



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103239425 A

(43) 申请公布日 2013.08.14

(21) 申请号 201310043434.5

(22) 申请日 2013.02.04

(30) 优先权数据

12/00322 2012.02.03 FR

(71) 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国苏雷斯内

(72) 发明人 P·让蒂 C·赫梅林 J-M·佩昂

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

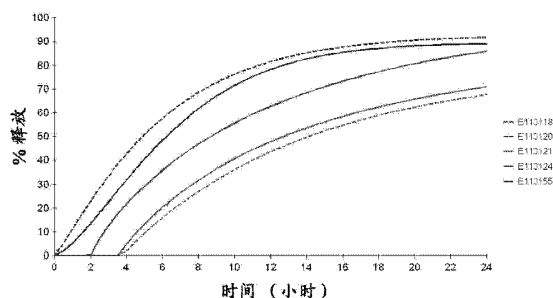
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

用于曲美他嗪的延长释放的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于曲美他嗪的延长释放的药物组合物,更具体来讲,涉及其中内相包含曲美他嗪且外层包含阻滞剂和抗凝集剂的用于曲美他嗪的延长释放的组合物。



1. 用于曲美他嗪的延长释放的药物组合物, 其中:
  - 内相包含曲美他嗪;
  - 外层包含阻滞剂和抗凝集剂。
2. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于所述阻滞剂选自乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和 / 或聚甲基丙烯酸酯。
3. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于所述抗凝集剂选自滑石粉、胶体二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸和 / 或富马酰硬脂酸钠。
4. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于外层包含增塑剂。
5. 根据权利要求 4 的组合物, 特征在于所述增塑剂选自乙酰柠檬酸三丁酯、甘油三乙酸酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸乙酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸乙酯和邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、甘油和 / 或丙二醇。
6. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于阻滞剂的百分比严格小于内相总重量的 9%。
7. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于阻滞剂的百分比是内相总重量的 5.5% 至 8%, 包括 5.5% 和 8%。
8. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于抗凝集剂的百分比是阻滞剂重量的 25% 至 200%, 包括 25% 和 200%。
9. 根据权利要求 4 的组合物, 特征在于增塑剂的百分比是阻滞剂重量的 5% 至 50%, 包括 5% 和 50%。
10. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于内相包含粘合剂。
11. 根据权利要求 10 的组合物, 特征在于所述粘合剂选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯吡咯烷酮和 / 或微晶纤维素。
12. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于曲美他嗪被包衣到核心上。
13. 根据权利要求 12 的组合物, 特征在于所述核心由蔗糖、蔗糖和淀粉、或微晶纤维素组成。
14. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于曲美他嗪是二盐酸盐形式的。
15. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于其含有 80mg 曲美他嗪二盐酸盐。
16. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于外层包含:
  - 相对于阻滞剂重量的 5.5% 至 30% 的乙酰柠檬酸三丁酯;
  - 相对于内相总重量的 5% 至 8% 的乙基纤维素;
  - 相对于阻滞剂重量的 100% 至 200% 的滑石粉。
17. 根据权利要求 12 的组合物, 特征在于所述内相包含:
  - 相对于组合物的总重的 15% 至 40% 的中性核心;
  - 相对于组合物的总重的 35% 至 70% 的曲美他嗪;
  - 相对于组合物的总重的 1% 至 15% 的羟丙基甲基纤维素。
18. 根据权利要求 1 的组合物, 特征在于其含有 80mg 曲美他嗪二盐酸盐、36.677mg 中性小颗粒、6.40mg 羟丙基甲基纤维素、1.2mg 乙酰柠檬酸三丁酯、8mg 乙基纤维素和 12mg 滑石粉。
19. 根据权利要求 1-18 中任意一项的药物组合物, 特征在于所述组合物的体外溶出的

水平是 4 小时释放 8% 至 28% 的曲美他嗪、8 小时释放 37% 至 57% 的曲美他嗪以及 24 小时释放大于 75% 的曲美他嗪, 并且其被选择以致给药药物组合物后体内获得的曲美他嗪的治疗有效血浆浓度被延长超过 24 小时。

20. 制备根据权利要求 1-19 中任意一项的组合物的方法, 特征在于其包含以下步骤:

- a) 用曲美他嗪和粘合剂包衣中性核心;
- b) 用阻滞剂、增塑剂和抗凝集剂包衣 a) 中获得的小颗粒;
- c) 填装步骤 b) 中获得的并被润滑的包衣小颗粒。

21. 根据权利要求 1-19 中任意一项的药物组合物, 其用于预防性治疗心绞痛、脉络膜视网膜病期间, 且还用于治疗血管源性眩晕。

## 用于曲美他嗪的延长释放的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于曲美他嗪的延长释放的药物形式，并且还涉及其在治疗绞痛(angina) 中的用途。

### 背景技术

[0002] 曲美他嗪,或 1-(2, 3, 4- 三甲氧基苄基) 哌嗪,是一种通过维持遭受缺氧或缺血的细胞的能量代谢来避免腺苷三磷酸(ATP) 的细胞内水平的崩溃的化合物。因此,其保证离子泵的功能和钠-钾跨膜流动并维持细胞稳恒性。

[0003] 曲美他嗪二盐酸盐在治疗上用于预防性治疗心绞痛发作、用于脉络膜视网膜病(chorioretinal disorders) 期间,并且还用于治疗血管源性眩晕(梅尼埃(Meniere's) 眩晕、耳鸣)。

[0004] 还已经描述了曲美他嗪的治疗用途(尤其在专利说明书FR2 490 963中),其以立即释放的药物组合物的形式每天三次给药。

[0005] 专利说明书 EP1 108 424 描述了一种延长释放形式,其使得基于每天两次给药而覆盖整个 24 小时期间成为可能。该延长释放形式使得能够每次给药后在入中获得大于 70  $\mu\text{g/l}$  的血浆水平并且在以后的给药之前保持大于或等于 40  $\mu\text{g/l}$  的血浆水平。

[0006] 在专利说明书 EP0 673 649 中描述了用于曲美他嗪的延长释放的贮库型药物组合物,其确保活性成分历经 16 小时的释放。这些每天一次给药的贮库型形式具有降低曲美他嗪的血水平峰值同时确保曲美他嗪的有规律且恒定的血浆水平的优点。

### 发明内容

[0007] 在患者可用的治疗备选库(arsenal) 中,表明曲美他嗪的延长释放的形式对于确保患者的顺从性和最佳治疗保护是必需的。根据本发明的延长释放形式一方面使得在曲美他嗪的治疗有效血浆浓度下超过 24 小时的逐渐和持续释放成为可能,另一方面使得在给药后的短时间以治疗有效血浆浓度利用曲美他嗪成为可能。曲美他嗪的治疗有效血浆浓度被理解为大于或等于 40  $\mu\text{g/l}$  的血浆水平,使得能够进行有效的心肌保护。此外,短时间被理解为小于 4 小时的时间,优选小于 3 小时的时间。

[0008] 本发明的药物组合物通过口服给药每天一次施用,并且在 24 小时期间始终释放曲美他嗪同时提供就任何“突释(burst)”型或不连续释放而言的高水平的安全性。

[0009] 本发明的药物组合物是用于曲美他嗪的延长释放的组合物,其中内相包含曲美他嗪且外层包含阻滞剂和抗凝集剂(anti-agglomerant)。

[0010] 外层中的赋形剂的性质和厚度使得能够控制为时间函数的曲美他嗪活性成分的释放。更具体来讲,外层中存在的阻滞剂,即对于活性成分的扩散而言的阻滞剂,与延长释放的过程有关。

[0011] 对于可用于本发明的组合物中的阻滞剂,通过非限制性实例,可以提及乙基纤维素(EC)、乙基纤维素衍生物例如醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、醋酸邻苯

二甲酸纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯和 / 或聚甲基丙烯酸酯。在阻滞剂被用于制备本发明的药物组合物的方法期间,将它们置于有机溶液或水混悬液中。可以提及的阻滞剂更尤其是乙基纤维素。

[0012] 对于本发明的抗凝集剂,可以提及的是滑石粉、二氧化硅 (silicas) 和其衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸和 / 或富马酰硬脂酸钠 (sodium fumaryl stearate)。抗凝集剂优选是滑石粉。

[0013] 除了阻滞剂和抗凝集剂外,本发明的药物组合物的外层包含增塑剂。对于本发明所考虑的增塑剂,可以提及的是乙酰柠檬酸三丁酯、甘油三乙酸酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸乙酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇 (PEG)、甘油和 / 或丙二醇。对于增塑剂,可提及的更尤其是乙酰柠檬酸三丁酯。

[0014] 药物组合中阻滞剂的百分比严格小于内相总重量的 9%。更尤其是,阻滞剂的百分比是内相总重量的 5.5% 至 8%(包括 5.5% 和 8%)。

[0015] 药物组合中乙基纤维素的百分比严格小于内相总重量的 9%。更尤其是,乙基纤维素的百分比是内相总重量的 5.5% 至 8%(包括 5.5% 和 8%)。更特别是,乙基纤维素的百分比是内相总重量的 6.5%。

[0016] 药物组合中抗凝集剂的百分比是阻滞剂重量的 25% 至 200%(包括 25% 和 200%)、优选 100% 至 200%(包括 100% 和 200%)。

[0017] 药物组合中作为抗凝集剂的滑石粉的百分比优选是阻滞剂重量的 100% 至 200%(包括 100% 和 200%)。

[0018] 药物组合中增塑剂的百分比是阻滞剂重量的 5% 至 50%(包括 5% 和 50%)、优选 5% 至 30%(包括 5% 和 30%)。

[0019] 药物组合中作为增塑剂的乙酰柠檬酸三丁酯的百分比优选是阻滞剂重量的 5% 至 30%(包括 5% 和 30%)。

[0020] 本发明的药物组合物的内相包含活性成分曲美他嗪和粘合剂。

[0021] 对于本发明的粘合剂,可以提及的是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、麦芽糖糊精、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和 / 或微晶纤维素。

[0022] 对于粘合剂,可以提及的更尤其是在药物制剂领域中常用的羟丙基甲基纤维素。更尤其是,所选的羟丙基甲基纤维素具有低的粘度。优选地,所使用的羟丙基甲基纤维素是 Pharmacoat™606。

[0023] 优选地,将曲美他嗪和粘合剂置于中性 (neutral) 核心上,它们的整体组成内相。

[0024] 所用的核心或小丸可以是溶于或不溶于水的。这些核心是糖的球体或蔗糖 / 淀粉的球体或微晶纤维素的球体,其被药物赋形剂优选纤维素衍生物平滑和保护,或未被平滑和保护。所述核心的大小为 100 至 1200  $\mu\text{m}$ 、优选 300 至 1000  $\mu\text{m}$ 、甚至更优选 710 至 850  $\mu\text{m}$ ; 在适当时,如果证实需要的话可以将所述大小改变。

[0025] 本发明的组合中的曲美他嗪优选为曲美他嗪二盐酸盐的形式。药物组合中的曲美他嗪二盐酸盐的量优选为 80mg。

[0026] 药物组合中粘合剂的百分比是组合总重量的 1% 至 15%(包括 1% 和 15%)。药物组合中作为粘合剂的羟丙基甲基纤维素的百分比是组合总重量的 1% 至 15%(包括 1% 和 15%)。

[0027] 药物组合物中中性核心的百分比是组合物总重量的 15% 至 40% (包括 15% 和 40%)。蔗糖 / 淀粉型的核心的百分比是组合物总重量的 15% 至 40% (包括 15% 和 40%)。

[0028] 药物组合物中曲美他嗪的百分比是组合物总重量的 35% 至 70%。

[0029] 优选地, 本发明的药物组合物的外层包含相对于内相总重量的 5.5% 至 8% 的乙基纤维素, 相对于阻滞剂重量的 5% 至 30% 的乙酰柠檬酸三丁酯和相对于阻滞剂重量的 100% 至 200% 的滑石粉。

[0030] 还优选地, 本发明的药物组合物的内相包含相对于组合物总重量的 15% 至 40% 的中性核心、35% 至 70% 的曲美他嗪和 1% 至 15% 的羟丙基甲基纤维素。

[0031] 药物组合物的成分的量是 80mg 曲美他嗪二盐酸盐、36.677mg 中性小颗粒 (minigranules)、6.40mg 羟丙基甲基纤维素、1.2mg 乙酰柠檬酸三丁酯、8mg 乙基纤维素和 12mg 滑石粉。

[0032] 对于本发明的药物组合物, 可以提及的更尤其是适于口服给药尤其为胶囊形式的那些。

[0033] 根据欧洲药典方法获得的本发明组合物的体外溶出速率是 4 小时释放 8% 至 28% 的曲美他嗪, 8 小时释放 37% 至 57% 的曲美他嗪, 和 24 小时释放大于 75% 的曲美他嗪。选择这些溶出动力学, 以至于在给药药物组合物后体内获得的曲美他嗪的治疗有效血浆浓度被延长超过 24 小时。

[0034] 依据制备本发明的药物组合物的方法, 使用带有或不带有穿孔的包衣锅或流化床装置用连续的活性成分层将核心包衣。溶液或混悬液形式 (其为水性或有机的) 的活性成分被喷雾 (sprayed) 至核心上, 然后干燥。

[0035] 随后在带有或不带有穿孔的包衣锅中或在流化床型装置中将通过一种或其它所述方法制备的小颗粒包衣。使用阻滞剂的溶液或混悬液将所述小颗粒包衣, 所述阻滞剂与活性成分的扩散有关, 并因此控制释放动力学。

[0036] 将包衣的小颗粒置于胶囊中。

[0037] 例如, 可以提及下面的制备方法:

[0038] 在流化床系统中, 将由蔗糖 / 淀粉组成的中性核心用与羟丙基甲基纤维素相关的曲美他嗪盐酸盐溶液的连续层包衣。

[0039] 将由此制备的小颗粒在流化床装置中使用包含乙基纤维素、乙酰柠檬酸三丁酯和滑石粉的混悬液进行包衣。

[0040] 在硬脂酸镁存在下, 将所述包衣的小颗粒填充进胶囊中。

[0041] 本发明还涉及本发明的药物组合物在预防性治疗心绞痛、脉络膜视网膜病期间的用途, 以及用于治疗血管源性眩晕的用途。

#### 附图说明:

[0042] 图 1: 显示了药物组合物的结构和配方。

[0043] 图 2: 显示了不含有抗凝集剂 (上图) 和含有过量抗凝集剂 (下图) 的小颗粒的比较外观。

[0044] 图 3: 显示了体外溶出曲线。

[0045] 图 4: 显示模型化的体外溶出曲线 = 体内吸收部分的曲线。

[0046] 图 5 :显示了通过卷积获得的预测血浆浓度。

### 具体实施方式

[0047] 下面的实施例阐明本发明,但不用于限制本发明。

[0048] 实施例 1 :对于含有 80mg 曲美他嗪的胶囊的药物组合物

[0049] 用含有 6.5% 乙基纤维素的薄膜包衣曲美他嗪小颗粒。

[0050] 图 1 图示说明下述药物组合物的结构和配方。

[0051] 表 1 :

[0052]

化合物	量(mg)
活性成分小颗粒	
曲美他嗪二盐酸盐	80.00
中性小颗粒	36.677
羟丙基甲基纤维素	6.40
包衣(6.5% EC)	
乙酰柠檬酸三丁酯	1.20
乙基纤维素	8.00
滑石粉	12.00
胶囊	
包衣的小颗粒	144.277
硬脂酸镁	0.434

[0053] 实施例 2 :小颗粒的宏观外表

[0054] 在工业规模上,在药物组合物的外相中缺少抗凝集剂的情况下,发现不规则的小颗粒(图 2)、小颗粒的包衣中的众多裂缝以及甚至小颗粒间的聚合。这些包衣缺陷引起体外溶出动力学的重大改变,尤其是加速的溶出曲线。

[0055] 如果抗凝集剂过量,则以工业规模获得的小颗粒具有不规则和鳞状的表面(图 2),这是由于存在粘附至小颗粒的表面的过量滑石粉。这些小颗粒具有大大加速的溶出动力学,以及甚至立即释放的动力学。

[0056] 实施例 3 :作为包衣中乙基纤维素的百分比的函数的比较的溶出动力学

[0057] 表 2:

[0058]

批次	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
EC%	6.5	10	4.5	9	5
包衣比例%	14.7	20.9	10.7	19.3	11.7
组成					
曲美他嗪	80	80	80	80	80
中性核心	36.677	36.677	36.677	36.677	36.677
HMPC	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4
乙基纤维素	8	12.3	5.5	11.1	6.2
乙酰柠檬酸					
三丁酯	1.2	1.8	0.8	1.7	0.9
滑石粉	12	18.5	8.3	16.7	9.3
硬脂酸镁	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
总重	144.711	156	138	152.9	139.8
溶出					
4 小时	20.9	2.1	46.3	4.9	36.6
8 小时	48.5	26.9	69.1	31.7	62.9
12 小时	62.0	44.1	80	48.1	75.7
16 小时	72.6	54.5	86.5	58.3	83.4
24 小时	86.3	67.8	93.2	71.1	91.6

[0059] 应当注意,包衣比例如下计算:外相的重量/总重。

[0060] 此外,从没有被分配进胶囊的小颗粒获得上述溶出曲线(profiles)。相对于上述的溶出曲线(没有被填充的),工业规模的批次(包封进胶囊的小颗粒)的溶出曲线在4、8、12和16小时点分别减慢4%、3%、2%和1%。

[0061] 将药物组合物E110118(EC10%)、E110120(EC4.5%)、E110121(EC9%)和E110124(EC5%)的体外溶出动力学(图4)与参比药物组合物E110055(EC6.5%)的体外释放动力学相比较。借助相似因子( $f_2$ )比较溶出曲线。

[0062] 一方面组合物E110118(EC10%)和E110121(EC9%)的溶出动力学以及另一方面E110120(EC4.5%)和E110124(EC5%)的溶出动力学与参比药物组合物E110055(EC6.5%)的溶出动力学不相似。因此,药物组合物中的阻滞剂的百分比一方面严格小于9%,而另一方面,严格大于5%。

[0063] 当值( $f_2$ )大于或等于50时,认为两条溶出曲线是相似的。EMA和FDA的导则建议计算相似因子( $f_2$ ),以比较两条溶出曲线,并使得能够确定所述溶出曲线是否是相同的。

[0064] 相似因子( $f_2$ )具有下面公式:

[0065]



$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

[0066] 其中  $f_2$  是相似因子,  $n$  是标准化点的数目,  $R(t)$  是从参比药物组合物 E110055 溶解的活性成分的百分比均值, 且  $T(t)$  是从药物组合物 E110118 (EC10%)、E110120 (EC4.5%)、E110121 (EC9%) 和 E110124 (EC5%) 溶解的活性成分的百分比均值。标准化点至少是在  $t=8$  小时、 $t=12$  小时和  $t=16$  小时。

[0067] 填充进胶囊中的被评价的小颗粒具有不同的配方, 这些配方尤其作为乙基纤维素和抗凝集剂的量的函数而变化。

[0068] 通过对药物组合物 E110118 (EC10%)、E110120 (EC4.5%)、E110121 (EC9%) 和 E110124 (EC5%) 的观察到的体外溶出曲线 (图 3) 中的每一个应用 Weibull 定律, 将它们模型化 (modelled) (图 4)。Weibull 定律制定尤其有价值的近似法, 其使得能够从观察到的体外溶出曲线预测连续的体外溶出曲线。

[0069] 假设体外 - 体内相关性等于 1; 因此, 体内吸收部分的曲线 (图 4) 准确地对应于所述模型化的体外溶出曲线。然后进行卷积 (convolution) 步骤, 以预测各种药物组合物的药代动力学曲线。卷积步骤 (函数  $C_p(t)$ ) 定义如下:  $C_p(t) = I(t) * P(t)$

[0070] 其中  $I(t)$  是一种输入函数, 且  $P(t)$  是一种处置函数 (disposition function)。

[0071] 所述输入函数表示作为时间的函数的体内吸收部分, 处置函数是在研究 SKH-6790-005-FRA 中获得的用于曲美他嗪的延长释放的药物组合物的药代动力学的多指数 (polyexponential) 方程式。预测的平均药代动力学曲线显示在图 5 中。

[0072] 基于所述通过卷积获得的血浆曲线, 计算药代动力学参数 AUC 和  $C_{max}$ , 其中 AUC 表示对于药物的暴露量,  $C_{max}$  表示最大浓度。

[0073] 表 3:

[0074]

	AUC (ng. h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
E110124	1620	83.6
E110120	1678	85.6
E110055	1776	67.8
E110121	1501	57.0
E110118	1418	54.2

[0075] 药物组合物 E110055 (EC6.5%) 的 AUC 在上面评价的药物组合物中是最高的, 患者对曲美他嗪的暴露量显著提高。

[0076] 此外, 所述药代动力学曲线使得能够测量所治疗患者的有效心肌保护时间或所述

患者被治疗有效血浆浓度 ( $40 \mu\text{g}/\text{l}$ ) 保护的时间。对于组合物 E110155 (EC6.5%), 该治疗保护时间是至少 22 小时, 然而对于组合物 E110118 (EC10%), 其仅为 16 小时。甚至当阻滞剂 (其负责治疗组合物的延长释放) 的百分比被从 10% 降低至 6.5% 时, 治疗保护时间提高。

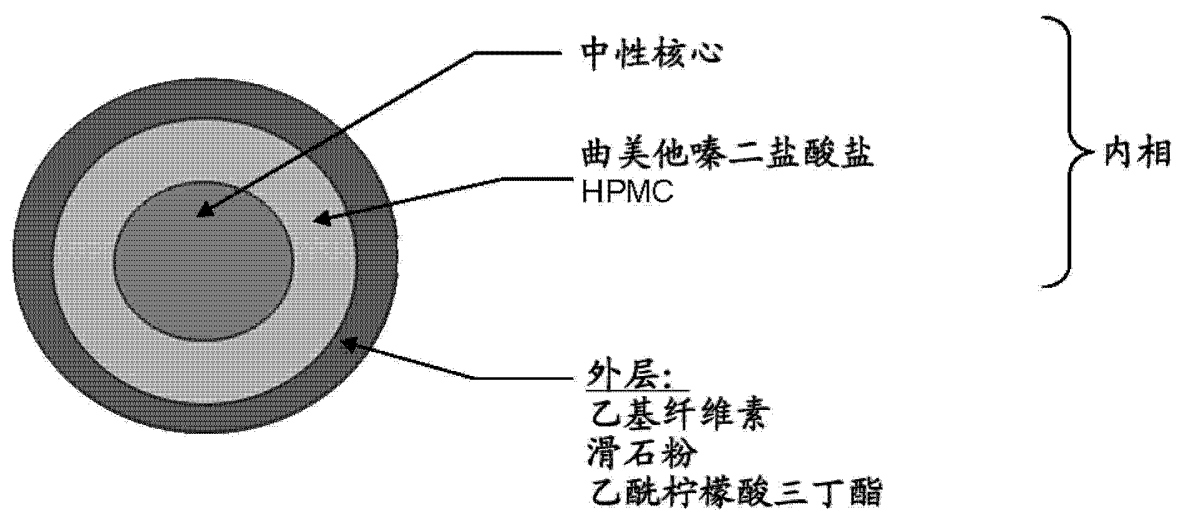


图 1

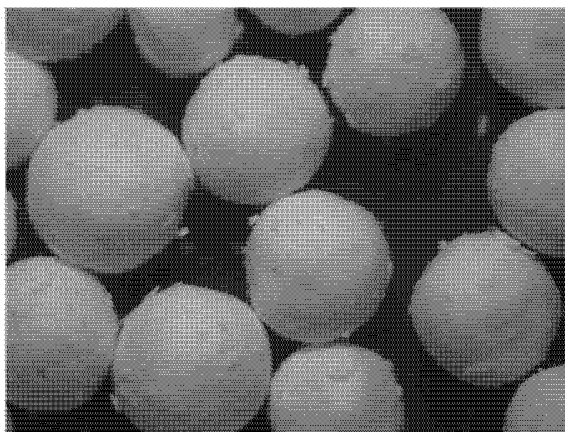
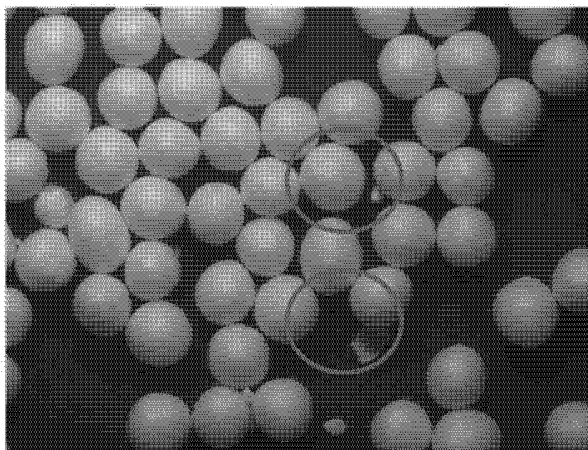


图 2

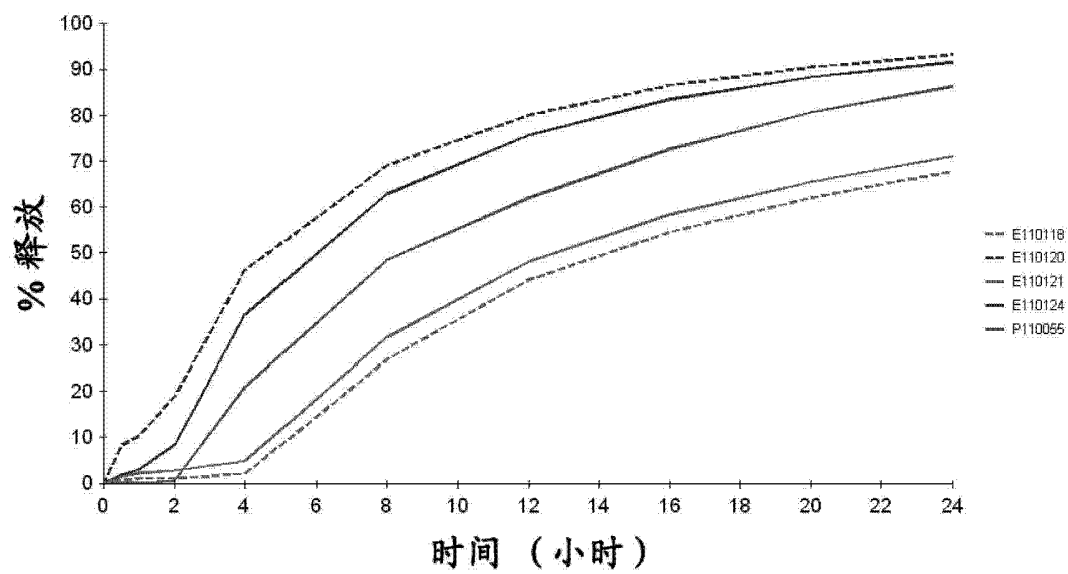


图 3

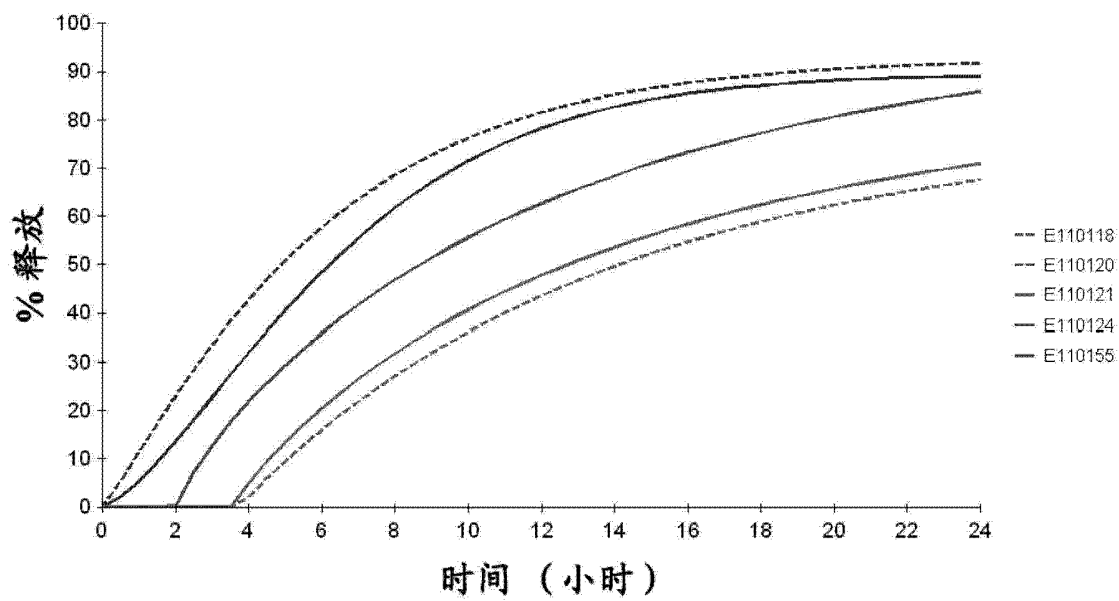


图 4

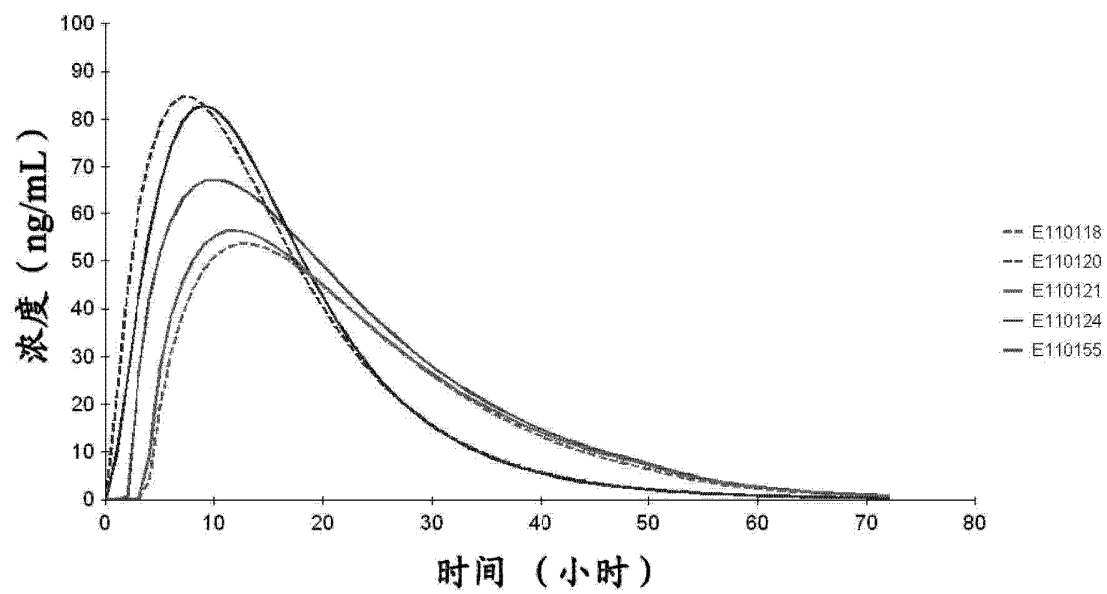


图 5