[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/505 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380104726.X

[43] 公开日 2006 年 1 月 11 日

[11] 公开号 CN 1720048A

[22] 申请日 2003.11.25
[21] 申请号 200380104726.X
[30] 优先权
[32] 2002.12.4 [33] US [31] 60/430,740
[86] 国际申请 PCT/US2003/037714 2003.11.25
[87] 国际公布 WO2004/050019 英 2004.6.17
[85] 进入国家阶段日期 2005.6.1
[71] 申请人 纳斯辛姆有限公司
地址 爱尔兰都柏林
[72] 发明人 J·科德 B·比尔
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 谭明胜
权利要求书 2 页 说明书 11 页

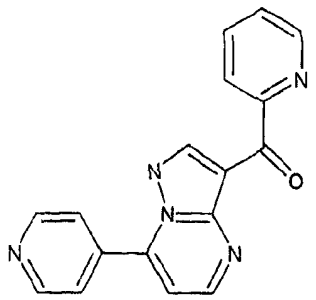
[54] 发明名称

治疗焦虑的方法和组合物

[57] 摘要

通过口服施予所述患者每日剂量的活性成分 2 - 吡啶 [7 - (4 - 吡啶) 吡唑 [1, 5 - a] - 嘧啶 - 3 - 基] - 甲酮或者其可药用盐，特别是奥西普隆来治疗患者焦虑的方法。 在两次单独分开给药中，施予的第一部分为慢速释放形式且施予的其余部分为速释形式，以便该活性成分的血液浓度维持在治疗适宜浓度以保持施予该活性成分期间患者中抗焦虑的作用，以及按照上述方法施予的含有该活性成分的药用组合物。

1. 治疗需要治疗的患者焦虑的方法，包括以每日剂量约 50 至 250 mg 口服施予所述患者作为活性成分的式 I 抗焦虑化合物或者其可药用盐，



I

所述的每日口服剂量含有快速释放形式中活性成分的第一部分和缓释形式中所述活性成分的其余部分，施予的快速释放形式中的所述活性成分的比例为缓释形式中施予的部分重量的约1至约4倍。

2. 权利要求 1 的方法，其中每日剂量以每日给药 1 到 3 次施予。

3. 权利要求 1 的方法，其中活性成分以片剂施予。

4. 权利要求 2 的方法，其中在所述的单独给药的每次中，缓释部分与快速释放部分联合施予。

5. 权利要求 4 的方法，其中所述抗焦虑化合物的每日剂量为约 120 至 240 mg。

6. 权利要求5的方法，其中在每次所述给药中，快速释放形式中的所述活性成分的比例为慢速释放部分重量的约2.5至约3.5倍。

7. 权利要求 3 的方法，其中在每次所述给药的每次中，慢速释放部分与快速释放部分一同施予。

8. 权利要求 7 的方法，其中在每次所述给药中，慢速释放部分与快速释放部分以单片剂施予。

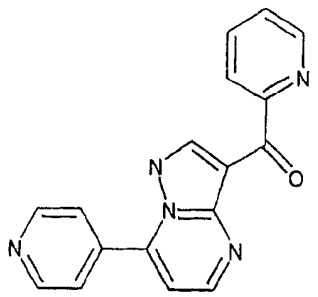
9. 权利要求 8 的方法，其中所述片剂含有的快速释放形式中的活性成分的量为慢速释放形式中活性成分重量的约 3 倍。

10. 权利要求 9 的方法，其中施予的片剂含有约 10 mg 缓释形式中的活性成分和约 30 mg 快速释放形式中的活性成分。

11. 权利要求 9 的方法，其中施予的片剂含有约 30 mg 缓释形式中

的活性成分和约 90 mg 快速释放形式中的活性成分。

12. 药用口服单位剂型，包括两个单独隔室，每个隔室都含有一种包含选自包括式 I 化合物和其可药用盐的药用活性成分和可药用载体



I

的组合物，在单位剂型中所述的活性成分的量为约 50 至 250 mg，在第一隔室所述活性成分的量为第二隔室所述活性成分重量的约 1 至约 4 倍，在第一隔室的组合物适于快速释放其中包含的活性成分，并且第二隔室中的组合物含有掺入其中的能引起第二隔室活性成分缓释的亲水性聚合基质。

13. 权利要求 12 的单位剂型，其中口服剂型是片剂。

14. 权利要求 13 的单位剂型，其中组合物具有直径小于 250 微米的粒径。

15. 权利要求 14 的单位剂型，其中聚合基质为羟丙基甲基纤维素。

16. 权利要求 15 的单位剂型，其中在每个所述的隔室药学上可接受的载体是速流乳糖。

17. 权利要求 14 的单位剂型，其中在单位剂型中的活性成分的量为约 80 至 240 mg。

18. 权利要求 17 的单位剂型，其中在单位剂型中活性成分的量为约 120 至 240 mg。

19. 权利要求 18 的单位剂型，其中快速释放部分中的活性成分的量为缓释部分活性成分重量的约 2.5 至约 3.5 倍。

20. 权利要求 19 的单位剂型，其中所述片剂含有约 30 mg 缓释形式中的活性成分和约 90 mg 快速释放形式中的活性成分。

21. 权利要求 20 的单位剂型，其中片剂含有约 10 mg 缓释形式中的活成分和约 30 mg 快速释放形式中的活性成分。

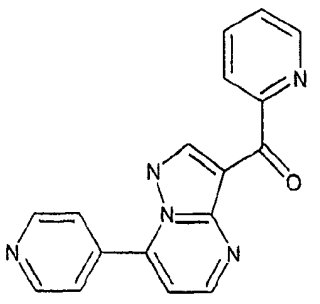
治疗焦虑的方法和组合物

发明背景

苯并二氮卓类广泛地用于治疗焦虑。然而，与苯并二氮䓬类相关的许多副作用限制了它们在治疗焦虑疾病中的应用。例如，在治疗焦虑疾病中，苯并二氮䓬类产生肌肉松弛、镇静作用和健忘症，及通常认为不受欢迎的行为。用于治疗焦虑疾病的改善的化合物如苯并二氮䓬类一样有效地减轻症状，但是没有这些限制的和潜在的危险的副作用。可在这方面使用的这些类型的化合物的一种为吡啶并吡唑[1，5-a]嘧啶甲酮，其为在U.S.专利4,521，422和Vancouver等人，试验和临床精神药理学1994，Vol. 2，No. 3，pg. 225-233公开的抗焦虑剂。然而，从病人顺应性的立场上，这些组合物难于施予。因为，虽然能快速达到峰血液浓度，但是它们从循环血液中清除的更快，并且要求至少每日三次服用以达到持续的治疗适宜的血液浓度。因此，除了获得快速起效之外，直到由下次施用该药物产生活性时能维持该药物的血液浓度保持治疗是十分重要的。

发明概述

根据本发明，组合物和使用该组合物的方法已经被发展用于施予活性成分2-吡啶[7-（4-吡啶）吡唑[l,5-a]-嘧啶-3-基]-甲酮或者其可药用盐。该活性成分游离碱的形式为式I。



I

根据本发明，施予患者式I的化合物（奥西普隆）或者其可药用盐用于治疗抗焦虑的一种新方法和组合物已经被发展。根据该发展，当

施予患者这些组合物时，在施予此化合物期间血液浓度保持治疗适宜浓度。如此，不需要重复施予式I的化合物或者其盐来维持其抗焦虑的作用。根据本发明，每日一次或者两次施予该化合物可以维持抗焦虑的作用给定的整天。通过本发明的方法和化合物，不同于苯并二氮䓬类的一类新化合物已经被发展用于治疗焦虑。

发明详述

根据本发明，施予式I的化合物或者其可药用盐治疗需要这些治疗的患者的焦虑的组合物和方法已经被发展。该方法包括以体重的约0.5 mg/kg至5.0 mg/kg剂量口服施予人类患者式I的化合物或者其可药学上可接受盐。焦虑的治疗通过使用约50至250 mg明显地获得优选约80 mg至约240 mg，并且最优选约100 mg到240 mg的每日剂量方案（regiment）。根据本发明一个优选实施方案，式I化合物或者其可药用盐的每日给药可以通过在给定的一天中1至3次分别给药来实施。优选每日一次或者两次。每次这些单独给药包含慢速释放形式中的式I化合物或者其盐的部分和在快速释放形式中的活性成分的其余部分。在每此这些单独给药中，快速释放形式中的活性成分为慢速释放形式部分重量的约1至4倍，优选约2.5至约3.5倍。

根据本发明，式I的化合物或者其可药用盐可以被用于治疗包括多种焦虑疾病的任何形式的焦虑。根据本发明的方法，可治疗的焦疾病包括一般焦虑疾病（Generalized Anxiety Disorde）和DSM-IV列出的极度焦虑疾病（Panic disorder）。式I表示的活性成分化合物为奥西普隆。根据本发明，当施予式I的化合物时产生前述的本发明有益效果。

为了实施本发明的方法，包药用口服单位剂型已经被发展，其包括分成两个隔室的活性成分，第一隔室含有用于快速释放的活性成分和可药用载体，第二隔室含有用于缓释的活性成分的和掺入其的亲水聚合基质的载体。通过提供这样的方法和单位剂型，一方面能保持患者循环血液中活性成分的适宜治疗血液浓度。在患者中该浓度持续全天。另外，患者不需要在一天中重复施予式I的化合物或者其可药用盐。

式I的化合物可以以自由碱或者其可药用盐的形式施予。任何常规的药学上可接受的酸式盐例如盐酸盐、柠檬酸盐等都可以被使用。其他的盐，优选包括例如氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸

盐和苹果酸盐。

根据本发明，式I的化合物或者其可药用盐以口服单位剂型被施予。任何常规的口服单位剂型均可以被使用，优选口服单位剂型是片剂。通过使用式I的化合物获得期望的抗焦虑作用的每日剂量为约50至250 mg，优选约80至约240 mg，特别优选约100 mg至约240 mg。根据本发明，每日总剂量可以1至3次分别给药，优选1到2次分别给药施予。通常优选这些单独的每日剂量与施予活性成分的量近似相等。作为实例，如果某人在一天中想要以两次单独剂量施予50 mg的活性成分，则每次单独施予约25 mg。另一方面，某人想要在一天的以两次单独剂量施予患者每日总剂量240 mg，则每次单独给药优选为约120 mg。而且，这两次分别单独剂量优选在约一天中近视相同的时间周期（例如相隔约8小时或者12小时）施予。然而，依据剂量的强度，分开给药的每日剂量时间周期可以从约6至14小时，且没有任何有害作用。

在实施本发明中，分开的剂量有慢速释放部分和快速释放部分，并且快速释放部分的重量为慢速释放部分重量的约1至4倍，优选约2.5至约3.5倍是十分重要的。因此，在每个这些两次分开剂量中，用于快速释放施予的活性成分的量为慢速释放施予部分重量的1到4倍。在施予活性成分的整个周期中，这将给予血液系统中活性成分的稳定性和持续保持。通常，优选用于快速释放施予的活性成分为用于慢速释放施予部分重量的约3倍。

在这些单独施予活性成分中，慢速释放形式和快速释放形式中活性成分的用量可以各自分别施予或者联合施予。用于给定给药方式的快速释放形式可以以单个剂型施予，例如一个胶囊或者一个片剂或者单独的片剂，在该单独给药中每个总用量通过快速释放施予。例如，如果某人需要施予快速释放形式中的90 mg活性成分，其可以服用含有不同量或相同量的三个片剂或者胶囊，其总良为90 mg。关于活性成分的缓释形式的给药同样适用。无论如何，在每一个单独给药的期间，快速释放形式中施予的活性成分的量为慢速释放形式中施予部分的重量的约1至约4倍。在每次这两个单独给药期间，快速释放形式和缓释形式中的活性成分被一起或者甚至单独施予，但是应在很短的时间之内。

根据本发明优选实施例，已提供了口服单位剂型，例如片剂或者

胶囊，用于以作为单个剂型单位的缓释和快速释放形式施予活性成分。这些口服的单元剂型可以是任何常规的剂型单元，优选片剂。因此在单独的给药期间，患者可以服用含有缓释和快速释放形式中的两者中的活性成分的一或两片这样的单位剂型。根据本发明，包含约 15 至约 250 mg 的式 I 化合物或者其盐的口服剂型可以被制备成在快速释放部分的活性成分为慢速释放部分含量的约 1 到 4 倍。优选的口服单位剂型为 120 mg 活性成分的胶囊或者片剂，其含有在缓释形式中的 30 mg 活性成分和在快速释放形式中的 90 mg 活性成分。另一个优选的口服剂型为包括 40 mg 活性成分的胶囊或者片剂，其含有缓释形式中的 10 mg 和快速释放形式中的 30 mg 活性成分。另一个优选的剂型为 240 mg 活性成分的片剂或者胶囊，其含有在缓释形式中的 80 mg 活性成分和快速释放形式中的 160 mg 活性成分。如此提供了用于缓慢和快速释放剂型的简单的给药方式，以维持在治疗期间恒定的式 I 化合物的血液浓度。

在制备含有式I化合物作为活性成分的口服单位剂型优选片剂中，该活性成分通常以速释放组合物约40至75重量百分比与稀释剂或者载体混合。在慢速释放片剂中，稀释剂通常占40至60重量百分比。优选的稀释剂或者载体包括乳糖。根据本发明，任意常规的稀释剂都可以被使用。这些口服剂型，尤其是片剂，通常包含其它常规的赋形剂，例如粘合剂、崩解剂、润滑剂或者助流剂，它们通常用于制剂中，比如口服单元剂型如片剂。崩解剂可以是某些修饰的淀粉或者修饰的纤维素聚合物中的一种，特别地为交联甲羧纤维素钠和聚乙烯聚吡咯烷酮，粘合剂可以使任意常规的粘合剂例如乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素。

制备缓释片剂中，式I的活性成分或其盐和稀释剂或者载体和一种或者多种其他另外的制剂成分或者赋形剂一起混合，且进一步与在患者摄取片剂后引起慢速释放活性成分的亲水聚合缓释基质混合。根据本发明使用的该亲水的慢速释放聚合物通常具有约100 cps至约100,000cps的粘度。

任何常规的聚合亲水缓释基质都可以被使用。其中包括羟丙基甲基纤维素及其他的亲水聚合物例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧乙烯基聚合物、聚乙烯醇、葡聚糖、小核菌葡萄聚糖、甘露聚糖、黄原胶、羧甲基纤维素及其衍生物、甲

基纤维素，并和大多数的纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮。根据本发明，产生式I化合物慢速释放的亲水聚合物基质通常以占整个慢速释放制剂的约20至约35重量百分比的量掺入慢速释放制剂中。

除了活性成分和载体或者稀释剂被研磨成直径小于 250 微米的粒径外，按照常规压片的方法制备本发明的片剂。研磨制剂的任意常规的方法都可以被使用以获得这种结果。获得这种结果优选的方法是将活性成分、含或不含有聚合缓释基质和稀释剂的组合物高速通过具有 60 目筛的锤磨机以产生这种粒径的减少。至于慢速释放制剂，通过锤磨机的混合物在组合物中包括组合物中的慢速释放基质。造粒之后，组合物可以被压制成含有慢速释放形式中的活性成分或者含有快速释放形式中的活性成分的片剂。这可以通过任何常规的压片方法例如使用单层片剂压片实现。另一方面，如果期望获得双层单元片剂，其可以将慢速释放组合物和快速释放组合物及片剂自身制成单双层片剂。在该方法中，可以使用双层片剂压片将这些两种组分制剂成单一的片剂。通过压制活性成分组分化合物形成双层片剂的任意常规方法都可以用于进行该过程。

如此处使用的术语“片剂”指包含压制的所有形状和粒径、包衣或者不包衣的药物剂型。用于包衣可使用的物质包括任何常规包衣材料，其可以是二氧化钛、滑石、甜料和着色剂。

本发明通过下面的实施例进一步阐述。在实施例中：

Polyplasdone 为聚乙烯聚吡咯烷酮。

Aerosil 为二氧化硅胶体。

Kollidon 30 为聚乙烯吡咯烷酮。

Mag Stearate 为硬脂酸镁。

Methocel Kl00M 为羟丙基甲基纤维素，l,000,000 cps。

Methocel Kl00LV 为羟丙基甲基纤维素，l,000,000 cps。

实施例

实施例 1

快速释放（RR）60MG 和 90MG 片剂的制备

	占组合物重量的%重量	
物质	60 mg RR 片剂	90 mg RR 片剂
奥西普隆	18.6	27.1
速流乳糖	63.9	53.8
Polyplasdone	9.7	9.7
Aerosil	0.8	0.9
Kollidon 30	3.1	4.5
Mag Stearate	1.0	1.0
Opadry Brown	2.9	2.9

片剂的制备过程

A. 称量奥西普隆、速流乳糖、一半量的 Polyplasdone、一半量的 Aerosil 200。

B. 在 10 L V 圆锥搅拌器中以 18 rpm 混合 10 分钟。

C. 过 Fitzmill（hammers），60 目筛；在高速下生成直径小于 250 微米的颗粒。

D. 在流化床系统 GlattGPCG-3）中造粒，使用 PVP（7.5% w/w 水溶液）作为粘合剂，以得到 5%粘合剂和 95%磨细的混合物的目标组合物。

E. 在 V 圆锥搅拌器中用剩余的 Aerosil 和剩余的 Polyplasdone 混合颗粒 5 分钟，之后加入硬脂酸镁，再混合 3 分钟。

F. 使用 Piccola 片剂压片机，使用 9 mm 圆形、常规凹面工具制备 IR 片剂，以达到达到 160N(30%)的目标硬度和必需的目标重量(7%)。

G. 在 Vector Coater 中使用 Opadry Brown（12% w/w 水溶液）给形成的片剂包衣，增重 3%。

实施例 2

30MG 缓释（SR）片剂的制备

	占组合物重量的%重量
物质	30 mg SR 包衣片剂
奥西普隆	19.4
Methocel Kl00M	11.6
Methocel K100LV	17.5
速流乳糖	41.8
Aerosil	1.0
Kollidon 30	4.8
Mag Stearate	1.0
Opadry Brown	2.9

奥西普隆片的制备过程

A. 称量奥西普隆、速流乳糖、Methocel Kl00M、Methocel K100LV 和一半量的 Aerosil 200。

B. 在 10 L V 锥形搅拌器中以 18 rpm 混合 10 分钟。

C. 过 Fitzmill（hammers），60 目筛；在高速下生成具有直径小于 250 微米的颗粒。

D. 在流化床系统（GlattGPCG-3）中造粒，使用（7.5% w/w 水溶液）PVP 作为粘合剂，以得到 5%粘合剂和 95%磨细的混合物的目标组合物。

E. 在 V 圆锥搅拌器中用剩余的 Aerosil 混合 5 分钟，之后加入硬脂酸镁，再混合 3 分钟。

F. 使用 Piccola 片剂压片机，使用 7 mm 圆形、常规凹面工具制备 SR 片剂，以达到 200N（30%）的目标硬度和必需的目标重量（7%）。

G. 在 Vector Coater 中使用 Opadry Brown（12% w/w 水溶液）的 cosmetic 包衣给形成的片剂包衣至获得 3%的目标增重。

实施例 3

具有 30MG SR/90MG RR 的双层片剂的制备

使用实施例 1 的 90 mg IR 组合物和实施例 2 的 30 mg SR 组合物。

利用实施例 1 和 2 的步骤 A 至 E。实施例 1 和 2 的组合物被放置在双层片剂压片机中并在该压片机中压制形成单一双层片剂。压片以后，片剂以实施例 1 步骤 G 中的方式包衣。

实施例 4

过程

给药过程使用实施例 2 的 30 mg SR 片剂和实施例 1 的 90 mg IR 片剂。

如下制备用于此研究的安慰剂。

物质	占组合物重量的%重量
Avicel	96.6
Mag Stearate	0.5
Opadry Brown	2.9

制备过程

A. 称量 Avicel 和硬脂酸镁。在 V 锥形搅拌器中以 18 rpm 一起混合。

B. 使用 Piccola 压片机，使用 7 mm 圆形、常规凹面工具或 9 mm 圆形、常规凹面工具制备安慰剂以达到必需的强度（+/-30%）和必需的重量（+/-7%）。

C. 在 Vector Coater 中使用 Opadry Brown（12% w/w 水溶液）cosmetic 包衣给形成的片剂包衣至获得 3%的目标增重。

实际研究进行了 14 天。每治疗组的患者总量为 60 名。有三个治疗组。奥西普隆（RR 和 SR 组合）和对比的安慰剂给药剂量如下:

SR（mg）/IR（mg）	SR/RR 总剂量（mg）	给药方案	每日总剂量（mg）
0/60	60	每日三次	180
30/90	120	每日两次	240
安慰剂	0	对比	0

为了蒙蔽患者，所有的患者每日给药三次，每次 2 片。30/90 奥西

普隆组，每天中接受安慰剂作为 3 次剂量中的一次；他们接受的另外两次剂量中含有活性成分。

实施例 5

85、210、195 和 195MG SR 片剂的制备

按下表列出的成分制备含有 85 mg、110 mg、195 mg 和 210 mg 的片剂。在该表中所有的%为占组合物总重量%重量计。

	A	B	C	D	E
奥西普隆	29.1%	30.0%	30.0%	30.0%	30.0%
Methocel Kl00M	9.3%				20.4%
Methocel K100LV	19.8%	30.0%	30.0%	30.0%	9.6%
月桂基硫酸钠	-	-	6.0%	6.0%	6.0%
乳糖	32.1%	35.0%	29.0%	29.0%	29.0%
Aerosil 200	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Kollidon 30	4.8%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
硬脂酸镁	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Opadry Brown	2.9%				
每片奥西普隆的毫克	210 mg	85 mg	85 mg	110 mg	195 mg
片剂尺寸	18 × 8 mm 椭圆常规凹面	7 mm 圆形常规凹面	7 mm 圆形常规凹面	9 mm 圆形常规凹面	18 × 8 mm 椭圆常规凹面

除了进行制粒获得用于 B-E 的 3%粘合剂和 97%磨细混合物的理论组合物之外，该片剂用类似于实施例 1 的方法制备。该片剂不包衣。

实施例 6:

含有奥西普隆缓释片剂的溶出度

使用 USP1 仪器、20 筛目篮、l00 rpm，37℃ ± 5℃下含有 0.5% SLS 的 900 ml pH 6.8 ~ 0.05 的磷酸缓冲液进行实施例 2 和实施例 5（A）、（B）、（C）、（D）和（E）的溶出度实验。

用 HPLC 检测样品中奥西普隆含量，在下表中列出。

	实施例 2	实施例 5（A）	实施例 5（B）	实施例 5（C）	实施例 5（D）	实施例 5（E）
时间（小时）	平均释放%					
1	10.5	6.0	11.1	9.1	10.0	5.1
4	48.7	29.8	45.2	46.2	44.4	27.3
8	90.9	60.9	84.0	91.0	85.2	57.7
12	107.0	80.1	105.0	101.7	97.6	79.4
22	-	103.6	102.8	103.1	100.3	102.0

实施例 7

30 mg 快速释放 IR 片剂的制备

按下表列出的成分制备含有 30 mg 奥西普隆的片剂。在该表中所有的%以占组合物总重量%重量计。

物质	A
Ocinaplonin	9.4
速流乳糖	74.8
Polyplasdone	9.7
Aerosil	0.6
Kollidon 30	1.6
Mag Stearate	1.0
Opadry Brown	2.9
每片奥西普隆的毫克	30
片剂尺寸	9 mm 圆形

实施例 8

60 MG 和 25 MG RR 胶囊的制备

使用下表物质制备含有 60 mg 奥西普隆（A）和 25 mg 活性成分（b）的片剂。在该表中所有的%以占组合物总重量的%重量计。

物质	A	B
奥西普隆	26.25	26.25
Avicel PH 101	20.0	20.0
淀粉 1500	10.0	10.0
Aerosil 200	0.25	0.25
Pharmatose DCL_{11}	42.5	42.5
硬脂酸镁	1.0	1.0

赋形剂过筛，在装有 10L V 锥形搅拌器的 Pharmatech 搅拌器中以 18 rpm 混合除硬脂酸镁外的所有赋形剂 15 分钟。加入硬脂酸镁，再混合 5 分钟。混合物手工装入胶囊。

实施例 9

含有奥西普隆的快速释放片剂和胶囊的溶出度

	实施例 1（60 mg IR 片剂）	实施例 1（90 mg IR 片剂）	实施例 7（30 mg IR 片剂）	实施例 8A（60 mg IR 胶囊）	实施例 8B（25 mg IR 胶囊）
0.5 小时	105.8%	96.9%	104.0%	78.3%	79.6%

使用 USP1 仪器、20 目篮、100 rpm、0.01N 盐酸进行实施例 1、实施例 7、实施例 8（A）和（B）的溶出度实验。