

SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO SIPO

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

专利说明书



[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/00

A61K 31/137 A61P 25/16



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99804672.8

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1138529C

[22] 申请日 1999.3.20 [21] 申请号 99804672.8
[30] 优先权

[32] 1998.3.31 [33] DE [31] 19814257.9

[86] 国际申请 PCT/DE99/00798 1999.3.20

[87] 国际公布 WO99/49842 德 1999.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.29

[71] 专利权人 维亚特里斯两合公司

地址 德国德累斯顿

[72] 发明人 W·忒利塔特 M·A·皮斯克尼格
G·考贝尔

审查员 张珍丽

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 3 页

[54] 发明名称 泡腾制剂

[57] 摘要

本发明涉及泡腾制剂形式的、用于口服给药的、快速崩解的给药剂型，用于对碱性敏感的活性成分，特别是司来吉兰，该剂型包含对碱性敏感的活性成分和泡腾基质，该基质由一种或多种碱土金属碳酸盐、有机食用酸和/或柠檬酸的碱金属盐组成，该剂型在适当时还包含药学上可接受的助剂。

ISSN 1008-4274

1、泡腾制剂形式的、用于口服给药的、固体快速崩解的给药剂型，它包含司来吉兰或其药学上可接受的盐作为活性成分和泡腾基质，该基质由一种或多种碱土金属碳酸盐、有机食用酸和/或柠檬酸的碱金属盐和非必需的药学上可接受的助剂组成。

2、根据权利要求1的泡腾制剂，它是可溶性片剂、颗粒和扁囊剂的形式，在服用前将其溶解在适量水中。

3、根据权利要求1的泡腾制剂，它是颊用片或舌下片的形式，直接对口腔给药。

4、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于所用泡腾基质是碳酸钙和/或碳酸镁和柠檬酸。

5、根据权利要求1或4的泡腾制剂，其特征在于所用泡腾基质为碳酸钙和柠檬酸。

6、根据权利要求1或4的泡腾制剂，其特征在于该泡腾基质可以包含高达15%的柠檬酸钠。

7、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于它可以包含维生素E。

8、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于微型泡腾片包含5mg至10mg司来吉兰HCl和1200mg泡腾基质。

9、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于颊用制剂包含1-10mg司来吉兰HCl和50至500mg泡腾基质。

10、根据权利要求9的泡腾制剂，其特征在于颊用制剂包含5-10mg司来吉兰HCl和50-500mg泡腾基质。

11、根据权利要求1的泡腾制剂，其特征在于它可以包含着色剂、糖类和甜味剂作为额外的助剂。

12、根据权利要求11的泡腾制剂，其特征在于所述额外的助剂为蔗糖、木糖醇、D-葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖、阿司巴甜、糖精钠、乙酰舒泛或仙客来酸钠。

13、用于制备根据权利要求1的泡腾制剂的方法，其特征在于碳酸

钙和/或碳酸镁和有机食用酸是分别造粒的，其中向一种颗粒中加入司来吉兰或其药学上可接受的盐，随后将干燥后的颗粒混合，或者将该泡腾制剂的所有组分一起混合。

14、根据权利要求 13 的用于制备泡腾制剂的方法，其特征在于碳酸钙和/或碳酸镁和有机食用酸是分别造粒的，其中向酸性颗粒中加入司来吉兰或其药学上可接受的盐。

15、根据权利要求 13 或 14 的用于制备泡腾制剂的方法，其特征在于为了得到良好的均匀性，司来吉兰或其药学上可接受的盐被结合至中性载体物质上。

16、根据权利要求 15 的用于制备泡腾制剂的方法，其特征在于所用载体物质是乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、果胶或纤维素。

17、根据权利要求 13 或 14 的用于制备泡腾制剂的方法，其特征在于一些碳酸钙已经与柠檬酸发生部分反应，得到柠檬酸钙。

泡腾制剂

本发明涉及泡腾制剂形式的固体快速崩解的给药剂型,用于对碱性敏感的活性成分,特别是司来吉兰,还涉及它们的制备方法。

司来吉兰(=L-N-(1-苯基异丙基)-N-甲基-2-丙炔基-胺)或其药学上可接受的盐在帕金森氏病的治疗中是以片剂的形式使用的。

专利文献中已经描述了大量用于司来吉兰的给药剂型。EP 404807、EP 406488、EP 509761、EP 591432、EP 593807、EP 617515、WO 94/23707、EP 647137、EP 683668、WO 95/18603、EP 655900和WO 96/02239要求保护透皮给药剂型,例如包括贴剂。

EP 582186、WO 96/01612和US 5484608描述了用于司来吉兰控释的药物剂型,例如片剂的形式,US 5128145描述了渗透作用的释放系统,WO 96/22435描述了正常释放的口服制剂。专利申请WO 96/12472的发明主题是包含活性成分司来吉兰的脂质体组合物。WO 97/17067要求保护颊部和舌下给药剂型。

WO 95/07070描述了泡腾制剂,为了避免在泡腾制剂溶解时可能生成柠檬酸三钙的不溶性残余物,该泡腾制剂包含至少两种不同的食用酸。WO 93/00886描述了具有良好贮藏稳定性的泡腾片,用于对碱性敏感的活性成分,例如乙酰半胱氨酸、卡托普利和米诺地尔,所述片剂包含一种泡腾基质,该基质含有一种固体食用有机酸作为载体晶体、一种碱金属碳酸盐或碳酸氢盐和该酸的碱金属盐。在载体晶体上涂有两层。第一层由不同于载体晶体的酸组成,第二层由两种酸之一的碱金属盐组成。

司来吉兰在含碱泡腾制剂中是不稳定的。即使多层构造也不足以稳定化。碱金属碳酸盐和碳酸氢盐的碱性比碱土金属碳酸盐更强,后者例如是碳酸钙。到目前为止,还没有适合于司来吉兰的泡腾制剂,它是一种对碱性敏感的活性成分。其部分原因可能是由于司来

吉兰的不稳定性，迄今这样的制剂仍是不成功的，如图1所示。

特别是对老年人，不同病症的治疗要求非常频繁地服药，在某些情况下甚至是长期服药。由于强烈的震颤，帕金森氏病患者通常在服用片剂（随后饮用流体）时面临问题。同样，片剂的服用对吞咽困难的患者来说也是非常困难的。

因此，需要新颖的固体快速崩解的给药剂型，特别是可溶性片剂、颊用片或可溶性颗粒形式的泡腾制剂，即使对老年人来说也是容易给药的。

本发明的一个目的是提供新颖的和治疗学上有利的泡腾制剂，用于司来吉兰和其他对碱性敏感的活性成分。

根据 EP 521388，可溶性片剂也特别适用于与其他可溶性片剂结合使用，例如 L-多巴和苧丝胍。

本发明达到了这个目的，本发明提供了泡腾制剂形式的、用于用水或不用水口服给药的、快速崩解的给药剂型，它包含对碱性敏感的活性成分和泡腾基质，该基质由一种或多种碱土金属碳酸盐、有机食用酸和/或柠檬酸的碱金属盐组成，该剂型在适当时还包含药学上可接受的助剂。

本发明提供了颗粒、片剂或扁囊（Sachets）形式的泡腾制剂。片剂也可以是颊用片。

本发明的一特别实施方式涉及包含司来吉兰或其药学上可接受的盐的泡腾制剂。

通过水的加入或者唾液与该泡腾制剂的接触，随着 CO₂ 气体的放出而生成悬浮液或溶液，所述悬浮液或溶液在服药过程中具有良好的味道。这里，活性成分的快速释放是特别重要的，以确保快速发挥作用。这一点特别适用于颊用片。

适用于各种活性成分和维生素的泡腾制剂是现有技术已知的。这些泡腾制剂一般包含一种能够释放 CO₂ 的试剂和一种诱导 CO₂ 释放的试剂。优选使用的能够释放 CO₂ 的试剂是碱金属碳酸盐或碱金属碳酸氢盐，例如碳酸钠或碳酸氢钠。碱土金属碳酸盐制剂主要涉及无机

物制剂。用于诱导 CO_2 释放的试剂是食用有机酸或其盐，它们以固体形式存在，能够与活性成分和其他助剂配制成颗粒或片剂，而不会过早地放出 CO_2 。适合的食用有机酸例如是酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸或柠檬酸。药学上可接受的酸性盐例如是以固体形式存在的多元酸的盐，其中还存在至少一个酸官能团，例如磷酸二氢钠或磷酸氢二钠，或相应的柠檬酸盐。活性成分既可以作为易溶性化合物存在于泡腾制剂中，也可以在溶解过程中通过成盐作用而被溶解。不过，分散微溶性活性成分也是可能的。

盐酸司来吉兰对常规的泡腾基质是极为敏感的，例如碳酸氢钠、碳酸钠或柠檬酸氢钠与有机食用酸的组合，后者例如是柠檬酸或酒石酸。在这些常规的泡腾制剂中，活性成分司来吉兰被分解为苯丙胺、去氧麻黄碱(metamphetamine)和去甲基司来吉兰，活性成分发生升华作用。应当注意，仅部分地发生向上述代谢产物的分解作用。在碱金属化合物、特别是碱金属碳酸盐的存在下，司来吉兰的主要部分升华，因此令人惊奇的是，即使在仅有轻微代谢作用的情况下也发生活性成分的损失。从图 2 可以看出，这些司来吉兰泡腾制剂在贮藏后不再达到所需的纯度和量。

令人惊奇的是，根据本发明的基于碱土金属的泡腾制剂是非常稳定的。

这里，一种优选的实施方式是使用碳酸钙和柠檬酸作为泡腾基质。如果一部分碳酸钙与柠檬酸反应得到柠檬酸钙，那么可能是有利的。少量柠檬酸钠不会导致不稳定。不过，其量不可以超过泡腾制剂总重量的 15%。

在室温下，甚至在 40°C 与 75% 相对大气湿度的应力试验 (Stresstest) 中，根据本发明的司来吉兰泡腾制剂显示没有有关量的损失 (图 3)。

这一点是特别重要的，这是由于泡腾制剂在生产、罐装和贮藏过程中不得不加以充分的保护免受大气湿度的影响，因此制备过程一

般仅在室温和较低大气湿度下进行(Ritschel, Bio Tablette, Echtio Cauher KG 1966, p. 115f)。正如 Wells 在《药物预制备》(Pharmaceutical Preformulation) (John Wiley 1988)中所公开的, 碱性催化作用在大量药物中是造成不稳定的决定性机制。

在泡腾片中, 碳酸钙通常仅用于钙疗法, 而不是作为活性成分的药物赋形剂, 在后者情况下钙对治疗没有贡献。含钙泡腾片一般用于治疗无机物代谢。WO 95/07070 描述了用于制备药物制剂的基于碳酸钙和柠檬酸的泡腾颗粒, 其中 5-20 重量份柠檬酸被至少一种其他的食用酸, 例如苹果酸代替。

碳酸钙在制药技术中也用作额外的助剂, 例如用作糖衣的助剂或者增充剂(Fiedler, 助剂词典(Lexikon der Hilfsstoffe), 3rd edition, 1989)。

根据本发明的泡腾制剂可以制成在 40 至 80ml 水中的、具有良好味道的、即可饮用的溶液或悬浮液, 在震颤的情况下也是易于饮用的。这也适用于老年病患者。颊用或舌下泡腾制剂是在口腔粘膜上直接给药的。

微型泡腾片例如含有 5 至 10mg 司来吉兰 HCl 和大约 1200mg 泡腾基质, “标准的”泡腾片含有 2000mg 至 7000mg 泡腾基质, 颊用制剂含有 50 至 500mg 泡腾基质。颊用制剂的剂量可以是相当低的, 例如 1-5mg 司来吉兰。在低剂量活性成分的情况下, 根据本发明的泡腾制剂可以包含高达 90%泡腾基质, 在高剂量活性成分的情况下, 包含 30%至 70%泡腾基质。

泡腾制剂也可以与其他活性成分组合服用, 这在用司来吉兰治疗帕金森氏病的情况下是经常需要的。因此, 司来吉兰泡腾制剂可以与其他可溶性片剂组合给药, 特别是 L-多巴/苄丝肼组合或可溶性金刚烷胺片。如 EP 521388 所述的鸡尾酒疗法也是可能的。这里, 将至少两种不同的活性成分一起溶解或悬浮在一定量的水中, 然后一起给药。司来吉兰也可以与维生素 E 一起以泡腾制剂的形式给药。根据本发明, 这些泡腾制剂也可以用于其他对碱性敏感的活性成

分, 例如红霉素、克红霉素、地西洋、氨苄西林或苯巴比妥。

根据本发明的泡腾制剂可以按照现有技术已知的常规方法进行制备。例如将酸和碳酸盐分别造粒(湿法造粒), 其中优选地向酸性颗粒中掺入活性成分。将小心干燥后的颗粒混合后, 加入可溶性润滑剂, 例如苯甲酸钠或聚乙二醇, 然后将混合物压片。

按照其他方法, 将所有的酸、碳酸盐和活性成分一起混合, 在反应器中加热, 直到例如柠檬酸释放出它的结晶水, 形成颗粒(WO 95/13130)。为了得到均匀的物料, 需要反复搅拌。然后迅速过筛, 小心地干燥。有效干燥是绝对必要的, 以免片剂因酸与碳酸盐的反应而逐渐崩解。为了实现快速干燥, 例如可使用真空干燥柜。在另一种制备方法方案中, 酸与碱性组分发生部分反应, 然后在减压下干燥。在压片之前, 向干颗粒中混入可溶性润滑剂。不过, 也可以利用外部润滑法进行制片。然后将所得根据本发明的泡腾颗粒压制成片或者装入扁囊中。

在本发明的一具体实施方案中, 一些碳酸钙已经与柠檬酸发生部分反应, 得到柠檬酸钙。

司来吉兰等对碱性敏感的活性成分优选地被结合至中性载体物质上, 以获得良好的均匀性。适用于根据本发明的泡腾制剂的中性载体物质是乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、果胶或纤维素。其他助剂、例如着色剂、糖类或甜味剂, 可以改善可通过泡腾片的崩解而得到的含水溶液或悬浮液的外观和/或味道。着色剂的使用既起到改善外观的作用, 还起到识别制剂的作用。被批准适用于药剂学的着色剂例如是类胡萝卜素或叶绿素。

适合用作糖类或甜味剂的有蔗糖、木糖醇、D-葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖、阿司巴甜和糖精钠、乙酰舒泛或仙客来酸钠。

下列实施例目的在于更详细地阐述本发明, 而并非对其加以限制。

实施例 1	mg	可溶性片剂
司来吉兰 HCl	10	
MgCO ₃	96	
CaCO ₃	248	

柠檬酸	522
阿司巴甜	4
乳糖	100
香料	15
	<u>995</u>

<u>实施例 2</u>	mg	可溶性片剂
司来吉兰 HCl	10	
碳酸钙	310	
柠檬酸	620	
阿司巴甜	7	
香料	10	
柠檬酸钠	<u>53</u>	
	<u>1010</u>	

<u>实施例 3</u>	mg	可溶性片剂
司来吉兰 HCl	10	
CaCO ₃	380	
柠檬酸	500	
仙客来酸钠	7	
糖精钠	1	
香料	15	
色素黄 6	<u>1</u>	
	<u>914</u>	

<u>实施例 4</u>	mg	可溶性片剂
司来吉兰	5	
碳酸钙	331	
柠檬酸	625	

阿司巴甜	10
香料	10
柠檬酸钠	<u>19</u>
	<u>1000</u>

<u>实施例 5</u>	mg	泡腾颗粒
司来吉兰 HCl	5	
CaCO ₃	410	
柠檬酸	600	
仙客来酸钠	5	
糖精钠	1	
香料	20	
甘露糖醇	152	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	2	
Kollidon	3	
阿司巴甜	<u>2</u>	
	<u>1200</u>	

<u>实施例 6</u>	mg	泡腾颗粒
司来吉兰 HCl	10	
CaCO ₃	357	
柠檬酸	522	
仙客来酸钠	5.7	
糖精钠	0.9	
香料	15	
甘露糖醇	187	
一种高度分散的硅胶 (Aerosil)	2	
Kollidon	2	
阿司巴甜	2	

色素黄 6	1
柠檬酸钠	<u>100</u>
	<u>1204.6</u>

<u>实施例 7</u>	mg	可溶性片剂
司来吉兰 HCl	5	
MgCO ₃	100	
CaCO ₃	320	
柠檬酸	450	
阿司巴甜	3	
乳糖	50	
香料	<u>15</u>	
	<u>943</u>	

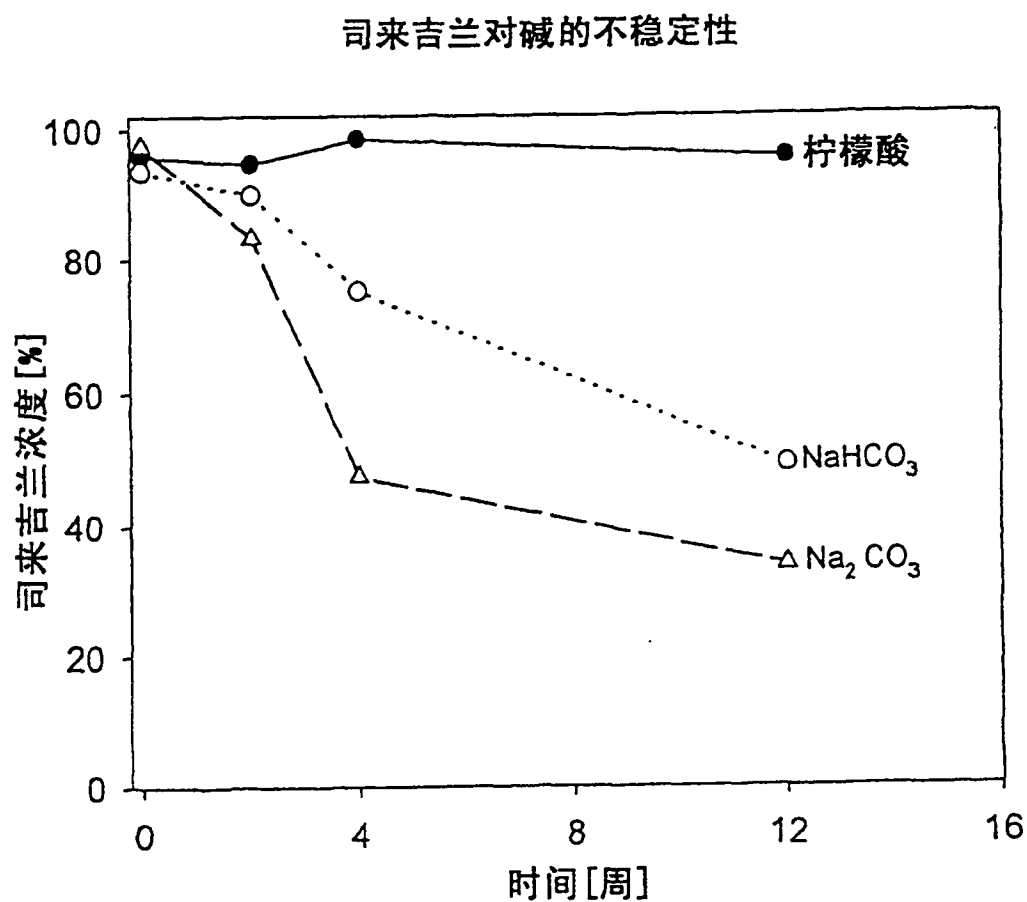
<u>实施例 8</u>	mg	颊用片
司来吉兰 HCl	5	
碳酸钙	250	
柠檬酸	112	
阿司巴甜	4	
香料	10	
柠檬酸钠	<u>30</u>	
	<u>411</u>	

<u>实施例 9</u>	mg	颊用片
司来吉兰 HCl	5	
碳酸钙	205	
柠檬酸	200	
仙客来酸钠	2	
糖精钠	0.5	

香料	7
甘露糖醇	71
一种高度分散的硅胶(Aerosil)	1
Kollidon	1.3
阿司巴甜	<u>1</u>
	<u>493.8</u>

<u>实施例 10</u>	mg	泡腾颗粒
红霉素	500	
CaCO ₃	520	
柠檬酸	720	
仙客来酸钠	7	
糖精钠	1	
香料	15	
玉米淀粉	60	
色素黄 6	<u>1</u>	
	<u>1824</u>	

<u>实施例 11</u>	mg	泡腾颗粒
地西洋	5	
MgCO ₃	100	
CaCO ₃	320	
柠檬酸	450	
阿司巴甜	3	
乳糖	50	
香料	<u>15</u>	
	<u>943</u>	



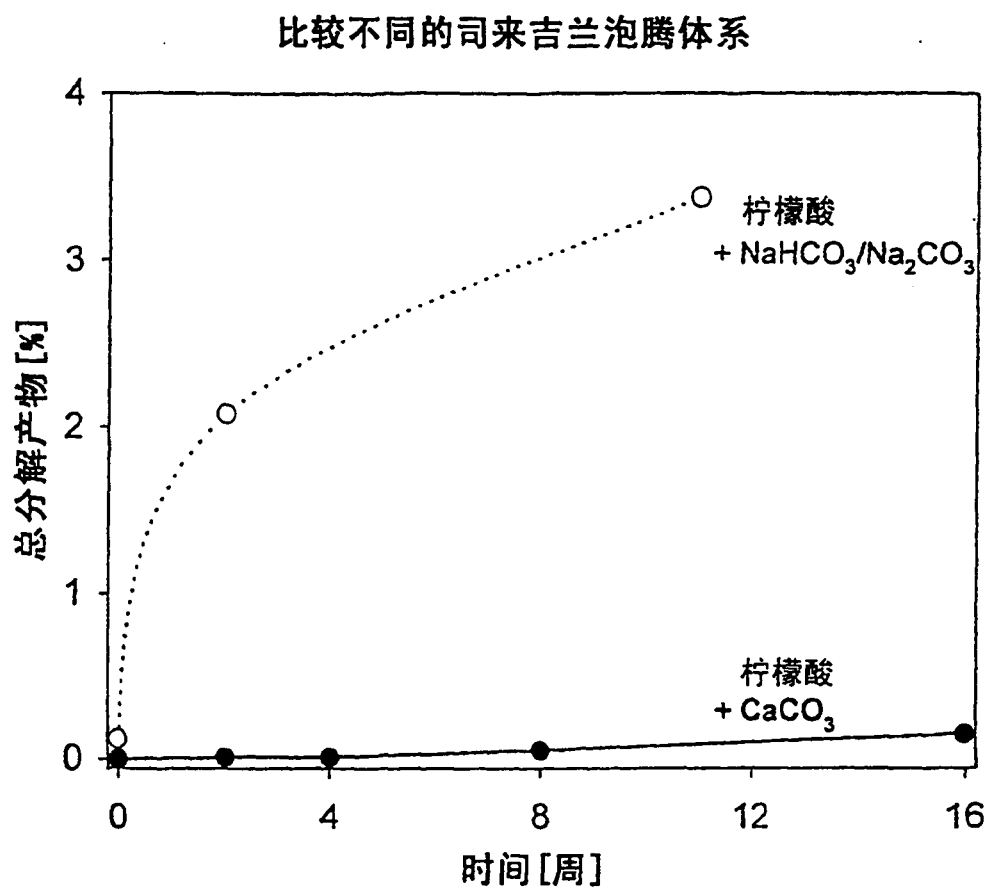
试验条件:

铝小管, 40℃/75%相对湿度

试验材料:

司来吉兰与柠檬酸、NaHCO₃或 Na₂CO₃的混合物

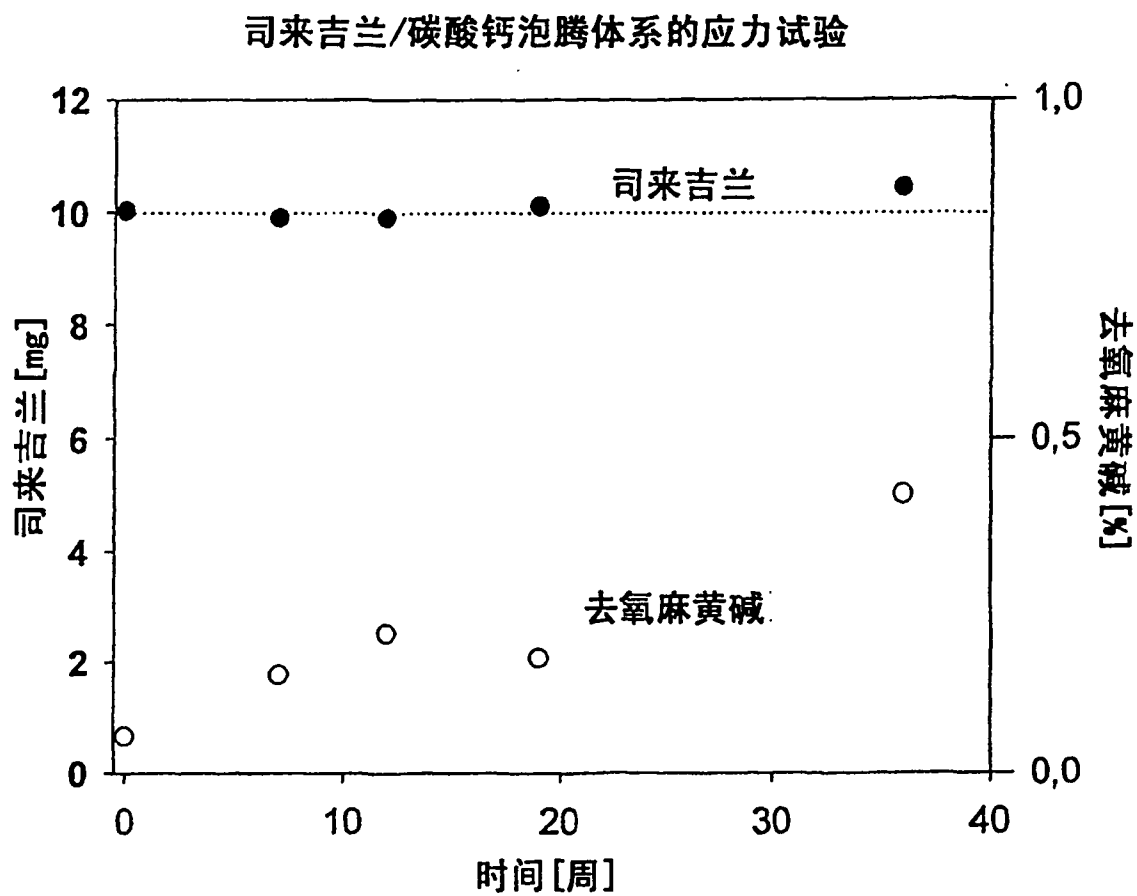
图 1



试验条件:

铝小管, 40℃/75%相对湿度

图 2



试验条件:

铝小管, 40℃/75%相对湿度

图 3