



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103520725 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 22

(21) 申请号 201210230598. 4

A61K 31/5377(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 07. 05

(71) 申请人 西藏海思科药业集团股份有限公司

地址 856000 西藏自治区山南地区泽当镇香
曲东路 8 号

(72) 发明人 晏菊芳 牟霞 李岳

(51) Int. Cl.

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 31/573(2006. 01)

A61P 1/08(2006. 01)

A61K 31/439(2006. 01)

A61K 31/4178(2006. 01)

A61K 31/4184(2006. 01)

A61K 31/46(2006. 01)

A61K 31/473(2006. 01)

A61K 31/438(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种治疗呕吐的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种含有神经激肽 1 (NK-1)受体拮抗剂、5-羟色胺 3(5HT-3)受体拮抗剂和肾上腺皮质激素的药物组合物,它是以 NK-1 受体拮抗剂、5HT-3 受体拮抗剂和肾上腺皮质激素为活性成分,加入一些特定种类和比例的辅料,按照本发明所说明的技术手段制备开发成口服制剂。该组合物可用于预防和治疗癌症放疗、化疗及手术后引起的恶心、呕吐。本发明的目的在于利用 NK-1 受体拮抗剂、5HT-3 受体拮抗剂和肾上腺皮质激素发明一种更为方便有效地预防及治疗呕吐的药物组合物制剂,从而提高患者依从性。

1. 一种用于治疗 and 预防癌症放疗、化疗及手术后引起的恶心、呕吐的药物组合物, 该组合物含有 NK-1 受体拮抗剂、5HT-3 受体拮抗剂和肾上腺皮质激素以及药学上可接受的辅料。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的 NK-1 受体拮抗剂选自阿瑞匹坦、奈妥匹坦(netupitant) 和罗拉匹坦(rolapitant)。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的 5HT-3 受体拮抗剂选自盐酸格拉司琼、盐酸昂丹司琼、盐酸雷莫司琼、盐酸托烷司琼、盐酸帕洛诺司琼和甲磺酸多拉司琼。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的肾上腺皮质激素选自氢化可的松、醋酸可的松、地塞米松和倍他米松。
5. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的 NK-1 受体拮抗剂为阿瑞匹坦, 5HT-3 受体拮抗剂为盐酸帕洛诺司琼, 肾上腺皮质激素为地塞米松。
6. 根据权利要求 2 所述的 NK-1 受体拮抗剂的剂量为每单位制剂 50-500mg, 优选为 200-400mg。
7. 根据权利要求 3 所述的 5HT-3 受体拮抗剂的剂量为每单位制剂 0.25-10mg, 优选为 0.25-1mg。
8. 根据权利要求 4 所述的肾上腺皮质激素的剂量为每单位制剂 1.0-50mg, 优选为 5.0-20mg。
9. 根据权利要求 5 所述的药物组合物, 其特征在于, 阿瑞匹坦的剂量优选为每单位制剂 300mg, 盐酸帕洛诺司琼的剂量优选为每单位制剂 0.5mg, 地塞米松的剂量优选为每单位制剂 15mg。
10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述的辅料选自填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂、香精, 以及其他药学上常用的辅料中的一种或多种。
11. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于, 可制成口服制剂。
12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述口服制剂包括颗粒剂、片剂、胶囊、软胶囊、咀嚼片、口崩片、口含片、滴丸剂等。
13. 权利要求 1-12 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 and 预防癌症放疗、化疗及手术后引起的恶心、呕吐的药剂中的应用。

一种治疗呕吐的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种含有神经激肽 1 (NK-1) 受体拮抗剂、5-羟色胺 3 (5HT-3) 受体拮抗剂和肾上腺皮质激素的药物组合物。

背景技术

[0002] 由化疗引起的恶心和呕吐(CINV)在临床上很常见,如控制不良将会增加就诊次数、降低化疗依从性、减少化疗次数,甚至使患者拒绝进一步化疗等,严重影响患者的生活质量和抗肿瘤治疗效果。因此,CINV的预防和治疗非常重要。CINV是由化疗引起的恶心呕吐,根据呕吐出现的时间常分为3类,急性(发生在化疗开始后首个24小时以内)、迟发性(发生在化疗开始后至少24小时)和预期性(条件反射,发生于化疗前)。化疗药物的种类、剂量和用法等药物因素是影响CINV最重要的决定因素。

[0003] 选择性5-羟色胺3(5-HT3)受体拮抗剂通过拮抗外周迷走神经末梢和中枢化学感受区中的5-HT3受体,从而阻断因化疗和手术等因素促进小肠嗜铬细胞释放5-羟色胺,兴奋迷走传入神经从而导致的呕吐反射。临床上使用的5-HT3受体拮抗剂有盐酸格拉司琼、盐酸昂丹司琼、盐酸雷莫司琼、盐酸托烷司琼、盐酸帕洛诺司琼和甲磺酸多拉司琼。经临床证实,5-HT3受体拮抗剂的止吐特性大大改善了与癌症化疗有关的恶心和呕吐,但5-HT3受体拮抗剂不能阻止所有患者的恶心和呕吐,对延迟或提前的呕吐也不是特别有效。

[0004] 速激肽,如P物质(SP)是神经激肽受体的肽配位体,神经激肽受体,如NK-1、NK-2、NK-3参与许多生化过程。这三种受体均为G蛋白偶联受体,其中NK-1受体分布最广,也最为重要,只有少数细胞表达NK-2受体和NK-3受体。其中NK-1受体对SP的选择性最高,结合能力最强,广泛存在于中枢和周围神经系统,分布于神经元、脑干、血管内皮细胞、肌肉、胃肠道、泌尿生殖道、肺组织、甲状腺和各种免疫细胞中。当NK-1受体与其配体SP结合后,通过G蛋白与磷脂酰肌醇二磷酸第二信使系统相联系,并通过三磷酸肌醇作用于膜上的钙离子通道,引起膜电位的去极化和蛋白激酶活性的改变,进而参与疼痛和应激信号,在炎症反应和平滑肌收缩过程中发挥复杂的生理功能。神经激肽1受体拮抗剂(NK1RA)具有抗抑郁、抗焦虑的作用,并对化疗引起的恶心和呕吐具有良好的治疗效果;与其他镇吐药合用能够更好地控制延迟性呕吐和术后呕吐。随着对P物质和NK-1受体研究的深入,2003年首个获批用于临床的NK-1受体拮抗剂药物阿瑞匹坦为防治化疗诱导的恶心、呕吐(CINV)提供了强有力的武器。阿瑞匹坦具有全新的药理作用机制,对NK-1受体具有选择性和高亲和力,能维持长时间的中枢活性,使急性和迟发性CINV的控制率有了明显提高,尤其使迟发性CINV的控制有了新突破(British Journal of Anaesthesia,2009;103(1):7-13)。P. Diemunsch指出,与标准治疗方案(昂丹司琼加地塞米松)相比,在顺铂化疗前口服阿瑞匹坦对CINV有更好更持久的控制率。多中心II期临床研究结果显示(ThomasGrote, MD, J Support Oncol 2006; 4: 403-408),3日阿瑞匹坦联合帕洛诺司琼及地塞米松治疗,能有效预防含卡铂中度致呕吐化疗方案导致的化疗相关急性恶心呕吐和延迟性恶心呕吐。多项研究结果证实,在5-HT3受体拮抗剂+地塞米松方案中联合阿瑞匹坦的止吐方案在预防

中、高致吐风险化疗方案所致的急性或迟发性呕吐的疗效更佳,且不会明显增加毒性作用。肿瘤支持治疗多国协会(MASCC)在2011年4月的指南更新中明确提出,对于高致吐风险的化疗方案和蒽环类药物+环磷酰胺化疗方案,使用5-HT₃受体拮抗剂+地塞米松+阿瑞匹坦进行止吐预防和治疗。

发明内容

[0005] 本发明涉及一种含有神经激肽1(NK-1)受体拮抗剂、5-羟色胺₃(5HT-3)受体拮抗剂和肾上腺皮质激素的药物组合物,它是以NK-1受体拮抗剂、5HT-3受体拮抗剂和肾上腺皮质激素为活性成分,加入一些特定种类和比例的辅料组合形成。其中NK-1受体拮抗剂选自阿瑞匹坦、耐妥匹坦和罗拉匹坦;5-羟色胺₃受体拮抗剂选自盐酸格拉司琼、盐酸昂丹司琼、盐酸雷莫司琼、盐酸托烷司琼、盐酸帕洛诺司琼和甲磺酸多拉司琼;肾上腺皮质激素选自氢化可的松、醋酸可的松、地塞米松和倍他米松。

[0006] 在本发明的一种优选实施方案中,涉及一种如上所述的用于预防和治疗呕吐的药物组合物,其中NK-1受体拮抗剂为阿瑞匹坦,5HT-3受体拮抗剂为盐酸帕洛诺司琼,肾上腺皮质激素为地塞米松。

[0007] 在本发明所述的药物组合物中,NK-1受体拮抗剂的剂量为每单位制剂50-500mg,优选为200-400mg;5HT-3受体拮抗剂的剂量为每单位制剂0.25-10mg,优选为0.25-1mg;肾上腺皮质激素的剂量为每单位制剂1.0-50mg,优选为5.0-20mg。

[0008] 在本发明所述的药物组合物中,当NK-1受体拮抗剂为阿瑞匹坦时,其剂量优选为每单位制剂300mg,当5HT-3受体拮抗剂为盐酸帕洛诺司琼时,其剂量优选为每单位制剂0.5mg,当肾上腺皮质激素为地塞米松时,其剂量优选为每单位制剂15mg。

[0009] 本发明所述的药物组合物可以通过本领域技术人员公知的常规制剂技术制成口服制剂,包括颗粒剂、片剂、胶囊、软胶囊、咀嚼片、口崩片、口含片、滴丸剂等。

[0010] 本发明所述的药物组合物可以用于治疗和预防癌症放疗、化疗及手术后引起的恶心、呕吐。NK-1受体拮抗剂和5HT-3受体拮抗剂在体内的作用机制不同,故将两者联合起来使用可发挥协同作用,增加肾上腺皮质激素更可减少不良反应并增加疗效。本发明所述的药物组合物可显著地改善中、高致吐风险化疗方案所致的急性或迟发性呕吐,且不会明显增加毒性作用。

实施例

[0011] 实施例1:阿瑞匹坦/盐酸帕洛诺司琼/地塞米松颗粒剂

[0012] 处方如下,均为单位制剂的重量组成:

[0013]

阿瑞匹坦 300mg

盐酸帕洛诺司琼 8mg

地塞米松 15mg

乳糖 10mg

交联羧甲基纤维素钠 30mg

阿司帕坦 30mg

聚维酮 K30 10mg

[0014] 制备方法如下：

[0015] 分别将阿瑞匹坦、盐酸帕洛诺司琼、地塞米松、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、聚维酮 K30 过 80 目筛，然后按处方量分别称取 1000 个单位制剂的量，充分混合均匀。加水 40ml，调节湿法混合制粒机搅拌速率为每分钟 160 转，剪切速率为每分钟 2000 转，制粒 10min，过 16 目筛，于 70℃干燥并用 14 目筛网整粒，即得。

[0016] 实施例 2：阿瑞匹坦 / 盐酸帕洛诺司琼 / 地塞米松分散片

[0017] 处方如下，均为单位制剂的重量组成：

[0018]

阿瑞匹坦 300mg

盐酸帕洛诺司琼 1mg

地塞米松 15mg

交联羧甲基纤维素钠 30mg

微晶纤维素 40mg

[0019]

聚乙烯吡咯烷酮 20mg

5%PVP 的 60%醇溶液 适量

微粉硅胶 5mg

[0020] 制备方法如下：

[0021] 按处方量称取阿瑞匹坦、盐酸帕洛诺司琼、地塞米松，以微晶纤维素为填充剂，交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂、5%PVP 的 60% 醇溶液为粘合剂，微粉硅胶为助流剂，用流化床一步制粒，然后压片，即得。

[0022] 实施例 3：阿瑞匹坦 / 盐酸帕洛诺司琼 / 地塞米松胶囊

[0023] 处方如下，均为单位制剂的重量组成：

[0024]

阿瑞匹坦 300mg
盐酸帕诺洛司琼 0.5mg
地塞米松 15mg
微晶纤维素 50mg
硬脂酸镁 4mg

[0025] 制备方法如下：

[0026] 将阿瑞匹坦、盐酸帕诺洛司琼、地塞米松、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 100 目筛。按处方量分别称取后，置搅拌混合机中搅拌 15 分钟，充填至空胶囊壳中，即得。

[0027] 实施例 4：阿瑞匹坦 / 盐酸帕洛诺司琼 / 地塞米松片剂

[0028] 处方如下，均为单位制剂的重量组成：

[0029]

阿瑞匹坦 300mg
盐酸帕洛诺司琼 0.5mg
地塞米松 15mg
乳糖 10mg
微晶纤维素 20mg
交联羧甲基纤维素钠 10mg
聚维酮 K30 10mg
硬脂酸镁 2mg

[0030] 制备方法如下：

[0031] 将阿瑞匹坦、盐酸帕洛诺司琼、地塞米松、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮 K30 分别过 80 目筛，然后按 1000 个单位制剂的处方量充分混合均匀，加水 200ml，调节湿法混合制粒机搅拌速率为每分钟 120 转，剪切速率为每分钟 1400 转，制粒 3min，过 20 目筛制粒，于 40℃干燥并用 20 目筛网整粒，加入硬脂酸镁，混合均匀，调节压片机主压力为 310KN，压片，即得。

[0032] 实施例 5：阿瑞匹坦 / 盐酸帕洛诺司琼 / 地塞米松口腔崩解片

[0033] 处方如下，均为单位制剂的重量组成：

[0034]

阿瑞匹坦 300mg
 盐酸帕洛诺司琼 0.5mg
 地塞米松 15mg
 微晶纤维素 (pH102) 20mg
 甘露醇 40mg
 交联羧甲基纤维素钠 10mg
 阿司巴甜 10mg
 橘子香精 4mg
 微粉硅胶 5mg

[0035] 制备方法如下：

[0036] 将阿瑞匹坦、盐酸雷莫司琼、地塞米松、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、阿司巴甜、橘子香精、微粉硅胶分别过 80 目筛，然后按处方量充分混合均匀。将混合后的细粉直接压片，所得片剂的硬度控制在 $1.5 \sim 3 \text{kg/毫米}^2$ 。

[0037] 崩解时间测定：取 10ml 具塞试管 3 支，各加入 2 毫升蒸馏水，加热至 37°C ，在每支试管中分别投入 1 片本发明实施例 5 的药物组合物，应在 60 秒内完全崩解。

[0038] 实施例 6：药效学实验 1 及结果

[0039] 雄性比格犬 42 只，体重 $8 \sim 12 \text{kg}$ ，按体重随机分为 7 组，每组 6 只动物。动物入室后饲养 5 天以上以适应环境，给药前 1 天禁食但不禁水 16h。

[0040] 给药当天动物自由摄取标准犬粮 200g，30min 后灌胃给予不同剂量处方的本发明的药物组合物，分组及给药剂量见表 1。

[0041] 表 1 动物分组及给药剂量 (n=6)

[0042]	组别	受试物	给药剂量 (mg/kg)
	1	生理盐水	等体积给予
	2	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$2+0.01+0.4$
	3	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$2+0.03+0.4$
	4	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$2+0.1+0.4$
	5	盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$0.01+0.4$
	6	盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$0.03+0.4$
	7	盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	$0.1+0.4$

[0043] 各组给药后静脉滴注 10mg/kg 顺铂，药物可配制在 100ml 生理盐水中，30min 内滴注完毕。自顺铂给予完毕后开始观察各组动物第一次呕吐时间 (潜伏时间)、干呕次数及呕吐次数 (均统计总数)，潜伏时间最长观察 6h。

[0044] 顺铂需连续给药 3 天, 给药第一天(D1) 及第三天(D3), 对本发明的药物组合物抑制顺铂诱导的比格犬干呕及呕吐作用的观察结果见表 2。

[0045] 表 2 犬口服给予药物组合物后抑制顺铂诱导的干呕及呕吐作用(n=6)

[0046]

组别	潜伏时间(min)		干呕次数		呕吐次数	
	D1	D3	D1	D3	D1	D3
1	91	80	151	184	42	61
2	184	121	24	112	6	47
3	228	146	13	82	1	31
4	250	153	0	73	0	29
5	126	106	42	130	14	53
6	214	117	20	107	2	42
7	226	128	18	99	1	38

[0047] 结果显示, 盐酸帕洛诺司琼 0.01 ~ 0.1mg/kg 与地塞米松联用后单次灌胃给予比格犬, 即可抑制顺铂诱导的比格犬干呕及呕吐次数, 并延长呕吐潜伏时间。与对照组相比, 给予 0.01mg/kg 可以将急性呕吐次数减少约 70%, 潜伏时间延长 1.38 倍; 而 0.03mg/kg 及 0.1mg/kg 则几乎可以完全抑制急性呕吐, 潜伏时间延长超过 2 倍。但盐酸帕洛诺司琼与地塞米松联用对延迟性呕吐效果不佳, 升高剂量并不能使延迟呕吐的次数明显减少。当与 2mg/kg 阿瑞匹坦联用时, 对急性呕吐的效果更佳, 对延迟性呕吐的效果有所增强, 但仍不能达到完全抑制效果。

[0048] 综上, 盐酸帕洛诺司琼与地塞米松联用对顺铂诱导的犬急性呕吐疗效较好, 但仅能轻微减少延迟性呕吐次数。药物组合中加入阿瑞匹坦后能够增强对延迟性呕吐的治疗效果, 为了达到给药一次抑制呕吐 72h 的作用, 需增加阿瑞匹坦的剂量进行进一步摸索, 找到最佳组合配比。

[0049] 实施例 7 : 药效学实验 2 及结果

[0050] 雄性比格犬 48 只, 体重 8 ~ 12kg, 按体重随机分为 8 组, 每组 6 只动物。动物入室后饲养 5 天以上以适应环境, 给药前 1 天禁食但不禁水 16h。

[0051] 给药当天动物自由摄取标准犬粮 200g, 30min 后灌胃给予不同剂量处方的本发明的药物组合物, 分组及给药剂量见表 3。

[0052] 表 3 动物分组及给药剂量(n=6)

组别	受试物	给药剂量(mg/kg)
1	生理盐水	等体积给予
2	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	4+0.01+0.4
3	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	4+0.03+0.4
[0053] 4	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	8+0.01+0.4
5	阿瑞匹坦+盐酸帕洛诺司琼+地塞米松	8+0.03+0.4
6	阿瑞匹坦+地塞米松	2+0.4
7	阿瑞匹坦+地塞米松	4+0.4
8	阿瑞匹坦+地塞米松	8+0.4

[0054] 各组给药后静脉滴注 10mg/kg 顺铂, 药物可配制在 100ml 生理盐水中, 30min 内滴注完毕。自顺铂给予完毕后开始观察各组动物第一次呕吐时间(潜伏时间)、干呕次数及呕吐次数(均统计总数), 潜伏时间最长观察 6h。

[0055] 顺铂需连续给药 3 天, 给药第一天(D1) 及第三天(D3), 对本发明的药物组合物抑制顺铂诱导的比格犬干呕及呕吐作用的观察结果见表 4。

[0056] 表 4 犬口服给予药物组合物后抑制顺铂诱导的干呕及呕吐作用(n=6)

组别	潜伏时间(min)		干呕次数		呕吐次数	
	D1	D3	D1	D3	D1	D3
1	98	85	146	172	48	59
2	219	155	2	51	3	20
3	241	186	0	43	0	18
[0057] 4	349	270	0	12	0	3
5	360	289	0	10	0	2
6	138	126	42	108	18	49
7	204	142	20	65	4	24
8	297	247	1	45	0	11

[0058] 以上结果显示, 阿瑞匹坦 2 ~ 8mg/kg 与地塞米松联用, 即可抑制顺铂诱导的比格犬干呕及呕吐次数, 并延长呕吐潜伏时间, 疗效呈剂量相关性。其中 8mg/kg 剂量组可以完全抑制动物急性呕吐, 对延迟性呕吐的效果与对照组相比也有显著差异($P < 0.01$); 阿瑞匹坦 + 盐酸帕洛诺司琼 + 地塞米松三者联用后, 能完全抑制急性呕吐, 对延迟呕吐的疗效随

阿瑞匹坦剂量升高有所增强。当给予阿瑞匹坦 8mg/kg 时,联用处方中盐酸帕洛诺司琼给予 0.01mg/kg 或 0.03mg/kg,呕吐次数与潜伏时间组间比较无显著差异($P > 0.05$),药效作用可以维持 72h,为了降低不良反应发生几率,建议盐酸帕洛诺司琼使用 0.01mg/kg 进行联用。

[0059] 综上所述,本发明的药物组合物在剂量处方为阿瑞匹坦 8mg/kg+ 盐酸帕洛诺司琼 0.01mg/kg+ 地塞米松 0.4mg/kg 时抑制顺铂诱导的比格犬干呕及呕吐效果最好,且具有长效止吐作用,疗效能够维持最少 3 天。该处方与阿瑞匹坦或盐酸帕洛诺司琼与地塞米松联用的治疗方式相比具有明显优势,在抑制急性呕吐和延迟性呕吐时均有良好表现,可作为优选的剂量配比。以人均体重 70kg 计,该剂量换算为临床拟用剂量约为阿瑞匹坦 300mg+ 盐酸帕洛诺司琼 0.5mg+ 地塞米松 15mg。

[0060] 因此,本本发明的药物组合物的优选处方为阿瑞匹坦 300mg+ 盐酸帕洛诺司琼 0.5mg+ 地塞米松 15mg,于化疗第一天提前半小时口服给予。本发明的药物组合物给药 1 次即可达到持续止吐效果,疗效维持 3 天以上,极大地方便了患者,并有效改善患者依从性。