



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1635909 B

(45) 授权公告日 2012.09.05

(21) 申请号 03804230.4

A61K 31/44 (2006.01)

(22) 申请日 2003.02.19

A61P 11/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

10207160.8 2002.02.20 DE

02003811.3 2002.02.20 EP

(56) 对比文件

CN 1126468 A, 1996.07.10, 权利要求 1 和 20, 说明书 21 — 22 页.

CN 1189832 A, 1998.08.05, 说明书摘要及 48 页药物学部分.

毕殿洲. 药剂学 4. 人民卫生出版社, 2000, 114-121.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2004.08.19

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2003/001650 2003.02.19

审查员 吕青

(87) PCT 申请的公布数据

W02003/070279 EN 2003.08.28

(73) 专利权人 奈科明有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

(72) 发明人 R·迪特里奇 K·埃斯特特

H·内伊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 谭明胜

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图 1 页

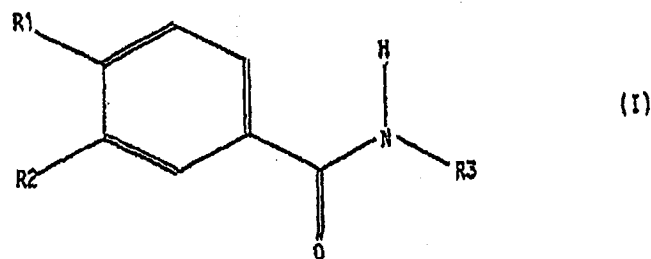
(54) 发明名称

含有 PDE4 抑制剂作为活性成分和聚乙烯吡咯烷酮作为赋形剂的口服剂型

(57) 摘要

描述了用于口服给药微溶的 PDE4 抑制剂的剂型。它们包含 PVP 作为粘合剂。

1. 用于口服给药的 PDE 4 抑制剂的片剂或丸剂形式的剂型,其包含 PDE 4 抑制剂和作为粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮,和一种或多种其它合适的药物赋形剂,其中所述 PDE4 抑制剂是选自下式 I 化合物、该化合物的盐、和吡啶的 N-氧化物和其盐的化合物:



其中

R1 是二氟甲氧基,

R2 是环丙基甲氧基和

R3 是 3,5- 二氯吡啶 -4- 基,

其中所述剂型立即释放该 PDE 4 抑制剂。

2. 根据权利要求 1 的剂型,其中所述 PDE 4 抑制剂是 N-(3,5- 二氯吡啶 -4- 基)-3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基苯甲酰胺 (罗氟司特)。

3. 根据权利要求 1 的剂型,其中所述 PDE4 抑制剂是式 I 化合物的吡啶的 N-氧化物。

4. 根据权利要求 2 的剂型,每剂量单元含有 0.01mg 至 5mg 的罗氟司特。

5. 根据权利要求 4 的剂型,每剂量单元含有 0.05mg 至 2.5mg 的罗氟司特。

6. 根据权利要求 5 的剂型,每剂量单元含有 0.1mg 至 0.5mg 的罗氟司特。

7. 根据权利要求 1 的剂型,其中聚乙烯吡咯烷酮的比例,基于最终剂型重量的百分比,为 1 至 5%。

8. 根据权利要求 1 的剂型,其中聚乙烯吡咯烷酮的比例,基于最终剂型重量的百分比,为 2 至 3%。

9. 根据权利要求 1 的剂型,其中聚乙烯吡咯烷酮是具有分子量为 28000-34000 的 Kollidon 25,具有分子量为 44000-54000 的 Kollidon 30,或具有分子量为 1000000-1500000 的 Kollidon 90F。

10. 根据权利要求 1 的剂型,其中药物赋形剂是来自填充剂、另外的粘合剂、片剂崩解剂、润滑剂或释放剂、调味物质、缓冲物质、防腐剂、着色物质和乳化剂的赋形剂。

11. 根据权利要求 1 的剂型,其中粘合剂的比例,基于最终剂型重量的百分比,为 0.5 至 20%。

12. 根据权利要求 11 的剂型,其中所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮,以及,若合适,其它的粘合剂。

13. 根据权利要求 10 的剂型,它是片剂,并且其中填充剂的比例,基于最终剂型重量的百分比,为 40 至 99wt. %。

14. 根据权利要求 13 的剂型,其中填充剂的比例,基于最终剂型重量的百分比,为 60 至 97wt. %。

15. 根据权利要求 10 的剂型,其中填充剂选自于碳酸钙;碳酸钠;糖醇,所述糖醇选自甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇或麦芽糖醇;淀粉,所述淀粉选自玉米淀粉、马铃薯淀粉和小

麦淀粉 ;微晶纤维素 ;糖类,所述糖类选自葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖和右旋糖和它们的混合物。

16. 根据权利要求 15 的剂型,其中所述乳糖为乳糖一水合物。

17. 根据权利要求 15 的剂型,其中填充剂选自玉米淀粉,微晶纤维素,乳糖和它们的混合物。

18. 根据权利要求 10 的剂型,其中润滑剂或释放剂选自硬脂酰延胡索酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石和胶态无水二氧化硅。

19. 根据权利要求 1 的剂型,它是片剂。

20. 根据权利要求 19 的剂型,其中药物赋形剂是至少一种填充剂和至少一种润滑剂或释放剂。

21. 根据权利要求 19 的剂型,包含

- | | |
|------------|----------|
| 1. 罗氟司特 | 0.125mg |
| 2. 乳糖一水合物 | 49.660mg |
| 3. 玉米淀粉 | 13.390mg |
| 4. 聚维酮 K90 | 1.300mg |
| 5. 植物硬脂酸镁 | 0.650mg。 |

22. 根据权利要求 19 的剂型,包含

- | | |
|------------|----------|
| 1. 罗氟司特 | 0.250mg |
| 2. 乳糖一水合物 | 49.660mg |
| 3. 玉米淀粉 | 13.390mg |
| 4. 聚维酮 K90 | 1.300mg |
| 5. 植物硬脂酸镁 | 0.650mg。 |

23. 根据权利要求 19 的剂型,包含

- | | |
|------------|----------|
| 1. 罗氟司特 | 0.500mg |
| 2. 乳糖一水合物 | 49.660mg |
| 3. 玉米淀粉 | 13.390mg |
| 4. 聚维酮 K90 | 1.300mg |
| 5. 植物硬脂酸镁 | 0.650mg。 |

24. 根据权利要求 1 的剂型,包含 PDE 4 抑制剂在作为载体的粘合剂 PVP 中的固溶体。

25. 根据权利要求 24 的剂型,其中该固溶体是具有无定形结构的固溶体,其中 PDE 4 抑制剂以分子分散体形式存在于载体材料中。

26. 生产权利要求 1 的剂型的方法,其包括步骤:

- (a) 生产权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂和药物赋形剂的混合物,和
- (b) 将在 (a) 中获得的混合物与聚乙烯吡咯烷酮水溶液制粒。

27. 根据权利要求 26 的方法,还包括干燥颗粒,和任选地,与其它药物赋形剂混合,与释放剂混合,以及在压片机中压制。

28. 根据权利要求 26 的方法,还包括加工制粒后获得的湿制剂成丸剂。

29. 根据权利要求 26 的方法,其中制粒在合适的条件下,在流化床制粒机中进行。

30. 根据权利要求 26 的方法,其中步骤 (a) 中的 PDE 4 抑制剂以与药物赋形剂的研制

物的形式与药物赋形剂混合。

31. 根据权利要求 30 的方法,其中研制物以将 PDE 4 抑制剂与药物赋形剂研磨获得。

32. 根据权利要求 30 或 31 的方法,其中药物赋形剂是填充剂。

33. 根据权利要求 26 的方法,包括将下面的混合物与水性聚乙烯吡咯烷酮溶液制粒:

(a) 权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂,或权利要求 1 的式 I 的 PDE4 抑制剂与玉米淀粉的研制物,

(b) 玉米淀粉,和

(c) 乳糖一水合物,

干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压制。

34. 根据权利要求 26 的方法,包括将下面的混合物与水性聚乙烯吡咯烷酮溶液制粒:

(a) 权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂,或权利要求 1 的式 I 的 PDE4 抑制剂与玉米淀粉的研制物,

(b) 玉米淀粉,

(c) 微晶纤维素,和

(d) 羧甲基淀粉钠,

干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压制。

35. 生产权利要求 1 的剂型的方法,包括步骤:

(a) 生产药物赋形剂的混合物,

(b) 将在 (a) 中获得的混合物与权利要求 1 的式 I 的 PDE4 抑制剂在聚乙烯吡咯烷酮水溶液中的混悬液制粒。

36. 根据权利要求 35 的方法,包括将玉米淀粉和乳糖一水合物的混合物与权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂在聚乙烯吡咯烷酮水溶液中的混悬液制粒,干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压制。

37. 生产权利要求 1 的剂型的方法,其包括生产聚乙烯吡咯烷酮和权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂的固溶体。

38. 根据权利要求 37 的方法,其中该固溶体是具有无定形结构的固溶体,其中权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂以分子分散体形式存在于聚乙烯吡咯烷酮中。

39. 根据权利要求 37 的方法,其中所述固溶体通过溶剂方法进行制备,其中将聚乙烯吡咯烷酮、PDE4 抑制剂和,若合适,其它药用赋形剂溶解在合适的溶剂中,随后通过喷雾干燥、普通干燥、真空干燥或冷冻干燥再次除去溶剂。

40. 根据权利要求 37 的方法,其中所述固溶体通过混合方法进行制备,其中将 PDE 4 抑制剂和,如果合适,其它药物赋形剂与聚乙烯吡咯烷酮剧烈地一起混合。

41. 生产权利要求 1 的剂型的方法,包括步骤:(a) 生产权利要求 1 的式 I 的 PDE 4 抑制剂在聚乙烯吡咯烷酮中的固溶体形式的活性成分制剂,(b) 生产该活性成分制剂和药物赋形剂的混合物,和 (c) 将在 (b) 中获得的混合物与聚乙烯吡咯烷酮水溶液制粒。

42. 根据权利要求 41 的方法,用于制备片剂形式的剂型,其中在步骤 (c) 中获得的颗粒被干燥并与润滑剂或释放剂混合,然后在压片机中被压制。

43. 根据权利要求 41 的方法,用于制备丸剂形式的剂型,其中在步骤 (c) 中获得的湿颗粒通过挤出机/球化机过程被加工成合适的丸剂。

44. 生产权利要求 1 的剂型的方法,该剂型为丸剂形式,其中活性成分制剂的分散体 / 混悬体以 PDE 4 抑制剂在聚乙烯吡咯烷酮中的固溶体在合适溶剂中的形式被应用于类似丸的载体中,其中所述类似丸的载体是独丸或包含 HPMC 的丸剂。

45. 权利要求 1 的式 I 化合物在制备用于治疗或预防能用 PED4 抑制剂治疗或预防的疾病的权利要求 1 的剂型中的应用。

46. 根据权利要求 45 的应用,其中所述疾病选自哮喘或气道阻塞。

47. 根据权利要求 46 的应用,其中所述疾病为 COPD(慢性梗阻性肺病)。

含有 PDE 4 抑制剂作为活性成分和聚乙烯吡咯烷酮作为赋形剂的口服剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及制药技术领域,并且描述了用于口服给药 PDE 4 抑制剂的剂型,PDE 4 抑制剂作为活性成分在片剂或丸剂剂型中用来治疗例如哮喘或气道梗阻的疾病。本发明另外涉及生产此剂型的方法。

背景技术

[0002] 目前,人们对于环状核苷酸磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(特别是4型)作为用于治疗炎症性疾病特别是气道炎症例如哮喘或气道梗阻(例如,COPD=慢性梗阻性肺病)的活性成分的新改进型有特别的兴趣。许多 PDE 4 抑制剂目前正在进行高级临床试验。

[0003] WO 00/50011 和 WO 01/32165,它们涉及 PDE 4 抑制剂的控制或持续给药剂型,其指出以较高剂量给药特定 PDE 4 抑制剂例如 **Ariflo®** (INN:cilomilast) 时,不合需要的 CNS 副作用会变得明显。WO 00/50011 和 WO 01/32165 把这看作活性成分立即释放剂型的特殊风险,并且因此建议以控制或持续释放剂型给药 PDE 4 抑制剂 **Ariflo®** (INN:cilomilast)。

[0004] US 5,286,494 提出了微溶的 PDE 4 抑制剂 Rolipram 的控制或持续释放剂型。然而,微溶活性成分的控制或持续释放剂型的生产在技术上很复杂,此处例如将 US5286494 作为参考。

[0005] 可能是取决于化学结构,PDE 4 抑制剂类活性成分在水和含水系统中的溶解度低。因此,发现 PDE 4 抑制剂 N-(3,5-二氯吡啶-4-基)-3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯甲酰胺 (INN:罗氟司特) 在水中的溶解度,在 WO 95/01338 中有描述,在 21℃ 时仅为 0.53mg/l。药物的生物利用度基本上取决于药物从药物剂型中的释放。药物从制剂中较快的释放和溶解意味着其较快的吸收。对于在水中微溶的药物,生物利用度因此经常受溶解度或溶出速度的限制。这使得很难生产合适的剂型。

发明内容

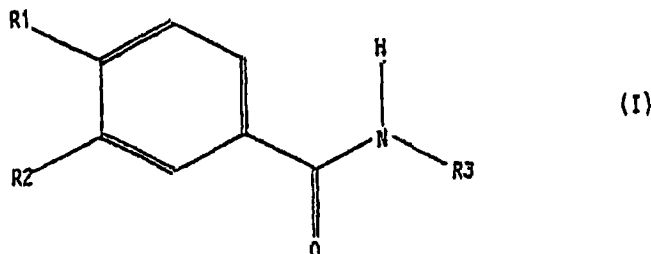
[0006] 本发明的目的是提供用于口服给药微溶的 PDE 4 抑制剂的剂型,此剂型的生产不需要很高的技术复杂性,其考虑到微溶的 PDE 4 抑制剂的低溶解度,以及其产生微溶的 PDE 4 抑制剂的快速、可接受的生物利用度,以便获得需要的血清浓度以快速获得理想的药理作用而副作用不明显。

[0007] 现在已经出乎意料地发现,这一目的可以通过使用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作为剂型粘合剂的微溶的 PDE 4 抑制剂的口服给药剂型获得。与不使用 PVP 作为粘合剂的剂型相比,本发明的剂型显示明显改善的药代动力学性质。因此,尤其涉及微溶的 PDE 4 抑制剂的生物利用度,与不含 PVP 的剂型相比观察到了本发明剂型的较快吸收和因此的药理作用的较快起效。本发明的口服剂型优选是片剂或丸剂形式的固体剂型。优选活性成分立即释放的固体口服剂型(立即释放固体口服剂型)。

[0008] 本发明因此涉及用于微溶的 PDE 4 抑制剂口服给药的片剂或丸剂形式的剂型,其包含微溶的 PDE 4 抑制剂和作为粘合剂的聚乙烯吡咯烷酮,以及一种或多种其它合适的药物赋形剂。

[0009] 按照本发明优选微溶的 PDE 4 抑制剂,是选自式 I 化合物的化合物

[0010]



[0011] 其中或者

[0012] R1 是 3-7C 环烷氧基、3-7C 环烷基甲氧基或苄氧基和

[0013] R2 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基,

[0014] 或者

[0015] R1 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基和

[0016] R2 是 3-7C 环烷基甲氧基或苄氧基,

[0017] 和

[0018] R3 是苯基、吡啶基、被 R31、R32 和 R33 取代的苯基,或被 R34、R35、R36 和 R37 取代的吡啶基,其中

[0019] R31 是羟基、卤素、氰基、羧基、三氟甲基、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基-羰基、1-4C 烷基羰基、1-4C 烷基羰基氧基、氨基、单或二-1-4C 烷基氨基或 1-4C 烷基羰基氨基,

[0020] R32 是氢、羟基、卤素、氨基、三氟甲基、1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基,

[0021] R33 是氢、卤素、1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基,

[0022] R34 是羟基、卤素、氰基、羧基、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、1-4C 烷氧基羰基或氨基,

[0023] R35 是氢、卤素、氨基或 1-4C 烷基,

[0024] R36 是氢或卤素和

[0025] R37 是氢或卤素,

[0026] 这些化合物的盐和吡啶类化合物的 N-氧化物和其盐。

[0027] 3-7C 环烷氧基例如是环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基,其中环丙氧基、环丁氧基和环戊氧基是优选的。

[0028] 3-7C 环烷基甲氧基例如是环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基,其中环丙基甲氧基、环丁基甲氧基和环戊基甲氧基是优选的。

[0029] 可以提及的完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基的例子是 1,2,2-三氟乙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、高氟乙氧基且尤其是 1,1,2,2-四氟乙氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和二氟甲氧基基团。

[0030] 用于本发明目的的卤素是溴、氯和氟。

[0031] 1-4C 烷基代表具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的例子是丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基基团。

[0032] 1-4C 烷氧基是除氧原子外包含一个前述的 1-4C 烷基基团的基团。可以提及的例子是甲氧基和乙氧基基团。

[0033] 1-4C 烷氧基羰基是与一个前述的 1-4C 烷氧基基团结合的羰基,可以提及的例子是甲氧基羰基($\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$)和乙氧基羰基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$)基团。

[0034] 1-4C 烷基羰基是与一个前述的 1-4C 烷基基团结合的羰基。可以提及的例子是乙酰基($\text{CH}_3\text{CO}-$)。

[0035] 1-4C 烷基羰基氧基除氧原子外包含一个前述的 1-4C 烷基羰基。可以提及的例子是乙酰氧基($\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$)。

[0036] 可以提及的单-或二-1-4C 烷基氨基的例子是甲基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。

[0037] 可以提及的 1-4C 烷基羰基氨基的例子是乙酰氨基($-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$)。

[0038] 可以提及的被 R31、R32 和 R33 取代的苯基的例子是基团:2-乙酰基苯基、2-氨基苯基、2-溴苯基、2-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、4-二乙氨基-2-甲基苯基、4-溴-2-三氟甲基苯基、2-羧基-5-氯苯基、3,5-二氯-2-羟基苯基、2-溴-4-羧基-5-羟基苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,6-二溴苯基、2-氰基苯基、4-氰基-2-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2-氯-6-氟苯基、2-羟基苯基、2-羟基-4-甲氧基苯基、2,4-二羟基苯基、2-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2-二甲基氨基苯基、2-甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、2,3-二甲基苯基、2-甲氧基羰基苯基、2-三氟甲基苯基、2,6-二氯-4-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-氰基苯基、2,6-二氯-4-氨基苯基、2,6-二氯-4-甲氧基羰基苯基、4-乙酰基氨基-2,6-二氯苯基和 2,6-二氯-4-乙氧基羰基苯基。

[0039] 可以提及的被 R34、R35、R36 和 R37 取代的吡啶基的例子是基团:3,5-二氯吡啶-4-基、2,6-二氨基吡啶-3-基、4-氨基吡啶-3-基、3-甲基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、5-羟基吡啶-2-基、4-氯吡啶-3-基、3-氯吡啶-2-基、3-氯吡啶-4-基、2-氯吡啶-3-基、2,3,5,6-四氟吡啶-4-基、3,5-二氯-2,6-二氟吡啶-4-基、3,5-二溴吡啶-2-基、3,5-二溴吡啶-4-基、3,5-二氯吡啶-4-基、2,6-二氯吡啶-3-基、3,5-二甲基吡啶-4-基、3-氯-2,5,6-三氟吡啶-4-基和 2,3,5-三氟吡啶-4-基。

[0040] 适合于式 I 化合物的盐-取决于取代-是所有酸加成盐,但是尤其是所有与碱形成的盐。尤其提及的是由无机酸和有机酸与通常在制药技术中使用的碱形成的药理可接受的盐构成的。药理学上不可接受的盐,例如可能是以工业规模制备本发明的化合物的过程的最初产物,通过本领域技术人员已知的方法被转变成药理学上可接受的盐。那些适合的一方面是与酸形成的水溶性和水不溶性酸加成盐,所述酸为例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、安息香酸、2-(4-羟基苯甲酰)安息香酸、丁酸、硫代水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、embonic acid、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 3-羟基-2-萘甲酸,被使用来制备盐的酸是等摩尔量比率的量,或与其不同的量一取决于酸是一元的或是多元的且取决于需要得到的盐。

[0041] 另一方面,与碱形成的盐也是尤其适用的。可以提及的碱式盐的例子有锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、钛盐、铵盐、甲葡铵盐或胍盐,再次被使用来制备盐的碱是等摩

尔比率的量,或与其不同于从那里的量。

[0042] 强调的式 I 化合物是那些,其中或者

[0043] R1 是 3-5C 环烷氧基、3-5C 环烷基甲氧基或苄氧基和

[0044] R2 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基,

[0045] 或者

[0046] R1 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基和

[0047] R2 是 3-5C 环烷基甲氧基或苄氧基,

[0048] 和

[0049] R3 是苯基、吡啶基、被 R31、R32 和 R33 取代的苯基,或被 R34、R35、R36 和 R37 取代的吡啶基,其中

[0050] R31 是卤素、氰基、羧基、1-4C 烷基、1-4C 烷氧基或 1-4C 烷氧基羰基,

[0051] R32 是氢、卤素、1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基,

[0052] R33 是氢、卤素、1-4C 烷基或 1-4C 烷氧基,

[0053] R34 是卤素或 1-4C 烷基,

[0054] R35 是氢或卤素,

[0055] R36 是氢或卤素和

[0056] R37 是氢或卤素,

[0057] 这些化合物的盐和吡啶类化合物的 N-氧化物和其盐。

[0058] 尤其强调的式 I 化合物是那些,其中

[0059] R1 是 3-5C 环烷氧基、3-5C 环烷基甲氧基或苄氧基和

[0060] R2 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基,

[0061] 或者

[0062] R1 是完全地或部分地被氟取代的 1-4C 烷氧基和

[0063] R2 是 3-5C 环烷基甲氧基或苄氧基,和

[0064] R3 是 2- 溴苯基、2,6- 二氯 -4- 乙氧基羰基苯基、2,6- 二甲氧基苯基、4- 氰基 -2- 氟 - 苯基、2,4,6- 三氟苯基、2- 氯 -6- 甲基苯基、2,6- 二甲基苯基、2,6- 二氟苯基、2,6- 二氯苯基、3,5- 二氯吡啶 -4- 基、3- 甲基吡啶 -2- 基、2- 氯吡啶 -3- 基、3,5- 二溴吡啶 -2- 基、2,3,5,6- 四氟吡啶 -4- 基、3- 氯 -2,5,6- 三氟吡啶 -4- 基、3,5- 二氯 -2,6- 二氟吡啶 -4- 基或 2,6- 二氯吡啶 -3- 基,

[0065] 这些化合物的盐和吡啶类化合物的 N-氧化物和其盐。

[0066] 优选的式 I 化合物是那些,其中

[0067] R1 是二氟甲氧基,

[0068] R2 是环丙基甲氧基和

[0069] R3 是 2- 溴苯基、2,6- 二氯 -4- 乙氧基羰基苯基、2,6- 二甲氧基苯基、4- 氰基 -2- 氟苯基、2,4,6- 三氟苯基、2- 氯 -6- 甲基苯基、2,6- 二甲基苯基、2,6- 二氟苯基、2,6- 二氯苯基、3,5- 二氯吡啶 -4- 基、3- 甲基吡啶 -2- 基、2- 氯吡啶 -3- 基、3,5- 二溴吡啶 -2- 基、2,3,5,6- 四氟吡啶 -4- 基、3- 氯 -2,5,6- 三氟吡啶 -4- 基、3,5- 二氯 -2,6- 二氟吡啶 -4- 基或 2,6- 二氯吡啶 -3- 基,

[0070] 这些化合物的盐,和吡啶类化合物的 N-氧化物和其盐。

- [0071] 尤其优选的式 I 化合物是一个这样的化合物, 其中
- [0072] R1 是二氟甲氧基,
- [0073] R2 是环丙基甲氧基和
- [0074] R3 是 3,5- 二氯吡啶 -4- 基,
- [0075] 这些化合物的盐, 和吡啶类化合物的 N- 氧化物和其盐。
- [0076] 这一化合物的化学名称是 N-(3,5- 二氯吡啶 -4- 基)-3- 环丙基甲氧基 -4- 二氟甲氧基苯甲酰胺 (INN: 罗氟司特)。
- [0077] 微溶的 PDE 4 抑制剂优选在 15-25℃ 温度, 尤其在 21℃ 温度, 在水中溶解度低于或等于 100 毫克 / 升, 尤其优选在水中溶解度低于或等于 1 毫克 / 升的 PDE 4 抑制剂。这一化合物尤其优选的一个式 I 化合物。
- [0078] 上面提及的式 I 化合物和这些化合物作为磷酸二酯酶 (PDE) 4 抑制剂的应用在国际专利申请 WO 95/01338 中有描述。
- [0079] 可以在本发明剂型中使用的进一步合适的药用赋形剂是例如填充剂、另外的粘合剂、片剂崩解剂或别的润滑剂和释放剂的药用赋形剂。可以在本发明剂型中存在的其它合适的赋形剂是例如调味物质 (例如调味剂和甜味剂)、缓冲物质、防腐剂、着色物质 (例如铁黄或铁红) 或其它乳化剂。调味剂通常以 0.05% -1% 重量的比例加入。作为例子的其它调味物质是酸例如柠檬酸、甜味剂例如糖精、阿斯巴甜、环己磺酸钠或麦芽酚, 它们按照需要得到的结果被加入。
- [0080] 按照本发明使用的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 尤其是平均分子量高于 2000, 优选高于 20000 的水溶性 PVP。可以提及的例子是 Kollidon 12PF (分子量 2000-3000)、Kollidon 17 PF (分子量 7000-11000)、Kollidon 25 (分子量 28000-34000)、Kollidon 30 (分子量 44000-54000)、Kollidon 90F (分子量 1000000-1500000)。具有较高分子量的 PVP, 例如 Kollidon 25、Kollidon 30 和 Kollidon 90F 可以被提及作为优选。
- [0081] 如果需要, 可以使用除 PVP 之外的其它粘合剂, 例如聚醋酸乙烯酯 (例如 **Kollidon®** VA64)、明胶、玉米淀粉胶浆、预溶胀淀粉 (淀粉 1500)、羟丙甲基纤维素 (HPMC) 或羟丙基纤维素 (L-HPC)。
- [0082] 本发明合适的填充剂是填充剂例如碳酸钙 (例如 **MagGran®** CC 或 **Destab®** 95) 和碳酸钠, 糖醇例如甘露糖醇 (例如 **Perlitol®** 或 **Parteck®** M)、山梨糖醇 (例如 **Karlon®**)、木糖醇或麦芽糖醇, 淀粉例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和小麦淀粉, 微晶纤维素, 糖类例如葡萄糖、乳糖 (例如乳糖一水合物)、果糖、蔗糖和右旋糖。如果需要, 也可以使用它们的混合物。玉米淀粉、微晶纤维素和乳糖可以被提及作为优选。
- [0083] 可以提及的合适的润滑剂和释放剂的例子是硬酯酰延胡索酸钠 (sodium stearyl fumarate)、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石和胶态无水二氧化硅 (Aerosil)。
- [0084] 按照本发明合适的崩解剂尤其是不溶性聚乙烯吡咯烷酮 (不溶性 PVP, 交聚维酮)、羧甲基淀粉钠 [= 羟基乙酸淀粉钠]、羧甲基纤维素钠、海藻酸和能够实现崩解功能的淀粉 (例如淀粉 1500)。
- [0085] 本发明剂型中 PDE 4 抑制剂的比例 (为基于最终剂型重量的百分比) 通常取决于 PDE 4 抑制剂的性质, 为 0.01-50% 重量。PDE 4 抑制剂的比例优选最高至 20% 重量。
- [0086] 按照本发明粘合剂 (PVP 和如合适其它粘合剂) 的比例 (为基于最终剂型重量的

百分比) 优选为 0.5-20% 重量。PVP 的比例优选为 1-5% 重量, 尤其优选 2-3% 重量。

[0087] 本发明片剂中填充剂的比例(为基于最终剂型重量的百分比) 优选为 40-99% 重量。填充剂的比例优选为 60-97% 重量。

[0088] 在快速崩解片剂中崩解剂的比例(为基于最终剂型重量的百分比) 通常会最高至 35% 重量。崩解剂的比例优选 2-20% 重量。崩解剂的比例尤其优选 5-10% 重量。

[0089] 快速崩解片剂中润滑剂或释放剂的比例(为基于最终剂型重量的百分比) 通常为 0.1-5% 重量。润滑剂或释放剂的比例优选为 0.3-3% 重量。润滑剂或释放剂的比例尤其优选 0.5-2% 重量。

[0090] 在本发明优选的具体实施方案中, 剂型是片剂。优选对于片剂, 除了微溶的 PDE 4 抑制剂和 PVP 外, 还包含作为另外的药物赋形剂的至少一种填充剂和至少一种润滑剂或释放剂。

[0091] 本发明的药物制剂可以通过对于本领域技术人员已知的生产片剂和丸剂的方法生产。

[0092] 在本发明的一个具体实施方案中, 本发明的药物形式通过生产微溶的 PDE 4 抑制剂在作为载体的粘合剂 PVP 中的固溶体来生产。这例如可以通过溶剂方法进行, 在其中将 PVP、PDE4 抑制剂和若合适其它药用赋形剂溶解在合适的溶剂中, 并随后通过喷雾干燥、普通干燥、真空干燥或冷冻干燥再次除去溶剂。已经出乎意料地发现, 通过混合方法也可以生产固溶体, 其中将微溶的 PDE 4 抑制剂和如果合适其它药物赋形剂与 PVP 剧烈地一起混合。

[0093] 本发明也进一步涉及在作为载体的粘合剂 PVP 中的微溶的 PDE 4 抑制剂的固溶体。按照本发明, 在作为载体的粘合剂 PVP 中的 PDE 4 抑制剂的固溶体指具有无定形结构的固溶体, 其中 PDE 4 抑制剂以分子分散体形式存在于载体材料中。

[0094] 在进一步将固溶体加工成片剂或丸剂的情况中, 固溶体可以作为活性成分与填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂成分一起被加工, 通过对于本领域技术人员而言熟悉的生产方法, 来得到本发明的口服剂型。

[0095] 因此本发明也涉及生产用于口服给药 PDE 4 抑制剂的片剂或丸剂形式的剂型的方法, 包括步骤: (a) 生产微溶的 PDE 4 抑制剂在 PVP 中的固溶体形式的活性成分制剂, (b) 生产活性成分制剂和药物赋形剂的混合物, 和 (c) 将在 (b) 中获得的混合物与 PVP 水溶液制粒。

[0096] 在本发明的剂型是片剂形式的情况下, 在 (c) 中获得的颗粒, 在干燥和与润滑剂或释放剂混合后, 可以在压片机中被压片。在本发明的剂型是丸剂的情况下, 在 (c) 中获得的湿颗粒可以通过挤出剂/球化机过程被加工成合适的丸剂。二者择一地, 活性成分制剂的分散体/混悬体可以在 PVP 中的微溶的 PDE 4 抑制剂的固溶体形式在合适的溶剂中被应用于类似丸的载体中(例如独丸或包含 HPMC 的丸剂)。

[0097] 在本发明的另一个优选的具体实施方案中, 本发明的剂型的生产是通过将活性成分和药物赋形剂的混合物与水性 PVP 溶液制粒, 干燥颗粒, 并且如果需要, 与其它药物赋形剂混合。在制粒后获得的湿制剂然后可以被进一步加工成丸剂, 随后可以被充填入胶囊。如果需要在与其它药物赋形剂混合后, 在与释放剂混合后, 干燥的颗粒可在压片机中被压片。制粒优选在合适的条件下, 在流化床制粒机中进行。此外, 如果需要, 对于要使与其它药物赋形剂混合的活性成分可以以研制形式与药物赋形剂(特别是填充剂)混合。当活性成分

在剂型中的含量低于5%重量时,这是尤其优选的。这种研制物通常可以通过将活性成分与药物赋形剂(特别是填充剂)研磨获得。

[0098] 本发明因此也涉及生产用于口服给药 PDE 4 抑制剂的片剂或丸剂形式的剂型的方法,包括步骤:

[0099] (a) 生产活性成分和药物赋形剂的混合物,和

[0100] (b) 将在(a)中获得的混合物与 PVP 的水溶液制粒。

[0101] 本发明的剂型尤其优选地通过将下面的混合物与水性 PVP 溶液制粒

[0102] (a) 微溶的 PDE 4 抑制剂,或微溶的 PDE 4 抑制剂与玉米淀粉的研制物,

[0103] (b) 玉米淀粉,和

[0104] (c) 乳糖一水合物

[0105] 干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压片来生产。在此情况下,微溶的 PDE 4 抑制剂尤其优选罗氟司特、其盐、吡啶的 N-氧化物和其盐。

[0106] 二者择一地,本发明的剂型尤其优选通过将下面的混合物与水性 PVP 溶液制粒

[0107] (a) 微溶的 PDE 4 抑制剂,或微溶的 PDE 4 抑制剂与玉米淀粉的研制物,

[0108] (b) 玉米淀粉

[0109] (c) 微晶纤维素,和

[0110] (d) 羧甲基淀粉钠

[0111] 干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压片来生产。在此情况下,微溶的 PDE 4 抑制剂尤其优选罗氟司特、其盐、吡啶的 N-氧化物和其盐。

[0112] 在本发明进一步优选的具体实施方案中,本发明的剂型的生产是通过将药物赋形剂与活性成分在水性 PVP 溶液中的混悬液的混合物制粒,干燥颗粒,并且如果需要,与另外的药物赋形剂混合。然后以此方式获得的制剂,在与释放剂混合后,可以在压片机中被压片。制粒优选在合适的条件下在流化床制粒机中进行。

[0113] 本发明因此也涉及生产用于口服给药 PDE 4 抑制剂的片剂或丸剂形式的剂型的方法,包括步骤:

[0114] (a) 生产药物赋形剂的混合物,和

[0115] (b) 将在(a)中获得的混合物与在 PVP 水溶液中的活性成分的混悬液制粒。

[0116] 本发明的剂型尤其优选通过将玉米淀粉和乳糖一水合物的混合物与在 PVP 水溶液中的微溶的 PDE 4 抑制剂的混悬液制粒,干燥颗粒,将颗粒与释放剂混合并在压片机中压片来生产。

[0117] 已经出乎意料地发现,使用物理混合物或微溶的 PDE 4 抑制剂与填充剂的研制物(例如通过碾磨、强烈混合或挤压成形),随后用水性 PVP 溶液制粒生产的本发明的剂型,或使用制粒在水性 PVP 溶液中的 PDE 4 抑制剂的混悬液生产的本发明的剂型,正如与通过第一次生产 PVP 和 PDE 4 抑制剂的固溶体生产的剂型那样,与微溶的 PDE 4 抑制剂的生物利用度相比,具有相似的有利性质。这暗示着,在基于物理混合物或微溶的 PDE 4 抑制剂与填充剂的研制物,其随后与水性 PVP 溶液制粒的本发明剂型的生产中,或者在它们的制备中使用制粒 PDE 4 抑制剂在水性 PVP 溶液中的混悬液,出乎意料地,在 PVP 和微溶的 PDE4 抑制剂中的相互作用与在 PVP 和 PDE 4 抑制剂的固溶体中发生的相互作用相似。在本发明剂型的生产中,因此也可以通过溶剂方法免去固溶体生产技术上更加精细的变体。

附图说明

[0118] 图 1 显示与不包含 PVP 的剂型相比,在口服给药来自本发明剂型的罗氟司特 0.5mg (2 片,每片包含 0.25mg) 后,罗氟司特的平均血清浓度的时间过程。

[0119] 本发明片剂和制剂的生产通过下面的实施例来描述。下面的实施例更详细地解释了本发明而不构成对本发明的限制。

具体实施方式

[0120] 实施例

[0121] 本发明片剂的生产

[0122] 实施例 A

[0123] 基于包含 0.1mg 罗氟司特的片剂的重量

[0124]	1. 罗氟司特 (微粉化的)	0.100mg
[0125]	2. 乳糖一水合物	49.660mg
[0126]	3. 玉米淀粉	13.390mg
[0127]	4. 聚维酮 K90	1.300mg
[0128]	5. 硬脂酸镁 (植物)	0.650mg
[0129]	总计	65.100mg

[0130] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.1mg 的片剂。

[0131] 实施例 B

[0132] 基于包含 0.125mg 罗氟司特的片剂的重量

[0133]	1. 罗氟司特	0.125mg
[0134]	2. 乳糖一水合物	49.660mg
[0135]	3. 玉米淀粉	13.390mg
[0136]	4. 聚维酮 K90	1.300mg
[0137]	5. 硬脂酸镁 (植物)	0.650mg
[0138]	总计	65.125mg

[0139] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.125mg 的片剂。

[0140] 实施例 C

[0141] 基于包含 0.25mg 罗氟司特的片剂的重量

[0142]	1. 罗氟司特	0.250mg
[0143]	2. 微晶纤维素	33.900mg
[0144]	3. 玉米淀粉	2.500mg

[0145]	4. 聚维酮 K90	2. 250mg
[0146]	5. 羧甲基淀粉钠 (A 型)	20. 000mg
[0147]	6. 硬脂酸镁 (植物)	0. 600mg
[0148]	总计	59. 500mg

[0149] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制磨物与 (2)、(5) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (6) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 59. 5mg 的片剂。

[0150] 实施例 D

[0151] 基于包含 0. 25mg 罗氟司特的片剂的重量

[0152]	1. 罗氟司特	0. 250mg
[0153]	2. 乳糖一水合物	49. 660mg
[0154]	3. 玉米淀粉	13. 390mg
[0155]	4. 聚维酮 K90	1. 300mg
[0156]	5. 硬脂酸镁 (植物)	0. 650mg
[0157]	总计	65. 250mg

[0158] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65. 25mg 的片剂。

[0159] 实施例 E

[0160] 基于包含 0. 5mg 罗氟司特的片剂的重量

[0161]	1. 罗氟司特	0. 500mg
[0162]	2. 乳糖一水合物	49. 660mg
[0163]	3. 玉米淀粉	13. 390mg
[0164]	4. 聚维酮 K90	1. 300mg
[0165]	5. 硬脂酸镁 (植物)	0. 650mg
[0166]	总计	65. 500mg

[0167] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65. 500mg 的片剂。

[0168] 实施例 F

[0169] 基于包含 0. 5mg 罗氟司特的片剂的重量

[0170]	1. 罗氟司特	0. 500mg
[0171]	2. 乳糖一水合物	99. 320mg
[0172]	3. 玉米淀粉	26. 780mg
[0173]	4. 聚维酮 K90	2. 600mg
[0174]	5. 硬脂酸镁 (植物)	1. 300mg

[0175] 总计 130.500mg

[0176] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 130.5mg 的片剂。

[0177] 实施例 G

[0178] 基于包含 2.5mg 罗氟司特的片剂的重量

[0179] 1. 罗氟司特 2.500mg

[0180] 2. 微晶纤维素 33.900mg

[0181] 3. 玉米淀粉 2.500mg

[0182] 4. 聚维酮 K90 2.250mg

[0183] 5. 羧甲基淀粉钠 (A 型) 20.000mg

[0184] 6. 硬脂酸镁 (植物) 0.600mg

[0185] 总计 61.750mg

[0186] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2)、(5) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (6) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 61.75mg 的片剂。

[0187] 实施例 H

[0188] 生产包含 0.1mg 罗氟司特作为活性成分的片剂 (对于一批 70000 片的重量)

[0189] 1. 罗氟司特 (微粉化的) 7.000g

[0190] 2. 乳糖一水合物 3476.200g

[0191] 3. 玉米淀粉 937.300g

[0192] 4. 聚维酮 K90 91.000g

[0193] 5. 硬脂酸镁 (植物) 45.500g

[0194] 总计 4557.000g

[0195] 生产:将 (1) 与 70g (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液。(喷雾压力:3 巴;生产温度:28-33℃;在喷雾过程的第一个三分之一中的气流速度:100m³/h;在喷雾过程中接下来的气流速度:150m³/h;进口空气温度:40-70℃;喷雾速度:30-40g/min)。在喷雾完成后,进行干燥,直到产品温度到达 34℃。将颗粒通过筛目宽度为 0.8mm 的不锈钢筛,测量相对表面湿度并调整至值在范围 20-50%。将 (5) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.1mg 的片剂。

[0196] 实施例 I

[0197] 生产包含 0.25mg 罗氟司特作为活性成分的片剂 (重量为一批 70000 片)

[0198] 1. 罗氟司特 (微粉化的) 35.000g

[0199] 2. 乳糖一水合物 3476.200g

[0200] 3. 玉米淀粉 937.300g

[0201] 4. 聚维酮 K90 91.000g

[0202] 5. 硬脂酸镁 (植物) 45.500g

[0203] 总计 4585.000g

[0204] 生产: 将 19.25g (1) 与 192.5g (3) 混合, 并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中, 并喷雾上在纯水中的 (4) 的 5% 制粒溶液。(喷雾压力: 3 巴; 生产温度: 28-33℃; 在喷雾过程的第一个三分之一中的气流速度: 100m³/h; 在喷雾过程中接下来的气流速度: 150m³/h; 进口空气温度: 40-70℃; 喷雾速度: 30-40g/min)。在喷雾完成后, 进行干燥, 直到产品温度到达 34℃。将颗粒通过筛目宽度为 0.8mm 的不锈钢筛, 测量相对表面湿度并调整至值在范围 20-50%。将 (5) 加入颗粒, 并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.5mg 的片剂。

[0205] 实施例 J

[0206] 生产包含 0.1mg 罗氟司特作为活性成分的片剂 (重量为一批 70000 片)

[0207] 1. 罗氟司特 (微粉化的) 7.000g

[0208] 2. 乳糖一水合物 3476.200g

[0209] 3. 玉米淀粉 937.300g

[0210] 4. 聚维酮 K90 91.000g

[0211] 5. 硬脂酸镁 (植物) 45.500g

[0212] 总计 4557.000g

[0213] 生产: 将 (1) 均匀地混悬于在纯水中的 (4) 的制粒溶液中。将 (2) 和 (3) 放在适宜的流化床制粒系统的产品容器中, 并与上述制粒混悬液制粒, 然后干燥。将 (5) 加入颗粒, 并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.1mg 的片剂。

[0214] 实施例 K

[0215] 生产包含 0.25mg 罗氟司特作为活性成分的片剂 (重量为一批 70000 片)

[0216] 1. 罗氟司特 (微粉化的) 35.000g

[0217] 2. 乳糖一水合物 3476.200g

[0218] 3. 玉米淀粉 937.300g

[0219] 4. 聚维酮 K90 91.000g

[0220] 5. 硬脂酸镁 (植物) 45.500g

[0221] 总计 4585.000g

[0222] 生产: 将 (1) 均匀地混悬于在纯水中的 (4) 的制粒溶液中。将 (2) 和 (3) 放在流化床制粒系统的产品容器中, 并与上述制粒混悬液制粒, 然后干燥。将 (5) 加入颗粒, 并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.25mg 的片剂。

[0223] 实施例 L

[0224] 基于包含 0.25mg 罗氟司特的片剂的重量

[0225] 1. 罗氟司特 0.250mg

[0226] 2. 乳糖一水合物 49.660mg

[0227] 3. 马铃薯淀粉 10.000mg

[0228] 4. 玉米淀粉 3.590mg

[0229] 5. PVP 25 1.500mg

[0230] 6. 硬脂酸镁 (植物) 0.650mg

[0231] 总计 65.650mg

[0232] 生产:从 (4) 和水生产分散体,将 (1) 均匀地混悬在其中。将 (5) 溶解在水中并加入到分散体中。在合适的条件下,用分散体将 (2) 和 (3) 在合适的流化床制粒系统中制粒。将 (6) 加入这一混合物,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 65.650mg 的片剂。

[0233] 实施例 M

[0234] 基于包含 0.25mg 罗氟司特的片剂的重量

[0235] 1. 罗氟司特 0.250mg

[0236] 2. 乳糖一水合物 49.660mg

[0237] 3. 玉米淀粉 13.390mg

[0238] 4. 聚维酮 K90 1.300mg

[0239] 5. 明胶 1.300mg

[0240] 6. 硬脂酸镁 (植物) 0.650mg

[0241] 总计 66.550mg

[0242] 生产:将 (1) 与部分 (3) 混合,并在行星式轧机中生产研制物。将研制物与 (2) 和剩余量的 (3) 一起放在流化床制粒系统的产品容器中,并喷雾上在纯水中的 (4) 和 (5) 的 5% 制粒溶液并在合适的条件下干燥。将 (6) 加入颗粒,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 66.55mg 的片剂。

[0243] 实施例 M1

[0244] 儿科用制剂

[0245] 基于包含 0.125mg 罗氟司特的片剂的重量

[0246] 1. 罗氟司特 0.125mg

[0247] 2. 乳糖一水合物 49.660mg

[0248] 3. 玉米淀粉 13.390mg

[0249] 4. 聚维酮 K90 1.300mg

[0250] 5. 甘露醇 32.238mg

[0251] 6. 调味剂 (Tutti Frutti) 0.329mg

[0252] 7. PVP (不溶性) 12.895mg

[0253] 8. 硬脂酸镁 (植物) 1.649mg

[0254] 总计 111.586mg

[0255] 按照上面描述的方法生产制剂。

[0256] 物理研究以及与其中不含 PVP 作为粘合剂的剂型的比较实验

[0257] 实施例 N

[0258] 对于实施例 D 的剂型测定活性成分的崩解时间和释放。

[0259] 崩解时间:通过在欧洲药典中描述的方法利用崩解试验仪测定崩解时间。

[0260] 结果:7.08 分钟。

[0261] 活性成分的释放:如 US 药典 (USP XXV ;仪器 2) 中的描述的方法测定活性成分的释放。

[0262] 结果:在 15 分钟后释放了 78% 的活性成分,并在 60 分钟后观察定量释放。

[0263] 实施例 0

[0264] 生产包含罗氟司特的剂型,其中不使用 PVP:

[0265] 基于包含 0.25mg 罗氟司特的片剂的重量

[0266] 1. 罗氟司特 0.250mg

[0267] 2. 乳糖一水合物 70.300mg

[0268] 3. 马铃薯淀粉 19.475mg

[0269] 4. 玉米淀粉 3.563mg

[0270] 5. 羧甲基淀粉钠(A型) 1.900mg

[0271] 6. 硬脂酸镁(植物) 0.950mg

[0272] 总计 96.438mg

[0273] 生产:从(4)和水生产分散体,将(1)均匀地混悬在其中。在合适的条件下,用分散体将(2)和(3)在合适的流化床制粒系统中制粒。将(5)加入干颗粒,并生产均匀的混合物。将(5)加入这一混合物,并将混合后获得的混合物在压片机中压成平均重量为 96.438mg 的片剂。

[0274] 比较研究

[0275] 设计:24 名患者,3-周期改变,随机的;对于每一病例,剂量是 0.5mg(2 片,每片包含 0.25mg 罗氟司特)。在口服给药 0.5mg(2 片,每片包含 0.25mg)罗氟司特后,研究下面剂型的罗氟司特的血清浓度:

[0276] 用 PVP 做粘合剂:

[0277] 实施例 D 的片剂,在下文中称作“治疗 A”。

[0278] 实施例 K 的片剂,在下文中称作“治疗 B”。

[0279] 不用 PVP 做粘合剂:

[0280] 实施例 0 的片剂,在下文中称作“治疗 C”。

[0281] 结果描绘于图 1 中。在口服给药用 PVP 作为粘合剂的剂型后,与无 PVP 的剂型相比,更快地,更显著地观察到了较高的血清水平。本发明剂型的吸收速度因此显著地增加了。

[0282] 工业实用性

[0283] 可以使用本发明的剂型来治疗和预防被认为通过应用 PDE 4 抑制剂可治疗或预防的所有疾病。选择性环状核苷酸磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(特别是 4 型)一方面适于作为支气管治疗剂(用于治疗由于它们的舒张作用而且也由于它们的增加呼吸速度和呼吸动力引起的气道堵塞)和用于消除由于血管舒张作用引起的勃起机能障碍,但是另一方面,尤其用于治疗疾病,特别是炎性特性,例如气道的(哮喘预防)、皮肤的、中枢神经系统的、肠的、眼的和关节的炎性特性,它们由下述介质促进,例如组胺、PAF(血小板活化因子)、花生四烯酸衍生物例如白三烯类和前列腺素、细胞活素类、白介素、chemokines、 α -、 β -和 γ 干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)或氧自由基和蛋白酶类。本发明的药物制剂因此可以被用于人类和兽用药物,例如用来治疗和预防下述疾病:各种病因(支气管炎、过敏性支气管炎和支气管哮喘,COPD)的急性和慢性(特别是炎性和过敏原诱导的)气道疾病;皮肤病(特别是增生性的、炎性的和变应性的)例如牛皮癣(寻常性)、毒性和过敏性接触湿疹、播散性神经性皮炎、皮脂溢性皮炎、lichen simplex、晒斑、genitoanal 部位的瘙痒症、簇状的脱

发、过度生长的疤痕、盘状红斑狼疮、毛囊的和广泛性脓皮病、内源性的和外源性的痤疮、酒糟鼻和其它增生性的、炎性的和变应性皮肤病；基于 TNF（一种白三烯）过度释放的疾病，例如关节炎型疾病（风湿性关节炎、风湿性脊椎炎、骨关节炎和其它关节炎状况）、免疫系统疾病（AIDS、多发性硬化），休克类型 [脓毒性休克、内毒素休克、革兰氏阴性败血症、中毒性休克综合征和 ARDS（成人呼吸窘迫综合症）] 和胃肠道部位的全身性炎症（Crohn' s 病和溃疡性结肠炎）；在上呼吸道部位（咽部、鼻）和邻近区域（鼻旁窦、眼）中的基于炎性和 / 或慢性异常免疫反应的疾病，例如过敏性鼻炎 / 鼻窦炎、慢性鼻炎 / 鼻窦炎、过敏性结膜炎和鼻息肉；而且可以治疗通过 PDE 抑制剂能够治疗的疾病，例如心力衰竭，或由于 PDE 抑制剂的组织 - 弛缓作用能够治疗的疾病，例如勃起功能障碍或与肾结石相关的肾与输尿管的绞痛；或 CNS 的其它疾病，例如抑郁或动脉硬化性痴呆。

[0284] 本发明进一步涉及治疗患有上述提及的疾病中的一种的哺乳动物包括人的方法。此方法的特征是对哺乳动物患者给药治疗有效和药理合适量的 PDE 4 抑制剂，PDE 4 抑制剂存在于本发明剂型中。疾病优选哮喘或气道堵塞，特别是 COPD（= 慢性梗阻性肺病）。

[0285] 本发明的剂型以通常用于治疗特定疾病的剂量包含 PDE 4 抑制剂。活性成分的剂量是通常用于 PDE 抑制剂的量的数量级，能够以一个或多个剂量单元给予每天剂量。系统治疗（口服）的正常剂量在每千克和每天 0.001mg-3mg 之间。按照本发明优选的剂型，每剂量单元包含 0.01mg-5mg 罗氟司特，优选 0.05mg-2.5mg，尤其优选 0.1mg-0.5mg 罗氟司特。本发明药物制剂的例子每剂量单元包含 0.1mg、0.125mg、0.25mg 和 0.5mg 罗氟司特。通常，本发明的一种或多于一种剂量单元每天给药一次。如果需要，本发明的一种或多种剂量单元可以每天给药多于一次。

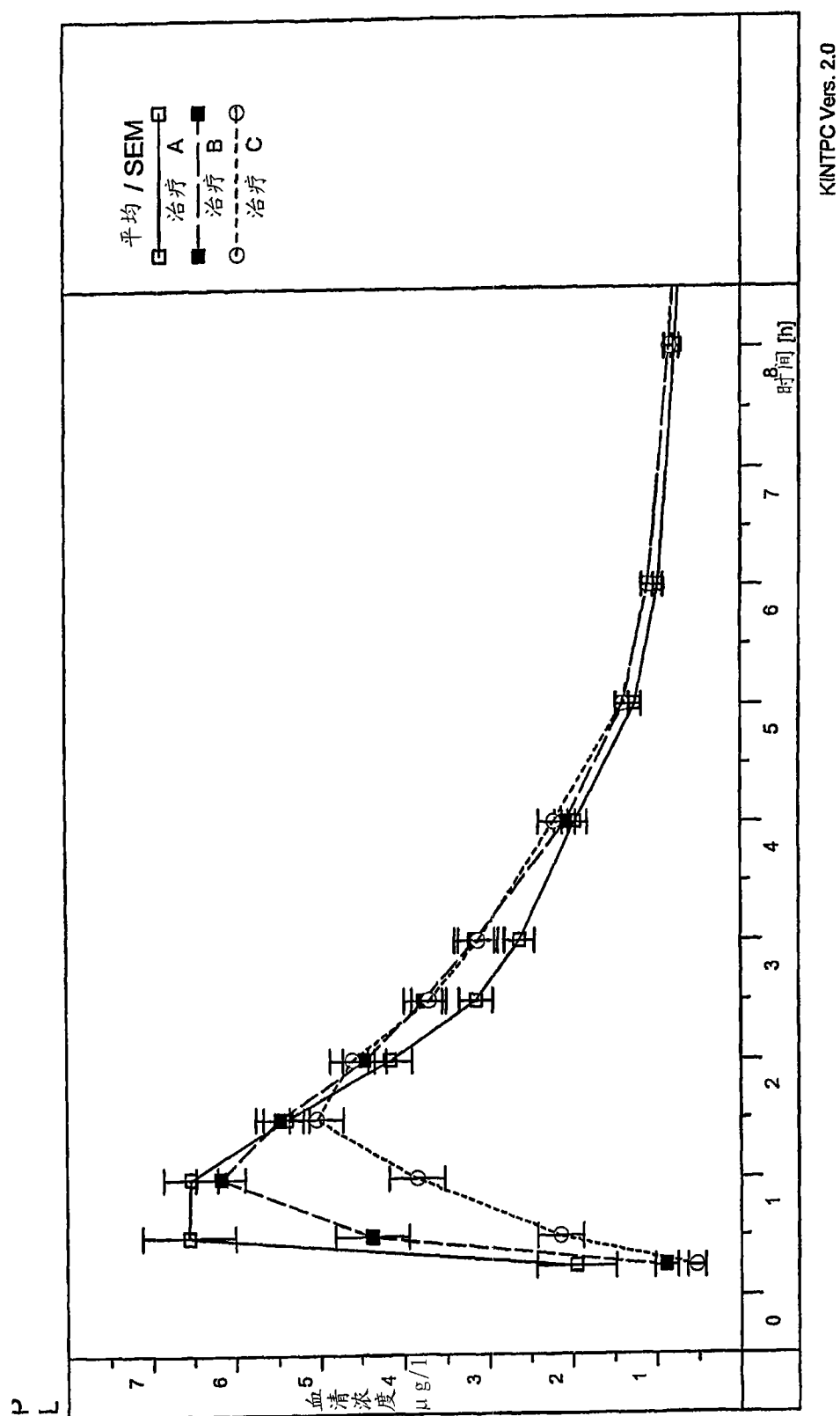


图 1