

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/35

A61K 9/20



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95191662.9

[43]公开日 1997年1月22日

[11] 公开号 CN 1140991A

[22]申请日 95.2.10

[30]优先权

[32]94.2.17 [33]US[31]08/197,988

[86]国际申请 PCT/EP95/00489 95.2.10

[87]国际公布 WO95/22325 英 95.8.24

[85]进入国家阶段日期 96.8.16

[71]申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72]发明人 E·扬斯 G·F·施曼斯

P·M·V·吉利斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

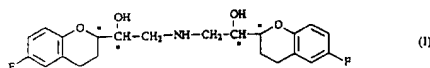
代理人 魏金玺 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含微粉化奈必洛尔的组合物

[57]摘要

本发明涉及含有微粉化式(I)的奈必洛尔为活性成分的组合物及所述组合物的制备方法。



权 利 要 求 书

1. 一种包含可药用载体和奈必洛尔或其可药用盐为活性成份的药物组合物，其特征在于该活性成份是微粉化固体形式的。

5 2. 如权利要求 1 的药物组合物，其中药物组合物是固体药物组合物。

3. 如权利要求 1 或 2 的药物组合物，其中活性成份是微粉化形式的奈必洛尔盐酸盐。

4. 如权利要求 3 的药物组合物，其中微粉化形式的奈必洛尔盐酸盐的比表面积至少为 $23 \times 10^3 \text{cm}^2/\text{g}$ ($2.3 \times 10^3 \text{m}^2/\text{kg}$)。

10 5. 如权利要求 3 的药物组合物，其中所述药物组合物包含 1 - 4% 的微粉化奈必洛尔盐酸盐。

6. 如权利要求 3 的药物组合物，其中所述药物组合物还包含聚山梨醇酯为润湿剂，其中聚山梨醇酯与奈必洛尔盐酸盐的比率范围为 0.025 - 0.5。

15 7. 如权利要求 2 的药物组合物，其中所述药物组合物是片剂。

8. 如权利要求 3 的药物组合物，其中所述药物组合物是基本组成如下的片剂：

	奈必洛尔盐酸盐：	2.40 %
	乳糖：	61.6 %
20	玉米淀粉：	20.0 %
	交联羧甲基纤维素钠：	6.00 %
	胶态无水二氧化硅：	0.26 %
	硬脂酸镁：	0.50 %
	Hypromellose 2910 15cps：	2.00 %
25	聚山梨醇酯 80：	0.20 %
	微晶纤维素：	7.00 %

9. 如权利要求 7 的片剂，其特征在于 45 分钟后其溶解率为 75 %。

10. 微粉化形式的奈必洛尔盐酸盐的比表面积至少为 $23 \times 10^3 \text{cm}^2/\text{g}$ 。

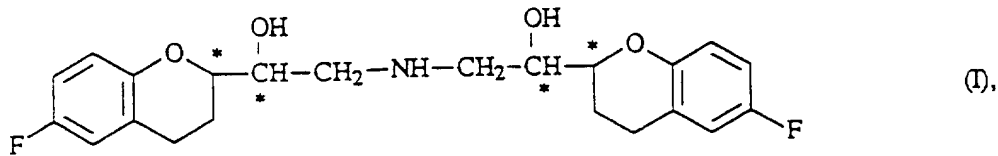
说明书

含微粉化奈必洛尔的组合物

5 本发明涉及含微粉化固体形式的奈必洛尔 (neбиволол) 或其可药用酸加成盐为活性成份的药物组合物及制备所述组合物的方法。

奈必洛尔是 $(\pm) - [R^* [S^* [S^* - (S^*)]]] - \alpha, \alpha' - [$ 亚氨基二 (亚甲基)] 双 - [6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇] 的通用名称。奈必洛尔的通式如式 (I) 所示。式 (I) 结构有四个立体源中心, 每个都以星号表示。

10



15 奈必洛尔是两种对映体的等量混合物, 这两种对映体分别具有 SRRR - 和 RSSS - 构型。SRRR - 构型是指 SR_3 - 奈必洛尔 (d - 奈必洛尔), RSSS - 构型是指 RS_3 - 奈必洛尔 (l - 奈必洛尔)。 SR_3 - 奈必洛尔在体外和体内都是有效的选择性 β_1 - 肾上腺素能拮抗剂。奈必洛尔不同于其它的 β - 肾上腺素能拮抗剂, 因为它快速降低自发性高血压大鼠的血压, 降低麻醉狗的总外围血管阻力并增加心搏动量。这些血液动力学作用主要可归因于 RS_3 - 奈必洛尔。还发现 RS_3 - 奈必洛尔是一系列抗高血压剂的增强剂, 所述高血压剂例如氨酰心宁、心得安、哌唑嗪、胍苯哒嗪, 并且令人感兴趣的是它还是其自身对映体, 即 SR_3 - 奈必洛尔的增强剂。几项临床试验也表明了奈必洛尔作为 β_1 - 选择性 β - 阻断剂和抗高血压剂的可能性。

25 EP - 0,145,067 对用于治疗/或预防冠状动脉血管系统疾病的 2,2' - 亚氨基二乙醇衍生物进行了一般性描述。EP - 0,334,429 描述了包括奈必洛尔的 [亚氨基二亚甲基] 双 [3,4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇] 衍生物。

30 奈必洛尔可按照 EP - 0,145,067 中所述方法和 EP - 0,334,429 中更具体描述的方法进行制备。奈必洛尔具有碱性, 可通过用适宜的酸处理转化成其可药用酸加成盐的形式。适宜的酸是例如无机酸, 如氢卤酸 (如盐酸、氢溴酸等) 和硫酸、硝酸、磷酸; 或者有机酸, 例如乙酸、丙酸、

羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟基丁二酸、2,3-二羟基丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。本发明中优选的酸加成盐是盐酸加成盐。

本发明的药物组合物是固体或半固体药物组合物。有意义的固体药物组合物是，例如粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂等。术语“半固体药物组合物”指主要由固体活性成份分散在(高)粘性配制剂中组成的药物组合物。有意义的半固体药物组合物是，例如栓剂、乳剂、胶凝剂和软膏剂等。

有意义的固体药物剂型是单一单位剂型，即非多颗粒剂型。

本发明范围内优选的固体剂型是片剂。本领域专业技术人员在研究组合物时须考虑片剂的特点。片剂的具体特点是形状、崩解时间，以及尤其是硬度。

口服是药物施用的一般优选途径，因为该途径特别方便并且易于为患者所接受。对于制备药物组合物领域的专业技术人员而言，要制备一种具有所有完美特性的固体口服剂型有时也构成一系列的挑战。为产生药效，药物须在服用后可接受的时间内在患者血液中的达到适宜浓度。换言之，药物必须具有可接受的生物利用度。影响药物口服后的生物利用度的一个很重要的因素是溶解，即药物的溶解率，尤其是在胃液中的溶解率。据知，在37℃下，本发明固体药剂在0.1N HCl中45分钟内至少溶解75%。所述溶解是按照下文实施例5中描述的测试方法进行测定的。所述测试方法类似于药典中所述的方法，如美国药典XXII(U.S. Pharmacopoeia XXII)。

开发药物组合物领域的专业技术人员面临制备适于口服的固体剂型，以使式(I)化合物具有可接受溶解率的问题。并且，所述本领域专业人员受到其它限制性条件的束缚。由其开发的药物组合物将以工业规模进行制备并须符合内在和外在质量控制要求。

当奈必洛尔盐酸盐是普通结晶形式时，其口服由于极差的溶解性而受到阻碍。在提高奈必洛尔盐酸盐生物利用度的研究过程中，该产物是微粉化的。不幸的是，如在实施例3所见的一样，微粉化奈必洛尔盐酸盐的溶解甚至比其普通结晶形式更差。

然而，本发明者意外地发现当将微粉化的奈必洛尔盐酸盐配入如下文所述的、用本领域已知配制剂配制的组合物中时，它具有适宜的溶解性并达到内在和外在质量控制要求。

因此，本发明提供了一种特别有益的奈必洛尔盐酸盐配制方法。如此，本发明提供了一种具有适宜溶解性的药物组合物，更具体地说提供了一种包含微粉化奈必洛尔盐酸盐的固体药剂口服药物组合物。

微粉化的奈必洛尔盐酸盐可采用本领域已知的方法进行制备，例如，在适宜研磨机上进行研磨和通过适合筛子过筛。

所述微粉化物的比表面积至少应为约 $23 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{g}$ ($2.3 \times 10^3 \text{ m}^2/\text{kg}$)，优选地该比表面积量应大于 $25 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{g}$ ($2.5 \times 10^3 \text{ m}^2/\text{kg}$)，更优选大于 $28 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{g}$ ($2.8 \times 10^3 \text{ m}^2/\text{kg}$)，最优选大于 $31 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{g}$ ($3.1 \times 10^3 \text{ m}^2/\text{kg}$)。

依据本发明，微粉化奈必洛尔盐酸盐的特性如下。至多有 50 % 的颗粒直径大于 $10 \mu\text{m}$ ，即 DL_{50} 的最大值为 $10 \mu\text{m}$ 。优选地， DL_{50} 值应小于 $8 \mu\text{m}$ 。至多有 10 % 的颗粒直径大于 $20 \mu\text{m}$ ，即 DL_{10} 的最大值为 $20 \mu\text{m}$ 。优选地， DL_{10} 值应小于 $18 \mu\text{m}$ 。

本发明的组合物优选含有可药用载体和赋形剂，例如填充剂，如乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、微晶纤维素或磷酸氢钙；润滑剂，如硬脂酸、聚乙二醇、硬脂酸镁、滑石粉或硅石；崩解剂，如大米、土豆或玉米淀粉，淀粉甘醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠（即羧甲基纤维素钠）；粘合剂，如预明胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙甲基纤维素及润湿剂，如二辛基磺基琥珀酸钠和聚山梨醇酯（Polysorbates）。

有意义的填充剂是乳糖、蔗糖或微晶纤维素；优选乳糖和微晶纤维素。有意义的滑动剂是硬脂酸、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠或硬脂酸镁，优选硬脂酸镁。有意义的润滑剂是大米、土豆和玉米淀粉，优选交联羧甲基纤维素钠。优选的粘合剂是羟丙甲基纤维素。

还发现可选择聚山梨醇酯为润湿剂。有意义的润湿剂是聚山梨醇酯 20（吐温 20[®]）、聚山梨醇酯 40（吐温 40[®]）、聚山梨醇酯 60（吐温 60[®]）、聚山梨醇酯 80（吐温 80[®]）、聚山梨醇酯 65（吐温 65[®]）、聚山梨醇酯 85（吐温 85[®]）。更富有意义的润湿剂是聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80。优选的润湿剂是聚山梨醇酯 80。

有意义的组合物含有（以占组合物总重的重量计）：

- 奈必洛尔盐酸盐： 1 % - 4 %
- 填充剂 : 60 % - 90 %
- 崩解剂 : 3 % - 10 %
- 5 粘合剂 : 0.5 % - 5 %
- 润湿剂 : 0.1 % - 1.0 %

更有意义的组合物含有（以占组合物总重的重量计）：

- 奈必洛尔盐酸盐： 1 % - 4 %
- 10 填充剂 : 75 % - 85 %
- 崩解剂 : 4 % - 8 %
- 粘合剂 : 1 % - 3 %
- 润滑剂 : 0.4 % - 0.9 %
- 润湿剂 : 0.1 % - 0.8 %

15

优选的组合物含有（以占组合物总重的重量计）：

- 奈必洛尔盐酸盐 : 2 % - 3 %
- 乳糖 : 55 % - 65 %
- 玉米淀粉 : 15 % - 25 %
- 20 交联羧甲基纤维素钠 : 5 % - 7 %
- 羟丙甲基纤维素 : 1 % - 3 %
- 聚山梨醇酯 : 0.1 % - 0.5 %
- 硬脂酸镁 : 0.4 % - 0.6 %

25

为制备本发明的组合物，将微粉化奈必洛尔盐酸盐与适宜赋形剂合并制粒。优选地将奈必洛尔盐酸盐在与其它赋形剂混合之前与一种或多种填充剂混合。更优选地使用乳糖和玉米淀粉为填充剂。

30

润湿剂/奈必洛尔盐酸盐的比率（w/w）是一个重要因素。为获得良好的溶解性，活性成份必须充分润湿。另一方面润湿剂在组合物中的含量太高时，所得片剂的硬度不适当，结果不适于工业生产。

润湿剂/奈必洛尔盐酸盐比率可在约 0.025 和 0.5 之间变动。所述比率优选范围是约 0.025 - 约 0.3。更优选是约 0.04 - 约 0.25。最优选是

约 0.06 - 约 0.1。

本发明的片剂可以是正圆柱形或似棒状，其底表面可以是水平的或凸形的并且其边缘平整。所述片剂可以有划线或断开标记，也可以带有符号或其它标记。

- 5 本发明的另一方面是向患有与冠脉疾病或高血压有关病症的患者提供了一种治疗方法，它包括口服含微粉化奈必洛尔盐酸盐的固体剂型药物组合物

应该知道活性成份的准确治疗剂量取决于患者的年龄、状况和所治疗病症的性质，该量最终是由参与治疗医生决定。

- 10 但是，治疗与冠脉疾病或高血压有关病症的每单位药剂中活性成份的一般有效剂量范围处于约 0.1 - 约 50mg 之间，最优选为约 1 - 约 10mg，例如 5mg，所述药剂可以以单次或分次剂量施用，如每日 1 - 4 次。

实验部分

- 15 实施例 1：奈必洛尔盐酸盐的制备

在乙醇（1000ml）中将 $(\pm) - [2R^* [1S^*, 5S^* (S^*)]] + [2R^* [1S^*, 5R^* (R^*)]] - \alpha, \alpha' - [亚氨基二(亚甲基)] 双 [6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇]$ （142g）转化成盐酸盐。滤出结晶并用乙醇进行结晶。结晶的第二馏份用乙醇进行重结晶，得到 10.3g（6.6%） $(\pm) - [2R^* [1S^*, 5S^* (S^*)]] - \alpha, \alpha' - [亚氨基二(亚乙基)] 双 [6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇]$ 盐酸盐；mp.224.9 °C, 奈必洛尔盐酸盐（结晶化合物 1）

- 20 结晶，得到 10.3g（6.6%） $(\pm) - [2R^* [1S^*, 5S^* (S^*)]] - \alpha, \alpha' - [亚氨基二(亚乙基)] 双 [6 - 氟 - 3,4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲醇]$ 盐酸盐；mp.224.9 °C, 奈必洛尔盐酸盐（结晶化合物 1）

实施例 2：奈必洛尔盐酸盐的微粉化

使用以石头安装的研磨盘的空气分粒研磨机（Air Classifying Mill）将 11kg 量的奈必洛尔盐酸盐微粉化。最佳研磨速度为 13,500 转/分。当颗粒小到足以被空气流带走，形成风筛时，将它们收集得到微粉化的化合物 I。

- 25 实施例 3，溶解试验

	比面积 (m ² /kg)	60 分钟后溶解率
30 结晶化合物 1	0.226 × 10 ³	28.1 %
微粉化化合物 1	3.012 × 10 ³	17.4 %

实施例4 含化合物1的片剂的制备

成品片剂组成:

	奈必洛尔盐酸盐:	5.45mg	2.40 %
	乳糖:	141.75mg	61.6 %
5	玉米淀粉:	46.00mg	20.0 %
	交联羧甲基纤维素钠:	13.80mg	6.00 %
	胶态无水二氧化硅:	0.60mg	0.26 %
	硬脂酸镁:	1.15mg	0.50 %
	羟丙甲基纤维素 (Hypromellose)		
10	2910 15cps (*):	4.60mg	2.00 %
	聚山梨醇酯 80:	0.46mg	0.20 %
	微晶纤维素:	16.10mg	7.00 %

15 (*) Hypromellose 是英国批准的名称并且推荐为羟丙甲基纤维素的国际非标准名称。羟丙甲基纤维素的级类由四位数字代码区分, 在此为 2910。这前两位数字代表甲氧基的近似百分组成, 第三和第四位数字则表示羟丙基的近似百分组成。示数“ 15 cps ”指于 20 ℃测定的 2 % 溶液的粘度为 15 厘泊 (15mpa.s)。

20 粘合剂溶液的制备

在 90 ℃和磁力搅拌下, 将 92g 羟丙甲基纤维素 2910 15cps 和 9.2g 聚山梨醇酯 80 溶于 1,840g 无盐水中。

颗粒的制备

25 在 5 - 6 巴工作压力下, 在流化床制粒机中混合 109g 奈必洛尔盐酸盐、 138g 交联羧甲基纤维素钠、 2,835g 乳糖和 920g 玉米淀粉。通入空气温度为 60 ℃。该混合过程持续进行直至排出空气温度达到 30 ℃。随后将粘合剂溶液喷雾于粉末混合物上。喷雾后通入温度为 75 ℃的空气干燥颗粒。

压缩混合物的制备

30 使干燥颗粒、 322g 微晶纤维素、 138g 交联羧甲基纤维素钠、 13g 胶态无水二氧化硅和硬脂酸镁通过不锈钢筛 (目: 0.95mm), 并在行星式粉末混合机中进行混合直至获得均匀混合物。

片剂的制备

使用旋转压片机由上述压缩混合物制备 230mg 的片剂。

实施例 5：溶解试验

标准溶液的制备

- 5 在 50ml 容量瓶中精确称量约 54.5mg 的奈必洛尔盐酸盐。将上述量的奈必洛尔盐酸盐溶于甲醇并用甲醇稀释至刻度（50ml）。

参照溶液的制备

- 将 5ml 量的标准溶液（见上）吸移到 500ml 容量瓶中。加入空白对照片及 300ml 0.1N 盐酸。将该溶液加热至 37 °C 并机械振荡 30 分钟。
10 用 0.1N 盐酸将该溶液再稀释到 500ml。之后，使该溶液滤经 15 μ m 滤器。

样品溶液的制备

- 将含微粉化奈必洛尔盐酸盐的片（如实施例 4 中所述制备）放入 Paddle 装置的溶解皿（如欧洲药典中所述）中，转速设置在 50 ± 2 转/分，溶解介质为 0.1N HCl 并且温度固定于 37 °C ± 0.5 °C。
15

测量

- 搅拌 45 分钟后，从溶解器中取出 6ml 样品并使其滤经 15 μ m 试剂滤器。使用分光光度计测定样品（第 2 次滤经 0.2 μ m 滤器后）在近 280nm 的最大吸收值，测定在 10mm 池中对照 0.1N 盐酸组成的“空白溶液”进行。
20

计算

$$A_{s,corr.} = \frac{54.5 \cdot A_s}{W_s}$$

- 25 其中， A_s = 测定的参照溶液吸收度，
 W_s = 以 mg 称重的奈必洛尔盐酸盐参照物的量。

$$\text{溶解 \%} = \frac{A_{45}}{A_{s,corr.}} \cdot 100$$

- 30 其中， A_{45} = 测定的 45 分钟样品的吸收度。

结果显示如实施例 4 中制备的片剂在 45 分钟后的溶解率为 75 %，即 75 % 溶解。

实施例 6：含结晶与微粉化奈必洛尔的片剂溶解率的比较

片剂 1	片剂 2	
化合物 1 结晶	化合物 1 微粉	5.45mg
聚山梨醇酯 80	聚山梨醇酯 80	2.30mg
羟丙甲基纤维素 2910 15cps	羟丙甲基纤维素 2910 15cps	4.60mg
乳糖	乳糖	139.91mg
玉米淀粉	玉米淀粉	46.00mg
acdisol	acdisol	13.80mg
微晶纤维素	微晶纤维素	16.10mg
胶态无水二氧化硅	胶态无水二氧化硅	0.69mg
硬脂酸镁	硬脂酸镁	1.15mg

5 采用实施例 5 中所述的类似方法测定片剂的溶解率。将片剂放入 Paddle 装置的溶解皿，旋转速度设定于 100 转/分，溶解介质是人工胃液，温度固定在 37 ℃。45 分钟后，含结晶奈必洛尔的片剂（片剂 1）的溶解率低于 50%，但含微粉化的片剂（片剂 2）的溶解率高于 75%。