

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480020643.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 23 日

[11] 公开号 CN 1822830A

[22] 申请日 2004.7.8

[21] 申请号 200480020643.7

[30] 优先权

[32] 2003.7.18 [33] EP [31] 03291797.3

[86] 国际申请 PCT/EP2004/008552 2004.7.8

[87] 国际公布 WO2005/013972 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.17

[71] 申请人 安万特医药股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 S·科泰 M-T·佩拉基亚

V·博比诺

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 6 页

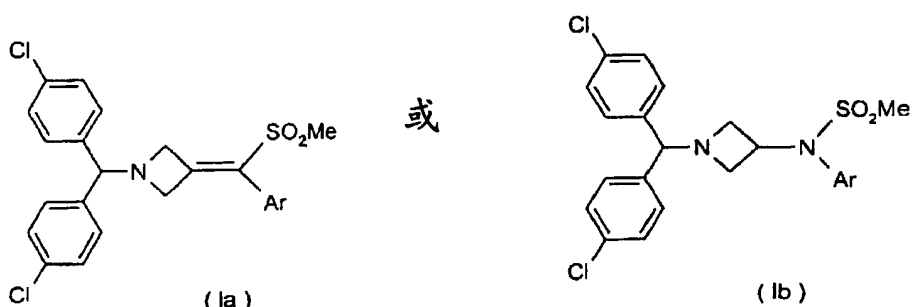
[54] 发明名称

含有氮杂环丁烷衍生物的乳化系统

[57] 摘要

含有氮杂环丁烷衍生物的乳化系统。本发明涉及新的氮杂环丁烷衍生物口服施用制剂。

1. 稳定的药物组合物，包含在系统中的至少一种通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物，



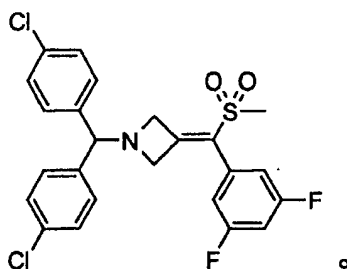
其中，Ar是任选被一个或多个(C₁₋₄)烷基、卤素、NO₂、CN、(C₁₋₄)烷氧基或OH取代的芳香基团或杂芳香基团，

任选与其它能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分组合，其中所述系统包含：

(i) 磷脂，或

(ii) Miglyol、Capryol和Cremophor的组合。

2. 如权利要求1所要求的药物组合物，其中至少一种氮杂环丁烷衍生物是



3. 如权利要求1所要求的药物组合物，其中每克制剂含有至多200mg氮杂环丁烷衍生物。

4. 如权利要求1-3中之一所要求的药物组合物，其还包含其它添加剂，所述的添加剂选自稳定剂、防腐剂、可能调节粘度的试剂或可以修饰例如感观性质的试剂。

5. 如权利要求1所要求的药物组合物，其中由氮杂环丁烷衍生而来的

活性成分存在的量为整个组合物重量的0.01%至70%。

6. 制备如权利要求1至5中之一所要求的组合物的方法，其中，酌情将主要赋形剂混合，当为固体或半固体赋形剂时，如果需要的话，在加热后如此；然后，如果需要的话，与其它添加剂混合；接着加入权利要求1所定义的氮杂环丁烷衍生物，并酌情加入能增强如权利要求1所定义的式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分，保持搅拌以得到均一混合物。

7. 成品药盒，含有如权利要求1或2所要求的组合物以及包含能增强权利要求1所定义的氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分的组合物。

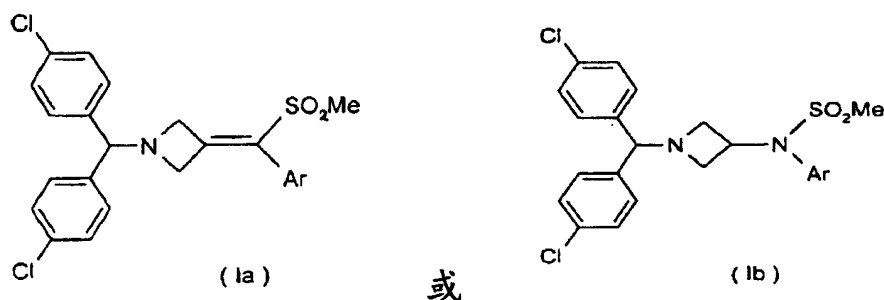
8. 如权利要求7所要求的成品药盒，其中能增强氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分是西布曲明。

9. 成品药盒，含有如权利要求1或2所要求的组合物以及包含激活脑多巴胺能神经传递的药物的组合物。

含有氮杂环丁烷衍生物的乳化系统

本发明涉及氮杂环丁烷衍生物的稳定制剂。

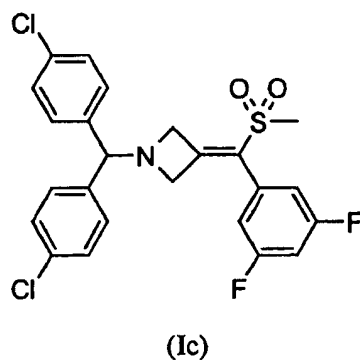
本发明的药物组合物中所用的氮杂环丁烷衍生物可以通过下述通式(Ia)或(Ib)来指定：



其中，Ar是任选被一个或多个(C₁₋₄)烷基、卤素、NO₂、CN、(C₁₋₄)烷氧基或OH取代的芳香基团或杂芳香基团。

在上述氮杂环丁烷衍生物的定义中，芳香基团理解为具体指苯基或萘基，杂芳香基团指吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基或噁唑基，卤素指氟、氯、溴或碘。

如下化合物(Ic)是通式(Ia)氮杂环丁烷的具体实例：



在专利申请WO 00/15609、WO 01/64633、WO 0064634和WO 99/01451中，已经对通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物及它们的应用有所描述。具体而言，这些氮杂环丁烷衍生物由于它们对大麻素受体、尤其是CB1-型受体的高亲和性因而是特别有利的。

不幸的是，氮杂环丁烷衍生物是仅具有非常低的水溶性的产品。迄今

为止，通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物特别通过口服途径、以除氮杂环丁烷衍生物以外还包含纤维素、乳糖和其它赋形剂的片剂制剂的形式施用。但是，由于生物利用度非常低，这种制剂不一定能非常好的适用于这些水溶性差的产品。

大量文献描述了适用于使疏水性活性成分增溶和/或提高生物利用度的系统。但是，到目前为止，所实验的这些系统被证明对制备如下定义的药物组合物而言是无效的：该组合物含有稳定且可生物利用的如上定义的氮杂环丁烷衍生物，且其中氮杂环丁烷衍生物以有效浓度溶解。

具体而言，在J. Pharm. Sciences, 89(8), 967 (2000)和Pharmaceutical Technology Europe, 第20页, 2000年9月中提到了难溶于水的活性成分在中链甘油三酯中的制剂。然而，从它们的生物利用度的角度来看，用基于Miglyol®的制剂进行的实验已经给出了不理想的结果。

此外，在国际申请WO 95/24893中描述了含有可消化油、亲脂性表面活性剂和亲水性表面活性剂的组合物，这种组合物意欲用于配制疏水性活性成分和用于提高它们的生物利用度。国际专利申请PCT/FR02/04514说明了上述氮杂环丁烷衍生物在这种制剂中的生物利用度非常低。具体而言，就药代动力学的观点来看，这种氮杂环丁烷衍生物在Miglyol® / Capryol® / Cremophor®系统中的制剂在体内是不足以胜任的。

目前已经发现可能制备化学及物理稳定的药物组合物，这构成了本发明的主题，其中所述的组合物包含在系统中的通式(Ia)或(Ib)衍生物，任选与其它能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分组合，其中所述系统包含：

- (i) 溶于液体溶剂中的磷脂，或
- (ii) Miglyol、Capryol和Cremophor的组合。

的确，已经发现化合物(Ia)或(Ib)与磷脂的制剂使获得出人意料非常好的体内药理动力学性质成为可能，所述性质如涉及AUC、C_{max}和C_{max}变异性。同样，与早期在PCT/FR02/04514中所述相反，已经观察到：化合物(Ia)或(Ib)与经Miglyol、Capryol和Cremophor的组合所获得的微乳的制剂使得所评价的三只犬之一获得非常好的体内药理动力学性质成为可能，

所述性质如涉及AUC和C_{max}。所观察到的呕吐可能是其它两只犬出现令人失望的结果的原因之一。

优选的制剂含有化合物(Ic)。

药物制剂优选每克含有至多200mg氮杂环丁烷衍生物。

药物组合物还可包含其它添加剂，所述添加剂选自稳定剂、防腐剂、可能调节粘度的试剂或可修饰例如感官性质的试剂。

对于某些治疗(例如肥胖症)，将通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物与西布曲明同时给药是有利的，其中西布曲明在降低食物消耗方面引起协同作用。

西布曲明及其作用已经在如下参考文献中有描述：WO 90/061110；D. H. RYAN等人, Obesity Research, 3 (4), 553 (1995)；H. C. JACKSON等人, British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997)；G. FANGHANEL等人, Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000)；G. A. BRAY等人, Obes. Res., 7 (2), 189 (1999)。

此外，对于其它治疗如精神分裂症或者神经紊乱如帕金森氏症的治疗，将通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物与一种或多种可激活脑多巴胺能神经传递的药物同时给药是有利的。这些组合可能增强多巴胺能单一疗法(左旋多巴、多巴胺能激动剂和酶抑制剂)的效力，并且可能减少副作用、特别是运动障碍。

在多巴胺能激动剂中，特别指出以下产品：溴隐亭(Novartis)、卡麦角林(Pharmacia Corp.)、阿屈高莱(Abbott Laboratories)、BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd)、Duodopa® (Neopharma)、L-多巴、dopadose (Neopharma)、CHF1512 (Chiesi)、NeuroCell-PD (Diacrin Inc)、PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn)、罗匹尼罗(GlaxoSmithKline Beecham)、普拉克索(Boehringer Ingelheim)、罗替戈汀(Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System)、spheramine (Titan Pharmaceuticals)、TV 1203 (Teva pharmaceutical)、尿苷(Polifarma)。

可以理解，还另外包含不是通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物且能增强其效力的活性成分的组合物可含有上述段落中所定义的产品，且所述组合

物落入本发明的范围之内。

由氮杂环丁烷衍生而来的活性成分存在的量优选为整个组合物重量的0.01%至70%。

根据另一方面，本发明还有关制备包含其第一方面的氮杂环丁烷的组合物的方法，其中酌情制备主要赋形剂的混合物，对于固体或半固体赋形剂，如果必要的话，在加热后如此；然后，如果必要的话，制备与其它添加剂的混合物；然后加入氮杂环丁烷衍生物(Ia)或(Ib)，酌情加入能增强权利要求1中所定义的通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分，持续搅拌以获得均一混合物。

根据另一方面，本发明有关如下定义的成品药盒：所述药盒含有如上定义的组合物以及包含能增强氮杂环丁烷衍生物(Ia)或(Ib)效力的活性成分的组合物。

成品药盒中能增强氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分优选是西布曲明。

根据最后一个方面，本发明有关如下定义的成品药盒：所述药盒含有依据第一方面的组合物以及包含激活脑多巴胺能神经传递的药物的组合物。

在首次大鼠临床前研究中，口服施用式(I)药物在0.5%甲基纤维素/0.2%吐温80中的水混悬剂(剂量为10mg/kg)使得生物利用度非常低(3%)。第一种制剂方法曾经使用25mg/mL (Ic)的Miglyol 812N溶液，选择原因是药物在油性组分中溶解度较高(在Miglyol 812中为35.9mg/mL)。此外，已知该赋形剂(中链甘油三酯)可被消化和可被法律法规接受(regulatory acceptability)。这种制剂曾用于其它临床前研究，使式(Ic)药物在大鼠中的生物利用度升高(1mg/kg和10mg/kg剂量分别为13%和37%)。然而，在首次人类研究中，观察到重要的食物效应和个体间差异：禁食条件下的最大耐受剂量约为100mg，个体间差异为50%，而进食条件下最大耐受剂量为前者的十分之一，个体间差异降为30%。

基于所有这些结果，研制新制剂的要求如下：

1. 研制药物浓度低的制剂(10mg/g而非25mg/g)；

2. 提高生物利用度;
3. 降低个体间差异;
4. 减少食物效应(进食/禁食条件下)。

随着可增加活性成分溶解的赋形剂的使用,兴起了非标准制剂的研发。

因此,出于提高药物溶解/吸收步骤的目的,已经研究了其它脂类赋形剂用于其它制剂。在“基于脂质的制剂”方面做出努力,所述制剂由于赋形剂的表面活性剂性质能原位形成均一且细微的乳剂或微乳剂或胶束溶液。的确,Miglyol显示出乳化性质,但是与水性介质接触时,它形成了非均一的粗乳剂(肉眼可见的大油滴),这可以解释体内结果。“基于脂质的制剂”包括纯的油至含有重要量的表面活性剂和潜溶剂(较高极性)的混合油。首先测定了化合物(Ic)在穷举的一系列脂质和其它药用潜溶剂中的溶解度。为化合物(Ic)制剂鉴别并选择了三类赋形剂:

- 作为溶液施用的两亲性赋形剂(Phosal 50PG, Labrasol),一旦接触生理介质即可自乳化(微滴大小1-10 μ m)。
- 作为半固体基质施用的两亲性赋形剂(Gelucire 44/14, 维生素E TPGS),通过形成胶束(微滴大小<20nm)使药物增溶。
- 混有表面活性剂(Cremophor RH40或EL)和潜溶剂(Capryol 90)的脂质赋形剂(Miglyol 812N)的混合物:这种混合物在胃肠液中能原位自微乳化(液滴大小<20nm)。

进一步描述了所选择赋形剂的所有化学组合物以及它们的理化性质和其它主要特征。

在目前的工作中,所有所鉴定的制剂原型在用模拟胃肠液稀释和温育后就生理条件下的体外行为而言进行了评价。研究了下列参数:所获得微粒分散液的微观/宏观方面;制剂温育前后(存在或不存在肠酶)药物溶解部分的测定;温育后分散液的胶体稳定性的评价。所获得结果允许进行第一次筛选,用以鉴定可能有兴趣进行体内研究的制剂原型。

图1: -化合物(Ic)水溶液: 滤器尺寸对所回收化合物(Ic)部分的影响。

图2: -化合物(Ic)脂质制剂: 介质对于37°C搅拌2小时并过滤(2 μ m)后的化合物(Ic)浓度的影响。

图3: -化合物(Ic)微乳制剂在3只不同Beagle犬中的PK曲线。

图4: -化合物(Ic)的Phosal 50PG制剂在3只不同Beagle犬中的PK曲线。

图5: -化合物(Ic)的Labrafil/Labrasol制剂在3只不同Beagle犬中的PK曲线。

图6: -化合物(Ic)的Miglyol 812N制剂在3只不同Beagle犬中的PK曲线。

原型的配制

前言: 赋形剂说明

(i) 维生素E TPGS (*Eastman Chemicals*):

维生素E TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)是天然来源的维生素E的水溶性衍生物, 非动物来源。

(ii) *Phosal 50PG (Aventis Nattermann)*

Phosal 50PG是含有至少50% PC和丙二醇的磷脂酰胆碱浓缩物。组成为: 磷脂酰胆碱, 约56.8%; 丙二醇, 约38%; 向日葵单/二甘油酯, 约3%; 大豆脂肪酸, 约2%; 抗坏血酸棕榈酸酯, 约0.2%; 乙醇加至100%。它从大豆卵磷脂开始合成, 经纯化为Phospholipon, 然后溶解于液体载体系统中。Nattermann Phospholipid GmbH还出售其它以各种形式溶解的磷脂。例如, Phosal® 53MCT, 它是含有溶于如下定义的载体系统中的磷脂酰胆碱的形式: 所述的载体系统包含辛酸/葵酸甘油三酯、乙醇、硬脂酸甘油酯、油酸和抗坏血酸棕榈酸酯。磷脂酰胆碱的含量为约56 $\pm$ 3% w/w。

(iii) *Labrasol (Gattefosse)*

Labrasol® (辛酰己酰基聚乙二醇-8甘油酯)是饱和的聚乙二醇化甘油酯, 含有聚乙二醇(PEG)的甘油单-、二-及三-酯和单-及二-脂肪酸。这种得自植物和石油化学来源的两亲性油可溶于水。

(iv) *Labrafil (Gattefosse)*

Labrafil® M 1944 CS (油酸聚乙二醇-6甘油酯)是可分散于水的两亲性油(HLB 4), 来自于所选定的高纯度植物油。这种赋形剂允许提高制剂原型的亲脂性质, 目的在于通过形成细小分散液来改善活性成分在胃肠液中的溶解。此外, 这种物质与胆固醇和磷脂混溶, 可以以非主动机制通过膜(被

动扩散)。

(v) Gelucire (Gattefosse)

Gelucire® 44/14 (月桂酰聚乙二醇-32甘油酯)是饱和的聚乙二醇化甘油酯, 含有聚乙二醇(PEG)的甘油单-、二-及三酯和单-及二-脂肪酸。

Gelucire® 44/14得自于氢化棕榈仁油与PEG 1500的反应。

(vi) Miglyol 812 被描述为通过水解、对所得脂肪酸进行分馏和重酯化从可可椰子(*Coco nucifera L.*)胚乳的坚硬干燥部分提取的一种不挥发油。它包含仅短链和中链脂肪酸甘油三酯的混合物, 其中不少于95%为饱和辛酸和癸酸。它是无色至微黄色油状液体, 这种液体实际上无嗅无味。

(vii) Cremophor RH40 是聚乙二醇40氢化蓖麻油。这种物质通过环氧乙烷与氢化蓖麻油的反应得到。它为白色半固体糊状, 在30°C时液化。它具有非常微弱的特征性气味, 其水溶液略有味道。

(viii) Cremophor EL 是聚乙二醇35蓖麻油(聚氧乙烯三蓖麻酸甘油酯, 聚乙二醇蓖麻酸甘油酯)。这种物质通过环氧乙烷与蓖麻油的反应得到(德国药典质量)。Cremophor EL是浅黄色油状液体(25°C时的粘度为700-850cP), 其在T>26°C时是澄清的。它具有轻微但特征性的气味, 且在加热至26°C时完全液化。

(ix) Capryol 90 是丙二醇单辛酸酯。这种得自于植物和石油化学来源的物质不溶于水。

液体

溶解度数据

第一步是确定化合物(Ic)在穷举的一系列脂质和其它药用潜溶剂(包括植物油、脂类组分、表面活性剂、亲水性组分和磷脂)中的溶解度。溶解度测定的方案在附件中有报道。

表1-溶解度数据

商品名	化学描述	溶解度(mg/mL)
植物油		
大豆油		31.8
花生油		7.2
脂类组分		
Imwitor 988	辛酸单-二甘油酯	41.2
Imwitor 742	辛酸/癸酸单-二甘油酯	31.2
Miglyol 812	辛酸/癸酸三甘油酯	35.9
Labrafil M1944 CS	油基聚乙二醇-6-甘油酯	30.3
表面活性剂		
吐温80	POE单油酸酯	50.6
Cremophor RH40	POE氢化蓖麻油	80.6
司盘20	脱水山梨醇单月桂酸酯	31.6
司盘85	脱水山梨醇三油酸酯	92.0
亲水性组分		
PEG 400	聚乙二醇400	78.1
其它		
乙醇		5.8
HP β 环糊精		0.05
Transcutol	二甘醇单乙基醚	89.8

表2-增补溶解度数据

商品名	化学描述	溶解度(mg/g)
植物油		
椰子油		18.6
蓖麻油		16.1
红花油		14.8
芝麻油		10.9
橄榄油		10.9

脂类组分		
Crossential O94	油酸	19.6
Crossential LN 75	亚麻酸	45.4
Edenor C8 98-100	辛酸	75.5
Myvacet 9-45	蒸馏乙酰化甘油单酯	54.8
Neobee M 20	PG二辛酸酯/二癸酸酯	47.7
Lauroglycol	PG单月桂酸酯	28.5
Capryol 90	聚乙二醇单辛酸酯	56.6
表面活性剂		
Myrj 45	POE硬脂酸盐	86.9
Brij 96	POE油基醚	85.7
Labrasol	辛酰己酰基聚乙二醇-8甘油酯	111.8
亲水性组分		
PEG 1500	聚乙二醇1500	<10
Gelucire 44/14	月桂酰聚乙二醇-32甘油酯	90.1
Gelucire 50/13	硬脂酰聚乙二醇-32甘油酯	78.5
磷脂		
Phospholipon 90	磷脂酰胆碱93%	40
Phosal 40 MD	磷脂酰胆碱 $38 \pm 1.5\%$, 在硬脂酸甘油酯、大豆油和亚油酸乙酯中	12.5
Phosal 75 SA	磷脂酰胆碱 $75 \pm 3\%$, 在乙醇、红花油、硬脂酸甘油酯、椰子油和抗坏血酸棕榈酸酯中	<10
Phosal 50 PG	磷脂酰胆碱 $\geq 50\%$, 在丙二醇中	11.7
Phosal 53 MCT (不稳定的赋形剂, 不推荐, 见下页)	磷脂酰胆碱 $56 \pm 3\%$, 在辛酸/癸酸三甘油酯、乙醇、硬脂酸甘油酯、油酸和抗坏血酸棕榈酸酯中	25.8

在确定溶解度之后, 我们的目标是考虑活性成分的溶解度、它们的法规法规可接受性和它们提高药物生物利用度的能力(通过溶解改善或吸收

增加)来选择数种赋形剂。

关于第三个标准,基于以下几点选择赋形剂:

1. 它们能够溶解亲脂活性成分和在胃肠液中被分散或溶解的两亲性特性 (HLB>10) (Labrasol、Gelucire 44/14、Phosal 50PG、维生素E TPGS);
2. 它们在混合物中被胃肠液稀释后通过油、亲水性表面活性剂(HLB>10)和亲脂性辅助表面活性剂(HLB<10)的良好组合(Miglyol 812/Cremophor RH40 /Capryol 90)原位形成微乳的能力。

关于Phosal 53MCT,赋形剂物理稳定性的主要问题导致了选择Phosal 50PG作为另一选择对象。的确,所观察到的赋形剂相分离不仅涉及存放于Aventis的批次,而且还涉及存放于Nattermann的批次。Phosal 50PG表现出非常好的物理稳定性。

所选择赋形剂的主要特征在下表中描述:

表3-所选择赋形剂的主要特征

商品名 (供应商)	化学描述	特征	溶解度 (mg/g)
与生理液体接触时能形成细小乳剂或胶束溶液的赋形剂			
Labrasol [®] (Gattefosse)	辛酰己酰基聚乙二醇-8甘油酯	液体/HLB 13 DMF/欧洲专论	111.8
Labrafil M 1944 CS (Gattefosse)	油酸聚乙二醇-6甘油酯	液体/HLB 4 DMF/欧洲专论	30.3
Phosal [®] 50PG (Natterman)	磷脂酰胆碱 $\geq 50\%$, 在丙二醇中	粘性液体/两亲性性质 GRAS级	11.7
Gelucire [®] 44/14 (Gattefosse)	月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯	蜡状固体/熔点44°C/HLB 14 GRAS级/欧洲专论	90.1
维生素E TPGS (Eastman)	维生素E d- α -生育酚聚 乙二醇1000琥珀酸酯	蜡状固体/熔点38°C/HLB 13 GRAS级/USP专论	100
与生理液体接触时可自微乳化的赋形剂混合物			
Miglyol 812 (Condea)	辛酸/癸酸三甘油酯	油相/脂肪酸: C ₈ 和C ₁₀ GRAS级/欧洲专论	37.4
Capryol [®] 90 (Gattefosse)	聚乙二醇单辛酸酯	辅助表面活性剂/液体/HLB 6 食物添加级	56.6

Cremophor RH 40 (BASF)	聚乙二醇 40 氢化 蓖麻油	表面活性剂/半固体/在30℃ 为液体, HLB 14-16 FDA无活性成分/USP专论	80.6
----------------------------------	-------------------	--	------

原型描述

油性溶液和半固体基质(二元和三元混合物)

表1-所选择原型的描述

原型1

组分	化学描述	用量
化合物(Ic)		100mg
Gelucire 44/14	月桂酰聚乙二醇甘油酯	10g

原型2

组分	化学描述	用量
化合物(Ic)		100mg
Labrasol	辛酰己酰基聚乙二醇甘油酯	6g
Labrafil 1944 CS	油基聚乙二醇甘油酯	4g

原型3

组分	化学描述	用量
化合物(Ic)		100mg
Phosal 50 PG	磷脂和丙二醇的混合物	10g

原型4

组分	化学描述	用量
化合物(Ic)		100mg
Vit E TPGS	d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯	10g

对于Labrasol原型, 原型中Labrasol的最大含量为60% (重量比), 因为在更高含量时与胶囊壳中明胶的不相容性的风险增加。Labrasol含量更高的制剂可用于不由明胶制成的胶囊。为了完成该制剂的原料组合物, 决定使用亲脂性组分Labrafil M 1944 CS (HLB 4), 重量比为40% (w/w)。

自微乳化系统：
油/表面活性剂/辅助表面活性剂混合物(伪三元混合物)

含有两亲性表面活性剂/辅助表面活性剂联合的任何制剂均导致形成多种胶束状态。我们的目的在于开发能与生理液体自发形成微乳剂的制剂原型。

微乳剂可以定义为透明、各向同性的热力学稳定液体。结果，微乳剂可以被无限稀释。透明度是它们的包含微小液滴大小 $<100\text{nm}$ 的微观结构的结果。

制药所感兴趣的主要性质是：高的药物溶解能力；稀释能力；胶束溶液中分子原位离去；分散为更易于被吸收的液滴大小的能力。

赋形剂的选择

根据文献和由微乳制剂中所述赋形剂所得的溶解度结果，选择下列组分，目的在于开发一种微乳剂原型：

- 油相：Miglyol 812
- 表面活性剂：Cremophor RH 40
- 辅助表面活性剂：Capryol 90
- 水相：生理液体。

伪三元图

该三元图的设计可以确定能给出微乳剂区间的赋形剂比率。微乳剂是四元系统，它们的图示需要以三维图表示。然而，为了简化这种表示法，采用伪三元图。

假设该微乳剂是下列成分的伪三元混合物：

1. 水相
2. 油相(Miglyol 812N)
3. 表面活性剂/辅助表面活性剂(Cremophor RH 40/Capryol 90)。

方案:

首先, 限定S/CoS的比率: 测试了4个不同比率(1:1, 2:1, 3:1和4:1)。对于每个比率, 通过以下设定来设计伪三元图:

- * 油相百分比(20%、40%、60%和80%)
- * S/CoS联合的百分比(100%低于油相百分比)

然后逐滴加入水相。由此每个“组分”的百分比在每次加入水后改变。外观由混浊变为半透明以及由半透明变为浑浊, 显示了微乳剂区间的边界。此外, 在无限稀释前后测定液滴大小(Coulter Nanosizer N4+), 可确定微乳剂的形成。

在没有活性成分存在下获得伪三元图, 并在活性成分存在下再次进行伪三元图。

结果:

- * 在S/CoS比率为3:1和4:1时观察到微乳剂区域(见伪三元图)。在该区域内, 液滴大小约为25nm。

对在低的油相初始百分比(20%) (无论 S/CoS比率(3:1和4:1)如何)和高含量的水(55%至86%)而言, 获得微乳剂区域。

自微乳化系统的初始组合物是:

	比率3:1	比率4:1
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%
Cremophor RH 40	60%	64%

- * 在含有和不含有活性成分(浓度: 10mg/g)时微乳剂区域相同。液滴大小相同, 为约25nm。

含(Ic)的自微乳化系统的初始组合物是:

	比率3:1	比率4:1
化合物Ic	1%	1%
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%

Cremophor RH 40	59%	63%
------------------------	------------	------------

通过各向同性特征证实了微乳剂的形成。

粒径

为了证实微乳剂的形成，在贮存于破坏性条件后和用水或生理液体高度稀释后考察了其热力学稳定性。

对以下样品进行检测：

* S/CoS比率3:1: 86%水, 3%油相, 8% Cremophor RH40和3% Capryol 90

* S/CoS比率4:1: 86%水, 3%油相, 9% Cremophor RH40和2% Capryol 90

微乳剂的稳定性通过测定在破坏性条件下贮存前后和稀释后的液滴大小来验证。使用Coulter Nanosizer N4+设备来进行该分析(准弹性光散射)。

贮存于破坏性条件

使样品接受破坏性条件：于50°C下2周，24小时温度循环(-15°C至+50°C)。

于50°C贮存2周后所得的与多分散性指数相关的液滴大小(以nm表示)结果如下：

	T0	1周后	2周后
比率3:1	24(0.255)	23(0.255)	24(0.244)
比率4:1	22(0.278)	22(0.219)	23(0.233)

在温度循环后所得的与多分散性指数相关的液滴大小(以nm表示)结果如下：

	前	后
比率3:1	24(0.255)	23(0.227)
比率4:1	22(0.276)	23(0.254)

通过所应用的处理没有观察到液滴大小的变化：微乳剂的结构对高温或热攻击不敏感。

含有Cremophor EL的最终制剂

制备Miglyol 812 (液体)、Cremophor RH40 (室温下为半固体, 凝固点28°C) 和Capryol 90 (液体)的混合物需要在60°C加热混合物, 以获得均一的溶液。此外, 对化合物的加热可能影响化合物Ic的化学稳定性。

考虑到上述两个问题, 建议以Cremophor EL代替Cremophor RH40 (来自同一化学家族)。

Cremophor EL, 聚乙二醇35蓖麻油, 是一种液体表面活性剂: 在制备过程中不需要加热。

为了评价Cremophor EL与Cremophor RH40相比的吸引力, 进行两项试验: 对3:1的表面活性剂/辅助表面活性剂比例进行伪三元图设计和无限可稀释度的试验。

对所选择原型的试验工作

原型的制备

化合物(Ic)溶液(10mg/g)的制备

- Miglyol 812N (Condea, 批次508)
- PEG 400-批次5056
- Phosal 50PG (Aventis Nattermann, 批次228188)
- Labrafil 1944CS (Gattefossé, 批次15195)
- Labrasol (Gattefossé, 批次22478)
- Gelucire 44/14 (Gattefossé, 批次14236)
- 微乳(Cremophor RH40或EL, Capryol 90, Miglyol 812N)

将称好的药物(50mg)分散在赋形剂(至多5g)中, 然后保持机械搅拌直至溶解。药物在Phosal 50PG中的溶解是关键步骤(5小时), 因为所欲得溶液的浓度(10mg/g)与化合物Ic在Phosal 50PG中的最大溶解度(11.5mg/g)之间的差异较小。

化合物(Ic)半固体基质(10mg/g)的制备

- 化合物Ic
- 维生素E TPGS (Eastman Chemicals, 批次90001000)

将称好的药物(50mg)分散在熔化的赋形剂(5g)中, 然后在50-60°C下保持机械搅拌直至溶解。将混合物倒入栓剂模具中, 冷藏过夜。为了研究稳定性, 将熔化的混合物倒入硬明胶胶囊(1号)中并冷藏过夜。然后除去明胶壳。

在模拟胃肠液中的体外行为

模拟介质组合物

选择以下模拟介质用于本试验:

- 胃介质USP, pH 1.2
- 禁食肠介质, pH 6.8 (参考Dressman等人, Pharm. Res., 1998)
- 进食肠介质, pH 5 (参考Dressman等人, Pharm. Res., 1998)

表2-模拟胃肠介质组合物

胃介质(G)		
氯化钾	2g	
1N 盐酸	100ml	
脱矿质水	适量至 1000ml	
进食肠介质(IFed)		
		对 500ml 而言
磷酸氢钾	0.029M	1.97g
氢氧化钠	适量 pH6.8	适量 pH6.8
牛磺酸钠	5mM	1.34g
卵磷脂	1.5mM	0.58g
氯化钾	0.22M	8.2g
含或不含胰酶制剂	10g 或 0	5g 或 0
脱矿质水	适量至 1 升	适量至 500ml
禁食肠介质(IFast)		
		对 500ml 而言
乙酸		

氢氧化钠	适量 pH5	适量 pH5
牛磺酸钠	15mM	4.03g
卵磷脂	4mM	1.55g
氯化钾	0.19M	7.08g
含或不含胰酶制剂	10g 或 0	5g 或 0
去矿物质水	适量至 1 升	适量至 500ml

实验条件和结果

所有化合物(Ic)制剂(400mg)以1:50在胃介质、禁食或进食肠介质(20ml)中稀释,然后于37℃和机械搅拌(300rpm)下温育2小时。在过滤(0.2或2 μ m)前后经HPLC测定药物浓度。

胶体稳定性和自乳化性质的测定

本研究的目的是评价(Ic)制剂在胃肠介质中温育后的乳剂/微乳剂/胶束溶液的胶体稳定性和自乳化性质。因此,样品以2 μ m过滤(能滞留大于2 μ m的油滴和大于2 μ m的药物晶体),然后用HPLC定量。在对药物水溶液测试不同滤器尺寸(0.45、2和5 μ m)进行筛选后,选择滤器尺寸。的确,如图1所示,采用任何滤器尺寸(0.45、2和5 μ m)均观察到药物的高滞留性,这意味着所存在的晶体大于5 μ m。滤器尺寸(在考察范围内)不影响所滞留的部分,然而介质组合物却显著影响所滞留的部分。总之,所过滤的部分在胃介质中为约1%,在禁食肠介质中为2%,在进食肠介质中为4.5-5.5%。

下表报道的和附图中例证的数据显示:与参比(Miglyol 812N和PEG 400)相比,任何所测试的制剂表现出改善的行为,这证实了所选择赋形剂在胃肠液存在下自乳化的能力。微乳剂(3:1和4:1)、用Vit E TPGS所获得的胶束溶液和用Phosal 50PG所获得的乳剂在任何介质中是最均一稳定的系统。纳米晶体在肠介质中是稳定的,但在胃介质中出现“絮凝”,致使药物在滤器上全部滞留。用Labrafil/Labrasol和Gelucire 44/14所获得的乳剂在过滤后所显示的药物浓度范围为20-60% (Labrafil/Labrasol)和40-90% (Gelucire 44/14)。对于全部新制剂,除了Labrafil/Labrasol,未观察到进食条件(pH、卵磷脂及胆盐的浓度)的影响。

表3-在预先用胃肠介质温育后经过滤(2 μ m)后所回收的化合物(Ic) (μ g/mL) (还参见图1)

赋形剂/介质	药物	PEG 400	Gelucire 44/14	Labrafil/Labrasol	Miglyol	Phosal 50PG	微乳剂 Cremophor /Capryol 3/1	微乳剂 Cremophor /Capryol 4/1
理论浓度	200 μ g/ml							
胃介质	1.9	58.3	182.2	84.1	0	188.0	188.3	189.3
进食肠介质 pH5	8.8	20.5	90	123.6	2.3	177.0	187.1	194.2
禁食肠介质 pH6.8	4.2	14.5	118.4	39.1	0.6	175.7	198.8	195.6

在胃肠液中体外行为的结论

有关所配制药物的自乳化性质和胶体稳定性的一般结论是：所有所测试的制剂与参比(Miglyol 812N和PEG400)相比均显示出改善的行为，这证实了所选择赋形剂在胃肠液存在下的自乳化能力。微乳剂(3:1和4:1)、用 Phosal 50PG所获得的乳剂和用 Vit E TPGS所获得的胶束溶液是在任何介质中最均一稳定的系统。对于所有这些新制剂，除了 Labrafil/Labrasol (在禁食肠介质中，药物滤过部分由60%降至20%)，没有观察到进食/禁食条件对胶体稳定性的影响。

对于人类，可以理解，为了选择最适宜的日剂量，应当考虑患者的体重、其一般健康状态、年龄和所有可能影响治疗效果的因素。优选制备那些单位剂量含有0.1至50mg活性产品的组合物。

在通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物中，特别优选下列产品：

- 1-[二(4-氯苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟-苯基)(甲磺酰基)亚甲基]氮杂环丁烷；
- N-{1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁-3-基}-N-吡啶-3-基甲磺酰胺；
- N-{1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁-3-基}-N-(3,5-二氟苯基)甲磺酰胺。

可以理解，含有这些产物的本发明的组合物是特别优选的。

或者，当引入第二种活性成分时，若联合产品为西布曲明时，组合物可包含0.2至50mg。但是，该含量可以任选更低，可在0.2至10mg之间变化。

若联合产品为L-多巴，组合物可包含100至300mg、优选250mg该第二

种活性成分。

稳定剂可例如是抗氧化剂，例如特别选自 α -生育酚、抗坏血酸棕榈酸酯、BHT (丁基羟甲苯)、BHA (丁羟茴醚)、没食子酸丙酯或苹果酸。

防腐剂可例如选自焦亚硫酸钠、丙二醇、乙醇或甘油。

在能够调节粘度的试剂中，可被提及的是例如卵磷脂、磷脂、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠或甘油。

能修饰组合物感观性质的试剂例如有苹果酸、富马酸、甘油、香草醛或薄荷脑。

当使用上述添加剂时，后者占整个组合物重量的0.001%至5%。

根据本发明，药物组合物可如下获得：酌情将主要赋形剂混合(当为固体或半固体赋形剂时，如果需要的话，在加热后如此)；然后，如果需要的话，与其它添加剂混合；接着加入通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物，并酌情加入能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分，保持搅拌以得到均一混合物。

该方法的使用在下文实例中有更详细的描述。

本发明的组合物可以以液体、固体或半糊状提供。

它们特别适于以硬明胶胶囊或软明胶胶囊或者以口服液的形式出现。

由于本发明的组合物的良好物理及化学稳定性以及它们经口服施用通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物所提供的生物利用度的提高，它们是特别有利的。

根据本发明的另一选择，如上所定义的含有至少一种通式(Ia)或(Ib)活性成分的优选组合物可以在施用能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分之前、同时或之后施用。

可以理解：一方面包含如上所定义的本发明的优选组合物且另一方面包含含有能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的活性成分的组合物成品药盒同样落入本发明的范围之内。还可以理解：成品药盒可含有包含西布曲明或包含激活脑多巴胺能神经传递的药物的组合物作为能增强通式(Ia)或(Ib)氮杂环丁烷衍生物效力的组合物。

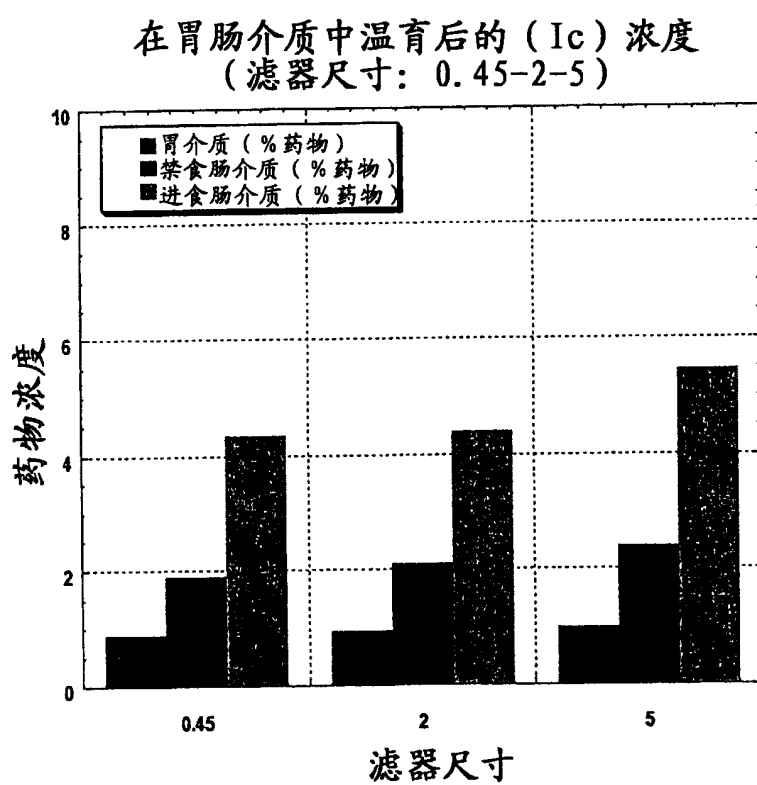


图 1

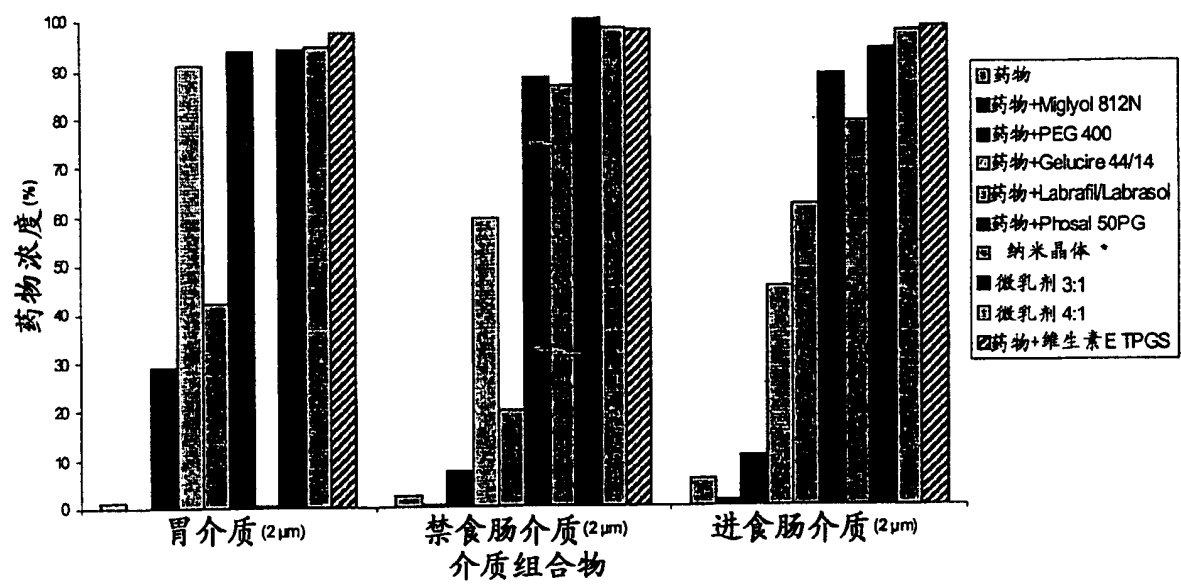


图 2

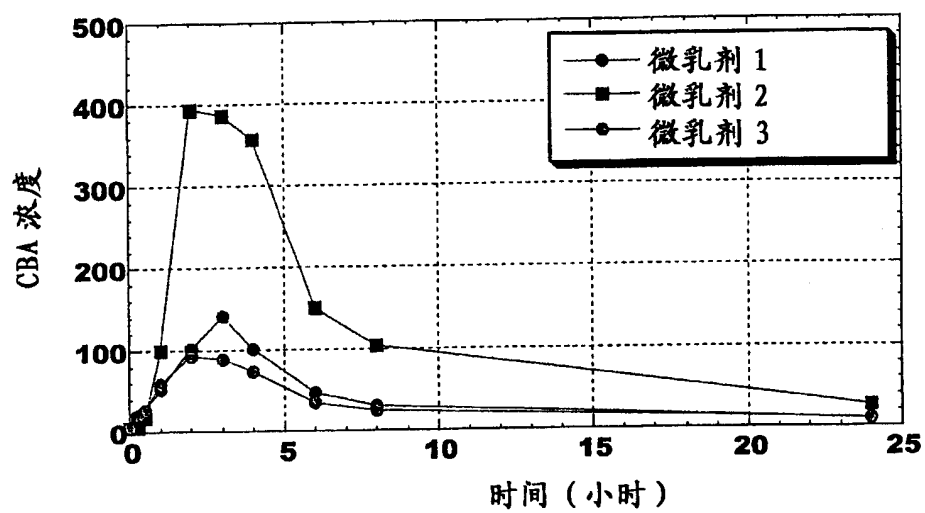


图 3

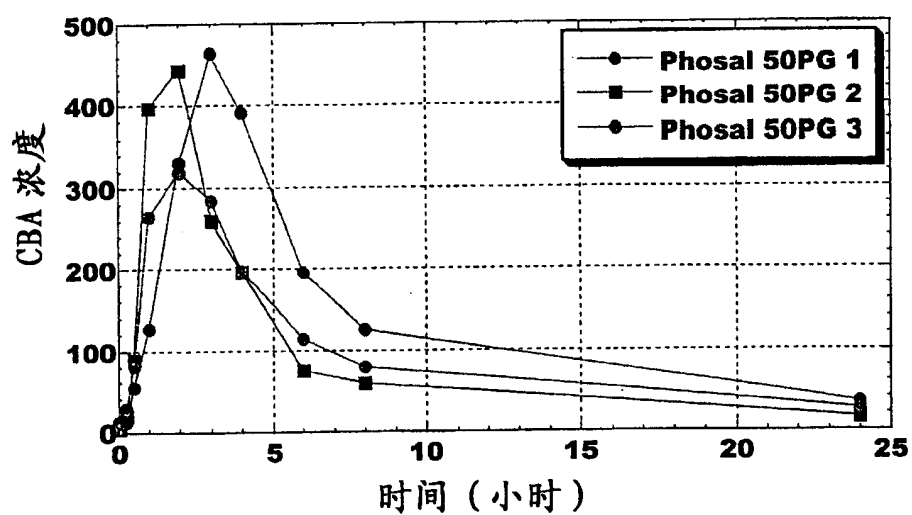


图 4

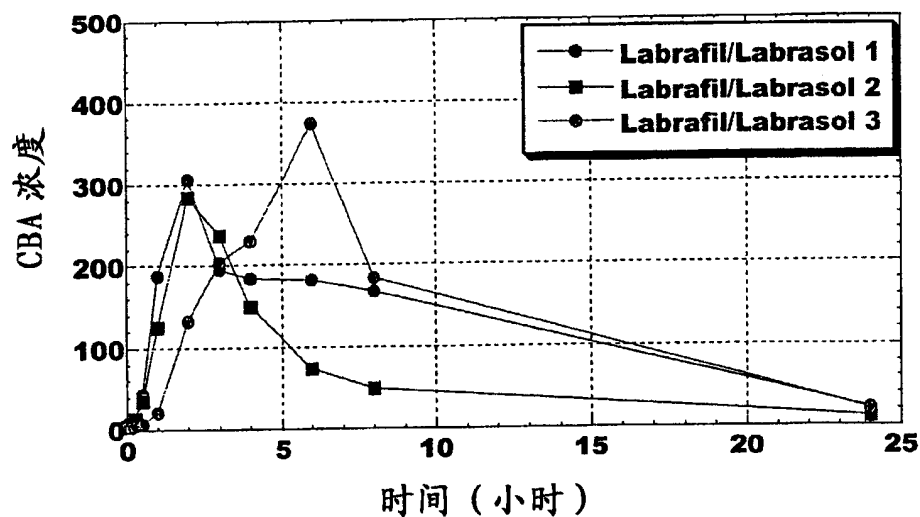


图 5

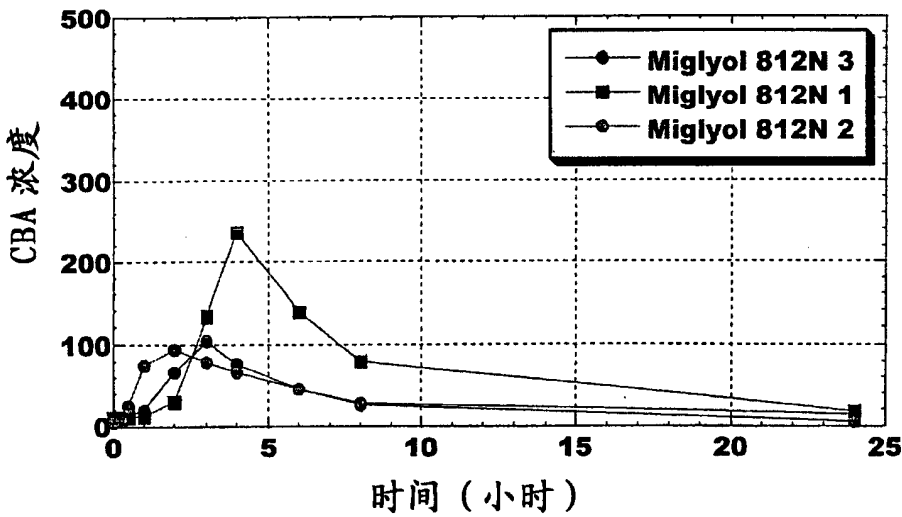


图 6