

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00804209.8

[43]公开日 2002年5月1日

[11]公开号 CN 1347314A

[22]申请日 2000.2.22 [21]申请号 00804209.8

[30]优先权

[32]1999.2.23 [33]US [31]60/121,291

[86]国际申请 PCT/US00/04713 2000.2.22

[87]国际公布 W000/50011 英 2000.8.31

[85]进入国家阶段日期 2001.8.23

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 P·G·福尔克纳 J·J·卢卡

T·J·弗佐塞克

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘 玥

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 用于治疗 COPD 的受控释放制剂

[57]摘要

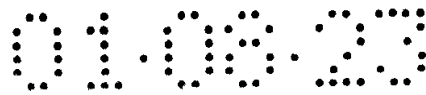
本发明涉及设计用来传送 PDE4 抑制剂以用于治疗炎性疾病例如哮喘或 COPD 等的受控或持续释放制剂。

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



## 权 利 要 求 书

1. PDE4 抑制剂在制造受控缓释制剂中的应用, 该制剂用于以该抑制剂有效地治疗哺乳动物的炎症, 同时避免副作用, 其中包括将能够形成受控释放制剂的可药用赋形剂与治疗有效量的 PDE4 抑制剂混合, 该量如果以立即释放制剂的形式施用会引起不利作用。
2. 权利要求 1 的应用, 其中抑制剂是 PDE4-特异性抑制剂。
3. 权利要求 1 或 2 的应用, 其中的制剂是口服制剂。
4. 权利要求 1-3 中任一项的应用, 其中的制剂含有的量能在施用后最多达 24 小时内具有疗效。
5. 权利要求 1-4 中任一项的应用, 其中的 PDE 4 抑制剂的  $IC_{50}$  比为约 0.1 或更大; 该比值是使用  $1\mu M [^3H]-cAMP$  作为底物时, 为与  $1nM$  的  $[^3H]R$ -环戊苯吡酮和与其有高亲合性的一种形式 PDE4 的结合相竞争的  $IC_{50}$  值, 和为抑制以低亲合性与环戊苯吡酮结合的一种形式 PDE4 的催化活性的  $IC_{50}$  值之比。
6. 权利要求 1-5 中任一项的应用, 其中抑制剂是 AWD-12-281、D-4418、CI-1018、V-11294A、roflumilast 或 T-440。
7. 权利要求 1-5 中任一项的应用, 其中抑制剂是顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸, 或其可药用盐、水合物、多晶型物、溶剂化物、酯或前药。
8. 权利要求 1-7 中任一项的应用, 其中受控释放制剂包括包封的或基质溶解制剂、渗透体系或离子交换树脂。
9. 权利要求 1-8 中任一项的应用, 其中该抑制剂的含量为 10-60mg。
10. 一种药物制剂, 用来以 PDE 4 抑制剂有效地治疗哺乳动物中的炎症、同时避免不利作用, 该制备方法包括将能形成受控释放制剂的可药用赋形剂与治疗有效量的 PDE4 抑制剂混合, 该量如果以立即释放制剂的形式施用会产生不利作用。
11. 权利要求 10 的制剂, 其中抑制剂是 PDE 4 特异性抑制剂。
12. 权利要求 10 或 11 的制剂, 其中的制剂是口服制剂。
13. 权利要求 10-12 中任一项的制剂, 其中的制剂含有的量能在施用后高达 24 小时内具有疗效。
14. 权利要求 10-13 中任一项的制剂, 其中的 PDE 4 抑制剂的  $IC_{50}$



比为约 0.1 或更大；该比值是使用  $1\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-cAMP 作为底物时，为与  $1\text{nM}$  的 [ $^3\text{H}$ ]R-环戊苯吡酮和与其有高亲合性的一种形式 PDE4 的结合相竞争的  $\text{IC}_{50}$  值，和为抑制以低亲合性与环戊苯吡酮结合的一种形式 PDE4 的催化活性的  $\text{IC}_{50}$  值之比。

5 15. 权利要求 10-14 中任一项的制剂，其中抑制剂是 AWD-12-281、D-4418、CI-1018、V-11294A、roflumilast 或 T-440。

16. 权利要求 10-14 中任一项的制剂，其中抑制剂是顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸或其可药用盐、水合物、多晶形物、酯或前药。

10 17. 权利要求 10-16 中任一项的制剂，其中受控释放制剂包括包封的或基质溶解制剂、渗透体系或离子交换树脂。

18. 权利要求 10-17 中任一项的制剂，其中抑制剂含量为 10-60mg。

15 19. 一种制备药物制剂的方法，该制剂用来以 PDE4 抑制剂有效地治疗哺乳动物中的炎症、同时避免不利作用，该制备方法包括将能形成受控释放制剂的可药用赋形剂与治疗有效量的 PDE4 抑制剂混合，该量如果以立即释放制剂的形式施用会产生不利作用。

20. 权利要求 32 的方法，其中抑制剂是 PDE4 特异性抑制剂。

21. 权利要求 32 的方法，其中制剂是口服制剂。

20 22. 权利要求 32 的方法，其中制剂中含有的量能在施用后高达 24 小时内具有疗效。

25 23. 权利要求 32 的方法，其中 PDE4 抑制剂的  $\text{IC}_{50}$  比为约 0.1 或更大；该比值是使用  $1\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-cAMP 作为底物时，为与  $1\text{nM}$  的 [ $^3\text{H}$ ]R-环戊苯吡酮和与其有高亲合性的一种形式 PDE4 的结合相竞争的  $\text{IC}_{50}$  值，和为抑制以低亲合性与环戊苯吡酮结合的一种形式 PDE4 的催化活性的  $\text{IC}_{50}$  值之比。

24. 权利要求 32 的方法，其中抑制剂是 AWD-12-281、D-4418、CI-1018、V-11294A、roflumilast 或 T-440。

30 25. 权利要求 32 的方法，其中抑制剂是顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸或其可药用盐、酯或前药。

26. 权利要求 32 的方法，其中受控释放制剂包括包封的或基质溶解制剂、渗透体系或离子交换树脂。

27. 权利要求 32 的方法，其中受控释放制剂含有丙烯酸聚合物。

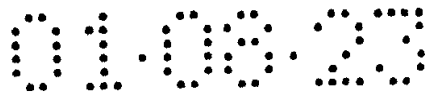
28. 权利要求 32 的方法，其中受控释放制剂含有至少两种不同分子量的聚羧乙烯，抑制剂是顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸，其含量为 10-60mg。

5 29. 一种稳定的受控释放药物组合物，其中含有受控释放赋形剂、磷酸氢钙、含量为 10-60mg 的 PDE4 特异性抑制剂、任选存在的其它赋形剂以及约 0.5-2.0%w/w 的水。

30. 权利要求 28 的组合物，其中受控释放赋形剂是丙烯酸聚合物。

10 31. 权利要求 29 的组合物，其中含有顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸、约 0-10% 重量的聚羧乙烯 971P、0-10% 重量的聚羧乙烯 974b、以及补加至 100% 重量的另外的可药用赋形剂。

15 32. 权利要求 30 的组合物，其中酸的量为 30mg 或 60mg，水的含量为 0.9-1.2% 重量。



## 说明书

### 用于治疗 COPD 的受控释放制剂

#### 发明领域

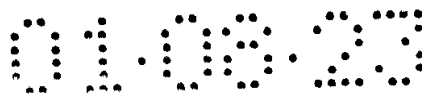
- 5 本发明涉及设计用来传送 PDE 4 抑制剂的受控或持续释放制剂，该抑制剂优先抑制或结合被命名为 4 的磷酸二酯酶同工酶（以后称作 PDE 4）的一种形式，而对第二种形式的该酶显示均等的或者最好是较小的结合或抑制作用。

#### 发明背景

- 10 在呼吸道疾病中，至少有两种疾病因发生率增加和难以治疗而引人注目——哮喘和慢性阻塞性肺病或 COPD。虽然这些疾病有不同的病因和不同的病理，但它们面临一个共同的要求：提供有效的预防性治疗或提供高度有效的单一的对症治疗，特别是要副作用小。一种新近的方法是以环核苷酸磷酸二酯酶为目标的新一代药物。

- 15 环核苷酸磷酸二酯酶（PDE）代表了一族酶，它们将普遍存在的胞内第二信使——腺苷 3', 5' - 一磷酸（cAMP）和鸟苷 3', 5' - 一磷酸（cGMP）水解成它们相应的失活的 5' - 一磷酸代谢物。据信至少存在 7 种不同种类的 PDE 同工酶，每一种都具有独特的物理特性和动力学特性，各自代表着不同基因家族的产物。它们用阿拉伯数字 1 - 7 区分。

- 20 用于本发明制剂中的目标酶是所有各种形式和所有细胞内分布全域中的 PDE 4 同工酶。它是一种低  $K_m$ （cAMP  $K_m = 1 - 5 \mu m$ ）cAMP 选择性酶，抗 cGMP 的活性很小（ $K_m > 100 \mu m$ ）。这类同工酶的成员的有趣特点是以两种或多种不能相互转化或相互转化缓慢的形式存在，它们与环戊苯吡酮及其它 PDE IV 抑制剂的结合能力的级别不同。因此，同样的基因  
25 产物可能以一种以上的催化活性构象状态存在。重要的是，不同结合形式的相对比例可以随组织细胞的类型而变。例如，炎性细胞可能含有较高比例的与环戊苯吡酮亲合性低的结合形式，而脑细胞和壁细胞可能含较高比例的与环戊苯吡酮亲合性高的形式。目前在治疗炎症时和作为支气管扩张药使用的 PDE 抑制剂，药物如茶碱和己酮可可碱，不加区分地  
30 抑制所有组织内的 PDE 同工酶。这些化合物具有副作用，显然是因为它们无选择性地抑制所有组织内的所有种类的 PDE 同工酶。目标疾病或许能用这些化合物有效地治疗，但可能会显示出不想有的副作用，而如果



能避免或减小这些副作用，将会提高这一方法治疗某些疾病的总治疗效果。虽然在理论上同工酶选择性 PDE 抑制剂应代表着优于非选择性抑制酶的改进，但是至今试验的选择性抑制剂未能避免作为抑制不适当的或非目标的组织内同工酶的延伸而产生的副作用。例如，用作为抗抑郁药

5 研制的选择性 PDE 4 抑制剂环戊苯吡酮进行的临床研究表明，它具有影响神经的活性并产生胃肠道作用例如胃灼热、恶心和呕吐。用于治疗多发性梗塞性痴呆的另一种 PDE 4 抑制剂旦布茶碱的副作用也包括胃灼热、恶心和呕吐。这些副作用据认为是抑制了中枢神经系统和胃肠系统的特殊部位中的 PDE 4 的结果。

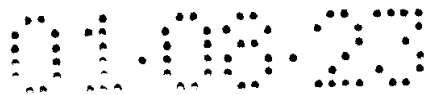
10 但是已经发现，某些有力地竞争高亲合性环戊苯吡酮结合形式(HPDE 4)的化合物与竞争 LPDE 4(低亲合性环戊苯吡酮结合形式)更有力的化合物相比，副作用既多又强。现在已有数据表明，化合物可以以 PDE 4 的低亲合性结合形式为目标，此形式与环戊苯吡酮是高亲合性结合剂的结合形式不同。对于作用在高亲合性环戊苯吡酮结合形式上的抑制剂和

15 作用在低亲合性环戊苯吡酮结合形式上的抑制剂，发现它们存在不同的 SAR。此外，这两种形式象是具有不同的功能。于是，与低亲合性环戊苯吡酮结合形式相互作用的化合物似乎具有消炎活性，而与高亲合性环戊苯吡酮结合形式相互作用的化合物产生副作用或者显示出更强的副作用。

20 这些发现的一个有用后果是，现在可以鉴别出优先抑制 cAMP 催化活性的化合物，其中该酶处在以低亲合性与环戊苯吡酮结合的形式，从而减小了显然与以高亲合性结合环戊苯吡酮的形式被抑制有关的副作用。这提供了关于消炎活性和/或扩张支气管活性与副作用相比的优越的治疗指数。

25 虽然至今还无人能鉴别出在所有可能的剂量水平上均完全没有不良的 CNS 副作用的化合物，但至少已鉴定出一种化合物符合上述的标准，即，顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸。此化合物的治疗比率大于 0.1，并且能够口服给药，在一定的剂量下达到对 COPD 的有效治疗作用。但是发现随着剂量增加使血液中含

30 量增高时，开始显现出不良的副作用，例如归因为 CNS 活性的副作用。已经试验将初始剂量增大以确定是否能够通过将血液含量增高到较高浓度和较长时间来优化治疗效果，因为呼吸道疾病常常是慢性而不是短暂发



作。对于 COPD 尤其是这样。已经发现，通过使用可控释放或持续释放制剂，可以在实现有效治疗的剂量水平及长度的同时，避免副作用。本发明的可控释放制剂可以以单个剂量形式服用几倍于施用 PDE 4 抑制剂时的用药量，达到初始的治疗有效的血液含量并维持更长的时间。PDE 4 抑制剂，特别是 PDE 4-特异性抑制剂，可用于治疗其它疾病，尤其是炎症（如哮喘、慢性阻塞性肺病、炎性肠病、类风湿性关节炎）和与肿瘤坏死因子及认知损伤（例如，多发性梗塞性痴呆、认知功能障碍或中风）有关的疾病侵袭。本发明也适用于治疗这些疾病。本申请中描述的这些制剂和方法还可用于预防性治疗。其它的治疗或预防药物可以与 PDE 4 抑制剂一起在这些制剂中联合使用。

### 发明概要

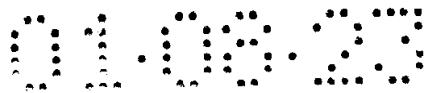
本发明的第一方面涉及一种药物制剂，用于以 PDE 4 抑制剂有效地治疗哺乳动物炎症，同时又避免不利作用，这种方法包括将能形成可控释放制剂的可药用赋形剂与治疗有效量的 PDE 4 抑制剂混合，后者的数量如果以立即释放型制剂的形式服用会产生不利作用。

在另一方面，本发明涉及以不造成呕吐的预防有效量施用 PDE 4 抑制剂最高达约 24 小时的一种方法，用于预防能够通过服用 PDE 4 抑制剂来防止的疾病，该方法包括将所述化合物与至少一种能形成含该化合物的可控释放制剂的药用赋形剂混合。

在又一方面，本发明涉及一种防止能通过抑制 PDE 4 酶治疗的疾病发作或对患者进行治疗的改进方法，其中的改进包括调制和/或施用含有该化合物及能与该化合物形成可控释放制剂的至少一种药用赋形剂的受控释放制剂，该制剂的释放型式能在施用对象内提供不引起呕吐的治疗有效药物浓度最高达约 24 小时。

再一方面，本发明涉及受控释放制剂的可药用剂型的制备，其中包括将 PDE 4 抑制剂与至少一种能与该化合物形成受控释放组合物的赋形剂混合，所述剂型的释放型式在施用对象内提供不引起呕吐的治疗有效药物浓度最高达约 24 小时。

另一方面，本发明涉及一种通过施用含 PDE 4 抑制剂的受控释放制剂治疗炎症或扩张支气管，尤其是治疗哮喘或 COPD 的方法，其中所述制剂的释放型式在施用对象内提供了不引起呕吐的治疗有效的药物浓度最高达约 24 小时。



本发明还涉及一种稳定的受控释放制剂，其中含有聚羧乙烯（Carbopol）聚合物、药物、磷酸氢钙、任选加入的其它赋形剂和约 0.5 - 2.0% w/w 的水。

#### 附图说明

5 图 1 是表示改变组分的影响的响应跟踪图。

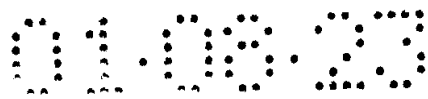
图 2 表示了一种受控释放制剂的 6 个组分的响应跟踪曲线。

图 3A 和 3B 是通过保持 3 个组分恒定和改变 3 个组分，使用三角坐标体系得到的等值线图。

#### 发明详述

10 本发明涉及受控释放制剂，其中含有 PDE 4 抑制剂，特别是对 PDE 4 特异性的抑制剂。优选的一组抑制剂是  $IC_{50}$  比（高/低结合性）约为 0.1 或更大的抑制剂，如在本申请尚未结案的美国专利申请 08/456,274 及 1995 年 1 月 5 日作为 WO 95/00139 公布的其对应的 PCT 申请中进一步描述的。该专利申请在本文中全文引用作为参考。对于能在本发明中使用的 PDE 4 特异性抑制剂的优选标准是化合物的  $IC_{50}$  比约为 0.1 或更大；  
15 该比值是使用  $1 \mu\text{M}$   $[^3\text{H}]\text{-cAMP}$  作为底物时为了与  $1\text{nM}$  的  $[^3\text{H}]$  R-环戊苯吡酮和对其有高亲合性的一种形式的 PDE 4 的结合相竞争的  $IC_{50}$  值。与为抑制对环戊苯吡酮有低亲合性的一种形式的 PDE 4 催化活性的  $IC_{50}$  值之比。

20 其它可包括在这些制剂中的 PDE 4 抑制剂包括在 1996 年 9 月 3 日公布的美国专利 5,552,438 中提到的那些。该专利及其公开的化合物在本申请中全文引用作为参考。在美国专利 5,552,438 中公开的特别重要的化合物是顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸及其盐、酯、前药或物理形式。可能有用的其它 PDE 4 抑制剂包括：Astra 公司的 AWD-12-281 (Hofgen, N 等, 第 15 届 EFMC 国际医药化学讨论会(1998 年 9 月 6-10 日, Edinburgh), 摘要集(P. 98); 称作 NCS-613 的一种 9-苄基腺嘌呤衍生物 (INSERM); Chiroscience 和 Schering-plough 的 D-4418; 称作 CI-1018 的一种苯并二氮杂革 PDE  
25 4 抑制剂 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); WO 99 16766 公开的一种苯并二氧杂环戊烯衍生物 Kyowa Hakko; Napp 公司的 V-11294A (Landells, L.J 等, 欧洲呼吸杂志 (Eur. Resp. J.) [欧洲呼吸学会年会 (1998 年 9 月 19-23 日日内瓦), 1998, 12 (增刊 28):



摘要 P. 2393) ; Byk - Gulden 的 roflumilast ( CAS 编号 162401 - 32 - 3) 和 pthalazinone ( WO 9947505) ; 以及称作 T - 440 的一种化合物 ( Tanabe Seiyaku; Fujii, K 等, 药理学和实验治疗学杂志 ( J. Pharmacol. Exp. Ther. ) , 1998, 284 ( 1 ) : 162) 。 本发明的优选化合物是 IC<sub>50</sub> 比  
5 大于 0.5、特别是大于 1.0 的那些化合物。 最优选的化合物是 roflumilast 和顺 - 4 - 氟基 - 4 - [3 - ( 环戊氧基 ) - 4 - 甲氧基苯基] 环己烷 - 1 - 甲酸。

其它能用于治疗与 PDE 4 有关的疾病的药物也可掺加到这些制剂中。 其它治疗剂的实例可以分类成治疗以下病症的药物: 发炎性呼吸道  
10 病, 例如支气管扩张药、白三烯受体拮抗剂和白三烯生物合成抑制剂; 非呼吸道炎性疾病, 如应激性肠病 ( IBD) ; 免疫调节药物, 认知增强剂; 治疗类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎和其它关节病的药物; 脓毒症; 脓毒性休克; 内毒性休克; 格兰氏阴性脓毒症; 毒性休克综合征; 成人呼吸窘迫综合征; 脑疟疾; 石末沉着病; 肺  
15 部类肉瘤病; 治疗骨吸收病的药物; 再灌注损伤; 移植物抗宿主反应; 同种异体移植排斥; 由于感染 ( 如流感 ) 引起的发烧和肌痛, 感染或恶性肿瘤继发的恶病质, 艾滋病 ( AIDS ) 、 ARC ( 与艾滋病有关的并发症 ) 继发的恶病质; 瘢痕瘤形成; 瘢痕组织形成; 节段性回肠炎; 溃疡性结肠炎; 发热; 自免疫病, 例如多发性硬化症、自免疫糖尿病和全身性红  
20 斑狼疮; 治疗病毒感染如巨细胞病毒 ( CMV ) 、 流感病毒、腺病毒和疱疹病毒感染的药物, 以及治疗酵母和真菌感染的药物。

用于治疗呼吸道疾病的示例性化合物类型有白三烯拮抗剂; 粘液溶解剂; 镇咳剂和祛痰剂; 抗生素; 口服或吸入型  $\beta$  - 激动剂; PDE 4 - 特异性抑制剂之外的磷酸二酯酶抑制剂; 减轻鼻充血剂; 弹性蛋白酶抑制剂;  
25 剂; 蛋白质治疗剂, 例如 IL 4、IL 5、IL 8 和 IL 13 单克隆抗体、抗 - IgE; 或者口服或吸入型皮质类固醇。 特别优选的组合治疗剂是使用治疗量的皮质类固醇、 $\beta$  激动剂、抗胆碱能剂、吸入型 Cromone、白三烯拮抗剂或抗生素以便治疗继发性感染。

这些制剂被称为 “受控释放” 制剂。 这一名词打算包括以能够在几个时刻或者随时间连续地释放出的一部分承载药物为特征的任何制剂。 这类制剂有时也被称为持续释放制剂或者非立即释放体系。 作为进一步的说明和解释, 这些释放体系的特征是: 1) 延迟释放, 2) 受控或延长释  
30

放, 3) 部位特异性释放, 或 4) 受体释放。关于这些不同体系的更详细的解释可见例如 Remington 药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 18 版, Mack Publishing Co. Easton, PA, U. S. A. 18042 或后来的补充材料或者 药物与药物科学 (Drugs and Pharmaceutical Sciences), V29: “受控药物释放: 原理及应用” (Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications), 第 2 版, Joseph R. Robinson 和 Vincent H. Lee 编著, Marcel Dekker Inc. 出版。

本发明的优选形式是口服用药的缓释制剂或者受控或延长释放制剂。栓剂也可以同样有效。如同被包封的溶解产品或基质溶解产品所表明的, 这些体系可以是溶解依赖性的。或者它们可以用渗透体系或离子交换树脂配制。最优选的方法是形成以基质溶解技术为基础的口服受控释放产品。

本发明中使用的受控释放制剂可以通过选择赋形剂来制备, 该赋形剂可选自具有必需的受控释放特性的任何物质, 能够在提供适用的药物疗效浓度的同时, 避免副作用。一种优选的方法是采用以丙烯酸聚合物为基础的基质溶解技术, 但这并不意味着限制。卡波姆是这些物质的非产权名称。它们是通过丙烯酸与烯丙基蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚交联制得的高分子量聚合物。这些聚合物还被叫作 acritamer 或聚羧乙烯。这类化合物的化学名称及 CAS 登记号是羧基聚亚甲基 [54182-57-9]。卡波姆的实例有卡波姆 910 [913-15-32-1]、卡波姆 934 [9007-16-3]、卡波姆 934P [9003-01-4] 和卡波姆 940 [76050-42-5]。按干物计算, 聚合物中含有 56-68% 的羧基团。可以使用两种或多种不同分子量的卡波姆的掺混物来调节和控制释放速度。实例给出如下。此外, 优选的配方中可以含有粘合剂、填料、润滑剂等。

本发明的目标是制备这样一种制剂, 它释放药物的方式能在若干小时内提供治疗 COPD 或其它 PDE-4 调节的疾病有效的浓度, 但该浓度不会高得引起副作用, 例如影响精神的活性和产生胃肠道反应, 如胃灼热、恶心或呕吐。因此, 制剂中活性组分的数量应足以在血流中形成一定的浓度, 当服用口服制剂时, 在由给药时开始测得的最高达约 24 小时内, 能产生疗效响应。对于药物释放的优选的时间段是释放进行约 12 小时。药物的量必定要取决于所施用的药物的效力、它的生物利用率、代谢特性、清除速率等。充分吸收且不会迅速代谢或从系统中清除的高效药物

必须规定在可能的药物载量连续谱的较低端的浓度，这可以通过指定的一组赋形剂来调节。需要较高浓度来产生治疗响应的化合物，或是不能充分吸收的化合物，则需要以较高的浓度存在。不可能列出所有化合物的准确参数；赋形剂和药物的一些试验和改动会有助于给定制剂中本发明包括的活性化合物的数量及释放速率的优化。

对于本发明来说，优选制备的产品中含约 1-200 mg、更优选 5-100 mg、最优选 5 或 10 至 60 mg 活性组分。其它的优选剂量是在这些范围内，为每份制剂约 10、15、20、30、40、50、60、70、80 或 90 mg。

用来影响释放速率的优选赋形剂是卡波姆，特别是两种或多种不同卡波姆的混合物。特别优选的是由 BF Goodrich 制造的称作聚羧乙烯的卡波姆。优选的卡波姆是：卡波姆 934P（聚羧乙烯 974P）和卡波姆 941P（聚羧乙烯 971P）。

一种优选的制剂含约 1-25% 重量的 PDE4 抑制剂，优选含量为 3-20%，以及任选地约 5-15%。其它的具体数量列在下面的实施例中。关于卡波姆，可以使用一种或多种以实现受控释放作用。优选在指定的制剂中使用两种卡波姆。当制备其中含有上述酸的优选的制剂时，使用数量各为 0-9% 的两种卡波姆中的一种或两种。这些百分数量重量/重量百分数。下面叙述的实施例中给出了其它优选的具体百分含量。

提供以下实施例以便示例说明如何制备和利用本发明。它们绝不意味着以任何方式或任何程度限制本发明的范围。关于发明人保留的权利请参看后面的权利要求。

### 实施例 1

#### 实验设计

此项试验中所研究的 6 个直接压制的组分包括药物和 5 种赋形剂。这些组分和 1% W/W 硬脂酸镁构成制剂。5 种赋形剂是聚羧乙烯 971P 和聚羧乙烯 974P（BF Goodrich 制造），直接压片的无水乳糖，无水磷酸氢钙和微晶纤维素。所有赋形剂组分均设置上限。

组分含量可以用三种不同的方式表示。首先，它们可以根据实际组分表示。在这种情形将以 mg 表示。真值 (Real) 是各组分在总组分中的百分数或分数：

$$\text{真值 (Real)} = \text{实际值} / \text{实际值之和}$$

$$R_i = A_i / \sum A_i$$

最后一种组分值称作假组分（pseudo 组分）。假组分被定义为  
 $\text{pseudo} = (\text{Real} - L_i) / (1 - L)$

其中  $L_i$  = 实值中的低限

5  $L$  = 实值中低限之和

假组分一般在拟合模型时使用，因其比原始单位有更好的数学稳定性。下面的表 1 中总结了组分和组分限值。

表 1  
组分限值

组分	实际值(mg)	Pseudo
药物*	10- 40	0 - 0.105
聚羧乙烯 971P	0 - 21	0 - 0.073
聚羧乙烯 974P	0 - 21	0 - 0.073
A-Tab	0 - 281	0 - 0.979
乳糖	0 - 281	0 - 0.979
Avicel PH102	0 - 45	0 - 0.157

\*顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-四氧苯基]环己烷-1-甲酸

### 实施例 2

#### 5 实验操作选择

形成候选点的名单。该名单包括极点、边线中心、面心、轴心和总形心。操作的次数由要拟合的模型类型或拟合程度决定。具有 6 个组分的二级设计包含 21 项。需要至少和项数一样多的设计点来拟合模型。加入用于误差估算和模型拟合不佳试验的补充点使总数达到 28 个。由候选点名单出发，使用 D-最优化程序，选择出使拟合的模型系数的方差最小的一组点。所选择的操作列在表 2 中。

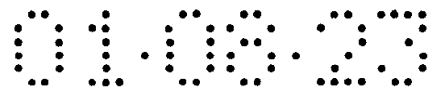
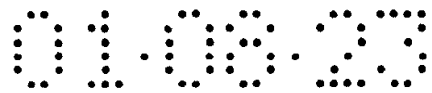


表 2  
真组分中实验操作处理的组合

标准 顺序	操作 编号	类型	A: 药物*	B: 聚羧乙烯 971	C: 聚羧乙烯 974	D: A-Tab	E: 乳糖	F: Avicel
20	1	CentEdge	10	0	13.5	0	228.5	45
25	2	Vertex	10	0	21	266	0	0
13	3	PlaneCent	25	13.5	0	0	258.5	0
23	4	AxialCB	17.5	13.875	3.375	59	169.5	33.75
16	5	Vertex	10	6	0	236	0	45
2	6	Vertex	40	21	0	0	236	0
7	7	Vertex	40	0	21	191	0	45
12	8	PlaneCent	25	0	6	243.5	0	22.5
5	9	Vertex	40	0	21	0	191	45
18	10	PlaneCent	40	10.5	10.5	0	213.5	22.5
10	11	CentEdge	10	0	21	110.5	110.5	45
26	12	PlaneCent	25	10.5	10.5	251	0	0
6	13	Vertex	10	0	21	0	266	0
9	14	CentEdge	40	0	21	118	118	0
19	15	Vertex	10	0	6	281	0	0
27	16	Vertex	10	0	6	281	0	0
1	17	Vertex	10	21	0	0	221	45
17	18	Vertex	40	6	0	251	0	0
3	19	Vertex	10	21	0	221	0	45
8	20	CentEdge	40	21	0	95.5	95.5	45
15	21	PlaneCent	25	10.5	10.5	251	0	0
21	22	Vertex	40	0	6	0	251	0
28	23	Vertex	40	6	0	251	0	0
4	24	Vertex	10	0	21	266	0	0
24	25	AxialCB	32.5	3.375	13.875	154.5	59	33.75
11	26	CentEdge	10	6	0	0	258.5	22.5
22	27	AxialCB	17.5	13.875	3.375	192	59	11.25
14	28	CentEdge	10	21	0	133	133	0

实施例 3

5 受控释放制剂的制备  
掺混



根据表 2 构成掺混物，将赋形剂和药物置于掺混机内混合。然后加入硬脂酸镁，再混合 3 分钟。在掺混期间，将赋形剂与药物混合，过筛，再混合。

#### 压制

5 将约 350mg 各混合物压制成片。采用目标片强度为 10Kp.

#### 实施例 4

#### 物理测定—溶解

10 每种配方制成三个坯块用于溶解。采用 USP Apparatus II, 50rpm, 浆片及 pH7.5 缓冲液进行操作。在 1、3、5、8 和 12 小时取样 (20mL, 体积替换)，然后利用 UV 分析顺-4-氰基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧苯基]环己烷-1-甲酸。

#### 实施例 5

释放速率分析：模型拟合—溶解斜率

15 发现溶解的响应 % 与时间 (小时) 呈线性关系。用来获取溶解的响应是溶解曲线的斜率，用 % /hr. 表示

与数据拟合的模型是以下形式的二级 Scheffe 模型：

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \dots + \beta_{12} x_1 x_2 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 \dots$$

其中  $x_i$  是组分分数， $\beta_i$  系数表示组分的线性掺混。基只存在线性掺混，则任何给定的掺混物的响应是各组分贡献之和。 $\beta_{ij}$  项代表非线性掺混。这些二级非线性项代表两组分间的协同作用或对抗作用。

20 在简化了次要项之后，最终的模型列在表 3 中。该模型中包括了所有的线性掺混项和 8 个二级项。此模型是在排除了三次高残差的结果之后形成的。这些异常值的解释是，对于某些制剂，药片突然破裂而不是象多数制剂那样保持完整。

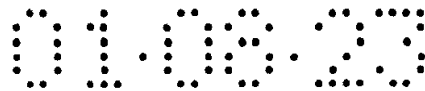


表 3  
设计 - 专家输出二级 Scheffe 模型-溶解

混合物的方差分析,简化的二次模型源	平方和	DF	均方值	F 值	概率 > F
模型	966.74	13	74.36	134.49	<0.0001
残差	6.08	11	0.55		
拟合不佳	4.52	7	0.65	1.66	0.3274
纯误差	1.56	4	0.39		
总相关系数	972.82	24			

均方根误差	0.74	R平方	0.9937
可几偏转误差平均值	9.76	调整的R平方	0.9864
C.V.	7.62	预测的R平方	0.9584

组分	系数估算	DF	标准误差	H <sub>0</sub> 系数=0 的t	概率 >  t
A-药物	66.94	1	13.10	无	可用
B-聚羧乙烯971	-579.21	1	104.62	无	可用
C-聚羧乙烯974	219.63	1	12.52	无	可用
D-A-Tab	4.43	1	0.73	无	可用
E-乳糖	4.16	1	1.12	无	可用
F-Avicel	66.38	1	9.83	无	可用
AC	-1342.97	1	178.59	-7.52	< 0.0001
AD	-62.27	1	14.55	-4.28	0.0013
BC	-3549.35	1	411.12	-8.63	< 0.0001
BD	717.19	1	125.77	5.70	0.0001
BE	589.14	1	121.61	4.84	0.0005
CF	-435.26	1	151.08	-2.88	0.0149
DE	-11.62	1	2.77	-4.20	0.0015
DF	-54.08	1	9.48	-5.71	0.0001

5 在模型的系数之间存在着很强的相关关系。这是由于限量范围内的很宽的不均匀性。最终的设计空间是一个狭窄的条带，具有很差的设计性质。实际结果是某些项可以互换而对和模型的表现拟合影响很

小。模型的解释最好是通过将预期的响应表示成组分的函数以图示法进行。

该模型的概括的统计学数据列在上面的表 3 中。统计数据表明该模型没有拟合不佳。调整过的 R-平方为 0.986, 这表明几乎所有的数据中的变化都可用该模型解释。

### 实施例 6

#### 模型解释 - 组分影响, 溶解

有两个基于预测模型的图示表示法可用来说明改变组分数量的影响。这两种图示法是响应跟踪图和等值图。响应跟踪图表示沿着由参照掺混物到 L-假组分体系低边界顶点的一条假想的线改变各组分的影响。成分的这一定向变化称为“piepel 方向”, 在图 1 用虚线表示。

图 2 表示所有 6 个组分的响应跟踪。X 轴表示组分在设计空间中它的范围内由低向高相对于参照掺混物的变化。由图可见, 两种聚羧乙烯对溶解的影响最陡或最大。它们的作用彼此相反。增加聚羧乙烯 971 将减小溶解速度, 而增加聚羧乙烯 974 使溶解速度提高。随着加入更多的药物, 溶解速度减小。增多 A-Tab 或乳糖在减小溶解速度方面效果大致相同。最后, 增多 avicel 将提高溶解速度。在产生构成图 2 基础的数据中使用的参照掺混物列在表 4 中。

表 4

参照掺混物

聚羧乙烯 971	5.00
聚羧乙烯 974	10.00
A-Tab	140.50
乳糖	111.57
Avicel	19.93

等值图可以利用三角坐标体系, 通过保持组分中的三个恒定并改变其余三个来得到。几个不同的等值图示于图 3A 和 3B 中。由等值图中可以看到许多包含在跟踪图中的同样信息。

#### 25 预测 - 证实

利用简化的二级 Scheffe 溶解模型, 鉴定了符合 11% /hr. 目标溶

解速度的一种配方(表5)。要求配方中没有乳糖或 avicel(微晶纤维素)。发现预测值 11.45%/hr. 与实际值 11.1%/hr. 符合得很好。

表 5  
目标溶解配方的模型预测和结果

组分	名称	量
A	药物	10
B	聚羧乙烯 971	5
C	聚羧乙烯 974	10
D	A-Tab	272
E	乳糖	0
F	Avicel	0
	总计=	297

参数	值
预测	11.45
平均标准偏差	0.39
95% CI 低	10.59
95% CI 高	12.31
预测标准偏差	0.84
95% PI 低	9.6
95% PI 高	13.3
实际值	11.1

5

### 实施例 7

#### 受控释放制剂

利用实施例 3 中所述的掺混和压制技术, 制备 3 组受控释放制剂。一组是配制成有最快的释放速度。第二和第三组制剂则设计成具有中等和慢的释放速度。各组片剂的具体细节列在表 6 中。

10

表 6  
片剂成分

	快	中等	慢
	% w/w	%w/w	%w/w
药物 (SB207499)	3.3	3.3	3.3
磷酸氢钙 (无水)	88.0	88.5	88.5
卡波姆 934P	5.4	3.3	0.0
卡波姆 941P	0.0	1.6	4.9
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
Opadry White OY-S-9603	2.4	2.4	2.4
纯化水	q.s.	q.s.	q.s.

5 Opadry white 是悬浮在纯化水中，该悬浮液用来包衣药片；在包衣过程中水被除掉，并不构成最终产物的一部分。

这些制剂给出表 7 中的体外溶解数据（释放%）

表 7  
随时间的释放

时间(小时)	快	中	慢
0	0	0	0
1	21	15.3	8
2	41	28	15
3	68	43	22
5	97	68	36
8	100	87	51
12	100	98	69
18	-	-	90
24	-	-	101

### 实施例 8

#### 受控释放制剂 - 不同的药物承载量

- 5 采用实施例 1 中概述的实验设计技术, 鉴别多种药物/赋形剂组合物以便配制具有所要求的溶解型式的 5 种不同的药物浓度。利用实施例 3 中描述的掺混和压制技术, 按照表 8 中列出的组分和数量制备片剂。

表 8  
片剂的成分

10

组分	组分重量, 毫克				
	20	30	40	50	60
药物 (SB207499)	20	30	40	50	60
磷酸氢钙	259	249	239	229	219
卡波姆 934P	9	9	9	9	9
卡波姆 941P	9	9	9	9	9
硬脂酸镁	3	3	3	3	3
Opadry White OY-S-9603	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
纯化水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
药片总重量(mg)	307.5	307.5	307.5	307.5	307.5

Opadry white 是悬浮在纯水中, 该悬浮液用来包衣片剂; 水在包衣期间被除掉, 不构成最终产物的一部分。

这些片剂的典型溶解型式列在表 9 中。

表 9  
溶解型式

时间(小时)	释放%
0	0
1	9
3	38
5	63
8	83
12	95

5

### 实施例 9

#### 受控释放制剂

制备了含 5 种不同药物载量的受控释放片剂。每种药物载量的成分及各成分的数量列在表 10 中。片剂按实施例 3 中所述制备。

表 10

10

#### 受控释放制剂

片核成分	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg
顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧苯基] 环己烷-1-羧酸	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
磷酸氢钙(无水) (A-Tab)	259.0	249.0	239.0	415.0	498.0
卡波姆 934P (聚羧乙烯 947P)	9.0	9.0	9.0	15.0	18.0
卡波姆 941P(聚羧乙烯 971P)	9.0	9.0	9.0	15.0	18.0
硬脂酸镁	3.0	3.0	3.0	5.0	6.0
片核重量-总计	300.0	300.0	300.0	500.0	600.0
涂层成分					
White Opadry (OY-S-9603)	7.5	7.5	7.5	12.5	15.0
AFC 片剂重量-总计	307.5	307.5	307.5	512.5	615.0

### 实施例 10

#### 稳定的制剂

某些聚羧乙烯基的受控释放制剂中的低水分含量可能损害活性成分顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧苯基]环己烷-1-甲酸的稳定性。高水分含量可能损害这些制剂的释放速度。表 11 列出了一种典型的基于聚羧乙烯基的受控释放制剂。

5

表 11

羧酸	30mg
无水磷酸氢钙 (A-Tab®)	249mg
聚羧乙烯 971P®	9mg
聚羧乙烯 974P®	9mg
硬脂酸镁	3mg
Opadry® White	7.5mg
总计	307.5mg

10

在这一示例性制剂中，如果水分含量低于约 0.5%，则观察到酸会有些降解。在由体系中除去水时，顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧苯基]环己烷-1-甲酸与磷酸氢钙（无水）的结合似乎不稳定。对降解药片的分析表明，环戊氧基被裂解掉，并形成环戊烯和顺-4-氟基-4-[3-羟基-4-甲氧苯基]环己烷-1-甲酸。除了保持特定的水化程度之外，不知道为什么在水分含量低于 0.5% 时会发生这一变化，也不清楚如何阻止其发生。

15

反之，如果该制剂中水分含量升至约 2.0%，则药物自片剂中的释放速度从一开始就改变。

最佳的水分含量为约 0.8-1.3%w/w，优选为约 0.9-1.2% w/w。这一范围适用于本发明制备的制剂中存在的磷酸氢钙的全部浓度范围。

测定此典型片剂中水分含量的方法如下：

20

用 Omnimark MARK2 湿度分析仪进行分析。该装置利用红外热在 120℃（备用温度 80℃）的程序控温下将样品干燥，测定水分含量。由样品的初始重量和最终重量计算干燥时的失重百分数。当分析结束时，自动打印出用 % w/w 表示的结果。对于水分含量少于 1.5% W/W 的样品，这种分析测量一次通常需要 2-3 分钟。

使用均匀的和有代表性的样品。对于每次测量，采用以下的样品

**制备方法:**

- 将药片用杵和研钵捣碎成细粉。
- 用约 2g 样品进行水分测定。
- 将样品均匀地铺展在盘上以得到覆盖面积尽可能大的薄层。

5

**实施例 11****受控释放小球的制备**

10 将沾糖扁园巧克力糖珠(糖)置于流化床包衣机中。向小珠上喷洒顺-4-氟基-4-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸和合适的粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)的水基悬浮液以及需要时一种润湿剂(如吐温 80)。施加一种包衣溶液(例如乙基纤维素)以减慢酸的释放速度。药物的释放速度与涂覆的膜重量成反比。这些受控释放的含酸小珠随后可以以各种方式传送给成人或儿童患者。

15

# 说明书附图

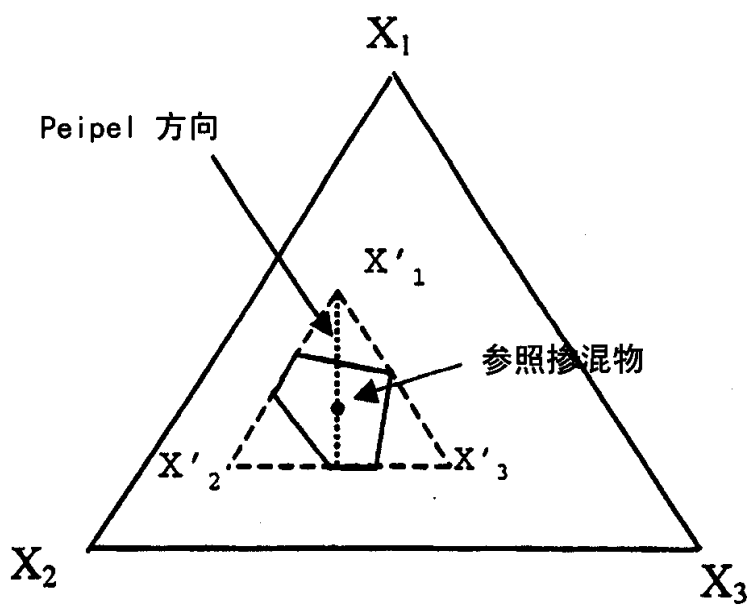


图 1

设计-专家图

实际组分

- A = 药物
- B = 聚羧乙烯971
- C = 聚羧乙烯974
- D = A-Tab
- E = 乳糖
- F = Avicel

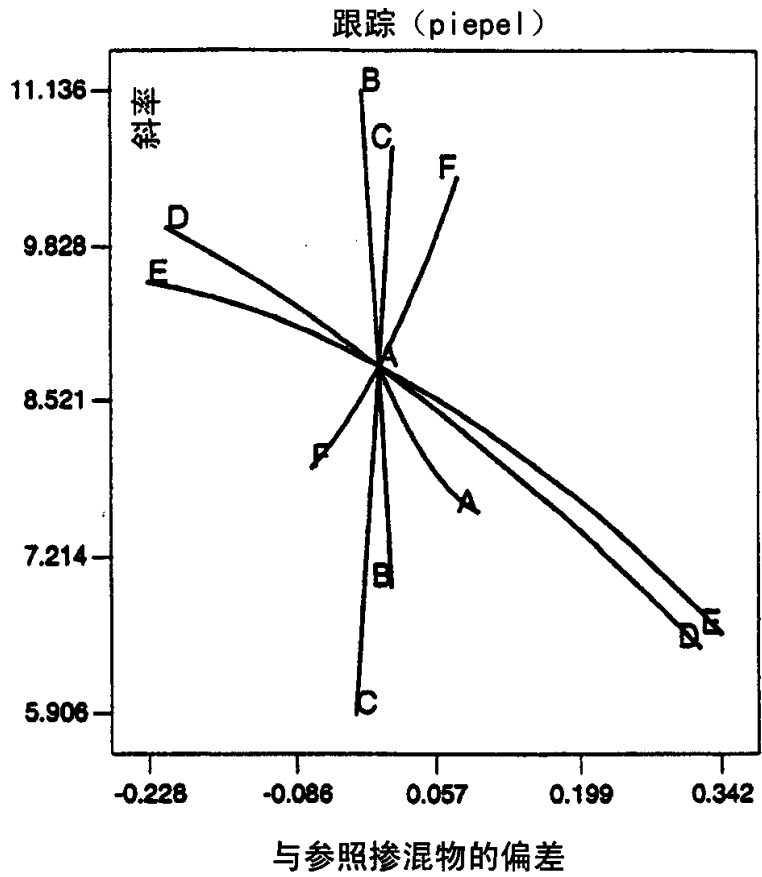


图 2

设计-专家图

实际组分  
 X1 = Avicel  
 X2 = 聚羧乙烯971  
 X3 = 聚羧乙烯974

实际常数  
 药物 = 10.00  
 A-Tab = 114.80  
 乳糖 = 129.15

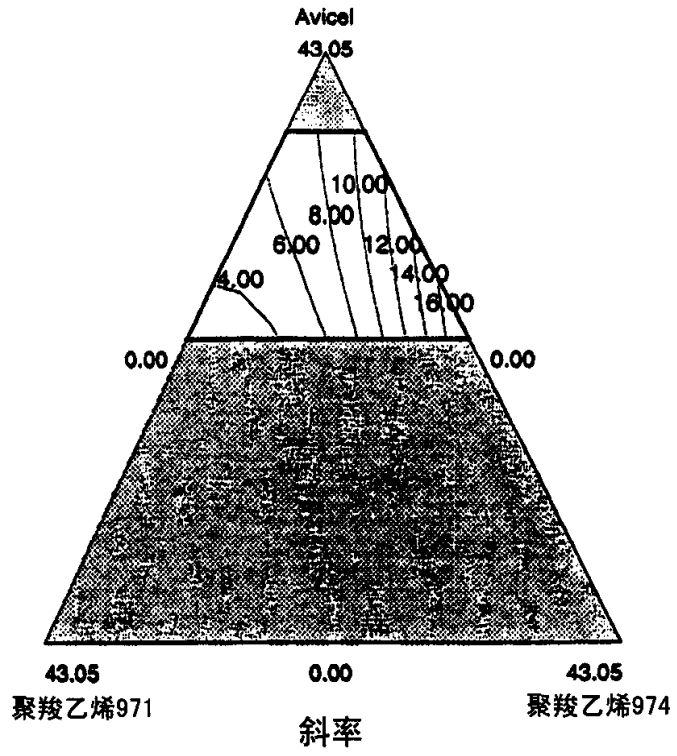


图 3

设计-专家图

实际组分  
 X1 = Avicel  
 X2 = 乳糖  
 X3 = A-Tab

实际常数  
 药物 = 10.00  
 聚羧乙烯971 = 5.00  
 聚羧乙烯974 = 8.45

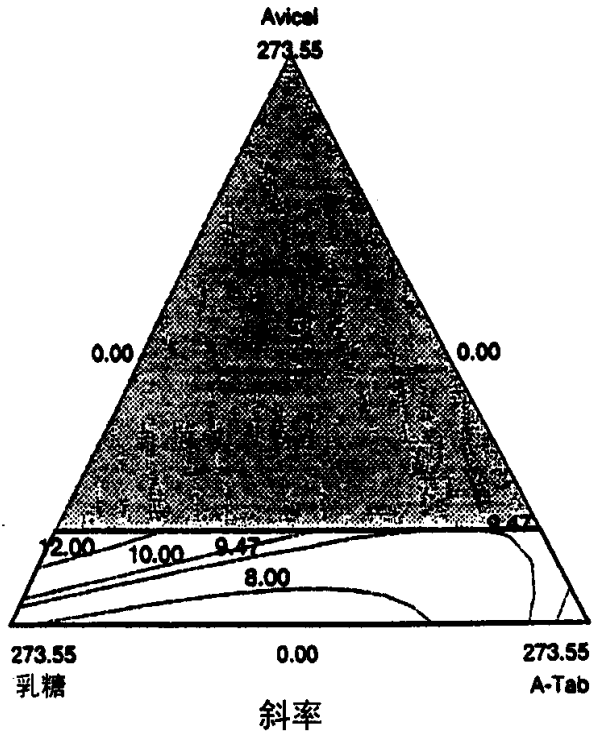


图 3B