



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102579383 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201210100648. 7

(22) 申请日 2012. 04. 09

(71) 申请人 南京正科制药有限公司

地址 210038 江苏省南京市经济开发区新港  
大道惠美路 3 号

(72) 发明人 祁艳 徐卓业

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61P 25/20(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

右佐匹克隆缓释片

(57) 摘要

本发明公开了一种右佐匹克隆缓释片,含有有效量的右佐匹克隆和释放阻滞剂,以及药学上适用的赋形剂,其中右佐匹克隆分散于释放阻滞剂中,是一种快速短效非苯二氮<sub>卓</sub>类镇静安眠药。本发明制备的右佐匹克隆缓释片中药物平稳释放,有利于降低体内血药浓度的波动,从而减轻药物不良反应,增加患者用药顺应性。

1. 右佐匹克隆缓释片,其特征在于,含有生理有效量的右佐匹克隆和释放阻滞剂,以及药学上适用的赋形剂,其中右佐匹克隆分散于阻滞剂中。

2. 如权利要求 1 所述的右佐匹克隆缓释片,其特征在于,所述右佐匹克隆含量为 1 ~ 5mg。

3. 如权利要求 1 所述的右佐匹克隆缓释片,其特征在于,所述释放阻滞剂为可以在水中溶胀的高分子物质海藻酸钠。

4. 如权利要求 1 所述的右佐匹克隆缓释片,其特征在于,所述释放阻滞剂占缓释片重量的 5 ~ 30%。

## 右佐匹克隆缓释片

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制造领域,涉及右佐匹克隆的一种新剂型,具体涉及右佐匹克隆缓释片,可用于各种失眠症。

### 背景技术

[0002] 失眠是指无法入睡或无法保持睡眠状态,导致睡眠不足。又称入睡和维持睡眠障碍(DIMS),为各种原因引起入睡困难、睡眠深度或频度过短、早醒及睡眠时间不足或质量差等,常见导致失眠的原因主要有环境原因、个体因素、躯体原因、精神因素、情绪因素等。研究表明植物神经紊乱引起的失眠占绝大多数。

[0003] 右佐匹克隆(Esopiclone)是由美国 Sepracor 公司(2009 年被日本 Dainippon Sumitomo Pharma 收购)开发的快速短效非苯二氮<sub>草</sub>类镇静安眠药,为佐匹克隆的右旋单一异构体,其父药佐匹克隆目前已在世界 80 多个国家和地区上市。2005 年右佐匹克隆在美国上市。在美国已完成了 22 个临床试验,涉及人群 2000 人,用于短期的及慢性失眠的治疗。临床前及临床研究表明本品对苯二氮<sub>草</sub>受体的亲和力是左旋佐匹克隆的 50 倍,右佐匹克隆的 LD<sub>50</sub> 为 1500mg/kg,左旋体为 300mg/kg,而消旋体为 850mg/kg。因此本品较已上市的佐匹克隆具有疗效强、毒性低等优势。

[0004] 佐匹克隆片是催眠药物的代表,动物试验显示该药具有镇静、抗焦虑、抗惊厥和肌肉松弛作用。长期的临床试验及应用显示,佐匹克隆是一个疗效确切,不良反应较少的较为理想的镇静催眠药物。佐匹克隆在改善睡眠质量方面与长效苯二氮<sub>草</sub>类药物相似,在缩短入睡时间上与短效苯二氮<sub>草</sub>类药物相近,服药后残余效应和宿醉现象比苯二氮<sub>草</sub>类药物要少。与苯二氮<sub>草</sub>类药物不同的是,该药长期使用无明显的耐药现象。长期使用后停药,本品无明显的反跳现象,偶见焦虑及停药当晚入睡困难,而苯二氮<sub>草</sub>类药物撤药症状一般可持续到停药的第三天,且多数苯二氮<sub>草</sub>类药物停药后反跳性失眠现象很明显。

[0005] 右佐匹克隆是佐匹克隆的单一异构体形式。单一异构体药物的开发是目前国外新药研发的热点,一般认为,多数药物在体内只有其中某一构型发挥与父药相应的生理作用,另一对应的的构型不具备生理活性甚至在体内产生与预期疗效无关的不良反应,单独开发其活性异构体形式不但可以增强活性,减少药物使用剂量,而且还能减少不良反应的产生。

[0006] 目前右佐匹克隆制剂为片剂,主要个体化用药治疗,成人推荐起始剂量为入睡前 2mg,可根据临床需要起始剂量为或增加到 3mg。老年患者推荐起始剂量为睡前 1mg,必要时增加到 2mg,睡眠维持障碍的老年患者推荐剂量为睡前 2mg。主要不良反应为口苦和头晕,其他如瞌睡,乏力,恶心和呕吐等轻度消化系统和中枢神经系统的不良反应,此类不良反应与普通片药物释放速度快有关,不良反应是影响右佐匹克隆进一步使用的障碍。目前已经存在的技术尚未能降低右佐匹克隆的体内药物释放速度,因此开发右佐匹克隆缓释片,通过制剂手段改变右佐匹克隆的体内过程,药物平稳释放,对于提高其临床疗效,降低不良反应,提高患者用药的顺应性,将具有重要意义。

**发明内容**

[0007] 本发明的目的是克服现有技术缺点和不足提供一种右佐匹克隆缓释片,其释药速度稳定,保持药物溶出度缓释 24 小时以上,有利于体内血药浓度平稳。还提供右佐匹克隆缓释片的制备方法,以及在治疗失眠方面的应用。

[0008] 本发明可通过以下技术方案实现:右佐匹克隆缓释片含有有效量的右佐匹克隆和释放阻滞剂,以及药学上适用的赋形剂,其中,右佐匹克隆分散于释放阻滞剂中。

[0009] 右佐匹克隆缓释片含有右佐匹克隆 1~5mg。本发明右佐匹克隆缓释片释放阻滞剂为可以在水中溶胀的高分子物质海藻酸钠,释放阻滞剂用量占缓释片重量的 5~30%。

[0010] 本发明右佐匹克隆缓释片,可包括药学上适用的赋形剂,如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂。

[0011] 适用于本发明的填充剂可为淀粉、乳糖、微晶纤维素;崩解剂可为交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素;粘合剂可为水、乙醇;润滑剂为滑石粉;助流剂为胶体二氧化硅。

[0012] 本发明右佐匹克隆缓释片的制备方法包括以下步骤:

[0013] 1. 将右佐匹克隆与释放阻滞剂混合均匀;以聚乙烯吡咯烷酮 K29/30 的乙醇溶液制粒,干燥,以 14 目筛整粒;

[0014] 2. 将右佐匹克隆其余赋形剂分别粉碎,过 80 目筛;

[0015] 3. 与其余赋形剂混合均匀;

[0016] 4. 以压片机压片。

[0017] 本发明右佐匹克隆缓释片,与已上市的右佐匹克隆片剂相比具有以下优点:释药规律的重现性、一致性更好,释药不易发生突释;并可在较长的时间内保持所需血药浓度,发生崩释的可能性小,生物利用度高,特别是服用安全,不良反应及毒副作用轻。本发明采用普通片剂设备即可进行生产,生产成本较低,工艺简单,易于工业化生产。

**具体实施方式**

[0018] 为了更好的理解本发明,下面通过对发明较佳具体实施例的描述,详细解释本发明,但不以任何形式限制本发明。

[0019] 实施例 1 右佐匹克隆缓释片制备

	右佐匹克隆	3mg
	乳糖	30mg
	PVP k29/30	10g
[0020]	低取代羟丙甲纤维素	30g
	海藻酸钠	60g
	硬脂酸镁	4g
		1000 片

[0021] 制备工艺:将其余赋形剂分别粉碎,过 80 目筛;将右佐匹克隆与海藻酸钠混合均匀,以 PVPk29/30 的乙醇溶液制粒,干燥,以 14 目筛整粒;与其余赋形剂相混合均匀;压片。

[0022] 实施例 2 右佐匹克隆缓释片溶出度试验

[0023] 将实施例 1 中制得的缓释片剂进行溶出试验,溶出试验在自动溶出仪 (pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液,100rpm) 中进行,结果:从下表可以看出,本发明右佐匹克隆缓释片能较好地实现 24 小时缓释作用。

[0024]

	0h	2h	4h	8h	10h	12h	16h	20h	24h
缓释片	0	28.99	50.68	70.21	79.58	83.59	90.46	95.67	98.66

[0025] 实施例 3 右佐匹克隆缓释片在治疗失眠中的临床应用

[0026] 实验目的:评价右佐匹克隆缓释片与普通片治疗失眠症的疗效和安全性。

[0027] 试验对象:按照《中国精神障碍诊断分类与标准》第三版 (CCMD-3) 失眠症诊断标准,共收集病例 186 例,脱落 3 例,入组 183 例。随机分成 2 组,缓释片组 92 例,男 50 例,女 42 例,平均年龄 (42.6±11.8) 岁。病程 (4.9±2.2) 个月;普通片组 91 例,男 47 例,年龄平均 (40.3±13.8) 岁,病程 (5.4±2.5) 个月。两组在性别、年龄、病程方面差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

[0028] 试验方法:所有患者于治疗前及治疗结束各检查 1 次血常规、尿常规、心电图、脑电图、肝功能、肾功能。两组分别给药,3mg/d,睡前服。患者停用各种镇静催眠药并清洗 7d,治疗过程不合用其他镇静催眠药,抗抑郁药,抗精神病药。疗程均为 15d。

[0029] 疗效评定标准:临床疗效采用睡眠障碍量表 (SDRS)、临床总体印象量表 (CGI) 和不良反应量表 (TESS),对两组患者在用药后第 8,15 天进行评定。减分率 (%) = (基线总分 - 治疗后总分) / 基线总分 × 100%,减分率 ≥ 80% 者为痊愈,减分率为 50%~为显著进步,减分率 30%~为好转,减分率 < 30% 为无效。

[0030] 统计学方法:数据采用 SPSS10.0 软件进行统计分析,采用 t 检验和  $\chi^2$  检验,疗效采用 Ridit 分析。

[0031] 结果:治疗 15 天后,两组的有效率分别为 87.0% 和 81.3%,两组疗效经 Ridit 分析差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),见下表。

[0032]

组别	例数	痊愈		显著进步		好转		无效		显效率
		例	%	例	%	例	%	例	%	
右佐匹克隆缓释片组	92	18	19.6	40	43.5	22	23.9	15	16.3	87.0
右佐匹克隆普通片组	91	16	17.6	36	39.6	22	24.2	17	18.7	81.3

[0033] SDRS 和 CGI 评分比较:缓释片治疗组治疗前 SDRS 评分为 (23.60±4.10) 分,治疗后为 (2.15±1.02) 分;普通片组治疗前评分为 (24.20±4.00) 分,治疗后为 (2.58±1.05) 分。治疗组治疗前 CGI 评分为 (5.58±1.24) 分,治疗后为 (1.41±0.52) 分,对照组 CGI 评分为 (5.53±1.20) 分,治疗后为 (2.65±0.95) 分。两组患者在治疗后各时段 SDRS 评分均比治疗前显著下降,SDRS 总分与基线相比均显著减少 ( $P < 0.01$ ),两组患者 SDRS 总减分值差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),两组患者的 SDRS 和 CGI 总分在治疗后各阶段差异有显著性 (均  $P < 0.05$ ),说明右佐匹克隆缓释片较普通片对睡眠障碍改善作用更明显。

[0034] 不良反应：两组常见不良反应为口干、头昏、嗜睡、口苦，右佐匹克隆缓释片组不良反应发生率为 11.8%，右佐匹克隆普通片组不良反应发生率为 26.4%。两组药物的不良反应通过 TESS 评定差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。