丙醇	51:49	-	比例
丙酮/异丙醇/水		49:47:5	比例
固体含量	6.78	13.01	%

[0051] 表4

实施例 3	预隔离层	功能层	
EUDRAGIT® S 12.5		3.00	mg/cm²
EUDRAGIT® L 12.5	0.19	3.00	mg/cm²
药用滑石粉		27.45	聚合物的%
氧化铁红		13.30	聚合物的%
氧化铁黄		2.42	聚合物的%
癸二酸二丁酯	16.87	17.0	聚合物的%
丙酮/异丙醇	51.49	-	比例
丙酮/异丙醇/水		49:47:5	比例
固体含量	6.78	13.01	%

[0053] 表5

实施例 4	预隔离层	功能层	
EUDRAGIT® S 12.5		2.40	mg/cm²
EUDRAGIT® L 12.5	0.19	3.60	mg/cm²
药用滑石粉		27.45	聚合物的%
氧化铁红		13.30	聚合物的%
氧化铁黄		2.42	聚合物的%
癸二酸二丁酯	16.87	17.0	聚合物的%
丙酮/异丙醇	51:49	-	比例
丙酮/异丙醇/水		49:47:5	比例
固体含量	6.78	13.01	%

[0055] 然后,通过将四个包衣的美沙拉嗪100mg小片填充在HPMC胶囊(尺寸0e1或尺寸0)中制备胶囊制剂。为了观察pH选择性曲线(即,图解在选择的pH下释放的pH溶出度曲线),选择具有不同配方的片剂且因此选择不同的触发pH值。表6列出了试验的各种胶囊及它们的触发pH。溶出方法描述在上述[0026]-[0028]段中。

[0056] 表6

实施例编号	比例 (L:S)	触发 pH	附图编号
实施例 1_6mg/cm ² +	0:10	pH 7.0	1
实施例 4_6mg/cm ²	6:4	pH 6.4	
实施例 1_6mg/cm ² +	0:10	pH 7.0	2
实施例 3_6mg/cm ²	5:5	pH 6.5	
实施例 1_6mg/cm ² +	0:10	pH 7.0	3
实施例 3_5mg/cm ²	5:5	pH 6.5	
实施例 1_6mg/cm ² +	0:10	pH 7.0	4
实施例 2_5mg/cm ²	4:6	pH 6.6	

[0057]

[0058] 表6中列出的制剂的溶出度曲线分别显示在图1-4中。如图1-4所示,所有溶出度曲线都显示肠溶性质和在第一缓冲阶段pH 6.0中的抗性。在图1-4中可以清楚地看到pH选择性特性。如图1-4所示,在每个胶囊中,两个具有较低触发pH的制剂的片剂(实施例4_6mg/cm²、实施例3_6mg/cm²、实施例3_5mg/cm²、实施例2_5mg/cm²)显示在磷酸盐缓冲液pH 6.6中来自那些较低触发片剂的至少70%药物释放(全部溶出药物的35%)。也如图1-4中所示,在每个胶囊中,其余两个具有较高触发pH的制剂的片剂(实施例1_6mg/cm²)在磷酸盐缓冲液pH7.2中显示出释放。

[0059] 虽然如上已经参照具体实施方案描述了本发明,但是显而易见的是,在不背离本文公开的本发明的构思下,可以进行许多改变、修饰和变化。因此,预期涵盖落入附加权利要求书的精神和宽范围内的所有这样的改变、修饰和变化。将本文引用的所有专利申请、专利、及其它出版物的全部内容通过引用并入。

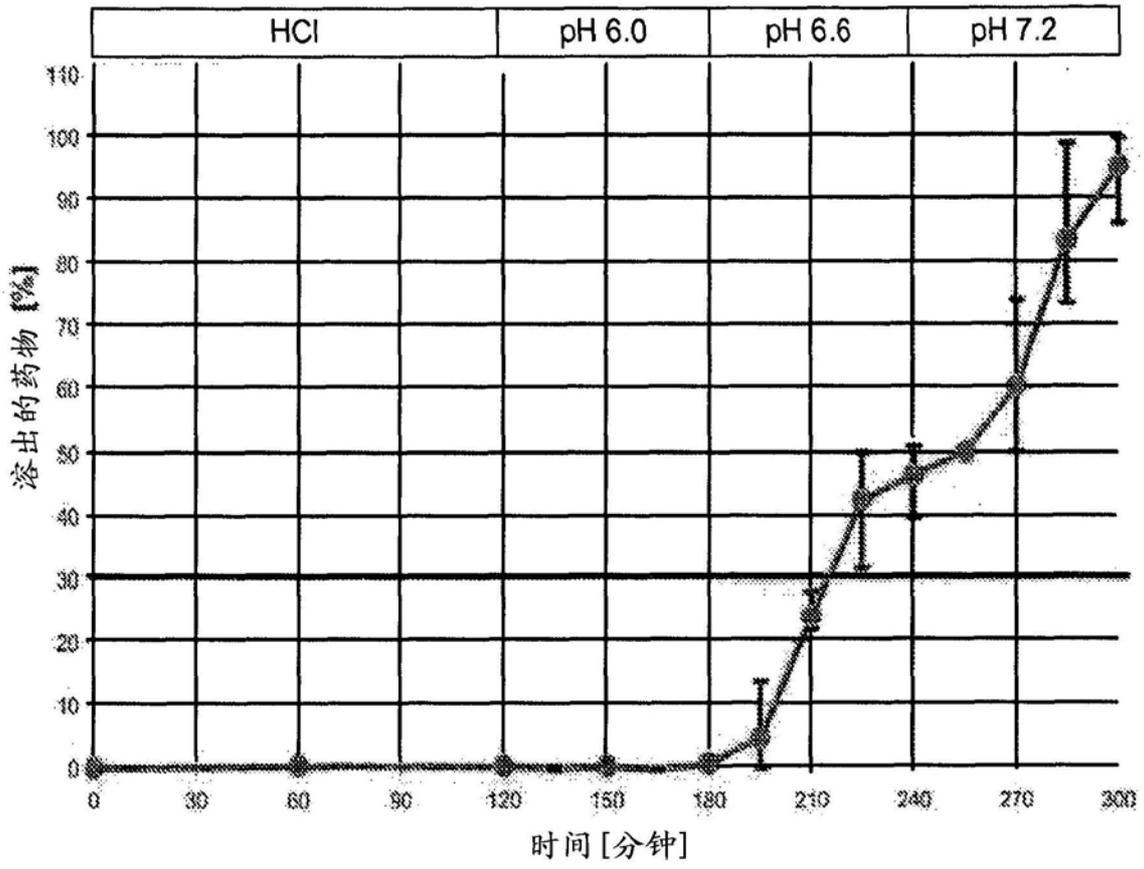


图1

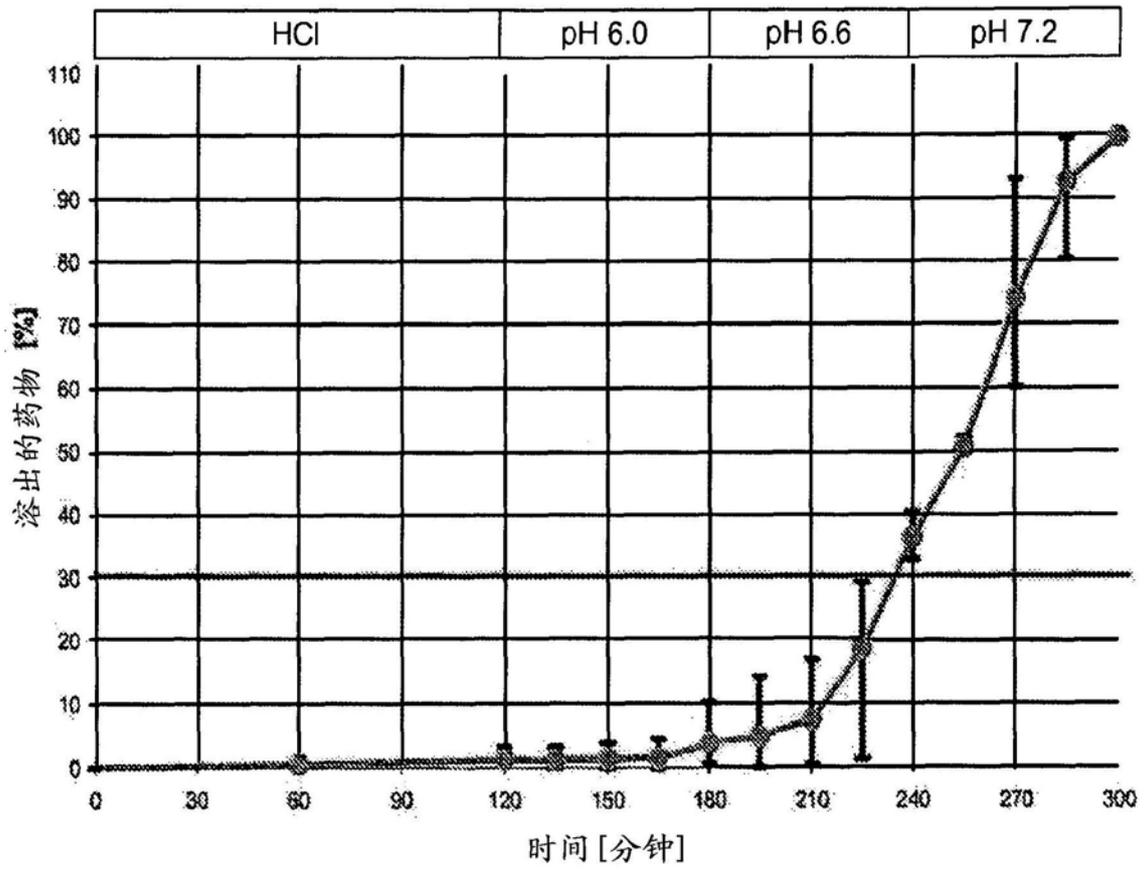


图2

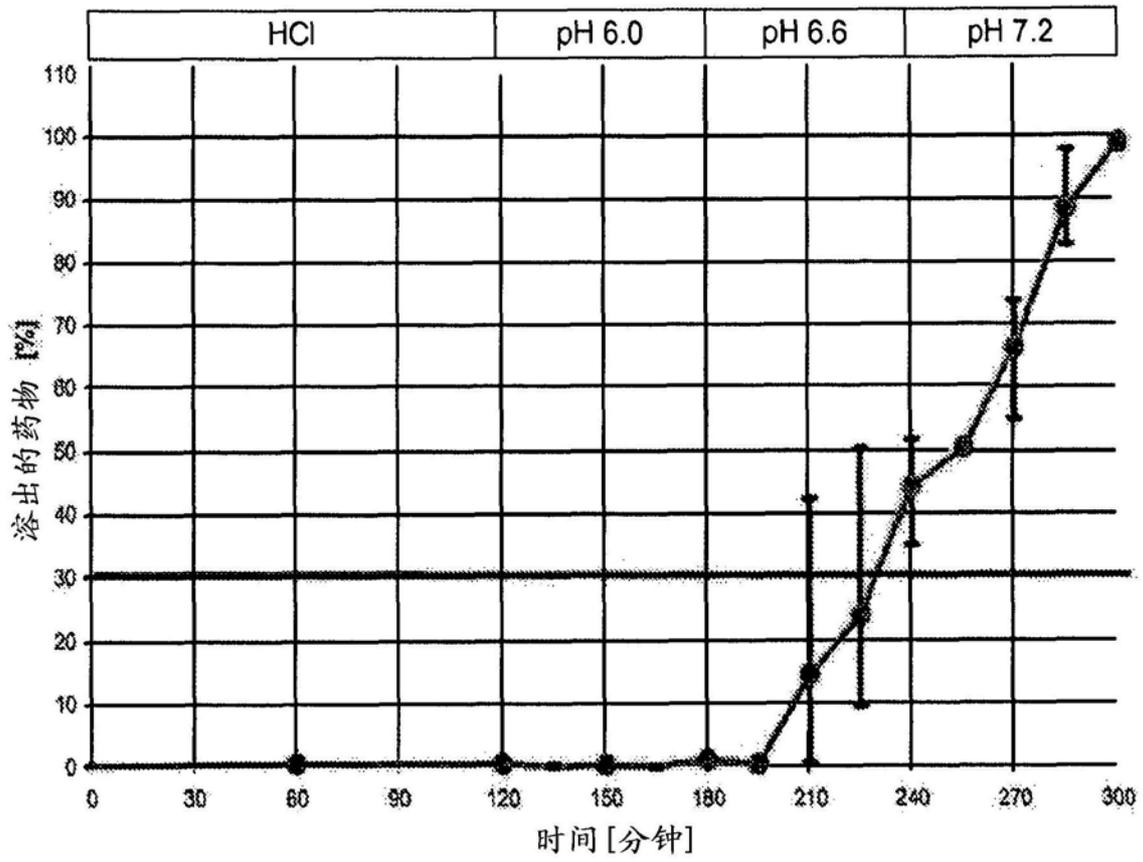


图3

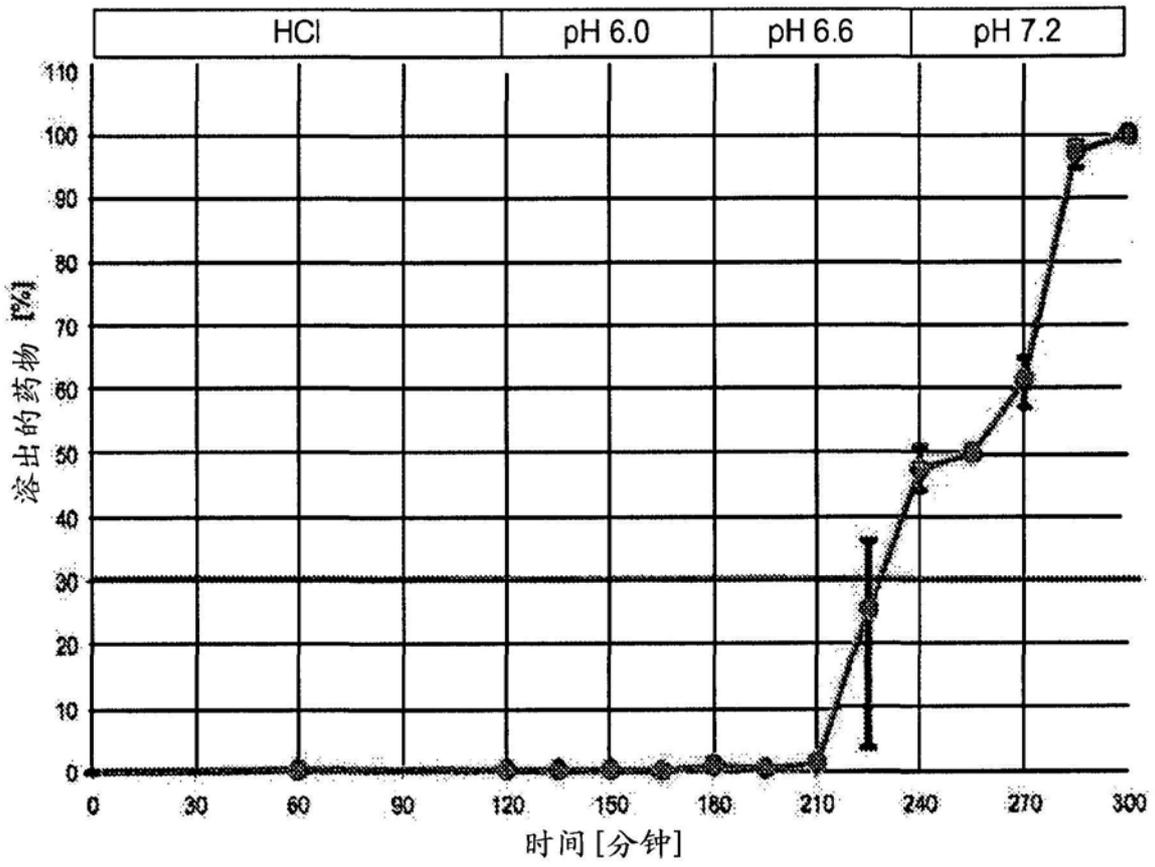


图4