

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61K 9/14

A61K 9/20



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96197054.5

[43]公开日 1998年10月21日

[11] 公开号 CN 1196677A

[22]申请日 96.7.29

[30]优先权

[32]95.7.29 [33]GB[31]9515624.6

[32]96.3.29 [33]GB[31]9606684.0

[86]国际申请 PCT/EP96/03326 96.7.29

[87]国际公布 WO97/04750 英 97.2.13

[85]进入国家阶段日期 98.3.18

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 J·A·纳佩尔 N·莫蒂梅尔

K·T·奥布里恩 S·J·马内克

R·库马尔 M·S·G·克拉克

J·M·罗顿

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 温宏艳

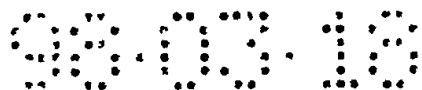
权利要求书 3 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 很低剂量药物固体剂型的制备方法

[57]摘要

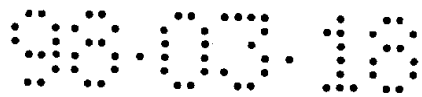
本发明公开了一种药物配制方法,一种治疗和/或预防痴呆的方法及其中使用的药物组合物。所述配制方法包括将载体颗粒与用量为混合物总重量1—3%的药物水溶液混合。所述治疗方法包括使患者按低于0.01mg/kg的日剂量服用[R-(Z)]- $\alpha$ -(甲氧亚氨基)- $\alpha$ -(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基)乙胺一盐酸盐。

(BJ)第 1456 号



## 权 利 要 求 书

- 1.一种药物配制方法，包括将载体颗粒与用量为混合物总重量的 1 - 3 % 的药物水溶液相混合。
- 2.权利要求 1 的方法，其中所述载体是可溶性或不溶性的、可直接压制的药用赋形剂。
- 3.权利要求 2 的方法，其中所述载体是选自无水乳糖、乳糖一水合物和甘露糖醇的一种可溶性赋形剂。
- 4.权利要求 3 的方法，其中所述混合物还含有酸性或碱性赋形剂，用以改进制剂中药物的化学稳定性。
- 5.根据前述任一权利要求的方法，其中还包括将所述混合物与更多的载体和/或一种或多种添加剂相掺混，该添加剂选自崩解剂、用来提高制剂中药物的化学稳定性的酸性或碱性赋形剂、润滑剂和助流剂。
- 6.权利要求 5 的方法，其中所述混合物与更多的载体按 1: 4 至 1: 40 的重量比混合。
- 7.根据前述任一权利要求的方法，其中将所述混合物配制成单位剂量形式。
- 8.根据前述任一权利要求的方法，所述方法用于配制[R - ( Z ) ] -  $\alpha$  - ( 甲氧亚氨基 ) -  $\alpha$  - ( 1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基 ) 乙腈一盐酸盐。
- 9.一种药物组合物，其中含有可用前述任一权利要求的方法得到的药物。
- 10.一种药物组合物，其中含有可药用的载体和含量占载体重量最高达 0.1 % 的[R - ( Z ) ] -  $\alpha$  - ( 甲氧亚氨基 ) -  $\alpha$  - ( 1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基 ) 乙腈一盐酸盐、 0 % 的挥发性有机溶剂和 0 % 的粘合剂。
- 11.权利要求 10 的组合物，其中所述载体是可溶性或不溶性的、可直接压制的药用赋形剂。
- 12.权利要求 11 的组合物，其中所述载体是选自无水乳糖、乳糖一水合物和甘露糖醇的可溶性赋形剂。
- 13.权利要求 10 - 12 中任一项的组合物，该组合物还含有一种或多种添加剂，所述添加剂选自崩解剂、用来改进制剂中药物的化学稳定性的酸性赋形剂、润滑剂和助流剂。
- 14.权利要求 13 的组合物，该组合物含有乳糖一水合物、柠檬酸二氢



钠、胶体二氧化硅和硬脂酸镁。

15. 权利要求 10 - 14 中任一项的组合物，该组合物配制成单位剂量形式。

5 16. 一种治疗和/或预防痴呆的方法，该方法包括使患者服用日剂量低于 0.01mg/kg 的 [R - (Z)] -  $\alpha$  - (甲氧亚氨基) -  $\alpha$  - (1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基) 乙腈一盐酸盐。

17. [R - (Z)] -  $\alpha$  - (甲氧亚氨基) -  $\alpha$  - (1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基) 乙腈一盐酸盐在制备以低于 0.01mg/kg 的日剂量治疗和/或预防痴呆的药物中的应用。

10 18. 用于治疗和/或预防痴呆的药物组合物，其中含有适合以低于 0.01mg/kg 的日剂量服用的单位剂量的 [R - (Z)] -  $\alpha$  - (甲氧亚氨基) -  $\alpha$  - (1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基) 乙腈一盐酸盐和药用载体。

19. 权利要求 16、17 或 18 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.003mg/kg 或更低。

15 20. 权利要求 19 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.0001 - 0.003mg/kg。

21. 权利要求 20 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.00035 - 0.003mg/kg。

20 22. 权利要求 20 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.0007 - 0.003mg/kg。

23. 权利要求 20 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.0001 - 0.0007mg/kg。

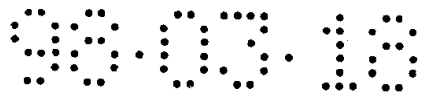
24. 权利要求 20 的方法，应用或组合物，其中日剂量为 0.00035 - 0.002mg/kg。

25 25. 权利要求 16、17 或 18 的方法，应用或组合物，其中化合物以 5、12.5、25、50 或 75 $\mu$ g 的单位剂量存在，每日服用二次，或者当剂量为 50 $\mu$ g 时，每日服用一次。

26. 从属于权利要求 8 的权利要求 9 或者权利要求 10 - 15 中任一项的药物组合物，其单位剂型选自每单位剂量 5 - 125 $\mu$ g。

30 27. 权利要求 26 的药物组合物，其中每单位剂量含 5、12.5、25、50 或 75 $\mu$ g 药物。

28. 用作活性治疗物质的权利要求 9，权利要求 10 - 15 中任一项、

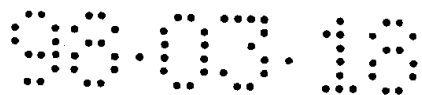


或权利要求 26 或 27 的药物组合物。

29. 用于治疗和/或预防痴呆的从属于权利要求 8 的权利要求 9, 权利要求 10 - 15 中任一项、或权利要求 26 或 27 的药物组合物。

30. 一种治疗和/或预防痴呆的方法, 该方法包括给患者服用有效量的  
5 权利要求 29 的组合物。

31. 权利要求 29 的药物组合物在制备治疗和/或预防痴呆的药物中的用途。



## 说明书

### 很低剂量药物固体剂型的制备方法

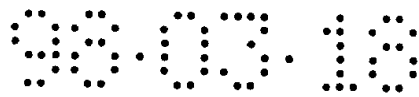
5 本发明涉及配制固体剂型药物和由此制备固体剂型，特别是涉及含  
低剂量药物的固体剂型的制备方法。本发明还涉及治疗和/或预防痴呆的方  
法和可用于这种治疗的单位剂型。

在制造很低剂量药物的固体剂型时，例如活性剂量在约 5 - 125 微  
克 ( $\mu\text{g}$ ) (如药物为总固体重量的 0.004 - 0.1%) 时，常见的困难是  
难以保证均匀性。技术上的问题是如何将药物均匀分布在大量的赋形剂  
10 粒子之中。

制造片剂的最简单的方式是将所有的组分以干粉形式简单地掺混并  
压制成片 (“直接压制”)。对于低剂量药物此法很少成功；一个常见  
的问题是在压片时粉末掺混物分离。一种能成功地用于低剂量药物的此  
方法被称为 “研磨”，有时称作 “按序混合” 或 “交互混合”。将很细  
15 的药物粒子先与一小份赋形剂混合；产物随后与更多的一份赋形剂混  
合，如此继续，直到形成所要的混合物。此方法依赖于药物颗粒对较大  
的赋形剂粒子的静电粘附，从而防止了分离。此法对某些药物奏效，但  
其成功与否取决于药物和赋形剂二者的表面性质，且该方法十分麻烦。  
EP0503521 描述了此法对于和某些赋形剂亲合性高且分开倾向小的甾类  
20 药物的应用。

配制低剂量药物的一种优选的替代方法称为 “湿法造粒”。将药物  
溶在水或另一种溶剂中，与含粘合剂 (例如聚乙烯吡咯烷酮) 的赋形剂  
掺混，形成湿的块体，其中溶液含量占造粒混合物总重量的 5 - 20%，  
随后在另一步骤中将其干燥。粘合剂使赋形剂粒子团聚在一起，当块体  
25 干燥时，这些小团 (“颗粒”) 含有或是包覆着药物。这样作是有效的，  
但很麻烦，因为干燥步骤需要特殊的设备，而且通常要求高温，这可能  
使不稳定的药物变质。另外，使用粘合剂还需要另外含有诸如羟基乙酸  
淀粉钠或淀粉之类的崩解剂，以便帮助粘着的药片在胃中分散。

流化床造粒已被用来实现低剂量 ( $1\mu\text{g}$  -  $10\text{mg}$ ) 片剂的含量均匀  
30 性 (Thiel 等，药物与药理学杂志 (J.pharm.pharmacol.) 1986, 38,  
335 - 343)。在这一方法中，微粒化的药物以粉末形式与其它赋形剂掺  
混，然后装入流化床造粒器中，粉末由于喷上了粘合剂溶液而凝聚，同



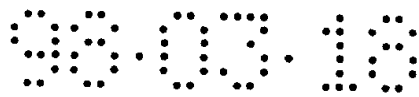
时进行干燥。此方法不需要另外的干燥步骤，但一定要使用微粒化药物，而且在造粒之前加上一个另外的掺混步骤。该方法还需要专门的设备和工艺参数的精确最优化。

5 配制低剂量药物的另一方法被称作载体成粒法 ( Michoel 等, 药物技术 ( pharmaceutical Technology ) 1988 年 6 月, 66 - 84 )。此法的操作是, 将粘合剂溶液 ( 如聚乙烯吡咯烷酮水溶液 ) 喷到较大的赋形剂粒子 ( 如水合乳糖 ) 上, 然后喷上干燥的药物小颗粒, 从而使赋形剂被药物颗粒所包覆, 所述药物颗粒通过粘合剂粘着于赋形剂上。溶液的用量为总的成粒混合物重量的 3.3 - 3.5 %。此方法用于含 4 - 5 % 重量药  
10 物的制剂。此法也需要干燥; 要求药物粒度很小, 这常常需要一个额外的研磨步骤, 而且很细的药物粉末可能流动得不好; 同时配方中仍然需要崩解剂。

Dahl 等在药物发展和工业药理学 ( Drug Development and Industrial pharmacy ) 1990, 16 ( 12 ), 1881 - 1891 中描述了利用喷涂液体药  
15 物的载体来制备固体胶囊制剂。将模型药物溶在一种非挥发性溶剂 ( 碳酸亚丙酯 ) 中, 按药物占总固体重量约 0.01 % 的用量喷涂在可压制的糖上, 使最终的单位剂量为 35 $\mu$ g。不挥发性的溶剂则保留在掺混物中。溶剂的加入量约为制剂总重量的约 5 %; 溶剂与固体比例较低时会使崩解及溶解的能力减少。最终形成的稍带粘性的粉末在自动包囊机中造成一  
20 些困难, 在压片时很可能也产生严重问题。

Yalkowski ( 美国专利 4,489,026 ) 叙述了一种方法, 其中包括在一个开口的包衣盘中, 向赋形剂粉末上很慢地喷洒在挥发性惰性溶剂 ( 优选沸点低于 80  $^{\circ}$ C 的有机溶剂 ) 中的药物稀溶液, 连续流动的空气在喷洒  
25 期间将产物干燥。此方法用于单位剂量为 10 $\mu$ g 或更低的药物。喷洒速度限制在 1 - 10ml/分, 这使得此方法只适用于很小的批量 ( 所引用的实例制备 1000 片 )。溶液与所用载体的重量比为 15 %; 另外, 使用挥发性有机液体现在被认为是相当有害的, 需要溶剂回收过程和防爆设备。

Katdare ( 美国专利 4,898,736 ) 描述了此方法的一种简化的变型, 应适合于单位剂量为 50 - 1000 $\mu$ g 的情形; 药物溶解在易蒸发的溶剂如  
30 乙醇、甲醇、丙酮或四氢呋喃中, 将其简单地与赋形剂按 2.26% 或 6.75 % 的比例混合后干燥, 随后加润滑剂并压片。此方法原则上适用于工业规模的制造, 但仍存在与使用挥发性有机溶剂有关的问题。



根据本发明，提供了一种药物配制方法，该方法包括将载体颗粒与药物的水溶液混合，溶液为混合物总重量的 1 - 3 %。

所形成的混合物可以通过例如压片并任选地用薄膜包衣或者通过胶囊化，制成合适的单位剂量形式。

- 5 一种可能适宜的做法是，将最初的药物/载体混合物制成较高的药物浓度，随后在另一步骤中与更多的载体掺混，在要求片剂的含量为某个范围时此法可能特别有用。分离的掺混步骤通过稀释作用（即，残余的水分布在更大量的载体粉末之中）和较长的混合时间促进了干燥。稀释程度以载体/浓缩物的重量比为 4/1 至 40/1 为宜，依载体的加工特性而定。对于乳糖单水合物，一种方便的稀释比为 10：1。

在不采用稀释步骤的情况下，溶液/混合物重量比更优选为最高达 2 % 重量。

- 15 最佳溶液量取决于载体颗粒的吸收剂特性、药物的溶解度和混合装置的特点，选择溶液的用量以便使药物能均匀分布而又可以免去加热干燥步骤。

混合步骤优选在高速剪切混合机中进行。

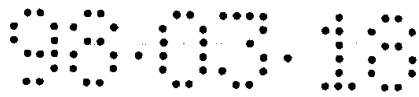
载体可以是任何合适的可溶性、可直接压制的药用赋形剂，例如无水乳糖、乳糖一水合物、甘露糖醇，或是不溶性的、可直接压制的药用赋形剂，例如微晶纤维素或磷酸氢二钙，优选可溶性的赋形剂。

- 20 任何在水中有足够溶解度的药物均可用本发明的方法配制。溶液中的药物浓度取决于所要求的药物单位剂量，其上限取决于药物的溶解度。

25 在混合期间，载体颗粒均匀地用很薄的药物溶液薄膜包衣。一些水份在混合期间自然地干燥，因为通常有小的空气流穿过混合机；剩余的水量已低至不再专门需要干燥。如果片剂是膜包衣的，则在包膜过程中可获得一定程度的进一步干燥。

本发明方法有许多优点：

- 它不需要对药物作任何研磨
- 不需要干燥步骤。这简化了加工并降低了生产成本；受热易变的药物
- 30 不会经受干燥所要求的温度；对于高度有效的药物，免去干燥步骤使其较易包含微尘，从而改善了工厂工人的安全
- 避免了使用挥发性有机溶剂



- 不需要加粘合剂

- 在赋形剂是高度可溶时，不需要加崩解剂。

在最终的混合物中使用的任选添加剂包括崩解剂；用来改善制剂中药物化学稳定性的各种酸性或碱性赋形剂，如柠檬酸二氢钠，最好是包含在初始混合物中；润滑剂如硬脂酸镁；助流剂如胶体二氧化硅。

5 本发明还提供了其中含有按照本发明方法配制的药物的药物组合物和该组合物作为活性治疗物质的应用。

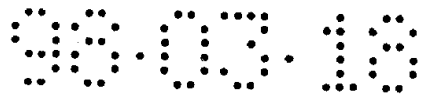
本发明另外还提供了含有可用本发明方法得到的药物的药物组合物及该组合物作为活性治疗物质的应用。

10 本发明方法特别适用于配制活性剂量约为 5 - 125 微克 ( $\mu\text{g}$ ) 的 [R - (Z)] -  $\alpha$  - (甲氧亚氨基) -  $\alpha$  - (1 - 氮杂双环[2.2.2]辛 - 3 - 基) 乙腈一盐酸盐。(化合物 X)。化合物 X 及其制备方法公开于 EP - A - 0392803、WO 95/31456 和 WO 93/17018 中。此化合物通过在中枢神经系统内毒蕈碱受体处的作用增强了乙酰胆碱功能，因此可用于治  
15 疗和/或预防哺乳动物的痴呆症。

特别是，本发明提供了一种药物组合物，其中含有一种药用载体和占载体重量最高达 0.1 % 重量的化合物 X、0 % 的挥发性有机溶剂和 0 % 的粘合剂。

EP - A - 0392803 建议化合物 X 和该专利中公开的其它化合物的  
20 合适日剂量为 0.01 - 5mg/kg。通过对人类患者用药现已令人吃惊地发现，在日剂量低于 0.01mg/kg、更优选 0.003mg/kg 及更低，例如 0.0001 - 0.003mg/kg、如 0.00035 - 0.003mg/kg、0.0007 - 0.003mg/kg、0.0001 - 0.0007mg/kg 或 0.00035 - 0.002mg/kg 时，即可具有作为识别能力增强剂的效力。

25 因此，本发明提供了一种治疗和/或预防痴呆的方法，更具体地说，提供了一种提高患者识别能力的方法，该方法包括使患者以低于 0.01mg/kg、更优选 0.003mg/kg 或更低的日剂量服用化合物 X。本发明还涉及化合物 X 在制备以低于 0.01mg/kg、更优选 0.003mg/kg 或更低的日剂量治疗和/或预防痴呆的药物中的用途。本发明还涉及用于治疗  
30 或预防痴呆的药物组合物，该组合物中含有适合以低于 0.01mg/kg、更优选 0.003mg/kg 或更低的日剂量服用的单位剂量的化合物 X 和一种可药用的载体。



为达到上述日剂量,合适的单位剂量是5、12.5、25、50或75 $\mu\text{g}$ ,每天服用二次,如果是50 $\mu\text{g}$ 单位剂量,则每天给药一次。这样的单位剂量是以50 - 70kg的个体为基础计算的。本发明还扩展到其中以上述单位剂量提供化合物X的上面定义的方法、应用或组合物。

- 5 本发明还提供了一种药物组合物及该组合物作为活性治疗物质的应用,特别是在治疗和/或预防痴呆方面的应用,该组合物中含有本发明的化合物X和/或按照本发明的方法配制的药物,其单位剂型选自每单位剂量5 - 125 $\mu\text{g}$ ,例如每单位剂量5、12.5、25、50或75 $\mu\text{g}$ 的剂型。  
实施例

#### 10 化合物X的配制

为了按每150mg赋形剂100 $\mu\text{g}$ 药物的剂量制备100kg用于压片或胶囊化的掺混物:

- 在1升水中溶解67g药物(即,按重量计为1%的水(1.067%的溶液))
- 将其缓缓加入到在高速剪切混合-造粒机中的100kg“直接压制”级

#### 15 乳糖一水合物中

- 掺入0.25kg润滑剂(硬脂酸镁)和0.15kg助流剂(胶体二氧化硅)
- 压片
- 膜包衣(任选)

#### 20 用于压片或胶囊化的掺混物:

- 在0.1升水中溶解67g药物
- 将其缓缓地加到在高速剪切混合-造粒机中的9.8kg“直接压制”级的乳糖一水合物和0.2kg酸化剂(柠檬酸二氢钠)中,接着再加入0.1升水以冲洗所用的容器,同时以约1500rpm的砍刀(chopper)速度剧烈混合,总混合时间10 - 20分钟(即,总计加入相当于浓缩物重量2%的水(2.67%的溶液))

- 将所形成的浓缩物筛入一个滚筒掺混机中
- 与88kg另加的乳糖和1.8kg柠檬酸二氢钠混合,然后掺入0.15kg助流剂(胶体二氧化硅)和0.25kg润滑剂(硬脂酸镁)
- 30 - 压片
- 膜包衣(任选)

为了使单位剂量为150mg赋形剂中含有75、50、25、12.5和5 $\mu\text{g}$ ,上述方法中所用药物的用量分别为50、33.6、16.8、8.4和3.3g。