

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680051606.1

[43] 公开日 2009 年 2 月 4 日

[11] 公开号 CN 101360493A

[22] 申请日 2006.3.7

[21] 申请号 200680051606.1

[30] 优先权

[32] 2006.1.24 [33] US [31] 60/762,103

[86] 国际申请 PCT/US2006/008298 2006.3.7

[87] 国际公布 WO2007/086891 英 2007.8.2

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.23

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 J·赫拉科夫斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 韦欣华

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

左乙拉西坦制剂和制备方法

[57] 摘要

提供一种实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，包含实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物的药物组合物，以及制备该组合物的方法。

1. 一种实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，包含左乙拉西坦和，可选择的，一种赋形剂，其中组合物实质上无任何颗粒外的助流剂。
2. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中组合物具有均匀一致的混合物，以至于混合物的均匀度测定介于90%和110%之间，其相应的相对标准偏差小于5%。
3. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中组合物具有均匀一致的混合物，以至于混合物的均匀度测定介于95%和105%之间，其相应的相对标准偏差小于2%。
4. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中组合物具有均匀一致的混合物，以至于混合物的均匀度测定大于98%，其相应的相对标准偏差小于1%。
5. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中左乙拉西坦按重量计占组合物总重量的至少大约60%。
6. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中左乙拉西坦按重量计占组合物总重量的至少大约70%。
7. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中左乙拉西坦按重量计占组合物总重量的比例为大约70%至大约95%。
8. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中的赋形剂选自玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛、着色剂和它们的混合物。
9. 如权利要求1的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物，其中组合物中的左乙拉西坦颗粒的粒度分布 $d(0.1)$ 不少于大约 $0.6\mu\text{m}$ ， $d(0.5)$ 介于大约10和大约 $30\mu\text{m}$ 之间， $d(0.9)$ 不大于大约 $65\mu\text{m}$ 。
10. 一种药物组合物，包括左乙拉西坦和，可选择的，一种赋形剂，其中组合物实质上无任何颗粒外的助流剂。
11. 一种药物剂型，包含权利要求10的药物组合物。
12. 如权利要求11的药物制剂，其中剂型是片剂或胶囊。
13. 如权利要求11的药物剂型，包含至少大约250mg的左乙拉西坦。

14. 一种实质上无助流剂的左乙拉西坦药物组合物的制备方法，它包括制粒左乙拉西坦组合物，从而形成颗粒化的左乙拉西坦组合物，和，可选择的，将左乙拉西坦组合物和一种或多种赋形剂混和，其中产生的药物左乙拉西坦组合物实质上不含任何颗粒外的助流剂。

15. 如权利要求 14 的方法，其中的左乙拉西坦组合物包含至少一种赋形剂。

16. 如权利要求 14 的方法，其中的制粒方法包括湿制粒法。

17. 如权利要求 16 的方法，其中的左乙拉西坦组合物用纯净水作为造粒液体制粒。

18. 如权利要求 16 的方法，进一步包含将药物左乙拉西坦组合物压制成片剂或将其装入胶囊。

19. 如权利要求 16 的方法，进一步包含干燥、研磨，和可选择的，将颗粒化的组合物与一种或多种赋形剂混和；和将实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物压制成片剂或将实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物放入胶囊。

20. 如权利要求 14 的方法，其中制粒方法包括干制粒法。

21. 如权利要求 20 的方法，进一步包含将左乙拉西坦组合物压制成片剂或将其装入胶囊。

22. 如权利要求 20 的方法，进一步包含研磨和，可选择的，将颗粒化的组合物与一种或多种赋形剂混和；和将左乙拉西坦组合物压制成片剂或将左乙拉西坦组合物放入胶囊。

23. 如权利要求 14 的方法，其中药物组合物中左乙拉西坦颗粒的粒度分布为， $d(0.1)$ 不少于大约 $0.6\mu\text{m}$ ； $d(0.5)$ 介于大约 10 到大约 $30\mu\text{m}$ 之间，和 $d(0.9)$ 不大于大约 $65\mu\text{m}$ 。

左乙拉西坦制剂和制备方法

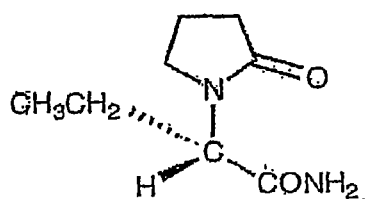
对相关申请的交叉引用

本申请要求于 2006 年 1 月 24 日申请的美国临时专利申请 60/762, 103 的权益, 在此通过参考引入。

本发明涉及稳定的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物, 含有实质上无助流剂的本发明左乙拉西坦组合物作为有效成分的药物组合物和药物以及本发明组合物的制备方法。

背景技术

据报道, 左乙拉西坦是一种抗癫痫药, 显然, 只有一种左乙拉西坦的对应体, 即 (-) - (S) - α -乙基-2-氧-1-吡咯烷乙酰胺是有效的。据报道, 左乙拉西坦结构表达式为,



左乙拉西坦片剂可以用 KEPPRA®的商品名买到, 典型的, 以胶状二氧化硅作为助流剂, 还包括玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁、聚乙二醇 4000、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、二氧化钛和着色剂。

在药物的制粒和颗粒干燥之后一般向药物组合物加入助流剂材料, 以促进干燥颗粒的流动。所以, 作为助流剂, 这些材料是颗粒外的材料。助流剂材料, 特别是胶状二氧化硅, 往往是松散的、块状的并且经常需要筛分。在筛分过程中, 常常会产生大量的在空气中散播的颗粒物。这些在空气散播的颗粒物是一种潜在的安全隐患, 因此, 工人需要使用安全设备和其他安全措施来处理这些颗粒物。

此外, 由于助流剂材料如胶状二氧化硅的颗粒非常小, 对于这样的材料, 其样品的总表面积, 相对于其体积, 是非常大的。有理由认为, 含有这种小体

积大表面积的助流剂材料可能会导致药物有效成分的不稳定性。这种不稳定性可能是由助流剂颗粒和有效成分之间的直接相互作用而引发，或者助流剂作为催化剂，促进了导致有效成分不稳定的相互作用。

所以，为了降低对工人的危害和提高药物组合物中左乙拉西坦的稳定性，就需要一种实质上无助流剂左乙拉西坦制剂和其制备方法。本发明提供了这种制剂和制备方法。

发明摘要

本发明提出一种稳定的优选实质上不使用助流剂的左乙拉西坦片剂和实质上无助流剂的左乙拉西坦制剂和包含实质上无助流剂的左乙拉西坦制剂的药物组合物的制备方法。本发明实质上无助流剂的左乙拉西坦制剂可以制成稳定和易于处理的片剂。

本发明提供一种稳定的、高浓度的、实质上无助流剂的左乙拉西坦药物组合物，优先的，至少含有大约 60% 的左乙拉西坦，更优先的，至少含有大约 70% 的左乙拉西坦，最优选的，至少含有大约 70 至大约 95% 的左乙拉西坦。本发明的实质上无助流剂的左乙拉西坦药物组合物可以包含一种或多种药用辅料，如玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛、着色剂和它们的混合物。根据本发明应用于制剂的辅料是当与本发明的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物的颗粒混合时，会起到助流剂的作用的物质。辅料要么和组合物的颗粒结合在一起，这时不能起到助流剂的作用，因此它不是一种助流剂；要么分量少到使助剂不足以起到助流剂的作用。根据本发明实质上无助流剂的左乙拉西坦制剂优选制备为药物制剂，比如常规的剂型，例如片剂和胶囊。首选的实质上无助流剂的左乙拉西坦的剂型是片剂。

实质上无助流剂的左乙拉西坦片剂在压片之前可能是干颗粒的或湿颗粒的，或者片剂混和物被直接压制。作为药物制剂，采用何种加工方式取决于药物的性质，选择的辅料，剂型，比如颗粒大小、混合物相容性、密度、和流动性。对于左乙拉西坦片剂，优选制粒法，更优选湿制粒法。根据本发明的片剂可以进行包衣处理以利于吞咽和/或增强片剂外表的美观。

发明内容

本文应用的“助流剂”这一术语的含义是指一种当向干燥的颗粒化药物组

合物中添加足够量时，有助于增加加工过程中颗粒流动性的材料。由于助流剂通常添加到干燥的、颗粒化的组合物中，助流剂往往被看做是颗粒外的材料。

本文中的“实质上无助流剂左乙拉西坦”指的是除了痕量外没有任何有助流剂功能的颗粒外的材料添加的左乙拉西坦制剂或组合物。也就是，具有助流剂功能的颗粒外的材料在本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦组合物中的含量少到不足以在颗粒化组合物中起到助流剂作用。助流剂典型的应用是添加到药物制剂中以改善非紧密固态组合物的流动性和提高定量配料的精度。在本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦组合物中没有必要添加助流剂来增加流动性。

本文中“高剂量左乙拉西坦”优选指一种至少大约 250mg 的左乙拉西坦剂型，更优选的，至少大约 500mg，最优选的，至少大约 750mg。本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦组合物优选被加工成薄膜衣片剂，更优选的，每片含大约 250mg、大约 500mg 或大约 750mg 左乙拉西坦。

本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦片剂在压片前可以用于干制粒法或湿制粒法处理，或直接压成片剂。本发明优选的方法，左乙拉西坦可随意地和至少一种辅料湿法制粒，其中，优选的制粒液体是纯净水。制粒材料最好被干燥、研磨，并且可随意与一种或多种辅料混和。最优选的，最终的混合物被压制成片并包衣。随意与一种或多种其他辅料混和的这种颗粒化材料还可以放入一种可吸收的胶囊中。

除了有效成分左乙拉西坦之外，本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦药物组合物可以包含一种或多种赋形剂或辅剂。赋形剂选择及其含量的确定可以容易地由配方科学家基于经验、标准流程的考察和本领域的参考文献来得出。可起到助流剂功能的赋形剂和辅剂在本发明制剂中作为颗粒外材料存在的量不会允许该赋形剂或辅剂起到助流剂的作用。

稀释剂增大了固态药物组合物的体积，并可以制成更易于患者服用和/或便于护理者处理的包含该组合物的药物剂型。本发明中使用的稀释剂包括那些在本领域中已知的不起助流剂作用的稀释剂。可起到助流剂功能的稀释剂在本发明制剂中作为颗粒外材料存在的量不会允许该稀释剂起到助流剂的作用。

被压缩形成剂型，如片剂，的固态药物组合物可包括压缩后有助于粘合有效成分和赋形剂的赋形剂。有用的粘合剂包括那些在本领域中已知的、没有助流剂作用的粘合剂。可起到助流剂功能的粘合剂在本发明制剂中作为颗粒外材

料存在的量不会允许该粘合剂起到助流剂的作用。

通过向组合物中添加崩解剂，压缩的固态药物组合物在患者胃中的溶解速率会增加。本发明有用的崩解剂包括那些本领域已知的、没有助流剂作用的崩解剂。可以充当助流剂的崩解剂在本发明制剂中作为颗粒外材料存在的量不会允许该崩解剂起到助流剂的作用。

本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦固态组合物包括粉剂、颗粒剂、聚集体和压缩组合物。剂量可以方便的以单位剂型存在，并以熟知的制药工艺方法制备。本发明的实质上无助流剂左乙拉西坦的有用剂型包括，但不限于，固态剂型，如片剂、粉剂和胶囊。

本发明的剂型可以是一种含有该组合物的胶囊，更优选的，是一种粉状或颗粒状固态组合物存在于硬或软的壳中。壳由明胶制成，并可任意地包含一种增塑剂，比如甘油和山梨醇，和一种遮光剂或着色剂。

对于患者，调味剂和香味增强剂使得剂型口感更好。可以包含在本发明的组合物中的药品的普通的调味剂和香味增强剂包括麦芽醇、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

一种用于压片或填充胶囊的组合物可以用湿法制粒制备。在湿制粒法中，粉末形态的部分或全部的活性成分和赋形剂被混合，并进一步加入一种液体，典型的是水，使粉末形成颗粒。颗粒可以被筛分和/或研磨、干燥，和过筛和/或研磨成需要的颗粒大小。颗粒可以被压片，或者在压片前，可以加入其他赋形剂如润滑剂。

一种压片组合物可以用传统的干法制粒制备。例如，活性成分和赋形剂的混合组合物可以被压制成小块或片，然后被粉碎成结实的颗粒。这种结实的颗粒随后被压制成片剂。

作为另外一种可选择的干法制粒，混合组合物可以使用直接加压法被直接压制成药型。在直接压片法中，如何恰当地使用赋形剂，对于本领域技术人员来说是熟知的。

当一种剂型，如片剂，是由粉末状组合物紧压而成时，这些组合物受到来自于冲头和模具的压力。一些赋形剂和活性成分容易附着于冲头和模具的表面，这会导致产品的孔蚀和表面不规则。润滑剂可以被添加到组合物中以降低附着力和使产品从模具中的释放更容易。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂

酸甘油酯、棕榈硬脂甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、硫酸月桂酯钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸锌。可起到助流剂功能的润滑剂在本发明的剂型中，其用量不足以使该润滑剂起到助流剂的作用。

本发明的胶囊填充物可以含有任意前面提及的混和物和颗粒，对它们的描述参见压片部分，但是，它们没有经过最终的压片环节。

下面的非限定性的实施例仅用来说明本发明的优选的具体实施方式，不用来作为限制本发明，本发明的范围由附加的权利要求确定。

实施例

实施例 1

<u>成分</u>	<u>(毫克/片)</u>
第 I 部分	
左乙拉西坦	750.0
聚乙烯吡咯烷酮	40.0
淀粉	90.0
淀粉羟乙酸钠	110.0
第 II 部分	
硬脂酸镁	10.0
第 III 部分	
*欧巴代® 03F23356	30.0
合计	1030.0

*可以买到的制作包衣的粉末混合物包括羟丙甲纤维素 (HPMC); 二氧化钛; 聚乙二醇 (PEG 3350); 着色剂。

第 I 部分的成分使用纯净水作为制粒液体进行制粒。颗粒经干燥、研磨后和第 II 部分的成分混合。将最终得到的混合物压制成片剂并用第 III 部分材料的

水悬浮液来包衣。

实施例 2

<u>成分</u>	<u>(毫克/片)</u>
第 I 部分	
左乙拉西坦	750.0
聚乙烯吡咯烷酮	24.0
淀粉	102.0
交联羧甲基纤维素钠	111.0
第 II 部分	
交联羧甲基纤维素钠	
硬脂酸镁	9.0
第 III 部分	
*欧巴代® 03F23356	27.0
合计	1023.0

*可以买到的制作包衣的粉末混合物包括羟丙甲纤维素 (HPMC); 二氧化钛; 聚乙二醇 (PEG 3350); 着色剂。

第 I 部分的成分使用纯净水作为制粒液体来制粒。将得到的颗粒干燥、研磨后和第 II 部分的成分混合。将最终得到的混合物压制成片剂并用第 III 部分材料的水悬浮液来包衣。

正如实施例 1 和 2 所示, 举例的制剂在片芯中按重量计包含约 75% 的活性材料。对于这种高剂量的产品, 流动性的重要性怎么强调也不为过。在加工过程中, 粉末材料要从存储容器流动到胶囊填充注射器或压片模中, 因此, 固体的流动性对填充胶囊和压片会有影响。固体的流动性对压片前粉剂的均匀度也有影响。在胶囊和片剂的加工中, 胶状二氧化硅被广泛用作助流剂以提高粉末或颗粒的流动性。但是对于本发明的实质上无助流剂的左乙拉西坦组合物, 并不需要二氧化硅助流剂。所以, 本发明的实质上无助流剂的左乙拉西坦合剂实

质上不含有胶态二氧化硅。

优选地，本发明的药剂具有良好的流动性，因此一种混合物均匀度的检测指出实验混合物的均匀度介于 90-110%之间，伴随的相对标准偏差（RSD）小于约 5%。更优选的，混合物均匀度介于 95-105%之间，伴随的 RSD 小于约 2%。实施例 1 和 2 证明，本发明的实质上无助流剂的左乙拉西坦制剂构成的最终混合物具有非常好的流动性和均匀度，均匀度大于 98%，伴随的 RSD 小于约 1%。如表 1 中所示，片芯具有可以接受的物理特性。

表 1

试验号,	堆积密度,	摇实密度,	混合物的均匀度,	硬度,	脆性
1	0.6g/ml	0.7g/ml	98.4% RSD 0.6%	22-32SCU*	0%

*SCU=强度科布单位 (Strong Cobb Units)

为了避免可能的操作困难，使用的左乙拉西坦颗粒的粒度分布优选为，d (0.1) 不少于 (NLT) 约 0.6μm，d (0.5) 从约 10 到约 30μm，d (0.9) 不多于 (NMT) 约 65μm.此外，堆积密度不少于 0.2g/cm³，摇实密度不少于 0.35g/cm³。以上使用的左乙拉西坦的颗粒大小为约 50μm。为了把颗粒尺寸对左乙拉西坦释放率的影响降到最小，崩解剂内加和外加到颗粒中。尽管产生的溶解速率慢于市场上购买的产品，但本发明产品被发现和市场购买的产品具有生物等价性，无论是在空腹和在食物生物等价研究中。

对实施例 1 和 2 样品的稳定性试验，在刚刚制备出来和在加速条件下温度 40 摄氏度相对湿度 75%储存 3 个月后进行。应用高效液相色谱法分析。对市售产品做同样的稳定性试验。结果如表 2。

表 2

实施例号	最初杂质和降解物总量	40℃/75%相对湿度 3 个月后
1	<0.05%	<0.05%
2	0.06%	<0.05%
市售产品	<0.05%	<0.05%

⁺IDD=杂质和降解物的测定

它清楚的表明，本发明可以很好的达到前面所述的目标，本领域技术人员可以设计出大量的优化和具体实施方式。所以，附加权利要求涵盖了落在本发明的实质精神和保护范围之内的这些优化和具体实施方式是可以预见的。