



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101780038 A

(43) 申请公布日 2010.07.21

(21) 申请号 201010136053.8

(22) 申请日 2010.03.30

(71) 申请人 上海现代药物制剂工程研究中心有
限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区哈雷路 1111 号

(72) 发明人 侯惠民 王健 陈芳 夏怡然

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所 31219
代理人 冯珺

(51) Int. Cl.

A61K 9/12(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂及其制备方法,所述口腔喷雾剂,以水为溶剂,含有如下含量的组分:酒石酸唑吡坦 1-10g/100ml,增溶剂 0.1-50g/100ml,吸收促进剂 0.1-5g/100ml,矫味剂 0.01-5g/100ml,抗氧化剂 0.1-3g/100ml。本发明的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,经口腔或舌下喷雾给药后,药物主要经口腔或舌下粘膜吸收,可避免肝脏首过效应及食物的影响,因而吸收更为迅速、起效更快、个体差异更小,使用方便,睡前给药时不需用水送服,特别适合于不顺从口服和注射的患者。由于喷雾给药后药物在口腔粘膜的分布范围广,且由于吸收促进剂的作用,药物迅速从口腔粘膜吸收,发挥速效作用。

1. 酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,以水为溶剂,含有如下含量的组分:

酒石酸唑吡坦	1-10g/100ml
增溶剂	0.1-50g/100ml
吸收促进剂	0.1-5g/100ml
矫味剂	0.01-5g/100ml
抗氧化剂	0.1-3g/100ml

其中:100ml指的是,以所述酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂的体积为100ml为基准。

2. 根据权利要求1所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述增溶剂为醇类、有机酸类或表面活性剂中的一种以上;

所述醇类选自乙醇、丙二醇、甘油或聚乙二醇中的一种以上;

所述有机酸选自醋酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸中的一种以上;

所述表面活性剂选自吐温、泊洛沙姆、卖泽或月桂醇硫酸钠中的一种以上。

3. 根据权利要求1所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述吸收促进剂选用氮酮、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、胆酸盐、癸酸钠、苜泽、冰片、壳聚糖、卡波普或羟丙甲基纤维中的一种以上。

4. 根据权利要求3所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述吸收促进剂优选癸酸钠、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯或卡波普。

5. 根据权利要求1所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述矫味剂包括甜味剂、芳香矫味剂或苦味阻滞剂中的一种以上,所述抗氧化剂为维生素C、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠或乙二胺四乙酸二钠中的一种以上。

6. 根据权利要求1~5任一项所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,还包含有抑菌剂,所述抑菌剂为苯甲酸钠、对羟基苯甲酸酯、山梨酸或苯甲醇中的一种以上。

7. 根据权利要求1所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,其特征在于,所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,以水为溶剂,含有如下含量的组分:

酒石酸唑吡坦	1-10g/100ml
增溶剂	12-48g/100ml
吸收促进剂	0.6-1g/100ml
矫味剂	0.5-1g/100ml
抗氧化剂	0.15-0.4g/100ml
抑菌剂	0.1~0.15/100ml;

其中,增溶剂优选柠檬酸、丙二醇或泊洛沙姆中的一种以上;

吸收促进剂优选辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、癸酸钠或卡波普中的一种以上;

矫味剂优选薄荷醇、阿斯巴甜或卵磷脂中的一种以上;

抗氧化剂优选维生素C、EDTA-2Na或亚硫酸氢钠中的一种以上;

抑菌剂优选山梨酸、苯甲酸或对羟基苯甲酸甲酯中的一种以上。

8. 根据权利要求1~7任一项所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:将增溶剂溶于水中,加酒石酸唑吡坦使溶解,再加入吸收促进剂、矫味剂、抗氧化剂和抑菌剂,溶解,溶液过0.22 μ m微孔滤膜,灌装于带有定量阀的喷雾瓶中,即可

获得所述酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂。

酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种酒石酸唑吡坦制剂。

技术背景

[0002] 唑吡坦为新一代非苯二氮卓类安眠药,属咪唑吡啶类药物,具有较强的镇静、催眠作用及轻微的抗焦虑、肌肉松弛、抗惊厥作用,其作用与特异性的中枢 GABA 受体激活有关。该药口服后通常在 20 ~ 30min 内诱发睡眠,可减少早醒的次数和改善睡眠质量,对失眠者的入睡困难、易醒、多梦及早醒等症状均有较好的疗效,而睡眠结构不受影响。唑吡坦口服给药的生物利用度约为 70%,但食物对药动学的影响较大,个体差异大。

[0003] 唑吡坦在欧洲、美国等许多国家广泛使用,有逐步取代苯二氮卓类药物的趋势。在我国,从 2008 年入网医院催眠 / 镇静药的品种分布看,唑吡坦以 50.7% 的份额占居了整个催眠 / 镇静药市场的一半,遥遥领先于其它品种。

[0004] 在国外上市的唑吡坦制剂有片剂 (Ambien)、舌下片 (Edluar)、缓释片 (AmbienCR)、口崩片 (Tovalt ODT)、口腔喷雾剂 (ZolpiMist) 等。其中,口腔喷雾剂是 FDA 于 2008 年批准用于入睡困难型失眠短期治疗的制剂,具有制备工艺简单、生产成本低、使用方便等优点,得到广泛应用。国内临床使用和正在进行临床研究的唑吡坦制剂包括片剂、胶囊、分散片、口溶片、口崩片及缓释片等,而未见唑吡坦喷雾剂研究及相关专利申请。

[0005] 对于安眠药,理想的给药模式是睡前给药后能迅速产生安眠作用,然后在体内迅速被代谢和排泄,从而不影响第二天的生活和工作。药动学研究表明,唑吡坦口服给药后的 T_{max} 平均为 1h (0.5 ~ 2.0h),消除半衰期平均为 2.5h (1.4 ~ 3.8h),因此采用鼻粘膜或口腔粘膜给药有可能实现这一目标。

[0006] 美国专利 (WO 2005/032519, US 2006/0216240) 公开了一种唑吡坦口腔喷雾剂和软胶囊 (soft bite gelatin capsule) 的处方及制备方法。该喷雾剂由唑吡坦或其盐、极性或 / 和非极性溶剂、掩味剂或矫味剂等组成,处方中还可以包含抛射剂。

[0007] NovaDel 制药公司采用上述专利技术生产了唑吡坦口腔喷雾剂 (ZolpiMist)。健康志愿者的药动学研究表明,在两种给药剂量 (5mg 和 10mg) 条件下,该喷雾剂与相同剂量片剂的 C_{max} , T_{max} 及 $t_{1/2}$ 等参数均无显著性差异,两者具有生物等效性。这表明,该喷雾剂经口腔喷雾给药后主要仍是经胃肠道吸收,未产生口腔粘膜给药的速效作用。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂及其制备方法,以克服现有技术存在的缺陷,更好地满足临床需要。

[0009] 本发明所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,以水为溶剂,含有如下含量的组分:

[0010] 酒石酸唑吡坦	1-10g/100ml
[0011] 增溶剂	0.1-50g/100ml
[0012] 吸收促进剂	0.1-5g/100ml

- [0013] 矫味剂 0.01-5g/100ml
- [0014] 抗氧化剂 0.1-3g/100ml
- [0015] 其中:100ml 指的是,以所述酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂的体积为 100ml 为基准;
- [0016] 所述增溶剂,也称为助溶剂,可选用醇类、有机酸类或表面活性剂中的一种以上;
- [0017] 所述醇类选自乙醇、丙二醇、甘油或聚乙二醇中的一种以上;
- [0018] 所述有机酸选自醋酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸中的一种以上;
- [0019] 所述表面活性剂选自吐温、泊洛沙姆、卖泽或月桂醇硫酸钠中的一种以上;
- [0020] 使用增溶剂的目的是提高酒石酸唑吡坦及芳香矫味剂的溶解度,其中有机酸同时兼有矫味作用;
- [0021] 所述吸收促进剂选用氮酮、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(labrasol)、胆酸盐、癸酸钠、苜泽、冰片、壳聚糖、卡波普或羟丙甲基纤维等中的一种以上,优选癸酸钠、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯或卡波普,主要用来促进唑吡坦透过口腔粘膜的吸收,从而发挥速效作用;
- [0022] 所述矫味剂包括甜味剂、芳香矫味剂或苦味阻滞剂中的一种以上;所述甜味剂选自安赛蜜、阿斯巴甜、纽甜、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、甜菊苷、天冬甜素、甘草甜素、甜蜜素或木糖醇中的一种以上,所述芳香矫味剂选用薄荷油、薄荷醇或水果香精等中的一种以上,所述苦味阻滞剂为卵磷脂或腺苷酸中的一种以上;
- [0023] 所述抗氧化剂为维生素 C、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠或乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)中的一种以上;
- [0024] 进一步,本发明的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,还包含有抑菌剂,所述抑菌剂为苯甲酸钠、对羟基苯甲酸酯、山梨酸或苯甲醇中的一种以上;
- [0025] 优选的,所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,以水为溶剂,含有如下含量的组分:
- [0026] 酒石酸唑吡坦 1-10g/100ml
- [0027] 增溶剂 12-48g/100ml
- [0028] 吸收促进剂 0.6-1g/100ml
- [0029] 矫味剂 0.5-1g/100ml
- [0030] 抗氧化剂 0.15-0.4g/100ml
- [0031] 抑菌剂 0.1 ~ 0.15/100ml
- [0032] 其中,增溶剂优选柠檬酸、丙二醇或泊洛沙姆中的一种以上;
- [0033] 吸收促进剂优选辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、癸酸钠或卡波普中的一种以上;
- [0034] 矫味剂优选薄荷醇、阿斯巴甜或卵磷脂中的一种以上;
- [0035] 抗氧化剂优选维生素 C、EDTA-2Na 或亚硫酸氢钠中的一种以上;
- [0036] 抑菌剂优选山梨酸、苯甲酸或对羟基苯甲酸甲酯中的一种以上;
- [0037] 本发明所述的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂的制备方法包括如下步骤:将增溶剂溶于水中,加酒石酸唑吡坦使溶解,再加入吸收促进剂、矫味剂、抗氧化剂和抑菌剂,溶解,溶液过 0.22 μ m 微孔滤膜,即可获得所述酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,将其灌装于带有定量阀的喷雾瓶中,即可使用。
- [0038] 本发明的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂可用于治疗难以入睡型失眠、多梦或早醒,可通过舌下喷雾或口腔喷雾途径施加于需要治疗的患者,剂量一般为 5 ~ 10mg/天/kg 体重,具体可根据病人的病情、年龄等,由医师决定。

[0039] 本发明的酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂,经口腔或舌下喷雾给药后,药物主要经口腔或舌下粘膜吸收,可避免肝脏首过效应及食物的影响,因而吸收更为迅速、起效更快、个体差异更小。本发明喷雾剂使用方便,睡前给药时不需用水送服,特别适合于不顺从口服或注射的患者。由于喷雾给药后药物的分布范围广,且由于吸收促进剂的作用,药物迅速从口腔粘膜吸收,发挥速效作用。

具体实施方式

[0040]	实施例 1	
[0041]	配方 :酒石酸唑吡坦	5g
[0042]	柠檬酸	6g
[0043]	卡波普 971P	0.1g
[0044]	癸酸钠	0.5g
[0045]	阿斯巴甜	0.2g
[0046]	乙醇	20g
[0047]	薄荷醇	0.4g
[0048]	吐温 80	0.3g
[0049]	亚硫酸氢钠	0.15g
[0050]	EDTA-2Na	0.2g
[0051]	山梨酸	0.15g
[0052]	蒸馏水	加至 100ml

[0053] 制法 :0.1g 卡波普 971P 溶于 70ml 蒸馏水中,加柠檬酸 6g,加酒石酸唑吡坦 5g,搅拌使溶解。加入癸酸钠 0.5g、阿斯巴甜 0.2g、亚硫酸氢钠 0.15g, EDTA-2Na 0.2g、山梨酸 0.15g,溶解后,加入溶解 0.4g 薄荷醇和 0.3g 吐温的乙醇溶液 20g,混匀,加蒸馏水定容至 100ml。溶液过 0.22 μ m 微孔滤膜,灌装于带有定量阀的喷雾瓶中。

[0054]	实施例 2	
[0055]	配方 :酒石酸唑吡坦	10g
[0056]	柠檬酸	8g
[0057]	羟丙甲基纤维 HPMC E6	0.2g
[0058]	氮酮	0.8g
[0059]	乙醇	40g
[0060]	纽甜	0.3g
[0061]	卵磷脂	0.2g
[0062]	薄荷醇	0.5g
[0063]	焦亚硫酸钠	0.2g
[0064]	EDTA-2Na	0.2g
[0065]	苯甲酸	0.1g
[0066]	蒸馏水 加至	100ml

[0067] 制法 :将 0.2g HPMC E6 溶于 50ml 纯水中,加柠檬酸 8g,溶解后加乙醇 30g、酒石酸唑吡坦 10g,搅拌使溶解。加入氮酮 0.8g、纽甜 0.3g、焦亚硫酸钠 0.25g、EDTA-2Na 0.2g、苯

甲酸 0.1g, 溶解后, 加入溶解 0.5g 薄荷醇和 0.2g 卵磷脂的丙二醇溶液 10g, 混匀, 加蒸馏水定容至 100ml。溶液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 灌装于带有定量阀的喷雾瓶中。

[0068] 实施例 3

[0069]	配方 : 酒石酸唑吡坦	1g
[0070]	丙二醇	10g
[0071]	柠檬酸	2g
[0072]	壳多糖	0.2g
[0073]	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	0.8g
[0074]	三氯蔗糖	0.3g
[0075]	薄荷醇	0.4g
[0076]	EDTA-2Na	0.2g
[0077]	尼泊金甲酯	0.1g
[0078]	蒸馏水 加至	100ml

[0079] 制法 : 水溶性壳多糖 0.2g 溶于 80ml 水中, 加柠檬酸 2g 和酒石酸唑吡坦 1g, 搅拌使溶解。加入辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 0.8g、三氯蔗糖 0.3g、尼泊金甲酯 0.1g、EDTA-2Na 0.2g, 溶解后, 加入溶解 0.4g 薄荷醇的丙二醇溶液 10g, 混匀, 加蒸馏水定容至 100ml。溶液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 灌装于带有定量阀的喷雾瓶中。

[0080] 实施例 4

[0081] 按实施例 3 制备酒石酸唑吡坦口腔喷雾剂, 以 4mg/kg 剂量分别以灌胃和口腔喷雾给予 SD 大鼠, 大鼠体重 250 ± 10 g, 每组 6 只, 其中口腔喷雾给药组的大鼠于腹腔注射苯巴比妥麻醉后给药, 药物主要喷于舌下及口腔粘膜。给药后分别于不同时间从眼眶静脉取血 0.5ml, 用 HPLC 法测定血浆中酒石酸唑吡坦的浓度, 计算血浆中酒石酸唑吡坦的峰浓度 (C_{max})、达 C_{max} 所需的时间 (T_{max}) 及消除半衰期 ($t_{1/2}$)。结果见表 1。

[0082] 表 1 酒石酸唑吡坦喷雾剂经大鼠口腔喷雾给药和灌胃给药的药动学参数

[0083]

给药方式	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (min)	$t_{1/2}$ (min)
口腔喷雾给药	341.8 \pm 45.1	34.5 \pm 7.8	63.3 \pm 10.4
灌胃给药	266.5 \pm 38.3	55.7 \pm 20.2	68.6 \pm 13.7