

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 31/415

A61K 9/20 A61K 9/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95197226.X

[43]公开日 1998年1月28日

[11] 公开号 CN 1171741A

[22]申请日 95.11.20

[30]优先权

[32]94.11.22[33]GB[31]9423511.6

[86]国际申请 PCT/EP95/04550 95.11.20

[87]国际公布 WO96/15785 英 96.5.30

[85]进入国家阶段日期 97.7.3

[71]申请人 葛兰素惠尔康公司

地址 加拿大安大略省

[72]发明人 I·K·温特尔彼恩

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 唐爱军 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 冻干的奥丹亚龙组合物

[57]摘要

本发明涉及的是一种能在口中迅速溶化的可供口服的冻干制剂，该制剂中包含游离碱形式的奥丹亚龙或它的一种药物能接受的溶剂化物和一种或多种药物能接受的赋形剂。该发明中还叙述了这类组合物的生产方法和该组合物在治疗疾病方面的应用，这些疾病是因5-羟色胺(5HT)在5HT<sub>3</sub>受体上的作用引起的。

(BJ)第1456号

## 权 利 要 求 书

---

1. 一种能迅速溶化的口服冻干制剂，该制剂包含游离碱形式的奥丹亚龙或它的一种药物能接受的溶剂化物和一种或多种药物能接受的赋形剂。
- 5       2. 权利要求 1 的组合物，该组合物中包含游离碱形式的奥丹亚龙。
3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中，游离碱形式的奥丹亚龙包含 0.1 - 10 % W/W 该组合物。
4. 权利要求 1 - 3 中任何一项权利要求的组合物，其中，游离碱形式的奥丹亚龙的含量为 0.1 - 100mg。
- 10       5. 权利要求 1 - 4 中任何一项权利要求的组合物，该组合物包含游离碱形式的奥丹亚龙、明胶、甲基羟基苯甲酸钠、丙基羟基苯甲酸钠、草莓调味剂、阿斯巴特糖精，和甘露糖醇。
6. 一种治疗哺乳动物的方法，其中包括因 5HT 在 5HT<sub>3</sub> 受体上的作用而得病的人类，该方法包括给患者服用权利要求 1 - 5 中任何一项权利要求的组合物。
- 15       7. 权利要求 6 的治疗方法，该方法用于治疗呕吐。

# 说明书

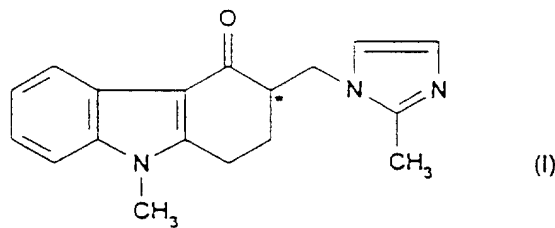
## 冻干的奥丹亚龙组合物

5

本发明涉及一种药物组合物，该组合物包含有效成分 1,2,3,9 - 四氢 - 9 - 甲基 - 3 - [ ( 2 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 甲基 ] - 4H - 吡唑 - 4 - 酮，具体地说，是一种可供口服的能迅速溶化的冻干制剂。

10 在英国专利 No. 2153821B 中，特别公开了一种 1,2,3,9 - 四氢 - 9 - 甲基 - 3 - [ ( 2 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基 ) - 甲基 ] - 4H - 吡唑 - 4 - 酮，现名为奥丹亚龙，该化合物可由下式表示 ( 1 )：

15



和生理上可接受的盐、溶剂化物及其生理上可接受的当量。

20 奥丹亚龙是 5HT<sub>3</sub> 受体上 5 - 羟色胺 ( 5HT ) 的有高度选择性而且有效的拮抗剂，可用于治疗因服用 5HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂而有所好转的各种疾病，诸如呕吐 ( 如欧洲专利申请公开号 No. 226266 和 201165 中所述 ) 和焦虑症。

25 许多临床研究已表明了奥丹亚龙在治疗呕吐方面的疗效，特别是在治疗与癌症化疗、放疗有关的和手术后所引起的恶心和呕吐方面的疗效。到目前为止，奥丹亚龙一直是以其盐的形式，尤其是以其盐酸盐二水合物的形式给药，要末是用注射方法，要末是用口服方法给药。

30 传统的片剂、丸剂或胶囊等形式的口服药一般是比较受欢迎的给药途径，因为这种途径一般来说是方便的，患者也能接受。遗憾的是，这种组合物可能有某些缺点，尤其是在治疗小儿科或老年病患者时，他们可能会不喜欢或难以吞咽这种组合物，或在不可能服用传统的片剂、丸剂或胶囊的情况下是存在一定缺点的。因此，人们非常希望，尤其是在治疗急性疾病时，药物组合物能具有快速的和始终如一的药效，并具有持续的活性和良好的生物利用率。通过肠道外注射的方法可达到快速吸

收的目的，但这是某些患者不能接受的，如果是在没有直接医学监督情况下给药，即在自己给药的情况下更是如此。

克服这一缺点的一种方法是为患者提供一种能在口中迅速溶化的固态制剂，诸如冻干的固态制剂；例如英国专利 No. 1548022、2111423、  
5 2119246、2114440、2111184、2120370 和美国专利 No. 5046618 和 5188825 中所述，在此全部收录仅供参考。

然而，我们发现，奥丹亚龙盐酸盐二水合物与许多药物一样都带有一种固有的苦味，这就是一种能在口中迅速溶化的固态制剂的缺点。而且，大家都知道，如果给病人开出的是一种味道特别令人厌恶的口服药，  
10 那么，病人就可能不会服完一个必要的疗程。尽管不能十分令人满意，而且一种令人厌恶的余味仍然会留在口中，但这种苦味在一定程度上还是可以用甜味剂和/或调味剂遮盖起来的。此外，还有可能出现这种情况，即有些人不愿意使用甜味剂和/或调味剂或用得不合适。

现在我们已惊奇地发现，能迅速溶于口中的一种冻干的制剂能提供  
15 一种特别有益的药物组合物，该制剂中包含游离碱形式的奥丹亚龙。

因此，本发明的第一方面是提供一种能迅速溶化的口服冻干制剂，该制剂中包含游离碱形式的奥丹亚龙或其药物能接受的溶剂化物和一种或多种药物能接受的赋形剂。

所谓“迅速溶化”的意思是，按英国专利 No. 1548022 中公开的程  
20 序进行试验时，该制剂在十秒钟之内就能溶于水中。优选的是该制剂能在 5 秒钟之内或更短时间内溶化。

本发明的冻干制剂优选的是包含其游离碱形式的奥丹亚龙。

本领域的技术人员都知道，奥丹亚龙含有一种手性中心（在式（1）中以\*表示），因此，奥丹亚龙是以旋光异构体（即对映体）的形式存在  
25 的。该发明包括奥丹亚龙的全部异构体及其药物能接受的溶剂化物，其中包括全部互变异构体和旋光异构体及其混合物，也包括外消旋混合物。

一般来说，奥丹亚龙（以游离碱计）可包含 0.1 - 10 % W/W（重量/重量）上述组合物，诸如 1 - 5 % W/W，优选的是 2.5 - 4 % W/W，  
30 例如约 3.2 % W/W。

冻干制剂中的奥丹亚龙（以游离碱计）含量一般为 0.1 - 100mg，诸如 0.5 - 50mg，优选的是 1 - 25mg，诸如 4 或 8mg。

联想到相应的包含奥丹亚龙盐酸盐二水合物的组合物，令人惊奇的是，本发明的冻干制剂竟没有苦味。

如上面所收录的参考专利，例如英国专利 No. 1548022 所述，由于这种冻干制剂能迅速溶化，所以这种制剂可包含一系列药物能接受的水溶性或水分散性载体物质。适于充当载体的物质包括，例如，明胶（包括部分水解的明胶）、多糖类，诸如水解葡聚糖、糊精和藻酸盐（例如藻酸钠）或上述载体相互之间与聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷或金合欢的混合物。

也可用于本发明冻干制剂的传统赋形剂包括：防腐剂、调味剂、着色剂、甜味剂、填充剂、及其混合物。

适用的防腐剂包括一种或多种烷基羟基苯甲酸酯或其盐，诸如，甲基、乙基、丙基和/或丁基羟基苯甲酸盐；山梨酸或它的盐；苯甲酸或苯甲酸盐；及其混合物。本发明冻干制剂优选的是包含甲基-和丙基羟基苯甲酸盐，如其钠盐。

适用的调味剂包括草莓、樱桃、薄荷和焦糖调味剂，具体地说是草莓调味剂。

适用的甜味剂包括，例如，糖，诸如蔗糖、乳糖和葡萄糖；环己基氨基磺酸酯及其盐类；糖精及其盐类；和阿斯巴特糖精。本发明冻干制剂用的甜味剂，优选的是阿斯巴特糖精。

适用的填充剂包括多元醇，诸如甘露糖醇、山梨糖醇和木糖醇或其混合物，这些填充剂均能改善冻干制剂的物理性质。本发明冻干制剂优选的是包含甘露糖醇。

本领域技术人员都了解，能迅速溶化的冻干制剂可用本领域已知的方法来制备，例如，上面收录的参考专利中所叙述的方法。

本领域技术人员会进一步了解到，上面收录的参考专利中已公开了适用于本发明冻干制剂的包装方法。

由这些成分构成的含水组合物很容易按下述方法制备：将该组合物倒入合适的模子中，进行冷冻，然后用一块盖板紧贴着模子将其密封起来，以便将该制剂包住。该制剂优选的是采用双层箔的剥离包装。

倒入模子的含水组合物的重量（湿装重量）一般为 50 - 750mg，诸如 100 - 500mg，例如 125 或 250mg。

在更加优选的观点中，本发明提供一种能迅速溶化的口服冻干制

剂，该制剂包含游离碱形式的奥丹亚龙、明胶、甲基羟基苯甲酸钠、丙基羟基苯甲酸钠、草莓调味剂、阿斯巴特糖精，和甘露糖醇。

在还更进一步的优选观点中，本发明提供了一种冻干的制剂，其中的湿填充剂重量为 125 或 250mg。

5 在本发明上述优选的观点中，冻干制剂中的奥丹亚龙含量，特别优选的为 1 - 25mg，诸如 4 或 8mg。

在更进一步的观点中，本发明提供了一种治疗哺乳动物的方法，其中包括因 5HT 在 5HT<sub>3</sub> 受体上的作用而得病的人类，该方法包括给患者服用一种能迅速溶化的口服冻干制剂，该制剂包含游离碱形式的奥丹亚龙或其一种药物能接受的溶剂化物和一种或多种药物能接受的赋形剂，  
10 大家也知道，所提及的治疗也包括疾病的预防以及对某些已确诊的疾病的缓解作用。

因 5HT 在 5HT<sub>3</sub> 受体上的作用引起的疾病，包括呕吐；意识方面的病症，诸如痴呆症，特别是变性痴呆症（包括老年痴呆症、阿尔茨海默氏症、脑叶萎缩症、抗廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病和克鲁茨费尔德-杰卡氏病），和血管性痴呆症（包括多发性梗塞痴呆症）；以及与颅腔内  
15 损害、创伤、感染以及有关的疾病（包括寻麻疹感染）、代谢、毒素、缺氧和维生素缺乏等引起的痴呆症；和与老化有关的慢性认识缺陷，特别是与记忆缺陷有关的老年病；精神病的病症，如精神分裂症和躁狂；  
20 焦虑症，包括恐慌症、广场恐惧症、社交恐惧症、单纯恐惧症、无法摆脱的压迫性疾病、创伤后精神紧张症、焦虑性抑郁综合症，和变性焦虑症；应激性肠道综合症和药物以及滥用药物造成的依赖性疾  
25 病，由这种方式引起的其它病症，包括瘙痒症，尤其是由于胆汁郁积而诱发的瘙痒；胃肠郁积；胃肠机能障碍症状，如消化性溃疡、倒流食管炎、肠胃气胀和消化不良引起的症状；周期性偏头疼；肥胖症和诸如食欲过盛等病症；疼痛；和抑郁症。

呕吐（即 *nausee* - 呕吐，*retching* - 呕吐，*vomiting* - 呕吐）包括急性呕吐、缓发性呕吐和早发性呕吐。然而，奥丹亚龙也用于包括呕吐的治疗。例如，烷化剂等癌症化疗剂药物都会诱发呕吐，例如环磷酰胺、  
30 亚硝脲氮芥、*lomustine* 和丁苯酸氮芥；细胞毒素抗菌素、例如放线菌素、*doxorubicin*、丝裂霉素 - C 和博莱霉素；抗代谢物，例如 *cytarabine*、甲氧喋呤钠和 5 - 氟尿嘧啶；长春花生物碱，例如 *etoposide*、长春花碱

和长春新碱；以及其它药物，诸如 cisplatin, dacarbazine, procarbazine 和羟基脲；以及上述药物的结合使用；放射性疾病；放射疗法，例如在癌症治疗中的胸部或腹部的照射；中毒；毒素，诸如代谢紊乱或例如胃炎感染所引起的毒素，或细菌感染或胃肠感染期间所释放出来的毒素；

5 妊娠；前庭紊乱，诸如晕动症、眩晕和美尼尔氏症；手术后疾病；胃肠梗阻；胃肠能动性衰弱；内脏疼痛，例如心肌梗塞或腹膜炎；周期性偏头疼；颅内压升高；颅内压下降（例如高空病）；止痛药，诸如吗啡；和胃-食管反流病、胃酸过多性消化不良、饮食过度、胃酸过多、胃灼热/反胃、胃灼热，诸如偶发性胃灼热、夜间胃灼热，和食物诱发的胃灼热和消化不良。

10 本发明的冻干制剂可专门用于治疗呕吐，特别是与癌症化疗和放疗有关的呕吐，但也可用于手术后引起的呕吐。

大家都知道，有效成分的准确治疗剂量将取决于患者的年龄和状态和要治疗的疾病性质，同时还将取决于主治医生的最终判断力。

15 但一般说来，在治疗由于 5-HT 在 5-HT<sub>3</sub> 受体上的作用而引起的疾病，例如呕吐时，其有效剂量为 0.05 - 100mg，诸如 0.1 - 50mg，优选的是 0.5 - 25mg，例如 4, 8 或 16mg 有效成分/单位剂量，该剂量可一次服用或分几次服用，例如，1 - 4 次/每天。

下述非限定性实例将对本发明作进一步说明。

20

### 实例 1

	<u>125mg</u>	<u>250mg</u>	<u>%W/W</u>
奥丹亚龙碱	4.0	8.0	3.2
明胶 ( Pharm Eur/USP )	5.0	10.0	4.00
25 甘露糖醇 ( Pharm Eur/USP )	3.75	7.5	3.00
阿斯巴特糖精 ( USNF )	0.625	1.25	0.50
草莓调味剂	0.125	0.25	0.1
甲基羟基苯甲酸钠	0.0555	0.111	0.0444
丙基羟基苯甲酸钠	0.0070	0.014	0.0056
30 纯水 ( Pharm Eur/USP ) 适量至 125.0* 适量至 250.0* 适量至 100.0*			

\*在冷冻 - 干燥过程中，水被除去。

该组合物的各种成分可按，例如，上述参考专利中所述方法混合在一起。

5 然后，将悬浮液倒入泡罩形模子中。若是4mg单位剂量，其填充重量为125mg；若8mg单位剂量，其填充重量为250mg。按，例如，上述参考专利所述方法对该悬浮液进行冷冻，冷冻-干燥，然后用一块盖板紧贴着模子密封起来。