



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104083341 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 08

(21) 申请号 201410370727. 9 *A61P 25/06* (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 11. 17 *A61P 25/18* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 29/00* (2006. 01)

08105817. 4 2008. 11. 18 EP *A61P 25/00* (2006. 01)

09100311. 1 2009. 06. 02 EP

(62) 分案原申请数据

200980145588. 7 2009. 11. 17

(71) 申请人 UCB 医药有限公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 D·法纳拉 F·艾克曼

M·贝尔韦尔

(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 11038

代理人 谭玮

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/4015 (2006. 01)

A61P 25/08 (2006. 01)

A61P 25/16 (2006. 01)

A61P 25/14 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页

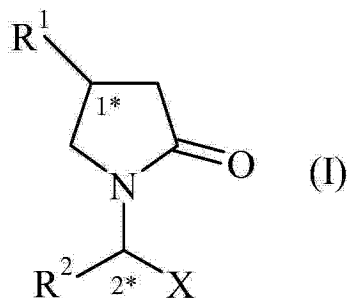
(54) 发明名称

包含 2-氧代-1-吡咯烷衍生物的延长释放制
剂

(57) 摘要

本发明涉及包含布立西坦或塞曲西坦作为活性成分的药物组合物, 本发明特别涉及由在其内芯中包含该活性成分的颗粒制成的延长释放制剂。

1. 包含颗粒的药物组合物,所述颗粒包含活性成分并且被控释层包衣,所述活性成分是式 (I) 的 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物,



其中

R¹ 是 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₆ 烯基;

R² 是 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₆ 烯基;

X 是 -CONR⁴R⁵、-COOH、-COOR³ 或 -CN;

R³ 是 C₁₋₁₀ 烷基;

R⁴ 是氢或 C₁₋₁₀ 烷基;

R⁵ 是氢或 C₁₋₁₀ 烷基。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其中 R¹ 是正丙基或 2, 2- 二氟乙基;R² 是乙基;且 X 是 -CONH₂。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中控释层的重量百分比占该药物组合物重量的 1.0% -60%。

4. 权利要求 1、2 或 3 的药物组合物,其中控释层包含至少一种聚合物,所述聚合物包括甲基丙烯酸氨烷基酯丙烯酸乙酯共聚物,或包括丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物,或包括乙基纤维素,或包括具有 32% -44% 乙酰基水平的乙纤维素,或包括它们的混合物。

5. 权利要求 4 的药物组合物,其中控释聚合物选自具有 75000-200.000da 平均分子量和具有 6% -14% 水平的甲基丙烯酸氨烷基酯部分的甲基丙烯酸氨烷基酯和丙烯酸乙酯的共聚物;或两种单体的摩尔比为 2:1 并且具有 500000-1000000 平均分子量的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

6. 权利要求 1 的药物组合物,其中控释层包含至少一种赋形剂,例如助粘合剂、防粘剂、消泡剂、矫味剂、色素、加工助剂如增塑剂、乳化剂或稳定剂。

7. 权利要求 1-6 任一项的药物组合物,其中所述颗粒是活性芯,所述活性芯包含活性成分和至少一种赋形剂。

8. 权利要求 7 的药物组合物,其中活性芯具有 0.5-1.0 的球形度且活性芯的平均粒度是 75-1400 μm。

9. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述颗粒被中间层包衣。

10. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中被控释层包衣的颗粒进一步用最外层包衣。

11. 前述权利要求任一项的药物组合物,其中加入外相。

包含 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的延长释放制剂

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 11 月 17 日、申请号为 200980145588.7、发明名称为“包含 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的延长释放制剂”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的口服药物组合物、其制备方法及其治疗应用。

背景技术

[0003] 公开号为 W001/62726 的国际专利申请公开了 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物及其制备方法。该申请特别公开了化合物 (2S)-2-[(4R)-2- 氧代 -4- 丙基 - 吡咯烷 -1- 基] 丁酰胺, 其已知的国际非专有名称为布立西坦。

[0004] 公开号为 W02005/121082 的国际专利申请描述了 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物的制备方法且特别公开了 (2S)-2-[(4S)-4-(2, 2- 二氟乙烯基)-2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基] 丁酰胺的制备方法, 其已知的国际非专有名称为塞曲西坦。

[0005] 2- 氧代 -1- 吡咯烷衍生物由此特别用于制药工业。

[0006] 布立西坦有效治疗癫痫。临床试验评价了布立西坦在具有顽固性部分发作性癫痫、有或没有继发性全身发作的成年患者辅助治疗中的功效和安全性 (5、20 和 50mg/ 天)。布立西坦也有效治疗具有疱疹后神经痛的患者。

[0007] 塞曲西坦有效治疗癫痫。使用塞曲西坦在癫痫中进行两种研究, 以评价塞曲西坦在辅助治疗高度顽固性成年患者中的部分发作性癫痫中的功效和安全性, 所述患者目前接受至多三种同时给予的抗癫痫药。

[0008] 延长释放制剂对一些患者的给药而言特别理想。延长释放制剂可以有利地用于减小血浆 $C_{\max}$ 与 $C_{\min}$ 之差且随后减少副作用。此外, 延长释放制剂改善患者的顺应性, 因为给药频率可以得到降低。

[0009] 易于适合于不同活性成分剂量的相同制剂也是期望的。

[0010] 此外, 易于摄入的制剂对儿童给药而言特别理想并且对一些中老年成年患者也特别理想。

[0011] 每天一次的延长释放制剂特别理想。

[0012] 国际专利申请 W02006/088864 和美国申请 US2007/298098 公开了以脉动方式递送左乙拉西坦即 (S)-(-)- α - 乙基 -2- 氧代 -1- 吡咯烷乙酰胺的控释组合物, 其包含含有第一种类的左乙拉西坦颗粒的第一种成分和含有随后种类的左乙拉西坦颗粒的第二种成分, 所述随后种类的左乙拉西坦颗粒被改进释放的包衣层包衣。

[0013] 目前令人意外地发现缓释行为可以获自足够小尺寸的颗粒且精确的释放控制可以因使用控释包衣层得到。

[0014] 本发明的目的之一在于可以通过口服给予以控制药物活性物质释放的药物组合物, 使得可以以几种日剂量给予它, 理想的是以单一日剂量给予, 由此在对患者给药时提供

至少 16 小时的治疗效果。

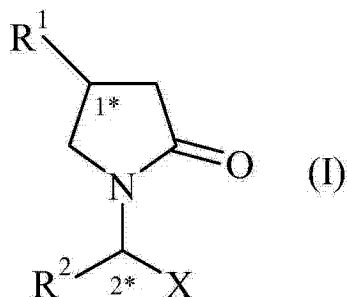
[0015] 考虑到布立西坦和塞曲西坦被分类为 BCS I, 所以为了达到延长治疗血药水平, 所得的在缓冲水介质中的体外溶出率 (USP<711> 仪器 n° 2) 必须显示溶出 1 小时后不超过 40% 的药物释放、溶出 4 小时后 25% -80% 的药物释放和溶出 16 小时后不低于 80% 的药物释放。优选溶出 1 小时后不超过 35%、溶出 4 小时后 35% -75% 和溶出 16 小时后不低于 80% 的释放特性。更优选溶出 1 小时后不超过 30%、溶出 4 小时后 45% -70% 和溶出 16 小时后不低于 80% 的释放特性。

[0016] 然而, 因为布立西坦和塞曲西坦具有极高的水溶性 (其溶解度超过 500mg/ml), 因此, 其缓慢释放至这种程度并非显而易见, 尤其是使用非整块 (non-monolithic) 形式时, 因为总表面积因此而显著增加。布立西坦和塞曲西坦无需高剂量就可维持靶血浆浓度。

发明内容

[0017] 因此, 本发明涉及包含颗粒的药物组合物, 所述颗粒包含活性成分并且被控释层包衣, 所述活性成分是式 (I) 的 2-氧代-1-吡咯烷衍生物,

[0018]



[0019] 其中

[0020] R^1 是 C_{1-10} 烷基或 C_{2-6} 烯基;

[0021] R^2 是 C_{1-10} 烷基或 C_{2-6} 烯基;

[0022] X 是 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^3$ 或 $-\text{CN}$;

[0023] R^3 是 C_{1-10} 烷基;

[0024] R^4 是氢或 C_{1-10} 烷基;

[0025] R^5 是氢或 C_{1-10} 烷基。

[0026] 发明详述

[0027] 本文所用的术语“活性成分”定义为具有治疗效果的物质或药物。它还可以是具有治疗效果的物质的混合物。

[0028] 存在于本发明药物组合物中的活性成分的量可以视这些组合物所给予的患者和所治疗的疾病的不同而改变。

[0029] 本文所用的术语“烷基”是表示具有直链 (无支链)、支链或环状部分的饱和一价烃基或其组合。优选的烷基包含 1-10 个碳。更优选的烷基包含 1-4 个碳。任选地, 烷基可以被 1-5 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、烷氧基、酯、酰基、氰基、酰氧基、酸、酰胺或氨基。优选的烷基是甲基、乙基、正丙基、三氟甲基和三氟乙基。

[0030] 本文所用的术语“烯基”表示具有至少一个双键的未取代或取代的支链、无支链或

环状烃基或其组合。优选的烯基包含 2-6 个碳。更优选的烯基包含 2-4 个碳。“烯基”部分可以任选地被 1-5 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、羟基、烷氧基、酯、酰基、氰基、酰氧基、羧酸、酰胺或氨基。

[0031] 本文所用的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

[0032] 本文所用的术语“羟基”表示式 $-OH$ 的基团。

[0033] 本文所用的术语“烷氧基”表示式 $-OR^a$ 的基团,其中 R^a 是如上所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0034] 本文所用的术语“酰基”表示式 R^bCO- 的基团,其中 R^b 是如上所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0035] 本文所用的术语“酯”表示式 $-COOR^c$ 的基团,其中 R^c 是如上所定义的 C_{1-4} 烷基。

[0036] 本文所用的术语“氰基”表示式 $-CN$ 的基团。

[0037] 本文所用的术语“酰氧基”表示式 $-O-COR^d$ 的基团,其中 R^d 是如上所定义的 C_{1-4} 烷基或芳基。

[0038] 本文所用的术语“芳基”表示通过除去一个氢而衍生自芳烃的有机基团,例如苯基。

[0039] 本文所用的术语“羧酸”表示式 $-COOH$ 的基团。

[0040] 本文所用的术语“氨基”表示式 $-NH_2$ 、 NHR^e 或 NR^fR^e 的基团,其中 R^e 和 R^f 是说明书中如上所定义的烷基。

[0041] 本文所用的术语“酰胺”意指式 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NHR^g$ 或 $-CO-NR^gR^h$ 的基团,其中 R^g 和 R^h 是说明书中如上所定义的烷基。

[0042] 本文所用的术语“磺酸酯基”表示式 $-O-SO_2-R^i$ 的基团,其中 R^i 是说明书中如上所定义的烷基或芳基。优选的磺酸酯基是甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯。

[0043] 式 (I) 的化合物在其结构上具有至少两个立体来源的中心,其显示为 (1*) 和 (2*)。这些立体来源的中心可以以 R 或 S 构型存在,所述 R 和 S 符号根据 Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30 中所述的规则使用。

[0044] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, R^1 是 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, R^1 是正丙基或 2,2-二氟乙烯基。

[0045] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, R^2 是 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, R^2 是乙基。

[0046] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, X 是 $-CONR^4R^5$ 、 $-COOH$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, X 是 $-CONR^4R^5$ 。

[0047] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, X 是 $-CONR^4R^5$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, X 是 $COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。

[0048] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, X 是 $-CONR^4R^5$ 或 $-COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, X 是 $COOR^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基。

[0049] 在一个具体的实施方案中, R^3 是甲基。

[0050] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, R^4 是氢。

[0051] 在本发明第一个方面的一个实施方案中, R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基。在本发明第一个方面的另一个实施方案中, R^5 是氢。

[0052] 优选 R^1 是正丙基或 2,2-二氟乙烯基; R^2 是乙基; X 是 $-CONH_2$ 。

[0053] 已经使用布立西坦和塞曲西坦得到了最佳效果。

[0054] 因此,本发明涉及包含颗粒的药物组合物,所述颗粒包含活性成分并且被控释层包衣。通常控释层的重量百分比占药物组合物重量的 1.0% -60%。优选控释层的重量百分比占 2.0% -50%。更优选控释层的重量百分比占药物组合物重量的 5.0% -40%。

[0055] 根据本发明,控释层包含至少一种控释聚合物。所谓控释聚合物应理解为因其在水性环境中的溶解度/渗透性性质而能够控制活性成分释放率的聚合物。

[0056] 一般而言,控释聚合物包括甲基丙烯酸氨烷基酯丙烯酸乙酯共聚物,或包括丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯共聚物,或包括乙基纤维素,或包括具有 32% -44% 乙酰基水平的乙酸纤维素,或包括它们的混合物。优选控释聚合物选自具有 75000-200,000da 平均分子量和具有 6% -14% 水平的甲基丙烯酸氨烷基酯部分的甲基丙烯酸氨烷基酯和丙烯酸乙酯的共聚物;或两种单体的摩尔比为 2:1 并且具有 500000-1000000 平均分子量的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。使用以商品名 **Eudragit**[®] RS 或 **Eudragit**[®] RL 销售并且由 Evonik Industries AG 经销的甲基丙烯酸氨烷基酯和丙烯酸乙酯共聚物和以商品名 **Eudragit**[®] NE 30D 销售并且由 Evonik Industries AG 经销的作为 30% 含水分散液的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物得到了最佳效果。

[0057] 通常控释层包含至少一种赋形剂,例如助粘合剂 (co-binder)、防粘剂、消泡剂、矫味剂、色素、加工助剂如增塑剂、乳化剂或稳定剂。

[0058] 一般而言,控释层包含助粘合剂。助粘合剂一般选自纤维素衍生物、聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。优选助粘合剂是纤维素衍生物。更优选其为羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。使用羟丙基甲基纤维素 USP 28 指定类型 2910 作为助粘合剂得到了最佳效果。

[0059] 一般而言,控释层包含防粘剂。防粘剂一般选自滑石粉、胶态二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、磷酸三钙或其混合物。优选其为滑石粉。

[0060] 通常本发明的药物组合物包含占控释层总干重 30-100% 重量的控释聚合物。优选本发明的药物组合物包含占控释层总干重 40-90% 重量的控释聚合物,更优选包含占控释层总干重 60-75% 重量的控释聚合物。

[0061] 通常本发明的药物组合物包含占控释层总干重 0-15% 重量的助粘合剂。优选本发明的药物组合物包含占控释层总干重 1-10% 重量的助粘合剂,更优选包含占控释层总干重 3-5% 重量的助粘合剂。

[0062] 通常本发明的药物组合物包含占控释层总干重 0-50% 重量的防粘剂。优选本发明的药物组合物包含占控释层总干重 10-45% 重量的防粘剂,更优选包含占控释层总干重 25-35% 重量的防粘剂。

[0063] 根据本发明,所述颗粒是包含活性成分和至少一种赋形剂的活性芯。

[0064] 一般而言,活性芯具有 0.5-1.0、优选 0.6-1.0 的球形度。一般而言,活性芯的平均粒度为 75-1400 μm 。优选活性芯的平均粒度为 400-1100 μm 。更优选活性芯的平均粒度为 500-1000 μm 。

[0065] 通常活性芯包含一种或几种粘合剂作为赋形剂。本文所用的术语“粘合剂”定义为用于增加颗粒内聚力或用作制粒过程中起加工助剂作用的试剂。粘合剂可以以单一化合物或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。粘合剂的实例为、但不限于淀粉、预胶化淀

粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、微晶纤维素、糖部分如氢化帕拉金糖、氢化麦芽糖、聚葡萄糖或蔗糖、聚丙烯酰胺类、聚乙烯噁唑烷酮 (polyvinylloxazolidone)、聚乙烯醇类、聚乙烯吡咯烷酮-乙基乙酸酯。优选的粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素。

[0066] 通常活性芯包含一种或几种稀释剂作为赋形剂。本文所用的术语“稀释剂”定义为用作填充剂起作用以达到期望体积或重量的试剂。稀释剂可以以单一化合物或化合物的混合物形式存在于药物组合物中。稀释剂还可以起粘合剂或释放率调节剂的作用。稀释剂的实例为、但不限于乳糖、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乙酸钠、葡萄糖、甘露糖醇、磷酸钠、磷酸钾、磷酸钙、果糖、麦芽糖、山梨醇或蔗糖。优选的稀释剂是微晶纤维素、乳糖和淀粉。

[0067] 任选活性芯包含防腐剂。防腐剂的实例为、但不限于依地酸二钠、偏亚硫酸氢钠、抗坏血酸、柠檬酸或其混合物。

[0068] 任选活性芯包含有机或无机盐作为释放调节剂。所谓释放调节剂应理解为因其对控释聚合物特性的特异性作用而可以调节活性成分释放率的成分。盐的实例为、但不限于醋酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐或氯化物。

[0069] 任选活性芯包含防粘剂。防粘剂的实例为、但不限于滑石粉、胶态二氧化硅、三硅酸镁、磷酸三钙或其混合物。

[0070] 通常本发明的药物组合物包含占活性芯总干重0-98%重量的粘合剂。优选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0.5-80%重量的粘合剂。

[0071] 通常本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-98%重量的稀释剂。优选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0.5-80%重量的稀释剂，更优选包含占活性芯干重1-60%重量的助稀释剂。

[0072] 通常本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-40%重量的防粘剂。优选本发明的药物组合物包含占活性芯干重5-30%重量的防粘剂，更优选包含占活性芯干重10-20%重量的防粘剂。

[0073] 任选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-5%重量的防腐剂。优选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-3%重量的防腐剂，更优选包含占活性芯干重0-2%重量的防腐剂。

[0074] 任选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-80%重量的释放调节剂。优选本发明的药物组合物包含占活性芯干重0-60%重量的释放调节剂，更优选包含占活性芯干重0-40%重量的释放调节剂。

[0075] 在本发明的另一个实施方案中，在控释层前加入中间层，以防止活性成分任意扩散入控释层，或更好地防止活性成分受到外部的化学侵害。用中间层给颗粒包衣。一般而言，中间层包含粘合剂、防粘剂、色素和/或加工助剂如增塑剂。

[0076] 通常中间层的重量百分比占芯和第一层总重的1.0%-30%。

[0077] 优选中间层的重量百分比占芯和第一层总重的2.5%-20%。更优选中间层的重量百分比占芯和第一层总重的5%-15%。

[0078] 通常中间包衣层包含粘合剂。一般而言，粘合剂选自纤维素衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。优选粘合剂是纤维素衍生物。更优选其为羟丙基甲基纤维素

(HPMC)。使用羟丙基甲基纤维素 USP 28 指定类型 2910 得到了最佳效果。

[0079] 通常中间层包含防粘剂。一般而言,防粘剂选自滑石粉、胶态二氧化硅、三硅酸镁、淀粉、磷酸三钙或其混合物。优选其为滑石粉。

[0080] 任选中间层包含增塑剂。一般而言,增塑剂选自甘油、脂肪酸、邻苯二甲酸酯、低分子量聚乙二醇、柠檬酸盐或其混合物。优选其为聚乙二醇。

[0081] 所谓低分子量聚乙二醇应理解为具有低于 12000da 的分子量的聚合物。

[0082] 通常本发明的药物组合物包含占中间层干重 30-95% 重量的粘合剂。优选本发明的药物组合物包含占中间层干重 40-90% 重量的粘合剂,更优选包含占中间层干重 60-80% 重量的粘合剂。

[0083] 通常本发明的药物组合物包含占中间层干重 0-40% 重量的防粘剂。优选本发明的药物组合物包含占中间层干重 5-35% 重量的防粘剂,更优选包含占中间层干重 15-25% 重量的防粘剂。

[0084] 通常本发明的药物组合物包含占中间层干重 0-30% 重量的增塑剂。优选本发明的药物组合物包含占中间层干重 2-25% 重量的增塑剂,更优选包含占中间层干重 5-15% 重量的增塑剂。

[0085] 在本发明的另一个实施方案中,在控释层后加入最末层 (final layer)。被控释层包衣的颗粒进一步用最末层包衣。最末层包含粘合剂、防粘剂、色素和 / 或加工助剂。

[0086] 通常最末层的重量百分比占药物组合物总重的 1.0% -30%。优选最末层的重量百分比占 2.5% -20%。更优选最末层的重量百分比占药物组合物总重的 5% -15%。

[0087] 在本发明的另一个实施方案中,将外相 (external phase) 加入到包衣颗粒中。可以向组合物中加入几种药学可接受的赋形剂作为外相成分,例如色素、防腐剂或加工助剂。

[0088] 加工助剂的实例为滑石粉、淀粉、硬脂酸和无水胶态二氧化硅。本发明优选的加工助剂是无水胶态二氧化硅,例如 AEROSIL 200®。

[0089] 通常本发明的药物组合物包含 0.0-3.0% 重量的加工助剂。优选本发明的药物组合物包含占组合物总重 0.0-2.0% 重量的加工助剂,更优选包含占组合物总重 0.25-1.0% 重量的加工助剂。

[0090] 根据本发明,任选组合物还包含甜味剂、矫味剂、适口剂。

[0091] 在本发明的一个实施方案中,药物组合物包含:

[0092] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 75 μ m-1400 μ m 平均粒度的活性芯;

[0093] - 控释层,其为具有占药物组合物总重 1.0-60% 的重量百分比并且包含占控释层总重 30-100% 控释共聚物、1-15% 粘合剂、0-50% 防粘剂的控释层;和

[0094] - 包含占药物组合物总重 0.0-3.0% 水平的加工助剂的外相。

[0095] 特别地,本发明涉及药物组合物,其包含:

[0096] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 400 μ m-1100 μ m 平均粒度的活性芯;

[0097] - 控释层,其为具有占药物组合物总重 2.0-50% 的重量百分比并且包含占控释层总重 40-90% 控释共聚物、1-10% 粘合剂、10-45% 防粘剂的控释层;和

[0098] - 包含占组合物总重 0.0-2.0% 水平的加工助剂的外相。

[0099] 更具体地说,本发明涉及药物组合物,其包含:

[0100] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 500 μ m-1000 μ m 平均粒度的活性芯;

[0101] - 控释层, 其为具有占药物组合物总重 5.0-40% 的重量百分比并且包含占控释层总重 60-75% 控释共聚物、3-5% 粘合剂、25-35% 防粘剂的控释层 ; 和

[0102] - 包含占组合物总重 0.25-1.0% 水平的加工助剂的外相。

[0103] 在一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含 :

[0104] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 75 μm -1400 μm 平均粒度的活性芯 ;

[0105] - 控释层, 其为具有占药物组合物总重 1.0-60% 的重量百分比并且包含占控释层总重 30-100% 丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-15% 羟丙基甲基纤维素、0-50% 滑石粉的控释层 ; 和

[0106] - 包含占组合物总重 0.0-3.0% 水平的无水胶态二氧化硅的外相。

[0107] 在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含 :

[0108] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 400 μm -1100 μm 平均粒度的活性芯 ;

[0109] - 控释层, 其为具有占药物组合物总重 2.0-50% 的重量百分比并且包含占控释层总重 40-90% 丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、1-10% 羟丙基甲基纤维素、10-45% 滑石粉的控释层 ; 和

[0110] - 包含占组合物总重 0.0-2.0% 水平的无水胶态二氧化硅的外相。

[0111] 更具体地说, 本发明涉及药物组合物, 其包含 :

[0112] - 包含布立西坦或塞曲西坦并且具有 500 μm -1000 μm 平均粒度的活性芯 ;

[0113] - 控释层, 其为具有占药物组合物总重 5.0-40% 的重量百分比并且包含占控释层总重 60-75% 丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、3-5% 羟丙基甲基纤维素、25-35% 滑石粉的控释层 ; 和

[0114] - 包含占组合物总重 0.25-1.0% 水平的无水胶态二氧化硅的外相。

[0115] 可以通过本领域技术人员公知的任意常规方法制备本发明的药物组合物, 例如压制、挤出、湿法或干法制粒、通过粉末粘合、通过喷雾法、旋转制粒或流化床制粒。

[0116] 任选控释层需要在 20°C -75°C 的温度下固化 1h-5 天的期限。优选控释层需要在 30°C -70°C 的温度下固化 2h-3 天的期限。更优选控释层需要在 40°C -65°C 的温度下固化 8h-1 天的期限。

[0117] 在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含占该组合物总重 0.20-70% 重量的布立西坦。

[0118] 通常在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含占该组合物总重 0.40-60% 重量的布立西坦。

[0119] 特别地, 在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含占该组合物总重 0.60-50% 重量的布立西坦。

[0120] 优选通过口服给予本发明的药物组合物。

[0121] 优选以胶囊、小药囊或片剂形式给予本发明的药物组合物。

[0122] 任选本发明的药物组合物可以包含外部稀释剂或加工助剂, 例如 (但不限于) 淀粉、乳糖、微晶纤维素、滑石粉。

[0123] 任选本发明的药物组合物可以包含甜味剂例如蔗糖或糖精、着色剂或矫味剂。

[0124] 任选本发明的药物组合物包含味道掩蔽剂。

[0125] 在另一个具体的实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含占该组合物总重

0.20-70%重量的塞曲西坦。

[0126] 通常在另一个具体的实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含占该组合物总重 0.40-60%重量的塞曲西坦。

[0127] 特别地,在另一个具体的实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含占该组合物总重 0.60-50%重量的塞曲西坦。

[0128] 优选通过口服给予本发明的药物组合物。

[0129] 优选以胶囊、小药囊或片剂形式给予本发明的药物组合物。

[0130] 任选本发明的药物组合物可以包含稀释剂或加工助剂,例如(但不限于)淀粉、乳糖、微晶纤维素、滑石粉。

[0131] 任选本发明的药物组合物可以包含甜味剂例如蔗糖或糖精、着色剂或矫味剂。

[0132] 任选本发明的药物组合物包含味道掩蔽剂。

[0133] 本发明还涉及药物组合物在治疗疾病中的应用。

[0134] 本发明的另一个方面涉及包含用于治疗或预防疾病的活性成分的药物组合物。

[0135] 所谓术语“疾病”我们理解为选自如下的疾病:癫痫发生(epileptogenesis)、癫痫发作、惊厥、帕金森病、多巴胺替代疗法诱发的运动障碍、因给予神经安定药诱发的迟发性运动障碍、亨廷顿舞蹈病和其他神经病包括双相情感障碍、躁狂症、抑郁症、焦虑症、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、偏头痛、三叉神经痛和其他神经痛、慢性疼痛、神经性疼痛、脑缺血、心律失常、肌强直症、可卡因滥用、中风、肌阵挛、震颤、特发性震颤、单纯或复杂抽搐、图雷特综合征、多动腿综合征和其他运动障碍、初生儿脑出血、肌萎缩性侧索硬化、痉挛状态和退行性疾病。

[0136] 本文所用的术语“治疗”包括医治性治疗和预防性治疗。

[0137] “医治性”是指在治疗病症或症状的当前症状发作上的功效。

[0138] “预防性”是指病症或症状的发生或再发生的预防。

[0139] 本发明还涉及通过使用所述药物组合物治疗人体患者的方法。

[0140] 本发明还涉及用作治愈所述疾病的药物的药物组合物。

[0141] 本发明还涉及所述药物组合物在制备用于所述疾病治疗的药物中的应用。

[0142] 优选所述疾病选自癫痫症、帕金森病、运动障碍、偏头痛、震颤、特发性震颤、双相情感障碍、慢性疼痛、神经性疼痛。更优选所述疾病是癫痫症。

[0143] 本发明还涉及指定用于在所述疾病中治疗施用的药物的制备方法,其特征在于使用本发明的药物组合物。

[0144] 可以通过改变本发明药物组合物的量和活性成分载量覆盖大剂量范围。可以得到速释(IR)或延长释放(PR)特性,因为IR组合物是PR组合物的预试。最终,易于通过改变PR包衣层的厚度调节溶出特性。此外,延长释放的多颗粒形式一般对活性成分释放特性提供增强的耐用性和可靠性。

[0145] 本发明的药物组合物在8小时以内释放至少50%的活性成分,以达到体内可接受的药物吸收。

[0146] 下列实施例示例本发明、但不限制本发明的范围。

具体实施方式

[0147] 实施例 1. 塞曲西坦缓释制剂

[0148] 根据表 1 中指定的组成制备塞曲西坦颗粒。

[0149] 表 1. 塞曲西坦颗粒的芯组成

[0150]

步骤		物质	用量
步骤 1	活性芯	塞曲西坦	20%
		微晶纤维素	79%
		Pharmacoat 606	1%
步骤 2	控释包衣层	来自步骤 1 的颗粒	70%
		Eudragit NE 30D	20.0%
		滑石粉	8.6%
		Pharmacoat 606	1.2%

[0151]

		Simethicone	0.1%
步骤 3	外部加工助剂	胶态无水二氧化硅	占最终颗粒重量的 0.50%
步骤 4	固化	将来自步骤 3 的颗粒置于 60℃ 24 h	

[0152] 得到的活性芯具有 770 μm 的平均粒度。在商标 **Pharmacoat**[®] 606 下销售的羟丙基甲基纤维素用作粘合剂。优选 606 级。

[0153] 微晶纤维素用作稀释剂。

[0154] 滑石粉是防粘剂。

[0155] 丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物在商标 **Eudragit**[®] NE 30D 下销售。其用作控释聚合物。

[0156] 在商标 Simethicone 下销售的去甲基聚硅氧烷用作消泡剂。

[0157] 无水胶态二氧化硅在商标 **Aerosil**[®] 200 下销售。其用作防粘剂和助流剂。

[0158] 得到的颗粒显示塞曲西坦的缓释特性,符合体外溶出要求。

[0159] 表 10 :以 % 表示的结果

[0160]

时间小时	1. 00. 00	4. 00. 00	16. 00. 00
------	-----------	-----------	------------

塞曲西坦颗粒	3%	45%	90%
--------	----	-----	-----

[0161] 根据 USP<711>(仪器 n° 2, 50rpm, 水性介质 900ml)、在 16h 时间间隔内测定在水中的体外溶出特性。在 37℃、在 pH 6.4 磷酸盐缓冲液中进行溶出。

[0162] 实施例 2: 根据当地动物实验伦理委员会的指导原则进行全部实验。

[0163] 在海马切片中的癫痫样响应: 左乙拉西坦减少了在大鼠海马切片中被灌注液中高 $-K^{+}$ /低 $-Ca^{2+}$ 浓度诱发的和荷包牡丹碱诱导的癫痫样响应。根据之前报道的标准方法, 在由 Sprague-Dawley 大鼠制备的海马横切片中检验布立西坦对高 $-K^{+}$ /低 $-Ca^{2+}$ 浓度或荷包牡丹碱诱导的癫痫样响应的效应。通过使人工脑脊液 (ACSF) 的正常灌流液 ($K^{+}3mM$; $Ca^{2+}2.4mM$) 改变至高 $-K^{+}$ /低 $-Ca^{2+}$ 流体 (HKLCF) ($K^{+}7.5mM$; $Ca^{2+}0.5mM$) 或至包含 5M 甲碘荷包牡丹碱 (BMI) 的 ACSF 诱导癫痫样响应。

[0164] 使用 2M NaCl- 灌注的玻璃微电极记录切片 CA3 区域中的胞外场电位 (FPs)。以 10-min 间隔记录引起的 FPs 作为对使用恒定电流矩形脉冲的伞布刺激响应, 所述恒定电流矩形脉冲在切片在 ACSF 中时引起最大振幅的 50-75% 的单群峰电位 (PS)。在 HKLCF 模型中, 还在引起的响应的记录之间的各 10-min 间隔的中间, 记录了 2min 的自发活性。

[0165] 在从 ACSF 改变至 HKLCF 或包含 5M BMI 的 ACSF 前 20min, 将布立西坦或左乙拉西坦加入到切片的浴流体中, 将其在本实验的自始至终保持在灌注液中。

[0166] 小鼠中的听源性癫痫发作: 使用对听觉刺激具有野外连续性、阵挛性和强直性惊厥响应的遗传上声音敏感性雄性小鼠 (16-28g; $n = 10$ /组)。通过施加 30s 的听觉刺激 (90dB, 10-20kHz) 诱发听源性癫痫发作。用盐水、布立西坦 (i. p., 30min) 或左乙拉西坦 (i. p., 60min) 预处理小鼠, 将抗阵挛性惊厥的小鼠的比例用作评价抗惊厥活性的终点。

[0167] 化学诱导的小鼠癫痫发作: 戊四氮 83mg kg^{-1} s. c. 用于评价布立西坦的抗惊厥特性。基于盐水处理的动物中的剂量效应曲线将剂量选作诱导 97% 动物中所有四肢的阵挛性惊厥的惊厥剂量。给予化学惊厥药后即刻将小鼠各自放入小塑料笼 (25138cm), 观察在所有四肢中阵挛性惊厥的存在, 进行 60min。还在这一间隔过程中记录了阵挛性惊厥 (后肢伸长) 的发生率和死亡率。计算抗阵挛性惊厥的小鼠的比例并且用作抗惊厥活性的终点。

[0168] 结果

[0169] 在海马切片中的癫痫样响应: 将大鼠海马切片的灌流液从正常 ACSF 改变至 HKLCF 在 CA3 区域中逐步产生了癫痫样 FPs, 作为对恒定电流伞布刺激响应。在使切片接触单独的 HKLCF 的对照组中, PS1 振幅递增, 在 20min 内达到坪值 (4.250.77mV), 接近于在 ACSF 灌流下记录的值的 2 倍高 (2.180.15mV; 平均值 . d., $n = 10$ 个切片)。此外, 恒定电流单一刺激引起的反复性 PSs (即 PS2、PS3 等) 的猝发在 HKLCF 灌流的前 30min 内在数值上显著增加, 从单一 PS1 增加至平均 7.62.3PS/ 引起的猝发, 并且持续适度增加至记录结束, 在 HKLCF 灌流 80min 后达到 8.81.6PS/ 引起的猝发的平均值。布立西坦和左乙拉西坦减少了这些癫痫样响应。15min HKLCF 灌流时, 在接触单独 HKLCF 的 10 个对照切片中的 4 个中出现自发场猝发, 而从 HKLCF 中的 25min 到记录结束, 全部对照组切片都呈现有规则的场猝发。布立西坦 (3.2M)、而非左乙拉西坦 (32M) 减少了这种自发猝发的比例。

[0170] 体内研究: 在完全扁桃腺发炎的大鼠中, 布立西坦从 21.2mg kg^{-1} 剂量开始诱导运动-癫痫严重性的显著抑制, 而左乙拉西坦从 170mg kg^{-1} 剂量开始诱导类似的效应。布

立西坦还在最高测试剂量下 (212.3 mg kg^{-1}) 显著减少了后放期限, 而左乙拉西坦在至多 1700 mg kg^{-1} 下对这种参数无活性。

[0171] 用布立西坦和左乙拉西坦防止了听原性癫痫发作 - 倾向小鼠的阵挛性惊厥; ED_{50} 值如表 2 中所示。小鼠中诱导癫痫发作前 30 min i.p. 给予布立西坦还防止了戊四氮诱导的阵挛性惊厥并且防止了小鼠中最大电休克诱导的强直性后肢伸长, 不过, ED_{50} 值较高。

[0172] 布立西坦从 2.1 mg kg^{-1} 剂量开始显著抑制了 GAERS 大鼠中的自发 SWDs, 其中在最高测试剂量下 (67.9 mg kg^{-1}) 显示完全抑制。另一方面, 左乙拉西坦从 5.4 mg kg^{-1} 剂量开始显著抑制 SWDs。

[0173] 在小鼠角膜发炎过程中用布立西坦预治疗导致全身运动性癫痫发作的发病率显著下降, 且使用左乙拉西坦在较高剂量下观察到了类似的发病率下降。在终止治疗后持续角膜刺激显示在预先用最高剂量布立西坦治疗的组中全身运动性癫痫发作的发病率持续降低。