

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 4 月 3 日 (03.04.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/048380 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/084552
- (22) 国际申请日: 2013 年 9 月 28 日 (28.09.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210381283.X 2012 年 9 月 28 日 (28.09.2012) CN
- (71) 申请人: 浙江华海药业股份有限公司 (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (72) 发明人: 彭俊清 (PENG, Junqing); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 徐彪 (XU, Biao); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 曹宇 (CAO, Yu); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 陈梁 (CHEN, Liang); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 杨专 (YANG, Zhuan); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 余慧 (YU, Hui); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 李艳艳 (LI, Yanyan); 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (74) 代理人: 北京柏杉松知识产权代理事务所 (普通合伙) (PATENTSINO IP FIRM); 中国北京市朝阳区安定路 39 号长新大厦 304 室, Beijing 100029 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD OF AGOMELATINE SOLID PREPARATION

(54) 发明名称: 阿戈美拉汀固体制剂的制备方法

(57) Abstract: A preparation method of an agomelatine solid preparation comprises: mixing agomelatine or pharmaceutically acceptable salts with cross-linked polyvinylpyrrolidone; hot-melting the mixture to prepare particles; and then mixing the particles with other pharmaceutically acceptable carriers to be tableted or filled to form capsules. The agomelatine solid preparation prepared by the method is stable and controllable in quality and quick in dissolution.

(57) 摘要: 一种阿戈美拉汀固体制剂的制备方法, 将阿戈美拉汀或其药学上可接受的盐与交联聚维酮混合后经热熔制粒, 再与其他药学上可接受的载体混合后压片或灌装胶囊。该方法制备的阿戈美拉汀固体制剂质量稳定可控, 溶出迅速。



WO 2014/048380 A1

阿戈美拉汀固体制剂的制备方法

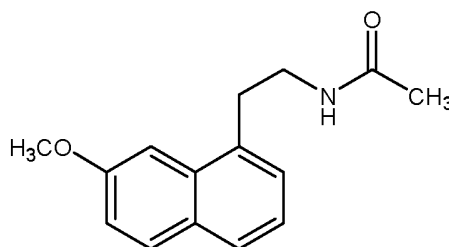
技术领域

本发明属于医药技术领域，具体的涉及到一种阿戈美拉汀固体制剂的制备方法。

5

背景技术

阿戈美拉汀片（agomelatine tablets）由法国施维雅公司开发，规格是25mg，其商品名为维度新，商品名Valdoxan®/Thymanax®。主要用于成人抑郁症的治疗，2009年2月获得欧盟的上市批准，是世界上第一个褪黑激素受体激动剂抗抑郁药。其分子结构式如下：



10

阿戈美拉汀在 pH2.0 的盐酸溶液， pH4.5 的醋酸盐缓冲液， pH6.8 的磷酸盐缓冲液和水中几乎不溶，因此在制剂工艺中需要提高其溶出度以增强其生物利用度。

溶解性差的药物在制剂开发中带来了技术困难，主要是低溶出度导致吸收困难或生物利用度下降，因此需要解决溶解性差药物的溶出问题。

15

专利 CN102218050A 公开了一种制备阿戈美拉汀片的制备方法。其通过将阿戈美拉汀进行微粉化以提高溶出度的效果，特别是达到较小的颗粒度可以达到良好的溶出效果。但是对药物进行微粉化需要专用的气流粉碎设备，生产上比较繁琐，需要对药物进行颗粒度的质量控制，这都降低了生产效率。

20 发明内容

本发明提供了一种阿戈美拉汀固体制剂的制备方法，首先将阿戈美拉汀与交联聚维酮通过热熔制粒技术制备成组合物，再将获得的组合物过筛后与药学上可接受的载体混合，压片或灌装成胶囊。

交联聚维酮（PVPP）是一种白色到乳白色、细分散，自由流动，几乎无味、无臭或稍有气味的粉末，主要成分为 1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物。根据本发明可选择市售的不同规格

25

的交联聚维酮，例如 Kollidon CL，Kollidon CL-M，Polyplasdone XL，Polyplasdone XL-10 的交联聚维酮。

对于同一种药物,一般而言,无定形比结晶型具有更好的溶解性,相对于含有结晶型药物的制剂而言,含有无定形药物的制剂往往具有更好的溶出速率,但是无定形属于高能态,往往会在制剂制备和储存过程中转化为结晶型,导致药物溶出速率降低,进而影响药物的生物利用度。

5 本发明将阿戈美拉汀与交联聚维酮混合,加热使阿戈美拉汀熔融,阿戈美拉汀以液态形式分散到交联聚维酮孔隙中,再冷却、过筛。由于阿戈美拉汀熔融后被交联聚维酮吸附,分子间距增大,冷却后得到无定形物,又因为交联聚维酮网状分子结构的分隔作用,抑制了阿戈美拉汀结晶,在制剂制备和储存过程中不会转变为结晶态,保持了产品的晶型稳定,进而确保产品的溶出速率和生物利用度。

10 阿戈美拉汀与交联聚维酮经过热熔造粒后,颗粒较为松散,能轻松的过筛得到阿戈美拉汀组合物,不需要进行粉碎步骤。且组合物流动性较好,比较方便的进行后续的制剂工艺处理。

本发明筛选了交联聚维酮与阿戈美拉汀的比例。发现交联聚维酮用量太少时,形成的组合物中,阿戈美拉汀无法呈现无定形态。当交联聚维酮与阿戈美拉汀的比例大于 2:1 的时候,能保证阿戈美拉汀以无定形态存在。此时药物能有较好的溶解性能。相对于结晶药物而言,溶解性能有所提升。而交联聚维酮与阿戈美拉汀比例过高,制备的片子胶囊重量较大。因此根据本发明,交联聚维酮与阿戈美拉汀的重量比为 2:1 至 10:1,优选 2:1 至 5:1。此时片剂或胶囊具有较好的质量和较为合适的重量。

20 由于阿戈美拉汀有多种结晶形式,比如晶型 I,其熔点约 98℃。晶型 II,其熔点约 108℃,晶型 VI,其熔点约 94℃,因此本发明所指加热使阿戈美拉汀熔融是指加热使物料温度高于阿戈美拉汀的熔点,例如根据阿戈美拉汀的晶型,加热到 95℃,100℃,120℃或 150℃。具体温度选择需根据药物晶型不同而设定,总之需保证药物能在此温度下熔融。

25 因为本发明是需要将药物进行熔融,因此对于阿戈美拉汀的颗粒度没有严格要求,这对于制剂的工艺来说,相对简单,无需对阿戈美拉汀进行机械粉碎或气流粉碎,节约了成本和生产时间。

将本发明制备的阿戈美拉汀的组合物,在温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度为 $75 \pm 5\%$ 的环境中,放置 6 个月,X 射线衍射图谱表明,这些组合物在放置 6 月后,依然以无定形状态存在,说明组合物中药物的晶型稳定。

30 根据本发明,药学上可接受的添加剂包括稀释剂、粘合剂、润滑剂等。制备组合物后,再与下述辅料进行混合即可进行压片或灌装胶囊,进一步制备即得上述固体制剂。

适合本发明的阿戈美拉汀固体制剂的稀释剂包括:甘露醇、乳糖、微晶纤维素、淀粉、

玉米淀粉、部分预胶化淀粉、蔗糖、乳糖、葡萄糖、糊精、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、麦芽糖醇。

适合本发明的阿戈美拉汀固体制剂的粘合剂包括：羟丙基纤维素，聚维酮，共聚维酮，羟丙甲纤维素等。

- 5 适合本发明的阿戈美拉汀固体制剂的润滑剂包括：滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、微粉硅胶。

本发明提供的阿戈美拉汀的组合物质量稳定，所得到固体制剂具有良好体外溶出性能，并且制备的组合物方法简单，清洁，适合工业化生产。

10 附图说明：

图 1 为阿戈美拉汀原料药的 X-射线粉末衍射图谱；

图 2 为实施例 2 制备的阿戈美拉汀的组合物 X-射线粉末衍射图谱；

图 3 是实施例 2 制备的阿戈美拉汀的组合物在 40 度，75%湿度下放置 6 月。的 X-射线粉末衍射图谱。

15

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明，但并不局限于下述的实施例。其中“%”是指“重量%”。为证明该技术的优点，实施例 1-8 所用的阿戈美拉汀具有基本相似的颗粒度。

20 实施例 1

阿戈美拉汀的组合物制备：

称取晶型 II 的阿戈美拉汀 10g 和 20g 交联聚维酮（型号 Kollidon CL）混合均匀后加入到 160℃烘箱中 10 分钟，取出过筛冷却即可。

25 实施例 2

阿戈美拉汀的组合物制备：

称取晶型 VI 的阿戈美拉汀 100g 和 300g 交联聚维酮（型号 Kollidon CL-M）加入到带夹套的造粒机中进行造粒，温度设为 105℃，搅拌 5 分钟，取出过筛冷却即可。

30 实施例 3

阿戈美拉汀的组合物制备：

称取晶型 II 的阿戈美拉汀 10g 和 40g 交联聚维酮（型号 Polyplasdone XL）混合均匀后加入到 140℃烘箱中 10 分钟，取出过筛冷却即可。

实施例 4

5 阿戈美拉汀的组合物的制备：

称取晶型 I 的阿戈美拉汀 50g 和 250g 交联聚维酮（型号 Polyplasdone XL-10）加入到带夹套的造粒机中进行造粒，温度设为 105℃，搅拌 5 分钟，取出过筛冷却即可。

实施例 5

10 阿戈美拉汀的组合物的制备：

称取晶型 I 的阿戈美拉汀 10g 和 100g 交联聚维酮（型号 Kollidon CL）混合均匀后加入到 160℃烘箱中 10 分钟，取出过筛冷却即可。

实施例 6

15 阿戈美拉汀片和胶囊的制备，处方如下：

组分	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
	单片用量 mg	单片用量 mg	单片用量 mg	单片用量 mg	单片用量 mg
阿戈美拉汀	25	25	25	25	25
交联聚维酮	50	75	100	125	250
乳糖	44	19	—	—	—
预胶化淀粉	—	—	—	28	—
微晶纤维素	—	—	23.5	—	190
羟丙基纤维素	—	10	—	—	—
共聚维酮	10	—	—	—	30
聚维酮	—	—	—	20	—
硬脂酸镁	1	1	1.5	2	5
合计	130	130	150	200	500

阿戈美拉汀片/胶囊的制备工艺：称取阿戈美拉汀和交联聚维酮混合均匀后加入到烘箱中 10 分钟或将阿戈美拉汀和交联聚维酮放入带夹套的造粒机进行热熔造粒，取出过筛冷却后与处方中余下辅料混合后压片或灌装胶囊（处方 1，2，3 压片，处方 4，5 灌装胶囊）。

20 对比实施例 7

将处方 1 的物料按照处方比例直接混合，压片。

对比实施例 8

将处方 5 的物料按照处方比例直接混合，灌装胶囊。

实施例 9

5 固体制剂溶出度实验：

片剂和胶囊，在 pH=2.0 溶出介质，转速 50rpm，桨法，1000ml 条件下测定溶出曲线，结果如下：

处方	15min	30min	45min	60min
处方 1	78	91.5	96.4	98
处方 2	78	94.1	99.3	98.3
处方 3	78	90.9	98	97
处方 4	80.9	88	94	96.4
处方 5	73.6	87.1	98.3	100
对比实施例 7	50	63	74	82
对比实施例 8	45	66	76	85

实施例 10

10 阿戈美拉汀组合物晶型稳定性考察

检测阿戈美拉汀原料药、实施例 2 制备的阿戈美拉汀的组合物，及放置 6 个月后的 X-射线粉末衍射图谱，分别如附图 1、2、3 所示。

权 利 要 求

1. 一种阿戈美拉汀固体制剂的制备方法，包含如下步骤：
 - a. 将阿戈美拉汀和交联聚维酮混合，得到混合物 a；
 - 5 b. 将混合物 a 加热，使阿戈美拉汀熔融，再冷却得到组合物 b；
 - c. 将组合物 b 与药学上可接受的载体混合得到混颗粒 c；
 - d. 将混颗粒 c 压制成片或灌装成胶囊。
2. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于交联聚维酮与阿戈美拉汀的重量比为 2:1 至 10:1。
- 10 3. 根据权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于交联聚维酮与阿戈美拉汀的重量比为 2:1 至 5:1。
4. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于药学上可接受的载体包括稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂，其中稀释剂选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素、淀粉、玉米淀粉、部分预胶化淀粉、蔗糖、乳糖、葡萄糖、糊精、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、麦芽糖醇；粘合剂
15 选自羟丙基纤维素，聚维酮，共聚维酮，羟丙甲纤维素；润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、微粉硅胶。
5. 根据权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于步骤 b 加热熔融制粒的工艺采用烘箱或带夹套的高剪切混合制粒机实现。

— 1/2 —

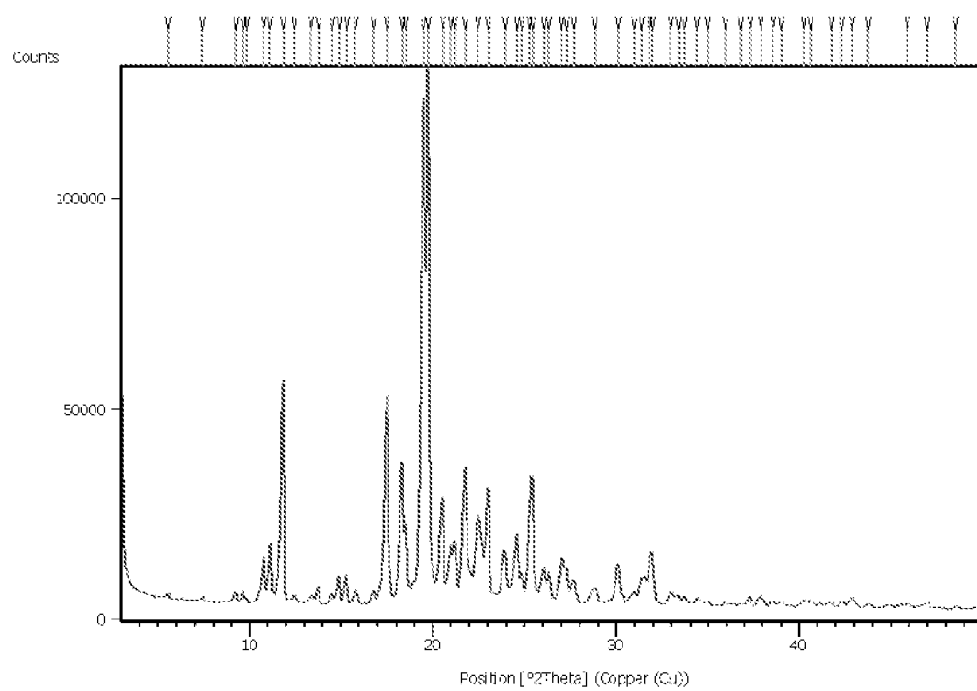


图 1

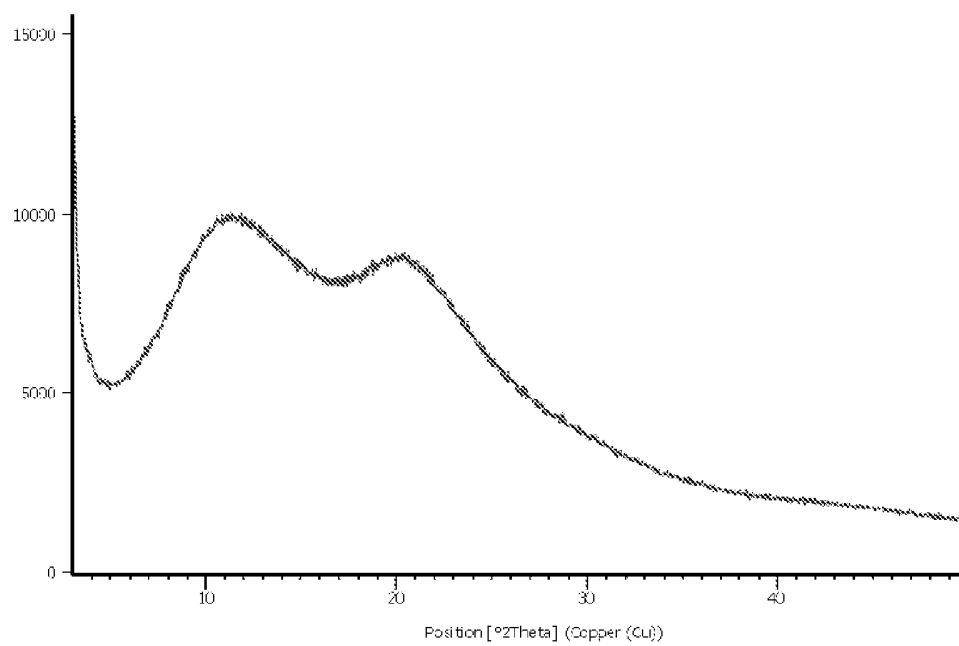


图 2

— 2/2 —

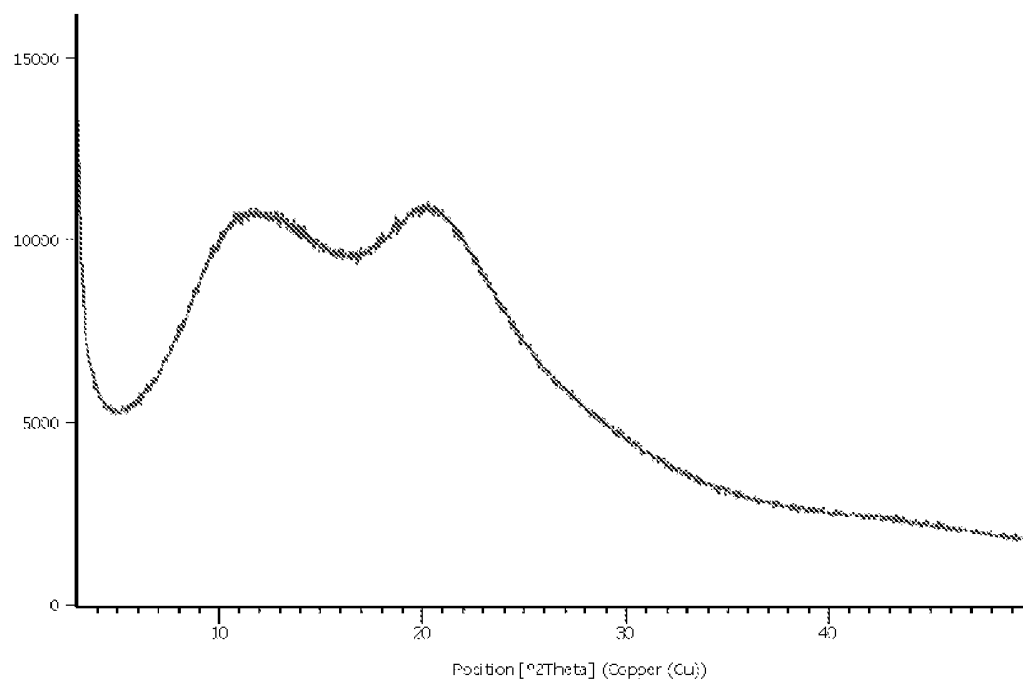


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/084552**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data bases: WPI, EPODOC, CNPAT, CNABS, CPRSABS, MOABS, HKABS, TWABS, DWPI, SIPOABS, CPEA, JPABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CNKI, CA, EMBASE, MEDLINE

Keywords: agomelatine, valdoxan, povidone, Polyvinylpyrrolidone, crospovidone, crospovidonum, cross-link Polyvinylpyrrolidone, pvpp

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102670514 A (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 19 September 2012 (19.09.2012), claims 1-10, and description, paragraphs [0022]-[0026]	1-5
Y	REN, Xingfa; "Preparation of Azithromycin Solid Dispersion", CNKI CHINA MASTER'S THESES FULL-TEXT DATABASE, 30 April 2009 (30.04.2009), page 10, line 3 to page 11, line 21	1-5
PX	CN 102988315 A (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 27 March 2013 (27.03.2013), claims 1-5	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2013 (22.12.2013)

Date of mailing of the international search report

02 January 2014 (02.01.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

LI, FengyunTelephone No.: (86-10) **62089164**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/084552

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102670514 A	19.09.2012	None	
CN 102988315 A	27.03.2013	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/084552

International Patent Classification (IPC)

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61K 9/16 (2006.01) i

A61K 31/165 (2006.01) i

A61K 47/32 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/084552

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

数据库: WPI、EPODOC、CNPAT、CNABS、CPRSABS、MOABS、HKABS、TWABS、DWPI、SIPOABS、CPEA、JPABS、CNTXT、EPTXT、USTXT、WOTXT、CNKI、CA、EMBASE、MEDLINE

关键词: 阿戈美拉汀, 维度新, 聚维酮, 交联聚维酮, 聚乙烯吡咯烷酮, 交联聚乙烯吡咯烷酮, agomelatine, valdoxan, povidone, Polyvinylpyrrolidone, crospovidone, crospovidonum, cross-link Polyvinylpyrrolidone, pvpp

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 102670514 A(浙江华海药业股份有限公司), 19.9 月 2012 (19.09.2012), 权利要求 1—10, 说明书第[0022]—[0026]段	1—5
Y	任兴发, “阿奇霉素固体分散体的研制”, CNKI 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 30.4 月 2009 (30.04.2009), 第 10 页第 3 行—第 11 页第 21 行	1—5
PX	CN 102988315 A(浙江华海药业股份有限公司), 27.3 月 2013 (27.03.2013), 权利要求 1—5	1—5

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
22.12 月 2013 (22.12.2013)

国际检索报告邮寄日期
02.1 月 2014 (02.01.2014)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

李风云
电话号码: (86-10) **62089164**

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2013/084552

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102670514 A	19.09.2012	无	
CN 102988315 A	27.03.2013	无	

国际专利分类(IPC)

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61K 9/16 (2006.01) i

A61K 31/165 (2006.01) i

A61K 47/32 (2006.01) i

A61P 25/24 (2006.01) i