

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610101682.0

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 101006985A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/18 (2006.01)

[22] 申请日 1997.5.27

[21] 申请号 200610101682.0

分案原申请号 200410003379.8

[30] 优先权

[32] 1996.5.31 [33] GB [31] 9611328.7

[71] 申请人 先正达有限公司

地址 英国萨里郡

[72] 发明人 B·V·帕里克 R·J·蒂姆科

W·J·阿迪克斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲

权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 2 页

[54] 发明名称

药用组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有 11 - [4 - [2 - (2 - 羟基乙氧基) 乙基] - 1 - 哌嗪基] 二苯并 [b, f] [1, 4] 噻庚因或其药学上可接受的盐的缓释制剂, 涉及用该缓释制剂治疗精神病和机能亢进的方法并涉及制备该缓释制剂的方法。

1. 含有胶凝剂和 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基] 二苯并-[b, f][1, 4]噻庚因或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的缓释制剂。
2. 权利要求 1 的缓释制剂, 其中所述胶凝剂为羟丙基甲基纤维素。
3. 权利要求 2 的缓释制剂, 它包含约 5-50% (重量) 的选自下列的羟丙基甲基纤维素: (a) 具有粘度为约 40-60 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量) 和羟基丙氧基含量约 7%-小于 9% (重量) 的羟丙基甲基纤维素, (b) 具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量) 和羟基丙氧基含量为约 7%-12% (重量) 的羟丙基甲基纤维素, (c) 具有粘度为约 80-120 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量) 和羟基丙氧基含量约 7-小于 9% (重量) 的羟丙基甲基纤维素, 和 (d) 具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量) 和羟基丙氧基含量约 7-12% (重量) 的羟丙基甲基纤维素或它们的混合物; 其条件为如果该制剂含有上述 (d) 项下的羟丙基甲基纤维素, 那么在所述制剂中存在的羟丙基甲基纤维素的总量必须高于 25.8% (重量)。
4. 权利要求 3 的缓释制剂, 它含有约 5-40% (重量) 的选自 (a)-(d) 或它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。
5. 权利要求 4 的缓释制剂, 它含有约 8-35% (重量) 的选自 (a)-(d) 或它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。
6. 权利要求 5 的制剂, 它含有约 10-30% (重量) 的选自 (a)-(d) 组或它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。
7. 权利要求 6 的制剂, 它含有约 15-30% (重量) 的选自 (a)-(d) 组或它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。
8. 权利要求 1-7 的任何一项的制剂, 其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自微晶纤维素、乳糖、硬脂酸镁、柠檬酸钠和聚维

酮。

9. 权利要求 8 的制剂, 其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自(a)约 4-20% (重量)的微晶纤维素, (b)约 5-20% (重量)的乳糖, (c)约 1-3% (重量)的硬脂酸镁, (d)约 10-30% (重量)的柠檬酸钠和(e)约 1-15% (重量)的聚维酮。

10. 权利要求 1 的制剂, 其中 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)-乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b, f][1, 4]噻庚因为半富马酸盐形式。

11. 权利要求 1-7 中任何一项的制剂, 其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂之一为 pH 调节剂。

12. 权利要求 11 的制剂, 其中所述 pH 调节剂为柠檬酸钠。

13. 治疗温血动物精神病或机能亢进的方法, 该方法包括给予所述温血动物有效量的根据权利要求 1-12 中任何一项的制剂。

14. 制备根据权利要求 1 或 2 中任何一项的制剂的方法, 该方法包括混合 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]-二苯并[b, f][1, 4]噻庚因或其药学上可接受的盐、胶凝剂和其它的赋形剂。

15. 制备根据权利要求 1 或 2 中任何一项的制剂的方法, 该方法包括:

(a) 混合 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]-二苯并[b, f][1, 4]噻庚因或其药学上可接受的盐、胶凝剂和其它的赋形剂;

(b) 将混合的组分湿法制粒;

(c) 干燥所述混合物;

(d) 研磨所述干燥的混合物;

(e) 将该混合物与润滑剂混合; 并

(f) 将混合后的混合物压制成片剂。

药用组合物

本申请是申请号为 CN200410003379.8 母案的分案申请。该母案的申请日为 1997 年 5 月 27 日；发明名称为“药用组合物”。

技术领域

本发明涉及药用组合物，特别是缓释药用组合物，它含有 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因(thiazepine)或其药学上可接受的盐。

背景技术

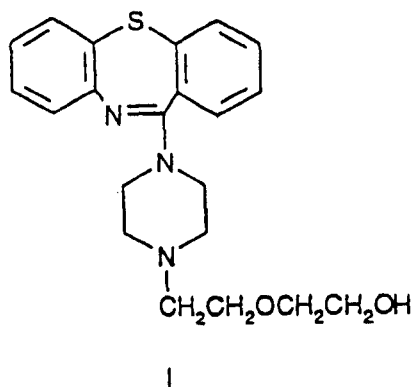
在一些疾病的治疗(治疗和预防)中，需要以缓释剂型提供活性药物成分。理想的缓释在一段延长的时间范围内提供通常均匀和恒定的释放速率，从而不需要频繁给药即可获得稳定和理想的活性成分的血液(血浆)水平。

虽然已有许多本领域中已知的使用胶凝剂如羟丙基甲基纤维素的缓释剂型，但是已经发现因为几种原因很难制成可溶性药物和胶凝剂例如羟基丙基甲基纤维素的缓释制剂。首先，在水中可溶性活性组分易于产生这样的缓释产物，即易于产生已知的剂量蓄积(dose dumping)现象。也就是说，活性组分的释放被延缓一段时间，但是一旦释放开始，释放的速率是非常高的。而且，活性组分的血浆浓度会产生波动，这将增加毒性的可能性。再者，也观察到活性组分的血浆浓度一定程度的日间变化。最后，已经发现很难获得所需的溶出模式或控制可溶性药物的释放速率。

因此，水溶性药物如 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐的缓释剂型需要克服或至少改善上述一种或几种困难，从而进一步提供优良的性能，使得活性药物的给药频率减少，如每天给药一次，同样能获得以较小剂量、

较频繁给药如每天二次或更多次所达到的血液(血浆)水平。

化合物 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因(见下面式 I)和其药学上可接受的盐显示有用的抗多巴胺能活性,可用于,例如,作为精神抑制药(如治疗精神紊乱的表现)或机能亢进的治疗。它是一种特别重要的化合物,因为作为精神抑制药它具有实际上使引起的副作用如急性张力障碍、急性运动障碍、假-帕金森氏综合征和迟发性运动障碍减少的趋势,而其它精神抑制药的使用可能引起这些副作用。



11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因和其药学上可接受的盐的制备、物理性质和有益的药理性性质公开于欧洲专利 EP 240,228 和 282,236 及美国专利 4,879,288, 其全部内容在此引入作为参考。

根据本发明,提供一种缓释制剂,它含有胶凝剂,优选羟丙基甲基纤维素,和 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。优选本缓释制剂含有亲水性基质,该基质含有胶凝剂,优选羟丙基甲基纤维素,和 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

这里所用的术语胶凝剂表示任何与水接触形成凝胶的物质，特别是亲水性物质，所以包括以下物质如：羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、聚羧乙烯制剂(carbomer)、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮等或其混合物。该胶凝剂优选为羟丙基甲基纤维素。

优选胶凝剂(优选羟丙基甲基纤维素)的量以使得活性成分从制剂中以控释形式释放超过4小时或更长时间，优选超过8小时或更长时间，特别优选超过8至24小时，并且在这段时间的结束时使得至少60%的活性成分已经释放。

胶凝剂，优选羟丙基甲基纤维素，适宜存在的量为约5-50% (重量),更适宜为约5-40%，最适宜为约8-35%，特别为约10-35%。通常优选胶凝剂(优选羟丙基甲基纤维素)存在的量为约10-30%，更优选为约15-30%。

羟丙基甲基纤维素可以含有一种级别以上的聚合物，可以自商业上以几种商标购得，如得自 the Dow Chemical Company,U.S.A 的 METHOCEL[®]E、F、J 和 K 及得自 Shin-Etsu,Ltd.,Japan 的 METALOSE[™]SH。给定商标下的各种不同级别表示甲氧基和羟基丙氧基的含量以及粘度是不同的。甲氧基的含量范围为16.5-30% (重量)，羟基丙氧基的含量范围为4-32% (重量)，2%的水溶液的粘度在20℃时为3cps-100,000cps。例如，羟丙基甲基纤维素优选含有(a)粘度约为40-60cps(特别约为50cps)、甲氧基含量约为28-30% (重量)及羟基丙氧基含量约为7到小于9% (重量)的聚合物；或(b)粘度约为3500-5600cps(特别约为4000cps)、甲氧基含量约为28-30% (重量)及羟基丙氧基含量约为7-12% (重量)的聚合物；或(c)粘度约为80-120cps(特别约为100cps)、甲氧基含量约为19-24% (重量)及羟基丙氧基含量约为7到小于9% (重量)的聚合物；或(d)粘度约为3500-5600cps(特别约为4000cps)、甲氧基含量约为19-24% (重量)及羟基丙

氧基含量约为 7-12% (重量)的聚合物或其混合物。更优选所述羟丙基甲基纤维素选自上述(a)-(d)或其混合物, 其条件为如果该制剂含有上述(d)项下的羟丙基甲基纤维素, 那么在所述制剂中存在的羟丙基纤维素的总量必须高于 25.8% (重量)。

在一个实施方案中, 羟丙基甲基纤维素含有具有约 4000 cps 粘度的 8-12%的聚合物, 优选约 5-10%的聚合物。在另一个实施方案中, 羟丙基甲基纤维素含有具有约 50 cps 粘度的 10-35%的聚合物, 优选约 10-15%的聚合物。

在特定的实施方案中, 羟丙基甲基纤维素含有具有约 50 cps 粘度的 15%的聚合物, 并任选具有约 4000 cps 粘度的约 5%的羟丙基甲基纤维素聚合物。

特别是 11-[4-[2-(2-羟乙氧基)-乙基]-1-哌嗪基]-二苯并[b, f][1, 4]噻庚因或其药学上可接受的盐(优选半富马酸盐)以约 10-90% (重量)存在, 优选约 20-80% (重量), 更优选约 35-65% (重量), 最优选约 40-60% (重量), 特别优选约 43.2-57.6% (重量)。

一般而言, 所述制剂含有一种或多种赋形剂。此类赋形剂包括稀释剂如乳糖、微晶纤维素、葡聚糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇、明胶、阿拉伯胶、磷酸二钙、磷酸三钙、磷酸一钙、磷酸钠、碳酸钠等, 优选乳糖和微晶纤维素; 润滑剂如硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸钙或硬脂酸镁等, 优选硬脂酸镁; 粘合剂如蔗糖、聚乙二醇、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、玉米淀粉, 预凝胶化淀粉等, 优选聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮); 着色剂如氧化铁、FD & C 染料、沉淀色料等; 矫味剂; 包括适当的有机酸或其碱金属(如锂、钠或钾)盐的 pH 调节剂, 如苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、己二酸等或其相应的碱金属盐, 优选此类酸的碱金属盐, 特别是柠檬酸的钠盐(即柠檬酸钠)。一般而言, 所述赋形剂以约 10-90% (重量)的量存在, 优选约 20-80% (重量), 更优选约 20-45% (重量), 最优选约 20-40% (重量), 特别优选约 22.4-36.8% (重量)的量存在。所述制剂优选含有一种或多种选自下

列的药学上可接受的赋形剂：微晶纤维素、乳糖、硬脂酸镁、柠檬酸钠或聚维酮。特别是该制剂可以含有一种或多种(a)微晶纤维素，优选以约 4-20% (重量)存在，(b)乳糖，优选以约 5-20% (重量)存在，(c)硬脂酸镁，优选以约 1-3% (重量)存在，(d) 约 10-30% (重量)，优选约 12.5-25% (重量)，特别优选约 12.5 (重量)的柠檬酸钠，和(e)约 1-15% (重量)，优选约 4-6% (重量)，特别优选约 5% (重量)的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。

根据本发明，也提供一种缓释制剂，它含有胶凝剂，优选羟丙基甲基纤维素，和 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂，其中所述赋形剂之一为 pH 调节剂。

根据本发明，也提供一种缓释制剂，它含有作为活性成分的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐，和 5-40%的羟丙基甲基纤维素以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

根据本发明，也提供一种缓释制剂，它含有 35-65%的作为活性成分的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐，和约 5-40% (重量)的羟丙基甲基纤维素以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

根据本发明，也提供一种缓释制剂，它含有约 35-65%的作为活性成分的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐和约 15-30%的羟丙基甲基纤维素以及约 20-45%的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

根据本发明，也提供一种缓释制剂，它含有约 35-65%的作为活性成分的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐，约 5-40% (重量)的羟丙基甲基纤维素，约 4-12%的微晶纤维素，约 8-20%的乳糖及其余为一种或多种其它的药学上可接受的赋形剂。在该制剂或剂型的生产过程中，此类其它

的赋形剂可以包括作为润滑剂(如硬脂酸镁)的组分。

根据本发明,也提供含有选自下列的约 5-40% (重量)羟丙基甲基纤维素的缓释制剂:(a)具有粘度为约 40-60 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量)和羟基丙氧基含量约 7%-小于 9% (重量)的羟丙基甲基纤维素,(b)具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量)和羟基丙氧基含量为约 7%-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素,(c)具有粘度为约 80-120 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量)和羟基丙氧基含量约 7-小于 9% (重量)的羟丙基甲基纤维素,和(d)具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量)和羟基丙氧基含量约 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素或它们的混合物;约 35-65% (重量)的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐;及约 20-45% (重量)的一种或多种药学上可接受的赋形剂;其前提为如果该制剂含有上述(d)项下的羟丙基甲基纤维素,那么在该制剂中存在的羟丙基甲基纤维素的总量必须大于 25.8% (重量)。

包括在该后一组中的其它制剂为这样一些制剂,它们含有选自下列的约 8-35% (重量)的羟丙基甲基纤维素:(a)具有粘度为约 40-60 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量)和羟基丙氧基含量约 7%-小于 9% (重量)的羟丙基甲基纤维素,(b)具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 28-30% (重量)和羟基丙氧基含量为约 7%-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素,(c)具有粘度为约 80-120 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量)和羟基丙氧基含量约 7-小于 9% (重量)的羟丙基甲基纤维素,和(d)具有粘度为约 3500-5600 cps、甲氧基含量为约 19-24% (重量)和羟基丙氧基含量约 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素或它们的混合物;约 35-65% (重量)的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐;及约 20-45% (重量)的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

包括在后一组中的其它制剂还有这些一些制剂,它们含有选自

上述(a)-(d)组或它们的混合物的约 10-30% (重量)羟丙基甲基纤维素; 约 40-60% (重量)的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐; 约 20-40% (重量)的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

包括在后一组中的优选的制剂有这样一些制剂, 它们含有选自上述(a)-(d)组或它们的混合物的约 15-30% (重量)羟丙基甲基纤维素; 约 43.2-57.6% (重量)的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐; 及约 22.4-36.8% (重量)的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

包括在后一组中的特别优选的制剂有这样一些制剂, 它们含有选自上述(a)-(d)组或它们的混合物的约 15-30% (重量)羟丙基甲基纤维素; 约 43.2-57.6% (重量)的 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐; 及约 22.4-36.8% (重量)的一种或多种选自下列的药学上可接受的赋形剂: (a)约 4-12% (重量)的微晶纤维素; (b) 约 5-20% (重量)的乳糖, (c)约 1-3% (重量)的硬脂酸镁, (d)约 10-30% (重量)的柠檬酸钠和(e)约 1-15% (重量)的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。

在上述制剂中, 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因优选以半富马酸盐形式存在, 该形式在 20℃时水中的平衡溶解度为 3.29mg/ml。

特别感兴趣的制剂包括在附带的实施例中所述的制剂, 提供基本如在附带的实施例中所述的制剂作为本发明的另一方面。

如上所述, 化合物 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因及其药学上可接受的盐显示有用的抗多巴胺能活性, 因此可以用于例如作为精神抑制药(例如用于精神性疾病症状的控制)或作为对机能亢进的治疗。因此, 本发明也提供治疗温血动物例如人类的精神疾病的方法, 例如精神病, 该方法包括给予所述温血动物有效量的本发明制剂。

本发明也提供治疗温血动物机能亢进的方法，该方法包括给予所述温血动物有效量的本发明制剂。

本发明的制剂可以用本领域技术人员熟知的常规技术制备，例如湿法制粒、直接压制、干燥压缩(腾涌)等。因此，例如可以将活性组分 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐、胶凝剂(优选羟丙基甲基纤维素)和其它赋形剂混合在一起形成本发明的缓释制剂。优选将活性组分 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐、胶凝剂(优选羟丙基甲基纤维素)和其它赋形剂混合在一起形成适合压片的混合物，然后将该混合物压缩形成片剂或装填入胶囊中。

所述混合方法优选通过下列过程进行：将所述组分混合，对混合的组分进行湿法制粒，干燥混合物，研磨干燥的混合物，将该混合物与润滑剂例如硬脂酸镁混合，将混合后的混合物压缩形成片剂或将混合后的混合物装填入胶囊。

制备本发明的制剂的优选的方法包括下列步骤：

(a)混合 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因或其药学上可接受的盐、胶凝剂(优选羟丙基甲基纤维素)和其它赋形剂；

(b)将混合的组分湿法制粒；

(c)干燥该混合物；

(d)研磨干燥的混合物；

(e)将该混合物与润滑剂例如硬脂酸镁混合；并

(f)将混合后的混合物压制形成片剂。

可以用一种或多种本领域熟知的包衣物，例如紫胶、玉米醇溶蛋白、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚丙烯酸酯、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、甘油三乙酸酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇的混合物、二氧化钛和羟丙基甲基纤维素等对所述剂型进行包衣。

本发明制剂的缓释性质可以通过监测活性组分的溶出来证明。用本领域技术人员熟知的标准方法可以监测活性组分的溶出[如溶出实验方法, 例如转篮法(Rotating Basket Method)(设备 I)或划浆法(Paddle Method) (设备 II), 公开于美国药典(USP)]。此类方法包括这样一些步骤, 其中将所述制剂浸没于含水介质例如水或盐酸中, 在 24 小时内的不同时间点对所述介质取样。用高压液相层析(HPLC)分析样品, 用 UV 检测以使用标准方法测定溶出的活性组分的浓度。在特定的实施例中, 将片剂浸没于约 900ml 水中, 测定溶出曲线。在另一个特定的实施例中, 通过转篮法, 将片剂浸没于 750ml 的 0.1N HCl 中 2 小时, 速率为 100rpm, 然后向该溶出介质中加入 250ml 0.2M 磷酸盐缓冲液得到 pH 6.2 的溶液, 以测定溶出曲线。

优选所述制剂以控制的方式释放活性组分多至约 8 小时或更长时间。例如, 在下面实施例 2 中所述的制剂经 16 小时释放约 90% 的活性组分, 在实施例 1 中所述的制剂经 8 小时释放约 90% 的活性组分。

应用下列步骤获得图 2 所示的活性组分的血浆浓度对时间的曲线。将 32 个病人分为组 A 或组 B, 每组 16 个病人。在 2 天(第 1 天和第 2 天)不给药物后, 给予所有的病人口服剂量的实施例 12 的速释制剂, 每天两次, 连续 9 天(第 3 天-11 天), 由 25 至 200mg 固定地逐渐增加剂量。从第 12 天开始, 在其各自组(组 A 或组 B)中, 由随机的治疗顺序对病人进行治疗。组 A 病人根据下列治疗顺序, 该顺序包括根据随机的顺序给予活性组分的下列制剂的每一种: 在饥饿状态下, 每 12 小时给予两片 100mg 的实施例 12 的速释制剂(治疗 1), 在饥饿状态下给予一片 400mg 的实施例 2 的制剂(治疗 2)和在进食时给予一片 400mg 的实施例 2 的制剂(治疗 3)。组 B 病人随机根据下列治疗顺序, 该顺序包括根据随机的顺序给予活性组分的下列制剂的每一种: 在饥饿状态下, 每 12 小时给予两片 100mg 的实施例 12 的速释制剂(治疗 1), 在饥饿状态下给予一片 400mg 的实施例 1 的制剂

(治疗 4)和在进食时给予一片 400mg 的实施例 1 的制剂(治疗 5)。在第 12、16 和 20 天,病人接受其指定治疗顺序的实验治疗。在第 13 天和 17 天晚上,病人接受 200mg 剂量的实施例 12 的速释制剂,在第 14、15、18 和 19 天,病人接受 200mg 剂量的实施例 12 的速释制剂,每天两次。在第 3、10、11、14、15、18 和 19 天的清晨剂量前,由每个受试者取血样。在第 12、16 和 20 天,在给药前立即由每个受试者取血样,在给药后至给药后 36 小时以特定的时间间隔取血样。用液-液萃取和高效液相层析对血样中活性组分的浓度进行定量,用 UV 吸收检测。在图 2 说明实施例 1($n=11$)、实施例 2($n=10$)和实施例 12(组 A, $n=10$; 组 B, $n=12$)的制剂的活性组分血浆浓度对时间曲线,表 A 总结每个实施例 24 小时内给药间隔的曲线下平均面积(AUC)值和平均最大血浆浓度值($C_{\max}$)。

表 A

实施例号	组 A		组 B	
	AUC ₀₋₂₄	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C _{max}
1	-	-	4886	565
2	5609	433	-	-
12	5347	703	4818	563

给予的本发明化合物的剂量可以根据本领域熟知的原理进行变化,如给药途径、治疗的持续时间、精神病的严重程度、病人的体重和年龄、活性组分的效力和病人的反应。因此临床医生在考虑了所有的标准并根据其对病人的最佳判断后可以容易确定活性组分的有效剂量。一般而言,给予温血动物(例如人类)该化合物以便得到有效的剂量,一般而言,日剂量的范围为约 0.01 至约 40mg/kg 体重。例如,当口服给药时,一般给药的范围为约 0.1-约 40mg/kg 体重。优选本发明的化合物以约 25、50、200、300 或 400mg 剂量给药。

一般而言,本发明的制剂为单位剂型形式,特别是为片剂形式的制剂。

对于本领域技术人员而言,很明显该制剂可以同与其医疗上相容的其它的治疗或预防制剂和/或药物联合给药。一般而言,本发明的制剂在实验动物中以数倍活性组分的最小有效剂量下,一般不显示明显的毒性。

附图说明

图 1 为实施例 8、9 和 10 的缓释制剂的释放(溶出)曲线,它是通过下述方式获得的:在 37℃,将适当的片剂浸入 750 ml 的 0.1N HCl 中达 2 小时,转速为 100rpm,然后加入 250ml 的 0.2M 磷酸钠缓冲液将溶出介质 pH 调节为 6.2。

图 2 为实施例 12 的速释制剂和实施例 1 和 2 的缓释制剂中的活性成分的血浆浓度对时间的曲线。

具体实施方式

通过下列非限制性实施例进一步说明本发明,在实施例中温度以摄氏温度表示。可以根据公开的欧洲专利 EP240228 或 282236 以及美国专利 4879288 所述方法制备化合物 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因和其药学上可接受的盐,在此引入其全部内容作参考。

实施例 1

用下列方法制备具有表 1 所定义的组成的片剂。

将 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐(3453.8g)、乳糖(1144.7g)、微晶纤维素(381.5g)和 METHOCEL® E50LV (900g)在行星式混合器中混合约 3 分钟。

在行星式混合器中用纯净水将该混合物进行湿法制粒。在流化床干燥器内,在约 65℃下将该湿团块干燥至经湿度天平测定干燥失重小于约 3%。

用锤型或相似的研磨机,在快速下研磨干燥的颗粒,使其通过适当的筛(如 20-40 目)。

使硬脂酸镁通过适当的筛(如 20-40 目)。

在常规的混合器(如 Patterson-Kelley Twin Shell)中, 将干燥的颗粒状物质与过筛的硬脂酸镁混合约 3 分钟。

用常规的旋转式压片机(如 Kilian LX-21)将混合后的混合物压成片剂。

表 1

	<u>mg/片</u>	<u>片剂%</u>
活性组分(a)	460.51	57.6
乳糖 NF	152.62	19.1
微晶纤维素 NF	50.87	6.3
METHOCEL® E50LV Premium (b)	120.00	15.0
纯净水(c)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.0	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b)METHOCEL® E50LV Premium 为粘度为 40-60 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E50LV Premium 的粘度为 48 cps、甲氧基含量为 28.9% (重量)及羟基丙氧基含量小于 9.0% (重量) (即 8.0%)。

(c)加入但不保留。

图 2 显示实施例 1 的制剂的活性组分的血浆浓度随时间变化曲线。

实施例 2

用 METHOCEL® E50LV 和 METHOCEL® E4M 代替 METHOCEL® E50LV 重复实施例 1 所述方法, 得到下列组成的片剂。

表 2

	<u>mg/片</u>	<u>%片剂</u>
活性组分(a)	460.51	57.6
乳糖 NF	81.74	10.2
微晶纤维素 NF	81.75	10.2
METHOCEL® E50LV Premium (b)	120.00	15.0
METHOCEL® E4M Premium CR (d)	40.00	5.0
纯净水(c)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.0	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b)METHOCEL® E50LV Premium 为粘度为 40-60 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)、羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E50LV Premium 的粘度为 48 cps、甲氧基含量为 28.9% (重量)及羟基丙氧基含量小于 9.0% (重量) (即 8.0%)。

(c)加入但不保留。

(d) METHOCEL® E4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E4M Premium CR 的粘度为 4364 cps、甲氧基含量为 28.5% (重量)及羟基丙氧基含量为 7.8% (重量)。

图 2 显示实施例 2 的制剂的活性组分的血浆浓度随时间变化曲线。

实施例 3

根据与实施例 1 所述相似的方法, 制备下列组成的片剂。

表 3

	<u>mg/片</u>	<u>%片剂</u>
活性组分(a)	345.38	43.2
乳糖 NF	49.31	6.2
微晶纤维素 NF	49.31	6.2
柠檬酸钠	100.00	12.5
METHOCEL® K100LV Premium CR(b)	200.00	25.0
METHOCEL® K4M Premium CR (c)	40.00	5.0
纯净水(d)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.00	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b)METHOCEL® K100LV Premium CR 为粘度为 80-120 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)、羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® K100LV Premium CR 的羟基丙氧基含量必须小于 9.0% (重量)。

(c) METHOCEL® K4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。

(d)加入但不保留。

实施例 4

根据与实施例 1 所述相似的方法, 制备下列组成的片剂。

表 4

mg/片 %片剂

活性组分(a)	345.38	43.2
乳糖 NF	89.31	11.1
微晶纤维素 NF	89.31	11.1
柠檬酸钠	100.00	12.5
METHOCEL® K100LV Premium CR(b)	120.00	15.0
METHOCEL® E4M Premium CR (c)	40.00	5.0
纯净水(d)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.00	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐。

(b)METHOCEL® K100LV Premium CR 为粘度为 80-120 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素，可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® K100LV Premium CR 的羟基丙氧基含量必须小于 9.0% (重量)。

(c) METHOCEL® E4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素，可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。

(d)加入但不保留。

实施例 5

根据与实施例 1 所述相似的方法，制备下列组成的片剂。

表 5

	mg/片	%片剂
活性组分(a)	345.38	43.2

乳糖 NF	69.31	8.7
微晶纤维素 NF	69.31	8.7
柠檬酸钠	100.00	12.5
METHOCEL® K100LV Premium CR(b)	200.00	25.0
纯净水(d)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.00	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b)METHOCEL® K100LV Premium CR 为粘度为 80-120 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的方法。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的 METHOCEL® K100LV Premium CR 的羟基丙氧基含量必须小于 9.0% (重量)。

(c) 加入但不保留。

实施例 6

根据与实施例 1 所述相同的方法, 制备下列组成的片剂。

表 6

	<u>mg/片</u>	<u>%片剂</u>
活性组分(a)	345.38	43.2
聚维酮 USP (b)	40.00	5.0
微晶纤维素 NF	38.62	4.8
柠檬酸钠	200.00	25.0
METHOCEL® E50LV Premium (c)	80.00	10.0
METHOCEL® E4M Premium CR (d)	80.00	10.0
纯净水(e)	适量	-

硬脂酸镁 NF	16.00	2.0
---------	-------	-----

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐。

(b)该试剂为 K 值为 29-32 的聚乙烯吡咯烷酮聚合物, 可由 ISP Technologies Inc. Wayne, New Jersey, USA 获得, 商标为 PLASDONE® K-29/32。该产物满足聚维酮 USP 的标准。

(c)METHOCEL® E50LV Premium 为粘度为 40-60 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E50LV Premium 的羟基丙氧基含量必须小于 9.0% (重量)。

(d) METHOCEL® E4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。

(e)加入但不保留。

实施例 7

根据与实施例 1 所述相似的方法, 制备下列组成的片剂。

表 7

	<u>mg/片</u>	<u>%片剂</u>
活性组分(a)	345.38	43.2
聚维酮 USP (b)	40.00	5.0
微晶纤维素 NF	38.62	4.8
柠檬酸钠	200.00	25.0
METHOCEL® E50LV Premium (c)	80.00	10.0
METHOCEL® E4M Premium CR (d)	80.00	10.0

纯净水(e)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.0	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b)该试剂为 K 值为 90 的聚乙烯吡咯烷酮聚合物, 可由 ISP Technologies Inc. Wayne, New Jersey, USA 获得, 商标为 PLASDONE® K-90。该产物满足聚维酮 USP 的标准。

(c)METHOCEL® E50LV Premium 为粘度为 40-60 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E50LV Premium 的羟基丙氧基含量必须小于 9.0% (重量)。

(d) METHOCEL® E4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。

(e)加入但不保留。

根据与实施例 1 所述相似的方法, 制备下列组成的片剂:

表 8

	实施例 8		实施例 9		实施例 10	
	mg/片	%片	mg/片	%片	mg/片	%片
活性组分(a)	345.38	43.2	345.38	43.2	345.38	43.2
乳糖 NF	109.31	13.7	69.31	8.7	49.31	6.2
微晶纤维素 NF	109.31	13.7	69.31	8.7	49.31	6.2
柠檬酸钠	100.00	12.5	100.00	12.5	100.00	12.5
METHOCEL® E100LV	120.00	15.0	200.00	25.0	200.00	25.00

Premium CR(b)						
METHOCEL® E4M	-	-	-	-	40.00	5.0
Premium CR (c)						
纯净水(d)	适量	-	适量	-	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.00	2.0	16.00	2.0	16.00	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐

(b) METHOCEL® K100LV Premium CR 为粘度为 80-120 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® K100LV Premium CR 的粘度为 90cps、甲氧基含量为 22.7% (重量)及羟基丙氧基含量为 8.5% (重量)。

(c)METHOCEL® K4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 19-24% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2208 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® K4M Premium CR 的粘度为 4105 cps、甲氧基含量为 22.3% (重量)及羟基丙氧基含量为 9.7% (重量)。

(d)加入但不保留。

图 1 显示实施例 8、9 和 10 制剂的释放溶出曲线。

实施例 11

根据与实施例 1 所述相似的方法, 制备下列组成的片剂:

	<u>mg/片</u>	<u>%片剂</u>
活性组分(a)	345.38	43.2
聚维酮 USP (b)	80.00	10.00
柠檬酸钠 USP	100.00	12.5

微晶纤维素 NF	138.62	17.3
METHOCEL® E4M Premium CR (c)	120.00	15.0
纯净水(d)	适量	-
硬脂酸镁 NF	16.0	2.0

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐。

(b)该试剂为 K 值为 90 的聚乙烯吡咯烷酮聚合物, 可由 ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA 获得, 商标为 PLASDONE® K-90。该产物满足聚维酮 USP 的标准。

(c) METHOCEL® E4M Premium CR 为粘度为 3500-5600 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)的羟丙基甲基纤维素, 可由 The Dow Chemical Company, Michigan, USA 获得。该产物满足 HPMC 2910 USP 的标准。注意在该实施例中使用的具体 METHOCEL® E4M Premium CR 的粘度为 4364 cps、甲氧基含量为 28.5% (重量)及羟基丙氧基含量为 7.8% (重量)。

(d)加入但不保留。

实施例 12

片芯	mg/片
活性组分(a)	115.13
聚维酮 USP (b)	8.33
磷酸二钙二水合物 USP	10.00
微晶纤维素 NF	32.88
羟乙酸淀粉钠 NF	8.33
乳糖 NF	22.33
硬脂酸镁 NF	3.00
纯净水(c)	适量
包衣	mg/片

羟丙基甲基纤维素 2910 USP (d)	5.00
聚乙二醇 400 NF	1.00
氧化铁黄 NF	0.15
二氧化钛 USP	1.85

(a)所述活性组分为 11-[4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-1-哌嗪基]二苯并[b,f][1,4]噻庚因半富马酸盐。

(b)该试剂为 K 值为 29-32 的聚乙烯吡咯烷酮聚合物, 可由 ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey, USA 获得, 商标为 PLASDONE® K-29/32。该产物满足聚维酮 USP 的标准。

(c)加入但不保留。

(d)在该实施例中使用的羟丙基甲基纤维素为 PHARMACOAT® 606, 可由 Shin-Etsu, Ltd., 日本获得, 其粘度为 4.5-8.0 cps、甲氧基含量为 28-30% (重量)及羟基丙氧基含量为 7-12% (重量)。

根据下列方法制备上述速释组合物: 在混合-制粒机(如 Littleford MGT)上将所述活性组分、聚维酮、磷酸二钙二水合物和部分微晶纤维素和羧乙酸淀粉钠混合约 5 分钟。在混合下加入纯净水直至获得适当的团块。使该湿颗粒通过装有适当的筛(如 6.35 mm)的锥形磨, 然后在流化床干燥器中干燥(入口温度设定为约 65℃)至干燥失重低于 2.5% (w/w)。然后使干燥的颗粒通过装有适当的筛(如#20 目筛, 锤磨机)的适当磨。将颗粒在混合器(如 V-形混合器)中与乳糖和其余的微晶纤维素和羧乙酸淀粉钠混合, 混合约 5 分钟。使硬脂酸镁通过装有适当的筛(如 40 目筛)的适当磨, 然后加至干燥的颗粒物质中, 并混合约 3 分钟。然后用常规的旋转式压片设备将混合后的混合物压制成片剂。然后用常规的鼓包衣设备, 用薄膜包衣组分(即羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇 400、氧化铁黄和二氧化钛)的含水悬浮液对上述片剂进行薄膜包衣, 入口温度约为 80℃。

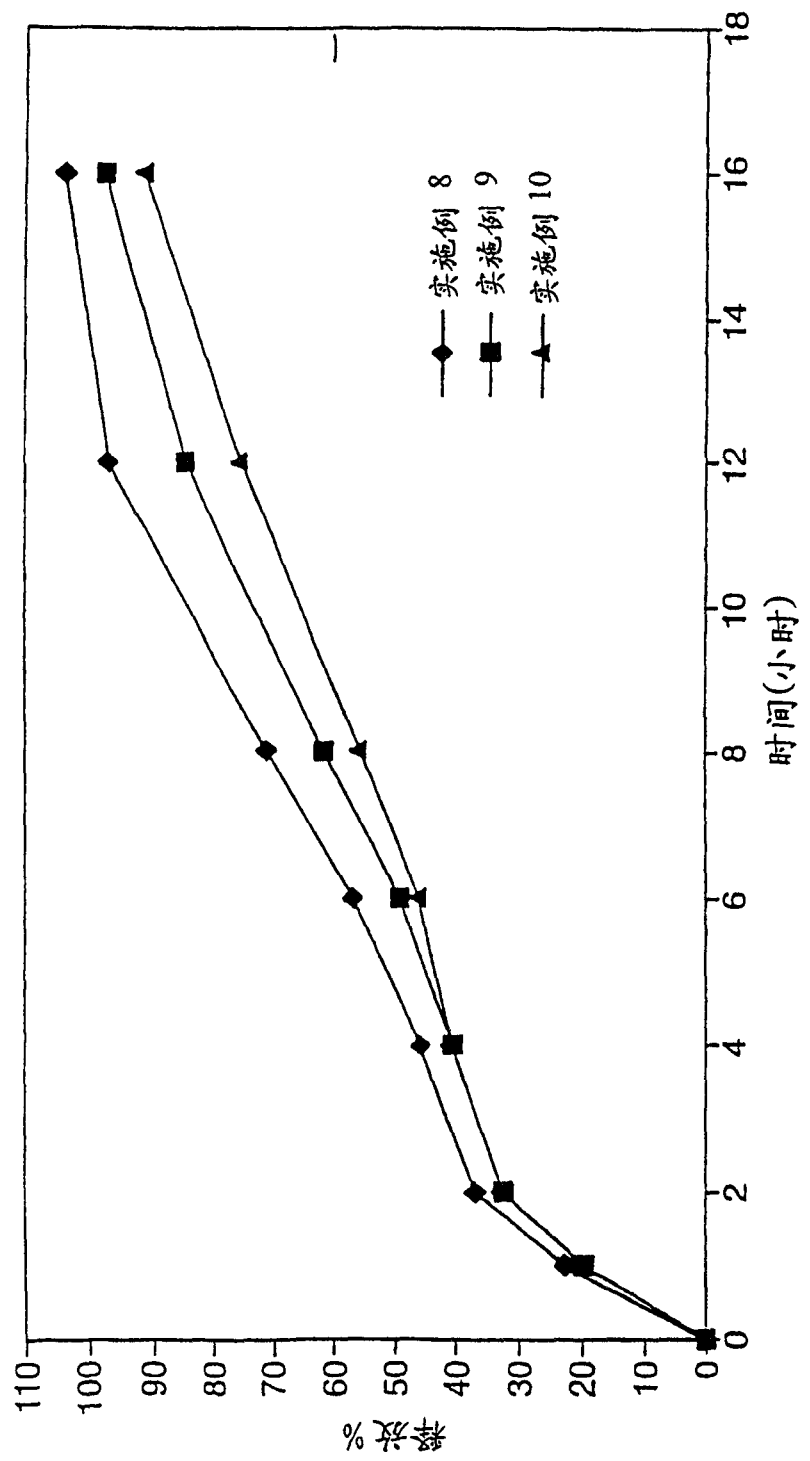


图 1

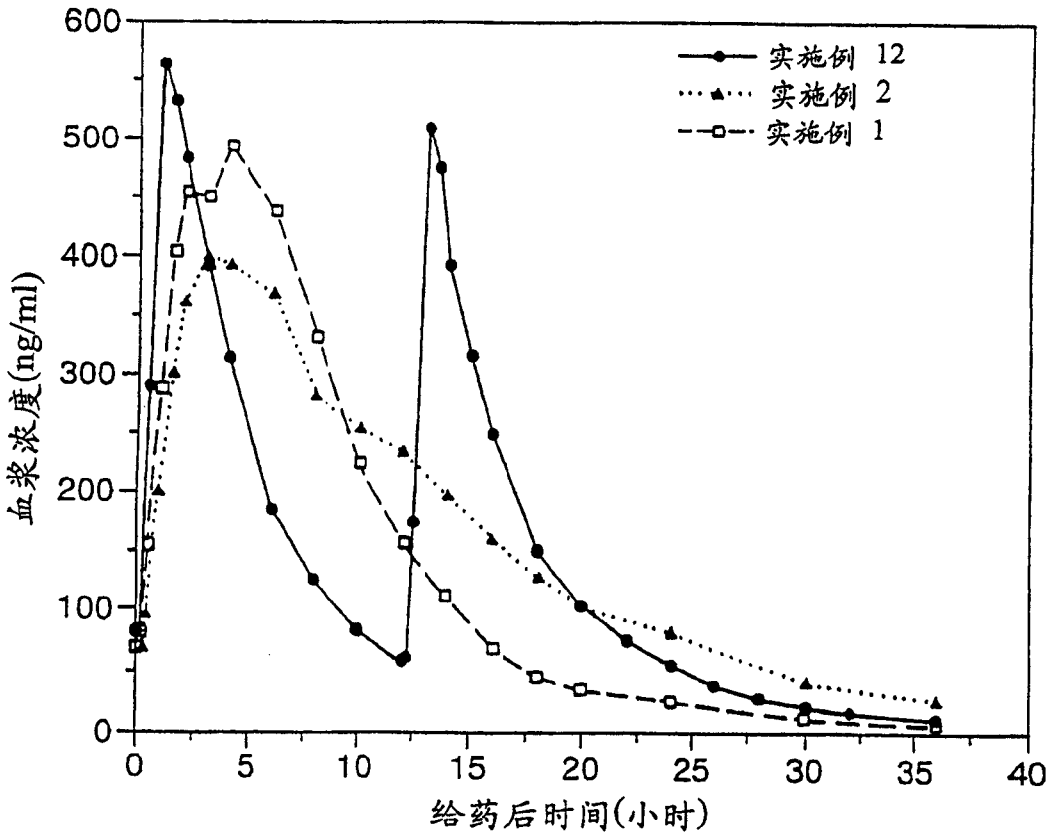


图 2