



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105473131 A

(43) 申请公布日 2016. 04. 06

---

(21) 申请号 201480032394. 7 *A61K 31/7004*(2006. 01)  
(22) 申请日 2014. 06. 05 *A61K 45/06*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61K 47/12*(2006. 01)  
13170583. 2 2013. 06. 05 EP *A61K 47/26*(2006. 01)  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/19*(2006. 01)  
2015. 12. 07 *A61K 31/485*(2006. 01)  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/061664 2014. 06. 05  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/195394 EN 2014. 12. 11  
(71) 申请人 法奈克斯公司  
地址 法国伊西莱穆利诺  
(72) 发明人 D. 科恩 I. 查马科夫  
S. 纳比罗奇金 V. 伯特兰  
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105  
代理人 曹立莉  
(51) Int. Cl.  
*A61K 9/00*(2006. 01)  
*A61K 9/08*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书19页

---

(54) 发明名称  
用于组合的活性药物成分的稳定口服溶液

(57) 摘要  
本发明涉及包含巴氯芬、山梨醇和纳曲酮的均匀、稳定且适口的药物溶液。

1. 一种药物组合物,其以溶液形式包含:
  - 巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;
  - pH落入4和7之间的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液,优选pH落入4.5和5.5之间;和
  - 任选地至少一种防腐剂和/或至少一种调味剂。
2. 权利要求1的组合物,其中山梨醇和纳曲酮存在的相对重量比(山梨醇/纳曲酮)落入100和500之间,优选在200和400之间。
3. 前述权利要求中任一项的组合物,其中巴氯芬和纳曲酮存在的相对重量比(巴氯芬/纳曲酮)落入2和20之间,优选在5和10之间。
4. 前述权利要求中任一项的组合物,其中巴氯芬、山梨醇和纳曲酮以约8.6/300/1的相对重量比存在。
5. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述缓冲液的pH为约5.5。
6. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述至少一种调味剂为乙酸异戊酯或香草醛。
7. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述至少一种防腐剂和/或对羟基苯甲酸酯。
8. 前述权利要求中任一项的组合物,其中所述至少一种防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸丙酯。
9. 权利要求8的组合物,其中所述对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸丙酯分别以约0.18%w/v和约0.02%w/v的浓度使用。
10. 前述权利要求中任一项的组合物,其包含:
  - 相对重量比为约8.6/300/1的巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;
  - pH为约5.5的乙酸盐缓冲液;
  - 约0.18%w/v的对羟基苯甲酸甲酯和0.02%w/v的对羟基苯甲酸丙酯;和
  - 约0.04%w/v的乙酸异戊酯。
11. 权利要求1至6中任一项的组合物,其不含对羟基苯甲酸酯,且其中所述缓冲液为乙酸盐缓冲液。
12. 前述权利要求中任一项的组合物,包含选自以下的至少一种其它化合物:抗氧化剂、乳化剂、粘度调节剂、增甜剂、增味剂、着色剂、共溶剂和/或增溶剂。
13. 权利要求1至12中任一项的组合物,其用于治疗受试者中的夏科-马里-图思病。
14. 容器,其包含前述权利要求中任一项的组合物。
15. 试剂盒,其包含权利要求14的容器和说明书。
16. 制备权利要求1至12中任一项的组合物方法,包括提供巴氯芬、山梨醇和纳曲酮,并将所述活性成分在pH落入4和7之间的柠檬酸盐或乙酸盐缓冲液中的溶液中混合。

## 用于组合的活性药物成分的稳定口服溶液

### 技术领域

[0001] 本发明涉及包含巴氯芬、山梨醇和纳曲酮的新型药物组合物及其用途。

[0002] 本发明的新型药物组合物可用于治疗神经系统疾病,如夏科-马里-图思病(Charcot-Marie-Tooth disease)、神经性疼痛、药物或酒精戒断反应或帕金森病。

### 背景技术

[0003] 近期已显示(WO2010/139627)基于口服给药的活性成分巴氯芬、山梨醇和纳曲酮的口服组合治疗能有效治疗夏科-马里-图思病(CMT)。由于这些活性药物成分(API)可能以高度非均匀的量使用,因此存在对一种盖仑剂型(galenic form)的需要,这种盖仑剂型提供药物中API的均匀分布,同时满足各种药物的物理化学要求以保证其稳定性,并易于吞咽,有助于良好的顺应性。

[0004] 巴氯芬是一种肌肉弛缓剂,其被批准用于治疗短暂性痉挛,并且目前正在被开发用于治疗酒精依赖和酒精戒断。其为 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的衍生物,并作为GABA<sub>B</sub>受体的激动剂[1]。其作为肌肉弛缓剂的多种药物形式被商品化。其目前以用于口服给药的片剂形式和溶液(例如力奥来素(Lioresal),5mg/5mL)销售。也已经开发了用于输液的液体制剂,以及用于与其它肌肉弛缓剂、抗炎药和/或止痛剂结合进行局部施用的乳膏。巴氯芬已知在水溶液中溶解度较差,且增加巴氯芬溶解度所需的强酸或强碱通常是有害的,且不符合药物安全性的要求[2]。鞘内治疗(如鞘内力奥来素,由Novartis开发)为对口服治疗无响应或无法忍受口服治疗的患者的一种治疗选择[3]。此外,认为该途径在治疗严重的痉挛事件方面比口服途径更有效。关于这一点,也已为巴氯芬的鞘内给药开发了几种人工脑脊液。WO2008/157288公开了巴氯芬浓度为2mg/mL至10mg/mL的液体制剂,其作为复合的多价生理离子溶液。

[0005] 山梨醇,或葡萄糖醇,是在一些水果和浆果中天然发现的天然糖醇。其主要被用作食品添加剂(E420),在水中高度可溶,而在乙醇中溶解度较差,常用作增甜剂,尤其是作为减肥膳食(diet food)中的糖替代物,尽管相对于其它糖替代物的甜度,如斯替维苷(为蔗糖的约200倍),山梨醇的甜度较差(约为蔗糖甜度的一半)[4]。山梨醇也可作用为湿润剂、粘度控制剂、填充剂和防腐剂。在本文中,其可以结晶形式、粉末或溶液(作为70重量%的溶液)来提供。由于这些特征以及其高度稳定性,其被广泛用于加工的食品、化妆品和药物中。在欧洲,山梨醇也作为渗透性泻药(osmotic laxative medicine)被商品化。液体直肠制剂以4.465g/5mL的浓度市场化。山梨醇也被用于灌洗溶液中(例如,山梨醇灌洗剂,3.3g/100mL)。

[0006] 纳曲酮是一种广谱阿片类拮抗剂,主要用于治疗酒精和阿片依赖。其为能够穿越血脑屏障的小分子。其盐酸盐为优选形式,并且药物形式包括口服剂型(如胶囊、溶液和聚合微球)、可注射制剂以及埋植剂。纳曲酮可降低重度饮酒和成瘾的行为[5],并通过阻断海洛因的影响来起作用。研究显示,相对于给药途径(植入的持续释放装置相对于口服片剂),顺应性与患者群体的关系更大[6-8]。纳曲酮的口服溶液以1至5mg/mL的浓度提供。

[0007] 存在各种各样的剂型以用于药物或药物组合的给药。对药物的盖仑剂型的选择由几条标准所决定,例如:API所固有的物理化学性质和混合的API和/或赋形剂之间的潜在的相容性问题、API的代谢、患者的状况和给药途径之间的相容性(例如患者的吞咽能力)、剂型对患者顺应性的潜在影响(适口性、使用的方便程度)、开发和生产成本(该药物对患者来说应尽可能地可以承受)以及储存要求。

[0008] 最常见的口服剂型为片剂、胶囊和液体制剂。

[0009] 由于其使用容易且方便,片剂占了多数药物的大多数剂型。它们是包含一种或多种API以及通常还包含赋形剂和/或载体的固体剂型,其可被模塑或压制以获得不同大小和形状的片剂。

[0010] 胶囊为另一种口服剂型,其包含壳,其中包裹了粉末或颗粒形式的API。然而,当需要较大质量的API时,后者可能由于难以吞咽而不方便,尤其对于儿童、老年人或患有影响吞咽的疾病的患者而言。

[0011] 混悬液为包含分散在溶剂中的不可溶的固体颗粒的液体制剂。混悬液可以液体形式销售,其在使用前需要被摇匀以避免剂量的变化。或者,它们可被分配为固体形式(单位剂量粉末),在使用时稀释。混悬液也用于制备片剂,这意味着使用载体赋形剂,其在给定温度以下为固体,在该温度以上为液体。这允许获得这样的片剂,其中活性药物成分被均匀分散。

[0012] 溶液也是液体制剂,其中API分子以及其它化合物(例如赋形剂)通常在溶剂中均匀分散。其与混悬液的区别在于一种或多种API在载体中完全溶解。药物糖浆是粘性液体,其包含药典中所限定的最低剂量的蔗糖以及至少一种API。当出于医疗考虑避免使用糖时,蔗糖被糖替代物或与增稠剂混合的人工增甜剂所取代。关于溶液的一点担心是,相对于其它剂型,其API更易受到化学不稳定性的影响。此外,溶液需被小心处理,以避免可能引起API降解和/或导致患者中毒的潜在的微生物污染。

[0013] 目前,还没有在单独的、稳定的且适合顺应性的药物产品中组合巴氯芬、山梨醇和纳曲酮的制剂。如上所述,巴氯芬和纳曲酮均作为液体制剂以及固体制剂被商品化(如力奥来素, Antaxone)。山梨醇作为粉末被商品化(山梨醇 Delalande, 5g, Sanofi Aventis),以被用作口服混悬液或以液体形式用于直肠注射(Microlax)。

[0014] 因而,存在对适合CMT的长期治疗的这些药物的一种稳定、均质(尽管在API浓度间存在较大差异)且促进顺应性的制剂的重要需求,CMT是罕见的致残慢性疾病(orphan invalidating chronic disease)。

## 发明内容

[0015] 本发明涉及适合给药组合的API的新型口服组合物,所述API例如为巴氯芬、山梨醇和纳曲酮。该组合物随时间保持稳定,并尤其适合人类受试者重复摄取。

[0016] 更具体地,本发明的一个目标在于一种药物组合物,其以溶液形式包含:

[0017] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮;

[0018] -具有4和7之间的pH的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液,所述pH优选在4.5和5.5之间;和

[0019] -任选地至少一种防腐剂和/或至少一种调味剂。

[0020] 本发明的另一个目标涉及制备上述组合物的方法,包括提供巴氯芬、山梨醇和纳

曲酮,并将所述活性成分在pH在4和7之间的柠檬酸盐或乙酸盐缓冲液的溶液中混合。

[0021] 本发明的组合物可包含进一步的成分或赋形剂。它们可在任何合适的装置(device)中配制,如试管、烧杯、塑料或玻璃单位剂量容器、棒状包装(stick pack)、安瓿、吸量管等。

[0022] 本发明的另一个目的在于在人类受试者中治疗CMT的方法,其包括向受试者给药本发明的组合物。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明涉及液体溶液形式的新型药物组合物,其包含巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性药物成分(“API”)。更具体地,本发明的液体溶液包含API、pH在4和7之间的缓冲溶液以及任选地至少一种防腐剂和/或至少一种调味剂,其中所述缓冲溶液优选为柠檬酸盐或乙酸盐缓冲溶液。如记载的那样,该液体制剂允许所述至少三种药物的稳定且均匀的组合,即使当以非常不同的相对浓度使用时,例如约8.6/300/1(分别为重量比),并对顺应性有利。

[0025] 定义

[0026] 在本发明的语境内,术语“溶液”是指在溶解液体介质或载体中以分子水平分散(即溶解)的一种或多种物质的混合物。溶液优选为均质的,从这个意义上讲,每种API都在溶液中基本均匀地分布和浓缩。液体溶液可为粘性(如糖浆)或非粘性的。如上所述,液体溶液与混悬液不同,所述混悬液包含分散在液相中的固体颗粒,且该固体颗粒不溶于该液相。

[0027] 术语“稳定的”和“稳定性”是指在给定的时间段内,产品随时间和/或在具体环境条件下(即温度、湿度等)的发展对其品质、安全性和/或功效无显著影响。其可通过降解产物(杂质)的形成、pH的变化、外观、微生物生长和/或颜色来测量,如实验部分中所举例说明的那样。典型地,如果在25°C下4周后发现每种API初始浓度的至少95%,和/或在该时间段内且在该温度条件下没有观察到溶液外观的明显变化,则本发明的组合物被认为是稳定的。更优选在60%的相对湿度条件下评估稳定性。

[0028] 组合物

[0029] 本发明涉及适于口服摄取的液体溶液形式的药物组合物,其包含:

[0030] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮;

[0031] -具有4和7之间的pH的缓冲溶液,优选乙酸盐或柠檬酸盐缓冲溶液;和

[0032] -任选地至少一种防腐剂和/或至少一种调味剂。

[0033] 如在实验部分中举例说明的那样,该液体制剂有利于API的均匀分散,不易于被微生物污染,并且对每种API都显示出良好的稳定性。因此,独特剂型的这三种活性成分的制剂对于可能需要终生服用并因此使得良好的顺应性成为必要的药物来说非常令人关注。在具体的实施方案中,单位剂型包含该组合物的每日治疗剂量的1、1/2、1/3或1/4。在优选的实施方案中,单位剂型包含该组合物每日治疗剂量的一半。

[0034] 活性药物成分

[0035] 本发明涉及一种新型组合物,其包含至少巴氯芬、山梨醇和纳曲酮的组合作为API。在下表1中提供了示例性的CAS号。

[0036] 表1

[0037]

活性药物成分	CAS号
巴氯芬	63701-56-4, 1134-47-0
山梨醇	50-70-4
纳曲酮	16676-29-2, 16590-41-3

[0038] 在本发明的组合中,API可为具体命名的化学化合物形式,或为其任何可接受的盐、水合物、衍生物、异构体、外消旋物、缀合物和/或前药的形式。

[0039] 术语“盐”是指本发明组合物的API的可药用且相对无毒的无机或有机的酸或碱的加成盐。药用盐的形成包括使酸性、碱性或两性药物分子与抗衡离子配对以产生该药物的盐形式。多种化学物质可被用于中和反应中。因此可药用盐包括通过使作为碱起作用的主要化合物与无机或有机酸反应以形成盐的那些,例如乙酸、硝酸、酒石酸、盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸或柠檬酸的盐。可药用盐包括其中化合物作用为酸并与合适的碱反应而形成的那些,例如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐或胆碱盐。在药物开发过程中,现在盐的选择已经是常用的标准操作,如H. Stahl和C.G. Wermuth在他们的手册中所教导的那样[9]。

[0040] 本文所用的术语“前药”是指本发明的API的任何官能衍生物(或前体),其在当被给药到生物系统中时,由于例如自发的化学反应、酶催化的化学反应和/或代谢化学反应而生成所述API。前药通常为非活性的,或者活性低于其所产生的药物,并可用于例如改善药物的物理化学性质、使药物靶向具体的组织、改善药物的药代动力学和药效学性质和/或减少不期望的副作用。可用于前药设计的一些常见官能团包括但不限于羧基、羟基、胺基、磷酸酯基/膦酸酯基和羰基。通过这些基团的修饰而产生的有代表性的前药包括但不限于酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和磷酸酯。选择合适的前药的具体技术教导属于公知常识[10-13]。此外,前药的制备可通过本领域技术人员已知的常用方法来进行。在关于该问题的很多综述中都描述了可用于合成其它前药的方法[11, 14-18]。例如,ChemID plus Advance数据库(网址:chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/)中所列的普阿氯芬(arbaclofen placarbil)是巴氯芬的一种已知前药[19, 20],其可在本发明的组合中代替巴氯芬使用。在Hanafi等人,2011[21]中给出了巴氯芬的其它前药的具体实例,具体为巴氯芬酯和巴氯芬酯氨基甲酸酯。可在以下专利申请中发现巴氯芬的其它前药:W02010/102071、US2009197958、W02009/096985、W02009/061934、W02008/086492、US2009216037、W02005/066122、US2011021571、W02003/077902和W02010/120370。

[0041] 术语:化合物的“衍生物”包括任何与所述化合物在功能上和/或结构上相关的分子,如该化合物的酸、酰胺、酯、醚、乙酰化变体、羟基化变体或烷基化(C1-C6)变体。术语衍生物还包括缺失上述一种或多种取代基的结构相关的化合物。化合物的优选衍生物为通过已知方法确定的与所述化合物具有较大相似程度的分子。可在很多数据库中找到类似化合物以及它们与母体分子的相似性指数,如PubChem(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/>)或DrugBank(<http://www.drugbank.ca/>)。在更优选的实施方案中,相对于母体药物,衍生物应具有大于0.4的Tanimoto相似性指数,优选大于0.5,更优选大于0.6,甚至更优选大于0.7。Tanimoto相似性指数被广泛用于测量两种分子之间的结构相似程度。Tanimoto相似性指数可通过软件计算,如Small Molecule Subgraph Detector[22, 23],其可通过网络获得(<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/SMSD/>)。术语“衍生物”还包括所

述API的任何代谢产物,即保留母体药物至少部分活性的经修饰或经加工的药物。

[0042] 尤其优选的API为(RS)巴氯芬、D-山梨醇和纳曲酮盐酸盐。

[0043] 缓冲液

[0044] 如上所述,本发明的药物组合物将API在合适的缓冲液中组合。发明人的确发现了能够使三种高度不同浓度的不同API在单一口服溶液中组合同时保留其稳定性和安全性的具体缓冲液条件。更具体地,本发明显示了合适的缓冲液应具有4和7之间的pH,更优选4和6之间,甚至更优选4.5和5.5之间。此外,发明人意想不到地发现,当这些成分在乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液中配制时可获得良好的稳定性和均质溶液。最重要的是,该制剂即使在缺乏防腐剂的情况下也不易于被微生物污染(如细菌污染)。

[0045] 在这方面,本发明的优选主题涉及液体溶液形式的药物组合物,其适合口服摄取,包含:

[0046] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮;

[0047] -pH在4和7之间的柠檬酸盐或乙酸盐缓冲溶液;和

[0048] -任选地,防腐剂和/或调味剂。

[0049] 如实验部分中举例说明的那样,本发明的液体溶液允许根据主要的国家卫生局的指导保持API的稳定性。本发明的液体制剂允许API均匀分散,不易于被微生物污染,并对每种API都显示出良好的稳定性。

[0050] 在优选的实施方案中,所选择的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液具有4.5和5.5之间的pH,或其pH落入4.5至5.5之间。

[0051] 在更优选的实施方案中,所选择的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液具有约5.5的pH。

[0052] 令人惊讶的是,实验结果显示,与其它缓冲液相比(如磷酸盐),乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液带来了高稳定性、无污染或低污染以及该三种API的高度均匀的液体制剂。本发明的组合物,尤其是具有乙酸盐缓冲液的组合物,高度稳定,且即使在不存在防腐剂的情况下也能抵抗微生物污染。更具体地,发明人还观察到对包含了乙酸盐缓冲液作为载体以满足稳定性条件的溶液来说,不需要任何防腐剂。

[0053] 在这方面,本发明的具体主题涉及液体溶液形式的药物组合物,其适合口服摄取,包含:

[0054] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮;

[0055] -pH在4和7之间的乙酸盐缓冲液,优选pH在4.5和5.5之间;和

[0056] -任选地,调味剂。

[0057] 通常,该组合物无防腐剂。更优选地,该组合物无对羟基苯甲酸酯(尼泊金)化合物。

[0058] 因此,在具体的实施方案中,该组合物尤其适用于儿童。

[0059] 在另一具体实施方案中,该不含对羟基苯甲酸酯的组合物以单位剂量包装。该单位剂型包含该组合物的每日治疗剂量的1、1/2、1/3或1/4。在优选的实施方案中,单位剂型包含每日治疗剂量的一半。

[0060] 该组合物的组分可以不同的浓度或相对比例使用,可由技术人员调整。

[0061] 在一个实施方案中,巴氯芬和纳曲酮以2和20之间的巴氯芬/纳曲酮的相对重量比存在,优选5和10之间,更优选约8.6。

[0062] 在优选的实施方案中,山梨醇和纳曲酮以100和500之间的山梨醇/纳曲酮的相对重量比存在,优选200和400之间,更优选约300。

[0063] 在优选的实施方案中,巴氯芬、山梨醇和纳曲酮以x/y/1的巴氯芬/山梨醇/纳曲酮的相对重量比存在于溶液中,其中x为2和20之间,优选5和10之间,更优选约8.6,且y为100和500之间,优选200和400之间,更优选约300。

[0064] 在这方面,本发明的主题是溶液形式的药物组合物,其以x/y/1的巴氯芬/山梨醇/纳曲酮的相对重量比包含巴氯芬、山梨醇和纳曲酮,其中x在2和20之间,优选在5和10之间,且更优选约8.6,且y在100和500之间,优选200和400之间,更优选约300。

[0065] 在另一实施方案中,纳曲酮以1和200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间的最终浓度存在于溶液中,优选10和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

[0066] 在具体的实施方案中,纳曲酮浓度为约7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0067] 在另一具体实施方案中,纳曲酮浓度为约14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0068] 对儿科应用来说,基于该低剂量(即等于约7或14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的纳曲酮浓度)的组合物尤其感兴趣。因此,在具体的实施方案中,该组合物尤其适合儿科制剂。

[0069] 在优选的实施方案中,纳曲酮浓度为约70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0070] 在另一优选的实施方案中,纳曲酮浓度为约140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0071] 在具体的实施方案中,本发明溶液中载体如乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液的浓度为0.2M。

[0072] 在更具体地实施方案中,本发明的溶液不含任何对羟基苯甲酸酯化合物,并包含:

[0073] -相对重量比分别为约8.6/300/1的巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;和

[0074] -pH约5.5的乙酸盐缓冲液作为载体;和

[0075] -任选地,调味剂。

[0076] 尽管缺乏关于对羟基苯甲酸酯的任何潜在毒性的科学证据,但由于优选不含对羟基苯甲酸酯的组合物,因此该组合物尤其有利。

[0077] 防腐剂

[0078] 根据剂量和/或缓冲液的pH和/或性质,可能希望向组合物中加入防腐剂以进一步增加其稳定性。

[0079] 防腐剂可选自可药用防腐剂,如对羟基苯甲酸酯、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、苯甲酸、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、抗坏血酸钙、丙酸钙、山梨酸钙、辛酸、硫代二丙酸二月桂酯、异抗坏血酸、愈创树脂、谷胱甘肽、亚硫酸氢钾、焦亚硫酸钾、山梨酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、丙酸钠、山梨酸钠、亚硫酸钠、山梨酸、氯化亚锡、二氧化硫、硫代二丙酸和/或生育酚。

[0080] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及包含以下成分的溶液:

[0081] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;

[0082] -pH为4和7之间,或落入4和7之间的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液,优选pH为4.5和5.5之间或落入4.5和5.5之间;和

[0083] -至少一种防腐剂。

[0084] 更具体地,加入至少一种对羟基苯甲酸酯化合物已被证明有效地阻碍了微生物生长,这对于液体口服制剂来说尤其有利。该至少一种对羟基苯甲酸酯化合物可选自对羟基

苯甲酸苄酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯,对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或其任意盐。尤其优选对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠。

[0085] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及包含以下成分的溶液:

[0086] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;

[0087] -pH为4和7之间,或落入4和7之间的柠檬酸盐缓冲液,优选pH为4.5和5.5之间或落入4.5和5.5之间;和

[0088] -至少一种对羟基苯甲酸酯。

[0089] 在另一实施方案中,本发明涉及包含以下成分的溶液:

[0090] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;

[0091] -pH为4和7之间,或落入4和7之间的乙酸盐缓冲液,优选pH为4.5和5.5之间或落入4.5和5.5之间;和

[0092] -至少一种对羟基苯甲酸酯。

[0093] 在具体的实施方案中,该至少一种对羟基苯甲酸酯化合物为对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸丙酯。在更具体地实施方案中,该至少一种对羟基苯甲酸酯化合物为对羟基苯甲酸甲酯钠和/或对羟基苯甲酸丙酯钠。该对羟基苯甲酸甲酯钠和/或对羟基苯甲酸丙酯钠可分别以约0.18%w/v和约0.02%w/v的浓度使用。如在实验部分中所举例说明的那样,发明人发现了稳定的溶液,其中在远低于欧洲药品管理局指导的安全剂量的对羟基苯甲酸酯浓度下(即166mg/天的对羟基苯甲酸甲酯和50mg/天的对羟基苯甲酸丙酯[24]),API不易于降解。这对于在儿童中使用或在终生治疗/慢性病治疗来说尤其感兴趣。

[0094] 然后,在一个实施方案中,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的剂量分别低于166mg/天和50mg/天。

[0095] 在优选的实施方案中,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的剂量分别低于80mg/天和25mg/天。

[0096] 在更优选的实施方案中,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的剂量分别为约18mg/天和2mg/天。

[0097] 在甚至更优选的实施方案中,本发明的组合物不含对羟基苯甲酸酯。

[0098] 调味剂

[0099] 在具体的实施方案中,本发明的组合物进一步包含至少一种香料或调味剂。该试剂可掩盖API和/或其它化合物(如缓冲剂)的味道,并促进口服摄取。调味剂可提取自天然来源,如来自花、果实或根的精油,或人工合成。可使用多种可药用调味剂。优选的调味剂不干扰API的定量,且不损害本发明制剂的稳定性。香料应根据其掩盖不适口味的能力而调整。调味剂可选自可药用香料,如香草醛、乙酸异戊酯、乙醛、乙偶姻、乌头酸、茴香脑、苯甲醛、正丁酸、D-或L-香芹酮肉桂醛、柠檬醛、癸醛、二乙酰、乙酸乙酯、丁酸乙酯、乙基香草醛、丁子香酚、香叶醇、乙酸香叶酯、三丁酸甘油酯、柠檬烯、沉香醇、乙酸芳樟酯、L-苹果酸、邻氨基苯甲酸甲酯、3-甲基-3-苯基缩水甘油酸、乙酯或胡椒醛。优选的调味剂为香草醛或乙酸异戊酯(香蕉油)。

[0100] 本发明优选的溶液因此包含:

[0101] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分;

[0102] -pH为4和7之间或落入4和7之间的乙酸盐或柠檬酸盐缓冲液作为载体,更优选pH为4.5和5.5之间或落入4.5和5.5之间;

[0103] -任选地至少一种防腐剂;和

[0104] -调味剂,优选选自香草醛或乙酸异戊酯。

[0105] 当使用乙酸盐缓冲液作为载体时,尤其优选乙酸异戊酯。乙酸异戊酯的优选浓度为0.1至2.0mg/mL之间,且更优选约0.4mg/mL。

[0106] 因此,根据本发明的更优选的溶液包含:

[0107] -巴氯芬、山梨醇和纳曲酮作为活性成分,优选其分别的相对重量比为约8.6/300/1;

[0108] -pH落入4和7之间的乙酸盐缓冲液作为载体,优选pH落入4.5和5.5之间;和

[0109] -乙酸异戊酯,浓度优选落入0.1和2.0mg/mL之间。

[0110] 在下表2中详细描述了本发明组合物的具体实例。

[0111] 表2

[0112]

每 1 mL 的 n 号组合物中的成分	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号	6 号
D-山梨醇(mg)	4.2	4.2	21	21	42	42
纳曲酮盐酸盐(mg)	0.014	0.014	0.07	0.07	0.14	0.14
RS 巴氯芬 (mg)	0.12	0.12	0.6	0.6	1.2	1.2
乙酸盐缓冲液 pH 5.5	至 1 mL					
对羟基苯甲酸甲酯钠(mg)	1.8	-	1.8	-	1.8	-
对羟基苯甲酸丙酯钠(mg)	0.2	-	0.2	-	0.2	-
乙酸异戊酯(香蕉油) (mg)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

[0113] 其它化合物

[0114] 根据本领域技术人员所确定的需求,可向本发明的制剂中加入与口服药物制剂相容的其它化合物。其可为,例如,至少一种其它相容的药物或膳食补充品、其它相容的赋形剂,如糖或增甜剂、着色剂、抗氧化剂、粘度调节剂、增味剂、共溶剂或防腐剂。

[0115] 例如,增甜剂或糖可选自:右旋糖、甘油、麦芽糖醇、甜菊糖、阿司帕坦、三氯蔗糖、纽甜、乙酰舒泛钾、和/或糖精。根据向溶液中加入的糖的量,可获得糖浆,当溶液被特别配制为用于儿童时,其可被认为是有利的制剂。

[0116] 着色剂的实例为E 102(酒石黄)、E 103(Chrysoine S)、E 104(喹啉黄)、E 105(耐晒黄AB)、E 110(橙黄S、夕照黄FCF)、E 111(橙色GGN)、E 120(胭脂虫红、胭脂红酸)、E 122(偶氮玉红、酸性红)、E 123(苋菜红)、E 124(胭脂虫红A、丽春红4R)、E 125(猩红GN)、E 126(丽春红6R)、E 131(专利蓝V)、E 132(靛蓝胭脂红)、E 141(叶绿素和叶绿酸的铜络合物)、E 151(亮黑BN、黑色PN)、E 152(黑色7984)、E 153(脱色炭(Carbo medicinalis vegetalis)(木炭))、E 160(a)、( $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、 $\gamma$ -胡萝卜素)、E 160(b)(胭脂树橙和降红木素(胭脂树、胭脂树红))、E 162(甜菜红、甜菜苷)、E 171(二氧化钛)、E 172(铁的氧化物和氢氧化物)、或E 181(烧赭石)。

[0117] 在一个实施方案中,本发明涉及制备上述组合物的方法,包括提供巴氯芬、山梨醇

和纳曲酮并在pH落入4和7之间的柠檬酸盐或乙酸盐缓冲液中的溶液中将所述活性成分混合。该方法可进一步包括向溶液中加入一种或多种其它试剂,具体如防腐剂和/或调味剂。该组合物还可进一步包含其它活性剂。

[0118] 制备本发明组合物的具体方法包括以下步骤:

[0119] i)通过以下步骤制备溶液:

[0120] -分配约20%的所需最终体积的乙酸盐缓冲液(如0.17M);

[0121] -然后溶解对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠;

[0122] -然后加热至45-55°C,优选约50°C,同时搅拌直至溶解;

[0123] -然后冷却至约25-35°C,通常约30°C;

[0124] ii)通过以下步骤制备另一溶液:

[0125] -分配约70%的所需最终体积的乙酸盐缓冲液(如0.17M);

[0126] -然后加入山梨醇、纳曲酮和巴氯芬;

[0127] -然后混合直至溶解;

[0128] iii)将步骤i)和ii)中获得的溶液混合,优选轻轻搅动5分钟;

[0129] iv)向步骤iii)中获得的溶液中加入调味剂(如香蕉香料),并混合直至溶解;

[0130] v)如果需要,用50%w/w NaOH溶液或冰醋酸(>99.0%)将pH调至5.4至5.6;和

[0131] vi)用乙酸盐缓冲液(如,0.17M)补足至最终体积。

[0132] 制备本发明组合物的另一合适的方法包括以下步骤:

[0133] i)分配总批量所需的水的约90%;

[0134] ii)任选地加入对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠,然后混合直至溶解;

[0135] iii)加入三水合乙酸钠和冰醋酸,然后混合直至溶解;

[0136] iv)加入山梨醇、纳曲酮和巴氯芬;

[0137] v)加入乙酸异戊酯,然后混合直至溶解;

[0138] vi)如果需要,用50%w/w NaOH溶液或冰醋酸(>99.0%)将pH调至5.4至5.6;和

[0139] vii)用水补足重量。

[0140] 该组合物可被包装在任何合适的装置或容器中,如烧杯、瓶、玻璃或塑料的单剂量容器,如棒状包装、试管、安瓿等,通常在无菌条件下进行。更常见的,本发明的药物制剂在“患者包(patient pack)”中向患者开处方,其中该患者包包含几个给药单元或其它用于给药计量的单位剂量的装置(means),以在单一包装中用于不同的治疗期,该包装通常为泡罩包装。已显示加入包装说明书改善了患者对医嘱的顺应性。患者包包括几组单剂量药囊或安瓿,其包含合适量的此处所公开的液体制剂。

[0141] 或者,它们可在作为瓶的较大容器中提供,然后本发明还涉及包含了含有此处所公开的任何液体制剂的瓶子、帽和/或吸量管或吸量管-帽系统、以及任选地说明书的药物试剂盒。

[0142] 可使用任何对储存以及使用要求来说方便的材料制造瓶子,包括聚合物、金属和玻璃等。重要的是,瓶子的材料不干扰本文公开的液体制剂的成分。在一个实施方案中,其由玻璃制造。为了保护API免受光引发的降解,优选的实施方案包括琥珀色玻璃瓶。

[0143] 瓶子的容积可被调整为在一定周期内需要给药的体积,而在这段周期内此处所公开的液体制剂是稳定的。例如,在打开后(该打开是与每天两次5mL给药相关)稳定10天的溶

液可储存在约100mL的瓶子中。本领域技术人员将根据此前的建议将瓶子的体积调整至所需体积。

[0144] 吸量管由玻璃、塑料或任何方便此处公开的液体溶液的使用和储存的材料制造。可标刻吸量管以帮助液体溶液的给药。在一个实施方案中,吸量管为5mL的标刻的吸量管。

[0145] 帽(或封闭物)为任何用于关闭合适形状的开口的制品。其包括但不限于,儿童保护封闭物、防水封闭物、与吸量管相关的帽、固体帽、塑料或聚合物帽。在一个实施方案中,将该帽在瓶子顶部旋紧,或与瓶子的顶部联锁。

[0146] 为了瓶-帽或瓶-吸量管-帽或瓶-吸量管或吸量管-帽系统的紧密,可能需要密封元件。该元件可以其自身提供,并进一步在瓶颈中装配,或沿吸量管装配,或于帽中装配,或者其可被事先根据瓶、帽或吸量管进行调整。

[0147] 本发明还涉及多部分试剂盒,其包括含有四瓶此处所公开的液体制剂和四个用于取出所需量的液体制剂的吸量管和/或说明书的包装。

[0148] 在另一方面,本发明涉及允许现场制备本发明的溶液的多部分试剂盒。

[0149] 在优选的方面,本发明涉及包括几个单位剂量的多部分试剂盒,该单位剂量如安瓿、棒状包装、试管等。对于重复给药来说,这些单位剂量尤其感兴趣。该单位剂型包含组合物的每日治疗剂量的1、1/2、1/3或1/4。在另一实施方案中,单位剂型包含该组合物每日治疗剂量的一半。

[0150] 本发明的药物组合物可用于哺乳动物受试者中,优选人类受试者,以用于治疗任何该组合有效的疾病,尤其是神经系统疾病(如CMT(特别是CMT1A)、神经性疼痛、药物或酒精戒断反应和帕金森病)。它们尤其更适于治疗CMT。

[0151] 因此,在一个实施方案中,本发明还涉及用于治疗CMT的本发明的组合物。

[0152] 本发明还涉及用于治疗神经系统疾病的方法(如CMT、神经性疼痛、药物或酒精戒断反应、帕金森病…),更具体涉及治疗有此需要的受试者中CMT的方法,包括向所述受试者给药有效量的本发明的组合物。

[0153] 将在以下阐明本发明的实验部分中公开本发明进一步的方面和优点。

## 实施例

[0154] I. 溶液作为剂型

[0155] 已考虑在胶囊制剂中使用溶液和固体混悬液。后一种剂型是基于使用这样一种载体赋形剂,其在低于40°C时为固体,在约55°C时为熔融状态。因此,为了确保纳曲酮(以最低含量存在于药物中的有效成分)的均匀分散,其可被考虑选择作为剂型。已选择D- $\alpha$ -生育酚基聚乙二醇1000琥珀酸酯(VETPGS)作为载体,因为其是被广泛使用且被较好表征的GRAS赋形剂。

[0156] 通过在25°C下一周之后测量API的残留浓度或测量降解产物的出现来评估溶液或混悬液中化合物的稳定性。意料不到的是,在半固体制剂中,在25°C下一周之后,巴氯芬浓度下降了约14%,而杂质A(巴氯芬的主要降解产物)增加了75%,从而显示出巴氯芬在半固体制剂中明显的温度和时间依赖性的降解,而该API在溶液中稳定。下表3中总结了该结果。

[0157] 表3

化合物的稳定性		
化合物	溶液	胶囊(半固体)
[0158] 巴氯芬	+	-
山梨醇	+	+
纳曲酮	+	+
对羟基苯甲酸丙酯	+	N/A

[0159] +:稳定性特性符合欧洲药典规格;-:稳定性特性不满足欧洲药典规格的稳定性要求;N/A:不可得。

[0160] 已通过在50°C下进行一周的稳定性测试证实了这些结果,该测试被认为表示化合物根据药典指导的长期稳定性。

[0161] II. 本发明溶液的制备和物理化学性质

[0162] 下表4A和4B显示了以所制备的溶液形式存在的组合物(用缓冲液将体积调至100mL):

[0163] 表4A

[0164]

	组合物号												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
山梨醇 (% w/w)	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	2.1
纳曲酮 (% w/w)	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	7E-04	0.007
巴氯芬 (% w/w)	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.06
乙酸盐缓冲液 0.2M	pH4.5	pH5	pH5.5	/	/	/	/	/	/	pH5	/	/	pH 5.5

[0165]

磷酸盐缓冲液	/	/	/	pH4.5	pH5	pH5.5	/	/	/	/	pH5	/	/
柠檬酸盐缓冲液 0.2M	/	/	/	/	/	/	pH4.5	pH5	pH5.5	/	/	pH5	/
对羟基苯甲酸 甲酯钠 (% w/v)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.18	0.18	0.18	0.18
对羟基苯甲酸 丙酯钠 (% w/v)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0.02	0.02	0.02	0.02

[0166]  $\geq 0.01M$ 正磷酸二氢钾- $0.05M$ 正磷酸氢二钠

[0167] %w/w:对100g的最终组合物以g计量的质量

[0168] %w/v:对100mL的最终组合物以g计量的质量

[0169] 表4B

	组合物号	
	14	15
山梨醇(% w/w)	4.2	4.2
纳曲酮(% w/w)	0.014	0.014
巴氯芬 (% w/w)	0.12	0.12
[0170] 乙酸盐缓冲液 0.2M	pH 5.5	pH 5.0
对羟基苯甲酸甲酯钠 (% w/v)	0.18	0.18
对羟基苯甲酸丙酯钠(% w/v)	0.02	0.02
乙酸异戊酯(香蕉调味剂) (% w/v)	0.04	0.04

[0171] %w/w:对100g的最终组合物以g计量的质量

[0172] %w/v:对100mL的最终组合物以g计量的质量

[0173] 测试了这些组合物在不同条件下的稳定性。如下所示,已在一系列测试中发现本发明的溶液是稳定的。例如,它们保持澄清和稳定,并无活性成分的沉淀或降解(参见以下的化学稳定性结果)。此外,已使该溶液经受了冷冻和室温条件的交替,并没有观察到溶液的外观和稳定性的任何变化。

[0174] A. 化学稳定性/微生物生长

[0175] 已测试了不同制剂的稳定性:在一个月期间,在5°C、25°C和40°C下以一周的间隔检查pH、外观和颜色的变化(数据总结在表5A中)。关于pH、颜色和外观,柠檬酸盐和乙酸盐缓冲溶液均稳定(表5A),磷酸盐缓冲溶液也稳定。在一周的时间点处的最初观察确认了,在25°C、40°C和5-40°C的24小时温度循环中,14和15号溶液的pH、颜色和外观保持稳定。此外,在所调查的各条件下,14和15号溶液不易于产生巴氯芬、纳曲酮或山梨醇含量的变化(表5B)。在pH 5.5的乙酸盐缓冲液中观察到最佳的稳定性。对于API降解,即使在不存在防腐剂的情况下,柠檬酸盐和乙酸盐缓冲溶液也非常稳定。发现磷酸盐缓冲制剂容易被微生物污染,在缺少防腐剂的情况下柠檬酸盐缓冲溶液也是如此,尽管污染程度较低(表6)。

[0176] 关于API的化学稳定性,当在25°C下4周后API浓度降低低于5%时,则认为该制剂是稳定的(表5A)。包含乙酸盐缓冲液作为载体的溶液(1至3号)显示出最佳稳定性。在使用磷酸盐缓冲液作为载体的制剂中观察到巴氯芬含量的下降,尤其是对于5号溶液,其中观察到巴氯芬含量下降40%(相对于初始浓度)。在5号溶液(磷酸盐缓冲,pH 5.0)中观察到纳曲酮浓度的下降。也在磷酸盐缓冲溶液(4号和6号)中观察到山梨醇浓度的下降。

[0177] 因此发现,对于溶液的稳定性以及API的化学稳定性而言,乙酸盐和柠檬酸盐缓冲液是最佳载体。值得注意的是,乙酸盐缓冲溶液不易于被微生物污染(表6)。

[0178] 表5A

[0179]

			溶液号								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
pH、颜色、外观(5°C, 25°C, 40°C)			+++	+++	+++	+	+	+	++	++	++
API 降解 (40°C下4周)	巴氯芬(% 标称)	初始	95.5	98.1	97.5	93	89.3	98.7	97.5	98.4	97.9
		回收	96.0	98.5	96.4	84.5	52.4	92.7	93.6	96.0	98.4
	纳曲酮(% 标称)	初始	94.0	95.9	97.1	84.3	82.9	N/A	91.8	91.1	N/A
		回收	93.0	95.5	95.7	86.9	58.4	N/A	91.4	91.7	N/A
	山梨醇(% 标称)	初始	95.2	99.0	97.1	95.7	95.7	91.9	97.1	98.1	97.1
		回收	96.7	99.5	98.6	80.0	94.3	79.5	98.1	96.2	95.7

[0180] +++、++和+：满意度评分(降序)

[0181] N/A：不可得

[0182] 表5B

[0183]

结果(mg/mL)

溶液号	巴氯芬		纳曲酮		山梨醇	
	14	15	14	15	14	15
初始	1.18	1.20	0.132	0.134	41.5	41.2
25°C (1周)	1.19	1.18	0.130	0.132	41.2	41.2
40°C (1周)	1.19	1.19	0.131	0.133	41.9	41.6
5-40°C (1周温度循环)	1.20	1.18	0.131	0.131	42.0	41.5

[0185] 表6

储存温度 (4周)	微生物污染								
	溶液号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5°C	无	无	无	+++	+++	+++	++	++	++
25°C	无	无	无	+++	+++	+++	++	++	++
40°C	无	无	无	+++	+++	+++	++	++	无

[0187] 无：无微生物污染

[0188] ++和+++：分别为中度和高度微生物污染

[0189] 已测试了几种防腐剂(例如丙二醇或对羟基苯甲酸酯)以进一步增加稳定性,尤其是对于柠檬酸盐组合物。发现使用对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯钠和对羟基苯甲酸丙酯钠,表7)使得基于柠檬酸盐的溶液能抵抗微生物污染。相反,即使在存在防腐剂的情况下,基于磷酸盐缓冲液的溶液也无法被稳定,同时也无法避免微生物污染(表6和7)。

[0190] 表7

溶液号	2	5	8	10	11	12
载体	乙酸盐	磷酸盐	柠檬酸盐	乙酸盐	磷酸盐	柠檬酸盐
防腐剂	无			对羟基苯甲酸酯		
微生物污染	无	+++	++	无	++	无

[0192] 无:无微生物污染

[0193] ++和+++ :分别为中度和高度微生物污染

[0194] B. 适口性和顺应性

[0195] 当讨论口服药物时,适口性是尤其重要的,并且与患者的顺应性直接相关,尤其是当治疗慢性病的时候。对调味剂的必要条件是不干扰API,从而不影响其稳定性。更具体地,它们应不干扰API的质量和定量分析。

[0196] 已测试了几种调味剂。其中一些被最终弃用,因为其干扰API,从而阻碍了对它们的进一步的定量。测试了香草醛和乙酸异戊酯的适口性。简单来说,在志愿者的舌头上放置一滴的每种所测试的制剂。要求他们对溶液的适口性进行分级,从0(非常不适口)到10(非常适口)。

[0197] 含有乙酸异戊酯的溶液获得最佳评分。

[0198] C. 监管要求

[0199] 所有药物都需要符合药典的指导,该药典限制了药物产品中杂质的浓度。通过ICH(人用药品注册技术规定国际协调会议)定义所要求的标准。

[0200] 研究了13号溶液的稳定性;根据ICH的说明将其在室温下放置延长的一段时间:将溶液在25°C/60%的相对湿度(RH)下储存24个月后评估API降解产品以及相关产品的出现。

[0201] 杂质A,即(RS)-4-氨基-3-(4-氯苯基)丁酸内酰胺(相对保留时间(RRT,HPLC分析)0.82-0.83),已知是在巴氯芬的合成过程中产生的,并已知在药物的储存期间作为降解产物而增加。

[0202] 所搜索的山梨醇相关的物质为甘露醇(RRT 1.21-1.23)和艾杜糖醇(RRT 0.88-0.89)。

[0203] 如表8所示,产物特征符合监管规格。

[0204] 表8

[0205]

ICH测试	25°C/60% RH下24个月的结果
<b>山梨醇稳定性</b>	
山梨醇量 <sup>¥</sup>	通过
山梨醇相关物质 <sup>‡</sup>	通过
<b>巴氯芬稳定性</b>	
巴氯芬量 <sup>¥</sup>	通过
杂质A <sup>‡</sup>	通过
<b>纳曲酮稳定性</b>	
纳曲酮量 <sup>¥</sup>	通过
纳曲酮相关物质 <sup>‡</sup>	通过
<b>其它</b>	

[0206]

对羟基苯甲酸酯量 <sup>¥</sup>	通过
pH评估(警告: 0.2个pH单位以上的变化)	通过
微生物质量 (警告: 任何微生物生长)	通过

[0207] <sup>¥</sup>警告:自初始值的±5%(总面积); <sup>‡</sup>警告:生长0.1%以上(总面积);

[0208] RH:相对湿度。

[0209] 在初始一周的观察后,14和15号溶液也通过了现存药物产品规格的限制。表9的组合物代表了本发明尤其有利的实施方案。

[0210] 表9

材料	制剂	
	(% w/v)	(% w/w)
对羟基苯甲酸甲酯钠	0.180	0.176
对羟基苯甲酸丙酯钠	0.020	0.020
D-山梨醇	4.200	4.101
纳曲酮盐酸盐	0.014	0.014
巴氯芬(RS形式)	0.120	0.117
乙酸异戊酯(香蕉)调味剂	0.040	0.041
乙酸盐缓冲液 pH 5.5	至 100	-
三水合乙酸钠	-	2.221
冰醋酸	-	0.241
注射用水	-	93.070

[0212] %w/w:对100g的最终组合物以g计量的质量

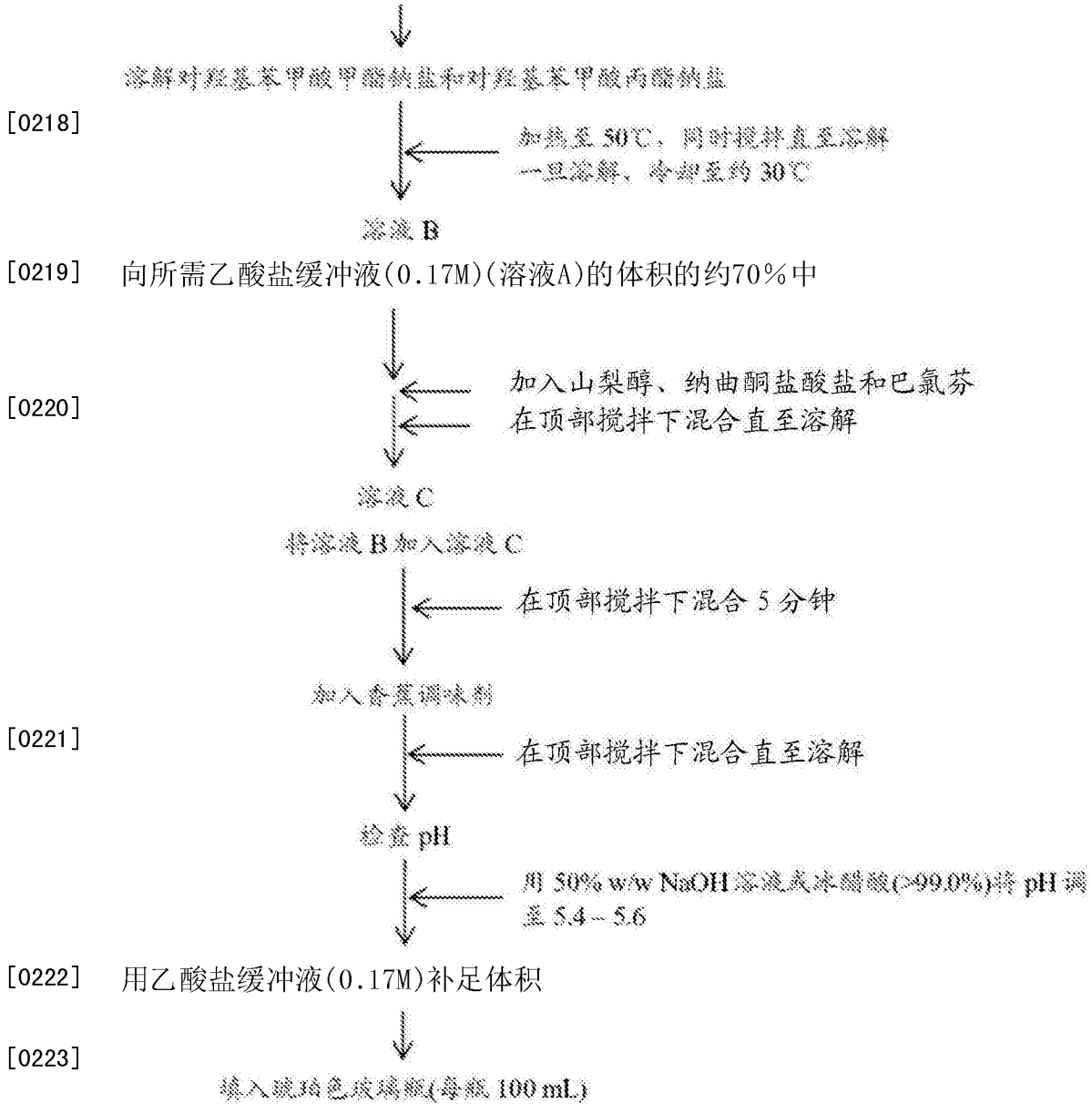
[0213] %w/v:对100mL的最终组合物以g计量的质量

[0214] D. 产品制备

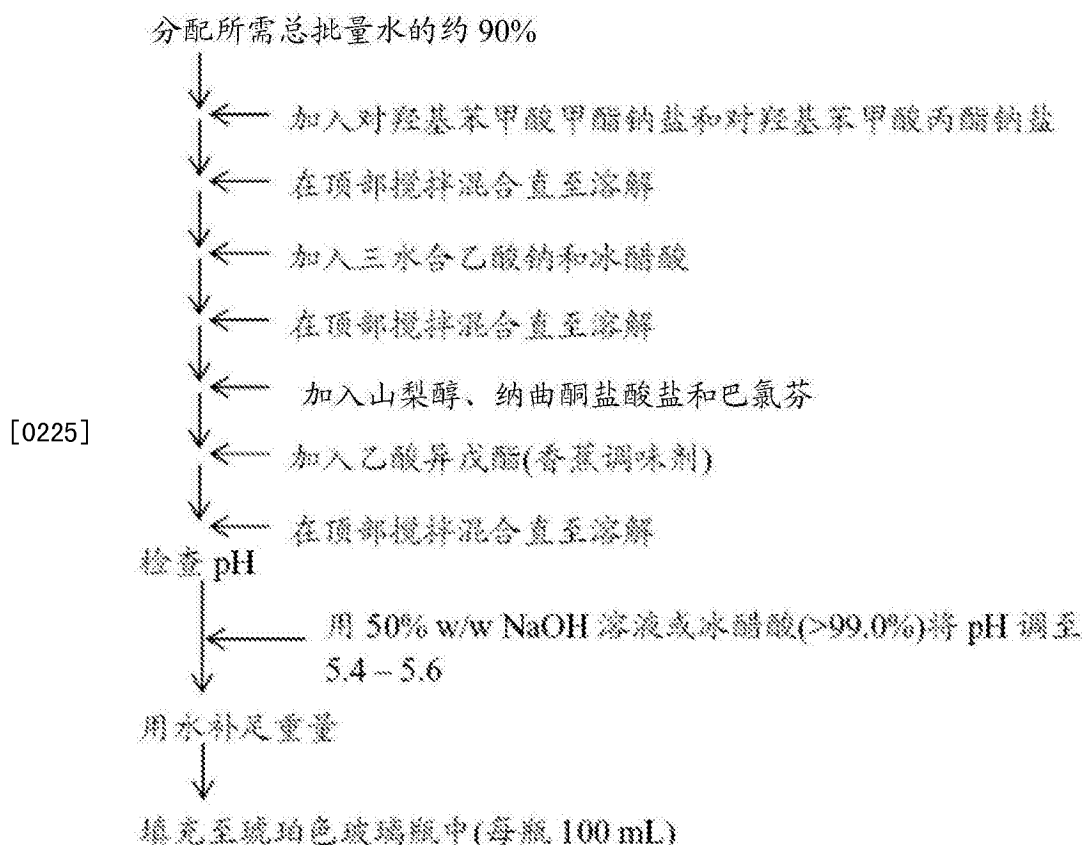
[0215] 关于本发明组合物的制备,开发了两种改善的方法。在以下两组方案中描述了这些方法。

[0216] 以下方案提供了制备本发明组合物的第一种方法。

[0217] 分配所需乙酸盐缓冲液(0.17M)(溶液A)的总体积的约20%



[0224] 以下第二方案提供了批量制备本发明组合物的另一种方法。该方法尤其有利于在于包括较少的步骤,此外还不需要初始加热步骤。



[0226] 通过这些方法获得的组合物满足了对以稳定形式组合浓度高度不同的API的制剂的紧迫需求,该制剂任选地不含对羟基苯甲酸酯,这对儿童以及必须终生服药的人们来说尤其感兴趣。对使用具有刻度吸量管的玻璃瓶或单位剂量包装尤其感兴趣,因为其改善了在终生/长期致残疾病(invalidating diseases)例如夏科-马里-图思病中的顺应性。

[0227] 参考文献

[0228] 1 Gerber U&Gähwiler BH(1994)GABAB and adenosine receptors mediate enhancement of the K<sup>+</sup>current,IAHP,by reducing adenylyl cyclase activity in rat CA3hippocampal neurons.J.Neurophysiol.72,2360-7.

[0229] 2 Oka K,Yamamoto M,Nonaka T&Tomonaga M(1996)The significance of artificial cerebrospinal fluid as perfusate and endoneurosurgery.Neurosurgery38,733-6.

[0230] 3 Avellino AM&Loeser JD(2000)Intrathecal baclofen for the treatment of intractable spasticity of spine or brain etiology.Neuromodulation3,75-81.

[0231] 4 Keast RSJ,Canty TM&Breslin PAS(2004)Oral zinc sulfate solutions inhibit sweet taste perception.Chem.Senses29,513-21.

[0232] 5 Maisel NC,Blodgett JC,Wilbourne PL,Humphreys K&Finney JW(2013)Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful?Addiction108,275-293.

[0233] 6 Friedmann PD,Mello D,Lonergan S,Bourgault C&O'Toole TP(2013)Aversion to injection limits acceptability of extended-release naltrexone among homeless,alcohol-dependent patients.Subst.Abus.34,94-96.

- [0234] 7 Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D & Tait RJ (2009) Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 1108-1115.
- [0235] 8 Hulse GK & Basso MR (2000) The association between naltrexone compliance and daily supervision. *Drug Alcohol Rev.* 19, 41-48.
- [0236] 9 Stahl PH & Wermuth CG (2008) *Pharmaceutical Salts* Wiley.
- [0237] 10 Ettmayer P, Amidon GL, Clement B & Testa B (2004) Lessons learned from marketed and investigational prodrugs. *J. Med. Chem.* 47, 2393-404.
- [0238] 11 Beaumont K, Webster R, Gardner I & Dack K (2003) Design of ester prodrugs to enhance oral absorption of poorly permeable compounds: challenges to the discovery scientist. *Curr. Drug Metab.* 4, 461-85.
- [0239] 12 Heimbach T, Oh DM, Li LY, Rodríguez-Hornedo N, Garcia G & Fleisher D (2003) Enzyme-mediated precipitation of parent drugs from their phosphate prodrugs. *Int. J. Pharm.* 261, 81-92.
- [0240] 13 Steffansen B, Nielsen CU, Brodin B, Eriksson AH, Andersen R & Frokjaer S (2004) Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 3-16.
- [0241] 14 Stella VJ (2007) *Prodrugs: challenges and rewards.* (A. Press and Springer, eds.) Springer Singapore Pte. Limited, New-York.
- [0242] 15 Stella VJ (2004) Prodrugs as therapeutics. *Expert Opin. Ther. Pat.* 14, 277-280.
- [0243] 16 Stella VJ & Nti-Addae KW (2007) Prodrug strategies to overcome poor water solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 677-94.
- [0244] 17 Higuchi T & Stella VJ (1975) *Pro-drugs as Novel Drug Delivery System*, ACS Sympos American Chemical Society, Washington, DC.
- [0245] 18 Roche EB (1977) *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs: a symposium*, American P The Academy, Washington, DC.
- [0246] 19 Lal R, Sukbuntherng J, Tai EHL, Upadhyay S, Yao F, Warren MS, Luo W, Bu L, Nguyen S, Zamora J, Peng G, Dias T, Bao Y, Ludwikow M, Phan T, Scheuerman RA, Yan H, Gao M, Wu QQ, Annamalai T, Raillard SP, Koller K, Gallop MA & Cundy KC (2009) Arbaclofen placarbil, a novel R-baclofen prodrug: improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-baclofen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 330, 911-21.
- [0247] 20 Xu F, Peng G, Phan T, Dilip U, Chen JL, Chernov-Rogan T, Zhang X, Grindstaff K, Annamalai T, Koller K, Gallop MA & Wustrow DJ (2011) Discovery of a novel potent GABA(B) receptor agonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 6582-5.
- [0248] 21 Hanafi R, Mosad S, Abouzid K, Niess R & Spahn-Langguth H (2011) Baclofen ester and carbamate prodrug candidates: a simultaneous chromatographic assay, resolution optimized with DryLab. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 56, 569-76.

[0249] 22 Leach AR&Gillet VJ An Introduction to Chemoinformatics(Springer-Verlag New York Inc,ed.).

[0250] 23 Rahman SA,Bashton M,Holliday GL,Schrader R&Thornton JM(2009)Small Molecule Subgraph Detector(SMSD)toolkit.J.Cheminform.1,12.

[0251] 24 Committee for Medicinal Products for Human(2013)Reflection paper on the use of methyl-and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use.EMA/CHMP/SWP/272921/2012.