

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/14
A61K 31/35

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813568. X

[43] 公开日 2001 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1284865A

[22] 申请日 1998. 12. 14 [21] 申请号 98813568. X

[30] 优先权

[32] 1997. 12. 16 [33] GB [31] 9726543. 3

[86] 国际申请 PCT/EP98/08156 1998. 12. 14

[87] 国际公布 WO99/30687 英 1999. 6. 24

[85] 进入国家阶段日期 2000. 8. 11

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰米德尔塞克斯郡

[72] 发明人 D·R·杜姆普莱顿 S·J·霍兰德

W·A·克奈特 G·S·莱安纳德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

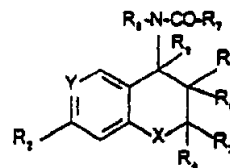
代理人 谭明胜

权利要求书 7 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 含有微粉化双环药物的药用组合物

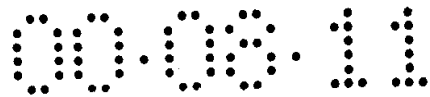
[57] 摘要

包括以粒子形式存在的式(I)化合物的药用组合物,所述组合物具有这样大小的粒子分布以至至少体积平均直径的中位值处于 350 至 700nm 之间。



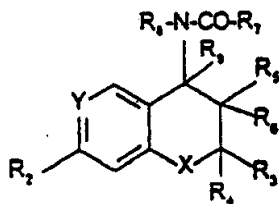
I

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权利要求书

1. 药用组合物，它包括以粒子形式存在的以下式 I 或式 II 的化合物，所述组合物具有这样的粒子分布以至于体积平均直径(volume mean diameter)的中位值处于 350 至 700 nm 之间：



I

其中：

Y 为 N 和 R₂ 为氢，或者 Y 为 C-R₁

其中：

R₁ 和 R₂ 中一个为氢而另一个选自氢，C₃₋₈ 环烷基，任选由氧间断或以羟基取代的 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或取代的氨基羰基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基羰基，C₁₋₆ 烷基羰基氧基，C₁₋₆ 烷氧基，硝基，氰基，卤代，三氟甲基，CF₃S 或基团 CF₃-A-其中 A 为 -CF₂-、-CO-、-CH₂-或 CH(OH)，三氟甲氧基，C₁₋₆ 烷基亚磺酰基，C₁₋₆ 烷基磺酰基，C₁₋₆ 烷氧基亚磺酰基，C₁₋₆ 烷氧基磺酰基，芳基，杂芳基，芳基羰基，杂芳基羰基，芳基亚磺酰基，杂芳基亚磺酰基，芳基磺酰基，杂芳基磺酰基其中任何芳族部分任选被取代，C₁₋₆ 烷基羰基氨基，C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基，C₁₋₆ 烷基-硫代羰基，C₁₋₆ 烷氧基-硫代羰基，C₁₋₆ 烷基-硫代羰基氧基，1-巯基 C₂₋₇ 烷基，甲酰基或氨基亚磺酰基，氨基磺酰基或氨基羰基其中任何氨基部分任选由一个或两个 C₁₋₆ 烷基取代，或者 C₁₋₆ 烷基亚磺酰基氨基，C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基，C₁₋₆ 烷氧基亚磺酰基氨基或 C₁₋₆ 烷氧基磺酰基氨基，或者末端由 C₁₋₆ 烷基羰基、硝基或氰基取代的乙烯基，或者 -C(C₁₋₆ 烷基)NOH 或 -C(C₁₋₆ 烷基)NNH₂，或者 R₁ 和 R₂ 中一个为硝基、氰基或 C₁₋₃ 烷基羰基且另一个为甲氧基或任选

由一个或两个 C_{1-6} 烷基或由 C_{2-7} 链烷酰基取代的氨基;

R_3 和 R_4 中一个为氢或 C_{1-4} 烷基, 另一个为 C_{1-4} 烷基, 或者 R_3 和 R_4 一起为 C_{2-5} 多亚甲基;

5 R_5 为 C_{1-6} 烷基羰基氧基、苯甲酰基氧基、 ONO_2 、苄氧基、苯氧基或 C_{1-6} 烷氧基, R_6 和 R_9 为氢, 或 R_5 为羟基而 R_6 为氢或 C_{1-2} 烷基和 R_9 为氢;

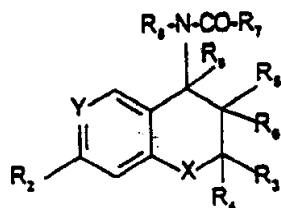
R_7 为氟苯基;

R_8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

对所述 R_5 基团而言所述 $R_8-N-CO-R_7$ 基团为反式;

10 并且 X 为氧或其中 R_{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基的 NR_{10} ;

和



II

其中:

15 Y 为 N 和 R_2 为氢, 或者 Y 为 $C-R_1$

其中:

10 R_1 和 R_2 中一个为氢而另一个选自氢, C_{3-8} 环烷基, 任选由氧间断或以羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基或取代的氨基羰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羰基氧基, C_{1-6} 烷氧基, 硝基, 氟基, 卤代, 三氟甲基, CF_3S 或其中 A 为 $-CF_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $CH(OH)$ 、 SO_2 、 SO 、 CH_2-O 或 $CONH$ 的基团 CF_3-A- , 或其中 A' 为氧、硫、 SO 、 SO_2 、 CF_2 或 CFH 的基团 $CF_2H-A'-$, 三氟甲氧基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, 全氟 C_{2-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷氧基亚磺酰基, C_{1-6} 烷氧基磺酰基, 芳基, 杂芳基, 芳基羰基, 杂芳基羰基, 膦酰基, 芳基羰基氧基, 杂芳基羰基氧基, 芳基亚磺酰基, 杂芳基亚磺酰基,

25

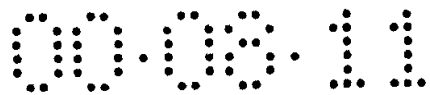
芳基磺酰基, 杂芳基磺酰基其中任何芳族部分任选被取代, C_{1-6} 烷基
 羰基氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基氨基, C_{1-6} 烷基-硫代羰基, C_{1-6} 烷氧基-硫
 代羰基, C_{1-6} 烷基-硫代羰基氧基, 1-巯基 C_{2-7} 烷基, 甲酰基, 或氨基
 5 亚磺酰基, 氨基磺酰基或氨基羰基, 任何氨基部分任选由一个或两
 个 C_{1-6} 烷基取代, 或者 C_{1-6} 烷基亚磺酰基氨基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基,
 C_{1-6} 烷氧基亚磺酰基氨基或 C_{1-6} 烷氧基磺酰基氨基, 或者末端由 C_{1-6}
 烷基羰基、硝基或氰基取代的乙烯基, 或者 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})NOH$ 或 $-C(C_{1-6}$
 10 烷基) NNH_2 , 或者 R_1 和 R_2 中一个为硝基、氰基或 C_{1-3} 烷基羰基而另
 一个为甲氧基或任选由一个或两个 C_{1-6} 烷基或由 C_{2-7} 链烷酰基取代的
 氨基; 或者 R_1 和 R_2 一起为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$, 或形成任选
 取代的三唑或噁二唑环;

R_3 和 R_4 中一个为氢或 C_{1-4} 烷基而另一个为 C_{1-4} 烷基, CF_3 或其中
 X^a 为氟、氯、溴、碘的 CH_2X^a , C_{1-4} 烷氧基, 羟基, C_{1-4} 烷基羰基氧
 基, $-S-C_{1-4}$ 烷基, 硝基, 任选由一个或两个 C_{1-4} 烷基取代的氨基; 氰
 15 基或 C_{1-4} 烷氧基羰基, 或者 R_3 和 R_4 一起为任选由 C_{1-4} 烷基取代的 C_2
 $_5$ 多亚甲基;

R_5 为 C_{1-6} 烷基羰基氧基, 苯甲酰基氧基, ONO_2 , 苄氧基, 苯氧
 基或 C_{1-6} 烷氧基, R_6 和 R_9 为氢, 或者 R_5 为羟基, R_6 为氢或 C_{1-2} 烷基
 而 R_9 为氢;

20 R_7 为杂芳基或苯基; 两者任选由选自氟、氯、溴、碘、硝基、
 任选由 C_{1-4} 烷基取代一次或两次的氨基、氰基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、
 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基和三氟甲基的基团或原子独立取代一次或多
 次;

25 R_8 为氢; C_{1-6} 烷基、 OR_9 或 $NHCOR_{10}$, 其中 R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基、
 甲酰基、 C_{1-6} 链烷酰基、芳酰基或芳基- C_{1-6} 烷基和 R_{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、单或二 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6}
 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷
 基、芳基或杂芳基;



对所述 R_5 基团而言所述 $R_8-N-CO-R_7$ 基团为顺式;

并且 X 为氧或其中 R_{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基的 NR_{10} .

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述式 I 或式 II 化合物的粒子作为单众数分布存在。

5 3. 权利要求 2 的组合物, 其中不多于 10% 的粒子具有体积直径 280 nm 或以下, 并且不少于 90% 的粒子具有体积直径 2000 nm 或以下。

4. 权利要求 1 至 3 中任何一项的组合物, 其中所述中位值体积直径在 450 至 550 nm 范围内。

10 5. 权利要求 4 的组合物, 其中 10% 粒子具有体积直径 260 nm 或以下, 90% 的粒子具有体积直径 1450 nm 或以下。

6. 权利要求 1 至 6 中任何一项的组合物, 其可通过湿法研磨作为水分散体的式 I 和式 II 化合物得到。

15 7. 权利要求 6 的组合物, 其可通过使用具有单口或在这些室之间再循环的产物的多-室球磨机的湿法研磨得到。

8. 权利要求 6 或 7 的组合物, 其可使用作为研磨介质的稀土金属氧化物陶瓷球得到。

9. 权利要求 7 或 8 的组合物, 其可使用其中在一个室中的所述球为比在另外的室中的球具有更小的直径的多室球磨机得到。

20 10. 权利要求 9 的组合物, 其可通过在每一个室中使用 0.4 mm 至 1.25 mm 范围内大小的球得到。

11. 权利要求 1 至 10 中任何一项的组合物, 包括适宜于作为喷雾干燥的赋形剂的可溶性载体。

12. 权利要求 10 的组合物, 其中所述可溶性载体为甘露糖醇。

25 13. 权利要求 1 至 12 中任何一项的组合物, 包括在研磨和再悬浮中维持悬浮液中所述粒子的表面活性剂。

14. 权利要求 13 的组合物, 其中所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠。

15. 权利要求 1 至 14 中任何一项的组合物, 包括给予患者药用组合物后有效的抗凝结剂。

16. 权利要求 15 的组合物, 其中所述抗凝结剂为羟丙基甲基纤维素。

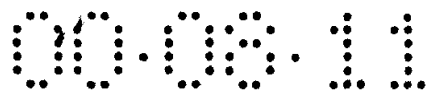
5 17. 制备难溶于水的药物的颗粒组合物的方法, 该方法包括在多室球磨机中在这些室之间使产物循环来湿法研磨作为水分散体的药物物质, 该水分散体包括适合用作喷雾干燥赋形剂的可溶性载体、在悬浮液或(on)再悬浮液中维持粒子的表面活性剂和把药用制剂给予患者后的有效的抗凝结剂, 并且研磨后喷雾干燥所述水分散体。

10 18. 权利要求 17 的方法, 其中所述药物物质为式 I 或式 II 化合物。

15 19. 权利要求 18 的方法, 其中所研磨的水分散体包括大约 10 至 30% w/w 的式 I 或 II 化合物, 大约 4 至 15% w/w 的可溶性载体、大约 0.1 至 0.4% w/w 的表面活性剂和大约 1% w/w 至 2% w/w 的抗凝结剂。

20 20. 治疗和/或预防以下疾病的方法: 焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、可用抗惊厥药物治疗和/或预防的障碍, 例如包括创伤后癫痫的癫痫、帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles de la 图雷特氏综合征)、创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、牙痛、癌症疼痛、在疾病例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经元活性、共济失调、肌肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节功能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS), 该方法包括给予需要它的患者有效或预防量的权利要

25



求 1 至 16 中任何一项的组合物。

21. 权利要求 1 至 16 中任何一项的组合物在制备治疗和/或预防以下疾病的药物中的用途: 焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、可用抗惊厥药物治疗和/或预防的障碍, 例如包括创伤后癫痫的癫痫、帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles de la 图雷特氏综合征)、创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、牙痛、癌症疼痛、在疾病例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经元活性、共济失调、肌肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节机能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

22. 治疗和/或预防以下疾病的方法: 焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、可用抗惊厥药物治疗和/或预防的障碍, 例如包括创伤后癫痫的癫痫、帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles de la 图雷特氏综合征)、创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、牙痛、癌症疼痛、在疾病例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经元活性、共济失调、肌肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节机能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS), 该方法包括给予需要它的患者有效量的式 I 或 II 化合

物或它们的药学上可接受的盐或溶剂化物以及任选的药学上可接受的载体。

说明书

含有微粉化双环药物的药用组合物

5 本发明涉及新的以颗粒形式存在的具有治疗活性的化合物的组合物，尤其涉及具有增强的生物利用度的微溶于水的颗粒组合物；并且涉及这样的组合物在治疗中的用途。

10 EP-A-0 126 311 和 EP-A-0 139 992 公开了具有抗高血压活性的苯并吡喃衍生物。WO 92/22293、WO 94/13657 和 WO 95/34545 公开了所述苯并吡喃化合物也具有抗焦虑和抗惊厥活性，并且还公开了其它的苯并吡喃衍生物和具有相似活性的吡啶并吡喃衍生物。未公开的国际专利申请 PCT/EP 97/05168 号公开了这些化合物的另外的包括治疗神经疼痛的用途。

15 已知使药用活性的化合物经历研磨步骤以得到适宜于片剂制剂和适宜于其它制剂类型的粒子大小。喷气磨和流能磨法(微粉化)已经被接受，因为它们降低了来自研磨物质带来的污染风险。然而，已建议采用湿研磨法来制备细分的用于药用用途的颗粒，例如 US-A-4 540 602 和 EP-A-0 499 299。后者公开了产生结晶药物物质颗粒的湿研磨法，所述颗粒具有吸收于其表面上的表面改性剂，其量足以维持有效平均粒子小于大约 400 nm。据称该颗粒组合物为水溶性不佳的化合物提供了改善的生物利用度。

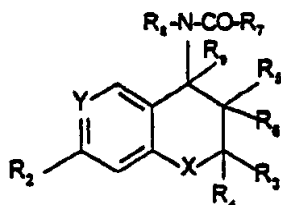
20 本发明基于这样的发现，即在控制了颗粒大小的某些组合物中以上提及的苯并吡喃和吡啶并吡喃化合物具有增强的生物利用度。本发明也提供了以可再现的方式生产这样的组合物的方法。

25 本发明提供了包含以颗粒形式存在的以下式 I 或式 II 化合物的组合物，其具有这样的颗粒大小分布以使所述体积平均直径的中位值在 350 至 700 nm 的范围内。

本发明组合物可以式 I 或式 II 化合物颗粒的水分散体形式存在；

一般是湿研磨操作的产物。本发明组合物也可为含有式 I 或式 II 化合物颗粒的散剂；一般是喷雾干燥或喷雾制粒方法的产物。

用于本发明的化合物如下：



式 I

5 其中：

Y 为 N 和 R₂ 为氢，或者 Y 为 C-R₁

其中：

R₁ 和 R₂ 中一个为氢而另一个选自氢，C₃₋₈ 环烷基，任选由氧间断或以羟基取代的 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或取代的氨基羰基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基羰基，C₁₋₆ 烷基羰基氧基，C₁₋₆ 烷氧基，硝基，氟基，卤代，三氟甲基，CF₃S 或基团 CF₃-A-其中 A 为 -CF₂-、-CO-、-CH₂- 或 CH(OH)，三氟甲氧基，C₁₋₆ 烷基亚磺酰基，C₁₋₆ 烷基磺酰基，C₁₋₆ 烷氧基亚磺酰基，C₁₋₆ 烷氧基磺酰基，芳基，杂芳基，芳基羰基，杂芳基羰基，芳基亚磺酰基，杂芳基亚磺酰基，芳基磺酰基，杂芳基磺酰基其中任何芳族部分任选被取代，C₁₋₆ 烷基羰基氨基，C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基，C₁₋₆ 烷基-硫代羰基，C₁₋₆ 烷氧基-硫代羰基，C₁₋₆ 烷基-硫代羰基氧基，1-巯基 C₂₋₇ 烷基，甲酰基或氨基亚磺酰基，氨基磺酰基或氨基羰基，其中任何氨基部分任选由一个或两个 C₁₋₆ 烷基取代，或者 C₁₋₆ 烷基亚磺酰基氨基，C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基，C₁₋₆ 烷氧基亚磺酰基氨基或 C₁₋₆ 烷氧基磺酰基氨基，或者末端由 C₁₋₆ 烷基羰基、硝基或氟基取代的乙烯基，或者 -C(C₁₋₆ 烷基)NOH 或 -C(C₁₋₆ 烷基)NNH₂，或者 R₁ 和 R₂ 中一个为硝基、氟基或 C₁₋₃ 烷基羰基而另一个为甲氧基或任选由一个或两个 C₁₋₆ 烷基或由 C₂₋₇ 链烷酰基取代的氨基；

R₃ 和 R₄ 中一个为氢或 C₁₋₄ 烷基而另一个为 C₁₋₄ 烷基，或者 R₃ 和

R₄ 一起为 C₂₋₅ 多亚甲基;

R₅ 为 C₁₋₆ 烷基羰基氧基、苯甲酰基氧基、ONO₂、苄氧基、苯氧基或 C₁₋₆ 烷氧基, R₆ 和 R₉ 为氢或 R₅ 为羟基, R₆ 为氢或 C₁₋₂ 烷基, R₉ 为氢;

5

R₇ 为氟苯基;

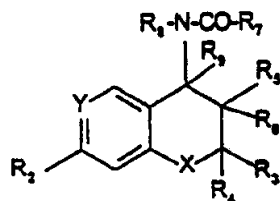
R₈ 为氢或 C₁₋₆ 烷基;

对所述 R₅ 基团而言所述 R₈-N-CO-R₇ 基团为反式;

并且 X 为氧或其中 R₁₀ 为氢或 C₁₋₆ 烷基的 NR₁₀;

和

10



式 II

其中:

Y 为 N 和 R₂ 为氢, 或者 Y 为 C-R₁

其中:

15

R₁ 和 R₂ 中一个为氢而另一个选自氢, C₃₋₈ 环烷基, 任选由氧间断或以羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基或取代的氨基羰基, C₁₋₆ 烷基羰基, C₁₋₆ 烷氧基羰基, C₁₋₆ 烷基羰基氧基, C₁₋₆ 烷氧基, 硝基, 氟基, 卤代, 三氟甲基, CF₃S 或其中 A 为 -CF₂-, -CO-, -CH₂-, CH(OH), SO₂, SO, CH₂-O 或 CONH 的基团 CF₃-A-, 或其中 A' 为氧、硫、SO、SO₂, CF₂ 或 CFH 的基团 CF₂H-A'-, 三氟甲氧基, C₁₋₆ 烷基亚磺酰基, 全氟 C₂₋₆ 烷基磺酰基, C₁₋₆ 烷基磺酰基, C₁₋₆ 烷氧基亚磺酰基, C₁₋₆ 烷氧基磺酰基, 芳基, 杂芳基, 芳基羰基, 杂芳基羰基, 膦酰基, 芳基羰基氧基, 杂芳基羰基氧基, 芳基亚磺酰基, 杂芳基亚磺酰基, 芳基磺酰基, 杂芳基磺酰基其中任何芳族部分任选被取代, C₁₋₆ 烷基

20

25

羰基氨基, C₁₋₆ 烷氧基羰基氨基, C₁₋₆ 烷基-硫代羰基, C₁₋₆ 烷氧基-硫

- 代羰基, C_{1-6} 烷基-硫代羰基氧基, 1-硫基 C_{2-7} 烷基, 甲酰基, 或氨基亚磺酰基、氨基磺酰基或氨基羰基, 任何氨基部分任选由一个或两个 C_{1-6} 烷基取代, 或者 C_{1-6} 烷基亚磺酰基氨基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基, C_{1-6} 烷氧基亚磺酰基氨基或 C_{1-6} 烷氧基磺酰基氨基, 或者末端由 C_{1-6} 烷基羰基、硝基或氰基取代的乙烯基, 或者 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})NOH$ 或 $-C(C_{1-6} \text{ 烷基})NNH_2$, 或者 R_1 和 R_2 中一个为硝基、氰基或 C_{1-3} 烷基羰基而另一个为甲氧基或任选由一个或两个 C_{1-6} 烷基或由 C_{2-7} 链烷酰基取代的氨基; 或者 R_1 和 R_2 一起为 $-(CH_2)_4-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$, 或形成任选取代的三唑或噁二唑环;
- 10 R_3 和 R_4 中一个为氢或 C_{1-4} 烷基而另一个为 C_{1-4} 烷基、 CF_3 或其中 X^a 为氟、氯、溴、碘的 CH_2X^a 、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、硝基、任选由一个或两个 C_{1-4} 烷基取代的氨基; 氰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基, 或者 R_3 和 R_4 一起为任选由 C_{1-4} 烷基取代的 C_{2-5} 多亚甲基;
- 15 R_5 为 C_{1-6} 烷基羰基氧基、苯甲酰基氧基、 ONO_2 、苄氧基、苯氧基或 C_{1-6} 烷氧基, R_6 和 R_9 为氢, 或者 R_5 为羟基, R_6 为氢或 C_{1-2} 烷基和 R_9 为氢;
- R_7 为杂芳基或苯基; 两者任选由选自氟、氯、溴、碘、硝基、任选由 C_{1-4} 烷基一次或两次取代的氨基、氰基、叠氮基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基和三氟甲基的基团或原子独立取代一次或多次;
- 20 R_8 为氢; C_{1-6} 烷基、 OR_9 或 $NHCOR_{10}$, 其中 R_9 为氢、 C_{1-6} 烷基、甲酰基、 C_{1-6} 链烷酰基、芳酰基或芳基- C_{1-6} 烷基而 R_{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、单或二 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基、芳基或杂芳基;
- 25 对所述 R_5 基团而言所述 $R_8-N-CO-R_7$ 基团为顺式;
并且 X 为氧或其中 R_{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基的 NR_{10} .

EP-A-0 139 992、EP-A-0 126 311、WO 92/22293、WO 94/13657 和 WO 95/34545 公开了在式 I 和 II 范围内的化合物。参考涉及这些申请的有关这些化合物的制备和用途、有关优选的取代基和取代类型和有关适宜的个别化合物和它们的制备方法。

5 用于本发明的优选的化合物为反式-6-乙酰基-4S-(4-氟苯甲酰基氨基)-3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3R-醇，在下文称为化合物 1(其制备参见 WO 92/22293 中实施例 20)；和顺式-6-乙酰基-4S-(3-氯-4-氟苯甲酰基氨基)-3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3S-醇，在下文称为化合物 2(其制备参见 WO 95/34545 中实施例 17)；和反式-6-
10 乙酰基-4S-(3,5-二氟苯甲酰基氨基)-3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3R-醇(其制备参见 WO 95/34545 中实施例 4)。

用于本发明的化合物在水中具有非常低的溶解度。例如，化合物 1 具有 0.008 mg/ml 的水溶解度，在所述 USP 分类学中其为“实质上不溶的”。

15 以上列出的化合物可以药学上可接受的溶剂化物形式、尤其是水合物形式使用。在研磨之前，它们可以为结晶或无定形的形式。

本发明组合物最适合于通过将作为水分散体的式 I 和式 II 化合物进行湿研磨来制备。对于小规模生产而言，所述湿研磨法优选使用在这些室之间的产品循环的两个室球(bead)磨来实施。为减少研磨
20 材料的污染，该研磨介质优选为稀土金属氧化物的陶瓷球，并且在衬有或由抗磨耗的聚合物材料例如尼龙构成的室中来实施。为了有效研磨，在一个室内的所述球比在另一个室的球具有更小的直径；
用在一个室的 1.25 mm 的球和在另一个室的 0.4 mm 的球可得到有效的结果。所述研磨球优选为氧化锆球，尤其是以氧化钇稳定的氧化
25 锆粉制备的球。对于大规模生产而言，能够使用拥有 5 个室的球磨。以一个室接着通过一个、两个、三个、四个或所有五个球磨加工所述产物。为了有效研磨，在第一个室中的所述球的直径在 0.65 mm 和 1.25 mm 之间。在接下来的几个室中的球要更小或与前一个室中

的球具有相似的大小。

5 为辅助进一步加工，用于治疗用途的药用制剂例如片剂、注射分散剂等的制备，式 I 和式 II 化合物的所述湿研磨优选在水溶性介质中进行，该介质含有一种或多种赋形剂例如适宜于喷雾干燥的可溶性载体、使粒子维持在悬浮液中的表面活性剂和使药用组合物给予患者后的有效的抗凝结剂。用于喷雾干燥的特别适宜的赋形剂为甘露糖醇，但是其它的碳水化合物例如山梨糖醇、乳糖、乳糖醇和木糖醇和淀粉可用作载体。优选十二烷基硫酸钠用作表面活性剂，并且纤维素增稠剂如羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素可用作抗凝

10 结剂。

在经历研磨的水溶性介质中，所述式 I 或 II 化合物可以大约 10 至大约 30% w/w 存在。研磨期间，在维持所述式 I 或 II 化合物的悬浮液时 30% w/w 和以上是困难的。在实践中，20% w/w 在要求高的生产量和短的研磨时间之间提供了有效的平衡。

15 可溶性载体的量可在所研磨组合物的大约 4 至大约 15% w/w 范围内变化。优选的可溶性载体的量不超过所加工的式 I 或 II 化合物的量的 50%(重量)。为了得到大约 20% w/w 的化合物载荷，已经发现可溶性载体的量为大约 4 至 10% 是有效的，并且大约 5% w/w 的量是优选的。

20 表面活性剂的量可在大约 0.1 至大约 0.4% w/w 的水溶性介质之间变化。优选以所加工化合物的大约 1% w/w 重量存在。

抗凝结剂的量一般在大约 1% w/w 至大约 2% w/w 的水溶性介质之间。大约 1.5% w/w 的量是优选的。

25 所述式 I 和式 II 化合物的粒子优选作为单众数分布存在，一般不多于 10% 的粒子具有体积直径(volume diameter) 280 nm 或以下，并且不少于 90% 的粒子具有体积直径 2000 nm 或以下。

在本发明优选的实施方案中，所述中位值体积直径在 400 至 600 nm 的范围内，尤其是 450 至 550 nm 之间。在该中位值范围内，当 10%

粒子具有体积直径 260 nm 或以下且 90% 的粒子具有体积直径 1450 nm 或以下时，可得到有效的组合物。

5 使用以上所述研磨球和水溶性载体系统时，可令人惊奇地快速得到具有所述优选的粒子大小分布的组合物，例如，使用产物再循环以小规模研磨，在研磨大约 30 分钟后可得到。增加该研磨时间，例如增至大约 1 小时，能使最大的粒子减少以至于至少 90% 的粒子具有低于 1000 nm 的体积直径。然而，对所述中位值的影响是限界的，如此更长的研磨时间是费用上不合算的。相似地，对于大规模生产而言，为了载荷大约 20% w/w 化合物能够令人惊奇地快速加工
10 高达 200 Kg 大小的批量，在 70 分钟期间产物一次性经过之后得到优选的粒子大小分布。

如果在适宜的卫生条件下制备，由所述研磨法中得到的所述水分散体可直接用作治疗药物。使用符合欧洲药典标准的水和其它成分，能够得到在 5°C 下贮存长达一个月而未检测到细菌生长的组合物。然而，对于制备用于人类治疗的制剂而言，优选将所述水分散体转化为干燥的粉末。通过喷雾干燥最适于进行这个过程，一般使用旋风式分离器从干燥器中收集所述产物。通过在使用的水溶性介质中加入上述赋形剂，可得到含有所述式 I 和式 II 化合物的粒子的散剂组合物可作为具有良好流动性并且适宜于混合到片剂制剂中或
20 用于胶囊剂的散剂制剂的组合物。

通过首先使药物物质微粉化，然后以片剂赋形剂对所述微粉化的药物进行湿法制粒，由此可将式 I 和 II 化合物形成片剂。通过直接压制能够将在本发明中产生的喷雾干燥粉末制成片剂。令人惊奇地发现获得所需的粒子大小分布的研磨时间基本上是相同的，无论
25 所述原料是否微粉化。以作为由最初制备方法得到的未微粉化的药物物质开始球形研磨的能力使得本发明研磨方法是特别经济的。洗涤生产的湿饼和盘式干燥，然后准备用于球研磨。或者，对某些化合物而言，对所述湿饼洗涤和再悬浮以用于球研磨也是可能的，如

此消除了昂贵的干燥步骤。

5 我们认为式 I 和 II 化合物可用于治疗和/或预防焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、可用抗惊厥药物治疗和/或预防的障碍，例如包括创伤后癫痫的癫痫、帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles de la
10 图雷特氏综合征)、创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、牙痛、癌症疼痛、在疾病例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经元活性、共济失调、肌肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节机能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。可通过口服、非肠道、舌下、鼻腔、肺、
15 直肠或经皮给药途径，把这样粒子形式的化合物给予哺乳动物。

有效治疗上述的障碍的量依通常的因素如所治疗障碍的性质和严重程度以及哺乳动物的体重而定。然而，单位剂量通常含有 1 至 1000 mg，适宜为 1 至 500 mg，例如在 2 至 400 mg 范围内，例如 2、5、10、20、30、40、50、100、200、300 和 400 mg 活性化合物。单位剂量
20 正常每天给药一次或多于一次，例如一天 1、2、3、4、5 或 6 次，更经常是一天 1 至 4 次，以使 70 kg 的成人的总日剂量正常在 1 至 1000 mg，例如 5 至 500 mg，即在大约 0.01 至 15 mg/kg/天，更经常在 0.1 至 6 mg/kg/天，例如 1 至 6 mg/kg/天。

25 极优选将所述式 I 化合物以单位剂量组合物例如单位剂量口服包括舌下、鼻、肺、直肠、局部或非肠道(尤其是静脉)组合物的形式给药。

通过混合可以制备这样的组合物，并且适宜采用口服、非肠道或经肺给药，并如此可以为片剂、胶囊剂、口服液体制剂、散剂、



颗粒剂、锭剂、可复制粉剂、注射和输注的溶液剂或悬浮剂、或可吸入散剂或粉末悬浮剂或栓剂。用于经肺途径给药的适宜的装置描述在例如 US 专利第 5,363,842、5,392,768、5,394,866、5,404,871、5,497,763、5,509,404、5,544,646 和 5,608,647 中。口服给药的组合物是优选的，特别是成形的口服组合物，因为它们更便于一般使用。

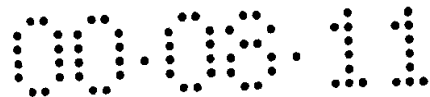
用于口服给药的片剂和胶囊剂通常以单位剂量提供，并且含有常规赋形剂如粘合剂、填充剂、稀释剂、压片剂(压制助剂)、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂和润湿剂。所述片剂可按照本领域熟知的方法进行包衣。

适合采用的填充剂包括纤维素、甘露糖醇、乳糖和其它类似的试剂。适宜的崩解剂包括淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮和其它的超级崩解剂和淀粉衍生物例如乙醇酸淀粉钠。适宜的润滑剂包括例如硬脂酸镁。

这些固体口服组合物可通过常规的掺和、填充、压片等方法制备。可使用重复的掺和操作以使所述活性药物分布于使用了大量填充剂的那些组合物中。当然在本领域中这样的操作是常规的。

口服液体制剂可以例如为水溶性或油溶性的悬浮剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或者酏剂的形式，或者作为使用前以水或其它适宜的溶媒复制的干燥产物提供。这样的液体制剂可含有常规添加剂例如悬浮剂如山梨糖醇、糖浆、甲基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪、乳化剂如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶；非水溶媒(可包括食用油)如杏仁油、分馏椰子油、油酯如甘油、丙二醇或乙醇的酯；防腐剂如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯或山梨酸，并且如果需要可含有常规的矫味剂或着色剂。

口服制剂也可包括常规控释制剂，例如具有肠包衣或其它通过含有凝胶形成聚合物如 Methocel K4M 的其它改进的控制所述活性化合物释放的片剂或颗粒剂。



5 对非肠道给药而言，可制备含有所述化合物和无菌媒的液体单位剂型。非肠道悬浮剂正常通过使所述化合物在无菌溶媒中悬浮来制备，在悬浮于无菌溶媒之前，通过暴露于环氧乙烷、 γ 射线照射或其它的灭菌方法首先使所述化合物灭菌。或者，预先把该活性化合物溶液除菌过滤例如通过 0.22 微米的膜过滤，所述活性化合物重结晶的整个过程在无菌条件下进行以确保无菌。最好在所述组合物中包括表面活性剂或润湿剂以便于本发明化合物的均匀分布。

作为普通的实践，所述组合物中通常附有书写或印刷的有关药物治疗的使用说明。

10 因此本发明也提供治疗和/或预防下列疾病的方法：焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、可用抗惊厥药物治疗和/或预防的障碍，例如包括创伤后癫痫的癫痫、帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles
15 de la 图雷特氏综合征)、创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、牙痛、癌症疼痛、在疾病例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经元活性、共济失调、肌肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节机能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)，该方法包括给予需要它的患者有效或预防量的本发明的组合物。

25 另一方面，本发明提供本发明的组合物在生产用于治疗 and/或预防下列疾病的药物中的用途：焦虑、躁狂、抑郁、惊恐障碍和/或攻击行为、与蛛网膜下出血或神经性休克有关的障碍、与来自物质滥用如可卡因、尼古丁、酒精和苯并二氮杂革类的戒断有关的效应、用抗惊厥药物可治疗和/或预防的障碍，例如包括创伤后癫痫的癫痫、

帕金森病、精神病、偏头痛、大脑局部出血、阿尔兹海默氏病和其
 它的退化性疾病例如亨廷顿氏舞蹈病、精神分裂症、强迫观念与行
 为障碍(OCD)、与 AIDS 有关的神经缺陷、睡眠障碍(包括昼夜节律障
 碍、失眠症和发作性睡眠病)、抽搐(如 Giles de la 图雷特氏综合征)、
 5 创伤性脑损伤、耳鸣、神经痛、尤其是三叉神经痛、神经的疼痛、
 牙痛、癌症疼痛、在疾病中例如糖尿病、多发性硬化症(MS)和运动
 神经元疾病中导致 neurodysthesias 的不适当神经活性、共济失调、肌
 肉强直(痉挛状态)、颞下颌关节机能障碍和/或肌萎缩性侧索硬化症
 (ALS)。

10 用于制备小规模本发明颗粒组合物的优选方法可采用两个室的
 球磨机例如实验室规模的机器进行，该机器由 Dena Systems BK 有限
 公司, Mapplewell, Barnsley, S75 6DT 以商品名 DENA Mill 销售，其
 具有 2 升研磨容量。所述球磨机包括两个反应室 SPS 1、SPS 2 和三
 个不同的反应器 D3、S1、SS。该磨机以“过程一”、“过程二”
 15 和“联合的过程一和二”三种不同的模式进行操作。过程一使用含
 有 1.25 mm 的球的 SPS 1 反应室。过程二使用含有 0.4 mm 的球的 SPS
 2 反应室。当所述磨机使用联合的过程一和二进行时，所研磨产物的
 悬浮液通过两个反应室。

20 所述反应室 SPS 1 和 SPS 2 含有旋转搅棒，并且两个反应室和搅
 棒由耐磨的惰性尼龙生产。所述反应室的出料端内部由适宜大小的
 筛覆盖以阻止所述球和任何未研磨的物料离开所述室。所述搅棒的
 速度为恒定的。

25 所述 D3、S1 和 SS 反应器进行不同的过程。所述反应器 D3 为
 解凝聚反应器；其主要被设计为进入所述 SPS 1 反应室之前使所述研
 磨的物质解凝聚。所述反应器 S1 为剪切和乳化反应器；其确保在研
 磨过程结束时产生均匀的悬浮液。所述 SS 反应器被设计为在退出磨
 之前使物料匀化并且适当乳化所述悬浮液。用于使固体悬浮液混合
 和匀化的适宜的反应器被描述在 UK 专利第 2 268 090 B 中。

每一个反应器的内部为蜂窝状挡板结构，该挡板被排列用来在反应器内由反应器的作用支配产生流动角。该磨也具有两个热交换器，一个用于冷却每一个反应室的输出。

5 当在本发明操作中使用该磨时，按照制造商有关“联合过程一和过程二”说明操作所述磨，以使研磨的所述化合物在两个反应室之间循环。

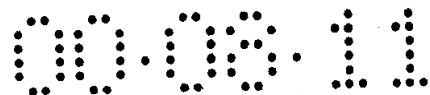
所述研磨室以由如下所示氧化钇稳定的、高纯度氧化锆的粉末生产的 YTZ®陶瓷球(由 Nikkato 公司制造，日本)装填。

室	球	
SPS 1	直径	1.25 mm ⁺ /0.15 mm
	密度	6.07 g/cm ³
	硬度	12.6 Gpa.
	重量	830 g
SPS 2	直径	0.4 mm+0.1 mm/0.05 mm
	密度	6.07 g/cm ³
	硬度	12.5 Gpa.
	重量	830 g

10 使用丹麦 Niro 有限公司制造的 Mobile Minor 喷雾干燥器喷雾干燥所述研磨的悬浮液。在该设备中，将所述来自磨的水溶性悬浮液通过泵进料至自动喷雾的干燥室中。所干燥的粉末通入旋风式分离器中，在此移出粉状的产物。

按照如下设置根据制造商的说明，操作所述 Mobile Minor.

机器设置	喷雾器速度	大约 25,000 rpm
	排气扇/加热器	设置 II
	泵速度	40 rpm
	进口温度	140°C
	出口温度	70°C



使用以上描述的装置由如下物质制备研磨悬浮液:

化合物 1	SB Pharmaceutical(以未研磨形式存在, 粒子大小一般为 1 mm)
化合物 2	如上
甘露糖醇	来自 Roquette UK Ltd
羟丙基甲基纤维素	来自 Stancourt Sons 和 Muir
十二烷基硫酸钠	来自 Henkel Organics

如下详细描述可变化的所述化合物的比例。

5 使用适宜的混合器, 通过将羟丙基甲基纤维素(HPMC)分散在纯净水中制备悬浮液。把甘露糖醇加入到羟丙基甲基纤维素的分散液中, 随后加入十二烷基硫酸钠。然后, 在高速混合下, 将受试药物分散并持续混合直到不再存在药物聚集物。

研究以下悬浮液的制剂。

成分	规格 制剂编号 >	比例 % w/w					
		1	2	3	4	5	6
化合物 1	SB 药物规格	20	15	10	20	30	40
甘露糖醇	Ph Eur	10	7.5	5	5	5	5
HPMC	Ph Eur	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
十二烷基硫酸钠	Ph Eur	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.4
纯净水	Ph Eur		至	至	至	至	至
加至		100	100	100	100	100	100

10 在将所述制剂 1-6 的悬浮液研磨后, 该结果以 D(0.1)、D(0.5)和 D(0.9)报告。D(0.1)代表 10%粒子在此大小(作为体积直径)以下, D(0.5)是 5%粒子在此大小以下, 其也称作中位值。D(0.9)为 90%粒子在此以下的测量值。

使用来自 Malvern Instruments 有限公司, Malvern, 英格兰的 Malvern Masterizer S 激光衍射单元测量所述粒子大小分布。

15 悬浮剂

成功将含有 10% w/w 化合物 1、15% w/w 化合物 1、20% w/w 化

5 合物 1(制剂 3、2、1)的悬浮液研磨, 在 60 分钟内达到适宜的产物参数(参见表 1、2、3)。发现能够将 30% w/w 悬浮液(制剂 5)制备为浆状物, 但是在第二反应室 SPS 2(0.4 mm 球)阻塞之前, 所述球磨机仅能加工所述浆状物几分钟。40% w/w 浆状物(制剂 6)不能被研磨, 因为其悬浮的时间不够长以至于不能转移至所述研磨储存器中。

表 1

时间(分钟)	制剂 1		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
0	ND	ND	ND(未微粉化药物)
60	0.24	0.40	0.71
120	0.27	0.39	0.56

ND-未测定

表 2

时间(分钟)	制剂 2		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
0	0.53	10.21	73.06(未微粉化药物)
60	0.25	0.40	0.68
120	0.27	0.40	0.57

10

表 3

时间(分钟)	制剂 3		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
0	35.59	112.12	417.34(未微粉化)
60	0.25	0.41	0.77
120	0.25	0.39	0.60

如在表 4 中显示的那样, 以更短的时间间隔试验来重复制剂 1 的研磨。与表 1 相比较说明, 在 45 至 60 分钟的研磨时间内, 达到合乎需要的参数。

表 4

时间(分钟)	制剂 1		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
15	0.33	1.40	7.38
25	0.28	0.68	2.52
35	0.28	0.62	1.99
45	0.27	0.60	1.93

将制剂 4 的悬浮液研磨 70 分钟, 并且以 10 分钟间隔分析样品的粒子大小(表 5)。可以看出在 30 分钟的研磨时间内得到合乎需要的粒子大小。在研磨 30 分钟后, 未得到更显著的粒子大小的降低。

5

表 5

时间(分钟)	制剂 4		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
0	27.27	85.96	343.72(未微粉化)
10	0.27	0.58	1.66
20	0.27	0.54	1.54
30	0.26	0.53	1.45
50	0.26	0.48	1.26
60	0.26	0.45	0.95
70	0.25	0.44	0.93

对所有含有 5%至 10%甘露糖醇水平的悬浮液而言, 喷雾干燥是成功的, 正如所述喷雾干燥的物料可再次分散。

为证实所述过程是可再现的, 以每亚批 2 kg 将 6 批(A-F)制剂 4 的 20kg 悬浮液研磨。研磨六十批, 并且对所述 20 kg 的批量样品进行粒子大小分析。对所有六个 20 kg 批而言, 在 30 分钟的研磨时间后得到合乎要求的粒子大小(表 6)。所述三个测量面积的标准差非常低, 这表明批与批之间无变化。

D(0.1) 4×10^{-3} D(0.5) 5.5×10^{-3} D(0.9) 6×10^{-3}

表 6

制剂	D(0.1) μ m	D(0.5) μ m	D(0.9) μ m
4A	0.27	0.49	1.03
4B	0.26	0.49	1.16
4C	0.26	0.50	1.23
4D	0.26	0.50	1.18
4E	0.26	0.50	1.21
4F	0.26	0.49	1.16

制备商业规模的本发明颗粒组合物的优选方法可使用五个室的球磨机例如由 Dena Systems BK 有限公司, Mapplewell, Barnsley, S75 6DT 以商品名 DENA DS-IP5 Mill 销售的商业规模机器来进行, 其具有每分钟研磨 2 至 3 升的研磨容量. 所述球磨机包括五个反应室 SPS 1 至 SPS 5 和七个不同的反应器(类型 D、S 和 SS). 通过使产物一次性通过每一个研磨室, 以一个模式操作该磨. 依所述产物而定, 可使用一至五个研磨室.

10 所述反应室 SPS 1 至 SPS 5 和反应器与如上所指的小规模研磨属于相似的设计.

15 所述磨室以由如下所示的氧化钇稳定的、高纯度氧化锆的粉末生产的 YTZ®陶瓷球(由 Nikkato 公司生产, 日本)装填. 球的直径大小在 0.3 mm 至 1.25 mm 范围内. 装填在每个室内的球在 6250 cc 至 6750 cc 之间变化.

使用丹麦 Niro 有限公司制造的 Niro 喷雾干燥器喷雾干燥研磨的悬浮液. 在该装置中, 将所述来自磨的水溶性悬浮液通过泵进料至自动喷雾的干燥室中. 所干燥的粉末通入旋风式分离器中, 由此移出粉状的产物.

20 按照如下设置根据制造商的说明, 操作所述喷雾干燥器.

机器设置	喷雾器速度	21,000 至大约 25,000 rpm
	泵速度	rpm
	进口温度	140°C
	出口温度	70°C

使用如上所述的装置，由以上对小规模研磨试验列出的相同的赋形剂和活性物质制备研磨悬浮液。

研究以下悬浮液制剂。

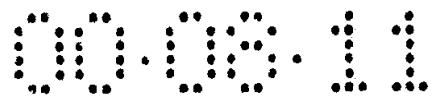
成分	规格	比例 % w/w
	制剂编号 >	1
化合物 1	SB Pharmaceutical 规格	20
甘露糖醇	Ph Eur	10
HPMC	Ph Eur	1.5
十二烷基硫酸钠	Ph Eur	0.2
纯净水	Ph Eur	至 100

5

在使用不同的装填球和变化的球大小的研磨室中将所述制剂 1 的悬浮液研磨后，将所述结果的范围以 D(0.1)、D(0.5)和 D(0.9)报道在表 7 中。D(0.1)代表 10%的粒子低于此大小(作为体积直径)，D(0.5)代表 50%粒子低于此大小，也称作中位值。D(0.9)为 90%粒子在此以下的测量值。

10

使用来自 Malvern Instruments 有限公司，Malvern，英格兰的 Malvern Masterizer S 激光衍射单元测量所述粒子大小分布。



悬浮剂

表 7

研磨室	制剂 1		
	D(0.1) μm	D(0.5) μm	D(0.9) μm
0	36	112	417(未微粉化药物)
1	0.25 至 0.46	2.4 至 4.2	10.3 至 18
2	0.32 至 0.34	1.1 至 1.3	5.0 至 6.5
3	0.29 至 0.30	0.71 至 0.87	2.8 至 4.5
4	0.25 至 0.30	0.54 至 0.81	1.4 至 2.1
5	0.25 至 0.28	0.48 至 0.52	1.0 至 1.3

5 使用诱导偶合血浆分析, 试验在所有研磨的悬浮液中的钇和锆的水平, 并且发现是在低的可接受的水平上。铁的水平也是低的。在所述喷雾干燥的粉末中, 锆的可接受的水平设置在<200 ppm Zr 和钇 20 ppm。所述结果显示, 在研磨期间所述球并不破裂, 并且所述球或者所述悬浮液并不损坏所述尼龙研磨室。

生物等效性研究

10 在健康志愿者中进行生物等效性的研究以测定化合物 1 的四种口服制剂的相对生物利用度。

15 所述研究设计包括开放随机的四部分交叉。在分开的天数内每位研究对象随机接受化合物 1 的四种不同制剂的 400 mg 的单次口服剂量。以片剂或胶囊剂形式口服给予化合物 1。在四个给药天数内, 每一天研究对象接受化合物 1 的单次口服剂量, 在两个剂量之间至少 6 天的清除期。在每一个研究阶段, 对每位研究对象随机给予所述四种制剂。以 200 ml 水口服给予剂量随后给予标准早餐。通过直接压制将制剂 4 的悬浮液的喷雾干燥产物压制成为片剂。

控制片制剂如下:

20

赋形剂	mg/片
化合物 1(微粉化的)	400.00
乙醇酸淀粉钠	24.00
微晶纤维素 Ph. Eur.	23.28
聚乙烯吡咯烷酮 USP	9.60
十二烷基硫酸钠 BP	2.40
乳糖(单水合物)Ph. Eur.	18.48
硬脂酸镁 Ph. Eur.	2.40
纯净水 Ph. Eur.	适量(加工期间除去)
总片重	480.16

对两种制剂而言所述试验条件是相同的。当与来自微粉化药物物质的片剂相比较时，结果(表 10 和 11)显示，当以制剂 4 的片剂给药时，化合物 1 的血液水平增加大约 3 倍。

5

表 10

	对照片剂	湿磨喷雾干燥片剂
AUC (mg.hr/ml)	11.8	31.5
C MAX. (mg/ml)	1.07	3.03
tmax/hr	3.8	3.3
AUC-曲线下的面积		
C MAX-最大血浆浓度		
tmax-达到最大血浆水平的时间		

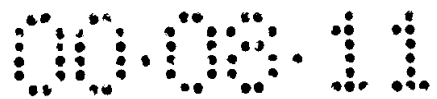


表 11

生物等效性研究的结果

时间 (小时)	对照片剂	湿磨喷雾干燥片剂
(血浆浓度 $\mu\text{g/ml}$)		
0	0.00	0.00
0.48	0.20	0.20
1.0	0.35	0.65
1.5	0.50	1.30
2.0	0.70	2.40
3.0	1.00	2.75
4.0	0.95	3.00
6.0	0.90	2.30
8.0	0.69	1.75
10.0	0.65	1.50
12.0	0.60	1.30
24.0	0.50	0.80

大鼠最大电休克发作阈值(MEST)试验

- 5 详细资料参见 Upton 等(1997, *Br. J. Pharmacol.*, 121, 1679-1686).
使用 Hugo Sachs 电刺激器, 测定雄性大鼠(Sprague Dawley 系, 70-130 g)的电休克诱导强直的下肢伸肌发作的阈值, 该仪器借助角膜电极传递恒定电流(0.3 s 持续期, 50 Hz, 正弦波形, 在 1-300 mA 之间充分可调). 使用 5-20mA 电流梯度(step), 通过“上和下”休克滴定(shock titration)方法来变化刺激强度(一般基线电流为 25 mA). 以是否存在
10 下肢伸张来打分. 按照 Kimball 等(1957, *Radiation Res.* 7, 1-12)方法, 将由 10-14 只大鼠的治疗组产生的数据用于计算 CC_{50} 值(产生 50%动物的最大发作的电流) \pm s.e.m.. 将所述各种药物的治疗作用以与溶媒处理对照水平相比较的 CC_{50} 值的 % 变化表示. 发作阈值的增加表明
15 产生了抗惊厥作用. 根据 Litchfield 和 Wilcoxon 的方法(1949, *J.*

Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113), 通过比较所述药物和溶媒处理组的 CC_{50} 值的效力比例, 可以测定药物对最大电休克发作阈值的显著作用 ($p < 0.05$).

使用 1 ml/kg 剂量, 通过管饲法口服给予受试药物.

5 化合物 2 (5 mg/kg p.o.) 的不同制剂在大鼠 MEST 试验中的抗惊厥作用

预试验时间 (分钟)	发作阈值的增加%				
	1%甲基纤维素	微粉化 ^a	湿研磨 ^b + SLS	湿研磨 ^c	制剂 4 ^d
15	76	114	181	182	184
30	202	231	369	335	410
60	194	369	444	424	492
90	-	549	557	410	580
120	576	798	526	839	893
15 min/2 hr	11%	14%	34%	22%	21%

结论: 1. c 和 d 比 a 具有更好的总体作用

2. b、c 和 d 比 a 具有更快的起效速度