

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/14

C07J 41/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809034.1

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646101A

[22] 申请日 2003.4.22 [21] 申请号 03809034.1

[30] 优先权

[32] 2002.4.23 [33] DE [31] 10218109.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/005102 2003.4.22

[87] 国际公布 WO2003/090714 德 2003.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.22

[71] 申请人 先灵公开股份有限公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 德特勒夫·格劳 哈根·格雷克

彼得·赫泽尔 安妮特·艾卡特

扎比内·格列辛 乌韦·穆勒

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

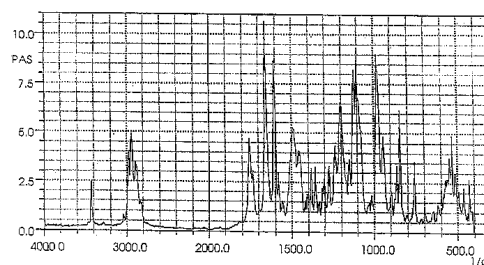
代理人 樊卫民 杨青

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 4 页

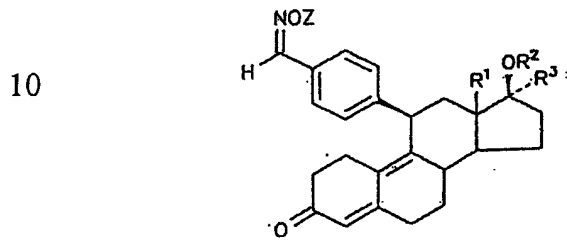
[54] 发明名称 晶体的制备方法、由该方法得到的
晶体和所述晶体在药物制剂中的应
用

[57] 摘要

本发明描述了预定平均粒度在预定尺寸范围内且最大粒度不超过预定最大值的晶体的制备方法，该方法包括将包含具体为 11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯的过饱和溶液在结晶的同时通过湿磨设备进行湿磨，以得到初级粒子的悬浮液。还描述了根据该方法得到的晶体和包含所述晶体的药物制剂。



1. 晶体的制备方法，所述晶体的平均粒度在预定尺寸范围内且其最大粒度不超过预定最大值，所述方法包括将包含11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯衍生物的过饱和溶液在结晶的同时通过湿磨设备进行湿磨，以得到初级粒子悬浮液，其中所述11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯衍生物为下式(1)的化合物及其药学可接受盐：



15 其中

R^1 表示氢或具有 1 到 6 个碳原子的烷基；

R^2 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基、具有 1 到 10 个碳原子的酰基或-CONHR⁴ 基团或-COOR⁴ 基团，其中 R^4 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基；

20

R^3 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基、或-(CH₂)_n-CH₂X 基团，其中 n 为 0、1 或 2，X 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基、氟基、氯基、溴基、碘基、氰基、叠氮基、硫氰酸根基、-OR⁵ 基团、或-SR⁵ 基团，其中 R^5 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基、具有 1 到 10 个碳原子的酰基；

25

OR⁵ 基团，其中 R^5 的定义同上；

-(CH₂)_o-CH=CH(CH₂)_p-R⁶ 基团，其中 o 为 0、1、2 或 3，和 p 为 0、1 或 2， R^6 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基、羟基、具有 1 到 10 个碳原子的烷氧基或酰氧基；

30 -(CH₂)_qC=CR⁷ 基团，其中 q 为 0、1 或 2，和 R^7 表示氢、氟基、氯基、

溴基或碘基、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、
或具有1到10个碳原子的酰基；

Z表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、
具有1到10个碳原子的酰基、-CONHR⁴基团、或-COOR⁴基团，其中R⁴
5 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基；
或碱金属原子或碱土金属原子。

2. 权利要求1的方法，其中所述11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯为11
 β -{4-[(乙氨基羰基)肟甲基]苯基}-17 β -甲氧基-17 α -甲氧基甲基-雌甾
10 -4,9-二烯-3-酮。

3. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述平均粒度为3 μ m到5
 μ m。

4. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述预定最大值为 100 μ
15 m。

5. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述过饱和溶液在溶剂
中包含基于所述过饱和溶液为 10 到 30 重量%的所述式(1)的所述
20 化合物。

6. 权利要求5的方法，其中所述溶剂为乙酸乙酯。

7. 前述权利要求中任一项的方法，其进一步包括制备所述过饱
25 和溶液：将式(1)化合物在所述溶剂沸点以下的温度下溶解于溶剂
中和随后冷却到所述溶液凝固点以上的温度。

8. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述结晶在装有搅拌装
30 置的容器中进行。

9. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述湿磨设备为转子-定子设备、搅拌机、辊磨机和胶体磨。

5 10. 前述权利要求中任一项的方法，进一步包括加热所述初级粒子悬浮液到悬浮液中初级粒子的溶度极限以下的温度 T_{\max} 和随后冷却到所述悬浮液的凝固点以上的温度 T_{\min} 。

11. 权利要求10的方法，其中选择 T_{\max} 使得10到90重量%的所述初级粒子溶解于所述溶剂中。

10

12. 权利要求10或11中任一项的方法，其中选择 T_{\min} 使得溶解的初级粒子充分再结晶。

13. 权利要求10到12中任一项的方法，其中所述从 T_{\max} 冷却到
15 T_{\min} 进行1分钟到10小时。

14. 权利要求10到13中任一项的方法，其中所述加热到 T_{\max} 和所述冷却到 T_{\min} 进行1到10次。

20 15. 通过权利要求1到14中任一项的方法得到的式(1)的 11β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯的晶体。

16. 药物制剂，其包含通过权利要求1到14中任一项的方法得到的式(1)的 11β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯的晶体。

晶体的制备方法、由该方法得到的
晶体和所述晶体在药物制剂中的应用

5

本发明涉及晶体的制备方法、由该方法得到的晶体和包含所述晶体的药物制剂，特别是低剂量制剂，所述晶体的平均粒度在预定范围内且其最大粒度不超过预定值。

10

EP 0 648 778 A2 公开了 11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯衍生物。这些化合物的合成和纯化在参考文献中有所描述。然而，在参考文献中没有描述结晶和成形步骤。与大多数甾族化合物相似，这些化合物从适当的溶剂结晶。然而，常规的冷却或置换结晶产生粗粒结晶体（crystallizate），其没有被进一步详细说明。

15

对于低剂量制剂，其只包含少量如 0.1 到 2 重量%的有效成份，对活性成分分布(含量均一性，CUT) 的均一性和溶解动力学提出了具体要求。在这些低剂量制剂中，用其它药物成分将非常有限量的活性成分稀释到相当的程度。不能超过某一平均粒度，并且分布范围也不能太大，以使有效成份分布的均一性几乎保持恒定。这个最大粒度取决于剂量和应用形式，并可进行统计学上的测定。此外，对于低剂量制剂，必须考虑在胃中较小粒子比较大粒子溶解更迅速的事实。因此不能超过某一粒度，以满足溶解动力学的需要(在 45 分钟内使超过 70% 的有效成份溶解)。

20

25

目前根据常规技术在喷射磨中使微粉化物质微粉化，得到所需的有效成分分布的均一性和溶解动力学，特别是对于低剂量制剂而言。得到 1.5 到 3 μ m 的平均粒度。然而，通过部分无定形化和/或通过晶格结构的破坏或扰乱引起表面积巨大的增加以及表面的热力学活化。这些物理变化不仅引起纯品形式的有效成份发生相当的化学不稳定作

30

用，而且最主要的是当有效成份存在于药物制剂中时，引起有效成份相当的化学不稳定作用。

5 上述 11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯衍生物的氨基甲酸酯官能团通过脱掉乙胺和 CO₂ 分解形成脬。由此使用微粉化物质明显地产生其中有效成份在 ICH 即(40°C, 70%相对湿度)下不足够稳定的药物制剂。

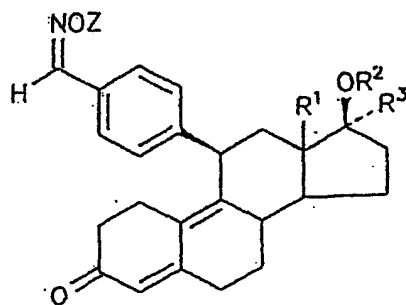
10 降低研磨压力当然引起平均粒度的轻微增加，但也使其分布不合需要地增加。然而研磨，操作绝对需要某一最小压力。目前可能通过仅仅非常有限程度的微粉化参数使用固体形式得到更好的化学稳定性。

本发明的目的是提供晶体的制备方法，其不存在现有技术已知方法的缺点并满足了低剂量制剂的需要。

15

根据本发明，这一目的通过晶体的制备方法实现，所述晶体的平均粒度在预定范围内且其最大粒度不超过预定值。该方法包括使包含式(1)的 11 β -苯甲醛肟-雌甾-4,9-二烯衍生物或其药学可接受盐的过饱和溶液在结晶的同时通过湿磨设备进行湿磨，以得到初级粒子悬浮液，

20



25

(1).

其中

R¹ 表示氢或具有 1 到 6 个碳原子的烷基；

30

R² 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷

芳基、具有 1 到 10 个碳原子的酰基或-CONHR⁴ 基团或-COOR⁴ 基团，其中 R⁴ 表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有 1 到 10 个碳原子的烷芳基；

5 R³表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、或-(CH₂)_n-CH₂X基团，其中n为0、1或2，X表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、氟基、氯基、溴基、碘基、氰基、叠氮基、硫氰酸根（rhodano）基团、-OR⁵基团、或-SR⁵基团，其中R⁵表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、具有1到10个碳原子的酰基；

10 OR⁵基团，其中R⁵的定义同上；

-(CH₂)_o-CH=CH(CH₂)_p-R⁶ 基团，其中o为0、1、2 或3，和p为0、1或2，R⁶表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、羟基、烷氧基、或具有1到10个碳原子的酰氧基；

15 -(CH₂)_qC=CR⁷基团，其中q为0、1或2，和R⁷表示氢、氟基、氯基、溴基、碘基、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、或具有1到10个碳原子的酰基；

Z表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基、具有1到10个碳原子的酰基、-CONHR⁴ 基团或-COOR⁴基团，其中R⁴表示氢、烷基、芳基、芳烷基、或具有1到10个碳原子的烷芳基；

20 或碱金属原子或碱土金属原子。

根据本发明的方法，令人惊讶地可能得到足够稳定并且具有粒度参数得到调节的晶体，从而满足了低剂量制剂的活性成分分布(CUT)均一性和溶解动力学的药学技术要求。此外，可以以高精度度和重现性产生某一剂量的粒度分布。此外，本发明的方法可以以经济的方式简单、迅速地进行。

30 在本发明的一个优选实施方案中，使用的化合物为11β-{4-[(乙氨基羰基)肟甲基苯基]-17β-甲氧基-17α-甲氧甲基-雌甾-4,9-二烯-3-酮。在本发明的方法中使用这个具体的化合物以特别好的方式提供上

述优点。

以下参考附图更详细地说明本发明，其中：

5 图1为11 β -{4-[(乙氨基羰基)肟甲基]苯基}-17 β -甲氧基-17 α -甲
氧甲基-雌甾-4,9-二烯-3-酮(J956)的IR图谱；

图2表示腈的形成作为粒度的函数；

图3和图4表示在本发明的结晶方法中粒度的发展。

10 平均粒度优选为3 μ m到25 μ m，特别为7 μ m到15 μ m。最大粒度
优选不超过100 μ m，更优选不超过80 μ m。“最大粒度”是指没有粒
子的尺寸大于所述值。在平均粒度和最大粒度的这些限度内，以有利
的方式选择粒度分布，以使CUT和溶解动力学的药学技术要求符合低
剂量制剂的要求技术要求。

15 在本发明的方法中，使用式(1)化合物的过饱和溶液。该溶液
包含式(1)化合物作为溶质，将其溶解于溶剂中以用于本发明的目
的。可以理解术语“溶剂”包括不同溶剂的混合物。在本发明方法中
使用的例如通过冷却形成的过饱和溶液比溶液处在热力学平衡状态时
包含更多的已溶物质。其中自发地形成晶核的过饱和溶液可用于本发
20 明的方法。

在本发明的方法的优选实施方案中，相对于过饱和溶液，过饱和
溶液包含10重量%到30重量%，优选约20重量%的式(1)化合物。
使用这些过饱和溶液可以以特别有利的方式实现本发明方法的上述优
25 点。

用于制备过饱和溶液的溶剂优选为乙酸乙酯，其被证明特别适合
于生产式(1)化合物的过饱和溶液。

30 可以以常规方式制备过饱和溶液。优选地，通过将式(1)的化合物

在沸点以下的温度下溶解于溶剂，并随后冷却到所述溶液凝固点以上的温度形成过饱和溶液。如果在本发明的方法中使用优选的乙酸乙酯作为过饱和溶液的溶剂，可在例如大约70℃的温度下加热直到式(1)化合物溶解于乙酸乙酯中并且得到的溶液为澄清的。冷却可在约50到10
5 ℃，优选30到35℃的温度下进行10分钟到1小时，优选进行15分钟到30分钟。本领域技术人员可容易地确定使用不同于乙酸乙酯的另一种溶剂形成过饱和溶液时的参数。

结晶在安装有搅拌器的容器中方便地进行。其例子为本身已知用于工业应用的结晶皿。
10

在本发明的方法中，在结晶期间通过湿磨设备进行湿磨。开始湿磨之后，开始从饱和溶液中结晶。湿磨步骤所用的适当的设备为分散工具和均质器，如转子-定子设备、搅拌机、辊磨机和胶体磨。
15

如上所述，本发明晶体的生产通过从溶剂或溶剂混合物中结晶进行，优选通过冷却已制备的过饱和乙酸乙酯溶液结晶。在结晶期间采用湿磨设备特别是转子-定子设备或胶体磨进行湿磨。湿磨在结晶开始之后不久进行或在结晶开始之前进行。湿磨用装置可直接用作结晶皿或围绕结晶皿的旁路中的附加搅拌装置。如果使用转子-定子设备，周
20 转速度可为10 m/s到50 m/s，优选20 m/s到40 m/s。通过湿磨特别是通过转子-定子设备引起的附加的能量输入产生很高的二级核形成比例，由于能量的输入从而大大降低单个晶体的生长。同样，形成的任何大团在窄的缝隙中被打碎。由此得到细初级粒子，其平均粒度为3 μ m到
25 25 μ m，并且其最大粒度不大于25 μ m到80 μ m，所述粒度取决于过饱和程度和转子的圆周速度。这些粒子参数已经足以满足低剂量制剂的要求。

为能够生产满足药学要求的、具有适当的精确性和更好重现性的确定粒度分布的晶体，甚至具有更大粒度的晶体，优选初级悬浮液经
30

历摆动温度图。为了这一目的，将产生的细初级粒子悬浮液加热到悬浮液中的初级粒子的溶度极限以下的 T_{max} 温度，并随后慢慢冷却到悬浮液凝固点以上的 T_{min} 温度。在加热下初级粒子悬浮液的细粒粒级溶解并在随后的冷却过程中沉淀在存在的粒度粒级上。由于粒度分布的明确变化可达到更大的范围，优先选择 T_{max} 使得10到95重量%、优选20到50重量%、和更优选约30重量%的初级粒子在加热过程中溶解于溶剂中。溶解的初级粒子粒级根据预定粒度进行选择，预定粒度又由低剂量制剂的类型决定。如果高比例的初级粒子溶解，则产生更大尺寸的粒子。

5

在本发明的方法的优选实施方案中，选择 T_{min} 以使溶解的初级粒子充分地又再结晶。如果特别希望减少式(1)化合物的损失，几乎所有溶解的初级粒子在仍然保留的初级粒子上再结晶。

10

优选从 T_{max} 冷却到 T_{min} 的进行时段为1分钟到10小时，特别是0.5小时到2小时。

15

应该控制温度图的冷却方面使得新晶核形成尽可能地小。这一粗化尺寸取决于加热循环中晶体的溶解量，其又由悬浮液的相对于溶度极限的两个温度 T_{max} 和 T_{min} 位置和固体含量决定。这一加热-冷却循环可经常重复，优选1到10次，直到得到期望的粒度分布。由此，控制参数是 T_{max} 、 T_{min} 和循环次数。所需粗化越少， T_{max} 应越小。由此可接近具有小梯级的所需最终粒度。控制加热循环中结晶的溶解部分的发展的尺寸，使得最大粒径只增加非常小的程度，并且在较细粒子的区域发生粗化。由此，例如，在溶解和再结晶的过程中，40%的J956从20重量%的乙酸乙酯溶液中沉淀，平均粒径(x50)从 $4.9\ \mu\text{m}$ 增加到 $7.8\ \mu\text{m}$ ，而几乎测量不到最大粒度(x100)的增加。这意味着在粒径的平均值(x50)的生长过程中粒度分布显著地变窄。这一作用对于药学应用特别有利，特别是对于得到适当的CUT值和溶出性质特别有利。

20

25

30

5 由于式(1)化合物只在很小程度上可溶,例如少于1重量%,可在通过摆动温度图之后,对得到的结晶悬浮液过滤并用溶剂洗。例如,这些溶剂为甲基叔丁基醚、己烷、庚烷、水或这些溶剂至少两种的混合物。由此,在随后的优选通过干燥气体或直接在过滤装置中真空进行的干燥过程中避免了粒子的架桥现象和结块。

干燥可在搅拌的或移动床中通过对流或真空干燥进行。

10 当常规的过滤和干燥困难并引起结晶过程中产生的粒度分布受到破坏时,例如在非常细的粒度的情况中,作为选择,将过滤和洗涤的滤饼悬浮在悬浮液中。悬浮液应为液体,优选水,其中式(1)化合物只是微溶的,例如少于1重量%。得到的悬浮液可通过喷雾干燥转化为式(1)化合物的干燥固体形式。

15 本发明的主题还包括式(1)化合物的晶体,其通过本发明的上述方法得到。参考上述说明,其中详细描述了本发明的方法。

20 如果使用甾族化合物 11 β -{4-[(乙氨基羰基)肟甲基]苯基}-17 β -甲氧基-17 α -甲氧甲基-雌甾-4,9-二烯-3-酮(相当于下文中的 J956)作为本发明的方法中的式(1)的化合物,得到以下表1所示的X射线粉末衍射数据和图1中所示IR光谱。

| | $d_{\text{obs}} (\text{Å})$ | I_{obs} | $d_{\text{theo}} (\text{Å})$ | I_{theo} | hkl |
|----|-----------------------------|------------------|------------------------------|-------------------|--------|
| | N/A* | - | 12.992 | 10.3 | 2 0 0 |
| | 10.34 | 32.7 | 10.322 | 97.2 | 0 0 1 |
| | 9.56 | 18.7 | 9.560 | 51.1 | 1 1 0 |
| | 9.30 | 0.9 | 9.302 | 4.7 | -2 0 1 |
| | 7.25 | 4.3 | 7.243 | 13.6 | 2 0 1 |
| | 6.63 | 14.5 | 6.624 | 42.3 | 3 1 0 |
| 5 | 6.26 | 9.6 | 6.253 | 31.8 | -4 0 1 |
| | 6.14 | 26.4 | 6.137 | 54.3 | -3 1 1 |
| | 5.27 | 14.5 | 5.273 | 33.1 | -2 0 2 |
| | 5.14** | 100.0 | 5.143 | 50.3 | 3 1 1 |
| | | | 5.140 | 100.0 | 0 2 0 |
| | 4.78 | 10.9 | 4.780 | 21.7 | 2 2 0 |
| | 4.73 | 7.3 | 4.728 | 12.5 | -1 1 2 |
| | 4.64** | 43.1 | 4.638 | 47.0 | 5 1 0 |
| 10 | | | 4.637 | 53.1 | -5 1 1 |
| | 4.60 | 15.7 | 4.601 | 28.3 | 0 2 1 |
| | 4.50 | 10.1 | 4.499 | 14.3 | -2 2 1 |
| | 4.43 | 4.6 | 4.429 | 11.2 | 2 0 2 |
| | 4.19 | 18.9 | 4.192 | 36.1 | 2 2 1 |
| | 4.03 | 8.2 | 4.031 | 15.5 | 4 2 0 |
| | 3.97 | 3.5 | 3.971 | 5.8 | -4 2 1 |
| | 3.92 | 6.0 | 3.915 | 12.8 | 5 1 1 |
| 15 | 3.74 | 4.3 | 3.737 | 9.6 | 3 1 2 |
| | 3.63 | 2.8 | 3.622 | 6.5 | 4 0 2 |
| | 3.57 | 4.8 | 3.574 | 8.7 | -7 1 1 |
| | 3.45 | 4.0 | 3.449 | 7.1 | -4 2 2 |
| | 3.40 | 11.5 | 3.398 | 15.0 | 1 3 0 |
| | 3.35 | 10.8 | 3.358 | 12.8 | 2 2 2 |
| | 3.26 | 6.6 | 3.259 | 5.8 | -1 3 1 |
| | 3.19 | 4.3 | 3.196 | 5.2 | 1 3 1 |
| 20 | 2.97 | 7.1 | 2.968 | 8.7 | 3 3 1 |

已知化合物J956的两种晶形，但这些形式中只有一种是药学相关的。上述本发明的方法产生这一药学相关的晶形，其X射线粉末衍射数据如表1中所示。比较观察到的d值与理论的d值表明偏差小于1%。

25 本发明同样涉及药物制剂，其包含式(1)的化合物的晶体。作为药学有效、医学有效的药物形式，使用了例如特别是口服给药用硬胶囊或有和没有包衣的片剂。使用式(1)的微晶甾族化合物得到的药物对微晶的化学稳定性和晶态稳定性没有损害。这通过以下实现：

30 -在医学有效成份中包括遮光物质或药剂，例如着色的胶囊外壳或施用着色涂层；

- 不包括增加表面的添加剂，如高度分散的二氧化硅；
- 如有可能不使用溶剂或只使用水作为溶剂或助剂，和/或
- 通过充分的干燥，保持医学有效成份为低含水量。

5 在表2中提供了适当的胶囊配制成分的例子。

表2：包含1 mg J956的组合物的适当的胶囊配制成分

| 物质 | 量 |
|---------|------------|
| J956,微晶 | 1.000 mg |
| 微晶纤维素 | 102.480 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.520 mg |
| 硬胶囊, 3号 | 1粒 |
| 胶囊填料 | 104.000 mg |

在表3中提供了适当的片剂处方的例子。

10

表3：包含1 mg J956的组合物的适当的胶囊处方

| 核： | |
|----------------|----------|
| J956,微晶 | 1.00 mg |
| 乳糖一水合物 | 33.8 mg |
| 玉米淀粉 | 18.0 mg |
| 麦芽糖糊精(10%，在水中) | 6.0 mg |
| 羧甲基淀粉钠 | 0.6 mg |
| 甘油单山萘酸酯 | 0.6 mg |
| 壳： | |
| 羟丙基甲基纤维素 | 1.125 mg |
| 滑石 | 0.225 mg |
| 二氧化钛 | 0.625 mg |
| 氧化铁，黄色素 | 0.020 mg |
| 氧化铁，红色素 | 0.005 mg |

本发明的首要结果是得到式(1)甾族化合物的微晶，其比目前已知的微粉化物质(micronizate)在化学上显著地更稳定，因为，第一，它们的比表面积降低，和第二，它们的晶体表面没有被扰乱并且是高结晶度的。

15

在图 2 中表示了微晶在热应力(80%，28%相对湿度)下形成脍的稳定性与微粉化物质的稳定性的比较。其表明与微粉化物质相比微晶粒度的增加显著地改善稳定性，引起脍的产生减少。

5 另一个结果是根据本发明的方法得到的式(1)的甾族化合物的微晶，它们的粒度分布和溶解度性质满足了药物对 CUT 和溶出性质相关的药学要求。

10 已经表明，用于 1 mg 胶囊和 1 mg 片剂的例子得到的释放值不次于用于对比的使用微粉化固体的那些释放值(表 4 和表 5)。

表 4: J956: 比较具有微粉化有效成份的 1 mg 胶囊和具有微晶固体的 1 mg 胶囊的比较释放值

| 试验介质: 0.3%的 SDS 水溶液, 桨式, 100 rpm | | | | | | |
|----------------------------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|
| 粒子直径 (μm) | | 释放 (%) | | | | |
| X50 | X100 | 0 分钟 | 10 分钟 | 20 分钟 | 30 分钟 | 45 分钟 |
| 3.4 | 25 | 0 | 90.7 | 97.3 | 98.1 | 99.9 |
| 5.2 | 30 | 0 | 89.8 | 93.5 | 93.4 | 95.6 |
| 6.6 | 43 | 0 | 93.2 | 95.9 | 96.7 | 96.8 |
| 8.7 | 43 | 0 | 93.5 | 96.7 | 98.5 | 99.7 |
| 14.1 | 87 | 0 | 90.2 | 95.3 | 96.0 | 96.3 |
| 微粉化物质 | | 0 | 92.1 | 94.3 | 94.6 | 94.9 |

15 表 5: J956: 具有微粉化有效成份的 1 mg 胶囊与具有微晶固体的 1 mg 胶囊的 CUT 值范围

| 粒子直径 (μm) | | 置信区间 (%) | RSD (%) |
|------------------------|------|----------|---------|
| X50 | X100 | | |
| 3.4 | 25 | 2.23 | 3.56 |
| 5.2 | 30 | 1.20 | 2.08 |
| 6.6 | 43 | 1.08 | 1.57 |
| 8.7 | 43 | 0.93 | 1.38 |
| 14.1 | 87 | 1.77 | 2.50 |
| 微粉化物质 | | 1.72 | 2.56 |

表 6: J956: 比较具有微粉化有效成份的 1 mg 片剂与具有微晶固体的 1 mg 片剂的比较释放值

| 试验介质: 0.3%的 SDS 水溶液, 桨式, 100 rpm | | | | | | |
|----------------------------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|
| 粒子直径 (μm) | | 释放 (%) | | | | |
| X50 | X100 | 0 分钟 | 10 分钟 | 20 分钟 | 30 分钟 | 45 分钟 |
| 10.6 | 73 | 0 | 73.7 | 90.3 | 91.85 | 96.6 |
| 微粉化物质 | | 0 | 92.1 | 94.3 | 94.6 | 94.9 |

5 表 7: J956: 具有微粉化有效成份的 1 mg 片剂与具有晶体固体的 1 mg 片剂的 CUT 值范围

| 粒子直径 (μm) | | 置信区间 (%) | RSD (%) |
|-----------|------|----------|---------|
| X50 | X100 | | |
| 10.6 | 73 | 1.16 | 1.70 |
| 微粉化物质 | | 1.72 | 2.56 |

10 另外的重要结果是根据本发明的方法以较高的重现性和精确性产生药学需要的式 (1) 甾族化合物的粒度分布。在图 3 和 4 中举例说明了结晶过程中粒度的发展。粒度分布的分散明显减少, 并且尽管平均粒度成倍增加, 但最大粒度明显地只有略微增加。这有助于实现良好的 CUT 值, 以及用于低剂量制剂。

此外, 在悬浮液中产生的粒度分布同样在干燥固体中得到保持。

15

表 8: 干燥前后的粒度分布

| | | | | |
|-------|------|-------|-----|------|
| | X10 | X50 | X90 | X100 |
| 悬浮液* | 2.62 | 10.4 | 24 | 73 |
| 过滤干燥后 | 2.7 | 10.61 | 24 | 73 |
| | X10 | X50 | X90 | X100 |
| 悬浮液** | 2.11 | 8.6 | 19 | 51 |
| 喷雾干燥后 | 2.25 | 8.03 | 17 | 43 |

*) 含 14 重量%微晶 J956 的乙酸乙酯悬浮液

****）含10重量%微晶J956的水/乙醇(90/10 w/w)悬浮液**

最后,发现了药物制剂, 其提供了化学稳定和药学有效的药物制剂, 该制剂使用了通过本发明的方法制备的微晶。

5

使用由式(1)的甾族化合物制成的本发明的微晶的药物可方便地用于以下应用。式(1)的甾族化合物特别是 J956 为起抗孕作用物质, 与 RU 486(mifeprison)相比其具有显著降低的抗糖皮质激素活性, 但具有与 RU 486 相同的对孕酮受体的活性。J956 被命名为“mesoprogesterin”, 从而其特征在于为在体内对孕酮受体(PR)同时具有激动活性和拮抗活性的化合物。因此, 可实现孕酮和抗孕酮活性的作用状态。J956 本身适合于以下应用: 根据情况, 它可与雌激素一起应用, 用于形成雌性避孕制剂; 它还可以用于治疗 and 预防良性激素依赖性妇科疾病, 例如用于治疗各种妇科疾病如子宫内膜异位、子宫肌瘤、术后腹膜粘连、不正常出血(子宫出血、月经过多)和痛经, 以及用于预防各种妇科疾病, 如术后腹膜粘连、不正常子宫出血(子宫出血、月经过多)和痛经。mesoprogesterin 的日剂量可为 0.5 mg 到 100 mg, 优选 5.0 mg 到 50 mg, 最优选 10 mg 到 25 mg。J956 作为药学成分可类似地与雌激素一起用于生产激素替代治疗(HRT)和激素缺陷治疗和激素紊乱的症状的药物。

15
20

使用以下测量过程得到试验数据。

X 射线粉末衍射术(X 射线粉末衍射; XRPD):

25

数据收集使用 STOE Powder Diffractometer STADIP, 使用 Germanium 单色仪 CuK_{α1}-射线($\lambda = 1.540598\text{\AA}$), $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 。

红外光谱:

使用NICOLET 20 SXB, 具有光声检测器MTEC(KBr, 8t, 90秒)。

30

粒度分布:

Sympatec HELOS(H0445), 干燥分散系统(RODOS), 压力为 2 巴。

HPLC:

5 通过以下方法测定纯度:

柱: Hypersil ODS, 250 x 4 mm; 5 μ m

洗脱剂: 乙腈-四氢呋喃混合物(3:1)/水= 4/6

流速: 1 ml/min

检测 UV (299 nm)

10 计算: 100 %表面归一化

剩余溶剂液面上空间:

GC-自动系统, 具有 H540 Perkin Elmer, 柱: DB-wax, 30 m x 0.23 mm, FID。

15 根据卡尔费歇尔法测定水。

含量均匀试验

在通过 HPLC 洗脱之后使用外标法根据 USP/Ph. Eur.测定单个胶囊的含量

20 柱: LiChrosphere 5 μ RP-18 封头, 150 x 3 mm

洗脱剂: 乙腈/水= 45/55

流速: 1 ml/min

检测 UV (272 nm)

25 活性成分释放:

在 100 rpm 下, 在具有 0.3 %十二烷基硫酸钠的 1000 ml 水溶液中测量活性成分释放

使用外标法通过 HPLC 测定含量

柱: LiChrosphere 5 μ RP-18 封头, 150 x 3 mm

30 洗脱剂: 乙腈/水= 45/ 55

流速：1 ml/min
检测 UV (272 nm)

5 以下实施例用于说明本发明，但不限制以上综述的或在以下权利要求中表示的宽的概念。

实施例1

10 在配有锚式搅拌器和双层加热/冷却套管的玻璃反应器中，将250g的氨基甲酸酯J956溶解于70°C的1100 ml乙酸乙酯中。在30分钟内将透明溶液冷却到35°C。使用转子定子分散装置用于制备这一溶液。其在8000到13000 rpm的转速下操作。2到5分钟之后开始结晶。Ultra Turrax另外运行10分钟，然后关闭。

15 得到的起始悬浮液在55°C加热，随后在1小时20分钟的时段内冷却到20°C。这个过程再重复两次。随后，通过玻璃料漏斗过滤悬浮液并用500 ml的冷MtBE洗。

随后，在空气中抽干滤饼。

20 得到具有以下粒度分布的微晶：

| | 粒度 (μm) |
|------|----------------------|
| X10 | 2.62 |
| X50 | 10.4 |
| X90 | 23 |
| X100 | 73 |

残留溶剂：0.016% MtBE，0.24%乙酸乙酯

实施例2

25 在具有叶片式搅拌器和装备温度继电器的加热/冷却浴的磺化烧瓶中，将50 g的J956溶解于70°C的200 g乙酸乙酯中。在15分钟内

将透明溶液冷却到 35℃。引入转子-定子分散装置(Ultra Turrax)并以 12000 到 16000 rpm 的转速运行。2 分钟之后结晶开始。Ultra Turrax 另外运行 10 分钟然后关闭。

- 5 得到的起始悬浮液在 50℃加热, 随后在 1 小时的时段内冷却到 20℃。这个过程再重复两次。

随后, 通过玻璃料漏斗过滤悬浮液并用 100 ml 的冷 MtBE 洗。用 1000 ml 水非常彻底地洗滤饼并随后悬浮在 300 g 水中。在以下条件下在具有两个喷嘴(2 mm)的实验室喷雾干燥器(QVF/Yamato)中喷雾干燥悬浮液:

| | |
|-------------|--------------------------|
| 干燥气体入口温度: | 170℃ |
| 干燥气体出口温度: | 60℃ |
| 干燥气体流量: | 0.23 m ³ /min |
| 喷嘴(d=2 mm): | 2.5 巴 |
| 进料: | 8 到 10 ml/min |

在喷雾干燥器的分离滤器中得到的微晶具有以下粒度分布:

| | 粒度 (μm) |
|------|---------|
| X10 | 1.75 |
| X50 | 6.04 |
| X90 | 13 |
| X100 | 36 |

- 15 0.13%水, 0.12%乙酸乙酯

实施例3

包含微晶氨基甲酸酯 J956 的胶囊的制备

| 物质 | 量 |
|---------|------------|
| J956,微晶 | 1.000 mg |
| 微晶纤维素 | 102.480 mg |
| 硬脂酸镁 | 0.520 mg |
| 硬胶囊, 3号 | 1粒 |
| 胶囊填料 | 104.000 mg |

5 微晶 J956 与微晶纤维素在适当的混合机（例如容器混合机）中混和。加入硬脂酸镁并混和若干次。测验单元中不含水。用适当的胶囊填充机（如 Harro Hoeflinger, KFMIIC）将混合物装入 3 号硬胶囊中。

实施例4

包含微晶氨基甲酸酯 J956 的包衣片剂的制备

| | |
|------------------|----------|
| 核: | |
| J956,微晶 | 1.00 mg |
| 乳糖一水合物 | 33.8 mg |
| 玉米淀粉 | 18.0 mg |
| 麦芽糖糊精(10 %, 在水中) | 6.0 mg |
| 羧甲基淀粉钠 | 0.6 mg |
| 甘油单山萿酸酯 | 0.6 mg |
| 壳: | |
| 羟丙基甲基纤维素 | 1.125 mg |
| 滑石 | 0.225 mg |
| 二氧化钛 | 0.625 mg |
| 氧化铁, 黄色素 | 0.020 mg |
| 氧化铁, 红色素 | 0.005 mg |

10

在制粒机(如流化床制粒机 GPCG 3.1, Glatt Co.)中将微晶 J956 与乳糖和玉米淀粉混和。将麦芽糖糊精的水溶液喷雾到混合物中。然后干燥得到的颗粒(输入空气温度为 70℃)。颗粒与羧甲基淀粉钠和甘油单山萿酸酯混和并将 150 mg 得到的质量压成片剂核的形式。然后片剂核用包衣物质在水中的悬浮液通过适当的包衣器(如 Driacoater 500, Driam)喷雾包衣。然后干燥在片剂核上形成的膜(膜质量 4 mg, 输入空气温度为 70℃, 被膜片剂的干燥失重为 3%)。

15

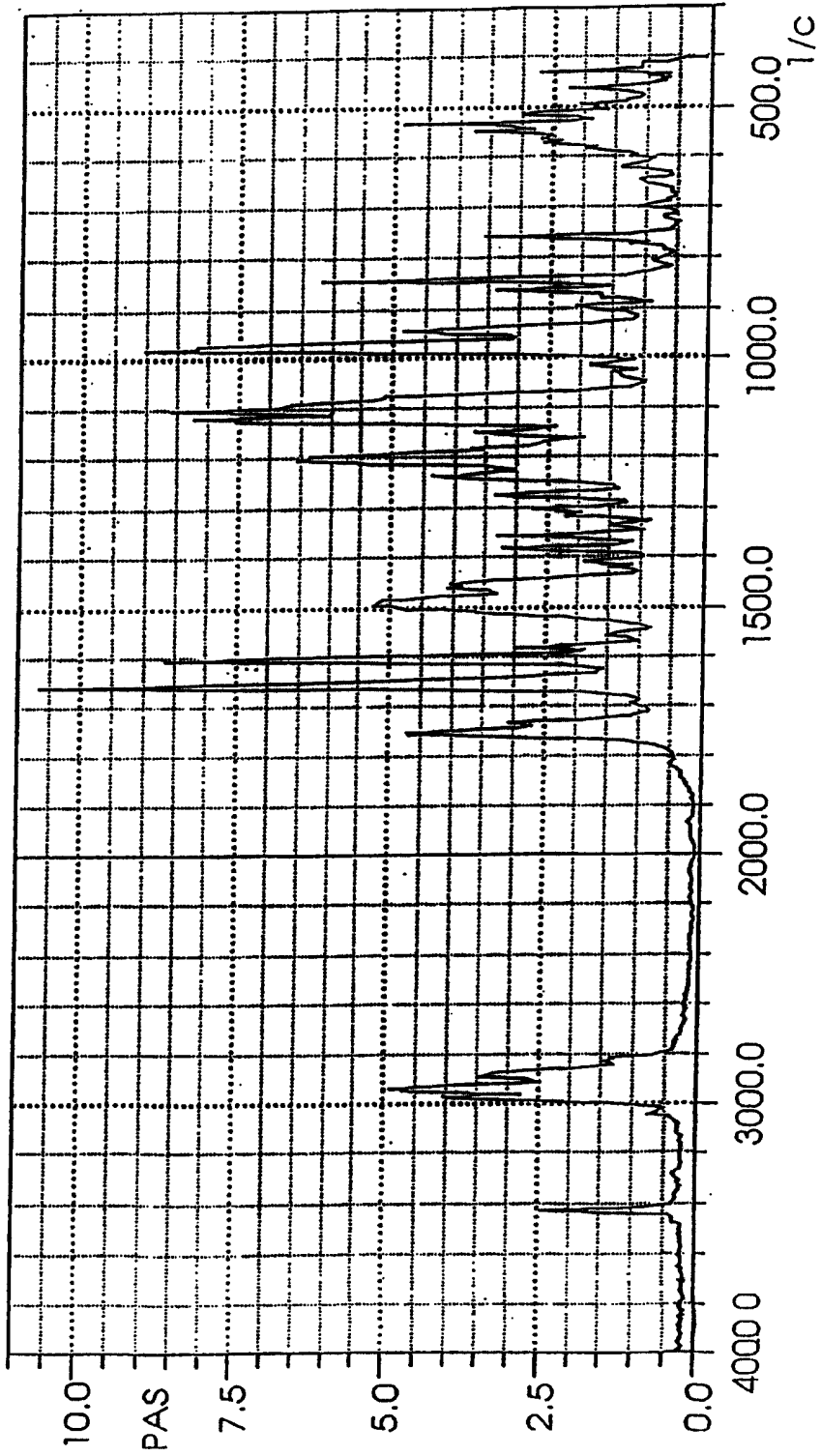


图1

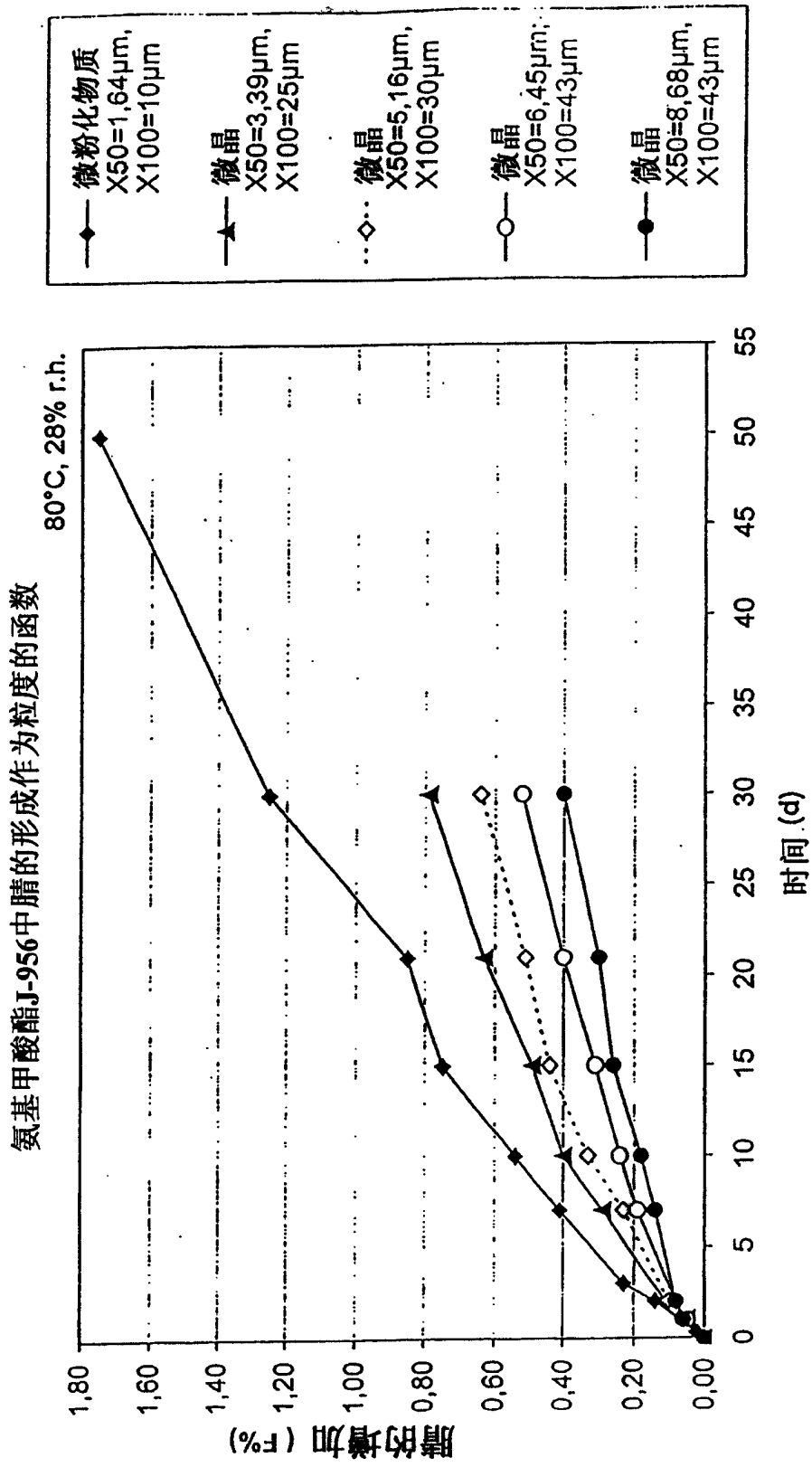
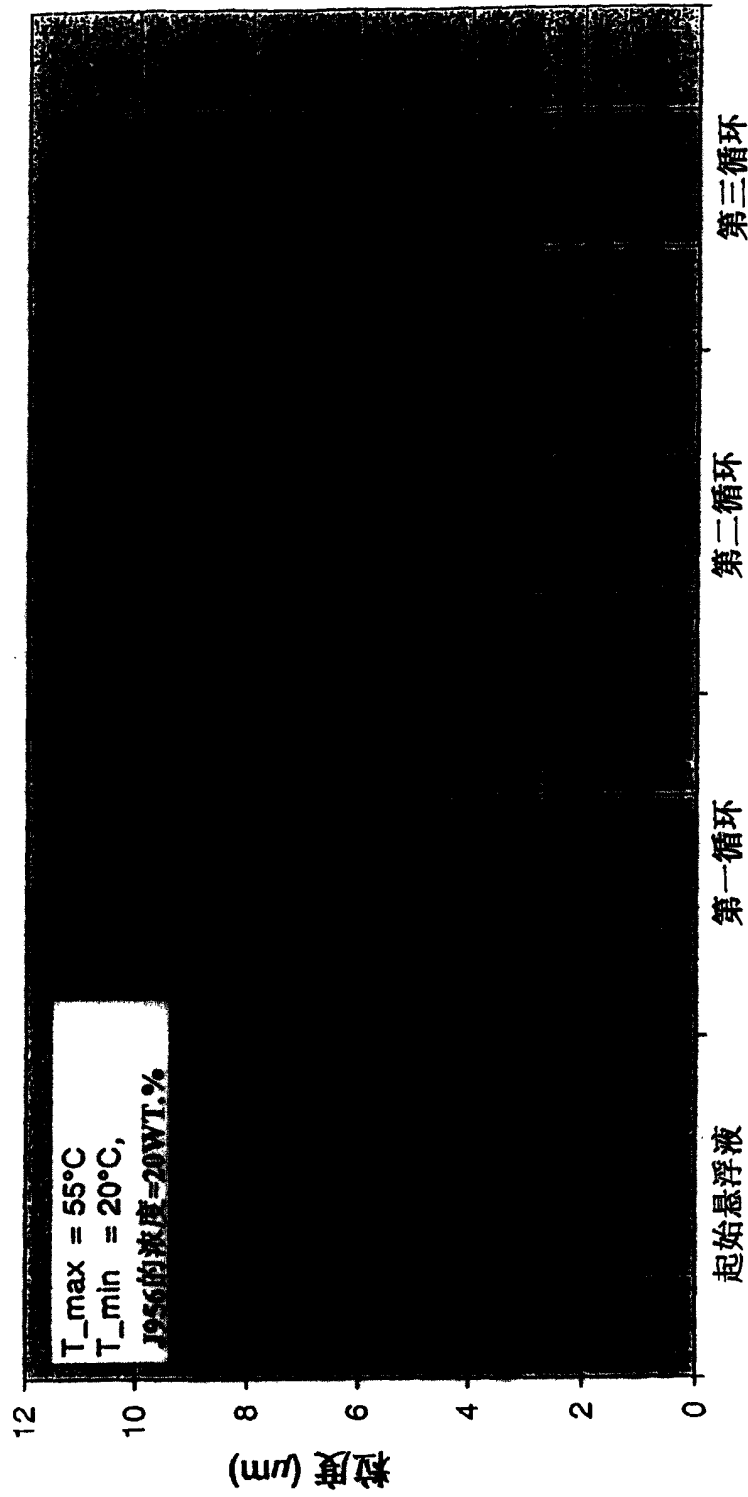


图2

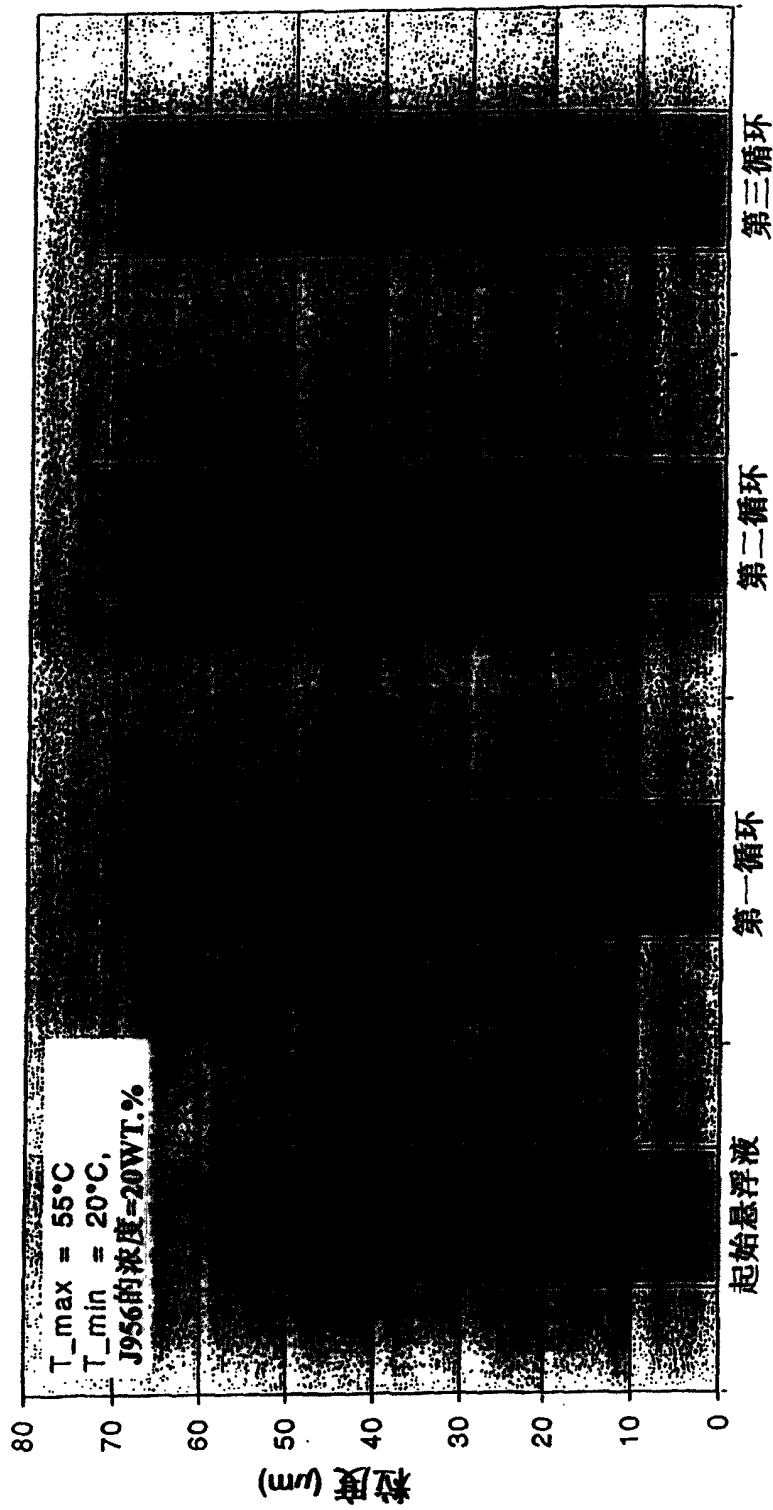
氨基甲酸酯J-956的微晶化
X50-行为



结晶阶段

图3

氨基甲酸酯J-956的微晶化
X100-行为



结晶阶段

图4