

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>  
A61K 31/55



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98809988.8

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210032C

[22] 申请日 1998.10.7 [21] 申请号 98809988.8

[30] 优先权

[32] 1997.10.9 [33] GB [31] 9721497.7

[86] 国际申请 PCT/EP1998/006382 1998.10.7

[87] 国际公布 WO1999/018966 英 1999.4.22

[85] 进入国家阶段日期 2000.4.7

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 P·范胡格威斯特

审查员 邓声菊

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 刘金辉

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 含有卡马西平或其衍生物的肠胃外  
给药制剂

[57] 摘要

本发明涉及含有 5H - 二苯并 (b, f) 氮杂萘 - 5  
- 甲酰胺类和水基溶剂的肠胃外给药制剂。该肠  
胃外给药制剂在治疗由例如癫痫发作引起的癫痫中  
有用。

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

- 1、一种肠胃外给药制剂，含有 10-羟基-10, 11-二氢卡马西平、水或水基溶剂和葡萄糖。
- 2、根据权利要求 1 的肠胃外给药制剂，其中葡萄糖的含量为肠胃外给药制剂总重量的 4.75%重量。
- 3、权利要求 1 或 2 的肠胃外制剂在制备用于治疗癫痫的药物中的应用。

### 含有卡马西平或其衍生物的肠胃外给药制剂

本发明涉及 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类的肠胃外给药制剂。

已知 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类是用于治疗癫痫 (例如由癫痫发作引起) 的抗惊厥药。

5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺的口服剂型是已知的, 在长期治疗期间, 其适合重复给药以确保活性试剂在血液中的均匀浓度。然而, 在紧急情况下, 可能不能对癫痫病人口服给药, 在任何情况下, 可能不能提供必需的即时作用。

因此, 需要开发肠胃外给药制剂, 特别是适合基于 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类的抗惊厥药的静脉内给药制剂。

现在已经发现, 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类可以配制成在水和任选的有机助溶剂中的肠胃外给药制剂。

本发明一方面提供一种肠胃外给药制剂, 该制剂含有作为活性试剂的 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类和由水和任选的有机助溶剂组成并且不含有其它增溶助剂的溶剂。

增溶助剂是指通过把药物分子容纳在增溶助剂中形成的空隙中以形成包合配合物而辅助增溶药物分子的任何化合物。所述增溶助剂特别地为环糊精, 更特别地为 $\beta$ -环糊精。

该肠胃外给药制剂可能适合静脉内给药。在紧急情况下非常需要这种给药剂型的即时作用。另外, 由于不涉及吸收过程, 因此可以非常精确和快速地获得活性试剂的剂量或血液浓度。

活性试剂及其制备方法在本领域中是已知的。活性试剂可能在 10-位或 11-位取代或不取代。其 10-位或 11-位可能被单价或二价取代基取代, 这些取代基选自: 氧杂、卤素或羟基, 优选氧杂或羟基。

当 10-位被氧杂或羟基取代时, 优选在 11-位无取代, 反之亦然。

优选的化合物选自卡马西平 (Tegretol®), 10-氧杂卡马西平 (Trileptal®) 和 10-羟基-10,11-二氢卡马西平 (下文称之为化合物 A)。化合物 A 具有手性中心, 可以以其外消旋混合物形式应用。

我们现已发现: 先前不能从市场上得到的化合物 A 可以配制成市场上可接受的、耐受性良好的和稳定的静脉内给药制剂, 例如从 3 个月直至 2 或 3 年都能保持稳定。

在 25°C 的温度下和优选地在 pH4.0-7.0 的条件下, 优选的活性试剂, 例如, 化合物 A 可能具有的水溶解度至多为 4.5mg/ml, 优选 3.2-4.2mg/ml, 更优选 2.5mg/ml。在这些溶解度范围内, 有利的是在不需要有机助溶剂或任意其它增溶助剂的条件下配制活性试剂。

在适合静脉内给药的肠胃外给药制剂中, 活性试剂的溶剂是水或者水基溶剂。“水基溶剂”指由水和一种或多种水混溶性有机溶剂组成的溶液。当应用有机助溶剂时, 优选其用量至多为 10%重量, 例如 0.5-10, 更优选 1-10%重量。合适的溶剂是那些本领域通常应用的水混溶性溶剂, 例如丙二醇、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400 和乙醇。优选地, 只有当活性试剂不能充分溶于水以在单一剂型中提供治疗有效量时, 才应用有机助溶剂。优选地, 溶剂只含有水。

作为替换或除应用有机助溶剂外, 还可能有用的是应用增溶助剂, 例如环糊精。当活性试剂选自 10-氧杂卡马西平 (Trileptal®) 和化合物 A 时, 环糊精可能是有用的增溶助剂。

本发明在另一方面提供含有 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类如化合物 A 和由水组成的溶剂的肠胃外给药制剂例如静脉内给药制剂。

优选地, 适合静脉内给药的肠胃外给药制剂配制成具有和体液相同的渗透压。因此, 本发明的肠胃外给药制剂含有等渗剂, 其作用是使制剂的渗透压和体液相同。

因此, 本发明的另一个方面是提供一种肠胃外给药制剂, 该制剂含有活性试剂 5H-二苯并 (b, f) 氮杂萘-5-甲酰胺类如化合物 A 和溶剂, 所述溶剂完全由水组成, 或者由水和有机助溶剂组成, 以及等渗剂。

等渗剂可以选自本领域通常使用的等渗剂, 例如甘露糖醇、氯化钠、

葡聚糖和葡萄糖。特别可以提及的等渗剂为氯化钠和葡萄糖。

等渗剂的用量能使肠胃外给药制剂具有和体液相同的渗透压。达到该预期效果所需要的精确量可能取决于多种因素例如肠胃外给药制剂中活性试剂的浓度，并且本领域技术人员应用一般常识通过常规实验就可以确定，不需要创造性思维。

优选地，等渗剂的选择应考虑下列性能，例如活性试剂的稳定性。已经发现某些等渗剂，例如氯化钠可以促进活性试剂氧化降解产品的形成。当肠胃外给药制剂完全是水基的以及活性试剂例如化合物 A 的降解产品不溶于水时，这可能是特别成问题的。

为了降低形成氧化降解产品的可能性，优选的是，特别是在完全水基溶液的情况下，包装该肠胃外给药制剂时应该小心地排除空气。然而，即使小心地把包装容器排除空气后，对于含有氯化钠作为等渗剂的活性试剂例如化合物 A 的大体积肠胃外给药制剂 (Large Volume)，例如大于 100ml，更特别地约 250ml，仅在较短的储存期间内就能检测出氧化降解产品。令人惊奇的是，我们已经发现：对于小体积的肠胃外给药制剂，例如约 100ml 或更少的活性试剂例如化合物 A，把氮气或其它惰性气体充入包装容器来小心地排除空气后，可以避免氧化降解产品的形成。当制剂小心地排除氧气时，溶解的氧含量可能小于 2mg/ml，例如 1mg/ml 或更低。

我们还惊奇地发现：即使对于活性试剂例如化合物 A 的大体积肠胃外给药制剂，精心选择等渗剂的类型和数量后，可以避免氧化降解产品的形成。不管是否采取预防措施排除系统中的空气，情况都是这样。优选地，等渗剂为葡萄糖。当可注射溶液是完全水基的以及当应用的活性试剂例如化合物 A 可能氧化性降解形成高度水不溶性、甚至可能着色的化合物时，应用葡萄糖是特别有利的。

葡萄糖的用量可能取决于所用活性试剂的浓度。在优选的制剂中，葡萄糖的用量至多为肠胃外给药制剂总重量的 5%重量，例如 0.5-5%重量，更优选 4.75%重量。

在本发明优选的实施方案中，提供一种含有化合物 A 和葡萄糖的完

全水基溶液的肠胃外给药制剂。

在优选的肠胃外给药制剂中，化合物 A 存在的浓度为 2-4.5mg/ml，更优选 2-3.5，例如 2.5mg/ml。葡萄糖的含量优选至多为该肠胃外给药制剂重量的 5%重量，例如 0.5-5%重量，更优选 4.75%重量。

为了提供所需要的稳定性和治疗效果，本发明的肠胃外给药制剂可能含有用于静脉内给药的肠胃外给药制剂通常所应用的其它赋型剂。赋型剂可能包括抗氧化剂和酸化剂以及制备用于静脉内给药的肠胃外给药制剂通常所用的其它赋型剂。

应用抗氧化剂可以保护活性试剂免受氧化性降解，特别是在热消毒的加速条件下。抗氧化剂可以选自本领域已知的任何化合物。类似地，仅通过常规实验就可以确定抗氧化剂的用量。作为应用抗氧化剂化合物的替代方式，通过把氧气(空气)和活性试剂的溶液隔绝也可以达到抗氧化效果。这种方法通常这样进行：应用例如氮气来吹扫盛有该溶液的容器。

在本发明的另一方面，提供上述定义的肠胃外给药制剂的制备方法。

可以在制备肠胃外给药制剂例如静脉内给药制剂的领域中所用的常规方式进行该方法。

可以在惰性环境中进行该肠胃外给药制剂的制备方法，例如任选在惰性气氛如氮气保护下的不锈钢反应容器中。该方法包括的步骤是：把等渗剂例如葡萄糖，任选地以其一水合物形式，加入到活性试剂例如化合物 A 和任选的其它赋型剂的水或水基溶液中。

优选地，把水或者水和水混溶性有机溶剂加入到反应容器中，加热到约 80℃ 的温度。活性试剂例如化合物 A 可以在搅拌下于高温下加入溶剂中。

然后把等渗剂加入到活性试剂的溶液中。如果葡萄糖用作等渗剂，有利的是应用其一水合物形式以辅助溶解。当应用葡萄糖时，为了避免葡萄糖的任何降解，可以将其加入活性试剂例如化合物 A 的冷却溶液中。得到的制剂然后用水或水基溶剂稀释，配制成最终的注射体积。

得到的肠胃外给药制剂优选维持在惰性气氛中，然后在惰性气体保护下通过例如套管系统转移到容器中。下面将讨论填充容器的方法。

当需要时，非水溶剂和其它试剂可能选自本领域公知的医用级试剂和溶剂。

本发明的肠胃外给药制剂被包装在容器中。制备容器的材料是对肠胃外给药制剂为非反应性或基本非反应性的材料。

可以应用玻璃容器，尽管优选应用塑料容器例如塑料输注袋。

玻璃容器可以由例如钠钙玻璃和硼硅酸盐玻璃制成。钠钙玻璃指 USP II 型，硼硅酸盐玻璃是指 USP I 型。优选的玻璃容器是由 Pharma Hameln FRG 制备的容器。

塑料容器特别是塑料输注袋比玻璃容器优选，因为前者重量相对轻，不易破碎，因此更容易储存。对于大体积肠胃外给药制剂更是如此。

塑料容器主要组成是热塑性聚合物。塑料材料还可以包括添加剂例如增塑剂、填充剂、抗氧化剂、抗静电剂和该领域用于特定目的的其他成分。适合本发明应用的塑料优选能够耐受热消毒时的高温。优选的塑料容器是由非 PVC 塑料材料制成的塑料输注袋，它们是本领域已知的。

容器系统的主要目的是它们保护溶液免受紫外降解。如果需要，应用氧化铁的琥珀色玻璃或容器上面配备不透明盖可以提供合适的紫外保护。

可以应用大小范围较宽的容器。容器大小可以方便地分为低体积，即 100ml 或更低，和高体积，即高于 100ml，通常为 250ml。由于活性试剂在水中溶解度较低，例如化合物 A 在 25℃ 和 pH 为 5.8-6.0 时的溶解度为 3.2-4.2mg/ml，为了能够在单一容器中具有有效量的活性试剂，优选应用大体积的肠胃外给药制剂，例如大于 100，更特别的是 250ml 的制剂。当然可以应用小体积的肠胃外给药制剂，但这可能需要应用有机助溶剂或其它增溶助剂，而这些试剂不如完全水基的制剂理想。

因此，本发明的另一个实施方案提供在完全水基溶液中的活性试剂，例如化合物 A 的单剂型，该剂型保存在容器中，其含有有效量的所述活性试剂。在更优选的实施方案中，单剂型含有在 240ml 水中的 600 mg 化合物 A。优选地，当单剂型含有在 240ml 水中的 600mg 化合物 A 时，等渗剂为葡萄糖，优选含量为 4.75%重量。

虽然在小体积肠胃外给药制剂中应用有机助溶剂是优选的，小体积肠胃外给药制剂具有易于储存和使用的优点。而且，对于小体积的肠胃外给药制剂，其应用的容器和大体积的肠胃外给药制剂所应用的较大容器相比，在填充时具有较小的容器液面上空间，该空间含有较少的氧气(空气)。因此，小体积肠胃外给药制剂所用的容器更容易用氮气或其它惰性气体排除空气。

小体积肠胃外给药制剂的特征是：对于密封在容器中且应用氮气排除空气的静脉内给药溶液，活性试剂例如化合物 A 可能在长期储存(例如长达 24 个月)时不会受到氧化降解作用。不管如何选择等渗剂例如氯化钠或葡萄糖，情况都是如此。而对于大体积的肠胃外给药制剂，如果等渗剂不是葡萄糖，例如应用氯化钠作等渗剂，即使应用氮气排除空气后，也能观测到活性试剂例如化合物 A 的氧化降解作用。在应用葡萄糖作为等渗剂的大体积和小体积肠胃外给药制剂中，不管填充容器是否应用氮气排除空气，在长期储存期间例如长达 24 个月，活性试剂例如化合物 A 也不会发生氧化降解反应。

储存本发明肠胃外给药制剂的容器可以用于活性试剂的单剂量给药。用于把肠胃外给药制剂从容器传送至患者体内的设备可以是本领域从容器(例如前面提到的大-或小-体积容器)中给药作为肠胃外给药制剂的治疗试剂常用的任何设备。

虽然设备和肠胃外给药制剂的接触时间可能通常是短暂的，然而，这种接触是紧密的，因此应该确保其与与注射制剂的相容性。因此，设备的材料可以和容器相同，或者可以含有这种设备通常应用的其它材料，如果与该材料的短期接触是可接受的话。

虽然，如上所述，当和作为等渗剂的葡萄糖联合使用时，某些活性

试剂例如化合物 A 可能不会发生氧化性降解, 但作为预防措施可以在惰性气氛例如氮气保护下进行填充容器的过程。

把肠胃外给药制剂填充到容器中时应该按照本领域熟知的步骤在消毒无菌条件下进行。优选地, 在 C 级干净区(Class 10,000)中进行该方法。对于按照前面描述的方法制备的肠胃外给药制剂, 其可以在氮气压力下通过例如 0.22 微米孔径的无菌过滤器过滤, 并被收集到容器中。然后, 塞上塞子, 密封, 装上不透明例如铝箔盖子, 然后在高于约 121℃ 的温度下在高压釜中加热约 15 分钟。

如上所述包装在容器中的本发明肠胃外给药制剂对于在高压釜中的高温消毒过程和长期储存是稳定的。

在 25℃ 的温度下, 不管是否用氮气排除空气, 含有活性试剂例如化合物 A 和葡萄糖的肠胃外给药制剂可以在至少 24 个月的储存期间保持稳定。

对于含有活性试剂例如化合物 A 和作为等渗剂的氯化钠的小体积肠胃外给药制剂, 其可以在高温消毒期间以及在 2-8℃ 温度下的至少 10 个月储存期间保持稳定; 然而对于含有活性试剂化合物 A 和作为等渗剂的葡萄糖的小体积可注射制剂, 其可以在高温消毒期间以及 25℃ 温度下的至少 24 个月储存期间保持稳定。

本发明的肠胃外给药制剂显示抗惊厥作用, 因此能够用于癫痫病人的抗惊厥治疗, 所述的癫痫例如由下列因素引起: 新发作癫痫、癫痫持续状态、脑血管疾病、头部损伤和戒酒。当口服抗惊厥药的服药途径不可能时, 例如病人不能吞咽、病人呕吐、失去知觉或者进行外科手术时, 本发明的肠胃外给药制剂还能作为替代治疗。

静脉内给药可以应用高达 10mg/kg 的剂量。需要的确切剂量和服药持续时间将取决于所治疗疾病的严重程度和服药速率。优选的活性试剂化合物 A 的给药方式可以是: 600mg 的剂型, 每天至多四次。优选的单一剂量可以是 600mg/240ml。优选的剂量给药速率为 30 分钟时间给药 240ml。因为剂量可以静脉内给药, 根据已知的体内和体外技术可以精确地测定接受的剂量和血液浓度。

下面通过一系列实施例来阐明本发明。

#### 实施例 1

在氮气保护、60-80℃的温度和搅拌下，把化合物 A 溶解在注射用水(WFI)中，浓度为 2.5mg/ml。冷却至室温后，加入注射用无水葡萄糖，在氮气保护下搅拌溶解得到 4.75%浓度的葡萄糖水溶液。经 0.22 微米孔径过滤器过滤后，溶液用氮气吹扫，填充到玻璃小瓶(第 II 类等级)中，用橡皮塞和铝盖密封，在 121℃下高温消毒 15 分钟。

在 2-8℃的温度下至少两年的时间内，这些小瓶是稳定的，并且没有有色颗粒。

#### 实施例 2

在 60-80℃的温度下，搅拌下把化合物 A 溶解在 WFI 中，浓度为 2.5mg/ml。冷却至室温后，加入注射用葡萄糖(无水)，搅拌下溶解得到 4.75%浓度的葡萄糖水溶液。经 0.22 微米孔径过滤器过滤后，把溶液填充到玻璃小瓶中，用橡皮塞和铝盖密封，在 121℃下高温消毒 15 分钟。

在 2-8℃的温度下至少 3 个月的时间内，这些小瓶是稳定的，没有有色颗粒。

#### 实施例 3

在氮气保护、60-80℃的温度和搅拌下，把化合物 A 溶解在 WFI 中，浓度为 2.5mg/ml。冷却至室温后，加入氯化钠，在氮气保护下搅拌溶解得到 0.9%浓度的氯化钠水溶液。经 0.22 微米孔径过滤器过滤后，溶液用氮气吹扫，填充到玻璃小瓶中，用橡皮塞和铝盖密封，在 121℃下高温消毒 15 分钟。

在 2-8℃的温度下储存三个月后检测小瓶，显示有红色颗粒的存在。

#### 实施例 4

在 60-80℃ 的温度下和搅拌下把化合物 A 溶解在 WFI 中，浓度为 2.5mg/ml。冷却至室温后，加入氯化钠，搅拌下溶解得到 0.9% 浓度的氯化钠水溶液。经 0.22 微米孔径过滤器过滤后，把溶液填充到玻璃小瓶中，用橡皮塞和铝盖密封，在 121℃ 下高温消毒 15 分钟。在 2-8℃ 温度下储存 6 星期的时间内，这些小瓶中的溶液显示红色颗粒的存在。