



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99807147.1

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1183154C

[22] 申请日 1999.4.9 [21] 申请号 99807147.1

[30] 优先权

[32] 1998.4.10 [33] JP [31] 98899/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/001907 1999.4.9

[87] 国际公布 WO1999/052931 日 1999.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.8

[71] 专利权人 三菱化学株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 稻森武 高桥千香子 藤村义幸

审查员 汪送来

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

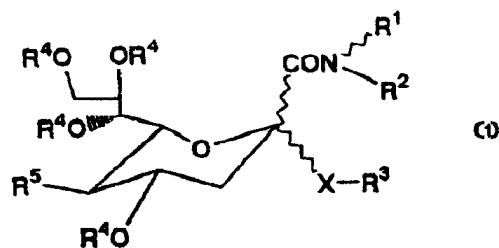
代理人 曹 雯 杨丽琴

权利要求书 5 页 说明书 14 页 附图 3 页

[54] 发明名称 含有唾液酸衍生物的固体分散体

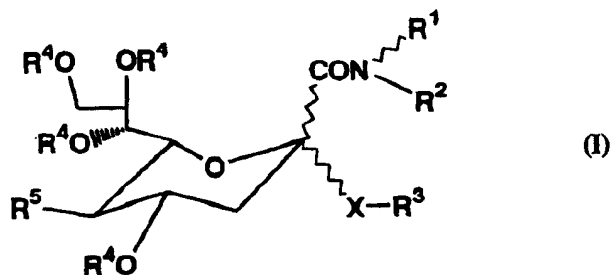
[57] 摘要

提供含有下述通式表示的唾液酸衍生物、溶解性以及吸收性优异的药品。含有羟丙基甲基纤维素等的水溶性高分子以及分散在该水溶性高分子中选自通式(I): [R¹表示甾类化合物残基; R²表示氢原子或 C₁~C₄的烷基; R³表示 C₁~C₁₅的烷基等; X表示氧原子或硫原子] 表示的唾液酸衍生物(例如 3α-[N-(5-乙酰氨基-3,5-双去氧-2-O-甲基-α-D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷)的固体分散体。

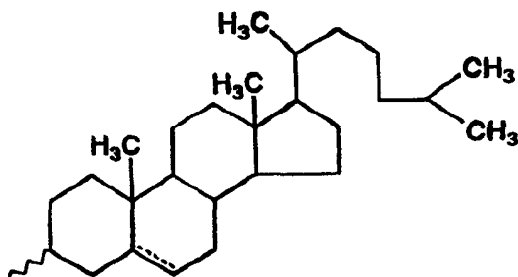


1. 一种固体分散体, 其含有水溶性高分子以及分散在该水溶性高分子中的选自下述通式 (I) 表示的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质, 通式 (I) 如下:

5

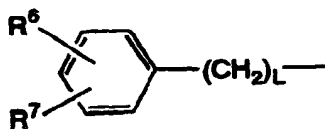


上述通式 (I) 中, R^1 是下式所示基团:



- 10 式中, ...表示单键或者双键;
 R^2 表示氢原子或者 $C_1 \sim C_4$ 的烷基;
 R^3 表示 $C_1 \sim C_{15}$ 的烷基、

下式所示基团:



15

式中, R^6 以及 R^7 各自独立, 表示氢原子、卤素原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、羟基、 R^4O- 、

式中 R^8 表示 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基、
 硝基、氨基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氨基、 $C_2 \sim C_3$ 的二烷氨基、或者 R^9OCO- 、
 式中 R^9 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$
 烷基，

5 L 表示 0~6 的整数、

$R^{10}O(CH_2)_m-$ ，式中， R^{10} 表示氢原子； $C_1 \sim C_4$ 的烷基；可以有选自
 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基的 1 个以上的
 取代基的苯基；或者可以有选自 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝
 基、氨基以及羧基的 1 个以上的取代基的苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基， m 表
 10 示 2~6 的整数、或者

$(R^{11})(R^{12})N-(CH_2)_n-$ ，式中， R^{11} 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、
 R^{12} 表示氢原子； $C_1 \sim C_4$ 的烷基； $C_2 \sim C_7$ 的酰基； $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基；
 可以有选自 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基的
 1 个以上的取代基的苯磺酰基；或者 $R^{13}OCO-$ 、

15 式中， R^{13} 表示 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基，
 n 表示 2~6 的整数；

R^4 表示氢原子或 $C_2 \sim C_7$ 的酰基；

R^5 表示 $R^{14}O-$ 、式中， R^{14} 表示氢原子或 $C_2 \sim C_7$ 的酰基，或者

$R^{15}NH-$ 、式中， R^{15} 表示 $C_2 \sim C_7$ 的酰基；

20 $R^{16}O(CH_2)_p-CO-$ 、式中 R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、苯
 基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基， p 表示 0~4 的整数；

可以有选自 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以
 及羧基的 1 个以上的取代基的 $C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基；

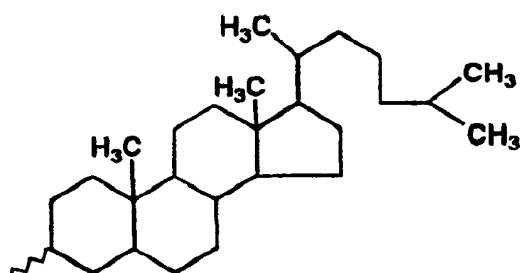
25 可以有选自 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以
 及羧基的 1 个以上的取代基的苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基羰基；

$C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基；或者

可以有选自 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以
 及羧基的 1 个以上的取代基的苯磺酰基，

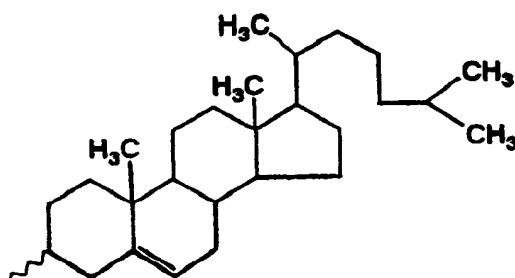
X 表示氧原子或者硫原子。

30 2. 在权利要求第 1 项记载的固体分散体，含有选自 R^1 是下式



的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

- 5 3. 在权利要求第 1 项记载的固体分散体, 含有选自 R^1 是下式

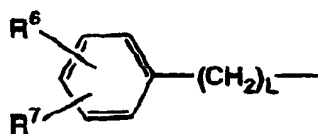


的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

- 10 4. 在权利要求第 1 项到第 3 项任何一项中记载的固体分散体, 含有选自 R^2 是氢原子或甲基的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

- 15 5. 在权利要求第 1 项到第 3 项任何一项中记载的固体分散体, 含有选自 R^2 是氢原子的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

6. 在权利要求第 1 项到第 5 项任何一项中记载的固体分散体, 含有选自 R^3 是 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、
下式的基团



式中, R^6 以及 R^7 各自独立, 表示氢原子、卤素原子或者 $R^9\text{OCO}-$ 、

式中 R^9 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基,

5 L 表示 $0 \sim 3$ 的整数、

$R^{10}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、式中, R^{10} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基, m 表示 $2 \sim 4$ 的整数、或者

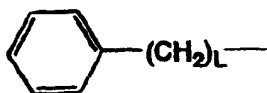
$(R^{11})(R^{12})\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ 、式中, R^{11} 表示氢原子, R^{12} 表示氢原子、 $C_2 \sim C_7$ 的酰基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基或者 $R^{13}\text{OCO}-$ 、

10 式中, R^{13} 表示苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基,

n 表示 $2 \sim 4$ 的整数;

的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

7. 在权利要求第 1 项到第 5 项任何一项中记载的固体分散体, 含
15 有选自 R^1 是 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或下式的基团的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质,



式中, L 表示 $0 \sim 3$ 的整数。

20 8. 在权利要求第 1 项到第 5 项任何一项中记载的固体分散体, 含有选自 R^3 是 $C_1 \sim C_3$ 的烷基的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

9. 在权利要求第 1 项到第 8 项任何一项中记载的固体分散体, 含有选自 R^4 是氢原子或者乙酰基的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水
25 合物及它们的溶剂合物的物质。

10. 在权利要求第 1 项到第 8 项任何一项中记载的固体分散体, 含

有选自 R' 是氢原子的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

11. 在权利要求第 1 项到第 10 项任何一项中记载的固体分散体，含有选自 R^5 是 $R^{14}O-$ 、式中， R^{14} 表示氢原子或乙酰基，或者

5 $R^{15}NH-$ 、式中， R^{15} 表示 $C_2 \sim C_7$ 的酰基、 $R^{16}O(CH_2)_pCO-$ 、

式中 R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基或苯基($C_1 \sim C_3$)烷基， p 表示 0 ~ 4 的整数、

$C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基、 $C_1 \sim C_3$ 的烷基磺酰基或苯磺酰基；

10 的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

12. 在权利要求第 1 项到第 10 项任何一项中记载的固体分散体，含有选自 R^5 是 $R^{14}O-$ 、式中， R^{14} 表示氢原子，或者

$R^{15}NH-$ 、式中， R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 的酰基、或者 $R^{16}O(CH_2)_pCO-$ 、式中 R^{16} 表示氢原子， p 表示 1；

15 的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

13. 在权利要求第 1 项到第 10 项任何一项中记载的固体分散体，含有选自 R^5 是 $R^{15}NH-$ 、式中， R^{15} 表示乙酰基；

20 的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

14. 在权利要求第 1 项到第 13 项任何一项中记载的固体分散体，含有选自 X 是氧原子的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质。

25 15. 在权利要求第 1 项到第 14 项任何一项中记载的固体分散体，唾液酸衍生物为 $3\alpha-[N-(5\text{-乙酰氨基-3,5-双去氧-2-O-甲基-}\alpha\text{-D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基}]胆甾烷$ 。

16. 在权利要求第 1 项到第 15 项任何一项中记载的固体分散体，实质上含有以非结晶状态分散的上述物质。

30 17. 含有在权利要求第 1 项到第 16 项任何一项中记载的固体分散体以及制剂用添加物的药物组合物。

含有唾液酸衍生物的固体分散体

技术领域

- 5 本发明是关于含有对起因于胆碱能神经细胞的病变的各种疾病的治疗以及/或者预防有用的物质的固体分散体、以及含有该固体分散体的药物制剂。

背景技术

- 10 在将难溶性以及/或者难吸收性的物质作为药物使用方面,进行了改善它们的溶解性及吸收性的尝试。作为如此进行尝试的物理化学方面的方法已知的有非晶体化。这个方法,是破坏物质的结晶构造,一直微细化到分子水平的方法。作为非晶体化的形态之一,可以举出固体分散体。固体分散体含有着以分子水平分散在担体中的物质,即成为固体溶解在固体中的状态。在固体分散体中,由于被分散了的物
15 质相互之间不接触,因此难以引起结晶化,一般地是物质的非晶体化状态,稳定性提高。

- 已知难溶性的化合物被分散在水溶性高分子中,通过形成非晶体化的固体分散体,能够改善此化合物的溶解性、吸收性。例如,在特开昭 58-77811 号公报中,公开了作为心绞痛的治疗药有效的硝苯地
20 平,通过被分散在羟丙基甲基纤维素中形成固体分散体,能够改善溶解性及吸收性。作为固体分散体的制造方法来说,已知有:物质和水溶性高分子溶解在适当的溶剂中,再除去溶剂的溶剂法(化学药物公报, 34(8), 3408(1986));将物质和水溶性高分子熔融,再冷却固化的熔融法(药学杂志, 59, 937(1970));物质和水溶性高
25 分子用球磨机等进行混合粉碎的混合粉碎法(药剂学, 45(4), 291(1985));将药物和水溶性高分子的溶液进行喷雾干燥的喷雾干燥法(化学药物公报, 44(3), 568(1996))等。

- 另一方面,含有唾液酸的神经鞘糖脂的神经节苷脂,是生物体膜的构成成分,大量地包含在高等动物的脑中。对于神经节苷脂近年来
30 被报道有各种各样的功能,但特别是从神经系的膜特定存在的角度,在神经系统方面的作用被特别重视。唾液酸是神经节苷脂的重要组成部分,由其同神经节苷脂的功能的关系,同时从在医学方面应用的观

点, 合成出了各种的衍生物(特开昭 55-89298 号、同 61-243096 号、同 61-282390 号、同 63-41492 号、同 63-41494 号、同 63-63697 号、同 63-68526 号、同 64-52794 号、特开平 1-190693 号、同 3-151398 号、W093/10134 号、W094/03469 号专利等), 另外在衍生物的活性方面也有几个报告(特开昭 62-265229 号、特开平 1-93529 号、同 3-77898 号、同 3-81287 号各专利, 脑研究, 438, 277-285(1988))。

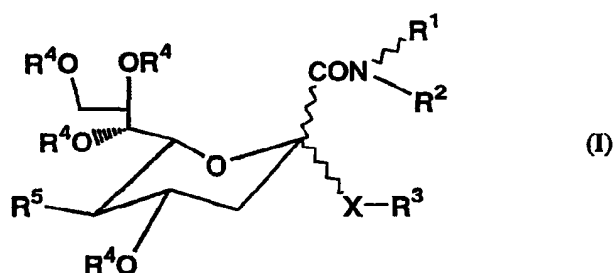
本发明人, 首先发现具有将是乙酰胆碱合成酶的胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性赋活活性的唾液酸衍生物(特开平 7-228592 号专利)。这个唾液酸衍生物, 在改善包括阿耳茨海默氏症的老年痴呆上的记忆障碍等的中枢神经系统障碍及、糖尿病性神经损害等的末梢神经系统障碍方面有作用; 作为药物的有效成分极其有用。本发明的化合物因为在胆碱能神经细胞方面赋活 ChAT 活性, 所以能够期待对于痴呆、记忆障碍、伴随它们的症状的预防及治疗有效果。具体地说, 能够认为在: 包含阿耳茨海默氏症的老年痴呆症, 伴随脑中风、脑出血、脑梗塞等的脑血管性痴呆症, 伴随头部外伤、脑膜炎后遗症、脑性麻痹、抗亨顿氏病、皮克氏病、唐氏综合症、帕金森氏综合症等的记忆障碍、注意力低下、语言障碍、意欲低下、情绪障碍、幻觉、妄想状态、行动异常等方面的预防及治疗有用。进一步对迟发性运动障碍, 青光眼, 睡眠障碍, 包括外伤性或者炎症性的神经病变的运动神经、感觉神经、自律神经等的末梢神经障碍, 由酒精性神经障碍、经抗癌剂等所致的药物性神经障碍、糖尿病等引起的代谢性的神经障碍或者特发性的抗癌剂等末梢神经障碍, 面神经麻痹, 坐骨神经麻痹, 脊髓性肌肉萎缩病, 肌肉营养障碍, 重症肌无力症, 多发性硬化症, 肌萎缩性侧索硬化症, 急性散在性脑脊髓炎, 格、巴二氏综合症, 疫苗接种后脑炎, 亚急性视神经脊髓病等的预防及治疗也有用。可是唾液酸衍生物因为在水中难溶, 并且难吸收, 所以对于采用通常的制剂技术进行制备的药物, 不能充分地发挥其有效性。

发明的公开

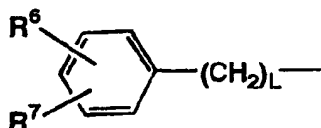
本发明的课题在于提供包含将记载在特开平 7-228592 号专利上的唾液酸衍生物作为有效成分, 并且能够充分地发挥其有效性的药物。更具体地说, 本发明的课题是提供上述唾液酸衍生物的溶解性及吸收性优异的药物。

本发明者们为了解决上述课题进行了深入研究, 结果发现: 通过让上述唾液酸衍生物或者其盐等的有效成分分散在水溶性高分子中, 形成固体分散体, 能够解决上述的课题, 可以提供溶解性和吸收性优异的、能够发挥高有效性的药物。本发明在上述发现的基础上完成。

即, 本发明提供含有水溶性高分子以及分散在该水溶性高分子中的选自用下述通式 (I) 表示的唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物的物质的固体分散体, 通式 (I) 如下:

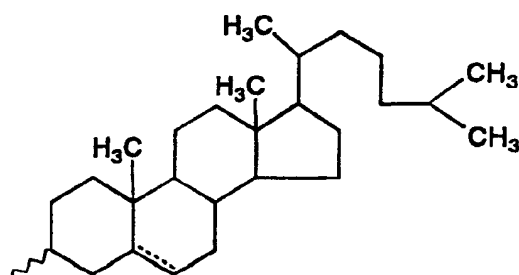


[上述通式 (I) 中, R^1 表示甾类化合物残基; R^2 表示氢原子或者 $C_1 \sim C_4$ 的烷基; R^3 表示 $C_1 \sim C_{16}$ 的烷基、及下式:

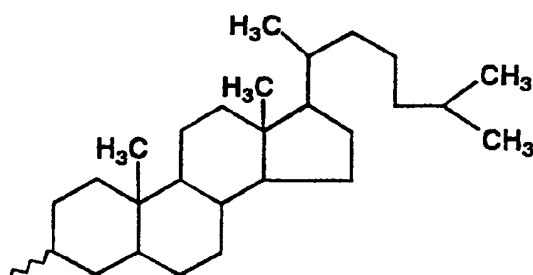


- {式中, R^6 以及 R^7 各自独立, 表示氢原子、卤素原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、羟基、 R^8O- (式中 R^8 表示 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基)、硝基、氨基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氨基、 $C_2 \sim C_8$ 的二烷氨基、或者 R^9OCO- (式中 R^9 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基); L 表示 0 ~ 6 的整数)、 $R^{10}O(CH_2)_m-$ (式中, R^{10} 表示氢原子; $C_1 \sim C_4$ 的烷基; 可以具有从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的 1 个以上的取代基的苯基; 或者可以具有从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的 1 个以上的取代基的苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基, m 表示 2 ~ 6 的整数)、或者 $(R^{11})(R^{12})N-(CH_2)_n-$ {式中, R^{11} 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、 R^{12} 表示氢原子;

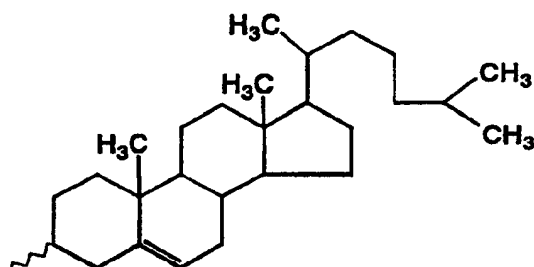
- $C_1 \sim C_4$ 的烷基; $C_2 \sim C_7$ 的酰基; $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基; 可以具有从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的 1 个以上的取代基的苯磺酰基; 或者 $R^{13}OCO-$ (式中, R^{13} 表示 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯- ($C_1 \sim C_3$) 烷基), n 表示 2~6 的整数}; R^4 表示氢原子或
- 5 $C_2 \sim C_7$ 的酰基; R^5 表示 $R^{14}O-$ (式中, R^{14} 表示氢原子或 $C_2 \sim C_7$ 的酰基) 或者 $R^{15}NH-$ {式中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_7$ 的酰基; $R^{16}O(CH_2)_p-CO-$ (式中 R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、苯基或苯基- ($C_1 \sim C_3$) 烷基, p 表示 0~4 的整数)}; 可以具有从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的 1 个以上的取代基的 $C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基; 可以具有
- 10 从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的 1 个以上的取代基的苯基 ($C_1 \sim C_3$) 烷基羰基; $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基; 或者可以具有从 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、卤素原子、羟基、硝基、氨基以及羧基中选择的可以有 1 个以上的取代基的苯磺酰基}, X 表示氧原子或者硫原子。
- 15 对于上述发明的优选的形式, 可以举出在由上述唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物组成的组中选择的物质中, R^1 是下式 (式中, ...表示单键或者双键) 的上述固体分散体;



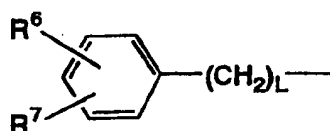
- 20 R^1 是下式的上述固体分散体;



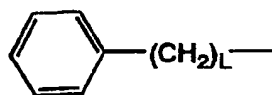
以及 R^1 是下式的上述固体分散体。



- 对于其它的优选的形式，可以举出在由上述唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物组成的组中选择的物质中， R^2 是氢原子或者甲基的上述固体分散体； R^2 是氢原子的上述固体分散体； R^3 是 $C_1 \sim C_8$ 的烷基、下式的基团



- 10 {式中， R^6 以及 R^7 各自独立，表示氢原子、卤素原子或者 $R^9\text{OCO}-$ （式中 R^9 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基）， L 表示 $0 \sim 3$ 的整数}、 $R^{10}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ （式中， R^{10} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯基- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基， m 表示 $2 \sim 4$ 的整数）或者 $(R^{11})(R^{12})\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ {式中， R^{11} 表示氢原子， R^{12} 表示氢原子、 $C_2 \sim C_7$ 的酰基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基或者 $R^{13}\text{OCO}-$ （式中， R^{13} 表示苯- $(C_1 \sim C_3)$ 烷基）， n 表示 $2 \sim 4$ 的整数}
- 15 的上述固体分散体；以及 R^3 是 $C_1 \sim C_8$ 的烷基或下式



（式中， L 表示 $0 \sim 3$ 的整数）的上述固体分散体。

- 20 进一步对于其它的优选的形式，可以举出在由上述唾液酸衍生物及其盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物组成的组中选择的物质

- 中, R^3 是 $C_1 \sim C_3$ 的烷基的上述固体分散体; R^4 是氢原子或者乙酰基的上述固体分散体; R^4 是氢原子的上述固体分散体; R^5 是 $R^{14}O-$ (式中, R^{14} 表示氢原子或乙酰基) 或者 $R^{15}NH-$ {式中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_7$ 的酰基、 $R^{16}O(CH_2)_pCO-$ (式中 R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基或苯基 ($C_1 \sim C_3$) 烷基, p 表示 $0 \sim 4$ 的整数)、 $C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基、 $C_1 \sim C_3$ 的烷基磺酰基或苯磺酰基)} 的上述固体分散体; R^5 是 $R^{14}O-$ (式中, R^{14} 表示氢原子) 或者 $R^{15}NH-$ {式中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 的酰基、 $R^{16}O(CH_2)_pCO-$ (式中 R^{16} 表示氢原子, p 表示 1)} 的上述固体分散体; R^5 是 $R^{16}NH-$ (式中, R^{16} 表示乙酰基) 的上述固体分散体; 以及 X 是氧原子的上述固体分散体。
- 10 作为最优选的形式, 是能够提供: 唾液酸衍生物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃糖酰基 (ノニユロピラノソニル)) 氨基]胆甾烷) 的固体分散体; 在实质上含有非结晶状态的上述物质的上述固体分散体; 以及在实质上不含有结晶状态的上述物质的上述固体分散体。从其它的观点来看, 能够提供含有上述固体分散体以及在药学上可以容许的载体的药物组合物。
- 15

附图的简单的说明

- 第 1 图是表示本发明的固体分散体的溶出试验结果的图。图中的结果显示 3 次的平均值, ■ 表示本发明的固体分散体 (实施例 1);
- 20 □ 表示比较例 1 的固体粉末的结果。

第 2 图是表示本发明的固体分散体的吸收试验结果 (大鼠) 的图。图中的结果显示 3 次的平均值, ■ 表示本发明的固体分散体 (实施例 2); □ 表示比较例 2 的混悬剂的结果。

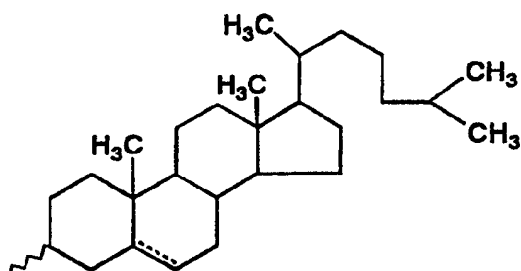
- 第 3 图是表示本发明的固体分散体的吸收试验结果 (狗) 的图。图中的结果显示 3 次的平均值, ■ 表示本发明的固体分散体 (实施例 3); ◆ 表示本发明的固体分散体 (实施例 4); ● 表示本发明的固体分散体 (实施例 5); □ 表示比较例 3 的胶囊剂 (固体粉末) 的结果。
- 25 实施发明的最佳形式

- 包含在本发明的固体分散体中的唾液酸衍生物用上述通式 (I)
- 30 表示。作为在上述通式 (I) 被定义的 $C_1 \sim C_4$ 的烷基, 可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等; 作为 $C_1 \sim C_{15}$ 的烷基, 可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正

- 己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十五烷基等；作为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基，可以举出上述 $C_1 \sim C_{15}$ 的烷基中的 $C_1 \sim C_6$ 的烷基。作为卤素原子可以举出氟原子、氯原子、溴原子等；作为苯基- ($C_1 \sim C_3$) 烷基可以举出苄基、苯乙基等。作为 $C_2 \sim C_7$ 的酰基可以举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基等；作为 $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基可以举出甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、正丁基磺酰基等。

- 另外作为作为 $C_1 \sim C_4$ 的烷基氨基可以举出甲氨基、乙氨基、丁氨基等；作为 $C_2 \sim C_8$ 的二烷基氨基可以举出二甲氨基、二乙氨基、二丁氨基等。作为 $C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基可以举出苯甲酰基、甲苯酰基、萘酰基等；作为苯基 ($C_1 \sim C_3$) 烷羰基可以举出苄基羰基、苯乙羰基、苯丙羰基等。

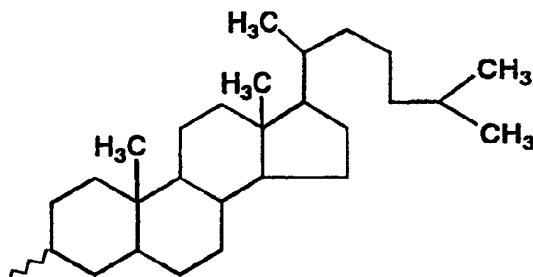
在 (I) 式中作为被定义为 R^1 的甾类化合物残基，具体地可以举出用下式来表示的基团。



15

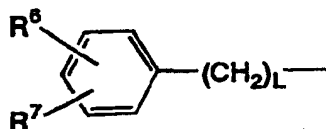
(式中，.....表示单键或者双键，甾类化合物骨架的 3 位的立体配置表示 α 体以及 β 体的任何一种)

作为优选的 R^1 ，可以举出用下记的式子来表示的甾类化合物残基：

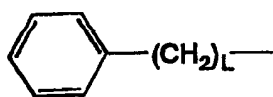


20

作为 R^2 优选氢原子或者甲基, 最优选氢原子。作为 R^3 优选 $C_1 \sim C_8$ 的烷基、下式的基团



- 5 {式中, R^6 以及 R^7 各自独立, 表示氢原子、卤素原子或者 $R^9\text{OCO}-$ (式中 R^9 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基), L 表示 $0 \sim 3$ 的整数}、 $R^{10}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ (式中, R^{10} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、苯基或苯 ($C_1 \sim C_3$) 烷基, m 表示 $2 \sim 4$ 的整数)、或者 $(R^{11})(R^{12})\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ {式中, R^{11} 表示氢原子, R^{12} 表示氢原子、 $C_2 \sim C_7$ 的酰基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基磺酰基或
- 10 $R^{13}\text{OCO}-$ (式中, R^{13} 表示苯基 ($C_1 \sim C_3$) 烷基), n 表示 $2 \sim 4$ 的整数}, 更优选 $C_1 \sim C_8$ 的烷基或者下式的基团



(式中, L 表示 $0 \sim 3$ 的整数), 最优选 $C_1 \sim C_3$ 的烷基。

- 15 作为 R^4 优选氢原子或者乙酰基, 最优选氢原子。作为 R^5 优选 $R^{14}\text{O}-$ (式中, R^{14} 表示氢原子或乙酰基) 或者 $R^{15}\text{NH}-$ {式中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 的酰基、 $R^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CO}-$ (式中, R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基或苯基 ($C_1 \sim C_3$) 烷基, p 表示 $0 \sim 4$ 的整数)、 $C_7 \sim C_{11}$ 的芳酰基、 $C_1 \sim C_3$ 的烷基磺酰基或苯磺酰基)}, 更优选 $R^{14}\text{O}-$ (式中, R^{14} 表示氢原子)
- 20 或者 $R^{15}\text{NH}-$ {式中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 的酰基、 $R^{16}\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CO}-$ (式中, R^{16} 表示氢原子, p 表示 1)}, 最优选 $R^{15}\text{NH}-$ (式中, R^{15} 表示乙酰基。作为 X 最优选的是氧原子。

- 在上述通式 (I) 中的取代基的具体例子以及用式 (I) 来表示的唾液酸衍生物的具体例子见特开平 7-228592 号专利。对于本发明的
- 25 固体分散体, 除了在上述例示出的具有取代基的唾液酸衍生物之外, 还优选在特开平 7-228592 号专利中公开的具体地例子。另外在本发

明的固体分散体中可以利用的通式(I)表示的唾液酸衍生物并不局限在这些之中,包含在通式(I)中的衍生物全部均可以利用。

作为最优选的唾液酸衍生物,可以举出: 3α -[N-(3-去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-5 的化合物 No. 367 的 α 体)、 3α -[N-(3-去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(特开平 7-228592 号专利的表-7 的化合物 No. 507 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-1 的化合物 No. 4 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-苄基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-1 的化合物 No. 19 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-苄基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-1 的化合物 No. 21 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(特开平 7-228592 号专利的表-1 的化合物 No. 234 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-S-苄基-2-硫- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-2 的化合物 No. 260 的 α 体)、 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-甲基- β -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-3 的化合物 No. 268 的 α 体)、以及 3α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-苄基- β -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(特开平 7-228592 号专利的表-3 的化合物 No. 281 的 α 体),但是可以被本发明的固体分散体利用的通式(I)的唾液酸衍生物并不局限在这些中。

作为与用上述通式(I)来表示的化合物的羧基相对应的盐类,优选在制药方面被容许的盐类,例如可以举出同钠、钾等的碱金属形成的盐;同铵、三(羟甲基)氨基甲烷、N, N-二(羟乙基)哌嗪、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、L-谷氨酰胺等的有机氮形成的盐。

作为用上述通式 (I) 来表示的唾液酸衍生物的盐, 可以举出例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等的无机酸盐, 以及草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、安息香酸盐、甲烷磺酸盐、樟脑磺酸盐等的有机酸盐, 但是
5 可以被本发明的固体分散体利用的盐并不局限在这些中。只要是在生理上被容许的盐均可以利用。

上述通式 (I) 的化合物或者它的盐因为也有以水合物或溶剂合物的形式存在者, 所以也可以将水合物或溶剂合物用来制造本发明的固体分散体。形成溶剂合物的溶剂的种类不受特定的限制, 可以举出
10 例如: 甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、醋酸乙酯、二氯甲烷等。同时, 上述通式 (I) 的化合物具有不对称碳原子, 存在数个异构体, 但任何一个的异构体均可以用来制造本发明的固体分散体。另外, 包含在上述通式 (I) 中的化合物, 按照记载在特开平 7-228592 号专利的方法, 或者以它为基础的方法可以制造。

15 能够用于制造本发明的固体分散体的水溶性高分子的种类不受限制, 可以使用在药学上被容许的任何物质。可以举出例如: 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇等。另外也可以使用溶解性与 pH 有相关性的高分子, 可以举出例如: 羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸
20 酯、羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、纤维素醋酸邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物等。这些水溶性高分子在形成盐的时候可以使用任意的盐, 也可以将这些水溶性高分子 2 种以上组合起来使用。这些水溶性高分子的使用量没有特别地限制, 从业者可以任意地选择, 例如占有效成分的上述物质的从 0.5 到 20 重量份均可以, 更优选从 1 到 7
25 重量份。

本发明的固体分散体的制造方法没有特别地限制, 作为制造固体分散体的方法可以采用能够利用的所有的方法。具体地说, 可以举出溶剂法 (化学药物公报, 34 (8), 348 (1986))、熔融法 (药学杂志, 59, 937 (1970))、混合粉碎法 (药剂学, 45 (4), 291 (1985))、
30 喷雾干燥法 (化学药物公报, 44 (3), 568 (1996)) 等, 但这些的方法中优选溶剂法。本发明的固体分散体, 是从上述 (I) 式来表示的唾液酸衍生物及它的盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物组成

的组中选择的物质，以分子水平分散在上述水溶性高分子中，希望在实质性地失去结晶状态。上述物质实际上是否能够以非结晶的状态分散，通过例如测定固体分散体的粉末 X 光衍射来可以容易地得到确定。

- 5 在经溶剂法制造本发明的固体分散体时，将从上述 (I) 式来表示的唾液酸衍生物及它的盐、以及它们的水合物及它们的溶剂合物组成的组中选择的物质溶解在适宜的有机溶剂中，从此溶液中可以用适宜的方法除去溶剂。溶剂的种类只要能够溶解上述物质均可，没有特别地限制。但希望使用挥发性大、低毒性的有机溶剂。可以优选使用例如：甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮等，也可以将 2 种以上的这些溶剂组合使用。

- 15 从溶解有作为有效成分的上述物质以及水溶性高分子的溶液中除去溶剂的方法没有特别地限制，可以采用加热蒸馏或减压蒸馏等通常使用的手段。除去溶剂后，干固了的残渣使用筛网粉碎机、锤磨机或喷射粉碎机等进行粉碎以及整粒，进一步地根据需要进行二次干燥之后再进一步整粒，可以制造固体分散体。进行干燥时的干燥条件，除了是有效成分的上述物质的种类之外，还根据使用的水溶性高分子、溶剂、机器等的种类的不同而不同，但通常可以在室温至 200℃ 的加热下，用常压至 1 托 (Torr) 以下的高真空度进行数秒至 10 几个小时的干燥。

- 20 本发明的固体分散体可以以其本身作为药物，但通常优选制备成细粒剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、干糖浆剂等的形式的制剂来给药。例如，将上述的固体分散体通过制剂设备进行混合步骤、制粒步骤、整粒步骤、压片步骤、包衣步骤、填充胶囊步骤等通常的制剂化步骤，能够制造上述制剂。根据必要使用适当的制剂用添加物制造药物组成物，可以将制备成的药物组成物做成上述形式的制剂。

- 25 作为制剂用添加物，可以举出例如：赋形剂（例如乳糖、甘露醇、微晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉等）、崩解剂（例如羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素等）、助流剂（例如轻质无水硅酸、含水二氧化硅等）、着色剂（例如二氧化钛、黄色三氧化二铁等）、矫味剂（例如酒石酸、抗坏血酸、柠檬酸等）、表面活性剂（例如十

二烷基硫酸钠、聚山梨酸酯 80、聚氧乙烯硬化蓖麻油等)、分散剂(例如微晶纤维素、羧基乙烯基共聚物等)、润滑剂(例如硬脂酸镁等), 这些的制剂用添加物的使用量从业者可以适宜选择。这些的制剂用添加物可以用一个或二个以上的适宜步骤进行添加, 例如可以在制造固体分散体的时候添加, 也可以在由固体分散体制成制剂的步骤中进行添加。

实施例

以下, 通过实施例进一步具体地说明本发明, 但本发明的范围并不局限在下记的实施例中。

10 实施例 1

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3, 5-双去氧-2-O-甲基- α -D-甘油-D-半乳糖-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(以下称为化合物 A) 5g 和羟丙基纤维素 15g 溶解在甲醇 2.5L 中, 用喷雾干燥机于 140℃ 进行喷雾干燥, 得到的固形物用真空干燥器在 70℃ 真空干燥 6 小时, 用 32# 的筛过筛, 得到固体分散体。

实施例 2

化合物 A (1g) 和聚乙烯吡咯烷酮 5g 溶解在乙醇 0.7 升中, 然后添加轻质无水硅酸 0.3g 进行混悬后, 在搅拌下于 80℃ 加热除去溶剂。得到的固形物用粉碎机进行粉碎, 在 70℃ 真空干燥 6 小时, 用 32# 的筛过筛, 得到固体分散体。本固体分散体 1.26g 中经常法添加聚乙烯吡咯烷酮 3.78g, 进行混合, 得到的混合物悬浮在蒸馏水 1000ml 中, 得到化合物 A 的浓度为 1mg/5ml 的均一的混悬剂。

实施例 3

化合物 A (5g) 和羟丙基纤维素 35g 溶解在甲醇 2.5 升中, 用喷雾干燥机在 140℃ 进行喷雾干燥。得到的固形物用真空干燥器在 70℃ 真空干燥 6 小时, 用 32# 的筛过筛, 得到固体分散体。本固体分散体溶解在 5% 十二烷基硫酸钠水溶液中, 得到化合物 A 的浓度为 5mg/ml 的溶液剂。

实施例 4

化合物 A (5g) 和羟丙基纤维素 35g 溶解在甲醇 2.5 升中, 然后添加聚乙烯吡咯烷酮 20g, 进行混悬后, 用喷雾干燥机在 140℃ 进行喷雾干燥。得到的固形物用真空干燥器在 70℃ 真空干燥 6 小时, 用

32#的筛过筛，得到固体分散体。本固体分散体溶解填充于胶囊中，得到含有化合物 A 为 5mg 的胶囊剂。

实施例 5

在实施例 4 得到的固体分散体 12.0g 中，经常法添加乳糖 6.06g、
5 羧甲基淀粉钠 5.6g、含水二氧化硅 4.2g、硬脂酸镁 0.14g，混合、压片，得到含有化合物 A 为 5mg 的片剂。

比较例 1

化合物 A (5g) 和羟丙基纤维素 15g 进行混合，得到固体粉末。

比较例 2

10 化合物 A (1g) 和聚乙烯吡咯烷酮 5g、轻质无水硅酸 0.3g 进行混合，得到固体粉末。在本固体粉末 1.26g 中，经常法添加聚乙烯吡咯烷酮 3.78g，进行混合，得到的混合物悬浮在蒸馏水 1000ml 中，得到化合物 A 的浓度为 1mg/5ml 的均一的混悬剂。

比较例 3

15 化合物 A (5g)、羟丙基纤维素 35g 以及聚乙烯吡咯烷酮 20g 进行混合，得到固体粉末。本固体粉末填充胶囊，得到含有化合物 A 为 5mg 的胶囊剂。

试验例 1

20 用气相色谱法测定经实施例 1、2、3 以及 4 得到的各个的固体分散体中的残留溶剂。其结果，实施例 1、2、3 以及 4 的固体分散体中的残留溶剂在检出限度 (50ppm) 以下。

试验例 2

25 对于经实施例 1 以及比较例 1 分别得到的固体分散体及固体粉末进行溶出试验。在搅拌器搅拌下，于 37℃ 在 100ml 的蒸馏水中添加相当量的化合物 A (约 10mg)，在规定的时间内进行取样，测定化合物 A 的溶出量。结果见图 1。实施例 1 的固体分散体与比较例 1 的固体粉末进行比较，显示出优异的溶出性。

试验例 3

30 对于经实施例 2 及比较例 2 得到的混悬剂，进行大鼠吸收试验。化合物 A (1mg/kg/5ml，混悬剂) 强制经口给予大鼠，在规定的时间内采血，测定化合物 A 的血浆中浓度。结果见图 2。实施例 2 的固体分散体混悬剂与比较例 2 的固体粉末的混悬剂进行比较，显示出优异的

吸收性。

试验例 4

对于经实施例 3、4、5 及比较例 3 得到的各个制剂，进行犬吸收试验。即含有 5mg 化合物 A 的各制剂强制经口给予犬，在规定的时
5 采血，测定化合物 A 的血浆中浓度。结果见图 3。实施例 3、4、5 的各个制剂与比较例 3 的胶囊剂进行比较，显示出优异的吸收性。

工业上的应用前景

利用本发明的固体分散体时，作为药物可以改善有着优异的有效性的式 (I) 的唾液酸衍生物以及它的盐的溶解性以及吸收性，可以
10 克服在以前的方法上产生的残留溶剂、分解、混入异物等问题。

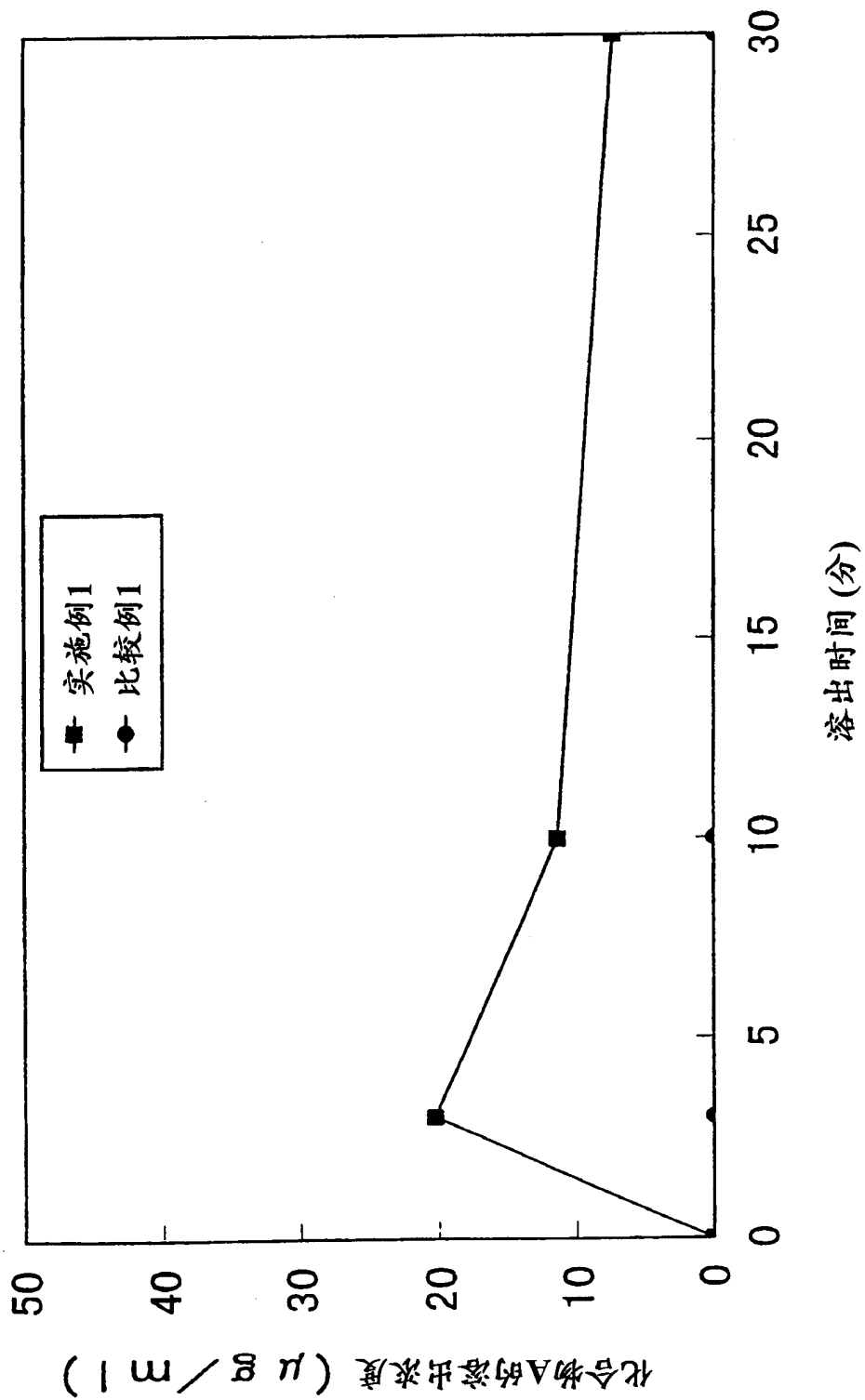


图 1

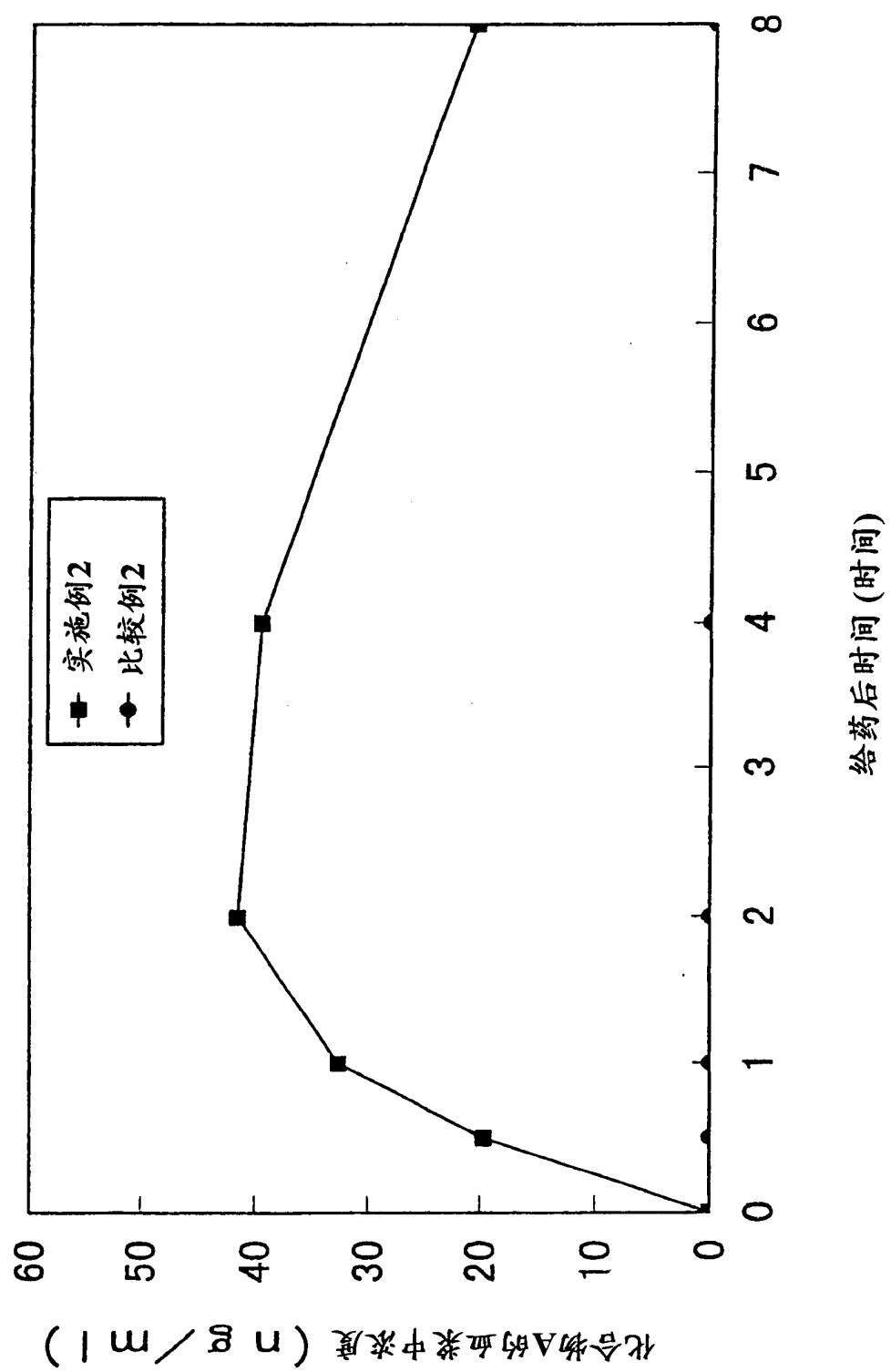


图 2

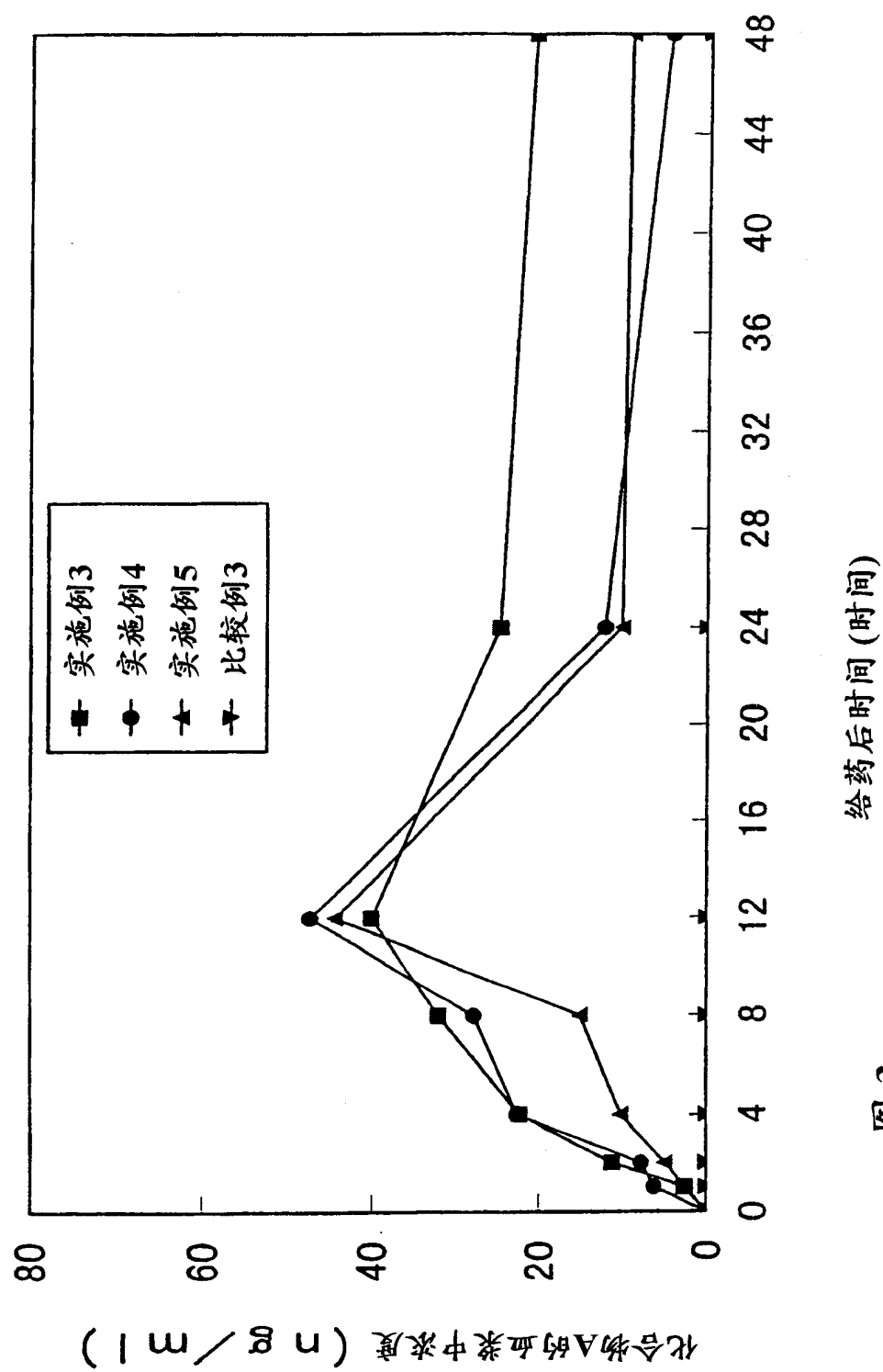


图 3