



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113181110 A

(43) 申请公布日 2021.07.30

(21) 申请号 202110343471.2

A61K 31/501 (2006.01)

(22) 申请日 2014.07.16

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

13177268.3 2013.07.19 EP

(62) 分案原申请数据

201480039896.2 2014.07.16

(71) 申请人 勃林格殷格翰动物保健有限公司

地址 德国殷格翰

(72) 发明人 M·埃文 T·卢卡斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/69 (2017.01)

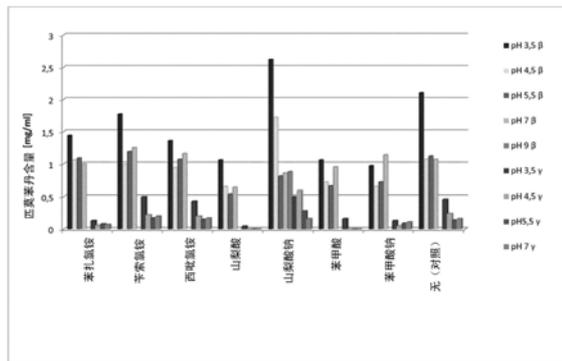
权利要求书2页 说明书26页 附图3页

(54) 发明名称

含有防腐的醚化的环糊精衍生物的液体水性药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含下述的防腐的液体水性药物组合物:一种或多种醚化的环糊精衍生物;一种或多种水溶性防腐剂;优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿素氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;和至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的。液体水性药物组合物提供了药学活性化合物例如匹莫苯丹在水溶液中可接受的溶解度,由此水溶性防腐剂在醚化的环糊精衍生物的存在下保留其有效性,允许在经口施用形式中使用。



1. 一种防腐的液体水性药物组合物,其包含下述:

- 一种或多种醚化的环糊精衍生物,其是选自下述的醚化的 $\beta$ -环糊精:羟乙基- $\beta$ -环糊精;羟丙基- $\beta$ -环糊精;二羟丙基- $\beta$ -环糊精;和磺丁基醚- $\beta$ -环糊精;优选羟丙基- $\beta$ -环糊精;

- 一种或多种水溶性防腐剂,其选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;和乙酸钠;或其组合;优选山梨酸或其盐;

- 至少一种水溶性抗氧化剂,其选自抗坏血酸或其药学可接受的盐;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其药学可接受的盐;焦亚硫酸钠;和焦亚硫酸钾;优选抗坏血酸或其药学可接受的盐;

- 至少一种水溶性聚合物,其选自羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,HPMC);羟丙基纤维素;羧甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟乙基甲基纤维素;乙基纤维素;甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮;和聚乙酸乙烯酯;及其组合或共聚物;优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素);和

- 匹莫苯丹或其药学可接受的盐;

其中所述组合物的pH为2.5至5,优选3至5,更优选3.4至5,最优选3.4至4。

2. 根据权利要求1中任一项的液体药物组合物,其中所述组合物包含在0.05g/100mL至3.0g/100mL的范围内,更优选在0.10g/100mL至1.0g/100mL的范围内,最优选在0.20g/100mL至0.40g/100mL的范围内的所述一种或多种水溶性防腐剂。

3. 根据权利要求1至2中任一项的液体药物组合物,其中所述水溶性防腐剂和抗氧化剂的比例为0.1至10,特别是0.1至1.5,最优选0.2至0.8。

4. 根据权利要求1至3中任一项的液体药物组合物,其包含

a) 匹莫苯丹或其药学可接受的盐,

b) 羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

c) 山梨酸或其药学可接受的盐;

d) 抗坏血酸或其药学可接受的盐;和

e) 羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

5. 根据权利要求4的液体药物组合物,其中所述组合物包含:

a) 0.1g/100mL至0.25g/100mL匹莫苯丹或其药学可接受的盐;

b) 20g/100mL至35g/100mL羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

c) 0.20g/100mL至0.40g/100mL山梨酸或其药学可接受的盐;

d) 0.3g/100mL至1.0g/100mL抗坏血酸或其药学可接受的盐;和

e) 0.05g/100mL至0.30g/100mL羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

6. 根据权利要求1至5中任一项的液体药物组合物,其中所述组合物用于经口和/或肠胃外施用,优选经口施用。

7. 根据权利要求1至6中任一项的液体药物组合物,其用于治疗需要此治疗的具有选自下述适应症的对象的方法中,所述对象优选动物,特别是伴侣动物,甚至更优选马、狗或猫、豚鼠、仓鼠、牛、山羊、绵羊,特别是猫或犬,所述适应症选自:心脏病,特别是肥厚型心肌病,更特别是心力衰竭(HF)、充血性心力衰竭(CHF)、急性CHF、失偿型心内膜炎(DCE)、扩张型心肌病(DCM)、无症状性(隐匿性)CHF、无症状性DCM、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病

(RCM)、以及由于HCM、RCM、DCM和/或UCM的心力衰竭。

8. 用于制备根据权利要求4至6中任一项的药物组合物的方法,其包括下述步骤:

-将匹莫苯丹或其药学可接受的盐、羟丙基- $\beta$ -环糊精(HPBCD)、山梨酸或其药学可接受的盐、抗坏血酸或其药学可接受的盐和羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)加入水中,并且搅拌混合,

-使用pH调节剂调节pH值,

其中优选地,所述山梨酸或其药学可接受的盐在加入匹莫苯丹或其药学可接受的盐后再加入。

9. 一种组配试剂盒,其包含:

a) 根据权利要求1至6中任一项的防腐的液体水性药物组合物;和

b) 包括所述药物组合物待用于预防和/或治疗需要此类预防或治疗的对象中的心脏病,优选心力衰竭和/或肥厚型心肌病的信息的包装说明书。

## 含有防腐的醚化的环糊精衍生物的液体水性药物组合物

[0001] 本申请是申请日为2014年7月16日、申请号为201480039896.2(国际申请号为PCT/EP2014/065204)、名称为“含有防腐的醚化的环糊精衍生物的液体水性药物组合物”的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及医学,特别是兽医学领域。特别地,本发明涉及包含一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂和至少一种药学活性化合物的新型防腐的液体水性药物组合物。

### 背景技术

[0003] 环糊精是含有六、七或八个( $\alpha$ -1,4)-连接的D-吡喃葡萄糖苷单位的环状寡糖,导致 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精。一般而言,环糊精是药物赋形剂,其可以通过形成水溶性药物-环糊精复合物来溶解各种难溶性药物/分子(Loftsson T等人,Journal of Pharmaceutical Sciences 2012,101(9):3019-3032)。更具体而言,通过将药物分子的亲脂部分吸收到疏水性的环糊精的腔内,在水溶液中的环糊精与水不溶性药物或难溶性药物形成包合复合物(Brewster ME等人,Advanced Drug Delivery Reviews 2007,59:645-666)。然而,还可以形成非包合的药物-环糊精复合物。环糊精浓度增加得越高,环糊精分子的聚集物和自组装复合物形成得越多。关于含有环糊精的药物组合物的另一方面是自组装复合物的形成和/或聚集物的形成(Messner M等人,International Journal of Pharmaceutics 2011,408:235-247)。溶解且稳定此类聚集物的赋形剂包括离子化的小分子例如有机酸和碱的盐。

[0004] 涉及包括环糊精的药物组合物的主要问题是产生针对微生物生长防腐的药物组合物。此类防腐的组合物对于含有多剂量组合物的容器贮存是特别重要的。通常防腐剂在此类组合物中在正常浓度下是相对无效的,因为包括此类防腐剂的组合物不能满足或通过标准防腐功效测试(例如USP<51>或Pharm.Eur.5.1.3。认为防腐剂与环糊精形成复合物,并且因而被致使无效或具有作为防腐剂的有效性降低。因此,防腐剂通过复合物形成而丧失其完全活性。防腐剂和环糊精之间的这些复合物形成进一步降低活性药物物质的溶解度(Loftsson T等人,Drug Development and Industrial Pharmacy 1992,18(13):1477-1484)。

[0005] 某些醚化的 $\beta$ -环糊精衍生物已知改善微溶性药物的溶解度,参见W0 85/02767。然而,在W0 85/02767中,仅描述了使用高达10%浓度的醚化的 $\beta$ -环糊精衍生物。考虑了1:6至4:1的药物与醚化的 $\beta$ -环糊精衍生物的摩尔比。在上述给定比例内氟苯咪唑溶解度仅增加30倍。然而,这些制剂不适合于制备包含取代的苯并咪唑衍生物例如匹莫苯丹的药物组合物。

[0006] 其它现有技术如下:

[0007] US 2004/152664涉及包含环糊精衍生物和泼尼松龙的组合物。

[0008] W0 2004/089418涉及pH 4-7的包含氟喹诺酮的水性制剂。

[0009] EP 1920785公开了包含匹莫苯丹和环糊精的复合物的液体制剂。

[0010] Brewster ME等人(Advanced Drug Delivery Reviews 2007,59(7):645-666)描述了作为药物增溶剂的环糊精。

[0011] Bassani VL等人(Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry,1996,25(1-3):149-152)提及通过羟丙基-β-环糊精复合物来增强阿苯达唑的水溶性。

[0012] Piel G和同事的论文(Sciences Techniques et Pratiques STP Pharma Pratiques 1999,9(3):257-260)涉及开发阿苯达唑与环糊精的肠胃外和经口制剂。

[0013] 这允许开发肠胃外的药物组合物,但由于未防腐组合物的贮存期限减少,不能开发用于口服的药物多剂量组合物。由于严重耐受性问题的危险且还由于注射后皮下组织中的炎症视为肉瘤发展的危险因素的宠物主人关注,高度期望开发口服药物组合物。

[0014] 由于一些动物的强烈味觉,特别难以配制可经口施用并且导致易于对动物用药的动物接受的药物,所述动物特别是伴侣动物例如犬、猫和马(足够好的适口性)。

[0015] 因此,本发明潜在目标是提供克服上述的现有技术问题的药物组合物。特别地,应提供含有在适口pH值(例如 $\geq$ pH 3)下微溶于水的药理学活性化合物的药物组合物,以便以适当形式施用于有此需要的对象。

## 发明内容

[0016] 因此提供了包含下述的防腐的液体水性药物组合物:

[0017] -一种或多种醚化的环糊精衍生物;

[0018] -一种或多种水溶性防腐剂;

[0019] 优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;

[0020] 更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;

[0021] 和

[0022] -至少一种药理学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的;

[0023] 其中优选地,至少一种药理学活性化合物在15-25°C的范围内在水中的溶解度如下定义:

[0024] 如果必须使用超过100mL水/克化合物,则至少一种药理学活性化合物是难溶于水的;如果必须使用超过1000mL水/克化合物,则它是非常难溶于水的;并且如果必须使用超过10,000mL水/克化合物来溶解此化合物,则它是不溶于水的;和

[0025] 优选前提是皮质类固醇,特别是泼尼松龙和其前体药物乙酸泼尼松龙(参见US 2004/152664),和氟喹诺酮类,特别是环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、洛美沙星、格帕沙星、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、曲伐沙星等(参见W0 2004/089418),彼此独立地从难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的药理学活性化合物中被排除。

[0026] 本发明还涉及用于治疗需要此类治疗的对象的方法中的液体药物组合物,所述对象优选动物,特别是伴侣动物,甚至更优选马、狗或猫、豚鼠、仓鼠、牛、山羊、绵羊,特别是猫或犬,选自下述适应症:心脏病,特别是肥厚型心肌病,更特别是心力衰竭(HF)、充血性心力衰竭(CHF)、急性CHF、失偿型心内膜炎(decompensated endocardiosis)(DCE)、扩张型心肌病(DCM)、无症状性(隐匿性)CHF、无症状性DCM、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、以及由于HCM、RCM、DCM和/或UCM的心力衰竭。

[0027] 还公开了用于产生药物组合物的方法,其包括下述步骤:

[0028] -将至少一种药学活性化合物、一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂、任选存在的一种或多种抗氧化剂和任选存在的至少一种水溶性聚合物加入水中,并且搅拌混合,

[0029] -使用pH调节剂调节pH值,

[0030] 其中优选地,一种或多种水溶性防腐剂在添加至少一种药学活性化合物后进行添加。

[0031] 本发明的主题还涉及组配试剂盒,其包含:

[0032] a) 根据本发明的防腐的液体水性药物组合物;和

[0033] b) 包括药物组合物待用于预防和/或治疗需要此类预防或治疗的对象中的心脏病,优选心力衰竭和/或肥厚型心肌病的信息的包装说明书。

[0034] 本发明还涉及以下方面:

[0035] 项1.一种防腐的液体水性药物组合物,其包含下述:

[0036] -一种或多种醚化的环糊精衍生物;

[0037] -一种或多种水溶性防腐剂;

[0038] 优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;

[0039] 更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;和

[0040] -至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的;

[0041] 其中优选地,所述至少一种药学活性化合物在15-25°C的范围内在水中的溶解度定义如下:

[0042] 如果必须使用超过100mL水/克化合物,则所述至少一种药学活性化合物是难溶于水的;如果必须使用超过1,000mL水/克化合物,则它是非常难溶于水的;并且如果必须使用超过10,000mL水/克化合物来溶解化合物,则它是不溶于水的,和

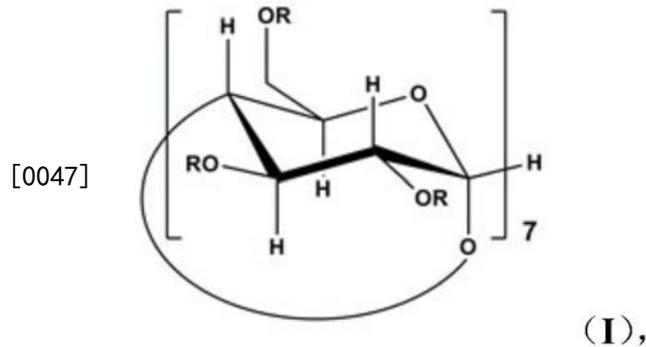
[0043] 优选前提是皮质类固醇,特别是泼尼松龙和其前体药物乙酸泼尼松龙,和氟喹诺酮类,特别是环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、洛美沙星、格帕沙星、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星和曲伐沙星,彼此独立地从难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的药学活性化合物中被排除。

[0044] 项2.根据项1的液体药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含至少一种水溶性抗氧化剂,其优选选自抗坏血酸或其药学可接受的盐,特别是抗坏血酸钠;柠檬酸(无水

的和/或一水合物)或其药学可接受的盐,更优选柠檬酸钠;异抗坏血酸;富马酸;苹果酸;一硫代甘油;磷酸;焦亚硫酸钠;焦亚硫酸钾;丙酸;亚硫酸氢钠;亚硫酸钠;白藜芦醇,丁基羟基苯甲醚,没食子酸酯衍生物,特别是没食子酸丙酯,或其组合,最优选抗坏血酸或其药学可接受的盐、柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其药学可接受的盐、焦亚硫酸钠、或焦亚硫酸钾。

[0045] 项3.根据项1或2的液体药物组合物,其中所述药物组合物进一步包含至少一种水溶性聚合物,优选至少一种水溶性聚合物和至少一种水溶性抗氧化剂。

[0046] 项4.根据项1-3中任一项的液体药物组合物,其中所述一种或多种醚化的环糊精衍生物选自: $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精醚,优选具有化学式I的醚化的 $\beta$ -环糊精:



[0048] 其中所述残基R彼此独立地是羟烷基,并且所述残基R的部分可以任选彼此独立地是烷基。

[0049] 项5.根据项1-4中任一项的液体药物组合物,其中所述一种或多种醚化的环糊精衍生物是羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精,优选羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0050] 项6.根据项3-5中任一项的液体药物组合物,其中所述至少一种水溶性聚合物选自羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,HPMC)、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯及其组合或共聚物,优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0051] 项7.根据项1-6中任一项的液体药物组合物,其中所述至少一种药学活性化合物选自:

[0052] (i) 苯并咪唑衍生物,优选取代的苯并咪唑衍生物,更优选噻苯咪唑、麦穗宁、奥苯达唑、帕苯达唑、坎苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、阿苯达唑、奥芬达唑、诺考达唑、阿司咪唑和匹莫苯丹,其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物,最优选匹莫苯丹及其药学可接受的盐;或

[0053] (ii) 昔康衍生物,优选取代的昔康衍生物,更优选安吡昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、吡罗昔康、替诺昔康和美洛昔康,其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物,最优选美洛昔康及其药学可接受的盐;或

[0054] (iii) 咪唑啉酮衍生物,优选取代的咪唑啉酮衍生物,更优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英),其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物,最优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)及其药学可接受的盐;或

[0055] (iv) 吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物, 优选取代的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物, 更优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯, 或其任何药学可接受的形式和/或盐, 其中所述药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物, 优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸。

[0056] 项8. 根据项1-7中任一项的液体药物组合物, 其中所述组合物包含在0.05g/100mL至3.0g/100mL的范围内、更优选在0.10g/100mL至1.0g/100mL的范围内、最优选在0.20g/100mL至0.40g/100mL的范围内的所述一种或多种水溶性防腐剂。

[0057] 项9. 根据项2-8中任一项的液体药物组合物, 其中所述水溶性防腐剂和抗氧化剂的比例为0.1至10, 特别是0.1至1.5, 最优选0.2至0.8。

[0058] 项10. 根据项3-9中任一项的液体药物组合物, 其包含:

[0059] a) 至少一种药学活性化合物, 形式为取代的苯并咪唑或其药学可接受的盐, 优选噻苯咪唑、麦穗宁、奥苯达唑、帕苯达唑、坎苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、阿苯达唑、奥芬达唑、诺考达唑、阿司咪唑或匹莫苯丹或其药学可接受的盐, 更优选匹莫苯丹或其药学可接受的盐; 或形式为取代的昔康或其药学可接受的盐, 优选安吡昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、吡罗昔康、替诺昔康和美洛昔康或其药学可接受的盐, 更优选美洛昔康或其药学可接受的盐; 或形式为取代的咪唑啉酮或其药学可接受的盐, 优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其药学可接受的盐; 或形式为取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物或其药学可接受的盐, 优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯, 或其任何药学可接受的形式和/或盐, 其中所述药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物, 优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸;

[0060] b) 醚化的β-环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物, 优选羟乙基-β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、二羟丙基-β-环糊精, 更优选羟丙基-β-环糊精(HPBCD);

[0061] c) 一种或多种水溶性防腐剂, 优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜索氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠; 对羟基苯甲酸酯及其盐, 优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠; 或其组合, 更优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜索氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠; 或其组合; 最优选山梨酸或其盐;

[0062] d) 任选的至少一种水溶性抗氧化剂, 优选抗坏血酸或其药学可接受的盐; 柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其药学可接受的盐; 焦亚硫酸钠, 焦亚硫酸钾或白藜芦醇; 和

[0063] e) 任选的至少一种水溶性聚合物, 其摩尔质量为5,000至500,000g/mol、优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol, 优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素, 更优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0064] 项11. 根据项3-10中任一项的液体药物组合物, 其中所述组合物包含:

[0065] a) 0.1g/100mL至0.25g/100mL匹莫苯丹或其药学可接受的盐、或者美洛昔康或其药学可接受的盐、或者1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其药学可接受的盐; 或者1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或

其任何药学可接受的形式和/或盐,其中所述药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸;

[0066] b) 20g/100mL至35g/100mL羟丙基-β-环糊精;

[0067] c) 0.05g/100mL至0.30g/100mL羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素);

[0068] d) 0.20g/100mL至0.40g/100mL水溶性防腐剂,优选山梨酸或其盐;

[0069] e) 0.3g/100mL至1.0g/100mL抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐。

[0070] 项12.根据项1-11中任一项的液体药物组合物,其中所述组合物的pH为2至10、优选3至10、更优选3至8、更优选3至7、更优选2.5至5、甚至更优选3至5、甚至更优选3.4至5、且最优选3.4至4。

[0071] 项13.根据项1-12中任一项的液体药物组合物,其中所述组合物用于经口和/或肠胃外施用,优选经口施用。

[0072] 项14.根据项1-13中任一项的液体药物组合物,其用于治疗需要此治疗的具有选自下述适应症的对象的方法中,所述对象优选动物,特别是伴侣动物,甚至更优选马、狗或猫、豚鼠、仓鼠、牛、山羊、绵羊,特别是猫或犬,所述适应症选自:心脏病,特别是肥厚型心肌病,更特别是心力衰竭(HF)、充血性心力衰竭(CHF)、急性CHF、失偿型心内膜炎(DCE)、扩张型心肌病(DCM)、无症状性(隐匿性)CHF、无症状性DCM、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、以及由于HCM、RCM、DCM和/或UCM的心力衰竭。

[0073] 项15.用于制备根据项1-13中任一项的药物组合物的方法,其包括下述步骤:

[0074] -将至少一种药学活性化合物、一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂、任选存在的一种或多种抗氧化剂和任选存在的至少一种水溶性聚合物加入水中,并且搅拌混合,

[0075] -使用pH调节剂调节pH值,

[0076] 其中优选地,所述一种或多种水溶性防腐剂在加入所述至少一种药学活性化合物后再加入。

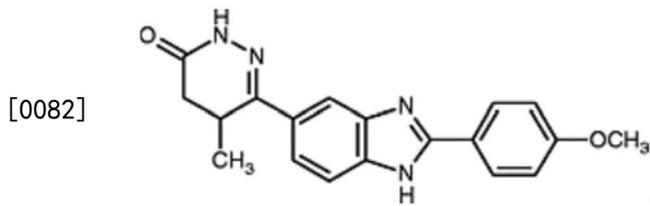
[0077] 项16.一种组配试剂盒,其包含:

[0078] a) 根据项1-13中任一项的防腐的液体水性药物组合物;和

[0079] b) 包括所述药物组合物待用于预防和/或治疗需要此类预防或治疗的对象中的心脏病,优选心力衰竭和/或肥厚型心肌病的信息的包装说明书。

[0080] 完全出乎意料的是本发明的药物组合物可以克服现有技术的缺陷。由于通常达到药学活性化合物的低浓度,包含现有技术已知的微溶性或水不溶性药学活性化合物例如匹莫苯丹的口服液体水性药物组合物通常是不合适的。

[0081] 已知的药学活性化合物是匹莫苯丹(4,5-二氢-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮),其公开于EP0008391(整体引入本文作为参考)中且具有下式:



[0083] 匹莫苯丹是已知的用于治疗动物尤其是犬中源于例如扩张型心肌病 (DCM) 或失偿型心内膜炎 (DCE) 的充血性心力衰竭 (CHF) 的化合物 (WO 2005/092343)。此外,匹莫苯丹也用于治疗猫中的肥厚型心肌病 (WO 2010/060874)。匹莫苯丹也获准作为用于人心血管治疗的药物产品。

[0084] 如EP 0439030和WO 2005/08467中已描述的,匹莫苯丹药物物质不溶于水,1g物质在超过10,000mL的水中溶解。在pH 7下,匹莫苯丹的溶解度仅为约0.1mg/100mL。

[0085] 匹莫苯丹在水溶液中的溶解度视pH而定。匹莫苯丹的溶解度在pH 1至2.5下明显高于在较高pH值 (pH $\geq$ 3.0) 下。然而,此类制剂的局部耐受性和适口性以及化学稳定性是无法接受的。这是由于靶剂量需要仅可通过约pH 2.5及更低的pH达到的溶液中的药物浓度的事实。然而,浓度必须显著高于在可能的简单的水溶液中在pH $\geq$ 3.0下的浓度,这导致动物必须吞咽的小体积。相应地,包含高达1.5mg/mL匹莫苯丹的匹莫苯丹制剂需要在pH 7下的溶解度增加约1000至1500倍,在迄今为止用于经口施用的现有技术制剂中无法达到。

[0086] 相反,借助于一种或多种醚化的环糊精衍生物,包含至少一种药学活性化合物(其为难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的)的根据本发明的防腐的液体水性药物组合物提供了药学活性化合物例如匹莫苯丹在水溶液中可接受的溶解度。因此,存在可接受浓度的药学活性化合物,允许以经口施用形式使用。

[0087] 进一步地,存在的一种或多种水溶性防腐剂确保在本发明的药物组合物的所需贮存期限期间可接受的微生物防腐功效。

[0088] 此外且完全出乎意料的是,上述水溶性防腐剂在醚化的环糊精衍生物存在下保留其有效性,即所包括的水溶性防腐剂在环糊精组分的存在下的确具有基本防腐功效。

[0089] 因为根据本发明的防腐的液体水性药物组合物可以配制用于经口施用,所以可以避免肠胃外施用的不利副作用,例如在注射后在皮下组织中的炎症。另外,组合物无需通过兽医给予,如关于肠胃外施用的情况一样。

[0090] 另外,当施用于动物患者时,由于本发明的药物组合物中存在高浓度的充分适口的醚化的环糊精衍生物,发现适口性是明显良好的。

[0091] 此外,已发现一些赋形剂例如水溶性聚合物和/或抗氧化剂的添加是有利的,以便进一步增加待使用的药学活性化合物的浓度和/或进一步稳定液体药物组合物,而不干扰水溶性防腐剂的防腐有效性。

## 具体实施方式

[0092] 在更详细地描述本发明的实施方案之前,应注意到如本文和所附权利要求中使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数形式,除非上下文另有明确说明。

[0093] 除非另有说明,否则本文使用的所有科学和技术术语均具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解相同的含义。所有给出的范围和值均可改变1至5%,除非另有说明或

本领域技术人员另外已知的,因此术语“约”通常从说明书和权利要求中省略。尽管目前描述了优选方法、装置和材料,但与本文描述的那些相似或等价的任何方法和材料均可用于本发明的实践或测试中。本文提及的所有出版物均引入本文作为参考,用于描述且公开如出版物中报告的可以与本发明结合使用的物质、赋形剂、载体和方法学的目的。本文没有任何内容应解释为承认由于这些在先发明,发明人无权占先于这些公开。

[0094] 本发明基于下述令人惊讶的出乎意料的观察:包含一种或多种醚化的环糊精衍生物和至少一种药学活性化合物的药物组合物可以进行防腐,而不出现上述缺陷,特别地所包括的水溶性防腐剂在环糊精组分的存在下的确具有基本防腐功效。

[0095] 根据本发明,提供了防腐的液体水性药物组合物。术语“水性”应理解为药物组合物含有水作为溶剂的含义,由此还可以任选存在一种或多种另外的溶剂。根据一个优选实施方案,水是此药物组合物的唯一溶剂。

[0096] 液体水性药物组合物包含至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的。根据欧洲药典,化合物在15-25°C的范围内在水中的溶解度如下定义:

#### 以 mL/克化合物表示的溶剂

	非常易溶	< 1
	易溶	1 至 10
	可溶	>10 至 30
[0097]	勉强可溶	>30 至 100
	难溶	>100 至 1,000
	非常难溶	>1,000 至 10,000
	不溶于水	> 10,000。

[0098] 因此,根据本发明,至少一种药学活性化合物是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的。优选地,如果必须使用超过100mL水/克化合物,则至少一种药学活性化合物是难溶于水的;如果必须使用超过1,000mL水/克化合物,则它是非常难溶于水的;并且如果必须使用超过10,000mL水/克化合物来溶解化合物,则它是不溶于水的。

[0099] 至少一种药学活性化合物优选是苯并咪唑衍生物。苯并咪唑衍生物优选是取代的苯并咪唑。如本文使用的,术语“取代的苯并咪唑”意指但不限于噻苯咪唑(thiabendazol)、麦穗宁(fuberidazol)、奥苯达唑(oxibendazol)、帕苯达唑(parbendazol)、坎苯达唑(cambendazol)、甲苯达唑(mebendazol)、芬苯达唑(fenbendazol)、氟苯达唑(flubendazol)、阿苯达唑(albendazol)、奥芬达唑(oxfendazol)、诺考达唑(nocodazol)、阿司咪唑(astemisol)和匹莫苯丹(pimobendan),其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物。最优选地,如本文使用的,术语苯并咪唑衍生物意指匹莫苯丹或其任何药学可接受的盐。

[0100] 在另一个方面,至少一种药学活性化合物优选是昔康(oxicam)衍生物。昔康衍生物优选是取代的昔康。如本文使用的,术语“取代的昔康”意指但不限于安吡昔康(ampiroxicam)、屈噁昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、替

诺昔康(tenoxicam)和美洛昔康(meloxicam),其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物。最优选地,如本文使用的,术语昔康衍生物意指美洛昔康或其任何药学可接受的盐。

[0101] 在另一个方面,至少一种药学活性化合物优选是咪唑啉酮衍生物。咪唑啉酮衍生物优选是取代的咪唑啉酮。如本文使用的,术语“取代的咪唑啉酮”意指但不限于1-(4-氯苄基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英),其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物。最优选地,如本文使用的,术语咪唑啉酮衍生物意指1-(4-氯苄基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其任何药学可接受的盐。

[0102] 在另一个方面,至少一种药学活性化合物优选是吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物。吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物优选是取代的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物。如本文使用的,术语“取代的吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物”意指但不限于1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,其药学可接受的盐、衍生物、代谢产物或前体药物。最优选地,如本文使用的,术语吡喃葡萄糖基取代的苯衍生物意指1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,或其任何药学可接受的形式和/或盐,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸。

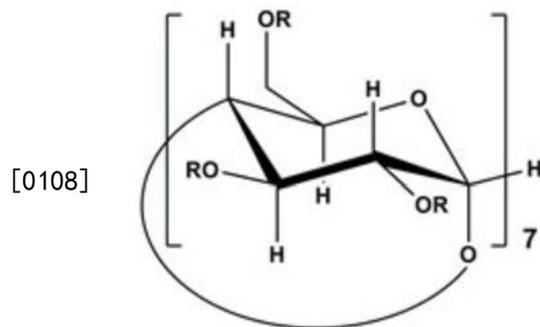
[0103] 根据本发明的液体水性药物组合物含有如本文公开的至少一种药学活性化合物,特别是以取代的苯并咪唑、更特别是匹莫苯丹的形式,优选在0.01g/100mL至1g/100mL的范围内、更优选在0.05g/100mL至0.5g/100mL的范围内、最优选在0.1g/100mL至0.25g/100mL的范围内。

[0104] 由于如本文公开的药学活性化合物,优选取代的苯并咪唑例如匹莫苯丹在对于口服药物组合物可接受的pH值下的低水溶性,一种或多种增溶赋形剂需要加入制剂中。

[0105] 在本发明中,此类增溶赋形剂是一种或多种醚化的环糊精衍生物。

[0106] 根据本发明的液体水性药物组合物含有一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选在每一种醚化的环糊精衍生物5g/100mL的范围内、更优选在10g/100mL至35g/100mL的范围内、最优选在20g/100mL至35g/100mL的范围内。

[0107] 如本文使用的,术语“醚化的环糊精衍生物”包括但不限于α-、β-或γ-环糊精醚。优选地,如本文使用的一种或多种醚化的环糊精衍生物意指醚化的β-环糊精,更优选具有化学式I:



[0109] 其中残基R彼此独立地为羟烷基,并且残基R的部分可以任选彼此独立地为烷基。优选使用式I的部分醚化的β-环糊精,其中残基R彼此独立地为羟乙基、羟丙基或二羟基丙基。任选地,残基R的部分可以例如是甲基或乙基。

[0110] 如由DE 31 18 218已知的,在 $\beta$ -环糊精分子中具有7至14个甲基的部分甲基化的 $\beta$ -环糊精的使用不落入本发明内。

[0111] 仅包含烷基例如甲基、乙基等的 $\beta$ -环糊精的部分醚依照本发明可以是特别合适的,如果它们具有优选如下定义为0.05至0.2的低取代度。

[0112] 甚至更优选地,如本文使用的一种或多种醚化的环糊精衍生物是羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精。

[0113] 最优选地,如本文使用的,一种或多种醚化的环糊精衍生物是羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD),在欧洲药典中被称为羟丙基倍他环糊精(hydroxypropylbetadex)。药物级别的羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD)例如在商标Cavasol® W7HP Pharma下销售,并且可以由Wacker,德国订购。

[0114]  $\beta$ -环糊精是具有由7个无水葡萄糖单位组成的环状结构的化合物;它也被称为环七淀粉。7个葡萄糖环各自含有在2-、3-和6-位置中的三个羟基(其可以是醚化的)。在根据本发明使用的部分醚化的一种或多种 $\beta$ -环糊精衍生物中,这些羟基的仅部分由羟烷基醚化,并且任选进一步由烷基醚化。当由羟烷基醚化时,其可以通过与相应的环氧烷烃反应来进行,取代度表示为摩尔取代(MS),即以环氧烷烃摩尔/脱水葡萄糖单位表示(比较美国专利3,459,731,第4栏)。在依照本发明使用的 $\beta$ -环糊精的羟烷基醚中,摩尔取代优选为0.05-10,更优选为0.2-2。特别优选的是约0.40至约1.50的摩尔取代。烷基的醚化可以直接表示为取代度(DS)/葡萄糖单位,其如上所述对于完全取代为3。在本发明内使用部分醚化的 $\beta$ -环糊精,除羟烷基之外,其优选还包含烷基,尤其是甲基或乙基,高达0.05至2.0、更优选0.2至1.5的取代度。最优选地,由烷基的取代度为约0.5-约1.2。

[0115] 作为增溶赋形剂,羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD)显示非常有利的效应,并且导致待使用的药学活性化合物例如匹莫苯丹或其药学可接受的盐的溶解度的最大增加。

[0116] 为了预防在使用期间溶液中的微生物生长,将一种或多种水溶性防腐剂加入液体水性药物组合物中。因此,本发明的液体水性药物组合物包含一种或多种水溶性防腐剂。一种或多种水溶性防腐剂优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合。在一个更优选的实施方案中,一种或多种水溶性防腐剂选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合。特别优选的是山梨酸或其盐。

[0117] 根据本发明的液体水性药物组合物含有一或多种水溶性防腐剂,其优选在0.05g/100mL至3.0g/100mL的范围内、更优选在0.10g/100mL至1.0g/100mL的范围内、最优选在0.20g/100mL至0.40g/100mL的范围内。

[0118] 上文公开的水溶性防腐剂不从环糊精复合物中置换出药学活性化合物。此外且完全出乎意料的是,上述水溶性防腐剂在醚化的环糊精衍生物的存在下保留其有效性。

[0119] 因此,如上文列出的水溶性防腐剂允许提供防腐的含有环糊精的药物组合物,其特别适合于兽医学中的经口和/或肠胃外使用,优选经口使用。

[0120] 因此,根据一个方面,本发明涉及防腐的液体水性药物组合物,其包含一种或多种

醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂和如本文公开的至少一种药学活性化合物,特别是取代的苯并咪唑、更特别是匹莫苯丹的形式,其中一种或多种醚化的环糊精衍生物选自: $\alpha$ -、 $\beta$ -和/或 $\gamma$ -环糊精醚。

[0121] 根据另一方面,本发明涉及如上所述的防腐的液体水性药物组合物,其包含一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂和如本文公开的至少一种药学活性化合物,特别是取代的苯并咪唑、更特别是匹莫苯丹的形式,其中一种或多种醚化的环糊精衍生物是醚化的 $\beta$ -环糊精。优选地,醚化的 $\beta$ -环糊精是羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精或二羟丙基- $\beta$ -环糊精。甚至更优选地,醚化的 $\beta$ -环糊精是羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD),在欧洲药典中被称为羟丙基倍他环糊精。

[0122] 根据本发明的防腐的液体水性药物组合物可以含有一种或多种赋形剂。一种或多种赋形剂可以选自抗氧化剂、水溶性聚合物、缓冲剂、pH调节剂、着色剂或掩味成分包括香料。

[0123] 优选地,可以使用至少一种水溶性抗氧化剂和/或至少一种水溶性聚合物。更优选地,至少一种水溶性抗氧化剂和至少一种水溶性聚合物作为赋形剂加入。

[0124] 在一个优选实施方案中,本发明的液体水性药物组合物进一步含有至少一种水溶性抗氧化剂和/或至少一种水溶性聚合物,更优选至少一种水溶性抗氧化剂和至少一种水溶性聚合物。

[0125] 因此,根据一个优选实施方案,本发明涉及包含下述的防腐的液体水性药物组合物:

[0126] -一种或多种醚化的环糊精衍生物;

[0127] -一种或多种水溶性防腐剂;

[0128] 优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;

[0129] 更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;

[0130] -至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的;

[0131] 优选前提是皮质类固醇,特别是泼尼松龙和其前体药物乙酸泼尼松龙(参见US 2004/152664),和氟喹诺酮类,特别是环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、洛美沙星、格帕沙星、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、曲伐沙星等(参见W0 2004/089418),彼此独立地从难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的药学活性化合物中被排除;和

[0132] -至少一种水溶性抗氧化剂。

[0133] 根据本发明,优选液体水性药物组合物包含至少一种水溶性抗氧化剂,因为水溶性防腐剂和为了稳定水溶性防腐剂的抗氧化剂的组合是特别优选的。仅少数抗氧化剂已知是水溶性的,并且进行讨论,例如自由基清除剂、还原剂和/或螯合剂。可以使用的水溶性抗氧化剂包括抗坏血酸或其药学可接受的盐,特别是抗坏血酸钠;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其药学可接受的盐,特别是柠檬酸钠;异抗坏血酸;富马酸;苹果酸;一硫代甘油;磷

酸;焦亚硫酸钠;焦亚硫酸钾;丙酸;亚硫酸氢钠;亚硫酸钠;白藜芦醇,丁基羟基苯甲醚,没食子酸酯衍生物,特别是没食子酸丙酯或其组合,优选抗坏血酸或其药学可接受的盐、柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其药学可接受的盐、焦亚硫酸钠、或焦亚硫酸钾。特别优选的是抗坏血酸或其药学可接受的盐。

[0134] 包含优选以其酸或盐形式的一种或多种水溶性防腐剂和至少一种水溶性抗氧化剂的防腐系统已显示在使上述液体水性药物组合物防腐中是特别有效的,而对药物组合物中的药学活性化合物浓度没有负面作用。相应地,在一个优选实施方案中,本发明的液体水性药物组合物包含一种或多种水溶性防腐剂和至少一种水溶性抗氧化剂。

[0135] 发现特别是山梨酸或其盐显示有利性质且使液体水性药物组合物足够防腐,尽管比在不含环糊精的溶液中浓度高。从抗微生物防腐的观点来看,2.5至4.5的pH范围特别是3.5是有利的,因为(1)在酸性范围内(即使不含防腐剂也改善抗微生物活性),和(2)充分低于山梨酸的酸解离常数( $pK_a$ )值4.75。仅在低于 $pK_a$ 的pH值下,大多数山梨酸以质子化(非荷电)状态存在,其是扩散穿过细菌和真菌的细胞膜所需的。

[0136] 此外,至少一种水溶性抗氧化剂的存在对本发明的药物组合物具有正面影响:

[0137] 发现水溶性抗氧化剂优选抗坏血酸或其盐在化学上稳定制剂中的一种或多种水溶性防腐剂,例如山梨酸或其盐。此外,如果存在至少一种抗氧化剂,则一种或多种水溶性防腐剂的溶解度可以增加。测试显示通过添加抗坏血酸,山梨酸的溶解度增加约0.25% (m/V)。

[0138] 此外,一些水溶性防腐剂例如山梨酸或山梨酸钾对氧化敏感,使得优选应添加至少一种抗氧化剂。

[0139] 少量抗氧化剂可以对于根据本发明的药物组合物具有利益。

[0140] 在另一方面,根据本发明的液体水性药物组合物包含至少一种水溶性抗氧化剂,优选在0.2g/100mL至2.0g/100mL的范围内,特别是在0.3g/100mL至1.0g/100mL的范围内。

[0141] 在另一方面,根据本发明的液体水性药物组合物包含优选为0.1至10,特别是0.1至1.5,最优选0.2至0.8的水溶性防腐剂和抗氧化剂的比例。

[0142] 根据本发明,已发现借助于一或多种醚化的环糊精衍生物溶解的药学活性化合物的浓度可以通过添加至少一种水溶性聚合物进一步得到增加。

[0143] 已发现水溶性聚合物不影响防腐剂有效性。此外,所述自组装复合物的形成和/或聚集物的形成可以通过赋形剂进一步降低和/或完全预防,所述赋形剂溶解且稳定此类聚集物,例如水溶性聚合物例如纤维素衍生物。

[0144] 另外,在制剂中包括此类水溶性聚合物可以用于优化经口溶液的粘度,以容易例如由塑料注射器给药。

[0145] 根据本发明,至少一种水溶性聚合物具有优选5,000至500,000g/mol、更优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol的摩尔质量。所述水溶性聚合物的例子是羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,HPMC)、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯及其组合或共聚物,优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0146] 根据本发明的液体水性药物组合物任选含有至少一种水溶性聚合物,优选在

0.01g/100mL至0.75g/100mL的范围内、更优选在0.02g/100mL至0.50g/100mL的范围内、最优选在0.05g/100mL至0.30g/100mL的范围内。

[0147] 因此,根据一个优选实施方案,本发明涉及包含下述的防腐的液体水性药物组合物:

[0148] -一种或多种醚化的环糊精衍生物;

[0149] -一种或多种水溶性防腐剂;

[0150] 优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;

[0151] 更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;

[0152] -至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的;

[0153] 优选前提是皮质类固醇,特别是泼尼松龙和其前体药物乙酸泼尼松龙(参见US 2004/152664),和氟喹诺酮类,特别是环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、洛美沙星、格帕沙星、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、曲伐沙星等(参见WO 2004/089418),彼此独立地从难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的药学活性化合物中被排除;和

[0154] -至少一种水溶性聚合物。

[0155] 根据本发明,经口使用的药物组合物的pH具有优选2至10、更优选3至10、更优选3至8、更优选3.1至8、更优选3至7、甚至更优选3.2至7、甚至更优选2.5至5、最优选3至5的pH值。特别优选的是pH 3.3至6、特别是3.4至5、尤其是3.4至4。通过使用最不优选但仍可接受的pH值,与在较高pH值下相比较,能够进一步增加如本文公开的药学活性化合物例如匹莫苯丹的溶解度。除与较高pH值相比较的药学活性化合物的更佳溶解度之外,更低的pH值范围具有改善的防腐功效的进一步优点。改善的防腐功效导致更低浓度的给定防腐剂,其是达到足够的防腐效应所需的。

[0156] 根据进一步优选的实施方案,本发明涉及包含下述的防腐的液体水性药物组合物:

[0157] -一种或多种醚化的环糊精衍生物;

[0158] -一种或多种水溶性防腐剂;

[0159] 优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合;

[0160] 更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;

[0161] -至少一种药学活性化合物,其是难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的;

[0162] 优选前提是皮质类固醇,特别是泼尼松龙和其前体药物乙酸泼尼松龙(参见US 2004/152664),和氟喹诺酮类,特别是环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、洛美沙星、

格帕沙星、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、曲伐沙星等(参见W0 2004/089418),彼此独立地从难溶于水的、非常难溶于水的或不溶于水的药理学活性化合物中被排除;

[0163] -至少一种水溶性抗氧化剂;和

[0164] -至少一种水溶性聚合物。

[0165] 根据一个进一步方面,本发明涉及如上所述的液体水性药物组合物,其包含以至少一种取代的苯并咪唑或其药理学可接受的盐、或者取代的昔康或其药理学可接受的盐、或者取代的咪唑啉酮或其药理学可接受的盐、或者取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物或其药理学可接受的形式和/或盐形式的至少一种药理学活性化合物,以醚化的 $\beta$ -环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物,一种或多种水溶性防腐剂,任选存在的至少一种水溶性聚合物和任选存在的至少一种水溶性抗氧化剂。

[0166] 因此,本发明优选涉及如上所述的液体水性药物组合物,其包含:

[0167] a) 以取代的苯并咪唑或其药理学可接受的盐形式的至少一种药理学活性化合物,优选噻苯咪唑、麦穗宁、奥苯达唑、帕苯达唑、坎苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、氟苯达唑、阿苯达唑、奥芬达唑、诺考达唑、阿司咪唑或匹莫苯丹或其药理学可接受的盐,更优选匹莫苯丹或其药理学可接受的盐;

[0168] b) 以醚化的 $\beta$ -环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精,更优选羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

[0169] c) 一种或多种水溶性防腐剂,优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合,更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;最优选山梨酸或其盐;

[0170] d) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其盐;焦亚硫酸钠,焦亚硫酸钾或白藜芦醇;和

[0171] e) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性聚合物,其摩尔质量为5,000至500,000g/mol、优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol,优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素,更优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0172] 因此,本发明优选涉及如上所述的液体水性药物组合物,其包含:

[0173] a) 以取代的昔康或其药理学可接受的盐形式的至少一种药理学活性化合物,优选安吡昔康、屈噁昔康、氯诺昔康、吡罗昔康、替诺昔康和美洛昔康或其药理学可接受的盐,更优选美洛昔康或其药理学可接受的盐;

[0174] b) 以醚化的 $\beta$ -环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精,更优选羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

[0175] c) 一种或多种水溶性防腐剂,优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其

组合,更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;最优选山梨酸或其盐;

[0176] d) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其盐;焦亚硫酸钠,焦亚硫酸钾或白藜芦醇;和

[0177] e) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性聚合物,其摩尔质量为5,000至500,000g/mol、优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol,优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素,更优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0178] 因此,本发明优选涉及如上所述的液体水性药物组合物,其包含:

[0179] a) 以取代的咪唑啉酮或其药学可接受的盐形式的至少一种药学活性化合物,优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其药学可接受的盐;

[0180] b) 以醚化的 $\beta$ -环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精,更优选羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

[0181] c) 一种或多种水溶性防腐剂,优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合,更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜蓿氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;最优选山梨酸或其盐;

[0182] d) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其盐;焦亚硫酸钠,焦亚硫酸钾或白藜芦醇;和

[0183] e) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性聚合物,其摩尔质量为5,000至500,000g/mol、优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol,优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素,更优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0184] 因此,本发明优选涉及如上所述的液体水性药物组合物,其包含:

[0185] a) 以取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物或其药学可接受的盐形式的至少一种药学活性化合物,优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其药学可接受的盐,更优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯,或其任何药学可接受的形式和/或盐,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸;

[0186] b) 以醚化的 $\beta$ -环糊精形式的一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选羟乙基- $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、二羟丙基- $\beta$ -环糊精,更优选羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP $\beta$ CD);

[0187] c) 一种或多种水溶性防腐剂,优选选自山梨酸或其盐、苯甲酸或其盐、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、西吡氯铵、焦亚硫酸钠、乙酸钠;对羟基苯甲酸酯及其盐,优选对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丁酯钠;或其组合,更优选选自山梨酸或其盐,优选山梨酸钠、山梨酸钾、山梨酸钙;苯甲酸或其盐,优选

苯甲酸钠;苯扎氯铵;苜索氯铵;西吡氯铵;焦亚硫酸钠;乙酸钠;或其组合;最优选山梨酸或其盐;

[0188] d) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐;柠檬酸(无水的和/或一水合物)或其盐;焦亚硫酸钠,焦亚硫酸钾或白藜芦醇;和

[0189] e) 任选地,但根据一个优选实施方案,至少一种水溶性聚合物,其摩尔质量为5,000至500,000g/mol、优选10,000至300,000g/mol、甚至更优选15,000至200,000g/mol、甚至更优选20,000至200,000g/mol,优选为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或甲基纤维素,更优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0190] 根据本发明的液体水性药物组合物优选包含:

[0191] a) 0.01g/100mL至1g/100mL取代的苯并咪唑或其药学可接受的盐,优选匹莫苯丹或其药学可接受的盐,或者取代的昔康或其药学可接受的盐,优选美洛昔康或其药学可接受的盐,或者取代的咪唑啉酮或其药学可接受的盐,优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其药学可接受的盐,或者取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物或其药学可接受的形式和/或盐形式,优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸;

[0192] b) 5g/100mL至40g/100mL一种或多种醚化的环糊精衍生物,优选羟丙基-β-环糊精;

[0193] c) 0.05g/100mL至3.0g/100mL至少一种水溶性防腐剂,优选山梨酸或其盐;

[0194] d) 任选地,但根据一个优选实施方案,0.2g/100mL至2.0g/100mL至少一种水溶性抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐,和

[0195] e) 任选地,但根据一个优选实施方案,0.01g/100mL至0.75g/100mL至少一种水溶性聚合物,优选羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0196] 根据另一个方面,根据本发明的液体水性药物组合物优选包含:

[0197] a) 0.1g/100mL至0.25g/100mL匹莫苯丹或其药学可接受的盐、或者美洛昔康或其药学可接受的盐、或者1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)或其药学可接受的盐、或者1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸;

[0198] b) 20g/100mL至35g/100mL羟丙基-β-环糊精;

[0199] c) 0.05g/100mL至0.30g/100mL羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素);

[0200] d) 0.20g/100mL至0.40g/100mL水溶性防腐剂,优选山梨酸或其盐;

[0201] e) 0.3g/100mL至1.0g/100mL抗氧化剂,优选抗坏血酸或其盐;

[0202] 其中任选地,组合物的pH为2至10、优选3至10、更优选3至8、更优选3至7、更优选2.5至5、甚至更优选3至5、甚至更优选3.4至5、且最优选3.4至4。

[0203] 就施用于动物患者时适口性而言,液体水性药物组合物是良好接受的。

[0204] 液体水性药物组合物提供了在水溶液中如本文公开的药学活性化合物例如匹莫

苯丹的可接受的溶解度,根据其存在最低浓度的药学活性化合物,允许以经口施用形式使用。例如,匹莫苯丹的最小浓度优选为 $1.5\text{mg}/\text{mL}=0.15\%(\text{m}/\text{V})$ 。此外,在贮存期过程中仅存在可忽略不计的药学活性化合物的晶体生长(如果存在的话)。进一步地,存在的一种或多种水溶性防腐剂确保可接受的微生物防腐功效。另外,根据在 $3.0\leq\text{pH}\leq 6.0$ 的范围内的加速稳定性测试,已发现活性成分的化学长期稳定性是良好的。

[0205] 本领域技术人员已知如本文公开的药学活性化合物例如苯并咪唑衍生物特别是匹莫苯丹的有效剂量,并且能够容易调节待施用于有此需要的患者例如动物患者的这种剂量。为了具有在这方面的一般指导,特别是用于治疗猫中的HCM的一般治疗有效靶剂量为每天两次约 $0.1\text{mg}$ 至 $0.5\text{mg}$ 匹莫苯丹/kg动物体重,优选每天两次约 $0.3\text{mg}$ 匹莫苯丹/kg动物体重。

[0206] 根据本发明的液体水性药物组合物预期用于经口和/或肠胃外施用,特别是可以提供经口溶液。

[0207] 根据本发明的一个优选实施方案,液体水性药物组合物包含以下述形式的药学活性化合物:取代的苯并咪唑优选匹莫苯丹、或取代的昔康优选美洛昔康、或取代的咪唑啉酮优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)、或取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐形式,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸,其治疗有效量高达 $5\text{mg}/\text{mL}$ 、优选 $1.5$ 至 $4\text{mg}/\text{mL}$ 、甚至更优选 $1.5$ 至 $3\text{mg}/\text{mL}$ 。

[0208] 根据另一方面,本发明还涉及疾病的治疗和/或预防方法,其中强心、降压、消炎和抗血栓形成物质具有治疗益处,优选针对患有心脏病特别是肥厚型心肌病的对象,所述方法包括给需要此类治疗的此类对象施用治疗有效量的如本文描述的液体水性药物组合物中任一种的步骤。

[0209] 优选地,本发明的液体水性药物组合物以约 $0.075\text{mg}$ 至约 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 动物体重的治疗有效量施用,其形式为取代的苯并咪唑衍生物优选匹莫苯丹、或取代的昔康优选美洛昔康、或取代的咪唑啉酮优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)、或取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐形式,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸,更优选约 $0.2\text{mg}$ 至约 $0.4\text{mg}$ 药学活性化合物/kg动物体重,其形式为取代的苯并咪唑衍生物优选匹莫苯丹、或取代的昔康优选美洛昔康、或取代的咪唑啉酮优选1-(4-氯苯基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)、或取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐形式,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸,甚至更优选每天两次约 $0.3\text{mg}$ 药学活性化合物/kg动物体重,其形式为取代的苯并咪唑衍生物优选匹莫苯丹、或取代的昔康优选美洛昔康、或取代的咪唑啉酮优选1-(4-氯苯

基)-4-(4-吗啉基)-2,5-二氢-1H-咪唑-2-酮(伊匹妥英)、或取代的吡喃葡萄糖基-取代的苯衍生物优选1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯或其任何药学可接受的形式和/或盐形式,其中药学可接受的形式优选是1-氰基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯和一种或多种氨基酸之间的结晶复合物,优选地其中一种或多种氨基酸是脯氨酸、更优选L-脯氨酸。优选地,每天施用两个剂量(每天两次施用)。

[0210] 上文提及的需要任何此类治疗的对象/患者是哺乳动物,优选伴侣动物。如本文使用的,术语“动物”包括但不限于伴侣动物如犬、猫、豚鼠、仓鼠、马、牛、山羊、绵羊等。优选地,需要此类治疗的对象是犬、马或猫,最优选猫或犬。

[0211] 根据本发明的液体水性药物组合物用于治疗需要此类治疗的患者的方法中,优选选自下述适应症:心力衰竭(HF)、充血性心力衰竭(CHF)、急性CHF、失偿型心内膜炎(DCE)、扩张型心肌病(DCM)、无症状性(隐匿性)CHF、无症状性DCM、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、以及由于HCM、RCM、DCM和/或UCM的心力衰竭。

[0212] 更优选地,根据本发明的液体水性药物组合物用于治疗需要此类治疗的对象的方法中,所述对象优选动物,特别是伴侣动物,甚至更优选马、狗或猫、豚鼠、仓鼠、牛、山羊、绵羊,特别是猫或犬,选自下述适应症:心脏病,特别是肥厚型心肌病,更特别是心力衰竭(HF)、充血性心力衰竭(CHF)、急性CHF、失偿型心内膜炎(DCE)、扩张型心肌病(DCM)、无症状性(隐匿性)CHF、无症状性DCM、肥厚型心肌病(HCM)、限制型心肌病(RCM)、以及由于HCM、RCM、DCM和/或UCM的心力衰竭。

[0213] 本发明还涉及如上定义的液体水性药物组合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗或预防需要此类治疗的对象中的疾病,优选选自上述适应症。

[0214] 在一个优选实施方案中,用于上述方法中的如上定义的液体水性药物组合物用于经口和/或肠胃外施用,优选经口施用。

[0215] 本发明的主题也为组配试剂盒,其包含:

[0216] a) 如上所述的防腐的液体水性药物组合物;和

[0217] b) 包括药物组合物待用于预防和/或治疗需要此类预防或治疗的对象中的心脏病,优选心力衰竭和/或肥厚型心肌病的信息的包装说明书。

[0218] 在生产期间,已惊讶地发现优选一种或多种水溶性防腐剂在添加如本文公开的至少一种药学活性化合物后进行添加。在一种或多种水溶性防腐剂在至少一种药学活性化合物之前加入环糊精混合物中的情况下,溶液可能变得浑浊。如果一种或多种水溶性防腐剂在至少一种药学活性化合物之后添加,则所产生的溶液保持澄清。

[0219] 根据另一方面,本发明还涉及用于产生如本文描述的液体水性药物组合物中任一种的制造方法。用于产生药物组合物的方法包括下述步骤:

[0220] -将至少一种药学活性化合物、一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂、任选存在一种或多种抗氧化剂和任选存在至少一种水溶性聚合物加入水中,并且搅拌混合,

[0221] -使用pH调节剂调节pH值,

[0222] 其中优选地,一种或多种水溶性防腐剂在添加至少一种药学活性化合物后进行添加。

[0223] 在这点上,应考虑到制造方法可以任意选自现有技术已知的液体药物组合物的制

造方法,除非一种或多种水溶性防腐剂在添加至少一种药学活性化合物之后进行添加。

[0224] 在下文中,描述了代表性方法,其不应解释为限制本发明。

[0225] 首先,将水称重。任选地,在搅拌下将至少一种水溶性聚合物(优选按份)加入水中,直至至少一种水溶性聚合物溶解,从而获得第一液体混合物(1a)。可替代地,在搅拌下将一种或多种醚化的环糊精衍生物加入水中,从而获得第一液体混合物(1b)。可替代地且任选地,在搅拌下将一种或多种醚化的环糊精衍生物加入含有至少一种水溶性聚合物的第一液体混合物(1a)中,直至一种或多种醚化的环糊精衍生物溶解,从而获得第一液体混合物(1c)。随后,可以任选执行此类第一液体混合物(1b)或(1c)的超声处理,优选在搅拌下。所获得的第一液体混合物(1b)或(1c)在室温下温育一分钟或几分钟,优选不搅拌。其后,在搅拌下(优选按份)加入至少一种药学活性化合物,直至它溶解,从而获得第二液体混合物(2)。随后,在搅拌下将一种或多种水溶性防腐剂(优选按份)加入所获得的第二液体混合物(2)中,直至它们溶解,从而获得第三液体混合物(3)。任选地,如果如此希望,则在搅拌期间将一种或多种抗氧化剂以及进一步的赋形剂(优选按份)加入第三液体混合物(3)中,从而获得第四液体混合物(4)。随后,任选执行第四液体混合物(4)的超声处理,优选在搅拌下。所获得的第四液体混合物(4)在室温下温育一分钟或几分钟,优选不搅拌。随后,测定所获得的第四液体混合物(4)的pH值,并且需要时,使用pH调节剂调节至所需pH值,从而获得本发明的液体水性药物组合物。

[0226] 至少一种药学活性化合物、一种或多种醚化的环糊精衍生物、一种或多种水溶性防腐剂、以及一种或多种抗氧化剂和至少一种水溶性聚合物是上文已详细描述的那些。pH调节剂优选是盐酸和/或氢氧化钠。

[0227] 所使用的量取决于使用的至少一种药学活性化合物以及预期治疗、施用途径和待治疗的患者。本领域技术人员通过他的一般知识能够容易选择且调节所需量。

[0228] 所述本发明目前通过附图进行举例说明。然而,明确指出附图仅预期作为举例说明,并且不应视为限制本发明。

## 附图说明

[0229] 本发明的进一步优点、特点、特征和方面源于如下显示的附图。

[0230] 图1示意图,其中匹莫苯丹的溶解度显示为是含有25% (m/V) 环糊精的溶液中的防腐剂、环糊精类型和pH值的函数;

[0231] 图2示意图,其中匹莫苯丹的溶解度显示为是聚合物类型和浓度、盐或络合剂的函数;和

[0232] 图3示意图,其中匹莫苯丹的溶解度显示为是羟丙基- $\beta$ -环糊精的浓度以及山梨酸钠和羟丙基甲基纤维素(HPMC)的存在的函数。

[0233] 图1为示意图,其中匹莫苯丹的溶解度分别为水溶性防腐剂苯扎氯铵、苄索氯铵、西吡氯铵、山梨酸、山梨酸钠、苯甲酸和苯甲酸钠的函数。栏的最后一行代表参考对照,其是不含防腐剂的各自溶液(“无”)。

[0234] 每种水溶性防腐剂(3.5、4.5、5.5、7和9的pH值)与缩写为“ $\beta$ ”的羟丙基- $\beta$ -环糊精组合使用,并且每种水溶性防腐剂(3.5、4.5、5.5和7的pH值)与缩写为“ $\gamma$ ”的羟丙基- $\gamma$ -环糊精组合使用。溶液含有25% (m/V) 环糊精。图中每列显示测定的匹莫苯丹溶解度为防腐

剂、环糊精类型和pH值的函数。

[0235] 在图1中,可见匹莫苯丹的最高溶解度在pH=3.5下出现。此外,匹莫苯丹与羟丙基-β-环糊精比与羟丙基-γ-环糊精更可溶。最高的匹莫苯丹溶解度用山梨酸钠来达到,与其中不存在防腐剂的参考对照的结果相比较,关于所述山梨酸钠的溶解度显著更高。

[0236] 图2是示意图,其中匹莫苯丹的溶解度显示为是聚合物类型和浓度、盐或络合剂的函数。为了测定络合度,测试三种不同聚合物、三种不同盐和一种螯合剂对匹莫苯丹溶解度的作用。

[0237] 溶液的pH为4.5。米洛苏是羟丙基甲基纤维素=HPMC=羟丙甲纤维素。Klucel ELF是羟丙基纤维素=HPC。在化学名称后的数目指示以% (m/V)表示的添加剂浓度。

[0238] 参考值的一致性[例如“山梨酸钠”相对于“山梨酸钠(重复的)"]显示结果在不同试验之间是一致的,并且充当真实性检查。

[0239] 在图2中,可见HPMC的添加导致匹莫苯丹的溶解度显著增加。盐或依地酸二钠的添加不显著增加匹莫苯丹的溶解度。

[0240] 图3是示意图,其中匹莫苯丹的溶解度显示为是羟丙基-β-环糊精的浓度以及山梨酸钠和羟丙基甲基纤维素(HPMC)的存在的函数。因此,在图3中,说明了山梨酸钠和HPMC对匹莫苯丹溶解度的作用,以及羟丙基-β-环糊精浓度对匹莫苯丹溶解度的作用。使用1.0% (m/V)山梨酸钠和0.1% (m/V)HPMC的浓度。pH值在所有溶液中使用盐酸设为4.5。

[0241] 在图3中,可见结果证实山梨酸钠显著增加匹莫苯丹的溶解度。此外,结果还证实HPMC显著增加匹莫苯丹的溶解度。通过使用HPMC和山梨酸钠两者,匹莫苯丹的溶解度显著增加。

[0242] 所述本发明目前通过实施例进行举例说明。然而,明确指出实施例和说明书仅预期作为举例说明,并且不应视为限制本发明。在下文中,本发明应以示例性药物组合物的形式进行举例说明。然而,本发明并不限于所述组合物,其他组分、量和添加剂是可能的。

[0243] 实施例

[0244] 实施例1

[0245] 制造方法

[0246] 在下表1中,详细给出了根据本发明的示例性药物组合物:

[0247] 表1:根据本发明的示例性药物组合物

成分	含量[g/100 mL]	功能
匹莫苯丹	0.15 – 0.25	药学活性化合物
羟丙基- $\beta$ -环糊精	15 – 35	醚化的环糊精
羟丙基甲基纤维素	0.05 – 2.5	水溶性聚合物
山梨酸和/或 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 山梨酸钾</li> <li>• 苯甲酸钠</li> <li>• 焦亚硫酸钠</li> </ul>	0.1 – 1.0	水溶性防腐剂
抗坏血酸和/或 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗坏血酸钠</li> <li>• 焦亚硫酸钠</li> <li>• 柠檬酸</li> <li>• 柠檬酸钠</li> </ul>	0.05 – 1.0	抗氧化剂
盐酸 0.1 M	加至 pH 3.1 – 4.0	pH 调节
水	加至 100 mL	溶剂

[0248] [0249] 以一般说明书形式,靶pH值为3.5的单一小规模分批(100mL)的根据本发明的示例性药物组合物的生产程序如下:

[0250] 将纯净水称重。加入磁搅拌器。

[0251] 将羟丙基甲基纤维素(HPMC)称重,并且在搅拌下按份加入纯净水中。

[0252] 将羟丙基- $\beta$ -环糊精称重到100mL玻璃瓶内,并且在搅拌下加入HPMC溶液,直至羟丙基- $\beta$ -环糊精溶解。

[0253] 不搅拌在室温下温育10分钟。

[0254] 将匹莫苯丹称重且在搅拌下按份添加,直至匹莫苯丹溶解。

[0255] 将山梨酸称重且在搅拌下按份添加,直至山梨酸溶解。

[0256] 将抗坏血酸和任选的自由基清除剂(例如BHA或没食子酸丙酯)称重,并且在搅拌和氮气气氛下按份添加,直至抗坏血酸和任选的自由基清除剂溶解。

[0257] 不含搅拌在室温下温育10分钟。

[0258] 测定pH,并且需要时调整至3.50。

[0259] 实施例2

[0260] 抗微生物功效

[0261] 应用的测试标准是根据Pharm.Eur.7用于评估经口制剂的抗微生物活性的那些(在14天和28天时测试)。Ph.Eur.7,Method 5.1.3“Efficacy of Antimicrobial Preservation”USP 34和Method<51>Antimicrobial Effectiveness Testing的验收标准在下表2中列出。

[0262] 表2:根据Pharm.Eur.7和USP 34用于评估经口制剂的抗微生物活性的标准

	Ph. Eur. 7 方法 5.1.3.		USP 34 方法<51>	
	在下述天数后微生物的对数降低			
[0263]	14 天	28 天	14 天	28 天
细菌	> 3	从 14 天开始无增加 <sup>1)</sup>	> 1.0	从 14 天开始无增加 <sup>2)</sup>
真菌	> 1	从 14 天开始无增加 <sup>1)</sup>	从初始计算计数开始无增加 <sup>2)</sup>	从初始计算计数开始无增加 <sup>2)</sup>

[0264] <sup>1)</sup>对于Ph.Eur:无增加=无数目增加

[0265] <sup>2)</sup>对于USP:无增加=高于参考值不超过0.5log<sub>10</sub>单位

[0266] 试验中测试的制剂显示于下表3中。

[0267] 测试下述微生物:铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、白色假丝酵母 (*Candida albicans*)、巴西曲霉 (*Aspergillus brasiliensis*)、鲁氏接合酵母 (*Zygosaccharomyces rouxi*)。

[0268] 表3:

[0269]	组分	制剂编号																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
		浓度[g/100 mL]																			
	匹莫苯丹	0.15																			
	HP-β-CD	25																			
	HP MC	0.1																			
	山梨酸	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
[0270]	山梨酸钙	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	山梨酸钾	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
	苯甲酸钠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	0.8	-	-
	苯扎氯铵	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1
	抗坏血酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	-	-	-	-	-	0.05	-	0.05
	足量 HCl	加至 pH 3.5																			
	纯净水	加至 100 mL																			

[0271] 在执行的测试中,发现如表2中列出的USP 34Method<51>标准对于所有溶液所有微生物均被满足。

[0272] 实施例3

[0273] 用下表4中列出的组成制备制剂样品。

[0274] 表4:

成分	制剂编号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	浓度[g/100 mL]								
匹莫苯丹	-	-	-	-	-	-	-	0.15	0.15
1-氨基-2-(4-环丙基-苄基)-4-(β-D-吡喃葡萄糖-1-基)-苯 L-脯氨酸	0.1	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-
伊匹妥英	-	-	-	0.1	0.1	0.1			
美洛昔康	-	-	-	-	-	-	0.1	-	-
羟丙基-β-环糊精	25	25	25	25	25	25	25	25	25
羟丙基甲基纤维素	-	0.1	0.1	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
山梨酸	0.3	-	0.3	0.3	-	0.3	0.3	-	-
对羟基苯甲酸甲酯	-	-	-	-	-	-	-	0.18	0.18
对羟基苯甲酸丙酯	-	-	-	-	-	-	-	0.02	0.02
HCl 加至足量	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 5.0
[0276] 纯净水	加至 100 mL								

[0277] 下述程序用于制备样品：

[0278] 1. 将全部量的水称重到容器内

[0279] 2. 将全部量的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 称重到烧杯内，并且缓慢加入搅拌水中。搅拌直至完全溶解。

[0280] 3. 将全部量的羟丙基-β-环糊精 (HPβCD) 称重到烧杯内，并且缓慢加入搅拌混合物中。搅拌直至完全溶解。

[0281] 4. 使溶液静置至少10分钟。

[0282] 5. 将全部量的药物物质称重到烧杯内，并且缓慢加入搅拌混合物中。搅拌直至完全溶解。

[0283] 6. 将全部量的山梨酸称重到烧杯内，并且缓慢加入搅拌混合物中。搅拌直至完全溶解。

[0284] 7. 使溶液静置至少10分钟。

[0285] 8. 用HCl或NaOH将pH调节至靶值。

[0286] 9. 使溶液静置过夜，并且用HCl或NaOH将pH再次调节至靶值。

[0287] 发现溶液具有下述密度和外观：

[0288] 表5：

制剂/溶液	密度 [g/mL]	外观
1	1.082	澄清、无色、无颗粒物
2	1.096	澄清、无色、无颗粒物
3	1.076	澄清、无色、无颗粒物
4	1.075	澄清、无色、无颗粒物
5	1.094	澄清、无色、无颗粒物

6	1.085	澄清、无色、无颗粒物
7	1.074	澄清、淡黄色、无颗粒物
8	1.080	澄清、无色、无颗粒物
9	1.082	澄清、无色、无颗粒物

[0290] 表6:关于测试溶液的微生物结果:大肠杆菌(细菌)、铜绿假单胞菌(细菌)和金黄色葡萄球菌(细菌)

微生物	菌落形成单位 / g				
	溶液编号	接种量	7 天	14 天	28 天
[0291] 大肠杆菌	1	540 000	< 100	< 100	无可用的数据
	2	540 000	7300	500	无可用的数据
	3	540 000	< 100	< 100	无可用的数据
	4	540 000	< 100	< 100	无可用的数据
	5	540 000	48 000	2900	无可用的数据
	6	540 000	< 100	< 100	无可用的数据
	7	420 000	< 100	无可用的数据	无可用的数据

[0292]	8	不能测试 <sup>1)</sup>				
	9	不能测试 <sup>1)</sup>				
	铜绿假单胞菌	1	440 000	< 100	< 100	无可用的数据
		2	440 000	< 100	< 100	无可用的数据
		3	440 000	< 100	< 100	无可用的数据
		4	440 000	< 100	< 100	无可用的数据
		5	440 000	2 <sup>2)</sup>	16 000	无可用的数据
		6	440 000	< 100	< 100	无可用的数据
		7	500 000	< 100	无可用的数据	无可用的数据
	8	不能测试 <sup>1)</sup>				
	9	不能测试 <sup>1)</sup>				
	金黄色葡萄球菌	1	350 000	< 100	< 100	无可用的数据
		2	350 000	< 100	< 100	无可用的数据
		3	350 000	< 100	< 100	无可用的数据
		4	350 000	< 100	< 100	无可用的数据
5		350 000	< 100	< 100	无可用的数据	
6		350 000	< 100	< 100	无可用的数据	
7		320 000	< 100	无可用的数据	无可用的数据	
8		不能测试 <sup>1)</sup>				
9	不能测试 <sup>1)</sup>					

[0293] <sup>1)</sup>测试由于过滤和测试开始之间的快速微生物生长而无法开始

[0294] <sup>2)</sup>结果由于高计数而不可靠

[0295] 表7:关于测试溶液的微生物结果:鲁氏接合酵母(酵母真菌)、白色假丝酵母(酵母真菌)和巴西曲霉(霉菌真菌)

微生物	菌落形成单位 / g				
	溶液编号	接种量	7 天	14 天	28 天
白色假丝酵母	1	380 000	< 100	< 100	无可用的数据
	2	380 000	530 000	790 000	无可用的数据
	3	380 000	< 100	< 100	无可用的数据
	4	380 000	< 100	< 100	无可用的数据
	5	380 000	500 000	660 000	无可用的数据
	6	380 000	< 100	< 100	无可用的数据
	7	370 000	< 100	无可用的数据	无可用的数据
	8	不能测试 <sup>1)</sup>			
	9	不能测试 <sup>1)</sup>			
巴西曲霉	1	120 000	< 100	100	无可用的数据
	2	120 000	290 000	190 000	无可用的数据
	3	120 000	7800	< 100	无可用的数据
	4	120 000	10 000	600	无可用的数据
	5	120 000	830 0000	740 000	无可用的数据
	6	120 000	3000	700	无可用的数据
	7	290 000	600	无可用的数据	无可用的数据
	8	不能测试 <sup>1)</sup>			
	9	不能测试 <sup>1)</sup>			

[0297] <sup>1)</sup> 测试由于过滤和测试开始之间的快速微生物生长而无法开始

[0298] 由表6和7中的结果可见,通过使用山梨酸作为水溶性防腐剂来达到良好的抗微生物功效。不含水溶性防腐剂的溶液(编号2和5)未能满足根据Ph.Eur用于评估抗微生物活性的标准。具有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的溶液(编号8和9)具有此类高微生物生长,使得不能进行抗微生物功效的测试。

[0299] 实施例4:

[0300] 少量抗氧化剂如抗坏血酸令人惊讶地提供了微生物防腐功效的改善:

[0301] 表8:在微生物防腐功效的测试中的制剂组合物:

成分	制剂编号			
	1	2	3	4
	浓度[g/100 mL]			
匹莫苯丹	0.15	0.15	0.15	0.15
羟丙基-β-环糊精	25	25	25	25
羟丙基甲基纤维素	0.1	0.1	0.1	0.1
山梨酸	0.3	0.3	0.3	0.3
抗坏血酸	0.20	0.35	0.50	0.70
HCl 加至足量	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5
纯净水	加至 100 mL			

[0303] 表9:使用不同浓度的抗坏血酸,根据Pharm.Eur.Method 2.6.12.,关于真菌鲁氏接合酵母、白色假丝酵母和巴西曲霉的微生物学结果。

微生物	制剂编号 / 温育期 (天)							
	1		2		3		4	
	14 天	28 天	14 天	28 天	14 天	28 天	14 天	28 天
[0304] 鲁氏接合酵母	a	a	a	a	a	a	a	a
白色假丝酵母	b	a	a	a	a	a	a	a
巴西曲霉	c	c	c	b	b	b	b	a

[0305] 代码:a:<LOQ CFU/mL,b:LOQ-1000CFU/mL,c:>1000-10 000CFU/mL,其中CFU=菌落形成单位,并且LOQ=定量极限

[0306] 上文结果证实防腐功效随抗氧化剂例如抗坏血酸的浓度增加而增加。

[0307] 实施例5:

[0308] 产生根据EP 1 920 785,段落[0067]的制剂(参见表10)。

[0309] 表10

材料	mg/10ml	
	制剂#1	制剂#2
匹莫苯丹	10.0	7.5
kleptose HP (HP $\beta$ CD)	3300.0	3000.0
磷酸氢二钠十二水合物	17.6	17.6
磷酸二氢钠二水合物	8.0	8.0
[0311] 对羟基苯甲酸甲酯	20.0	10.0
对羟基苯甲酸丙酯	5.0	5.0
依地酸二钠	5.0	5.0
注射用水	足量至 10 ml	足量至 10 ml

[0312] 两种制剂均为澄清无色的,并且未显示颗粒物。制剂#1具有测量为8.2的pH。制剂#2具有测量为7.6的pH。

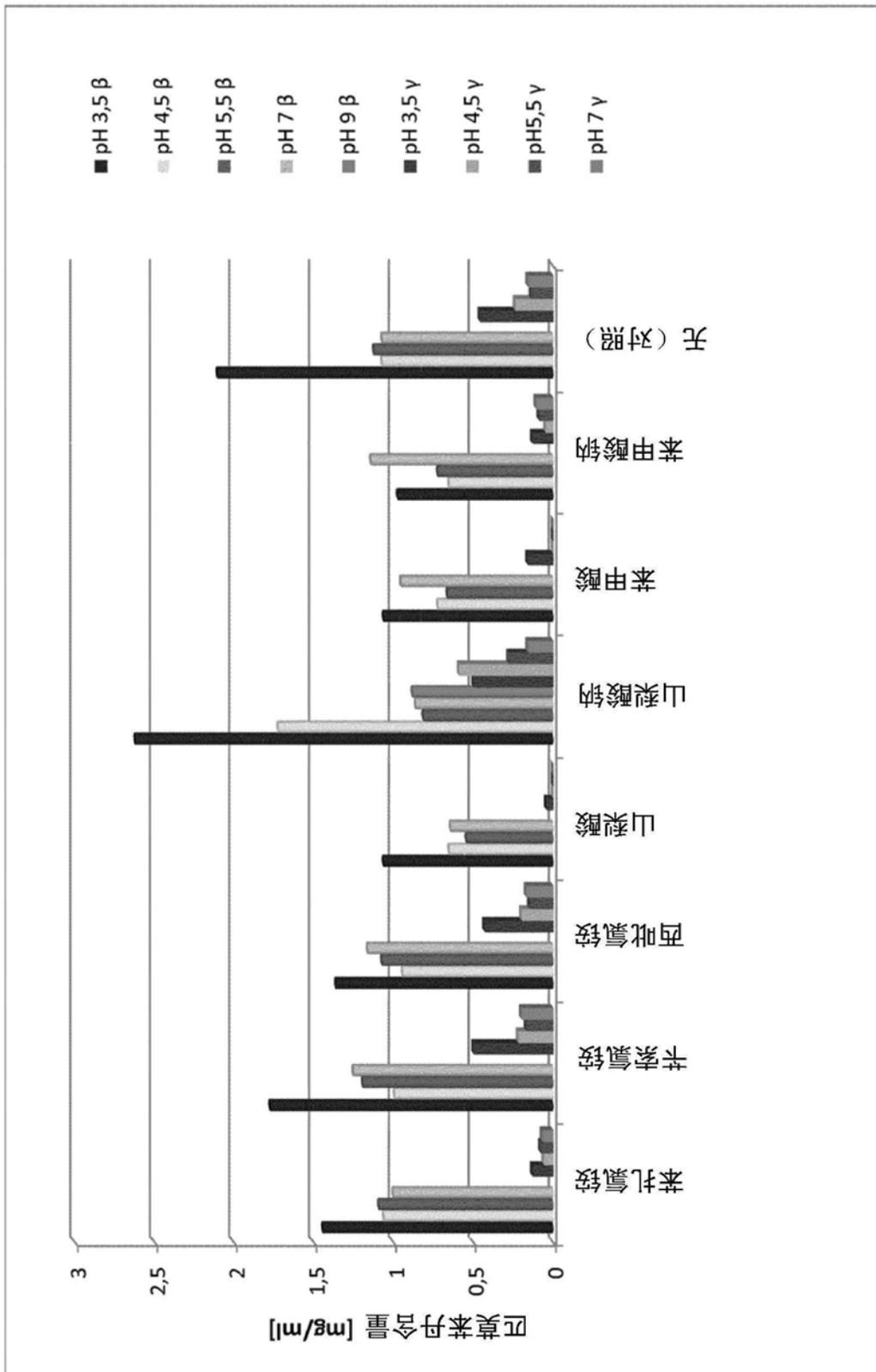


图1

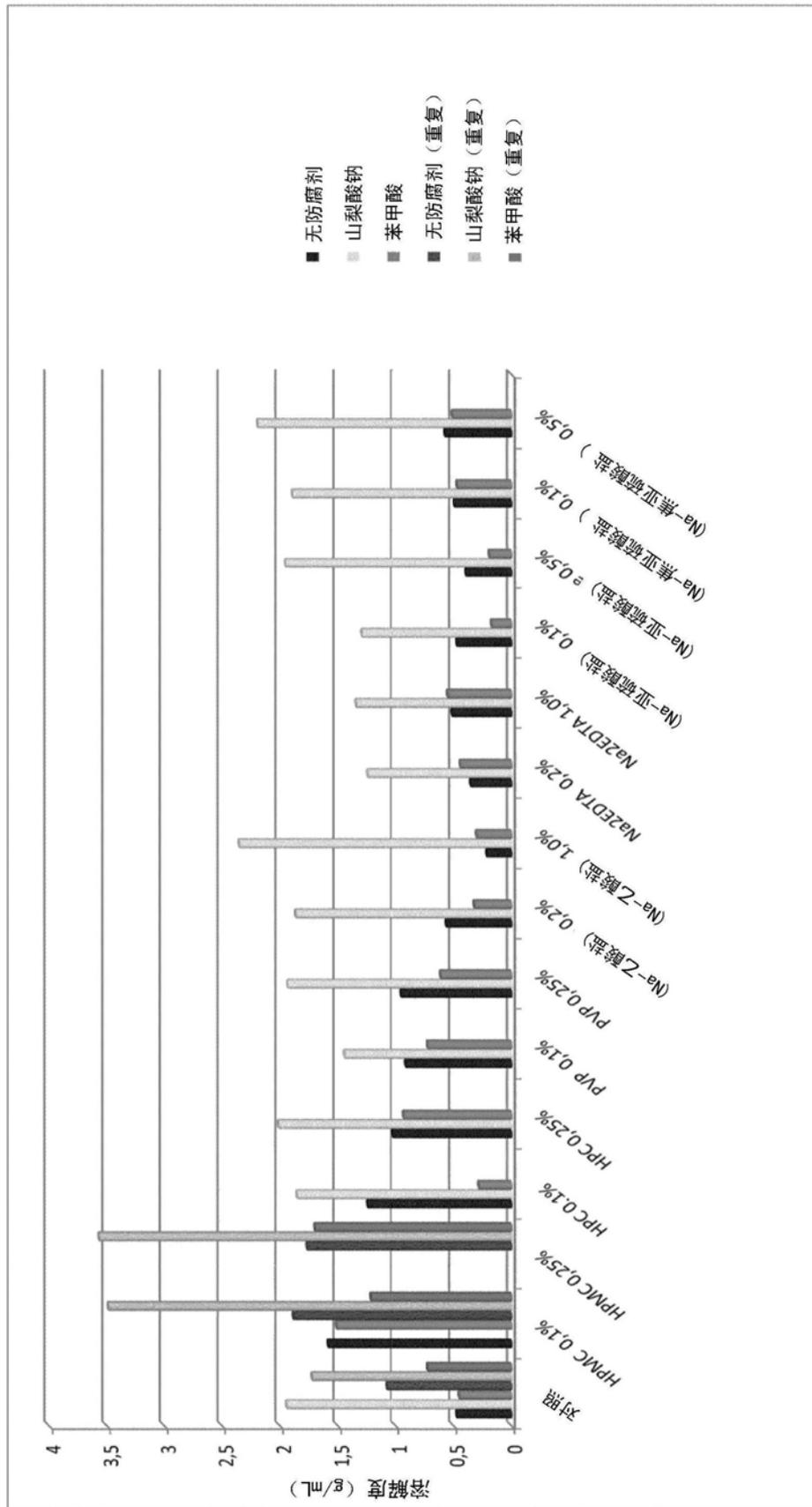


图2

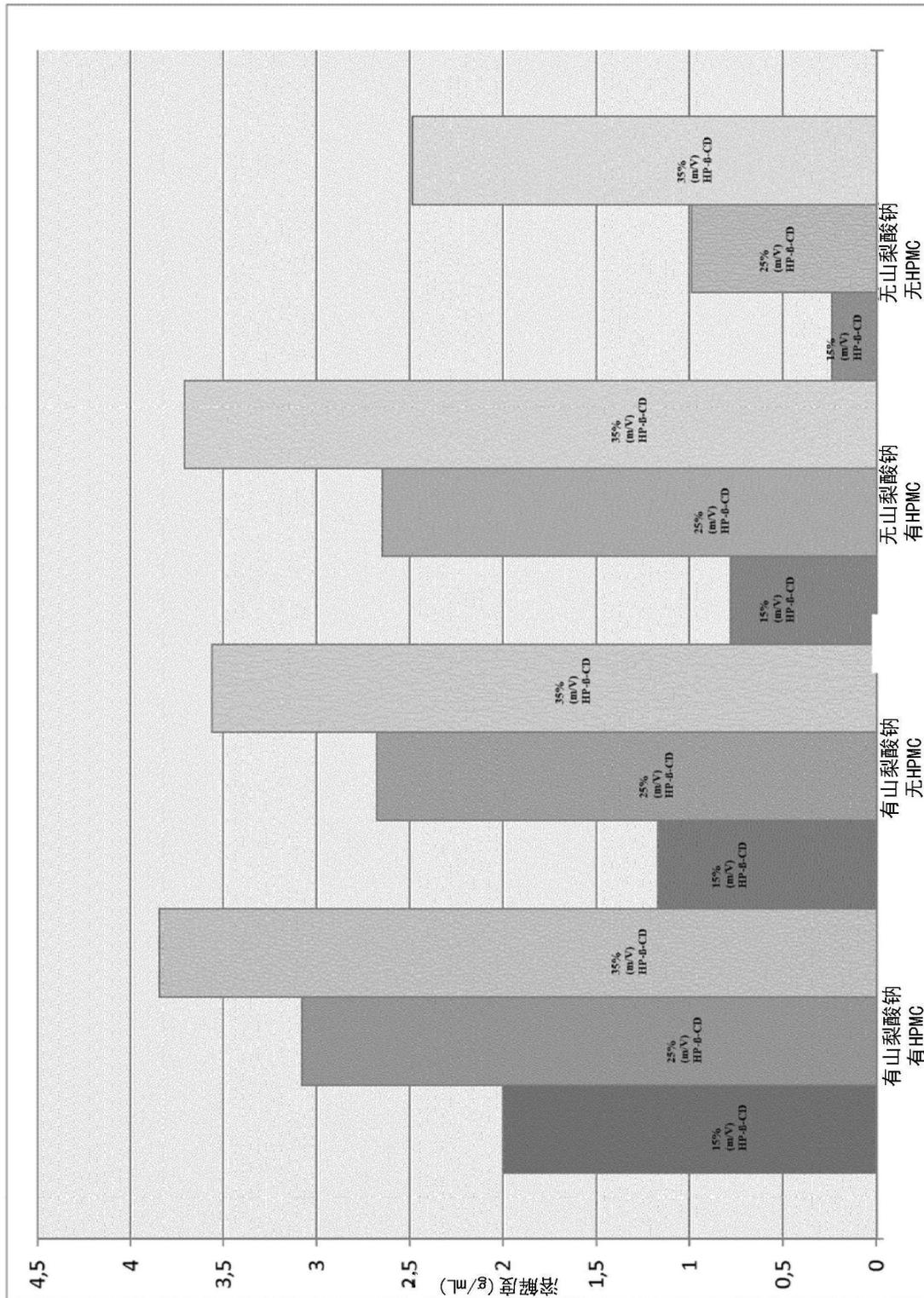


图3