



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104010632 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201280062716.3

A61K 31/4184(2006.01)

(22)申请日 2012.12.19

A61K 31/501(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

(30)优先权数据

11195015.0 2011.12.21 EP

12185714.8 2012.09.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/076100 2012.12.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/092673 EN 2013.06.27

(73)专利权人 瑞士诺华动物保健有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·格里麦斯

Z·杰勒拉-斯特鲁克伊 S·雷文

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 胡晨曦 黄革生

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

(56)对比文件

US 2010/0183718 A1,2010.07.22,权利要求26,28-34,38,说明书第87,89,91,95,116段.

US 2010/0035889 A1,2010.02.11,权利要求4,说明书第61段,实施例2,3.

W0 2011/111066 A2,2011.09.15,权利要求1,2,6,说明书第103,111,112,160段.

J.Haggstrom等.Effenct of Pimobendan or Benazepril Hydeochochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease The QUEST Study.《Journal of Veterinary Internal Medicine》.2008,(第22期),第1124-1135页.

审查员 李友

权利要求书1页 说明书14页

(54)发明名称

双层片剂形式的贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合

(57)摘要

本发明涉及贝那普利和匹莫苯的新的固定剂量组合。

1. 双层片剂形式的包含盐酸贝那普利和匹莫苯的以2:1比例的固定剂量组合产品,其中贝那普利层包含以贝那普利小丸形式的活性成分盐酸贝那普利。
2. 如权利要求1中所述的固定剂量组合产品,其在25℃下历经36个月是稳定的。
3. 如权利要求1或2中所述的固定剂量组合产品,其包含5mg匹莫苯和10mg盐酸贝那普利。
4. 如权利要求1或2中所述的固定剂量组合产品,其包含1.25mg匹莫苯和2.5mg盐酸贝那普利。
5. 如权利要求1或2中所述的固定剂量组合产品,其中匹莫苯层是以颗粒的形式。
6. 如权利要求1或2中所述的固定剂量组合产品,其用于治疗狗的充血性心力衰竭。
7. 如上述权利要求中任一项所述的固定剂量组合产品在制备用于治疗狗的充血性心力衰竭的药物中的用途。
8. 如权利要求7所述的用途,其中所述固定剂量组合产品是每天两次施用。
9. 如权利要求7或8中所述的用途,其中来自所述固定剂量组合产品的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性与以单个产品提供的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性相当。
10. 制备包含盐酸贝那普利和匹莫苯的以2:1比例的固定剂量组合产品的方法,其中
 - a) 获得匹莫苯颗粒,
 - b) 获得贝那普利小丸,
 - c) 将b)中获得的贝那普利小丸进一步与赋形剂混合以获得混合物,并
 - d) 将从a)和c)中获得的颗粒和混合物压制在一起以获得双层片剂。

双层片剂形式的贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合

[0001] 本发明涉及贝那普利与匹莫苯的新的组合产品,以及该组合产品的用途和制备其的方法。

[0002] 贝那普利,((3S)-3-((2S)-1-乙氧羰基-3-苯基丙基氨基)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂~~革~~-1-基)乙酸,其从胃肠道快速吸收并水解成贝那普利拉,一种血管紧张素转化酶(ACE)的高度特异且有效的抑制剂。其推荐用于治疗狗的心力衰竭。其以 **Fortekor®** 薄膜包衣片或矫味片在市场获得。

[0003] 匹莫苯,(4,5-二氢-6-(2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基)-5-甲基-3(2H))-吡嗪酮,一种苯并咪唑-吡嗪酮衍生物,其是具有有效舒张血管特性的非拟交感神经的非糖苷正性肌力药物。其推荐用于治疗源自瓣膜关闭不全(二尖瓣和/或三尖瓣反流)或扩张型心肌病的犬类充血性心力衰竭。其作为咀嚼片或胶囊以商标名 **Vetmedin®** 从市场获得。

[0004] 兽医以及宠物主人们很容易理解,向宠物口服施用药物非常具有挑战性。提供简化宠物患者药物施用的方法可以确保能可靠地提供治疗,如果宠物主人及宠物的体验是积极的,那么使得宠物的生活质量最优化。

[0005] 在一个单一剂型中组合两种核心推荐的治疗药物用于治疗狗的充血性心力衰竭将提供巨大的好处,因为其使得给药更加方便,而且通过减少药片数量来提升对于兽医心脏病专家提出的多重治疗方案的顺应性。

[0006] 因此,本发明的目的是提供一种组合贝那普利(例如以其盐酸化物形式)和匹莫苯的固定剂量组合产品。该固定剂量组合药物将易于使用,提高兽医和宠物主人的顺应性以及治疗效果。

[0007] 当将两种活性药物组合在一个单一剂型中时,存在两种活性成分之间以及活性与非活性成分之间相互作用的可能性。此外,两种活性成分可能具有不同的降解特性,其可以导致最终剂型的化学稳定性问题。而且,两种活性成分的释放特性可能不同,从而影响该药物的药理学效能及安全性。在一个固定剂型中组合两种不同的活性成分是一项技术挑战,且在获得药物的固定剂量组合前必须有几项障碍需要克服,包括药理学效能和足够的药物稳定性,且可以由可靠且稳定的制备方法制备。

[0008] 本发明所使用的两种活性成分都难以配制成药物。匹莫苯是难溶于水的药物,并且当给药时显示出患者内和患者间很高的患者差异性。盐酸贝那普利具有很强的苦味,易于水解且与具有氨基基团的成分不相容。

[0009] 经过广泛的试验后,本发明人令人惊讶地发现了能够有利地整合全部上述特性从而获得实用且方便的治疗的固定剂量组合产品。该组合产品表现出最佳的稳定性和两种活性成分的释放特性,并且是由可靠且稳定的制备方法制备的产物。此外,本发明的固定剂量组合产品令人惊讶地是尺寸小且显示出极佳的适口性,因此确保易于施用。

[0010] 本发明的第一方面提供了包含盐酸贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合产品,例如以2:1的比例,例如盐酸贝那普利以1-20mg的量,例如2.5、5或10mg,且匹莫苯以1-10mg的量,例如1.25、2.5或5mg,该固定剂量组合产品是以片剂的形式,例如双层片剂。优选地,该

片剂(如双层片剂)包含1.25mg匹莫苯和2.5mg盐酸贝那普利或者包含5mg匹莫苯和10mg盐酸贝那普利。

[0011] 在本发明的另一方面提供了包含盐酸贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合产品(例如片剂,例如双层片剂形式)用于治疗源自狗的房室瓣关闭不全或扩张型心肌病的狗的充血性心力衰竭的用途,例如在ISACHC第2和第3阶段的充血性心力衰竭(修订的纽约心脏学会新功能分级II、III&IV,ACVIM分级C和D)。

[0012] 在本发明的另一方面提供了双层片剂形式的包含盐酸贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合产品的制备方法,其中(a)获得匹莫苯制剂,例如以颗粒形式,(b)获得盐酸贝那普利制剂,例如以小丸形式,例如包含其它药用赋形剂,以及(c)将匹莫苯和盐酸贝那普利制剂压制在一起形成双层片剂。

[0013] 本发明的这些及其它特征、优点及目的将通过参考以下说明书和权利要求而由本领域技术人员进一步理解和接受。

[0014] 如本文所用的,术语“药物”的含义是具有治疗或药理学作用的任何化合物、物质、药物、药剂或活性成分,且其适合向哺乳动物如伴侣动物(例如,狗)施用。该药物应以“治疗有效量”施用。

[0015] 如本文所用的,术语“治疗有效量”是指对降低、消除、治疗、预防或控制哺乳动物所患疾病或病症的症状有效的量或浓度。术语“控制”期望是指其中可以减缓、中止、阻止或停止哺乳动物所患疾病或病症的进展的全部方法。但是,“控制”不是必需指完全消除全部疾病和病症的症状,且期望包括预防性治疗。

[0016] 合适的治疗有效量是本领域普通技术人员已知的,该量根据所治疗的伴侣动物以及所表现出的适应证而不同。

[0017] 如本文所用的,术语“赋形剂”的含义是通常在用于制备颗粒和/或固体口服剂型例如丸剂或片剂的药物技术中通常使用的可药用成分。赋形剂分类的实例包括但不限于粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、填充剂和稀释剂。根据颗粒和/或固体口服剂型例如丸剂或片剂的特定所需特性,本领域技术人员可以选择一种或多种上述赋形剂。所用的各种赋形剂的量可以在本领域常规范围内改变。以下的参考文献公开了配制口服剂型所用的技术和赋形剂,其全部引入本文作为参考。参见The Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版,Rowe等人编辑,American Pharmaceuticals Association(2011);和Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第20版,Gennaro编辑,Lippincott Williams&Wilkins(2000)。

[0018] 活性成分贝那普利通常以其盐酸化物形式提供。

[0019] 配制本发明的固定剂量制剂的贝那普利层的适合的赋形剂包括但不限于那些在欧洲专利EP 1 490 037中所公开的那些,其引入本文作为参考。

[0020] 贝那普利小丸可以按照欧洲专利EP 1 490 037中所述的方法制备,其引入本文作为参考。

[0021] 制备贝那普利小丸的方法可以按照以下步骤进行:

[0022] (a)将中性味道、生理学可接受的、固体的、具有低于0.8mm(例如 0.05-0.8mm,或0.09-0.8mm,优选0.15-0.4mm)平均直径的精细研磨的颗粒用贝那普利包衣,

[0023] (b)将a)中所得的贝那普利包衣的颗粒进一步用保护性的由生理学可接受的聚合

物基质构成的掩蔽层包衣。

[0024] 用于制备所述颗粒的适合的生理学可接受的载体材料包括但不限于纤维素、淀粉、蔗糖、乳糖或其它不同类型的糖。优选地,使用例如以商品名Celphere **CP203®**(例如来自日本ASAHI公司)市售的微晶纤维素制成的颗粒。

[0025] 为了包衣所述颗粒,将贝那普利方便地溶于适合的、生理上可接受的溶剂或溶剂混合物(例如挥发性醇、或醇-水混合物,例如乙醇:水(1:1))中,并通过喷雾法施加于所述颗粒。适合的溶剂是本领域技术人员已知的,优选易于挥发的溶剂。喷雾操作后,优选在谨慎的条件下(例如真空下)除去所述溶剂或溶剂混合物。干燥处理后,可以进一步过筛小丸。

[0026] 用贝那普利包衣的颗粒优选地进一步用保护性的例如由生理学可接受的聚合物基质构成的掩蔽层包衣。

[0027] 适合于掩蔽的聚合物是本领域技术人员已知的。适合的聚合物种类包括但不限于虫胶,基于纤维素、丙烯酸或甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇的聚合物。其它聚合物还可以是例如基于纤维素的聚合物,如从醋酸邻苯二甲酸纤维素或乙酸钠纤维素-N,N-二正丁基羟基丙基醚制备。基于丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物的起始原料可以是甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸共聚物、2-甲基-5-乙烯基吡啶/甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/马来酸酐共聚物或甲基丙烯酸甲酯/马来酸酐共聚物。

[0028] 本发明优选地使用基于丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物,例如具有低含量季铵基团的丙烯酸和丙烯酸酯的聚合产物,例如市售的来自 **Röhm** 公司,Darmstadt,德国的商品名 **Eudragit®E**、**L**或**S**的那些。**Eudragit®E**是甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯和中性甲基丙烯酸酯的阳离子聚合物。**Eudragit®L**和**S**是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲基酯的阴离子聚合物。**Eudragit®E** 100是pH依赖的阳离子聚合物,其溶于最多pH5.0的酸性pH值的胃液中。在pH5.0以上,其能够膨胀。其粉末形式是已知的且以 **Eudragit®EPO**市售。

Eudragit®EPO具有可以在不含有机溶剂的水性介质中进行所述处理的优点。

[0029] 掩蔽的完成可以通过将虫胶或聚合物溶于有机溶剂中,任选地加入水,将该溶液喷雾到已由贝那普利包衣过的颗粒上。随后将该溶剂或溶剂混合物在谨慎的条件下(例如真空下)除去。

[0030] 用于溶解所述聚合物的适合的有机溶剂是例如相对容易挥发的溶剂,例如一种或多种以下溶剂:甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、苯酚、丙酮、乙酸、乙酸酐、硝基甲烷、乙二胺、乙酸溶纤剂,例如丙酮-乙醇混合物,例如以1:1的比例。通过加入水,例如约1-5体积部分的水对10-50体积部分的有机溶剂,可以获得非常好的效果。优选水-丙酮混合物(例如以1:30的比例)。

[0031] 有利地,可以使用水性混悬液或溶液,例如包衣可以用**Eudragit®EPO**从水性混悬液中进行。按照此方法,最佳组合了安全方面、环境保护以及经济优势。

[0032] 有利地,载体颗粒的大小是在低于0.8mm范围,例如0.05-0.8mm,或0.09-0.8mm,优选0.05-0.4mm直径。

[0033] 该双层包衣的颗粒,例如首先用贝那普利包衣,并随后用聚合物基质包衣,可以进一步用适合的可药用赋形剂处理,例如填充剂、崩解剂、助流剂和/或润滑剂,以获得混合物例如干燥的混合物,从而形成本发明的最终片剂(例如双层片剂)的一层。

[0034] 在贝那普利层中贝那普利小丸的量方便地是所述层的重量的5-75%,例如10%、15%、20%、25%、30%或更高。

[0035] 根据本发明的一个方面,全部赋形剂的粒度都可调整至贝那普利小丸(例如包含5%贝那普利)的粒度,例如200 μ m至400 μ m的粒度,例如200 μ m至350 μ m,以避免在压制过程中分离。

[0036] 用于配制本发明的固定剂量组合产品的匹莫苯层的适合的赋形剂包括 但不限于在公布的专利申请WO 2010/055119中所公开的那些,其引入本文作为参考。

[0037] 可以按照下文所述的方法,使用本领域技术人员已知的和下文举例的适合的赋形剂来制备匹莫苯层。

[0038] 根据本发明的一方面,所述匹莫苯层可以通过喷雾制粒的方法来获得。例如,部分地从水/醇溶液和部分地从水性混悬液中将匹莫苯引入颗粒。加入适合量的粘合剂、填充剂和润滑剂,例如羟丙甲纤维素、乳糖、淀粉和/或硬脂酸镁,以确保可压缩性。可以加入适合量的酸,例如有机酸,如琥珀酸,粘合剂和崩解剂,如Kollidon VA64和/或交联羧甲基纤维素钠,以确保片剂的崩解作用和来自本发明的固定剂量组合产品(例如以片剂形式,如双层片剂)中的匹莫苯的溶出度。

[0039] 其它可药用赋形剂也可以加入贝那普利和/或匹莫苯制剂中,其形成本发明的固定剂量组合产品的一部分。

[0040] 可药用粘合剂的实例包括但不限于淀粉;纤维素及其衍生物,例如,羟丙甲纤维素,如Pharmacoat603;微晶纤维素,例如来自FMC(Philadelphia,PA)的AVICEL PH,交聚维酮,例如Kollidon VA64;来自Dow Chemical公司(Midland,MI)的羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;蔗糖;葡萄糖;玉米淀粉;预胶化淀粉;玉米糖浆;多糖类;和明胶。所述粘合剂可以以从约0.1%至约50%(例如10-40%)的组合物重量的量存在。

[0041] 可药用崩解剂的实例包括但不限于淀粉;玉米淀粉;预胶化淀粉;粘土;纤维素;藻酸盐;树胶;交联聚合物,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮或交聚维酮;来自International Specialty Products(Wayne,NJ)的POLYPLASDONE XL;交联的羧甲基纤维素钠或交联羧甲基纤维素钠,例如来自FMC的AC-DI-SOL;和交联的羧甲基纤维素钙;大豆多糖类;和瓜尔胶。所述崩解剂可以以从约0.1%至约10%的组合物重量的量存在。

[0042] 可药用填充剂和可药用稀释剂的实例包括但不限于糖果的糖;可压缩糖;葡聚糖结合剂;糊精;葡萄糖;乳糖;乳糖单水合物;甘露醇;微晶 纤维素,例如Avicel PH101或PH102;粉末纤维素;山梨醇;蔗糖和滑石粉。该填充剂和/或稀释剂,例如可以以从约15%至约80%的组合物重量(例如从约15%、25%、35%或45%至约60%的组合物重量)的量存在。

[0043] 可药用润滑剂和可药用助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅,例如Aerosil 200;三硅酸镁;淀粉;滑石粉;三价磷酸钙;硬脂酸镁;硬脂酰富马酸钠;硬脂酸铝;硬脂酸钙;碳酸镁;氧化镁;聚乙二醇;粉末纤维素和微晶纤维素。所述润滑剂可以以从约0.1%至约5%的组合物重量的量存在;所述助流剂可以以从约0.1%至约10%的组合物重量的量存在。

[0044] 在本发明的某些示例性实施方案中,所述组合物可以包含通常在药物组合物中找到的其它赋形剂,此类赋形剂的实例包括但不限于抗氧化剂、抗微生物剂、着色剂、酶抑制剂、稳定剂、防腐剂、香料、增甜剂和其它组分。

[0045] 这些其它赋形剂可以是约0.05-11%的总药物组合物重量(例如从约0.5至约2%的总药物组合物重量)的量。抗氧化剂、抗微生物剂、着色剂、酶抑制剂、稳定剂或防腐剂通常以最多约0.05-1%的总药物组合物重量的量提供。增甜剂或调味剂通常以最多约2.5%或5%的总药物组合物重量的量提供。

[0046] 根据本发明,在片剂(例如双层片剂)形式中使用治疗有效量的贝那普利和匹莫苯,例如每固定剂量组合产品中1-20mg,如2.5、5或10mg的贝那普利,和1-10mg,如1.25、2.5或5mg的匹莫苯。

[0047] 本发明的一个方面,以0.25-0.5mg贝那普利/kg和0.125-0.25mg匹莫苯/kg的量向需要此种治疗的狗以例如每日两次,例如12小时间隔,例如在早上和晚上施用所述固定剂量组合产品(例如以片剂形式,如双层片剂)。

[0048] 本发明的固定剂量组合产品是用于治疗狗的充血性心力衰竭(CHF),例如源自狗的房室瓣闭合不足或扩张型心肌病的在ISACHC第2和第3阶段(修订的纽约心脏学会新功能分级II、III&IV,ACVIM分级C和D)的充血性心力衰竭。

[0049] 令人惊讶地,本发明的固定剂量组合产品显示出良好的贝那普利和匹莫苯的释放特性,例如与活性成分贝那普利和匹莫苯作为单个产品单独提供(例如以商品名 **Fortekor®**和**Vetmedin®**从市场获得)相比具有相当的效能和安全性。

[0050] 本发明的其它目的是涉及制备上文所述双层片剂的方法。

[0051] 包含匹莫苯的所述片剂的层可以通过将匹莫苯与适合量的适合的酸(例如有机酸,如琥珀酸)、表面活性剂(例如非离子表面活性剂,如聚山梨醇80)和/或粘合剂(例如Kollidon VA64)一起溶解和/或悬浮于制粒液体(例如乙醇或乙醇/水混合物)中。将该制粒液体喷雾到包含崩解剂、填充剂和其它本领域技术人员常规使用的赋形剂(例如淀粉、乳糖和/或着色剂(如褐色氧化铁))的干燥混合物上。干燥后将颗粒过筛,并可加入粘合剂(例如胶体二氧化硅)、香料(例如天然或合成的肉、鱼、乳酪或蔬菜香料)和润滑剂(如硬脂酸镁)的干燥混合物。

[0052] 贝那普利小丸可以由那些本领域技术人员按照上文和EP 1 490 037(其引入本文作为参考)中所述的方法方便地获得。

[0053] 包含盐酸贝那普利的片剂各层可以通过使用贝那普利小丸制备,所述小丸包含例如2.5、5、10、20、30或35%,优选5、10或20%,甚至更加优选5%的贝那普利,将其与适量的填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和香料(例如微晶纤维素、交聚维酮、蔗糖(例如以商品名Di-Pac糖从市场获得)、胶体二氧化硅和/或硬脂酸镁)混合,以得到包含活性成分贝那普利的以贝那普利小丸形式的混合物(例如干燥混合物)。

[0054] 在旋转式压片机上,可以将第一层的颗粒(例如包含匹莫苯的颗粒)置于储料漏斗中,并将机器调整直至达到所需的重量,随后第二个储料漏斗中可以装入贝那普利小丸的干燥混合物,并将机器调整直至获得精确的片剂重量。本领域技术人员应当理解,各层都需要精确的校准以达到两种活性成分的剂量的均匀度。

[0055] 优选地,在所述双层片剂压制过程中所应用的压力比率是在8-50kN的压力下,例

如在8、10或17-30kN的压力,例如在17-29kN的压力下进行。

[0056] 在本发明的一方面,所述片剂(例如双层、例如带刻痕的片剂)令人惊讶的是以小尺寸的。例如,包含1.25mg匹莫苯和2.5mg贝那普利的双层片剂可以具有6.5-7mm(例如6.6-6.8mm)的宽度,11.5-12mm(例如11.6-11.8mm)的长度,以及4.0-4.5mm的厚度。包含5mg匹莫苯和10mg贝那普利的双层片剂可以具有10-10.5mm(例如10.0-10.2mm)的宽度,19-19.5mm(例如19.0-19.2mm)的长度,以及6.5-7.5mm的厚度。

[0057] 在本发明的另一方面,通过上文所述方法获得的双层片剂在VICH条件30°C/65°相对湿度下例如历经6、12或24个月(例如历经12个月)是稳定的。而在另一方面,本发明的片剂在VICH条件25°C/60°相对湿度下例如历经24、36或48个月(例如历经36个月)是稳定的。

[0058] 在本发明的另一方面,将所述片剂用适合的包装材料中包装,例如以确保安全和稳定性,例如防儿童开启的包装,例如用铝制成,例如以铝-铝泡罩的形式,如可由本领域技术人员方便地使用的那些。

[0059] 本发明的固定剂量组合产品通过以下本发明的实施方案进行描述,其单独或组合以实现本发明的目的:

[0060] 1. 片剂形式(例如双层片剂)的包含盐酸贝那普利和匹莫苯的固定剂量组合产品。

[0061] 2. 如编号段落1中所述的固定剂量组合产品,其在25°C下历经24个月,例如历经36个月是稳定的。

[0062] 3. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其包含1-10mg匹莫苯和1-20mg盐酸贝那普利。

[0063] 4. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其包含1.25mg匹莫苯和2.5mg盐酸贝那普利,或者2.5mg匹莫苯和5mg盐酸贝那普利,或者5mg匹莫苯和10mg盐酸贝那普利。

[0064] 5. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其中贝那普利层包含以贝那普利小丸形式的活性成分盐酸贝那普利。

[0065] 6. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其中匹莫苯层是以颗粒的形式。

[0066] 7. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其用于治疗狗的充血性心力衰竭。

[0067] 8. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其用于治疗狗的充血性心力衰竭,其中所述固定剂量组合产品是每天施用两次,例如12小时间隔,例如在上午和傍晚施用。

[0068] 9. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品,其用于治疗狗的充血性心力衰竭,其中来自所述固定剂量组合产品的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性与以单个产品提供的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性相当。

[0069] 10. 如任何上述编号段落中所述的固定剂量组合产品在制备用于治疗狗的充血性心力衰竭的药物中的用途。

[0070] 11. 制备固定剂量组合产品的方法,其中

[0071] a) 获得匹莫苯颗粒,

[0072] b) 获得盐酸贝那普利小丸,

[0073] c)将b)中获得的贝那普利小丸进一步与赋形剂混合以获得混合物,并

[0074] d)将从a)和c)中获得的颗粒和混合物压制在一起以获得双层片剂。

[0075] 12.治疗狗的充血性心力衰竭的方法,包括施用编号段落1-6中任一项所述的固定剂量组合产品。

[0076] 13.如编号段落12中所述的方法,其中所述固定剂量组合产品是每天两次施用,例如12小时间隔,例如在上午和傍晚施用。

[0077] 14.如编号段落12或13中所述的方法,其中来自所述固定剂量组合产品的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性与以单个产品提供的盐酸贝那普利和匹莫苯的释放特性相当。

[0078] 以下非限定性的实施例进一步解释本发明。

实施例

[0079] 使用不同技术方法制备的两种制剂的组成如表1中所示。对所述样品进行了稳定性试验,研究结果如表2中所呈现。

[0080] 表1:实施例1和2的详细组成

[0081]

匹莫苯+贝那普利 组合	实施例 1 5+20 mg	实施例 2 5+20 mg
匹莫苯颗粒	单层片剂	双层片剂
匹莫苯	5.00 mg	5.00 mg
琥珀酸	65.00 mg	65.00 mg
聚山梨醇 80 V	10.00 mg	10.00 mg
交聚维酮(Kollidon)	25.00 mg	25.00 mg
氧化铁-色素	2.00 mg	2.00 mg
玉米淀粉	60.00 mg	60.00 mg
预胶化淀粉	60.00 mg	60.00 mg
乳糖单水合物	557.20 mg	557.20 mg
蔬菜香料 [#]	40.00 mg	/
交聚维酮(Kollidon)	35.00 mg	/
胶体二氧化硅	2.40 mg	2.40 mg
硬脂酸镁	8.40 mg	8.40 mg
含匹莫苯的 I.层的重量		795.00 mg
贝那普利层		
贝那普利小丸	100.00 mg (20%)*	100.00 mg (20%)*
微晶纤维素		140.00 mg
交聚维酮 (Kollidon)		35.00 mg
干燥蔬菜香料		40.00 mg
胶体二氧化硅		0.50 mg
硬脂酸		2.00 mg
片剂重量	970.00 mg	1112.50 mg

[0082] 实施例1:含有5mg匹莫苯和20mg贝那普利的单层片剂

[0083] 实施例2:含有5mg匹莫苯和20mg贝那普利的双层片剂

[0084] *或者,可以使用5%的贝那普利小丸。

[0085] *或者,可以使用天然或合成的肉、鱼或奶酪香料。

[0086] 该方法的简短描述:

[0087] 实施例1:通过将第一部分的匹莫苯、琥珀酸和聚山梨醇80溶于乙醇中来制备匹莫苯颗粒。将第二部分匹莫苯在水中分散,以获得匹莫苯混悬液。将羟丙甲纤维素的水混悬液与匹莫苯混悬液混合,以获得最终的匹莫苯和羟丙甲纤维素的水混悬液。将制备的乙醇溶液和水混悬液喷射到淀粉、乳糖、交联羧甲基纤维素钠和色素的干燥混合物上。将颗粒干燥后过筛,并加入粘合剂、蔬菜香料、胶体二氧化硅和硬脂酸镁的干燥混合物。将870mg匹莫苯颗粒(包含5mg匹莫苯)和100mg贝那普利小丸(包含20mg贝那普利)混合,并压制成具有970mg总重量的单层片剂。

[0088] 实施例2:

[0089] 描述匹莫苯和贝那普利的双层片剂。分别制备所述混合物。制备匹莫苯颗粒的方法与实施例1中相同。将贝那普利小丸(包含20mg贝那普利)与微晶纤维素、粘合剂交聚维酮、干燥蔬菜香料、胶体二氧化硅和硬脂酸混合。

[0090] 在旋转式压片机上,将第一层的颗粒置于储料漏斗中,并将该机器调整直至达到所需重量,随后在第二个储料漏斗中装入贝那普利小丸干燥混合物,随后进行相同方法直至获得精确的片剂重量。由于重量与填充体积相关,各层都需要精确的校准以达到两种活性成分的剂量的均匀度。

[0091] 表2:稳定性结果

[0092]

		实施例 1				实施例 2			
杂质	相对保留	最初	50°C	40°C	25/60	最初	50°C	40°C	25/60
来源	时间		7 天	1 个月	1 个月		7 天	1 个月	1 个月
BNZ	Rr-0,32 (IMP C)	0,17	11,62	11,82	0,33	<0,05	1,75	1,62	0,17
BNZ	Rr-1,18 (IMP B)	0,38	0,47	0,48	0,38	0,39	0,41	0,41	0,38
BNZ	Rr-1,27 (IMP G)	0,16	0,18	0,19	0,16	0,13	0,18	0,20	0,15
PMB	Rr-0,61	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05
PMB	Rr-1,43 (IMP B)	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09
合计		0,80	12,36	12,63	0,96	0,61	2,43	2,31	0,84

[0093] *BNZ=盐酸贝那普利,**PMB=匹莫苯

[0094] 实施例1和实施例2的压片稳定性研究结果如上表中所呈现。产品的稳定性通过贝那普利水解降解产物杂质C的增加来进行反映和评价。只有该杂质显示出增加趋势,其它检

测到的杂质作为相关物质存在,或者它们未显示出任何增加趋势。

[0095] 双层片剂中的杂质C的水平显著较低。

[0096] 按照实施例3来完成与化学稳定性有关的其它优化方法,实施例3具有与实施例2的类似的组成,只是使用5%的贝那普利小丸代替20%的贝那普利小丸。结果如下表3中所呈现,以所形成的杂质C%表示。

[0097] 表3:实施例1、2和3的化学稳定性

[0098]

杂质 C 的%					
样品	最初	50°C 7 天	40°C 14 天	40°C 1 个月	25/60 1 个月
实施例 1	0,17	11,62	未检测到	11,82	0,33
实施例 2	<0,05	1,75	未检测到	1,62	0,17
实施例 3	<0,05	1,00	0,59	未检测到	未检测到

[0099] 在所选择的胁迫条件下获得的结果支持使用5%贝那普利小丸代替20%贝那普利小丸。在此优化方法下形成的杂质C水平从之前的约2%降低至最终的1%。

[0100] 我们用装有BEH ShieldRP18,1.7 μ m,100x2.1mm柱(保持在55°C的柱炉温度)的UPLC对降解产物进行了检测。流动相A包含以200:800:0.2体积比的甲醇、水、乙酸和0.81g的四丁基溴化铵的混合物,流动相B包含以800:200:0.2(V/V/V)比率的甲醇、水、乙酸和0.81g的四丁基溴化铵的混合物。流速是0.5ml/min,使用以下梯度:

[0101]	时间 (分钟)	% A	时间 (分钟)	% A
	0	95	17	20
	7	95	19.5	20
	12	60	20	95

[0102] 并且检测波长是240和330nm。

[0103] 实施例4:按照以下方法制备贝那普利小丸:

[0104] 4.1制备贝那普利溶液

<u>组合物</u>	<u>重量</u>
贝那普利 HCl(活性物质)	2.856 kg

[0105]

[0106] 赋形剂

[0107] 乙醇96% 8.16kg

[0108] 水 12.24kg

[0109] 聚乙烯吡咯烷酮 1.071kg

[0110] 将乙醇和水在容器中混合,直至形成均质的溶液。将盐酸贝那普利加入该溶剂混

合物中,并搅拌5分钟直至获得澄清溶液。随后加入聚乙烯吡咯烷酮,并再搅拌10分钟直至获得澄清溶液。

[0111] 4.2用贝那普利对颗粒包衣

赋形剂	重量
-----	----

[0112]

Celphere CP 203®*	31.15 kg
--------------------------	-----------------

[0113] **Celphere®**是日本ASAHI公司的商品。其包含圆形微晶纤维素颗粒或小丸。

[0114] 将**Celphere®**小丸置于液化床设备中,并加热至产品温度35℃。将在步骤4.1中得到的贝那普利溶液的所需的量(23.9kg)喷雾到所述小丸上。喷雾后,将所述小丸在55℃的许可温度下干燥,直至达到剩余水分<4%。随后将小丸经0.5mm的筛子过筛。贝那普利小丸的产率是>95%。

[0115] 4.3所述颗粒的掩蔽

赋形剂	重量
-----	----

十二烷基硫酸钠	0.75 kg
---------	---------

癸二酸二丁酯	1.61 kg
--------	---------

[0116] **Eudragit EPO®*** **10.71 kg**

Syloid 244 FP®	4.28 kg
-----------------------	----------------

水	89.75 kg
---	----------

Aerosil 200®	0.26 kg
---------------------	----------------

[0117] **Eudragit®**是德国 **Röhm** 公司的商品。其包含甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2:1)。**Syloid 244 FP®** 是沉淀的二氧化硅,其是从德国Worms的Grace GmbH公司获得。**Aerosil 200®**是来自德国Frankfurt/Main的Degussa公司的胶体二氧化硅。

[0118] 将十二烷基硫酸钠和癸二酸二丁酯溶于89.75kg水中。随后,将**Eudragit EPO®**加入该溶液中,并小心搅拌至少3小时直至获得均质混悬液。加入**Syloid 244 FP®**,并将该混合物搅拌直至产生均质混悬液。为了从混悬液中除去较大颗粒,将该溶液经1.0mm的筛子过筛,然后将贝那普利小丸包衣。在整个包衣过程中,将喷雾混悬液小心搅拌,目的是没有颗粒留在容器内。随后,将35kg贝那普利小丸装入液化床设备中,并加热至28℃的产品温度。将包衣混悬液喷雾到贝那普利小丸上。喷雾后,将该小丸在许可温度55℃下干燥,直至达到剩余水分<4%。随后将小丸经0.5mm的筛子过筛。贝那普利小丸的产率是>90%。为了避免掩味的小丸在储存过程中粘着,将0.26kg的**Aerosil 200®**经1.4mm的筛子筛到所述小丸上。将该干燥混合物在鼓式混合机中混合10分钟。

[0119] 实施例5、6和7:

[0120]

实施例		5	6	7	
成分	功能	1.25+2.5 mg	2.5 + 5 mg	5 + 10 mg	百分比
匹莫苯	活性物质	1.250	2.500	5.000	0.38
琥珀酸	酸化剂	15.000	30.000	60.000	4.51
聚山梨醇 80	润湿剂	2.500	5.000	10.000	0.75
乙醇 ¹	制粒液体, 溶剂	170.000	340.000	680.000	-
羟丙甲纤维素 (Pharmacoat 603)	粘合剂	6.250	12.500	25.000	1.88
纯净水-P63 ¹	制粒液体, 溶剂	66.500	133.000	266.000	-
玉米淀粉	粘合剂, 崩解剂	15.000	30.000	60.000	4.51
乳糖单水合物 NF	填充剂	140.325	280.650	561.300	42.20
预胶化淀粉 1551	粘合剂, 崩解剂	15.000	30.000	60.000	4.51
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-di-sol)	崩解剂	1.250	2.500	5.000	0.38

[0121]

氧化铁棕	着色剂	0.500	1.000	2.000	0.15
交聚维酮 (Kollidon VA 64)	粘合剂	6.250	12.500	25.000	1.88
交联羧基纤维素钠 (Ac-di-sol)	崩解剂	2.500	5.000	10.000	0.75
蔬菜香料 ²	香料	8.000	16.000	32.000	2.41
二氧化硅, 无水的胶体(Aerosil 200)	助流剂	1.075	2.150	4.300	0.32
硬脂酸镁	润滑剂	2.600	5.200	10.400	0.78
总匹莫苯层		217.50	435.00	870.00	65.41
贝那普利小丸 5%	小丸中的活性物质	50.000	100.000	200.000	15.04
微晶纤维素(Avicel PH 102)	填充剂	23.590	47.183	94.360	7.10
微晶纤维素(Avicel PH 101)	填充剂	11.470	22.941	45.880	3.45
用于直接压制的蔗糖 (DiPac)	填充剂, 香料	26.760	53.529	107.040	8.05
交联聚维酮 (Polyplasdone XL)	崩解剂	1.720	3.441	6.880	0.52
二氧化硅, 无水的胶体(Aerosil 200)	助流剂	0.310	0.612	1.240	0.09
硬脂酸镁	润滑剂	1.150	2.294	4.600	0.34
总贝那普利层		115.00	230.00	460.00	34.59
总片剂质量		332.50	665.00	1330.00	100.00

[0122] ¹将在过程中除去[0123] ²或者, 可以使用天然或合成的肉、鱼或奶酪香料

[0124] 实施例5、6和7:

[0125] 通过将第一部分的匹莫苯、琥珀酸和聚山梨醇80溶于乙醇中来制备匹莫苯颗粒。将第二部分匹莫苯在水中分散, 以获得匹莫苯混悬液。将羟丙甲纤维素的水混悬液与匹莫

苯混悬液混合,以获得最终的匹莫苯和羟丙甲纤维素的水混悬液。将制备的乙醇溶液和水混悬液喷射到淀粉、乳糖、交联羧甲基纤维素钠和色素的干燥混合物上。将颗粒干燥后过筛,并与交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、香料、胶体二氧化硅和硬脂酸镁混合,得到匹莫苯层。

[0126] 将贝那普利小丸(包含5%的贝那普利)与微晶纤维素、用于直接压制的蔗糖、交联聚维酮、胶体二氧化硅和硬脂酸镁混合,得到贝那普利混合物。

[0127] 在旋转式压片机上,将匹莫苯层置于储料漏斗中,并将该机器调整直至达到所需重量,随后在第二个储料漏斗中装入贝那普利小丸混合物,并进行相同方法直至获得精确的片剂重量。将两层压制以形成双层片剂。