

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680031609.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[43] 公开日 2008年8月27日

[11] 公开号 CN 101252932A

[22] 申请日 2006.9.11

[21] 申请号 200680031609.9

[30] 优先权

[32] 2005.9.9 [33] US [31] 60/715,162

[86] 国际申请 PCT/CA2006/001484 2006.9.11

[87] 国际公布 WO2007/048220 英 2007.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.28

[71] 申请人 莱博法姆公司

地址 加拿大魁北克

共同申请人 莱博法姆欧洲有限公司

莱博法姆(巴巴多斯)有限公司

[72] 发明人 索尼娅·热尔韦 戴蒙·史密斯

米尤·拉芒尼 波利娜·孔塔曼

拉奇德·乌泽奥劳 米灵·马

安杰拉·费拉达 福齐阿·索尔希

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 徐雁漪

权利要求书4页 说明书13页 附图3页

[54] 发明名称

用于一天给药一次的曲唑酮组合物

[57] 摘要

本发明涉及曲唑酮或曲唑酮衍生物的一天一次制剂。该制剂包含曲唑酮或曲唑酮衍生物和控制释放赋形剂,一旦口服给药,该曲唑酮或曲唑酮衍生物在首次给药后从至少1小时到至少24小时维持治疗血浆浓度。给药后,初始治疗作用在第一个小时内起效,持续至少约24小时。在24小时的剩余期间,这种治疗效果相对地基本上保持稳定。该制剂能用于治疗抑郁症和/或睡眠障碍。

1. 用于一天口服给药一次的持续释放药物组合物，该组合物包括：约15%至约60wt%的曲唑酮或其衍生物，和约15%至约85wt%的控制释放赋形剂，其中在给药至哺乳动物时，该控制释放赋形剂容许曲唑酮或其衍生物在首次给药后从至少约1小时到至少约24小时维持有效的血浆浓度。

2. 根据权利要求1的持续释放药物组合物，其中，所述血浆浓度对治疗哺乳动物的抑郁症有效。

3. 根据权利要求1或2的持续释放药物组合物，其中，所述血浆浓度对治疗哺乳动物的睡眠障碍有效。

4. 根据权利要求1-3中任意一项的持续释放药物组合物，其中，所述组合物包括盐酸曲唑酮。

5. 根据权利要求1-4中任意一项所述的持续释放药物组合物，其中，所述控制释放赋形剂提供介于约50ng/mL和约3000ng/mL之间的血浆曲唑酮浓度，其在给药后约一小时至约24小时的期间基本上保持恒定。

6. 根据权利要求1的持续释放药物组合物，其中，所述组合物包括150mg 盐酸曲唑酮。

7. 根据权利要求6的持续释放药物组合物，其中，在摄取后一小时达到的血浆曲唑酮浓度介于约150ng/mL和约500ng/mL之间。

8. 根据权利要求1的持续释放药物组合物，其中，所述组合物包括300mg 盐酸曲唑酮。

9. 根据权利要求8的持续释放药物组合物，其中，摄取后一小时的血浆曲唑酮浓度介于约300ng/mL和约1000ng/mL之间。

10. 根据权利要求1-9中任意一项的持续释放药物组合物，其中，所述组合物包括约20%至约50wt%的曲唑酮或曲唑酮衍生物，和约20%至约50wt%的控制释放赋形剂。

11. 根据权利要求10的持续释放药物组合物，其中，所述组合物包括约35%至50wt%的曲唑酮或曲唑酮衍生物，和约15%至50wt%的控制释放赋形剂。

12. 根据权利要求1-11中任意一项的持续释放药物组合物，其中，所

述控制释放赋形剂包括交联高直链淀粉。

13. 根据权利要求 12 的持续释放药物组合物，其中，所述交联高直链淀粉包括介于约 65%和 75wt%之间的直链淀粉，并与三氯氧磷交联。

14. 根据权利要求 13 的持续释放药物组合物，其中，所述交联高直链淀粉包括羟丙基侧链。

15. 根据权利要求 14 的持续释放药物组合物，其中，所述交联高直链淀粉是胶凝化的。

16. 根据权利要求 1-14 中任意一项的持续释放药物组合物，其中，所述组合物还包括药物添加剂。

17. 根据权利要求 16 的持续释放药物组合物，其中，所述药物添加剂选自粘合剂、增溶剂、酸化剂、造孔剂、润滑剂和助流剂。

18. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述粘合剂包括羟丙基甲基纤维素。

19. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述增溶剂选自聚乙烯吡咯烷酮或氯化十六烷基吡啶。

20. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述酸化剂包括藻酸。

21. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述造孔剂包括蔗糖。

22. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述润滑剂包括硬脂酰富马酸钠。

23. 根据权利要求 17 的持续释放药物组合物，其中，所述助流剂包括胶体二氧化硅。

24. 根据权利要求 1, 2 或 3 的持续释放药物组合物，其中所述哺乳动物是人类。

25. 一种持续释放药物组合物，包括约 20%至约 50wt%的盐酸曲唑酮，约 20%至约 50wt%的交联高直链淀粉，约 10%至约 25wt%的羟丙基甲基纤维素，约 0%至约 5wt%的氯化十六烷基吡啶，约 0%至约 20wt%的藻酸，约 1%至约 5wt%的硬脂酰富马酸钠，和至多约 1wt%的胶体二氧化硅。

26. 根据权利要求 1-25 中任意一项所述的持续释放药物组合物，其中，

所述组合物为片剂形式。

27. 根据权利要求 26 的持续释放药物组合物，其中，所述片剂成型为囊片形式。

28. 根据权利要求 27 的持续释放药物组合物，其中，所述囊片包括约 300mg 曲唑酮。

29. 根据权利要求 1-28 中任意一项的持续释放药物组合物，其适于就寝前给药。

30. 根据权利要求 29 的持续释放药物组合物，其中，相对于重复给药以即时释放的曲唑酮组合物，所述组合物在口服给药后约 8 小时基本上不会使人产生睡意。

31. 一种用于一天口服给药一次的 300mg 盐酸曲唑酮的单位剂量持续释放药物组合物，其包括约 20%至约 40wt%的控制释放赋形剂，其中，当口服摄取时，所述组合物提供的浓度-时间曲线下的面积基本上等于在 24 小时内给药市场上可买到的三个 100mg 强度的盐酸曲唑酮片剂的日剂量。

32. 一种用于一天口服给药一次的 150mg 盐酸曲唑酮的单位剂量持续释放药物组合物，其包括约 30%至约 50wt%的控制释放赋形剂，其中，当口服摄取时，所述组合物提供的浓度-时间曲线下的面积基本上等于在 24 小时内给药市场上可买到的三个 50mg 强度的盐酸曲唑酮片剂的日剂量。

33. 治疗睡眠障碍的方法，包括向患有睡眠障碍的人给药以包括在控制释放赋形剂中的曲唑酮或曲唑酮衍生物的持续释放药物组合物。

34. 治疗睡眠障碍的方法，包括向患有睡眠障碍的人给药以权利要求 1-32 中任意一项所述的持续释放药物组合物。

35. 根据权利要求 33 或 34 的方法，其中，治疗所述障碍以改善睡眠结构。

36. 根据权利要求 35 的方法，其中，所述组合物在就寝前给药。

37. 治疗抑郁症的方法，包括向患有抑郁症的人一天一次给药以权利要求 1-32 中任意一项所述的持续释放药物组合物。

38. 根据权利要求 37 的方法，其中，所述组合物在就寝前给药。

39. 根据权利要求 1-32 中任意一项所述的持续释放药物组合物用于治疗抑郁症的用途。

40. 根据权利要求 1-32 中任意一项所述的持续释放药物组合物用于制备治疗抑郁症的组合物的用途。

41. 根据权利要求 1-32 中任意一项的持续释放药物组合物用于治疗睡眠障碍的用途。

42. 根据权利要求 1-32 中任意一项所述的持续释放药物组合物用于制备治疗睡眠障碍的组合物的用途。

## 用于一天给药一次的曲唑酮组合物

### 技术领域

本发明涉及抗抑郁药曲唑酮，特别涉及一天给药一次的曲唑酮制剂，和其在治疗抑郁症和某些睡眠障碍中的用途。

### 背景技术

曲唑酮是一种血清素-2 受体拮抗剂/再摄取抑制剂，其也通过阻断 5-羟色胺<sub>2A</sub>(5-HT<sub>2A</sub>)受体降低大脑皮层中的细胞外  $\gamma$ -氨基-丁酸(GABA)水平。这种降低伴随(5-HT)释放增加。较高剂量的曲唑酮抑制 5-HT 转运，且这种吸收抑制导致 5-HT 水平进一步升高。预计这种双重机制可能是曲唑酮抗抑郁特性的原因。此外，氨基丁酸能和血清素能系统的相互作用可以解释其镇静、抗焦虑特性。

因此，曲唑酮是一种具有镇静和抗抑郁特性的精神活性化合物。口服后其从胃肠道上部被迅速吸收并大量代谢。其通常用于缓解抑郁症状，例如悲伤、无价值、或罪过的感觉；对日常活动丧失兴趣；食欲变化；疲倦；死亡或自杀的想法；和失眠。曲唑酮也可以用于其它目的，其具体内容在本领域中已有完善记载。

曲唑酮是一种三唑吡啶衍生物，其化学式通常显示为常用的盐酸盐形式，此化合物的制备最先在 1968 年授予 G. Palazzo 等人的美国专利 No. 3,381,009 中公开。

曲唑酮的溶解度是 pH 依赖的，其在水中的 pKa 为 6.74。因此，曲唑酮高度可溶于酸性介质(可见于胃中或肠道上部)，即，当低于其 pKa 时。相反，当高于其 pKa 时，其溶解度极低，例如，在肠道下部的中性和碱性条件下。这种不溶性显著影响其溶解的效果，从而影响该药物在肠道下部吸收的有效性。预期这些特点将阻止曲唑酮的长效作用(例如大于 8 小时)剂型的开发，这种剂型需要整个胃肠道的吸收基本上一致，特别是，在通过肠道上部和下部的吸收要基本一致。

同许多药物一样，曲唑酮通常被规定为一天给药两次(BID)或三次(TID)的即时释放形式，全部的不便和不利之处由此而生。例如，曲唑酮即时释放形式的 BID 或 TID 剂量给药导致血液中的所述药物不能维持在所谓的治疗窗内，从而，当达到高水平时，其可能与剂量相关副作用的较高风险相关联，或者，当达到低水平时，呈现较低的药效。另外，每日多次剂量可以在整天内导致若干个睡意周期，其与给药后立即产生的曲唑酮浓度峰有关。

因此，需要有一种一天给药一次(OAD)的曲唑酮制剂，其可以从单一片剂迅速达到和维持 24 小时和以上的稳定有效的浓度超过，其释放曲线不依赖于 pH，这样曲唑酮可以基本上在整个胃肠道的上下部分被均匀吸收，从而减少例如日间睡意的副作用的频率和严重程度。

## 发明内容

本发明提供一种每天口服给药一次的曲唑酮或其衍生物的持续释放药物组合物。所述组合物包括约 15%至约 60wt%的曲唑酮或其衍生物，和约 15%至约 85wt%的控制释放赋形剂。当口服给药至哺乳动物，例如人时，所述控制释放赋形剂容许曲唑酮或其衍生物在首次给药后从至少约 1 小时至约 24 小时达到有效血浆浓度。在某些环境下，所述控制释放赋形剂使曲唑酮或其衍生物的控制释放基本上不依赖于 pH，这样所述曲唑酮或曲唑酮衍生物在通过胃肠道上部或下部期间均可被吸收。

所述持续释放制剂提供的曲唑酮或曲唑酮衍生物的血浆浓度至少 24 小时是治疗有效的，即，改善抑郁的一种或多种症状。在另一个实施方式中，所述持续释放制剂提供有效量的曲唑酮或曲唑酮衍生物，用于治疗失眠，例如，改进睡眠结构。

在摄取后一小时至至少约 24 小时期间，该持续释放赋形剂可以使曲唑酮或曲唑酮衍生物基本上恒定地维持在介于约 50ng/mL 和约 3000ng/mL 之间的治疗有效的血浆浓度。血浆浓度通常依赖于给药剂量。例如，在一个实施方式中，此处预计的持续释放药物组合物包括 150 毫克盐酸曲唑酮。在首次给药后至少约 1 小时至约 24 小时，这种制剂提供介于约 150ng/mL 和约 500ng/mL 的有效血浆曲唑酮浓度。在另一个实施方式中，该持续释

放药物组合物包括 300mg 盐酸曲唑酮。在首次给药后至少约 1 小时至约 24 小时，这种制剂提供介于约 300ng/mL 和约 1000ng/mL 的有效血浆曲唑酮浓度。

在某些实施方式中，该持续释放药物组合物包括约 15%至约 60wt%的曲唑酮或其衍生物，和约 15%至约 85wt%的控制释放赋形剂。在其它实施方式中，所述组合物包括约 20%至约 50wt%的曲唑酮和约 20%至约 50wt%的控制释放赋形剂。例如，所述组合物可以包括约 35%至约 50wt%的曲唑酮和约 15%至约 50wt%的控制释放赋形剂。

预期有大量不同的控制释放赋形剂可以用于实施本发明。在一个实施方式中，该控制释放赋形剂包括交联高直链淀粉。在某些实施方式中，该交联高直链淀粉与三氯化磷交联和/或包括羟丙基侧链。在某些实施方式中，该交联高直链淀粉包括约 65%至约 75wt%的直链淀粉，并和三氯化磷交联。用于实施本发明的一种优选的交联高直链淀粉名为 CONTRAMID®交联高直链淀粉，其可从加拿大 Laval 的 Labopharm 公司买到。

另外，该持续释放药物组合物可以任选地包括一种或多种药物添加剂。示范性的药物添加剂包括粘合剂(例如，羟丙基甲基纤维素)，增溶剂(例如，聚乙烯吡咯烷酮或氯化十六烷基吡啶)，酸化剂(例如，藻酸)，造孔剂(例如，蔗糖)，润滑剂(例如，硬脂酰富马酸钠)，和助流剂(例如，胶体二氧化硅)。

在一个实施方式中，本发明提供一种持续释放药物组合物，其包括约 20%至约 50wt%的盐酸曲唑酮，约 20%至约 50wt%的交联高直链淀粉，约 10%至约 20wt%的羟丙基甲基纤维素，约 0%至约 5wt%的氯化十六烷基吡啶，约 0%至约 20wt%的藻酸，约 1%至约 5wt%的硬脂酰富马酸钠，和高达约 1wt%的胶体二氧化硅。

该持续释放药物组合物可以配制为各种形状和剂型，例如适于口服的片剂和囊片。在一个实施方式中，本发明提供一种包括 300mg 曲唑酮的囊片。这种囊片可以用于就寝前给药。这种制剂在口服后可迅速引起睡意，但与重复给药立即释放的曲唑酮组合物相比，其在口服后约 8 小时基本上不导致病人的睡意。

本发明提供的每天一次口服 300mg 盐酸曲唑酮的单位剂量的持续释



放药物组合物，包括约 20%至约 40wt%的控制释放赋形剂，其中，当口服摄取时，所述组合物提供的浓度-时间曲线下的面积基本上等于市场上可买到的三个 100mg 强度的盐酸曲唑酮片剂的日剂量，其中该三个片剂在 24 小时内给药。本发明还提供一天一次口服给药 150mg 盐酸曲唑酮的单位剂量的持续释放药物组合物，其包括约 30%至约 50wt%的控制释放赋形剂，其中，当口服摄取时，所述组合物提供的浓度-时间曲线下的面积基本上等于市场上可买到的三个 50mg 强度的盐酸曲唑酮片剂的日剂量，其中该三个片剂在 24 小时内给药。

此外，本发明提供向需要抗抑郁剂的人每天给药一次上述持续释放药物组合物而治疗抑郁症的方法。所述组合物可以在就寝前给药。

此外，本发明提供改进需要治疗者的睡眠结构的方法，该方法包括向这类人一天给药一次上述的一种持续释放药物组合物。所述组合物优选在就寝前给药。

## 附图说明

本发明通过附图说明，但是不限制于附图，其中

图 1 是首次给药 300mg 曲唑酮 OAD 制剂的体外溶解曲线示意图；

图 2 是来自于首次给药人类 300mg 曲唑酮 OAD 制剂单一片剂的血浆曲唑酮浓度作为时间函数的示意图；

图 3 第二次给药 300mg 曲唑酮 OAD 制剂的体外溶解曲线示意图；

图 4 是来自于第二次给药人类 300mg 曲唑酮 OAD 制剂单一片剂的血浆曲唑酮浓度作为时间函数的示意图；

图 5 是 150mg 曲唑酮 OAD 制剂的体外溶解曲线示意图；和

图 6 是来自于给药人类 150mg 曲唑酮 OAD 制剂单一片剂的血浆曲唑酮浓度作为时间函数的示意图；

本发明的详细说明

本发明部分地基于下述发现：有可能配制曲唑酮或曲唑酮衍生物的一天给药一次制剂，其提供在一小时和二十四小时之间基本上稳定的活性成分的血浆浓度，该血浆浓度是治疗有效的，即，改善一种或多种抑郁系统。此发现是令人惊讶的，因为即使曲唑酮的溶解度是 pH 依赖的，且曲

唑酮在胃肠道下部的高 pH 下迅速减少，已经发现能提供可在血流中维持至少 24 小时的治疗稳定的和/或有效的血流中的曲唑酮浓度，不管肠道上下部分的 pH 变化。

因此，本发明提供一种一天口服给药一次的曲唑酮或其衍生物的持续释放药物组合物。所述组合物包括约 15%至约 60wt%的曲唑酮或其衍生物，和约 15%至约 85wt%的控制释放赋形剂。当口服给药用于治疗抑郁症的药物至哺乳动物，例如人时，所述控制释放赋形剂容许曲唑酮或其衍生物在首次给药后至少约 1 小时至约 24 小时内达到和/或维持有效的血浆浓度，例如，治疗有效的血浆浓度。

此外，可以用相同或类似的制剂治疗失眠，例如，改善睡眠结构。当口服给药至哺乳动物，例如人时，所述控制释放赋形剂容许曲唑酮或其衍生物达到用于治疗睡眠障碍的有效血浆浓度。口服给药后，这种制剂迅速（例如，1 小时内）使患者引起睡意，但同重复给药即时释放曲唑酮的组合物相比，口服后约 8 小时基本上没有睡意。

本发明描述的制剂使所述活性成分的血浆浓度快速增长，其后稳定状态基本上可维持 24 小时或以上。在 1 小时和 24 小时之间的血浆浓度维持在平均血浆浓度的 45%内，更优选在平均血浆浓度的 30%内，最优选在平均血浆浓度的 15%内。在某些制剂中，摄取一小时内，曲唑酮或曲唑酮衍生物经过初始快速释放，该曲唑酮或曲唑酮衍生物在体内以近似零级动力学释放至少约 24 小时，达到稳态血浆浓度。在这些制剂中，摄取后所述曲唑酮制剂的有效血浆浓度通常可维持约 1 小时的稳定性，且口服后至少高达 24 小时可以在约 60ng /mL 和约 3000ng /mL 之间，在约 150ng /mL 和 1500ng /mL 之间，在约 600ng /mL 和 1300ng /mL 之间，在约 500ng /mL 和 1200ng /mL 之间，或在约 300ng /mL 和 650ng /mL 之间。

本发明预期的制剂可以达到稳态，例如，在一正态群体中，平均约第四次给药后。这种制剂在稳态时产生的峰-谷比可以为约 60%至约 100%。

本发明预期的持续释放曲唑酮制剂与例如一天两次或三次给药的即时释放制剂的 AUC(曲线下面积)具有例如生物等价的有效血浆浓度于。该 AUC 为数学计算值，用于评价身体随着时间对指定药物的总暴露，指药物浓度相对于时间的曲线图的曲线下面积。AUC 用于指示给药计划，比较

不同药物制剂在身体内的生物利用度。

本发明中描述的制剂特别适用于曲唑酮和曲唑酮衍生物的释放。衍生物包括曲唑酮的药学上可接受的前药、代谢物、盐和酯等等。例如，术语“药学上可接受的盐”是本领域公认的，指化合物的相对无毒的无机酸和有机酸加成盐，例如，包括包含于本发明组合物中的那些。在一个优选实施方式中，该制剂中的活性成分是盐酸曲唑酮。

本发明的组合物可以包括曲唑酮或其衍生物和控制释放赋形剂。在一些实施方式中，本发明公开的组合物可以包括超过 15wt% 的曲唑酮或其衍生物，例如在约 15% 和约 60% 之间，或在约 20% 和约 60% 之间，或在约 20% 和约 55wt% 之间。在其它实施方式中，本发明的组合物预期可以包括超过约 15wt% 的控制释放赋形剂，例如，介于约 15% 和约 85%，或约 20% 和约 85%，或约 20% 和约 60%，或约 20% 和约 50%，或约 30% 和约 50wt% 之间。本发明的组合物优选包括约 20% 至约 50wt%，更优选包括约 25% 至约 50wt% 的曲唑酮或曲唑酮衍生物，和约 20% 至 50wt%，更优选约 25% 至约 50wt% 的控制释放赋形剂。在一个特定实施方式中，本发明涉及一种组合物，其包括约 25% 至约 50wt% 的盐酸曲唑酮和约 30% 至约 50wt% 的交联高直链淀粉，如本发明所公开的组合物。

根据本发明的持续释放药物组合物的一个实施例，其包含 150mg 盐酸曲唑酮。在第一次给药后约 1 小时和 24 小时之间，这种制剂可以提供的有效血浆浓度优选在约 150ng/mL 至 500ng/mL 范围内。另一个实施例中的组合物包括 300mg 盐酸曲唑酮。这种制剂可以提供的血浆曲唑酮浓度优选在约 300ng/mL 至 1000ng/mL 范围内。当然，根据本发明的其它组合物可以用不同量的曲唑酮或其衍生物制备，其具有相应地不同的血浆浓度；例如，在约 50ng/mL 和约 3000ng/mL 之间。

由于本发明预期的控制释放赋形剂可以在很大程度上按照本领域技术人员的认识而改变，只要包括赋形剂的制剂具有所公开的治疗作用和/或提供曲唑酮或曲唑酮衍生物的 pH 非依赖性释放。控制释放赋形剂可以包括交联淀粉、水凝胶、纤维素和/或聚合物，及其它本领域技术人员已知的控制释放赋形剂。

在一个实施方式中，该控制释放赋形剂优选包括交联高直链淀粉，例

如，该交联高直链淀粉与三氯化磷交联和/或包括羟丙基侧链。在某些实施方式中，所述交联高直链淀粉包括约 65%至 75wt%的直链淀粉，并与三氯化磷交联。适合的赋形剂已经由加拿大 Laval 的 Labopharm 公司开发并可从该公司购得，商标为 CONTRAMID®。该 CONTRAMID®赋形剂的合成描述于，例如，美国专利 No. 6,607,748，其全部以参照方式合并于此，用于所有目的。本发明预期的组合物可以包括交联高直链淀粉和一种或多种附加的控制释放赋形剂。

淀粉的交联体现了淀粉改性的有效方法。通常地，交联淀粉颗粒以增加膏体的对切变力或热的抗性。这种化学交联的淀粉具有所希望的平滑质地，在整个操作处理中以及常规贮存期限中具有粘度稳定性。在一些实施方式中，本发明预期的交联高直链淀粉可以在交联后胶凝。在一个优选实施方式中，在胶凝之前，交联高直链淀粉可以包括附加的化学改性(例如，羟丙基化)。

交联高直链淀粉可以根据现有技术所描述的步骤而实现。例如，直链淀粉的交联可以用描述于 Mateescu [BIOCHEMIE 60:535-537(1978)]的方式进行，通过将直链淀粉与氯甲代氧丙环在碱性介质中反应而得。在同一方式中，淀粉还可以与选自下列物质的试剂交联：氯甲代氧丙环、己二酸酐、三偏磷酸钠和氯化磷或其它交联剂，其包括但不限于 2,3-二溴丙醇，醋酸和二元或者三元羧酸的直链混合酸酐、乙烯砜、双环氧化合物、三聚氯氰、六氢-1,3,5-三丙烯酰基-s-三嗪、己二异氰酸酯、甲苯 2,4-二异氰酸酯、N,N-亚甲基双丙烯酰胺、N,N'-二(羟甲基)乙烯脲、混合碳酸-羧酸酐、碳酸和多元羧酸的咪唑，多元羧酸的咪唑盐，和多元羧酸的胍衍生物。采用的反应条件根据交联试剂的类型和量以及淀粉的基础浓度、量以及类型而变化。

预期含有超过约 40%w/w 直链淀粉的淀粉可用于形成交联高直链淀粉，例如，豌豆和皱粒豌豆淀粉、大豆淀粉、杂交或基因改性的木薯粉或马铃薯淀粉，或任何其它根，块茎或谷物淀粉。优选地，用含有约 70%w/w 直链淀粉的高直链淀粉作为基底材料。例如，可以使用 Cerestar AmyloGel 03003(Cerestar 美国公司)的高直链淀粉。

已经发现，通过将曲唑酮或曲唑酮衍生物与控制释放赋形剂结合，例

如，与交联高直链淀粉(例如 CONTRAMID®交联高直链淀粉)结合，pH 敏感、pKa 约为 6.74 的曲唑酮不仅可以在 pH 低于曲唑酮 pKa (其中曲唑酮是可溶解的)的上胃肠道释放和吸收，而且可以在 pH 高于曲唑酮 pKa (其中曲唑酮是难溶解的)的下胃肠道释放和吸收，从而在整个胃肠转送中保持稳定的血液中的血浆浓度。到今天，据我们所知，没有包括 pH 依赖的活性剂的一天给药一次制剂被提出或者被设计用于具有本发明所述药物代谢动力学曲线的组合物。

本发明的药物组合物还可以包括药学上可接受的添加剂。这种添加剂例如可以包括糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；其它淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉，纤维素和其衍生物，例如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和醋酸纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石粉；二醇类，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；及其他应用于药物制剂的无毒性相容物质。这种添加剂也可以包括着色剂。

例如，本发明所公开的组合物可以包括本领域的普通技术人员已知的粘合剂、增溶剂、酸化剂、造孔剂、润滑剂、助流剂等所组成的混合物中的任意一项。优选的用于提供根据本发明组合物的药物添加剂例如可以包括粘合剂，其包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、磷酸二钙、磷酸钙、微晶纤维素等等，增溶剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、氯化十六烷基吡啶等等，酸化剂，例如藻酸、柠檬酸、琥珀酸、胆酸等等，造孔剂，例如蔗糖、乳糖、甘露醇等等，润滑剂，例如硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油等等，和/或助流剂，例如胶体二氧化硅、滑石粉等等。在不脱离本发明的范围精神前提下，其它本领域的普通技术人员已知的添加剂也可以包括在本发明的组合物中。

例如，本发明组合物可以包括约 20%至 50wt%的盐酸曲唑酮，约 20%至 50wt%的交联高直链淀粉(例如，CONTRAMID®交联高直链淀粉)，约 10 至 25wt%的羟丙基甲基纤维素，约 0%至 10wt%的氯化十六烷基吡啶，约 0%至 20wt%的藻酸，约 1%至 5wt%的硬脂酰富马酸钠，和高达约 1wt%的胶体二氧化硅。

本发明所述组合物通常制备为片剂形式。尽管所述片剂可以采用各式

各样的本领域技术人员已知的形状，优选的形状是囊片。这种囊片可以用例如本领域已知的上下冲头形成。在一些实施方式中，片剂可以包括包衣，例如，具有着色剂的包衣。适合的包衣包括，例如，水膜包衣聚合物，例如聚乙烯醇、滑石粉、聚乙二醇等及其混合物。适合的着色剂包括，例如，氧化铁、色淀、天然着色剂及其它本领域技术人员已知的着色剂。

在用于生产 5 公斤批次的示范性的持续释放制剂的示范性制剂方案中，单独称量 CONTRAMID® 赋形剂、羟丙基甲基纤维素、盐酸曲唑酮和硬脂酰富马酸钠，并过 30 目筛。称量胶体二氧化硅并将其与 CONTRAMID® 预混合，通过 30 目筛，混合 10-30 秒，例如 15 秒，以产生预混合物。合并羟丙基甲基纤维素、曲唑酮和预混合的 Contramid®-胶体二氧化硅并混合 5-10 分钟，例如 7 分钟，以产生散装混合物。小份的所得散装混合物与硬脂酰富马酸钠合并，并混合 20-60 秒，例如 30 秒。所得的硬脂酰富马酸钠混合物与剩余散装混合物合并，将得到的混合物混合约 2-6 分钟，例如 4 分钟，最终混合物以 27kN 的压力压成片剂。用锭标准凹面冲头形成囊片。

一天给药一次的剂量可以是 25mg 至 600mg 曲唑酮或曲唑酮衍生物。通常用于一天给药一次的剂量包括 150mg 或 300mg 曲唑酮或曲唑酮衍生物，但该量可以在相当大程度上取决于需要和治疗医师的特定需要而改变。例如，本发明的任何组合物的剂量将取决于患者症状、年龄和体重，将要被治疗或预防的疾病的性质和严重程度，给药途径，和目标组合物的剂型而改变。本发明的组合物的剂量可以由本领域技术人员容易地确定，或者按照本发明的教导而确定。将对给定患者产生最有效治疗的任何特定目标组合物的给药的精确时间和量将依赖于目标组合物的活性、药物代谢动力学和生物利用度，该患者的生理条件(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、一般身体条件，对于给定剂量的反应和药物的类型)，给药途径等。本发明的准则可以用于优化治疗，例如，确定给药的最佳时间和/或给药量，其不需要常规的由监控患者和调节剂量和/或时间组成的试验方法。

所得制剂优选具有下文中的实施例 1 和 3 所描述的体外曲线。该体外释放曲线测定如下。简而言之，该释放速度用美国药典的桨叶方法(如美国药典 XXVI 所述的 II 型装置)在每分钟 150 转， $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，在 900mL 的 pH

为 1.2 的盐酸盐/氯化钠溶液(酸阶段), 一小时后 900mL 的 pH 为 6.0 的磷酸二氢钠缓冲液(缓冲阶段)中测得。在一些实施方式中, 制剂的释放动力学可以为, 当通过上述方法测试时, 实验开始 1 小时后不超过约 30% 的活性成分被释放, 6 小时后约 35% 至 60% 的活性成分被释放, 12 小时后不超过约 80% 的活性成分被释放, 和/或 24 小时后不少于 80% 的活性成分被释放。

本发明所述组合物特别可用于治疗抑郁症, 与抑郁症有关的失调, 和睡眠障碍。因此, 受抑郁症困扰的哺乳动物可以用如上定义的曲唑酮制剂一天给药一次(例如就寝前)。通过本方法治疗的哺乳动物可以是人类或者非人类的动物。

本发明所述的组合物也可以用于治疗患有睡眠困难和/或睡眠结构被破坏, 即睡眠的非 REM /REM 阶段和循环结构被破坏的患者。在一些实施方式中, 和即时释放曲唑酮的组合物的重复给药相比较, 本发明公开的制剂在口服一小时后释放治疗有效量的曲唑酮, 从而迅速引起患者的睡意, 但是口服后约 8 小时基本没有睡意。因此, 这种制剂减少了清醒时间内或白天时间内不需要的睡意。

以下将通过下列实施例描述本发明, 所述实施例用于举例, 而不是以任何目的限制本发明的范围。

## 具体实施方式

### 实施例 1

按照表 1 所示的组分制备含 300 毫克曲唑酮的第一持续释放制剂(表示为制剂 1)。

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	200	32.7
盐酸曲唑酮	300	49.0
羟丙基甲基纤维素 K100M	100	16.3
胶体二氧化硅	3	0.5

硬脂酰富马酸钠	9	1.5
总量	612	100

用美国药典的桨叶法(如美国药典 XXVI 所述的 II 型装置), 在每分钟 150 转,  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 在 900mL 的 pH 为 1.2 的盐酸盐/氯化钠溶液(酸阶段), 一小时后 900mL 的 pH 为 6.0 的磷酸二氢钠缓冲液(缓冲阶段)测定此制剂的体外释放动力学。当通过上述方法测试时, 此制剂的体外释放曲线为, 实验开始 1 小时后不超过约 30% 的活性成分被释放, 6 小时后约 35% 至 55% 的活性成分被释放, 12 小时后不超过 80% 的活性成分被释放, 和/或 24 小时后不少于 80% 的活性成分被释放。

此外, 在体内测试该制剂。在人类随机药物代谢动力学交叉研究中, 此制剂的药物代谢动力学与 BID 给药的商品 Trittico®AC 150mg CR 片剂, 和 TID 给药的 Desyrel®100mg IR 片剂相比较。发现制剂 1 在给药后, 曲唑酮血浆浓度增加更平缓, 曲唑酮血浆峰浓度低于任何一个参照产品。在 18 名患者体内测量的平均血浆曲唑酮浓度显示于图 2。该结果显示此制剂在约 1 小时内提供治疗血浆浓度, 并从 1 小时至 24 小时提供基本上恒定的曲唑酮浓度。24 小时的曲唑酮血浆浓度类似于下列 TID 给药的 Desyrel®和 BID 给药的 Trittico®AC 的血浆浓度。

该体内试验说明下述的制剂 1 口服给药后在一个短时期后达到可接受的血浆浓度, 给药后约 1 小时至给药后至少 24 小时, 曲唑酮血浆浓度保持在相对恒定的水平。

## 实施例 2

按照表 2 所示的组分制备含 300 毫克曲唑酮的第二持续释放制剂(表示为制剂 2)。

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	169	24.1
盐酸曲唑酮	300	24.1



羟丙基甲基纤维素 K100M	105	15.0
藻酸	105	15.0
氯化十六烷基吡啶	7	1.0
胶体二氧化硅	3.5	0.5
硬脂酰富马酸钠	10.5	1.5
总量	700	10

制剂 2 的体外释放动力学采用如实施例 1 所述的美国药典的桨叶法测量。该体外溶解曲线(图 3)显示此制剂在实验开始后 1 小时,不超过约 30% 的活性成分被释放,6 小时后约 35%至 55%的活性成分被释放,12 小时后不超过 80%的活性成分被释放,和/或 24 小时后不少于 80%的活性成分被释放。

制剂 2 也在体内进行评价。当制剂 2 与 Trittico ®AC 和 Desyrel ®相比较时,所得结果基本相同。在 19 名患者体内测量的平均血浆曲唑酮浓度显示于图 4。发现在制剂 2 给药后,在约 1 小时内曲唑酮血浆浓度增加至提供治疗浓度。该血浆浓度增加直至口服后约 6 小时,然后逐渐降低。制剂 1 提供的曲唑酮血浆浓度在 1 小时和 24 小时之间比制剂 2 提供的曲唑酮血浆浓度更稳定。

### 实施例 3

按照表 3 所示的组分制备含 150 毫克曲唑酮的第一持续释放制剂(表示为制剂 3)。

组分	片剂 (mg)	片剂%
CONTRAMID®赋形剂	252	46.8
盐酸曲唑酮	150	27.8
羟丙基甲基纤维素 K100M	126	23.4
胶体二氧化硅	3	0.5

硬脂酰富马酸钠	8	1.5
总量	540	100

制剂 3 的体外释放动力学采用如实施例 1 所述的美国药典的桨叶法测量。该体外溶解曲线(图 5)显示此制剂在实验开始后 1 小时,不超过约 30% 的活性成分被释放,6 小时后约 40%至 60%的活性成分被释放,12 小时后不超过 80%的活性成分被释放,和/或 24 小时后不少于 80%的活性成分被释放。

制剂 2 也在体内进行评价。在 18 名患者体内测量的平均血浆曲唑酮浓度显示于图 6。发现在制剂 3 给药后,在约 1 小时内曲唑酮血浆浓度迅速增加至提供治疗浓度。该结果显示从 1 小时至 24 小时的曲唑酮浓度基本上恒定。同制剂 1 一样,这表明在口服后 1 小时和 24 小时之间为零级释放动力学。

尽管本发明已经通过优选实施方式加以说明,应当理解,在不脱离本发明所附的权利要求所限定的精神和范围前提下,本发明意欲覆盖广义的形态。

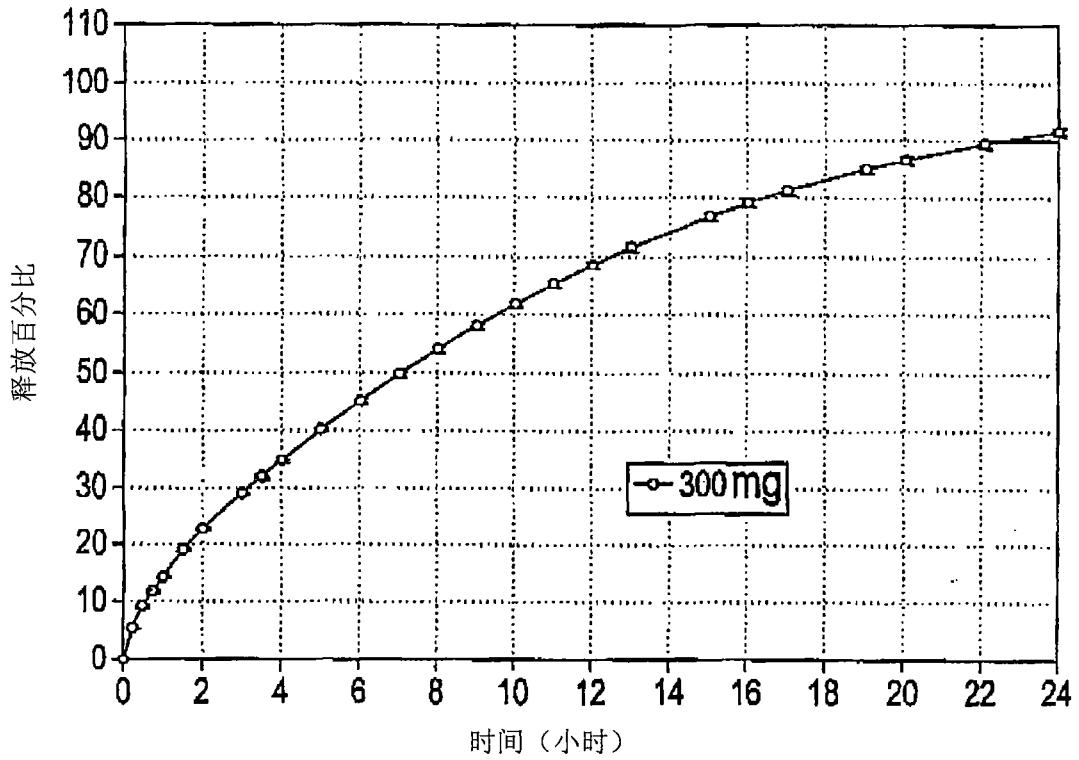


图 1

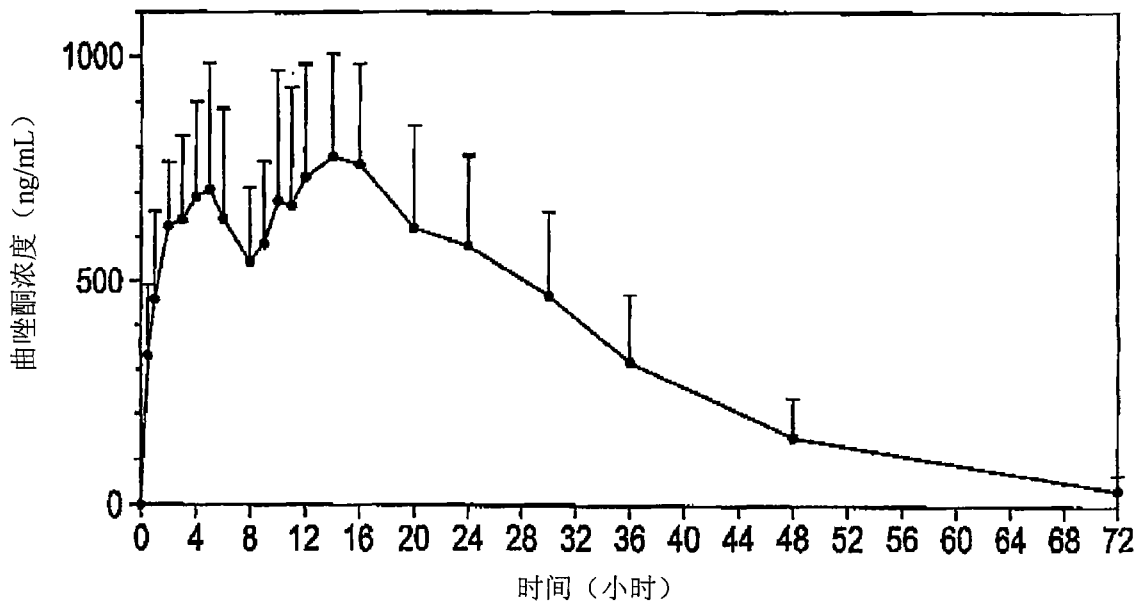


图 2

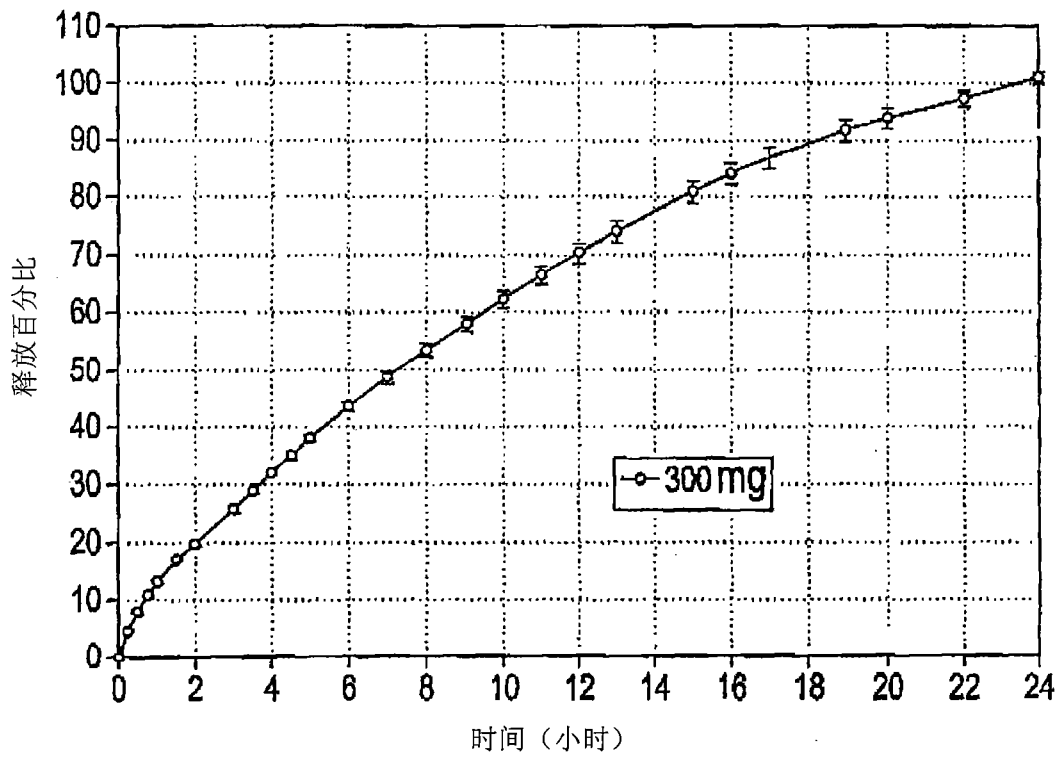


图 3

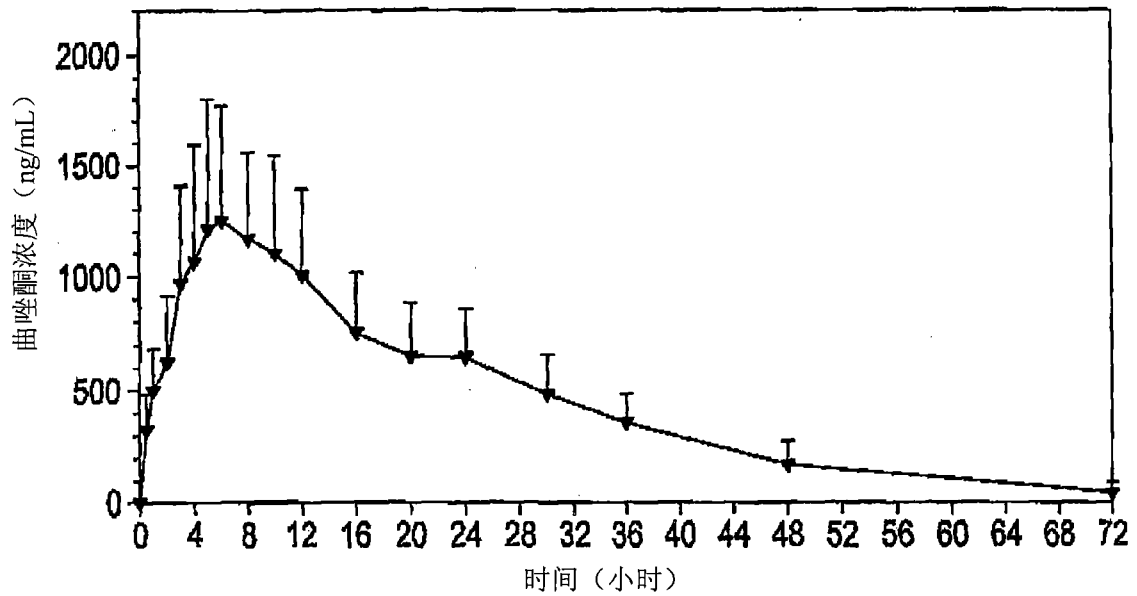


图 4

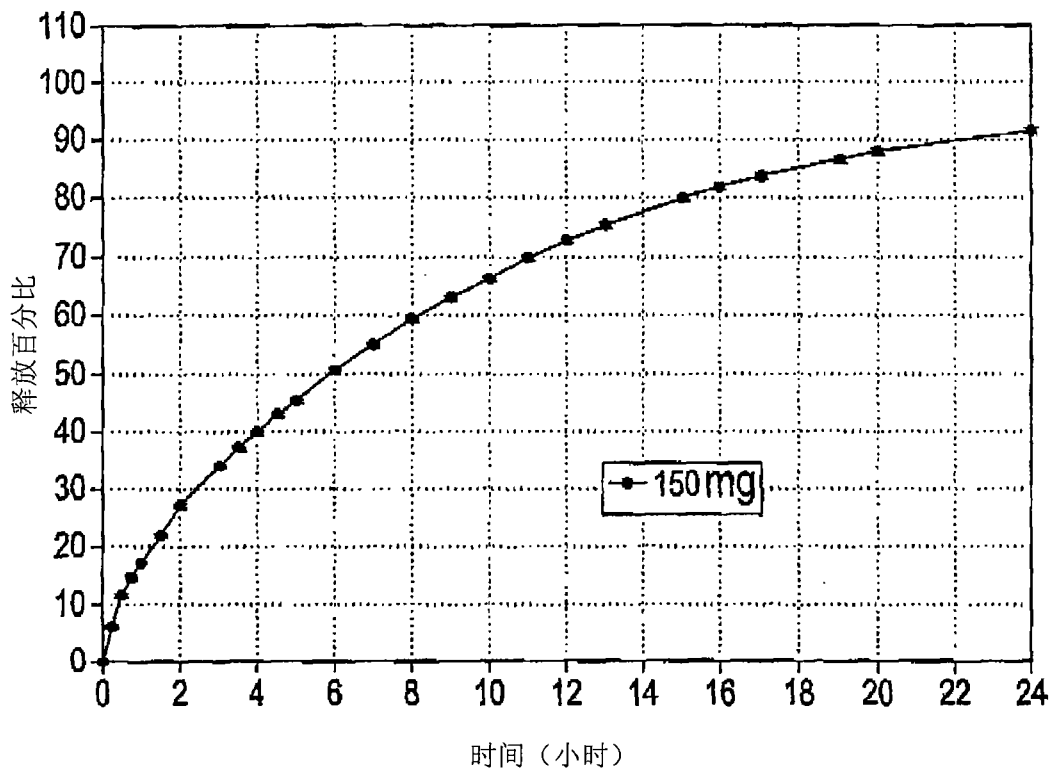


图 5

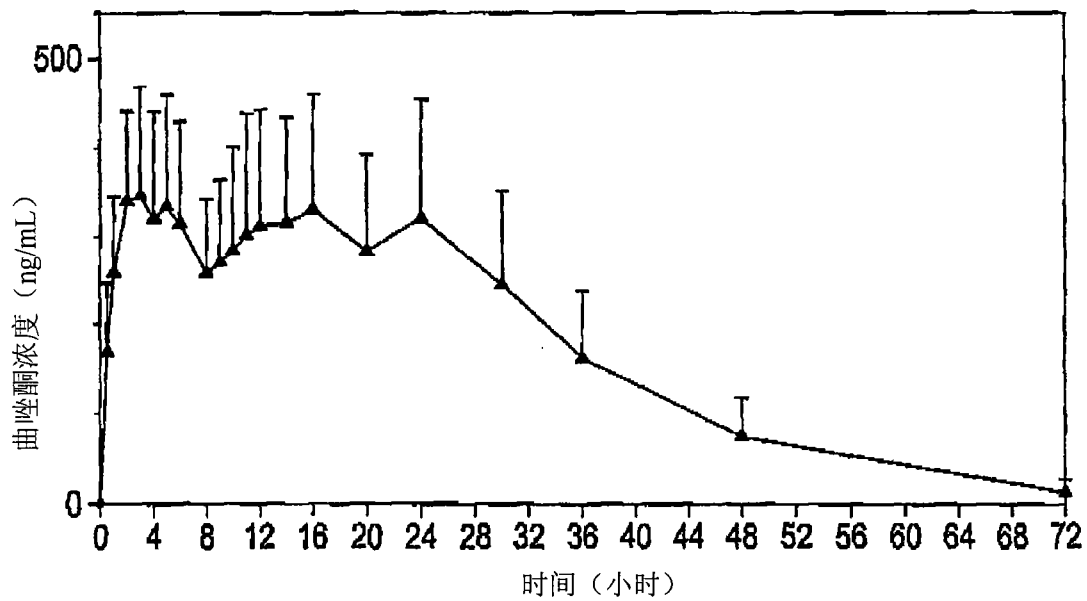


图 6