

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/495

A61K 9/00 A61P 11/00

A61P 25/00 A61P 37/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98806764.1

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1150900C

[22] 申请日 1998.7.2 [21] 申请号 98806764.1

[30] 优先权

[32] 1997. 7. 3 [33] BE [31] 9700572

[86] 国际申请 PCT/BE1998/000100 1998.7.2

[87] 国际公布 WO1999/001133 法 1999.1.14

[85] 进入国家阶段日期 1999.12.30

[71] 专利权人 UCB 公司

地址 比利时布鲁塞尔

[72] 发明人 D·法纳拉 M·伯维尔

P·诺尔福 H·弗兰克斯

M·德利尔斯

审查员 李 渤

[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

代理人 王 杰

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 含活性物质和环糊精的口服药物组
合物

[57] 摘要

本发明涉及含取代二苯甲基哌嗪类活性物质和
至少一种环糊精的口服药用组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、含有取代二苯甲基哌嗪类活性物质和至少一种环糊精的口服固体药用组合物，所述环糊精不为与活性物质形成的包合物的形式。

2、权利要求1的药用组合物，其特征在于呈现咀嚼片剂、干糖浆剂、粒剂或舌下片剂形式。

3、权利要求1或2的药用组合物，其特征在于活性物质选自西替利嗪、羟嗪、艾氟乐迪利嗪、美克洛嗪和布克利嗪，其旋光异构体及其可药用盐。

4、权利要求1或2的药用组合物，其特征在于环糊精选自 α 、 β 或 γ 环糊精和它们的烷基或羟烷基衍生物。

5、权利要求4的药用组合物，其中所述环糊精选自七(2,6-二-O-甲基)- β -环糊精、随机甲基化的 β -环糊精和羟丙基 β -环糊精。

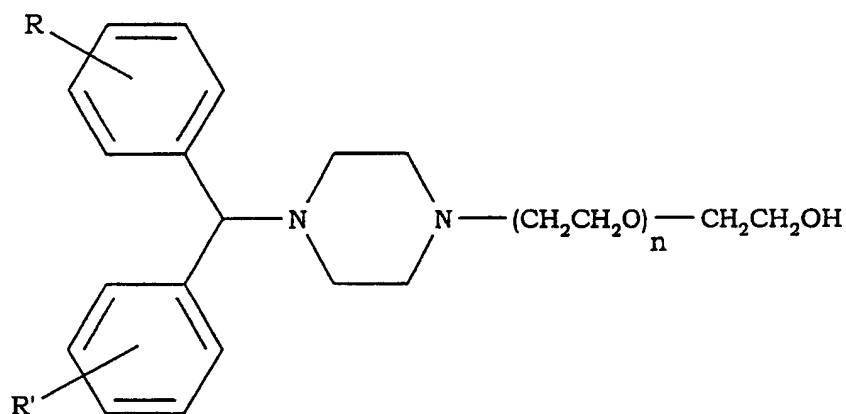
6、权利要求1或2的药用组合物，其特征在于环糊精与活性物质的摩尔比为1.0-4.0。

含活性物质和环糊精的口服药物组合物

本发明涉及含取代二苯甲基哌嗪类活性物质和环糊精的口服药物组合物。

已知许多取代二苯甲基哌嗪类物质具有优良药理活性。

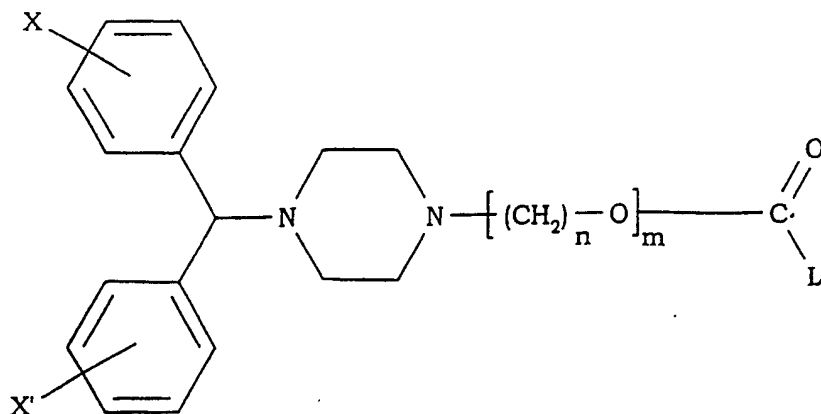
例如，本申请人的 GB 817 231 专利记载了下式所示取代二苯甲基哌嗪类及其可药用盐：



其中，R 和 R'各自独立地代表氢原子或卤素原子，烷基或烷氧基，R 和 R'可以处于邻位、间位或对位，n 代表数字 1 或 2。

在这些化合物中，特别是 2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]-乙氧基]乙醇（又称为羟嗪）及其二盐酸盐由于具有抗组胺特性和镇静特性而被普遍了解。

本申请人的 EP 58146 专利记载了下式所示取代二苯甲基哌嗪类及其可药用盐：



其中 L 代表基团 -OH 或 NH_2 ，X 和 X'各自代表氢原子、卤素原子、直链或

支链 C_1 或 C_4 烷氧基团或三氟甲基, m 等于 1 或 2, n 等于 1 或 2。

在这些化合物中, 2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸 (又称为西替利嗪) 及其二盐酸盐由于具有抗组胺特性而被普遍了解。

迄今为止含这类化合物的市售口服药用组合物仅仅是传统类型的物质。对于包衣片剂, 以同时吸收液体的方式通过吞咽来服药。由于这些取代二苯甲基哌嗪类味道极苦, 因此当吸收不允许同时吸收液体时 (手术前或手术后的状况, 禁止饮水等), 传统的服药方式是不适合的。

已经记载了各种技术用于掩盖药用物质的味道。

例如, US 3, 558, 600 记载了掩盖取代 1-(对氯-二苯甲基)哌嗪类抗组胺试剂苦味的方法, 其中包括把游离碱形式的活性物质转变成长链烷基硫酸酯例如十八烷基硫酸酯的盐形式。

另一种掩盖活性物质味道的已知方法包括: 活性物质和环糊精形成一种包合配合物。这样, 被包合的活性物质通过口腔时不能释放, 因此其味道被掩盖住。然而, 这种掩盖味道问题的解决方案在掩盖口服药用活性物质的味道时留下另一个具体问题, 即活性物质的生物利用度和作用速度的问题。具体地说, 如果包合配合物的缔合常数太大, 有可能使活性物质不能足够容易地释放, 从而在胃肠道中不能被良好地吸收。这样, 就不能达到预期的治疗效果。

EP399, 902 提到口服药用组合物存在这种固有的双重问题, 即掩盖味道并具有良好的生物利用度。该专利记载了冷冻干燥的多孔药物形式以及这些药物形式的制备方法, 所述药物形式除含有该类制剂常用的赋形剂和添加剂外, 还含有活性物质和环糊精。该发明实施例中记载了含有下列活性物质的药用组合物: 酮洛芬、曲米帕明甲磺酸盐、佐匹克隆、苯巴比妥、维生素 A、柠檬香精、普那霉素或维生素 D3。

然而, 该文献并没有实现在所有情况下充分掩盖这些活性物质的味道并达到良好的生物利用度。对于取代二苯甲基哌嗪类药用物质, 解决这个问题是非常重要的, 因为: 尽管希望掩盖这些活性物质的令人极不愉快的苦味道, 同样还需要使这些活性物质在给药后立即释放以产生迅速

和有效的效果。

因此，本申请人的目的是寻找新的药用组合物，其能使取代二苯甲基哌嗪类药用物质比在现有组合物更易口服，同时还保证该活性物质良好的生物利用度。

本申请人发现一种新的药用组合物，在口服时，即使在不同时服用液体的情况下，该组合物不但能有效地掩盖取代二苯甲基哌嗪类物质的味道，还能使这些化合物具有良好的生物利用度。具体地说，本申请人的目的是寻找呈咀嚼药片、干糖浆剂、粒剂或舌下片剂形式的这类制剂。

因此，本发明涉及含取代二苯甲基哌嗪类活性物质和至少一种环糊精的口服固体药用组合物。

本发明适用的环糊精选自： α 、 β 或 γ 环糊精，或者它们的烷基或羟烷基衍生物，例如七(2,6-二-O-甲基)- β -环糊精(通常缩写为 DIMEB)、随机甲基化的 β -环糊精(通常缩写为 RAMEB)和羟丙基 β -环糊精(通常缩写为 HP β CD)。

在属于取代二苯甲基哌嗪类的这些活性物质中特别提及的是 2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸(西替利嗪)、2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙醇(羟嗪)、2-[2-[4-[双(4-氯苯基)甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸(艾氟乐迪利嗪)、1-[(4-氯苯基)-苯甲基]-4-[(3-甲基苯基)甲基]哌嗪(美克洛嗪)或 1-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4-[(4-氯苯基)-苯甲基]哌嗪(布克利嗪)，其旋光异构体及其可药用盐。

本发明的药用组合物可以是各种口服剂型，具体地说，本发明的药用组合物可以是特别适合不同时吸收液体方式口服的干糖浆剂、咀嚼片剂、粒剂或舌下片剂。

所用的赋形剂是该类型组合物所用的常规赋形剂。

例如，对于干糖浆剂和粒剂的情况，可以应用稀释剂如：多元醇(甘露糖醇、山梨糖醇和蔗糖等)和香料等。

对于咀嚼片剂，可以应用能赋予良好压片参数的任何常规赋形剂，例如稀释剂(甘露糖醇、山梨糖醇等)、崩解剂或膨胀剂(聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉及其衍生物、纤维素及其衍生物等)、润滑剂

(硬脂酸镁等)、助流剂(微粉硅胶 200 等)和香料。

对于舌下片剂, 可以选用上述水溶性赋形剂。

关于制备方法, 药剂师用于制备该类组合物的任何常用方法均可应用。

如果需要, 可以预先制备活性物质和环糊精的配合物, 例如在水存在下混合活性物质和环糊精, 或者制备含有所需摩尔比的活性物质和环糊精的水溶液。

也可以把活性物质和环糊精以及其它赋形剂和辅料简单地混合。

下列实施例阐明了本发明, 但不限定本发明的范围。在这些实施例中, 所有份数均指重量份数。

实施例 1 苦味测试

各种溶液制备如下: 把 β -环糊精加入到 2mg/ml 西替利嗪二盐酸盐溶液中使 β -环糊精与西替利嗪之间的摩尔比分别为 0、0.5、1.0、2.0 和 4.0。

对 7 人组测试这些溶液的苦味。测试结果列于表 1

表 1- 苦味试验

<u>摩尔比</u>					
<u>β-CD/西替利嗪</u>	0.0	0.5	1.0	2.0	4.0
无苦味	0	0	3	7	
很弱的苦味	1	6	4	0	
强苦味	7	6	1	0	0

当 β -环糊精加到西替利嗪二盐酸盐溶液中时, 可以注意到西替利嗪二盐酸盐的苦味减弱。当 β -环糊精和西替利嗪二盐酸盐的摩尔比为 1.0-4.0 时, 这种减弱非常显著。

实施例 2 溶解性试验

在环糊精存在下, 疏水性分子的水溶性增大, 溶解速率和活性物质溶解量均增加。因此, 在环糊精存在下, 疏水性活性物质的水溶性的改变是证明包合配合物形成的常用方法(参见 J.Szetli, 在 V.F. Smolen 和 L.A. Ball. 《控制药物生物利用度》, 第 3 卷, Wiley, 纽约(1985), 365 - 420)。

虽然西替利嗪二盐酸盐在中性 pH 下易溶于水, 但是 pH 为 2.5-3.5 时, 其溶解度明显地较低(溶解度约 1g/100ml)。在本试验中, 在 β -环糊精存在下, 检测 pH3.4 时西替利嗪二盐酸盐的溶解度的改变, 以证明西替利嗪和 β -环糊精之间形成包合配合物。

制备两种溶液 A 和 B。A 溶液在 pH 为 3.4 的水中含有西替利嗪二盐酸盐; B 溶液在 pH 为 3.4 的水中含有摩尔比为 1: 1 的西替利嗪二盐酸盐和 β -环糊精。室温下搅拌这两种溶液直至达到热力学平衡。

搅拌后, 溶液 A 只溶有很少量西替利嗪(1g/100ml 水)。而溶液 B 却能溶解 27g/100ml 西替利嗪在水相中。

另外, β -环糊精只微溶于水(1.85g/100ml)。加入西替利嗪二盐酸盐后, 其溶解度增大直至 β -环糊精/西替利嗪的摩尔比达到 1: 1 为止。在 pH 为 3.4 时, β -环糊精溶解度增大至少 29 倍。

实施例 3 用紫外光谱证明配合物的形成

主体和环糊精配位通常使紫外光谱的最大吸收产生轻微的位移, 和/或使其摩尔消光系数发生变化(J. Sztetli, 《环糊精技术》, 第 2.2.4.2 章, Kluwer 科学出版社, 1988)。

制备含不同摩尔比西替利嗪二盐酸盐/ β -环糊精的各种溶液, 测定它们在 230nm 处的吸收差异。因为在没有环糊精时, 水中的西替利嗪在 230nm 处产生最大吸收。

可以观察到: 随着 β -环糊精浓度的增大, 最大吸收的吸收度逐渐降低。这种减色效应表明包合配合物的形成。

实施例 4 与显色指示剂竞争配位

在本实施例中, 在向含有由环糊精和显色指示剂形成的配合物的溶液中加入西替利嗪时, 可以观察到可见光区吸收光谱的变化。这样, 西替利嗪和显色指示剂竞争形成包合配合物。因此有可能通过可见区光谱的变化确定西替利嗪是否与环糊精形成包合配合物。

应用两种酸碱指示剂: 结晶紫和甲基橙。对于酸碱指示剂, 如果其与环糊精配位能够引起该指示剂 pK 值的变化, 则该配位反应引起的吸收光谱变化通常较大。如果溶液的 pH 值接近 pK, 则把环糊精加入到酸

碱指示剂溶液中时能引起该指示剂的离子化或去离子化反应，这可通过溶液颜色的变化反映出来。因此，可见光谱的最大吸收随着配位程度发生位移。

当把西替利嗪二盐酸盐加入到含酸碱指示剂和 β -环糊精的水溶液中时，也可观察到最大吸收发生位移，表明一部分指示剂不再被 β -环糊精配位。这意味着有一些 β -环糊精用于和加入到介质中的西替利嗪配位(J. Sztetli, 《环糊精技术》，第 2.2.4.1 章, Kluwer Academic 出版社, 1988)。

经测定，与结晶紫竞争时缔合常数平均值为 3292 mol^{-1} ，与甲基橙竞争时，缔合常数平均值为 3587 mol^{-1} 。

实施例 5 用质子 NMR 鉴定配合物的形成

通常用核磁共振(NMR)光谱证明环糊精包含配合物的形成(F. Djedaini 和 B. Perly 所著《D. Duchene, 环糊精及其衍生物的新趋势》，第 6 § 2 & 3 章, 卫生出版社, 巴黎, 1991; F. Djedaini 等, 药理科学杂志 79 (7), 643 - 646 (1990))。

在本试验中，通过质子 NMR 光谱分析在 $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 混合物中含有不同摩尔比的 β -环糊精/西替利嗪二盐酸盐的各种溶液。光谱测定区对应于 β -环糊精质子 2 - 6.6' ($\delta=3.0-4.0 \text{ ppm}$) 的共振频率区和西替利嗪芳香质子 ($\delta=7.2-7.6 \text{ ppm}$) 共振频率区。

对于每个质子，仅仅在游离分子共振频率和配位分子共振频率之间的平均共振频率处观察到一个共振峰。这表明所分析的系统属于交换模式，其交换速率比 NMR 测定的时间标度更快。

当含 β -环糊精的溶液中存在的西替利嗪量增加时，可以观察到 β -环糊精疏水腔内部质子(质子 3 和 5)明显地向高场移动。另一方面， β -环糊精腔外部质子(质子 2 和 4)的共振频率几乎不发生位移。这清楚地表明在 β -环糊精腔中形成了包合配合物。

至于西替利嗪的质子，发现只有芳香质子的共振频率发生位移。由于 9 个芳香质子的共振信号发生重叠，因此难以对其进行完整解释。这种观察表明： β -环糊精腔中包含有西替利嗪的芳香部分。

另外，通过连续变化技术(也称为“工作方法”)确定配合物的化学计

量系数(参见 F. Djedanini 等., 药理科学杂志, 79 (7), 643-646(1990), P. Job, Ann. Chim., 9, 113-134 (1928)). 把 β -环糊精质子 3 的化学位移变化作为变量, 通过这种方法, 确定形成的配合物具有 1: 1 的化学计量比。

实施例 6 以多元醇为基质的西替利嗪咀嚼片剂

在水存在下, 应用行星式搅拌器把西替利嗪二盐酸盐(10 份)和 β -环糊精(55 份)混合 20 分钟, 这样形成西替利嗪二盐酸盐和 β -环糊精的配合物。该混合物然后在烘箱中干燥。

干燥后, 配合物与下列赋形剂混合: 山梨醇(29.45 份)、Acesulfam K(0.7 份)、微粉硅胶 200(0.3 份)、交联羧甲基纤维素钠(2.1 份)、Glycamil(1.2 份)、甘草调味剂(0.25 份)。

然后, 该混合物以传统方式压片。

实施例 7 不含多元醇的西替利嗪咀嚼片剂

应用与实施例 6 相同的方法制备西替利嗪和二盐酸盐 β -环糊精的配合物。所用下列赋形剂: 聚乙烯吡咯烷酮(35 份)、微晶纤维素 pH101(50 份)、微晶纤维素 CE 15(7 份)、微粉硅胶 200(1 份)、硬脂酸镁(1.6 份)、Acesulfam K(1.4 份)、调味剂(2.7 份)。

实施例 8 西替利嗪干糖浆剂

通过混合下表给出的各组分制备 A 和 B 两种组合物:

组分(份数)	<u>A</u>	<u>B</u>
西替利嗪二盐酸盐	5	10
β -环糊精	27.5	55
调味剂	0.5	0.5
甘露糖醇	加至 1000	加至 1000

在行星式搅拌器中用水制粒该混合物, 随后将其挤出。在空气流化床上干燥获得的挤出物。

实施例 9 羟嗪粒剂

通过把下表给出的各组分混合在一起制备组合物 C:

<u>组分(份数)</u>	<u>C</u>
羟嗪二盐酸盐	25
β -环糊精	142
调味剂	2
微粉蔗糖	加至 1000

在行星式搅拌器中用水制粒该混合物，然后挤出。挤出物在空气流化床中干燥。