



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192144.1

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/37

[43]公开日 1996年5月29日

[22]申请日 94.5.9

[30]优先权

[32]93.5.18 [33]DE[31]P4316537.0

[86]国际申请 PCT/EP94/01489 94.5.9

[87]国际公布 WO94/26267 德 94.11.24

[85]进入国家阶段日期 95.11.17

[71]申请人 BASF公司

地址 联邦德国路德维希港

[72]发明人 S·格拉包斯基 W·米勒

J·罗森堡 R·宾达 A·桑纳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 吴大建

A61K 31/425 A61K 47/30

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 固溶体形式的制剂

[57]摘要

固溶体形式的制剂包含 (a) 1~90% (重量) 选自杂环取代的烷氧基香豆素或用磺酸酯化了的羟基香豆素组的香豆素衍生物 A 作为活性物质和 (b) 10—99% (重量) 至少一种水溶性聚合物 B 作为载体物质。

权利要求书

1. 一种固溶体形式的制剂, 包含

a) 1 ~ 90% (重量) 选自杂环取代的烷氧基香豆素或用磺酸酯化了的羟基香豆素的香豆素衍生物 A 作为活性物质, 和

b) 10 - 99% (重量) 的至少一种水溶性聚合物 B 作为载体物质。

2. 根据权利要求 1 的制剂, 包含

a) 10 - 40% (重量) 的香豆素衍生物 A 和

b) 60 - 90% (重量) 的水溶性聚合物 B。

3. 根据权利要求 1 或 2 的制剂, 包含

3,4-二甲基-7-(2-异丙基-1,3,4-噻二唑-5-基)甲氧基香豆素或 7-羟基-3,4-二甲基香豆素乙烷磺酸酯作为香豆素衍生物 A。

4. 根据权利要求 1 - 3 的制剂, 包含

聚乙烯吡咯烷酮和/或 N-乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物作为聚合物 B。

5. 权利要求 1 - 4 制剂的制备方法, 其特征在于将香豆素衍生物 A 与聚合物 B 的熔体或溶液混合, 将熔体或除去溶剂后的残余物进一步加工形成颗粒。

6. 权利要求 1 - 4 的制剂用作药物。

7. 包含权利要求 1 - 4 制剂的粉末、颗粒、片剂、小丸、悬浮液和注射液。

说明书

固溶体形式的制剂

说明书

本发明涉及固溶体形式的新型制剂，包含

a) 1 - 90% (重量) 选自杂环取代的烷氧基香豆素或用磺酸酯化了的羟基香豆素的香豆素衍生物 A 作为活性物质，和

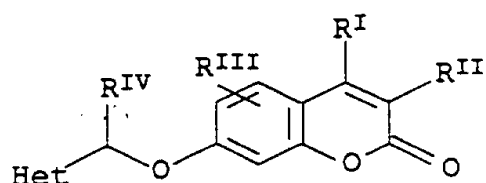
b) 10 - 99% (重量) 的至少一种水溶性聚合物 B 作为载体物质。

本发明还涉及这种制剂的制备方法以及其作为药物的应用。

其中有活性物质均匀地分散在水溶性聚合物中的制剂在许多实施方案中一般是已知的。例如 EP-A 240773、EP-A 462066、EP 521310 和 Drug Development and Industrial pharmacy, 6(2), 137-160 (1980) 中描述了包含羟基丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮作为载体物质的制剂。

杂环取代的烷氧基香豆素

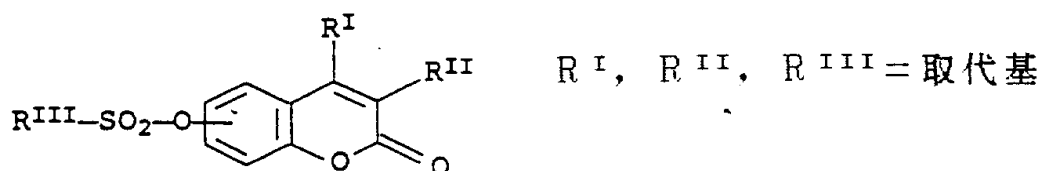
R



R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV} = 取代基

Het = 包含杂环基的N, S和O

和羟基香豆素的磺酸酯



以及包含这些物质作为活性物质的药物制剂是已知的，US-A 5073563 中建议用于治疗中枢神经系统的疾病，尤其是神经变性病和帕金森氏综合症，而EP-B 111746中提议用于治疗心理障碍，尤其是抑郁症。这些活性物质和在该文中描述的其按配方配制成的制剂的缺点，是由于其低的水溶性在生物利用度方面是不令人满意的。因此，这些以晶形存在的香豆素衍生物在服用后不完全被吸收和仅仅极缓慢地被吸收。

因此，本发明的任务是提供固溶体形式的制剂，它具有良好的溶解性和生物利用度以及快速吸收香豆素衍生物A。

因此我们发现了开头定义的制剂。

本发明进一步涉及其制备方法，其作为药物的应用以及其剂量形式。

本发明的制剂包含

a) 1~90% (重量)，优选10~40% (重量)的选自杂环取代的烷氧基香豆素或用磺酸酯化了的羟基香豆素的香豆素衍生物A作为活性物质，和

b) 10~99% (重量)，优选60~90% (重量)的至少一种水溶性聚合物B作为载体物质。

作为杂环取代的烷氧基香豆素A'，可以考虑US-A 5073563 列举的化合物，在此，优选适用的是具有噻二唑基作为杂环取代基的和在引证的文献中要求的那些物质。尤其合适的是

——4-三氟甲基-7-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基)-

甲氧基香豆素

——3,4-二甲基-7-(2-异丙基-1,3,4-噻二唑-5-基)-

甲氧基香豆素

——3,6-二氯-4-甲基-7-(2-环丙基噻唑-4-基)-甲

氧基香豆素

——3,4-二甲基-7-(2-甲基噻唑-4-基)-甲氧基香豆素

——3,4-二甲基-7-(2-苯基噻唑-4-基)-甲氧基香豆素

——3,4-二甲基-7-(2-苄基噻唑-4-基)-甲氧基香豆素

——3,4-二甲基-7-(2-异丙基噻唑-4-基)-甲氧基香豆

素

——3,4-二甲基-7-(2-环丙基噻唑-4-基)-甲氧基香豆

素

——3,6-二氯-4-甲基-7-(2-异丙基噻唑-4-基)-甲

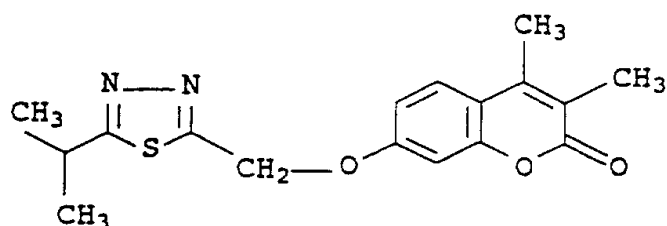
氧基香豆素

——6-溴-3-氯-4-甲基-7-(2-异丙基噻唑-4-基)

-甲氧基香豆素

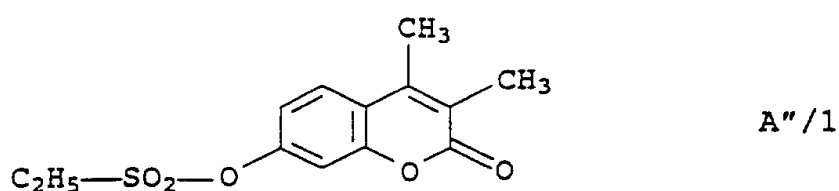
合适的磺酸酯化了的羟基香豆素A''是EP-B 111746中描述的化合物。

按照本发明的原理特别合适的是含有杂环取代的烷氧基香豆素A'类中的3,4-二甲基-7-(2-异丙基-1,3,4-噻二唑-5-基)-甲氧基香豆素A' / 1



A' / 1

和含有用磺酸酯化了的羟基香豆素 A'' 类中的 7-羟基-3,4-二甲
基香豆素-乙烷磺酸酯 A'' / 1



作为活性物质的制剂。

可提及的水溶性聚合物 B 是：

- 烷基纤维素，如甲基纤维素
- 羟基烷基纤维素，如羟基甲基-、羟基乙基-、羟基丙基-和羟
基丁基纤维素
- 羟基烷基烷基纤维素，如羟基乙基甲基-和羟基丙基甲基纤维素
- 羧基烷基纤维素，如羧甲基纤维素
- 羧烷基纤维素的碱金属盐，如羧甲基纤维素钠
- 羧烷基纤维素酯
- N-乙烯基吡咯烷酮-乙烯基乙酸酯共聚物
- 聚乙烯基吡咯烷酮
- 聚乙烯醇
- 聚丙烯酸和其盐
- 聚甲基丙烯酸和其盐
- 聚烯化氧，如聚乙环氧乙烷和聚环氧丙烷以及环氧乙烷和环氧丙
烷的共聚物
- 多糖，如藻酸，其碱金属的盐和铵盐，角叉菜胶，半乳甘露聚糖，
黄蓍胶，琼胶，阿拉伯树脂，瓜耳胶和黄原胶
- 壳多糖衍生物，如脱乙酰壳多糖

——果胶，如钠羧甲基酰基果胶

——淀粉

以及这些水溶性聚合物的混合物。

聚合物 B 优选的为甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟丙基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮和 N-乙烯吡咯烷酮/乙烯基乙酸酯共聚物，尤其是聚乙烯吡咯烷酮和 40-70%（重量）N-乙烯吡咯烷酮和 30-60%（重量）乙烯基乙酸酯的共聚物。

水溶性是指至少 0.5g，优选地 2g 的聚合物在 20℃ 下以胶体或凝胶形式溶解在 100g 水中。

当活性物质在聚合物基质中主要以分子分散体的形式分散时，有固溶体存在（J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1971）。

为了制备本发明的制剂，可将香豆素衍生物 A 直接以物理混合物的形式与聚合物 B 熔化或与已经存在的聚合物熔体混合。

另外，香豆素衍生物 A 与熔体的混合是按已知方法在挤压机、优选地在单或双螺杆挤压机中于 50~200℃ 的温度下进行混合。为获得本发明的制剂，包含聚合物熔体的香豆素 A 的成形，例如可通过按 EP-A 240906 描述的方法压延加工挤出物，经及按 DE-A 3830355 公开的方法用旋转刀粉碎挤出物来进行，这些块料具有相同的体积（但仍然是可形变的）和固化的表面，接着用常规的制片机压制成片。

活性物质与熔体的混合也可在其它对此合适的装置中进行，人们通常用这种装置加工塑料，例如压延机和注射模型成形机。

为了制备本发明的制剂，还可将溶解在挥发性溶剂中的香豆素衍生物 A 与聚合物熔体混合。此外，也可将香豆素衍生物 A 与聚合物 B 一起溶解在挥发性溶剂中，接着蒸发掉溶剂，获得它们的混合物。就熔体而论，将经冷却的残余物在常规装置中成形情况下进一步加工成

固体剂量形式。

在某些情况下，在适用的成形之前，将熔融形式或溶液形式的 A 和 B 的混合物，涂敷在细分散的、多孔的载体（例如硅胶）上以及例如与环糊精和其衍生物形成包合物。

此外，本发明的制剂包含至多约 60%（重量）的常用药物辅剂如填料，润滑剂，脱模剂，流动调节剂，增塑剂，颜料和稳定剂。这些用量和下文指定的用量在各种情况下均基于制剂的总重量（=100%）。

可提及的填料的例子是镁、铝、硅和钛的氧化物，以及乳糖、甘露糖醇、山梨醇、木糖醇、季戊四醇和其衍生物，其填料的用量为约 0.02~50，优选地为 0.2~20%（重量）。

可提及的流动调节剂的例子是长链脂肪酸的单一、双和三酸甘油酯，如 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-和 C₁₈-脂肪酸，蜡，如巴西棕榈蜡和卵磷脂，其用量为约 0.1~30，优选地为 0.1~5%（重量）。

可提及的增塑剂的例子是除了低分子量的聚烯化氧，如聚乙二醇，聚丙二醇和聚乙烯丙二醇外，还包括多元醇如丙二醇，丙三醇，季戊四醇和山梨醇以及二乙基磺基琥珀酸钠，甘油的单一、二和三乙酸酯和聚乙二醇硬脂酸酯。此外，增塑剂的用量为约 0.5~15，优选地为 0.5~5%（重量）。

可提及的润滑剂的例子是铝或钙的硬脂酸盐以及滑石和硅，此外，其用量约为 0.1~5，优选地为 0.1~3%（重量）。

可提及的稳定剂的例子是抗光剂，抗氧化剂，游离基清除剂和抗微生物侵蚀的稳定剂，其用量优选地为 0.01~0.05%（重量）。

可将辅剂混合在香豆素衍生物 A 的聚合物 B 的熔体或溶液中。还可将辅剂与香豆素衍生物 A 一起掺入到聚合物 B 的聚合物熔体或溶液中。此外，可直接将辅剂、香豆素衍生物 A 和聚合物 B 的混合物熔化

或一起溶解在溶剂中。一般地是将辅剂，香豆素衍生物 A 和聚合物 B 的物理混合物一起熔化。

将本发明的制剂用作药物，并且以粉末、颗粒、片剂、小丸、栓剂或胶囊的形式使用。

对于口服制剂，推荐按已知方法用着色涂层涂敷制剂以改善其外观，着色涂层例如是二氧化钛和彩色颜料。为了改善口感。合适的涂层是例如葡萄糖，蔗糖，木糖醇和甘露糖醇。

固溶体形式的新型制剂与现有技术相比具有下列优点，香豆素衍生物 A 较好地释放，结果明显地提高了生物利用度和吸收。在聚合物载体 B 中几乎均匀分布的香豆素衍生物 A 与结晶形的香豆素衍生物 A 相比改善了溶解性。

实施例 1 - 9

用于制备本发明制剂的活性物质是

A' / 1 3,4-二甲基-7-(2-异丙基-1,3,4-噻二唑-5-基)-甲氧基香豆素和

A'' / 1 7-羟基-3,4-二甲基香豆素乙烷磺酸酯

它们是按 US-A 5073563 或 EP-B 111746 描述的方法合成的。

使用下面市售获得的聚合物 B：(相对粘度按 ASTM D 2365-72 毛细管法测定的 (Europaisches Arzneibuch, Bd. III., S. 37))。

B / 1 60% (重量) N-乙烯基吡咯烷酮 (NVP) 和 40% (重量) 乙酸乙烯酯的共聚物； $V=1.18-1.31$ 厘泊 (1% 水溶液，25°C) BASF 公司的 Kollidon® VA 64)。

B / 2 聚乙烯基吡咯烷酮； $V=1.430-1.585$ 厘泊 (5% 水溶液，25°C) (BASF 公司的 Kollidon® 17PF)。

B / 3 聚乙烯基吡咯烷酮； $V=1.201-1.276$ 厘泊 (1% 水溶液，

25 °C) BASF公司的Kollidon® 30)。

(V = 粘度)

使用下面的物质作为辅剂：

C / 1 聚环氧乙烷， $\bar{M}_w = 6000$ (BASF 公司的Lutrol® E 6000)。

C / 2 聚环氧乙烷， $\bar{M}_w = 1500$ (BASF 公司的Lutrol® E 1500)。

C / 3 乳糖一水合物，细粉末：根据DAB, Ph Eur, BP, USP

(Meggle公司)

($\bar{M}_w$ = 平均分子量，平均重量)

将实施例 1 - 6 和 9 中指定量的香豆素衍生物 A、聚合物 B 和部分辅剂 C 混合，接着加入到双螺杆挤压机中，并经 60 ~ 130 °C 的 5 个温度区挤出。将产生的聚合物条状物填入轧辊体中凸凹彼此相对的压延机中，形成 1000mg 片。获得淡黄色的、透明的片。

在实施例 1 - 6 中，按桨搅拌法 (paddle-Methode nach USP XXI, US-Arzneibuch) 测定释放的活性物质。用体外试验法测定包含活性物质的成形制品 (如片剂) 的溶解速率。

对此，将包含 0.05 mol / l 十二烷基硫酸钠的 900 ml 0.1 N 盐酸于 37 °C 下在 1 升的园底容器中回火。在试验过程中，将待试验的 1000mg 片剂置于园底容器的中央，以 100 U / 分 转数旋转的搅拌桨的下面。在各种情况下试验 1 小时后，用 UV 光谱学测定释放活性物质的量。

在实施例 7 - 9 中，用在体内试验法测定绝对生物利用度。

药物的生物利用度 (生物可用性，F) 是指治疗活性成分从药物中释放，在作用部位被吸收和最终可接受的速率和程度。在静脉内给药时的生物利用度为 100%。

绝对生物利用度采用下列等式计算：

$$F = \frac{AUC_x \cdot \text{静脉剂量}}{AUC_{i.v.} \cdot \text{剂量}_x} \cdot 100\%$$

AUC = 曲线下的面积；浓度—时间曲线下的面积（血浆水平曲线）

AUC_x = 随意给药时的曲线下的面积

AUC_{i.v.} = 静脉内给药时曲线下的面积

在体内试验法中，在每种情况下对每只狗（Beagle）给药包含 300mg 活性物质的一片药片一次。在 24 小时内指定的间隔中取出血样，测定血液中活性物质的浓度。

这些试验以及结果的详细说明示于表 1 中。

表 1

实施例	香豆素衍生物 A % (重量)	聚合物 B % (重量)	辅料 C % (重量)	1 小时后活性物质 的释放** (%)	绝对生物利用度 F (%)
1	20 A''/1	80 B/1	-	6	未检测
2	20 A''/1	80 B/2	-	77	
3	20 A''/1	60 B/1	20 C/1	37	
4	20 A''/1	60 B/2	20 C/3	78	
5	19.5 A''/1	40.5 B/1	40 C/3	22	
6	20 A''/1	40 B/2	40 C/3	44	
7 (a)*	50 A'/1	-	50 C/3	-	1.00 (c)
8 (b)*	10 A'/1	-	90 C/2	-	0.17 (d)
9	10 A'/1	90 B/1	-	-	3.05 (d)

a) 具有乳糖 A' / 1 的研制 (对比例)

b) 熔化植入 (对比例)

c) 在一只狗上测定的 F

d) 在 4 只狗上测定的 F 的平均值 (由中位数计算)

* 对比例

** 8 小时后各种形式达到 100% 的释放活性物质

实施例 10

在另一个实施例中，测定本发明组合物中 A'' / 1 的生物利用度。对此，对狗 (beagle) 试验挤出物组合物 (固溶体，无定形的活性物质) 的药物动力学。获得的血浆含量示于表 2 中。为了便于比较，也测定用颗粒 (活性物质是磨碎的但仍是结晶的) 获得的值。

挤出物的组合物 (片剂，约 1 g)；

A'' / 1	18.87% (重量)
乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (60 : 40) (Kollidon® VA-64)	41.13% (重量)
乳糖	40.00% (重量)

颗粒的组合物 (胶囊，0 号尺寸)

A' / 1	77.55% (重量)
乳糖	11.64% (重量)
微晶纤维素	7.75% (重量)
聚乙烯吡咯烷酮，K 值 30	2.58% (重量)
硬脂酸镁	0.48% (重量)

结果示于表 2。

表 2

在Beagle狗中A" / 1 (esuprone) 的血浆含量 - 每天每公斤体重服400mg esuprone达14天

	给药后时间 [h]	动物序号3 400 mg/kg 颗粒 [ng/ml]	动物序号4 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]	动物序号5 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]	动物序号6 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]
第一次给药	物质排泄前	*	2.68	11.38	1.73
	1	28.56	1.72	1245.92	2558.33
	2	10.64	2.88	6907.77	8097.63
	3	11.52	2.62	7307.85	12625.00
	4	7.81	1.81	4653.01	5178.90
	6	4.18	1.14	1011.11	1497.21
	8	2.70	0.78	339.09	776.71
	24	9.17	3.29	14.13	53.98
第13次给药	24	7.16	9.31	17.87	54.34
第14次给药	1	6.76	9.97	178.59	4795.10
	2	16.48	0.66	263.98	12257.10
	3	7.45	9.42	461.53	6466.05
	4	4.70	7.15	542.59	3096.27
	6	5.22	6.66	3503.58	1086.55

	给药后时间 [h]	动物序号 3 400 mg/kg 颗粒 [ng/ml]	动物序号 4 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]	动物序号 5 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]	动物序号 6 400 mg/kg 挤出物 [ng/ml]
	8	7.56	5.99	1242.95	714.03
	24	1.63	3.33	7.48	36.62

*) 低于测定极限0.2 [ng/ml] 的值