

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/48
A61K 31/135

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806765.X

[43]公开日 2000年8月2日

[11]公开号 CN 1261792A

[22]申请日 1998.6.16 [21]申请号 98806765.X

[30]优先权

[32]1997.7.1 [33]US [31]60/051,401

[86]国际申请 PCT/IB98/00936 1998.6.16

[87]国际公布 WO99/01113 英 1999.1.14

[85]进入国家阶段日期 1999.12.30

[71]申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72]发明人 W·J·库拉特罗

R·M·尚克

[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 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 明胶封装的舍曲林溶液剂型

[57]摘要

本发明涉及舍曲林被封装在水不混溶性载体中的剂型,该剂型能缩短 T_{max} 和/或降低副作用和/或减少舍曲林在含氯离子的使用环境如胃肠道中的沉淀。

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

权 利 要 求 书

1. 包含明胶封装的组合物的剂型，组合物中含有舍曲林或其可药用盐和水不混溶性载体。
2. 如权利要求1所定义的剂型，其中 T_{\max} 至少减少0.5小时。
3. 如权利要求2所定义的剂型，其中 T_{\max} 至少减少1小时。
4. 如权利要求1所定义的剂型，含有10mgA至300mgA舍曲林。
5. 如权利要求4所定义的剂型，含有10mgA至250mgA舍曲林。
6. 如权利要求5所定义的剂型，含有10mgA至100mgA舍曲林。
7. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体包括甘油一、二或三酯，或它们的混合物。
8. 如权利要求7所定义的剂型，其中所说甘油一、二或三酯的酰基链的平均链长为4-18个碳。
9. 如权利要求8所定义的剂型，其中所说甘油一、二或三酯的酰基链的平均链长为6-14个碳。
10. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体在37℃是液体。
11. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体包括植物油。
12. 如权利要求11所定义的剂型，其中所说植物油选自玉米油，花生油，芝麻油，橄榄油，蓖麻油，椰子油，棉籽油，大豆油或红花油。
13. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体包括表面活性剂或乳化剂。
14. 如权利要求13所定义的剂型，其中所说表面活性剂或乳化剂选自土温80，壬基苯氧基聚氧乙烯，二辛基磺基琥珀酸钠，PEG-6-甘油一油酸酯或PEG-6-甘油亚油酸酯。
15. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体包括脂肪酸。
16. 如权利要求15所定义的剂型，其中所说脂肪酸选自辛酸，癸酸，月桂酸，油酸或亚油酸。
17. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说剂型含有短链醇和酸

的液体酯。

18. 如权利要求17所定义的剂型，其中所说的酯选自辛酸和/或癸酸的丙二醇酯。

19. 如权利要求1所定义的剂型，其中所说载体还含有醇。

20. 如权利要求19所定义的剂型，其中所说醇是聚乙二醇，甘油，乙醇或丙二醇。

21. 如权利要求1所定义的剂型，相对于用水混溶性载体制成的对比剂型，它减少了舍曲林在含氯离子的使用环境中的沉淀。

22. 一种可以用舍曲林治疗的疾病的治疗方法，包括给需要这种治疗的患者施用权利要求1所定义的剂型。

明胶封装的舍曲林溶液剂型

发明领域

本发明涉及舍曲林的封装溶液剂型，相对于常规即释剂型，该剂型表现为口服之后在较短时间内使血浆浓度达到峰值，并且可以降低副作用。本发明还涉及治疗精神病和其它疾病的方法，包括给需要治疗的哺乳动物，包括人类患者，施用这种剂型的舍曲林。

发明背景

舍曲林是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI），它被用作抗抑郁药和减食欲药，用于治疗强迫性-强制性紊乱，外伤后承受力紊乱，焦虑有关的紊乱和恐慌。舍曲林还被用来治疗早泄，化学药品依赖症，经前烦躁症和肥胖。

舍曲林是治疗抑郁症最常用的处方，通常，给药剂量在50-200mg/天范围。舍曲林的消除半衰期为23小时，因此，每天给药一次即可。用Zoloft[®]片剂进行舍曲林给药得到的绝对口服生物利用度是54%。可见，舍曲林是易于吸收的药物，因此，一般没有试图改善舍曲林口服吸收性的动机。

对于已知的舍曲林口服即释剂型，已知达到舍曲林最大血浆浓度的时间 T_{max} 约为6-7小时。一般来说，这几个小时时间给人感觉 T_{max} 很长。如果能够利用某种剂型，其输送舍曲林的方式使其 T_{max} 短于目前所利用的即释口服剂型的7小时 T_{max} ，则将是很有用的。缩小 T_{max} 可减少抗抑郁作用的开始。缩短 T_{max} 对于急性适应症，如恐慌和早泄，都特别有用，对于更多的慢性适应症，如抑郁症，也会很有用。

抑郁症患者在用舍曲林治疗初期，给药剂量通常为50mg/天。对50mg剂量没反应的患者则要增大剂量。但是，如有可能，给药初期的剂量一般应避免超过50mg，因为较高剂量会使副作用，如恶心，

腹泻和反胃，加重。如果需要，例如，由于患者已经对舍曲林副作用有耐药能力，所以，可以从较低剂量逐渐慢慢升至较高剂量。

能使 T_{\max} 缩短的剂型大概能够提高药效，尤其是对急性适应症。因此，这类剂型的附加优点是用比 T_{\max} 较长的剂型低的剂量就可获得同样药效。通过进行低剂量给药可以改善某些副作用，例如，胃肠道副作用部分或主要地由舍曲林与胃肠道壁的局部接触介导。

因此，改进的舍曲林剂型将允许广泛应用舍曲林进行治疗，并因此在给药的顺应性和方便性方面将得到明显改善，因为该剂型允许具备相对降低副作用和缩短 T_{\max} 的舍曲林剂型进行口服给药。

药物在溶液中且被封装在软明胶胶囊或硬明胶胶囊中的制剂是本领域中已知的，而且很容易理解。这些剂型含有水溶性软或硬明胶外壳，外壳封装着已经溶解和/或悬浮有药物的载体。为了方便起见，本公开在下文中将软明胶胶囊缩写成“软胶囊”。应该理解，该称谓同样可应用于所有类型的明胶胶囊，无论是硬的、软的还是其它类型。

已经测出，小肠吸收舍曲林的能力较高。通过人十二指肠灌注给药，已经测出舍曲林的固有吸收率常数（ARC）大于 0.025分钟^{-1} 。经过计算，吸收的半衰期为 $0.693/\text{ARC}$ ，其值小于27.7分钟。由于吸收过程的大部分将会超过吸收半衰期的3倍，所以肠给药的舍曲林的 T_{\max} 理论值小于83分钟。若允许口服给药溶液的胃排空，则口服给药舍曲林的 T_{\max} 应在1.5小时以下。因此，舍曲林的 T_{\max} 应该非常短。

而且，如实施例1所述，已经测出，将舍曲林水溶液直接给药到人的胃里得到的 T_{\max} 为7小时。该结果可使人们得到一个结论：相对于目前已知的固体片剂，口服软胶囊封装的舍曲林溶液不会有减少 T_{\max} 的作用。而且，实施例1已经论述，将舍曲林水溶液直接输送到十二指肠中可使 T_{\max} 缩短到3.7小时，它约为胃部溶液给药后观察到的 T_{\max} 值（7小时）的1/2，但仍比由 $0.693/\text{ARC}$ 估算的 T_{\max} 理论值长得多。

由于溶解性的限制，只有非常少的药物制成溶液装在明胶胶囊

中。对于软胶囊制剂的候选药物，需要在所用软胶囊载体中有较高的溶解性和化学稳定性。最普通的软胶囊溶剂或载体是水不混溶性甘油三酯植物油，如芝麻油，玉米油和橄榄油，精炼的、合成的或半合成的水不混溶性油，如被称为Miglyol[®]的甘油三酯，水混溶性醇甘油和聚丙二醇，和水混溶性聚乙二醇（PEG），它们在室温下是液体，如PEG-400。针对具体药物进行的软胶囊载体选择通常要根据治疗剂量在一定体积载体中所要达到的溶解度决定，载体应与合理尺寸的软胶囊（例如，0.8ml或更小）相配。例如，对于适合0.8ml软胶囊的50mg剂量的药物，要求其溶解度至少为50mg/0.8ml，或62.5mg/ml。但是，以药物的饱和溶解度在软胶囊中填充药液是不实际的，因为软胶囊壳含水，水可能会部分进入载体，导致药物沉淀，在胶囊壳的内表面上常常可以看到药物的结晶。因此，作为一般性规则，在软胶囊里溶液中保持溶解的药物约为75%的饱和度（或更低）是比较理想的。因此，上述50mg剂量在软胶囊载体中的溶解度至少应该是62.5mg/ml除以0.75，或83mg/ml。这种溶解度限制是严格的，很难得到满足，这就是为什么只有很少的药物能制成溶液装在胶囊中。

发明概述

本发明提供了舍曲林溶液封装剂型，(1)相对于目前已知的输送等量药剂的即释型舍曲林片剂的 T_{max} ，该剂型表现出减少的 T_{max} ；(2)和/或减少舍曲林的一种或多种胃肠道副作用；和/或(3)相对于用水混溶性载体制成的对比剂型，该剂型减少了舍曲林在含氯离子的使用环境，如胃，小肠，或模拟这一环境的体外试验液中的沉淀。

更具体地，本发明提供了包含明胶封装的组合物的剂型，所说组合物在水不混溶性载体中含有舍曲林或其可药用盐。尽管在哺乳动物体温，如36-38℃，下是液体或含有液相的半固体载体也是可以接受的，但载体最好在室温下是液体。本发明优选的载体是在室温下使所需治疗剂量的舍曲林在0.8ml载体中的溶解饱和度能达到75

%的载体。如上所述，对于50mg剂量，优选的载体能使舍曲林的溶解度达到至少83mg/ml。同样，对于10mg或100mg剂量，更优选的载体能使舍曲林的溶解度分别至少为16.7mgA/ml或167mgA/ml。因此，优选的载体是其中舍曲林或其可药用盐之一可溶解的水不混溶性载体，它能使10mgA或更大剂量的药剂在0.8ml溶剂中以75%的饱和度溶解。因此，优选的载体表现出的舍曲林溶解度约为16.7mgA/ml或更大。而且，在本发明中，舍曲林在其中形成悬浮液的载体也可以使用，只要其中50%的舍曲林在哺乳动物体温下在载体中是溶液即可。

本发明令人惊讶之处在于封装的溶液剂型一般是将水溶性极低的药物和维生素，如环孢菌素(在37℃为6μg/ml)和维生素E(在水中实际上不溶)制成制剂。因此，令人惊喜的是舍曲林的封装溶液是有价值的，因为人们认为舍曲林是水溶性化合物。舍曲林盐酸盐在胃中的pH下的溶解度约为3mg/ml。这是极好的水药溶解度，它通常比足以使上百毫克剂量的药物溶解和吸收的溶解度高(见Johnson和Swindell,《药物研究》(Pharmaceutical Research), 13, 1795-1798 (1996), “关于对药物吸收的水溶性要求的分析”)。而且，舍曲林的天冬氨酸盐，乙酸盐和乳酸盐在水中都有较高的溶解度，其中，乳酸盐的溶解度最高(125mg/ml)。因此，没有必要倾向制备舍曲林或其盐的软明胶制剂，因为舍曲林不是低溶解性药物。

已经确定，某些舍曲林盐的溶液在氯离子存在下能形成溶解性差的凝胶。例如，当氯离子浓度超过约0.06M时，舍曲林乳酸盐的饱和水溶液(125mg/ml)就形成凝胶。对于生理上的氯浓度(0.15M)，舍曲林乳酸盐或舍曲林乙酸盐的饱和溶液将变成不流动的稠糊状固体。人们不希望观察到氯引起的舍曲林的胶凝作用。

而且，舍曲林是一种在肠道的pH下比在胃中的pH下溶解度低的碱。此外，舍曲林的溶解度是氯离子依赖性的，在氯离子存在下其溶解度较低。当舍曲林的水中浓度较高时，例如，当使高溶解性的天冬氨酸盐，乙酸盐和乳酸盐溶解时，人们认为会促进不希望有的

舍曲林凝胶的形成。尽管不希望受本文各处所述理论的限制，但是人们仍相信，通过干扰体内氯引起的舍曲林的胶凝作用，或通过肠道pH下低溶解性舍曲林盐的沉淀，软胶囊制剂可以缩短舍曲林的 T_{max} 。例如，软胶囊载体可以通过使舍曲林与含氯离子的胃肠道环境隔绝直到它到达小肠才发挥作用，在小肠舍曲林被释放并被迅速吸收，因而缩短了 T_{max} 。

因此，本发明剂型是装有溶液或悬浮液的硬胶或软胶胶囊，溶液或悬浮液中含有溶解于水不混溶性载体中的舍曲林或可药用舍曲林盐。

“水不混溶的”指当载体被加到水性环境中时形成独立相。由载体形成的具体的水不混溶相或用于识别该相的名称被认为并不特别重要。该相可以是乳液，微乳液，或者还可以在胃肠道的水性环境中形成相分离的液滴。

正如下面进一步讨论和公开的，该载体也可以在水性环境中形成胶束。胶束，凭借其极性外部和非极性内部的特点，形成胶束溶液，并且在技术上通常不被描述为水不混溶的。但是，尽管不希望受理论束缚，人们仍认为胶束的非极性疏水性内部在水性胃肠道中起作用以隔绝舍曲林，而且，人们认为由于它们疏水的内部，胶束是操作上等同于，或功能上类似于适于本发明目的的其它相分离的水不混溶载体。因此，在水性环境中形成胶束的任何载体都被认为是适于本发明目的的“水不混溶的”。

本文所用术语“摄入”基本上与“吞咽”同义。

以溶液或悬浮液形式封装在硬或软明胶胶囊中的舍曲林的量优选至少为10mgA，也可以等于或高于300mgA。在剂型中的含量优选为10-250mgA，更优选10-100mgA。该剂型可以是单一的，或分开的，例如，由两个或多个单位构成（如胶囊，它们一起构成剂型），同时或大致同时服用。

舍曲林可以其碱或可药用盐的形式以及无水和水合的形式用于本发明剂型。在本发明范围内所有这些形式都可以使用。所用的舍

曲林最好是游离碱，盐酸盐，天冬氨酸盐，乙酸盐或乳酸盐。后三种盐公开于共同转让申请文档号PC 9337AJTJ，该申请是PCT申请，并在此全部引作参考。

在权利要求书中所提到的治疗量的“舍曲林”是指活性舍曲林，本文简称为“mgA”，即分子量为306.2的非盐非水合的游离碱形式的活性舍曲林。“mgA”可以很容易地转换成无论所需的是何种盐或水合物的当量。

另一方面，本发明提供了治疗能用舍曲林治疗的疾病的方法，包括给需要这种治疗的人施用水不混溶性载体中含有治疗有效量的舍曲林或其可药用盐的封装溶液或悬浮液的剂型。这些疾病包括本领域已知的可用舍曲林治疗的疾病，包括上述疾病。

本发明的目的是提供 T_{max} 比常规舍曲林剂型的 T_{max} 短的舍曲林剂型，这样可使舍曲林在血流中较快出现，而且利于较快呈现治疗效果。较快呈现治疗效果对急性适应症，如改善恐慌或早泄，特别重要。

本发明另一个目的是提供这样的舍曲林剂型，相比组分相同只是水不混溶性载体被水混溶性载体替代的剂型，它能减少舍曲林在含氯离子的使用环境，如胃，小肠，或体外模拟的含氯离子的胃液中的沉淀。

发明详述

舍曲林或其可药用盐在所用具体载体中所要求的溶解度取决于软胶囊所要求的舍曲林的量。本发明胶囊的容积一般在1.5ml或更少，优选的本发明胶囊的容积为1ml或更少，更优选0.8ml或更少。可以同时服用多个胶囊以获得治疗剂量。

本发明剂型的最简单形式可以制备如下：将治疗有效量的舍曲林碱或其一种盐，优选盐酸盐，天冬氨酸盐，乙酸盐或乳酸盐，溶解于适当载体中，然后用常规技术将所得溶液封装在软或硬明胶胶囊中。本发明的舍曲林载体包括溶剂或溶剂混合物，当将其加到水中

时形成不混溶液滴，微乳液或胶束。作为分子单体溶剂溶解于水中形成的单一溶剂载体不能用作本发明的载体。这样的单一水混溶性溶剂，如乙醇或PEG 400，它们分子级地溶解于水中，是不能用的。但是，这些水混溶性溶剂可以作为次要成分，即少于载体总体积的约30%被包含在舍曲林载体中（例如，为了改善舍曲林的溶解性）。

本发明水不混溶性溶剂包括水不混溶性油，例如，甘油三酯植物油，如红花油，芝麻油，橄榄油，玉米油，蓖麻油，椰子油，棉籽油，豆油等。还包括合成和半合成中链甘油三酯油，如以Miglyol[®] (HulsAmerica, Piscataway, New Jersey)或Captex[®] (Abitec Corp., Columbus, Ohio)商标出售的油。实例有辛酸/癸酸的甘油三酯(Miglyol[®]-810, Miglyol[®]-812, Captex[®]-300, Captex[®]-355)，及辛酸/癸酸/亚油酸的甘油三酯(Miglyol[®]-818)。还包括长链甘油三酯油，如三油酰甘油酯，以及其它在室温下为液体的混合链甘油三酯。还包括矿物油。

水不混溶性溶剂还包括甘油单酯和甘油二酯，如以Capmul[®] (ABITEC, Columbus, Ohio)和Imwitor[®] (HulsAmerica, Piscataway, New Jersey)商标出售的酯。实例有甘油单油酸酯(Capmul[®]-GMO)，及辛酸/癸酸的甘油单酯和甘油二酯(Imwitor[®]-742, Capmul[®]-MCM)，及单辛精(Imwitor[®]-308)等。

也可以用甘油一、二和三酯的混合物。

优选的油在室温下是液体。优选的甘油一、二和三酯是平均酰基链长为4-18个碳，更优选6-14个碳的酯。

有用的载体还包括短链酸和醇的各种液体酯，如辛酸/癸酸的丙二醇酯(Miglyol[®]-840, Captex[®]-200)。在室温或体温下为液体的脂肪酸，如辛酸，癸酸，月桂酸，油酸或亚油酸也可以使用。

其它可用载体包括半固体载体，如注册商标为Gelucire[®]的商品。实例有PEG-32-月桂酸甘油酯(Gelucire[®] 44/14)和脂肪酸

的甘油酯 (Gelucire[®] 33/01)。

其它可用载体还包括能够溶解舍曲林的表面活性剂和乳化剂。当这些表面活性剂和乳化剂与水介质混合时它们会形成胶束。实例有土温80, 壬基苯氧基聚氧乙烯, 磺基琥珀酸二辛基酯钠, PEG-6-油酸甘油酯 (Labrafil[®] M-1944-CS), PEG-6-亚油酸甘油酯 (Labrafil[®] M-2125-CS) 等。

如上所述, 优选的载体是能使舍曲林或其任何一种可药用盐以 16.7mgA/ml 或更高浓度溶解的载体。正象下面实施例4解释的那样, 在制剂与含氯离子的环境, 如仿肠胃中的物质混合后, 某些封装载体有比其它载体更能保持舍曲林在溶液中的能力。更优选的载体是在 0.1N HCl 或磷酸盐缓冲盐水 (pH 5.8) 存在下能抑制舍曲林沉淀的载体, 可用实施例4所述方法测定。更优选这些封装载体, 因为它们使舍曲林在使用环境, 即肠胃腔中沉淀和胶凝最少, 因此, 使舍曲林在给药后能以最快的速度出现在血流中。尽管这些优选的载体与含氯生理液体模型混合时不能完全或几乎不能完全防止舍曲林的沉淀, 但对舍曲林沉淀速率的作用却是有利的。在体内, 肠壁有很高的迅速吸收舍曲林的能力, 用高吸收率常数 (ARC) 表示。能够使舍曲林保持在溶液中的任何制剂, 即使是时间型的, 也是有用的, 因为沉淀和吸收竞争可利用的可溶性舍曲林。

根据这个准则, 更优选的载体是植物油, 如红花油和橄榄油; 中链甘油三酯, 如辛酸/癸酸甘油三酯; 甘油一酯和甘油二酯, 包括中链甘油一酯和甘油二酯; 酰化多元醇, 如丙二醇二辛酸酯/癸酸酯; 脂肪酸, 如油酸; 及表面活性剂, 如土温80。

正象实施例4所述, 最优选的载体是能抑制舍曲林在 0.1N HCl 或磷酸盐缓冲盐水 (pH 5.8) 中沉淀的载体, 包括中链 (即, 每条链 6-14 个碳) 甘油三酯, 如辛酸/癸酸甘油三酯; 甘油一酯和甘油二酯, 包括中链甘油一酯和甘油二酯; 酰化多元醇, 如丙二醇二辛酸酯/癸酸酯; 脂肪酸, 如油酸; 及表面活性剂, 如土温80。最优选的载体

是能够将舍曲林盐酸盐溶解于使用环境的载体，从而使所述盐在含氯生理溶液中的沉淀最少，而不论最初给药时的舍曲林是游离碱，盐酸盐，还是其它可药用盐。最优选的载体除了表现出使任何形式的舍曲林的溶解度大于16.7mgA/ml（确保在0.8ml明胶胶囊中有10mgA或更多的药剂）之外，还能表现为舍曲林盐酸盐的溶解度超过约0.1mgA/ml（以抑制舍曲林在生理液体中沉淀）。

因此，可用于本发明的载体是水不混溶性的，而且，一般使用的优先次序按下列顺序递增：

- (1) 可用：水不混溶性载体；
- (2) 优选：第(1)类载体，任何形式的舍曲林（即游离碱或任何酸加成盐）在其中都能表现出至少16.7mgA/ml的溶解度；
- (3) 更优选：第(2)类载体，相对于水混溶性载体而言，该载体能减少任何形式的舍曲林在含氯离子的模拟胃液，如0.1N HCl，或者，在含氯离子的模拟肠液，如含有0.15M氯化钠的50mM磷酸盐缓冲液（pH 5.8）中的沉淀；
- (4) 更优选：第(2)类载体，相对于水混溶性载体而言，该载体能减少任何形式的舍曲林在含氯离子的模拟胃液，如0.1N HCl，和在含氯离子的模拟肠液，如含有0.15M氯化钠的50mM磷酸盐缓冲液（pH 5.8）中的沉淀。

可以将水不混溶性溶剂与表面活性剂和乳化剂混合，为的是当水不混溶性溶剂/乳化剂载体与水混合时，如同在胃肠道中，可以自发地形成细小或微型载体液滴（例如微乳液）。这些混合物包括甘油三酯或甘油一酯和甘油二酯与土温80的混合物，例如，Capmul[®]-MCM与土温80的混合物，或Miglyol[®]-812与土温80的混合物，比例分别为99/1至50/50。其它有用的混合物包括甘油一酯、二酯和三酯与土温80的混合物，例如，Capmul[®]-MCM / Miglyol[®]-812，其中Capmul[®]-MCM占载体的40 - 80%，其余部分为Miglyol[®]-812与土温80的混合物。其它有用的混合物还包括植物油和表面活性剂，例如，橄榄

油/土温80，比例为99: 1至50: 50，或玉米油/ Labrafil[®]-M-2125-CS，比例为99: 1至50: 50。聚乙二醇（一般平均分子量为200-600）和其它水混溶性舍曲林溶剂，如甘油，乙醇，丙二醇，也可以在载体中占有一定比例，最多可达30%，为的是使舍曲林在载体中的溶解性达到最佳，或改善载体的粘度，以利于填充胶囊。

将舍曲林在上述类型的载体中形成的溶液封装在软明胶胶囊中，或封装在硬明胶胶囊中。如果是封装在硬明胶胶囊中，最好将两瓣胶囊壳之间的接缝密封，比如，用明胶条，以防止泄漏。封装软明胶胶囊的方法是已知的，并且记载于《工业化制药的理论和实践》(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy), L. Lachman, H. Lieberman和J. Kanig著，Lea和Febiger发行。

用于口服给药的本发明剂型，相对于即释舍曲林片剂，如Zoloft[®]片剂，能使 T_{max} 减小至少0.5小时，优选至少1小时，更优选至少1.5小时。为了检测剂型是否能减小 T_{max} ，可以在12人或更多的健康的禁食志愿人群中进行交换临床研究。一半志愿者接受试验舍曲林剂型，另一半志愿者接受同样剂量的即释舍曲林剂型（如Zoloft[®]片剂）。在试验前和试验后适当时间采集血样，然后用下述实施例所述适当的方法测定舍曲林的血浆浓度。经过至少一周的淘汰期后，交换两组志愿者接受的剂型，并用前述方法测定舍曲林血浆浓度。测定每个试验对象的 T_{max} （即释剂型）与 T_{max} （试验剂型）的差值。然后将此差值平均，得到平均 T_{max} 差值。如果该值大于0.5小时，则剂型为本发明的剂型。如果该值大于1小时，则剂型为本发明的优选剂型。

为了清楚起见，提供以下信息：

- (1) 表示用量大小的百分比（%）为基于总重量的重量百分比，除非另有说明。
- (2) “使用环境”指胃肠道的水性环境。

(3) “mgA”指mg活性舍曲林，等价于游离碱。

实施例1

本实施例论述当舍曲林被直接给药到胃肠道的各个部位时舍曲林被吸收的差别。具体地，本实施例论述舍曲林直接向十二指肠输送，相比将药物送至胃部的常用口服方式，可使舍曲林更快达到血浆浓度的峰值。这表明通过改变舍曲林剂型可以减小 T_{max} ，而限于吸收代谢现象出现之后6-7小时。本实施例还说明了舍曲林水溶液直接向胃里输送相对于即释片剂给药并不能使其 T_{max} 减小。因此，相对于目前已知的即释片剂，口服输送于水混溶性封装溶液中的舍曲林将不会导致 T_{max} 减小。

将志愿者分成两组（A组和B组），每组6人，以不同的四向交换方案给每人服用200mg舍曲林或安慰剂。给药通过(1)口服片剂，或(2)通过鼻肠管(nasoenteric tube)将溶液灌注到胃或十二指肠里，或小肠的回盲肠区域，或(3)通过肛门插管灌注到横结肠中。

对于4种不同的方案，A组接受(1)口服舍曲林即释片剂加灌注至胃中的安慰剂溶液，或(2)口服安慰剂片剂加灌注至胃中的舍曲林溶液，或(3)口服安慰剂片剂加灌注至小肠的回盲肠接头处的舍曲林溶液，或(4)口服安慰剂片剂加灌注至小肠的回盲肠接头处的安慰剂溶液。对于4种不同的方案，B组接受(1)口服舍曲林即释片剂加灌注至十二指肠中的安慰剂溶液，或(2)口服安慰剂片剂加灌注至十二指肠中的舍曲林溶液，或(3)口服安慰剂片剂加灌注至横结肠中的舍曲林溶液，或(4)口服安慰剂片剂加灌注至横结肠中的安慰剂溶液。

口服舍曲林剂量为两片100mg的Zoloft[®]片剂。灌注是以20ml/分钟的速率将浓度为2mg/ml的溶液给药5分钟。

给药前抽取血样，并在给药后0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192和240小时抽取血样。先将舍曲林从碱性人体血浆中提取到甲基叔丁基醚中，然后通过衍生作用形成三氟乙酰基加合物，以测定舍曲林的血浆浓度。用带电

子捕获检测的毛细管气相色谱法进行分析。全身暴露于舍曲林的总量是通过测量所给试验组的每个对象的舍曲林血浆浓度-时间曲线(AUC)下面的面积,然后计算该组的平均AUC来确定的。 C_{max} 是在对象身上达到的最高的舍曲林血浆浓度。 T_{max} 是达到 C_{max} 所需的时间。本实施例的血浆药物动力学数据列于表1。

表1-1列出了各种给药方案下测得的平均 C_{max} , T_{max} 和AUC。灌注到胃部得到的 C_{max} , T_{max} 和AUC值类似于口服片剂(A组)后得到这些值。这表明灌注技术本身不会使舍曲林的药物动力学发生任何实质性的改变。而且,它表明舍曲林片剂崩解和溶解所需要的时间不是引起长 T_{max} (7小时)的因素。灌注到十二指肠也得到类似于口服片剂后所测得的 C_{max} 和AUC值。但灌注到十二指肠(B组)得到的 T_{max} 远远短于口服片剂或将舍曲林溶液灌注到胃里后测得的 T_{max} 。这说明口服药物输送方式的改变可以实现减小 T_{max} 的需要。

本实施例说明,隔绝一部分口服给药的舍曲林剂量直到它进入十二指肠,可以减小 T_{max} 。还说明,直接十二指肠给药测得的 T_{max} (3.7小时)比具有肠渗透性与舍曲林所表现的渗透性一样高的药物的理论上可能的 T_{max} 要长(见公开)。

表1-1

输送200mg舍曲林到胃肠道各部位的药物动力学

A组			
给药途径	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (小时)	AUC _{最后口服} (ng·小时 /ml)
口服片剂	39.9	7.0	1174.5
胃里灌注	35.6	7.0	923.1
回盲肠灌注	27.3	5.0	727.1
B组			
给药途径	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (小时)	AUC _{最后口服} (ng·小时 /ml)

口服片剂	44.7	6.7	1153.4
十二指肠灌注	48.8	3.7	1270.3
结肠灌注	10.9	4.4	179.4

实施例2

在下面一系列溶剂中测定舍曲林游离碱，舍曲林盐酸盐和舍曲林乳酸盐的溶解度。称取75mg舍曲林碱或盐放到离心管中，并加入250 μ g溶剂。如果75mg舍曲林没有全部溶解，则再加入250 μ g溶剂直到舍曲林溶解。用HPLC测定溶解的舍曲林浓度。溶解的舍曲林样品贮存在5 $^{\circ}$ C过夜，然后暖至室温。在此温度处理后所有溶解的样品留在溶液中。所测溶解度列于表2-1。

正如在“发明背景”中所述，对50mgA剂量来说，优选的载体表现出的舍曲林溶解度大于83mg/ml。因此，对于50mgA剂量，有用的舍曲林/载体结合物是舍曲林乳酸盐在Capmul[®]-MCM中，以及舍曲林碱在Capmul[®]-MCM，红花油或土温80中。对于10mgA剂量来说，优选的载体表现出的舍曲林溶解度大于16.7mg/ml。因此，对于10mgA剂量，有用的舍曲林/载体结合物是舍曲林乳酸盐或盐酸盐在Capmul[®]-MCM中，以及舍曲林碱在Capmul[®]-MCM，红花油或土温80中。因为PEG 400是可与水混溶性的，因此它不是能用于本发明中的舍曲林载体。

表2-1 舍曲林（碱，盐酸盐或乳酸盐）在所选载体中的溶解度

盐或碱	在PEG 400中的溶解度 (mgA/ml)	在Capmul-MCM中的溶解度 (mgA/ml)	在红花油中的溶解度 (mgA/ml)	在土温80中的溶解度 (mgA/ml)
游离碱	286<X<572	150<X<300	200<X<400	~102
盐酸盐	13<X<18	~45	<9	<14
乳酸盐	~23	97<X<193	<8	<12

实施例3

本实施例论述吐温80是防止舍曲林在氯离子存在时产生沉淀的舍曲林载体。将舍曲林碱溶解于PEG 400或吐温80中。将1ml该试验溶液加到15ml普通盐水（0.9% NaCl, pH4.2）中，并剧烈搅拌。15分钟和2小时后分别取出等份试样，过滤，然后用HPLC对舍曲林进行测定。表3-1说明，当将舍曲林的PEG 400溶液添加到NaCl溶液中时，一部分舍曲林产生沉淀。而当将舍曲林的吐温80溶液加到NaCl溶液中时，不发生沉淀。

表3-1 舍曲林碱的PEG-400或吐温80溶液至0.9%NaCl中的稀释度

载体	在载体中的浓度 (mgA/ml)	盐水稀释的预期浓度 (mgA/ml)	盐水稀释后15分钟的实测浓度 (mgA/ml)	盐水稀释后2小时的实测浓度 (mgA/ml)
PEG -400	50	3.1	0.9	2.1
PEG -400	100	6.25	0.7	1.8
吐温80	50	3.1	3.1	3.1
吐温80	100	6.25	6.25	6.25

实施例4

本实施例论述用于选择更优选的舍曲林载体的体外试验方法。如前所述，优选的载体是能使舍曲林或其一种盐以一定浓度溶解的水不混溶性载体，该浓度足以将治疗剂量的药物封装在易于吞咽尺寸的胶囊中。正如本实施例所述，更优选的载体是能够减少舍曲林在下列物质存在下沉淀的载体：(a) 0.1N盐酸和/或(b)含有0.15M氯化钠的50mM磷酸盐缓冲液（pH 5.8）。溶液(a)是模拟胃液，而溶液(b)是模拟肠液。降低低溶解性舍曲林盐的沉淀速率和降低低溶解性舍曲林凝胶的形成速率有利于舍曲林在体内迅速吸收。

将舍曲林碱以50mg/ml浓度溶解于下列三种载体中：(1)聚乙二醇

400 (PEG 400) ; (2) Capmul[®]-MCM; 及(3)红花油。PEG 400与水介质是可以混溶的, 而Capmul[®]-MCM和红花油与水是不混溶的。将1ml试验溶液加到10ml (a) 0.1N HCl溶液和(b) pH 5.8的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中并剧烈搅拌。15分钟和2小时后分别抽出等份样品, 然后离心, 分离出固体, 以及水相和非水相。水相和非水相中各取一等份, 过滤, 并用HPLC对舍曲林进行测定。实验方案的规划列于表4-1。表4-2和4-3汇总了这些研究的结果。这些结果表明, 15分钟和2小时后的舍曲林浓度彼此之间没有明显差别。这些表中的数据说明, 将舍曲林的PEG 400溶液加到0.1N HCl或磷酸盐缓冲盐水中会使大部分舍曲林沉淀。对于Capmul[®]-MCM, 数据说明, 舍曲林的绝大部分(大于添加量的95%)舍曲林留在溶液中。因此, 基本上没有舍曲林沉淀。对于红花油, 在0.1N HCl存在下, 舍曲林有明显的但不完全的(81%)沉淀。但是, 如果将舍曲林碱的红花油溶液加到磷酸盐缓冲的盐水中, 则几乎没有或根本看不到沉淀。

这些结果说明, 水混溶性舍曲林载体, 如PEG-400, 没有在生理条件下保持舍曲林于溶液中的能力, 而水不混溶性载体则有这个能力。Capmul[®]-MCM(辛酸和癸酸的甘油一酯和甘油二酯)具有在模拟胃液和模拟肠液存在下保持舍曲林于溶液中的能力。这些中链甘油一酯和甘油二酯是最优选的舍曲林封装溶剂中的成员。尽管不希望被理论所束缚, 但这些最优选的成员可能都具备溶解舍曲林盐酸盐的能力, 因此, 在含氯离子的模拟胃液或模拟肠液的存在下可保持舍曲林的溶解度, 不论最初给药的舍曲林的剂型如何。表4-4列出了舍曲林盐酸盐在适用于封装的舍曲林溶液剂型的各种水不混溶性舍曲林溶剂中的平衡溶解度。表4-4还说明, Capmul[®]-MCM, Miglyol[®]-810(辛酸/癸酸甘油三酯), Captex[®]-200(丙二醇二辛酸酯/癸酸酯)和油酸都有使舍曲林盐酸盐的溶解度大于0.1mgA/ml的能力, 而橄榄油和红花油没有这种能力。

表4-2 将舍曲林游离碱溶液添加到溶解介质中15分钟后用HPLC对舍曲林沉淀研究分析的结果

舍曲林游离碱 在下列溶液中的 初始浓度	溶解介质 (10ml)	水相中含舍曲林 的浓度 (mgA/ml)	非水相中含舍曲 林的浓度 (mgA/ml)	水相中含舍曲林 的期望浓度 (mgA/ml)
PEG 400 50mgA/ml (将1ml PEG 400加到10ml 溶解介质中)	0.1N HCl	0.6	XX	4.55
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.16	XX	4.55
Capmul-MCM 50mgA/ml (将1ml Capmul-MCM加 到10ml溶解介 质中)	0.1N HCl	0.38	44	5.00
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.18	48	5.00
红花油 50mgA/ml (将1ml X 红 花油加到10ml 溶解介质中)	0.1N HCl	0.48	4.8	5.00
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.19	45	5.00

表4-3 将舍曲林游离碱溶液添加到溶解介质中120分钟后用HPLC对舍曲林沉淀研究分析的结果

舍曲林游离碱 在下列溶液中的 初始浓度	溶解介质 (10ml)	水相中含舍曲林 的浓度 (mgA/ml)	非水相中含舍曲 林的浓度 (mgA/ml)	水相中含舍曲林 的期望浓度 (mgA/ml)
PEG 400 50mgA/ml (将1ml PEG 400加到10ml 溶解介质中)	0.1N HCl	0.35	XX	4.55
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.12	XX	4.55
Capmul-MCM 50mgA/ml (将1ml Capmul-MCM 加到10ml溶解 介质中)	0.1N HCl	0.31	44.2	5.00
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.16	48.6	5.00
红花油 50mgA/ml (将1ml 红花 油加到10ml溶 解介质中)	0.1N HCl	0.48	3.2	5.00
	磷酸盐缓冲的 盐水, pH5.8	0.19	44.6	5.00

表4-4 舍曲林碱和舍曲林盐酸盐在所选载体中的平衡溶解度

载体	游离碱的溶解度 (mgA/ml)	盐酸盐的溶解度 (mgA/ml)
Capmul [®] -MCM	>50	38.0
Miglyol [®] -810	>50	42.0
Captex [®] -200	>50	0.63
油酸	>50	0.82
橄榄油	>50	<0.01 (检测限以下)
红花油	>50	<0.01 (检测限以下)

舍曲林的HPLC测定:

用反相高效液相色谱 (HPLC) 估算舍曲林浓度。

HPLC条件:

流动相: 每升流动相: 270ml四氢呋喃, 230ml甲醇和400ml缓冲液。缓冲液中含有25mM三乙胺磷酸盐。它是将1.7ml磷酸和3.5ml三乙胺加到1升水中制成的。用三乙胺将最终流动相的pH值调节到8.0 ±0.1的表观pH值。

流动相的流速: 1.0ml/分钟

柱:

预饱和器柱: Waters Symmetry, C-18, 3.0 × 4.6mm的防护筒位于泵之后和自动采样器之前。

防护柱: Waters Symmetry, C-18, 3.0 × 4.6mm的防护筒位于自动采样器之后和分析柱之前。

分析柱: Waters Symmetry, C-18, 250 × 4.6mm

检测: 230nm处的UV

柱加热器: 35℃

注射体积: 20 μ l

标准溶液的响应因子被用来计算样品中含曲林的浓度:

$$\text{响应因子 (RF)} = (A_R \times DF) / (W_R \times P)$$

其中

A_R = 标准品的峰面积

W_R = 工作标准品的重量

P = 十进制表示的工作标准品的纯度因子 (如, 99.2% = 0.992)

DF = 稀释因子

实施例5

在Capmul[®]-MCM中制成舍曲林碱溶液, 浓度分别为50和100mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中, 填充体积为0.5ml, 分别得到25和50mgA的单位剂量。

实施例6

在Capmul[®]-MCM中制成舍曲林碱溶液, 浓度为125mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中, 填充体积为0.8ml, 得到100mgA的单位剂量。

实施例7

在红花油、芝麻油、橄榄油或玉米油中制成舍曲林碱溶液, 浓度分别为50和100mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中, 填充体积为0.5ml, 分别得到25和50mgA的单位剂量。

实施例8

在红花油、芝麻油、橄榄油或玉米油中制成舍曲林碱溶液, 浓度为200mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中, 填充体积为0.5ml, 得到100mgA的单位剂量。

实施例9

在土温80中制成舍曲林碱溶液, 浓度分别为37.5和75mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中, 填充体积为0.67ml体积, 分别得到25和50mgA的单位剂量。

实施例10

在Capmul[®]-MCM中制成舍曲林乳酸盐溶液，浓度分别为37.5和75mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.67ml体积，分别得到25和50mgA的单位剂量。

实施例11

在红花油/PEG 400 (80/20, v/v) 中制成舍曲林碱溶液，浓度为62.5mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.8ml体积，得到50mgA的单位剂量。同样，封装31.25mgA/ml的溶液，得到25mgA的剂量。

实施例12

在红花油/土温80 (80/20, v/v) 中制成舍曲林碱溶液，浓度为62.5mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.8ml，得到50mgA的单位剂量。同样，封装31.25mgA/ml的溶液，得到25mgA的剂量。

实施例13

在Capmul[®]-MCM /土温80 (80/20, v/v) 中制成舍曲林碱溶液，浓度为62.5mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.8ml体积，得到50mgA的单位剂量。同样，封装31.25mgA/ml的溶液，得到25mgA的剂量。

实施例14

在Miglyol[®]-810/土温80 (80/20, v/v) 中制成舍曲林碱溶液，浓度为62.5mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.8ml，得到50mgA的单位剂量。同样，封装31.25mgA/ml的溶液，得到25mgA的剂量。

实施例15

在Capmul[®]-MCM / Miglyol[®]-810/土温80 (60/20/20, v/v/v) 中制成舍曲林碱溶液，浓度为62.5mgA/ml。将该溶液封装在软胶囊中，填充体积为0.8ml，得到50mgA的单位剂量。同样，封装31.25mgA/ml的溶液，得到25mgA的剂量。

实施例16

将实施例5-15的舍曲林溶液制成20mgA/ml浓度，每个软明胶胶囊封装0.5ml溶液，得到10mgA剂量。

实施例17

将实施例5-16的舍曲林溶液封装在硬明胶胶囊中，并用明胶密封胶囊半两之间的接缝。