

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A01N 43/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805844.0

[43] 公开日 2001年6月13日

[11] 公开号 CN 1299235A

[22] 申请日 1999.3.11 [21] 申请号 99805844.0

[30] 优先权

[32] 1998.3.11 [33] US [31] 60/077,660

[86] 国际申请 PCT/US99/04651 1999.3.11

[87] 国际公布 WO99/45779 英 1999.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.6

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 G·M·温卡特斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

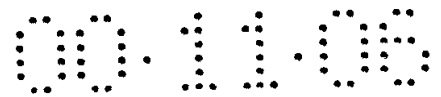
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 依普沙坦的新组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有微粒形式的依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或它们的水合物的新的组合物,其制备过程和采用该组合物阻断血管紧张素 II 受体以及治疗高血压、充血性心力衰竭及肾衰竭的方法。

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



权 利 要 求 书

1. 包含依普沙坦(eprosartan)、或其盐、溶剂化物、或它们的水合物的颗粒形式的药用组合物，所述组合物具有中值体积的平均直径
5 在 450nm-700nm 的范围内的颗粒大小分布。
2. 根据权利要求 1 的组合物，其中依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或它们的水合物是甲磺酸依普沙坦。
3. 根据权利要求 1 的组合物，它是在水和药学上可接受的赋形剂存在下，通过湿法研磨依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或它们的水
10 合物而制备。
4. 其中赋形剂是羟丙基甲基纤维素或甘露醇的组合物。
5. 根据权利要求 1 的组合物的制备方法，其中微粒形式的依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或它们的水合物是在硬质氧化锆珠、水和羟丙基甲基纤维素存在下，任选加入一种或一种以上的药学上可接受
15 的赋形剂，采用珠磨机研磨制备，喷雾干燥并将所得粉末填充胶囊来生产的。
6. 阻断血管紧张素 II 受体的方法，其包括以有效量的根据权利要求 1 的组合物给予有需要的患者。
7. 治疗高血压的方法，其包括以有效量的根据权利要求 1 的组
20 合物给予有需要的患者。
8. 治疗充血性心力衰竭的方法，其包括以有效量的根据权利要求 1 的组合物给予有需要的患者。
9. 治疗肾衰竭的方法，其包括以有效量的根据权利要求 1 的组合物给予有需要的患者。
- 25 10. 治疗高血压的方法，其包括顺次或以物理组合的方法给予根据权利要求 1 的组合物和选自一组包括利尿剂、钙通道阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、肾素抑制剂、和血管紧张素转换酶抑制剂的第二种药用活性化合物。

11. 根据权利要求 10 的方法，其中的第二种药用活性化合物是利尿剂。
12. 根据权利要求 11 的方法其中的利尿剂是氢氯噻嗪。
13. 根据权利要求 1 的组合物在治疗以阻断血管紧张素 II 受体为
5 适应症的疾病中的用途。- 14. 根据权利要求 1 的组合物对治疗高血压的用途。
- 15. 根据权利要求 1 的组合物对治疗充血性心力衰竭的用途。
- 16. 根据权利要求 1 的组合物对治疗肾衰竭的用途。
- 17. 根据权利要求 1 的组合物与利尿剂联合用药在治疗高血压
10 中的用途。- 18. 根据权利要求 17 的用途其中的利尿剂是氢氯噻嗪。

说明书

依普沙坦的新组合物

5

本发明领域

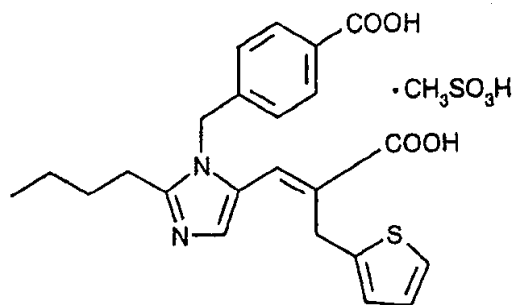
本发明涉及(E)- α -[2-正丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]亚甲基-2-噻吩丙酸[依普沙坦(eprosartan)]或其甲磺酸盐[甲磺酸依普沙坦]的新组合物, 以及这种组合物在临床上阻断血管紧张素 II (Ang II) 受体和治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭中的用途。

10

本发明背景

15

已知化合物(E)- α -[2-正丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]亚甲基-2-噻吩丙酸名为依普沙坦, 并且是 1993 年 2 月 9 日授权的美国专利号 5185351('351 专利)的主题。该专利公开了无水形式的 (E)- α -[2-正丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]亚甲基-2-噻吩丙酸及其甲磺酸盐的制备过程。此外, 该'351 专利还公开了(E)- α -[2-正丁基-1-[(4-羧基苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]亚甲基-2-噻吩丙酸的常规制剂技术。甲磺酸依普沙坦具有下列结构:



20

该化合物被认为具有阻断血管紧张素 II 受体的作用并可用于治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭。

已知药用活性化合物可通过研磨加工获得适用于片剂成形或其它制剂类型的颗粒大小。优选喷气研磨和流能研磨(微粉化)是因为减少了研磨物质形成粘结(contamination)的可能。然而, 湿法研磨加工

已被建议用于制备药用精细颗粒，例见美国专利号 5145684。该专利公开了湿法研磨步骤制备其表面吸附足够量的表面改性剂以有效保持小于约 400nm 平均颗粒大小的晶体药物颗粒。这种为稳定悬浮液的颗粒组合物据称能够提高水溶性较差的化合物的生物利用度。

5 依据本发明，已经发现依普沙坦，或其盐、溶剂化物、或水合物可配制成新的组合物，其治疗活性比常规制备的相同化合物的直接释放的片剂提高 2-5 倍。这种新组合物提高了生物利用度。

本发明概述

10 本发明的基础是发现在控制颗粒大小的某些组合物中(E)- α -[2-正丁基-1-[(4-羧苯基)甲基]-1H-咪唑-5-基]亚甲基-2-噁吩丙酸或其盐形式的生物利用度提高。无水依普沙坦，或其盐、或其溶剂化物或水合物，可用于本发明的组合物中。

15 本发明提供的包含依普沙坦，或其盐、或其溶剂化物、或其水合物的微粒形式的新组合物，所述组合物所含颗粒大小的分布是其体积平均直径的中值在 450-700nm 的范围内。

本发明还提供可重复的制备这种组合物的步骤或方法，用于治疗那些以阻断血管紧张素 II 受体为适应症的疾病，例如治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭。

20

本发明描述

25 根据本发明，提供包含依普沙坦或其盐的微粒形式的组合物，例如直接释放(IR)的胶囊和直接释放/延缓释放/控制(modified)释放的片剂。制备该组合物采用湿法研磨步骤以使产生的依普沙坦或其盐的颗粒体积大小分布于平均直径为 450~700nm 的范围内。这样产生的微粒悬液采用喷雾干燥器喷雾干燥或采用流床制粒机制粒。通过混合制备组合物，并因此使它们适合于口服、胃肠外或经肺给药。该组合物的剂型可以是片剂、胶囊、重配粉剂或栓剂。优选可口服

的组合物，尤其是成型口服组合物，因为它们对于大众治疗更方便。

5 为有助于进一步加工，临床使用的药用组合物，例如胶囊和片剂的制备是这样的，在含有一种或一种以上的适合喷雾干燥的药学上可接受的水溶性载体的含水介质中进行依普沙坦或其盐的湿法研磨。该水悬液可任选含有表面活性剂以使颗粒保持在悬液中直到该药用制剂给予患者。最适合喷雾干燥的药学上可接受的赋形剂是水溶性的羟丙基甲基纤维素(一种粘合剂)和甘露醇，而其它粘合剂，如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，羟丙基纤维素(HPC)，和甲基纤维素，或其它碳水化合物，如蔗糖，山梨醇，乳糖，乳糖醇和木糖醇和淀粉也可用作载体。

10 在被研磨的水相介质中，可以存在约 10%至 40% w/w 的依普沙坦或其盐。实际生产中，20% (w/w)的药物投料(loading)有效协调高处理量和短研磨时间的两方面需求。

15 主要载体的量，如羟丙基甲基纤维素(HPMC)，可在被研磨的组合物的约 2~20% (w/w)间变化。次要载体，如甘露醇，也可在研磨前加入悬液或在喷雾干燥前溶解于研磨的悬液中。优选可溶性载体总量不超过被加工的依普沙坦或其盐重量的 100%。当依普沙坦含量约 20% (w/w)时，已发现 HPMC 的量为约 4~12% (w/w)是有效的，并且优选含量约 6% (w/w)。

20 如果存在的话，表面活性剂/助流剂的量可在液体介质的约 0.1~约 0.4% (w/w)间变化。其优选的存在量是依普沙坦、或其盐重量的约 0.1%。合适的表面活性剂是十二烷基硫酸钠和吐温 80，而合适的助流剂是二氧化硅和滑石粉。

25 以湿法研磨依普沙坦、或其盐最适合于制备本发明组合物，优选采用珠磨机(beadmill)例如 Premier Mill Corporation, Reading, PA 制造的 Premier HML Laboratory Supermill。研磨介质(medium)由氧化锆珠组成。其它公司如 Dena Systems BK Ltd. Barnsley, England 的 Dena Mill 制造的球磨机，可用于湿法研磨依普沙坦、或其盐。悬液制剂中

颗粒大小分布采用来自 Malvaern Instruments Ltd., Malvaern, England 的 Master Sizer S Model S4700 型 Malvaern 激光衍射仪测定。可以使用对于毫微颗粒(nanoparticulates)有足够灵敏度和分辨率的其他任何激光衍射粒度分级器。具有平均直径 1000nm 及以下体积的依普沙坦或其盐的颗粒不少于 50%。在本发明的优选实施方案中, 体积的平均中值直径在 450~700nm 的范围内。在此中值范围内, 当 90%的颗粒具有平均直径为 1200nm 或以下体积时可获得有效组合物。

采用上述研磨珠和水相载体系统, 例如, 2.5 千克悬液在研磨机中研磨 1 小时, 可以特别快速地获得具有优选的颗粒大小分布的组合物。增加研磨时间, 例如 5 倍, 能使最大颗粒减小以致至少 90%的颗粒具有平均直径小于 1000nm 的体积。然而, 此作用对于中值是临界的, 故较长的研磨时间的效果是不经济的。

研磨后的组合物的喷雾干燥/流床制粒最适合采用喷雾干燥机如 Yamato GA-32 Spry Dryer[Yamato Scientific America Inc., Orangeburg, NY], 或流床制粒机, 如 Glatt 流床制粒机进行。

口服用药的片剂和胶囊剂通常以单位剂量存在, 并含有常规赋形剂如粘合剂、填充剂和稀释剂(制片或压片助剂), 润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味剂、和润湿剂。片剂可按照本领域熟知的技术包衣。

合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP), 羟丙基甲基纤维素和预凝胶淀粉(淀粉 1551)。合适的填充剂包括微晶纤维素、甘露醇, 乳糖和其它类似试剂。合适的崩解剂包括高级崩解剂如交联聚乙烯吡咯烷酮(Crospovidone XL)、羟乙酸淀粉钠(Explotab)和交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)。合适的润滑剂包括硬脂酸和硬脂酸镁。

可通过如混合、填料、压片、或类似的常规方法制备这些口服固体组合物。可以采用反复的混合操作使活性药物均匀分布到那些使用大量填充剂的组合物中。当然, 这种操作在本领域中是熟知的。

口服制剂还包括常规控释制剂, 例如片剂或丸剂, 粉剂(beads)或颗粒剂, 具有延缓释放或肠溶包衣, 或另有改变以控制活性化合

物的释放，例如以聚合物组成的凝胶或蜡质组成的基质密封。

组合物中含有表面活性剂或润湿剂有利于本发明化合物的均匀分布。

5 因此，本发明提供含有依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物的新组合物。该组合物适合于口服用药。该组合物以单位剂量存在。这样的组合物优选每天服用 1 至 2 次。优选的单位剂型包括片剂和胶囊。本发明组合物可通过常规的掺和方法如混合、填料、和压片进行配制。用于本发明的合适的药学上可接受的载体包括稀释剂、填充剂、粘合剂和崩解剂。

10 依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物，可以与其它药学上的活性化合物共同用药，例如，以物理组合或顺次给药的方式。通常，将本发明化合物和其它活性化合物配制成药用组合物。因此，本发明还涉及包括依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物，药学上可接受的载体，以及第二种药用活性化合物的药用组合物，后者
15 选自利尿剂、钙通道阻断剂、 β -肾上腺素受体阻断剂、肾素抑制剂和血管紧张素转换酶抑制剂。可与依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物组合包含于药用组合物中的化合物的例子是利尿剂，特别是噻嗪类利尿剂，如氢氯噻嗪，或髓祥利尿剂，如速尿，钙通道阻断剂，特别是二氢吡啶类拮抗剂，如尼非地平， β -肾上腺素受体阻断剂，
20 如普奈洛尔，肾素抑制剂如 enalkinen，和血管紧张素转换酶抑制剂，如卡托普利、依那普利。

根据本发明服用依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物预期没有不可接受的毒性作用。

25 依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物适用于治疗那些阻断血管紧张素 II 受体有益的疾病。优选单独使用该化合物或与所述的第二种药用活性化合物联合治疗高血压、充血性心力衰竭和肾衰竭。此外，依普沙坦、或其盐、溶剂化物、或水合物，在治疗左室肥大性功能不全、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、肌肉退化、出血

性休克，初级或次级预防梗死，预防动脉粥样化加重和减轻动脉粥样化，预防血管形成术或旁路手术后的再狭窄，改善认知功能、心绞痛、青光眼、和中枢神经疾病，例如，焦虑症方面有价值。

5 本发明以下列实施例说明。这些实施例不会限制上述定义以及后述权利要求的本发明的范围。

毫微颗粒悬液实施例

10 悬液(详细配方参见表 1)的制备是采用适当的混合器使羟丙基甲基纤维素(HPMC)分散到纯水中，并存放水化过夜。采用匀浆器使药物扩散并且持续混合直至无药物团块残留。Permier 珠磨机设置有 0.6~0.8mm 氧化锆珠填充约 80%的球罐。珠磨机按照制造商说明书以表 1 所列设置操作。

15 研磨后，采用 Malvern 激光衍射仪测定配方 1~3 悬液的颗粒大小分布。样品适当稀释，并且粒度分级器按照制造商说明书以表 1 所列设置操作。结果以 D(0.1)、D(0.5)、和 D(0.9)报告于表 1。D(0.1)表示 10%的颗粒小于此值(为平均直径数)。D(0.5)表示 50%的颗粒小于此值。D(0.9)表示 90%的颗粒小于此值。

生物利用度提高的口服固体制剂实施例

20 已研磨的悬液采用实验室规模的 GA-32 喷雾干燥机喷雾干燥。喷雾干燥机按照制造商说明书以表 1 所列设置操作。在该设备中，喷雾干燥时已研磨的水悬液以蠕动泵泵入干燥室。所得的喷雾干燥粉末被进一步干燥[例如，约 40C°下恒温干燥]以产生具有良好流动性/可混性(compatibility)特性的组合物干燥粉末，并因此适合于填充 25 硬明胶胶囊(表 1 中的配方 3~5)。

该研磨悬液在流床制粒机中喷雾制粒。流床所含赋形剂列于表 2(配方 6 和 7)。这样的颗粒与崩解剂及润滑剂混合并压制成药用精致片剂。

喷雾干燥材料采用高切制粒机进一步湿法制粒并与广泛使用的赋形剂(表 2 中的配方 8)混合压制成片剂。

生物等效性研究

5 四肢实验中采用 10mg/kg 剂量的依普沙坦两性离子经口给予实验狗。采用本发明产物的内颗粒(详细剂型参见表 3)作为对照。

10 测定口服生物利用度提高制剂相对生物利用度的生物等效性研究在健康志愿者中进行。研究设计包括公开、随机、和交叉。一次口服 200mg 剂量的下列制剂-商品片剂, 配方 6 的胶囊和配方 7 的片剂。每个用药日中研究对象接受一个口服剂量, 两次用药之间至少停药(washout) 6 天。服药后口服 200mL 水, 随后正常早餐。在预定时间点采集血样并测定。

15 从狗和人的临床研究中获得的血浆浓度分布中, 计算 AUC_{max} (mg · hr/ml)[血浆浓度对时间曲线下的面积] C_{max} (mg/ml)[最高血浆浓度]和 t_{max} [以小时表示的达到最高血浆浓度的时间]。通过适当的统计学检验的结果表明, 当给予含有生物利用度提高的配方的胶囊/片剂时, 血药水平提高了 2~5 倍。

表 1: 生物利用度提高的悬液制剂

成分	毫微颗粒悬液制剂 · % w/w				
配方#	1	2	3	4	5
甲磺酰依普沙坦	10	20	15.7	14.8	14.4
HPM 纤维素	10	10	5.9	5.5	1.5
甘露醇				5.5	6.2
十二烷基磺酸钠					
纯水	至	至	至	至	至
(ml)	100	100	100	100	100
参数	球磨条件				
珠尺寸(mm)	0.6-0.8	0.6-0.8	0.6-0.8	0.6-0.8	0.6-0.8
#筛板号	2	5	5	10	10
参数	Malvern 颗粒大小分布				
D(0.1) nm	181	123	117	98	101
D(0.5) nm	759	671	643	497	469
D(0.9) nm	1200	1050	1097	893	879
参数	喷雾干燥条件				
入口温度(°C)			125	125	125
出口温度(°C)			76	78-84	78-84
空气流速(m ³ /min)			0.35	0.45	0.45
气压(kg/cm ²)				1.5	1.5
进料速率(ml/min)			2	5	5

表 2: 生物利用度提高的片剂剂型

成分	Mg/胶囊 或 mg/片		
	6-胶囊	7-流床	8-高切
球磨设备			
甲磺酸依普沙坦	245.27	245.27	245.27
HPMC(Methocel E5) NF	91.98	91.98	91.98
二氧化硅	5.01	5.01	5.01
纯水 USP	*	*	*
流床填充			**
无定型(impalpable)乳糖	57.74	57.74	57.74
微晶纤维素		26.01	26
交联 PVP USP		8	8
外包衣			
交联 PVP USP			
硬脂酸镁			

* 水在喷雾干燥过程中清除

表 3: 商品依普沙坦的配方

成分	% w/w
颗粒内	
甲磺酸依普沙坦(400mg 的两性离子)	61.32
乳糖, 一水合物(无定型) NF	3.59
微晶纤维素 (Avicel PH102) NF	3.59
预凝胶淀粉 (Starch 1551) usp	3.59
纯水 USP	4.36*
颗粒外	
交联羧甲醚纤维素(Ac-Di-Sol)	4.00
微晶纤维素 (Avicel PH102) NF	19.
硬脂酸镁 NF	0.75
片芯重(200mg)	400.00
膜包衣	
Opadry Blue OY-S-20900**	

a 对照片剂由 Fielder 高切 Fielder 制粒机制备且药物(甲磺酸依普沙坦)的加权平均直径为~15 微米。

5 * 纯水在制粒过程中加入以形成盐的水合物。

** 使用的薄膜衣约为片芯重的 2.5-4%。

应当理解本发明不受上述实施方案的限制并且有权解释实施方案以及所有来自后述权利要求书范围的修改。