

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/47
A61K 9/16 A61K 9/20
A61K 9/28 A61K 9/00
A61P 31/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98809560.2

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 8 日 [11] 授权公告号 CN 1178659C

[22] 申请日 1998.9.15 [21] 申请号 98809560.2
[30] 优先权
[32] 1997.9.25 [33] DE [31] 19742243.8
[86] 国际申请 PCT/EP1998/005842 1998.9.15
[87] 国际公布 WO1999/015172 德 1999.4.1
[85] 进入国家阶段日期 2000.3.27
[71] 专利权人 拜尔公司
地址 德国莱沃库森
[72] 发明人 H·-M·西菲尔特 P·博舍
H·斯塔斯 S·克特尔霍伊特
T·莱赫
审查员 曲 燕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 周慧敏

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

[54] 发明名称 控释活性化合物的药物制剂
[57] 摘要

本发明涉及药物制剂，该药物制剂含有 1-环丙基-7-([S, S] -2, 8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸和/或其药学上可耐受的盐和/或其水合物作为活性化合物，该制剂以所限定的释放速度释放所含的活性化合物。

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

1. 含有控释活性化合物的、扩散受控的丸剂形式的药物制剂，其包含：

5 (a) 10-50%重量的中性小丸或 50-95%重量的芯，该中性小丸被 10-85%重量的第一包衣覆盖，所述第一包衣或所述芯包含 70-99.5%重量的活性化合物和 0.5-30%重量的粘合剂，所述活性化合物选自 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4. 3. 0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸或其药学上可耐受的盐和/或它们的水合物；和

10 (b) 覆盖所述第一包衣或所述芯的扩散包衣，所述扩散包衣包含 40-90%重量的膜形成剂、0-50%重量的成孔剂和 5-50%重量的增塑剂，

所述扩散包衣当覆盖所述第一包衣时占 5-40%重量，而当覆盖所述芯时占 5-50%重量，

15 其中所述药物制剂活性化合物的平均释放为在 2 小时内 80%至在 16 小时内 80%，并且在第一小时释放中起始释放低于 60%的活性化合物。

2. 权利要求 1 的药物制剂，其特征不在于扩散包衣含有膜形成剂和成孔剂。

3. 权利要求 1 的药物制剂，其特征不在于该制剂含有羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮作为粘合剂、乙基纤维素作为膜形成剂以及增塑剂。

4. 权利要求 1 的药物制剂，其具有在 4 小时内 80%和 14 小时内 80%之间的平均释放。

5. 权利要求 4 的药物制剂，其具有在 7 小时内 80%和 13 小时内 80%之间的平均释放，并且在第一小时的释放中起始释放低于 50%的活性化合物。

6. 权利要求 1 的药物制剂，其中在第一小时的释放中起始释放为 30-60%的活性化合物。

7. 权利要求 1 的药物制剂，其中在第一小时释放中起始释放为 0-30%的活性化合物。

30 8. 权利要求 4 的药物制剂，其中平均释放在 8 小时内 80%和 12 小时内 80%之间，而在第一小时释放中起始释放为 45-55%的活性化合物。

9. 权利要求 5 的药物制剂, 其中平均释放在 8 小时内 80% 和 12 小时内 80% 之间, 而在第一小时释放中起始释放为 0-20% 的活性化合物。

10. 权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于该制剂含有 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸盐酸盐。

11. 权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于该制剂含有 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸盐酸盐一水合物。

12. 权利要求 1 的药物制剂, 其特征在于基于 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸, 该制剂含有 200 至 800mg 活性化合物。

13. 权利要求 12 的药物制剂, 其特征在于基于 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸, 该制剂含有 400 至 600mg 活性化合物。

控释活性化合物的药物制剂

5 本发明涉及药物制剂，该药物制剂含有 1-环丙基-7-([S, S]-2, 8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸（下文称作化合物 I）和/或其药学上可耐受的盐和/或其水合物作为活性化合物，该制剂以所限定的释放速度释放它们所含的活性化合物。

化合物 I 的 INN 命名（国际非专有药名）为 moxifloxacin.

10 化合物 I 和/或其盐和/或水合物是新的 8-甲氧基喹诺酮，它对格兰氏阴性和格兰氏阳性菌具有抗菌作用，这种抗菌作用经常显著地好于司氟沙星和环丙沙星（未来药物“Drugs of the future”，1997，22 (2): 109/113）。EP-A-0305733 和 EP-A-0550903 描述了化合物 I 及其药学上可耐受的盐的制备方法。EP-A-0780390 描述了化合物 I 一水合物盐酸盐的特定结晶改性方法。

含喹诺酮甲酸抗生素的延迟和/或控制释放活性化合物的片剂是未知的。JP-A-06024959 公认地描述了一种含有环丙沙星盐酸盐的口服药物，该通过整个胃肠道释放活性化合物的给药形式的制剂对于环丙沙星盐酸盐几乎是不可能的。原因是环丙沙星在结肠被吸收 (S. Harder, 20 U. Fuhr, D. Beermann, A. H. Staib, “环丙沙星在人胃肠道不同部位的吸收。hf-胶囊的研究”，Br. J. Clin. Pharmac. 30, (1990), 35-39)。Staib 和 Fuhr 对人研究发现的数据证实由动物实验得到的数据，即环丙沙星盐酸盐仅极小程度地被结肠吸收。因此，目前已知的绝大多数延迟释放活性化合物的环丙沙星制剂是非口服药物制剂。因此，US-A-5473103 25 描述了含环丙沙星的植入物。此外，US-A-5520920 公开了延迟释放活性化合物的眼科药物制剂。同样，对于已知的喹诺酮甲酸抗生素氧氟沙星，仅记载了一种非胃肠制剂，该制剂在约 3 小时后完全释放活性化合物 (EP-A-0635272)。

EP-A-0350733 提及了可将该文献中记载的活性化合物配制在组合 30 物中，该组合物仅或优选在肠道的某一部分释放（任选延迟释放）活性化合物。但是，其中没有描述延迟释放所述活性化合物的具体制剂。在 EP-A-0350733 中描述了实施例 1 化合物的具体片剂，该制剂是通常在

约半小时后释放活性化合物的速释制剂。EP-A-0780390 中描述的式 I 化合物的盐酸盐一水合物药物制剂同样是速释活性化合物的制剂，该制剂通常在约半小时后释放活性化合物。

然而，正如治疗中常见的那样，这类速释片剂重复给药后，活性化合物的血药浓度容易发生大幅度的波动。口服例如上述速释活性化合物的制剂后，在 4 小时内活性化合物的血药浓度达到最大。之后，该浓度大大降低，直至下次给药时。因此，多次施用速释活性化合物的片剂导致活性化合物的血药浓度大幅度波动。但是，在某些情况下，施用速释活性化合物的片剂后出现的活性化合物的高血药浓度是人们所不希望的，因为这经常可产生副作用。另外，在某些情况下，仍希望使活性化合物的血药浓度在较长的时间内维持在较高水平。

此外，这类延迟释放药物制剂提供了多种基本优点，例如不需太经常地给药，这提高了患者的顺应性。此外，在某些感染的情况下，长时间持续的活性化合物水平可提供优点，因此较速释片剂更重要。总而言之，延迟释放的药物制剂更可能将活性化合物的水平调整至与特定感染和患者的敏感性相匹配的水平。

因此，本发明的目的是开发一种满足上述要求的化合物 I 和其药学上可耐受的盐和/或它们的水合物的药物制剂。本发明者深入研究了化合物 I 盐酸盐(下文称之为化合物 II)的吸收行为，出人意料地发现与上述环丙沙星相比，化合物 II 也是在肠道的下部(结肠、直肠)被吸收。moxifloxacin 的不同于已知喹诺酮甲酸抗生素的出人意料的吸收行为，展示了开发 moxifloxacin 的延迟释放制剂的可能性。

在进一步的深入研究期间，还出人意料地发现可开发在长时间内经整个胃肠道释放活性化合物的药物制剂，最终开发了解决了上述本领域问题的具有特定释放特性的药物制剂。

因此，本发明提供一种控释活性化合物的药物制剂，它含有 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸和/或其药学上可耐受的盐和/或它们的水合物，该制剂平均释放在 2 小时内 80% 和 16 小时内 80% 之间，并且在第一小时活性成分释放中起始释放低于 60% 的活性成分。

为测定本发明定义的起始和平均释放，在 USP XXIII(美国药典 USPXXIII 1995, 1791-1792 页)的“Apparatus 2”中测试本发明的药

物制剂。使用的测试介质是 900 毫升 0.1 摩尔盐酸或 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液。搅拌器的旋转速度为每分钟 50 转。使样品通过 8 微米过滤器，并测定其活性化合物含量。将按此方式测定的活性化合物的溶解量转化为所用活性化合物的量的百分数。

- 5 本发明的控释活性化合物的药物制剂优选在 4 和 14 小时平均释放 80 % (在 4 小时内 80 %，在 14 小时内 80 %)。

在本发明的更优选的控释活性化合物的药物制剂中，该制剂在 7 小时和 13 小时之间平均释放 80 % 的活性化合物，并且在第一小时释放中起始释放低于 50 % 的活性化合物。

- 10 本发明的控释活性化合物的药物制剂可以以这样一种方式配制即使得在第一小时相对较高起始释放 30 - 60 % 的活性化合物，或者在第一小时相对较低起始释放 0 - 30 % 的活性化合物。

- 其中在第一小时释放中相对较高起始释放 45 - 55 % 的活性化合物的优选的控释活性化合物的药物制剂的实施方案中，该制剂在 8 - 12 小时的平均释放率为 80 %。
- 15

其中在第一小时释放中相对较低起始释放 0 - 20 % 的活性化合物的优选的控释活性化合物的药物制剂的实施方案中，该制剂的特征在于在 8 - 12 小时的平均释放率为 80 %。

- 上述的控释活性化合物的药物制剂可以呈例如扩散受控的丸剂形式。该扩散受控的丸剂包含例如中性小丸，其上活性化合物与常用粘合剂和增稠剂的混合物，如果合适，还有常用的辅剂和载体(例如，如下定义的)，随后用含增塑剂的扩散包衣剂包衣，或者它们包含活性化合物的核芯，该核芯用扩散包衣包覆。
- 20

- 优选的粘合剂和增稠剂是羟丙甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。也可使用其他中性的、合成或半合成聚合物，例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸、聚乙烯醇或明胶。
- 25

特别适宜的扩散型包衣剂是市售的乙基纤维素，例如商品名为 Aquacoat® 或 Surelease® 的水分散液。但也可使用其他材料，例如丙烯酸酯(Eudragit®)、乙酸纤维素和乙酸丁酸纤维素。

- 30 适宜的增塑剂是例如邻苯二甲酸衍生物(例如邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯)、柠檬酸衍生物(例如柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯)、其他酯类(例如癸二酸二

乙酯、三醋精)、脂肪酸和衍生物(单硬脂酸甘油酯、乙酰化脂肪酸甘油酯、蓖麻油和其他天然油、miglyol)、多元醇(甘油、1,2-丙二醇、各种链长的聚乙二醇)。此外,增塑剂的性质和用量可调节以便获得本发明上述限定的释放和所需的丸剂稳定性。

- 5 通过控制扩散性包衣的孔径和厚度可调节上述限定的释放。可用于控制孔径的成孔剂是可溶性聚合物,例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐,甲基纤维素、糊精、麦芽糖糊精、环糊精、葡聚糖或其他可溶性化合物,例如盐(食盐、氯化钾、氯化铵等)、脲、糖(葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖等)、糖醇(甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖醇(lactitol)等)。包衣材料中的成孔剂比率为 0-50% (w/w),优选 0-25%,或 5-25% (w/w) (w=重量)。
- 10

对于丸剂,特别重要的是使用活性化合物包衣的丸剂与扩散膜的特定重量比和扩散包衣与增塑剂的量的特定比率。

- 在包衣和随后的热处理期间,所用的某些增塑剂可以蒸发。当边缘 (marginal) 参数的量发生变化时,本发明的扩散包衣的量可以改变。因此,例如,当所需释放率减低,成孔剂量增加或者当在使用某些增塑剂的情况下增塑剂的比例减少时,所需的包衣的量较大。当所需释放率提高,成孔剂量减少或者当在使用某些增塑剂的情况下增塑剂的比例增加时,所需的包衣剂量较小。
- 15

- 20 本发明的扩散丸剂可例如通过将活性化合物悬浮或溶解在水中,用浓羟丙甲基纤维素使其增稠来制备。将所得的悬浮液通过在流化床单元中喷雾到中性小丸上。接着,通过如优选在流化床单元中将其中含有适宜的生理可耐受的增塑剂的乙基纤维素水分散液喷雾用扩散膜包衣这些小丸。这些小丸随后进行热处理,处理温度为 50 至 125℃,优选 60 至 110℃。在此热处理过程中温度较高导致较低量的包衣,其足以得到本发明的释放,且导致所形成的小丸在储存时物理稳定性更好。选择此扩散膜的厚度、增塑剂的类型和用量以及小丸的大小,以便在 2 至 16 小时得到化合物 I 或 II 的 80% 的释放速率,且在第一小时内释放量小于 60%。将相应于日剂量的小丸的量,例如,400mg 化合物 I(甜菜碱 (Betaine) 形式),填入硬明胶胶囊中。
- 25
- 30

除了对中性小丸进行的所述包衣,制备小丸的其它方法,如挤出/球化方法、旋转制粒或流化床附聚也是可行的。

在包衣的中性小丸的情况下, 扩散小丸含有 10 至 50% (w/w) (w=重量) 的中性小丸 (例如蔗糖和粘合剂或枸橼酸), 优选 10 至 40% (w/w) 的中性小丸, 在其上施用 10 至 85% (w/w) 的活性化合物层, 优选 30 至 75% (w/w)。对于高剂量的活性化合物 (每个剂量 $\geq 400\text{mg}$ 甜菜碱), 特别优选 10 至 30% (w/w) 的中性小丸, 在其上施用 50 至 85% (w/w) 的活性化合物层。该活性化合物层含有 70 至 99.5% (w/w) 的活性化合物和 0.5 至 30% (w/w) 的粘合剂, 优选 80 至 99.5% (w/w) 的活性化合物和 0.5 至 20% (w/w) 的粘合剂。对于高剂量的活性化合物, 特别优选 90 至 99.5% (w/w) 的活性化合物和 0.5 至 10% (w/w) 的粘合剂。

将如此得到的小丸用扩散包衣或扩散层进行包衣, 优选以 5 至 40% (w/w) 的量, 其中基于包衣的量含有 40 至 90% (w/w) 的膜形成剂 (成膜聚合物, 例如乙基纤维素 (Aquacoat[®] 或 Surelease[®])、丙烯酸酯 (Eudragit[®])、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素), 优选 50 至 85% (w/w), 特别优选 60 至 85% (w/w), 孔形成剂 (可溶性聚合物, 例如, 聚乙二醇、聚乙氧吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、甲基纤维素、糊精、麦芽糊精、环糊精、葡聚糖或其它可溶性化合物, 例如盐 (食盐、氯化钾、氯化铵等)、脲、糖 (葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖等)、糖醇 (甘露糖醇、山梨醇、乳糖醇等), 其量为 0-50% (w/w)、优选 0-35% (w/w)、特别优选 0-25% (w/w) 或 5-25% (w/w), 以及增塑剂, 其量为 5-50% (w/w)、优选 5-35% (w/w)、特别优选 10-35% (w/w)。

在包衣的活性化合物的丸剂的情况下, 扩散丸剂含有 50-95% (w/w) 活性化合物小丸, 优选 60-95% (w/w)。对于高剂量活性化合物 (≥ 400 毫克甜菜碱/单一剂量) 而言, 特别优选的是 70-95% (w/w) 活性化合物小丸。这些活性化合物小丸含有 70-99.5% (w/w) 活性化合物和 0.5-30% (w/w) 粘合剂, 特别优选的是含有 80-99.5% (w/w) 活性化合物和 0.5-20% (w/w) 粘合剂。对于高剂量活性化合物而言, 特别优选的是含有 90-99.5% (w/w) 活性化合物和 0.5-10% (w/w) 粘合剂, 并且如果适当, 还含有其它添加剂 (微晶纤维素、热塑性聚合物、其它常规的药物助剂)。

由该方法得到的丸剂以 5-50% (w/w) 的量用扩散包衣或者扩散层进行包衣, 在包衣中基于包衣的量计含有 40-90% (w/w) 成膜剂 (成膜聚合物, 例如乙基纤维素 (Aquacoat[®] 或 Surelease[®])、丙烯酸酯 (Eudragit[®])、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素), 优选 50-85% (w/w),

特别优选含有 60-85% (w/w); 成孔剂 (可溶性聚合物, 例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、甲基纤维素、糊精、麦芽糖糊精、环糊精、葡聚糖或其它可溶性化合物, 例如盐 (食盐、氯化钾、氯化铵等)、脲、糖 (葡萄糖、蔗糖、果糖、乳糖等)、糖醇 (甘露糖醇、山梨醇、lactitol 等)), 其含量范围为 0-50% (w/w)、优选 0-35% (w/w)、特别优选 0-25% (w/w) 或 5-25% (w/w); 以及 5-50% (w/w)、优选 5-35% (w/w)、特别优选 10-35% (w/w) 的增塑剂。

在本发明控释活性化合物的药物制剂的另一实施方案中, 所述含有活性化合物的制剂以水可溶胀的聚合物为基质。这些制剂优选为片剂形式。

这些所谓的基质制剂有利地含有 30-70% 重量、优选 40-60% 重量的活性化合物。

水可溶胀的聚合物的基质所占的重量比例有利地为 30-50% 重量、优选 30-40% 重量。

此外, 本发明的药物制剂优选为溶蚀片。这些片剂的特征在于: 除了常规的助剂和载体以及压片助剂之外, 它们还含有一定量的水可溶胀的、形成水凝胶的聚合物, 这些聚合物的粘度必需至少为 15、优选至少 50 mPa.s (在 20℃对 2% 浓度的水溶液进行测定)。

常规助剂和载体是例如乳糖、微晶纤维素、甘露糖醇或磷酸钙。这些助剂的含量有利地为 0-50% 重量, 优选 10-40% 重量, 特别优选 20-40% 重量。

常规的压片助剂是例如硬脂酸镁、滑石或细分散的二氧化硅 (Aerosil®)。对于硬脂酸镁而言, 其含量有利地为 0.5-1.5% 重量, 对于细分散的二氧化硅而言, 其含量有利地为 0.1-0.5% 重量。

优选的水可溶胀的、形成水凝胶的聚合物是羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素、藻酸盐、半乳甘露聚糖、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、瓜尔胶、琼脂、果胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、黄原胶、或者这些物质的混合物。

特别优选的是使用 HPMC。

本发明的溶蚀片应优选含有基于片剂重量计至少 10% 重量的羟丙基甲基纤维素, 其粘度 (在 20℃对 2% 浓度水溶液进行测定的) 至少为 15、

优选至少为 50 mPa. s.

在水可溶胀聚合物基质中含有活性化合物的药物制剂通过将活性化合物、聚合物和适宜的辅剂及载体(如上所述)以及常规压片辅剂(如上所述)混合并直接压片制成。此外,可以将活性化合物、水可溶胀聚合物和适宜的载体在流化床中制粒。选择水可溶胀聚合物的量和粘度以便得到具有如上所述平均释放速率和起始释放的片剂。将干燥的颗粒过筛,与润滑剂如硬脂酸镁混合,并制片。如果适当,该片剂还可被包衣。

在另一个实施方案中,本发明的控释活性化合物的药物制剂是一种渗透性药物释放系统。此渗透性药物释放系统原则上是本领域已知的,并详细讨论于,例如, Richard W. Backer, “渗透性药物给药: 专利文献综述”, Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21. 作为渗透性药物释放系统, 该药物制剂优选含有:

- a) 芯, 其中含有活性化合物, 任选地含有亲水性聚合膨胀剂和任选地含有引起渗透的水溶性物质, 以及
- b) 壳, 它是水可渗透而含活性化合物芯中的组分不能渗透的,
- c) 透过壳 b) 的开口, 以便于芯中含有的组分转运到周围含水液体中。

此特定的渗透性药物释放系统在现有技术中已作了原则性描述, 例如, DE-A-2328409 或 US-A-385770. 对于壳的物质, 参见 EP-A-0277092 和 US-A-3916899 及 US-A-3977404, 它们在此文件中有提到。

对于适宜的亲水性聚合膨胀剂, 例如, 参见 EP-A-0277092 和 WO 96/40080 所提及的。可以使用例如不同聚合度的氧化乙烯均聚物(聚乙二醇), 其商品名为 Polyox[®], 分子量为 100000 至 8000000, 还有乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物以及 US-A-3865108、US-A-4002173 和 US-A-4207893 中提及的其它水可溶胀剂。

引起渗透的水溶性物质原则上为可以想到用于药理学上的所有水溶性物质, 例如在药学手册 (pharmacopeias) 或在 “Hager’s Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1990-1995, Springer Verlag” 以及在 Remington’s Pharmaceutical Sciences 中作为水溶性辅剂提及的那些。由于化合物 I 和/或其盐和/或水合物具有较高的水溶性(约 24g/升), 所以该活性化合物本身就是具有渗透活性的。在此渗透性药物系统中应考虑到这一点。其它特定的水溶性物质为具有高水溶性的无机或有机酸的盐或非离子有机物质, 例如, 碳水化合物如糖等。如何在片剂壳上造开

口是本领域技术人员已知的，并描述于，例如，美国专利 3485770 和 3916899。

本发明的控释活性化合物的药物制剂的上述平均释放及起始释放通过形成壳的半透物质的性质和量，通过任选地存在的亲水性聚合膨胀剂的性质和量，和通过任选地存在的引起渗透的水溶液性物质调节。

基于 1-环丙基-7-([S, S]-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-8-基)-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹诺酮甲酸，本发明的药物制剂有利地含有 200 至 800mg，优选 400 至 600mg 的活性化合物。

本发明的控释活性物质的药物制剂优选是这样一种制剂，其中在相同的剂量最大血药浓度($C_{\max}$)低于快速释放药物制剂如 EP-A-0780390 实施例 7 所述制剂的 $C_{\max}$ 值，且其中峰槽波动 PTF[%] 低于 EP-A-0780390 实施例 7 制剂相应的 PTF 值。

$$PTF = (C_{\max} - C_{\min}) / C_{av, \tau}$$

$C_{\min}$: 在血、血浆和血清中活性化合物的最小浓度

$C_{av, \tau}$: 由在一次给药后或在多次给药后第一给药间隔(τ)后由血浆浓度/时间数据计算的平均稳态浓度。

PTF 的确定描述于 H. Boxenbaum, “缓释剂型设计和评价中药代动力学决定因素”, Pharm. Res., 15, 82-88 (1984)。

血浆浓度按照 H. Stass, A. Dalhoff, D. Kubitza, “BAY 12-8039, 新型 8-甲氧基-喹诺酮: 在健康男性自愿者中的首次药代动力学结果”, Proc. of 36th ICAAC, New Orleans, 1996, F024, 104 页。

附图说明

图 1 说明本发明制剂与现有技术制剂在活性化合物的释放方面的比较结果。

实施例

比较实施例 1

(与现有技术相对应的速释片，按照 EP-A-0780390 的实施例 7):

组成:

化合物 II (盐酸盐)	436.8 毫克
微晶纤维素	61.8 毫克
玉米淀粉	31.8 毫克
交联羧甲基纤维素钠	3.6 毫克
(Croscarmellose sodium)	

硬脂酸镁

8.0 毫克

该片剂类似于 EP-A-0780390 实施例 7 那样制备。

实施例 1

(基质片):

该基质片具有以下组成:

化合物 II (盐酸盐)	436.8 毫克
HPMC 90 SH 100	191.0 毫克
硬脂酸镁	8.0 毫克
氧化铁	0.3 毫克
二氧化钛	2.7 毫克
聚乙二醇 4000	3.0 毫克
HPMC 15 cP	9.0 毫克

- 5 将化合物 II (盐酸盐)、HPMC 90 SH 100 和硬脂酸镁干混合并压制成片。用含有氧化铁、二氧化钛、聚乙二醇 4000 和 HPMC 的水悬浮液将该片剂包衣。

实施例 2

(基质片):

- 10 该基质片具有以下组成:

化合物 II (盐酸盐)	436.8 毫克
HPMC 15 cP	334.0 毫克
乳糖一水合物	334.0 毫克
硬脂酸镁	8.2 毫克
氧化铁	0.45 毫克
二氧化钛	4.05 毫克
聚乙二醇 4000	4.5 毫克
HPMC 15 cP	13.5 毫克

将化合物 II (盐酸盐)、HPMC 15 cP 和乳糖在流化床造粒机上制粒。掺入硬脂酸镁, 并将该混合物压片。用含有氧化铁、二氧化钛、聚乙二醇 4000 和 HPMC 的水悬浮液将该片剂包衣。

实施例 3

- 15 (基质片):

该基质片具有以下组成:

化合物 II (盐酸盐)	436.8 毫克
HPMC 15 cP	334.0 毫克
磷酸氢钙	334.0 毫克
硬脂酸镁	8.2 毫克
氧化铁	0.45 毫克
二氧化钛	4.05 毫克
聚乙二醇 4000	4.5 毫克
HPMC 15 cP	13.5 毫克

将化合物 II (盐酸盐)、HPMC 15 cP 和磷酸氢钙制粒。掺入硬脂酸镁, 并将该混合物压片。用含有氧化铁、二氧化钛、聚乙二醇 4000 和 HPMC 的水悬浮液将该片剂包衣。

实施例 4

5 (基质片):

该基质片具有以下组成:

微粉化化合物 II (盐酸盐)	436.8 毫克
HPMC 50 cP	109.2 毫克
硬脂酸镁	4.0 毫克
氧化铁	0.3 毫克
二氧化钛	2.7 毫克
聚乙二醇 4000	3.0 毫克
HPMC 15 cP	9.0 毫克

对比较实施例 1 和实施例 1-4 制剂中活性化合物的释放进行的比较 (按照上述 USP XXIII 的方法获得) 示于图 1 中。

实施例 5

10 (扩散丸剂)

为了制备扩散丸剂, 使用 436 克化合物 II、17.5 克聚乙烯吡咯烷酮 25、110 克羟丙基甲基纤维素、18 克聚乙二醇 4000、220 克乙基纤维素和 21 克柠檬酸三乙酯进行制剂, 并在流化床装置中使丸剂包衣。将所得丸剂填充到胶囊中。

15 实施例 6

(渗透释放系统):

将 724.6 克化合物 II、182.5 克食盐和 82.9 克微晶纤维素造粒,

所得颗粒与 10 克硬脂酸镁混合，并将该混合物压制成片（format 5.5 r 9）。用 49.8 克乙酸纤维素、聚乙二醇 3350 和甘油在丙酮溶液中的混合物将该片剂包衣。以合适的方式将该片剂穿孔。

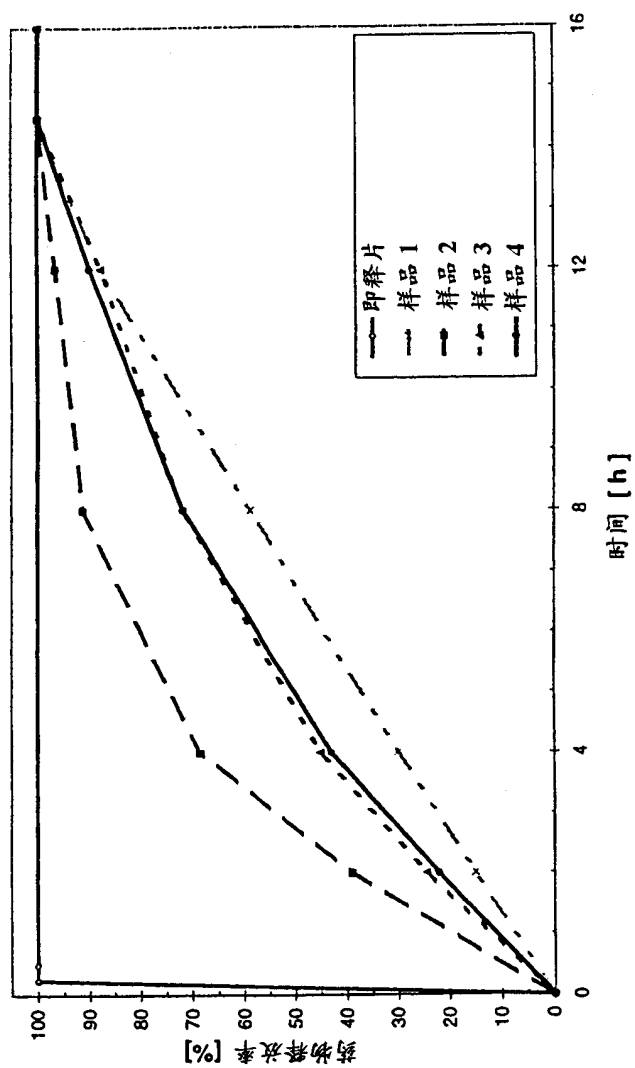


图 1: 对比实施例1的制剂(速释)和实施例1-4的制剂(控释)的活性成份释放的比较。