

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510116409.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 5/16 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 7 日

[11] 公开号 CN 1781487A

[22] 申请日 2001.8.29

[21] 申请号 200510116409.0

分案原申请号 01814795.X

[30] 优先权

[32] 2000.8.30 [33] JP [31] 260149/2000

[71] 申请人 中外制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 藤本一郎

[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 唐晓峰

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

OCT 制剂

[57] 摘要

本发明目的是提供具有优秀稳定性的 OCT 制剂。根据本发明，提供了一种含有 $1\alpha, 25$ -二羟基- 22 -氧杂维生素 D_3 (OCT) 和一种 pH 调节剂的 OCT 制剂。

1. 一种OCT溶液制剂，含有1 α , 25-二羟基-22-氧杂维生素D₃ (OCT) 和一种pH调节剂。

2. 权利要求1的OCT制剂，其中的pH调节剂包括磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。

3. 权利要求1或2的OCT制剂，其pH为7.5-8.5。

4. 权利要求1至3中任一项的OCT制剂，其中基本不含有作为稳定剂的螯合剂和/或抗氧化剂。

OCT 制剂

本申请为专利申请号 01814795.X 的专利申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及含有 $1\alpha, 25$ -二羟基-22-氧杂维生素 D_3 ($1\alpha, 3\beta$ -二羟基-20 α -(3-羟基-3-甲基丁基氧基)-9,10-断-5,7,10(19)-pregnatriene, 下文称为 OCT) 作为活性成分的的制剂。

背景技术

维生素 D 衍生物具有各种不同的生理学作用, 并且可期望作为各种不同疾病的治疗剂。尤其是, $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 的 22-氧杂的类似物, $1\alpha, 25$ -二羟基-22-氧杂维生素 D_3 具有强烈的体外分化诱导活性和较低的体内钙提升效果, 且被临床测试其效果以用作治疗继发性甲状旁腺机能亢进、牛皮癣和其它疾病的候选药物。

通常, 维生素 D 衍生物是化学不稳定的。上文所述的 OCT 是公知的尤其会在水性溶液中分解, 并且人们作出了各种制剂设计以向市场提供稳定的 OCT 制剂。例如, 熟知的维生素 D 衍生物的制剂, 包括公开于特开昭 62-149619 的可注射的组合物和 CALCIJEX (美国 Abbott 的商品名), 然而它们都含有诸如 EDTA 的螯合剂或诸如抗坏血酸的抗氧剂以稳定维生素 D 衍生物。

这些制剂中所含的稳定化组分, 诸如螯合剂或抗氧剂有可能造成在稳定化组合物和体内生物学组分诸如各种离子之间发生相互作用。因此, 药物制备指南 (《药物制备指南 2000 版》2000 年 4 月 25 日由 Jiho, Inc 出版, Pharmaceutical Examination Institute 监制) 限制了长期慢性使用的注射剂中的稳定剂的使用。

发明内容

如上所述, 目前的维生素 D 衍生物制剂无法含有充分稳定化的维生素 D 衍生物。本发明的一个目标是提供一种含有稳定化的活性成分的且活性成分的损失减少了的(即使在长期储存下)的 OCT 制剂。本发

明的另一个目标是提供一种 OCT 制剂，其中的活性成分可在基本没有稳定化组分如螯合剂和抗氧剂的情况下稳定。

作为仔细研究的结果，发明人发现OCT可在水性溶液的碱性一侧稳定化，在此基础上，完成了本发明。

根据本发明，OCT制剂在一种pH调节剂的前提下含有 $1\alpha, 25$ -二羟基-22-氧杂维生素 D_3 (OCT)。

pH 调节剂优选包含磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。

优选的，本发明OCT制剂的pH在7.5-8.5之间。

优选的，OCT制剂基本上不含作为稳定剂的螯合剂和/或抗氧剂。

除了上述提到的组分，本发明制剂可含有增溶剂、吸附抑制剂、等渗剂等等。

本申请要求基于日本专利申请号260149/2000的优先权，该申请中公开的内容在此全文引入作为参考。

优选实施方式

本发明制剂中的活性成分OCT是一个公知的产品，其可以通过公知的方法制备。例如，其可以通过记载于JPA No. 072994/94 (1994年3月15日出版)、JPA No. 080626/94 (1994年3月22日出版)、JPA No. 256300/94 (1994年9月13日出版)、Kubodera等人(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4(5): 753-765, 1994) 和 W098/09935中的方法制备，但是需要高度的纯化。

本发明的OCT制剂中的OCT浓度在 $0.1\mu\text{g/ml}$ - $100\mu\text{g/ml}$ ，优选在 $0.5\mu\text{g/ml}$ - $50\mu\text{g/ml}$ ，更优选的在 $1.0\mu\text{g/ml}$ - $20\mu\text{g/ml}$ 之间。

优选的，本发明的OCT制剂不含螯合剂，诸如EDTA。也不含有抗氧剂，诸如抗坏血酸盐。

本发明的OCT制剂可使用的溶剂包括注射用水、注射用无菌生理盐水溶液、注射用Ringer's 溶液、葡萄糖溶液等等，优选注射用水。溶剂对总的OCT制剂的比例优选为50%(v/v) - 99.99%(v/v)，较优选的是90% (v/v) - 99.9% (v/v)。

通常，维生素D衍生物在水中不易溶解，但在有机溶剂中是极易

溶解的。因此，当本发明的OCT制剂中使用水作为溶剂时，优选的需含有增溶剂。增溶剂包括醇类，诸如无水乙醇和水杨酸钠、聚乙二醇和丙二醇，但是由于生物体影响、有效性及其它原因，优选无水乙醇。增溶剂所含的量为总制剂的0.001% (v/v) - 20% (v/v)，优选0.005% (v/v) - 2% (v/v)。

如上所述，发明人发现OCT在水性碱性溶液中是稳定的。因此，本发明的OCT制剂含有一种pH调节剂以稳定溶液中的OCT并将溶液的pH调节至生理可接受的范围。所述pH调节剂包括无机酸，诸如盐酸和磷酸；有机酸，诸如乙酸、琥珀酸、酒石酸和酸性氨基酸；无机碱，诸如氢氧化钠；有机碱，诸如碱性氨基酸；以及磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸一氢钾、磷酸二氢钾和甘氨酸。磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的结合使用是本发明中特别优选的。

如下文所述，本发明的OCT制剂中的OCT在25°C、40°C和50°C下储存4星期后的稳定性在pH 7.0或更高，尤其是pH 7.5或更高的情况下都是非常稳定的。考虑到对人的刺激性，该OCT制剂的pH值优选接近于中性，尤其是pH 9.0或更低，特别是pH 8.5或更低。简单来说，OCT制剂的pH优选约为7.0-9.0，更优选约为7.5-8.5，最优选约为8.0。

本发明的OCT制剂优选含有一种吸附抑制剂，这是因为当OCT作为水性溶液填充如玻璃容器，诸如安瓿、小瓶或注射器中时，其有可能吸附在玻璃壁上，或者在其制备操作中进行无菌过滤时，有可能吸附在过滤器上。所述吸附抑制剂包括表面活性剂，优选非离子型表面活性剂诸如聚山梨酯20、聚山梨酯80和聚氧化乙烯衍生物。考虑到生物学安全性、有效性和其它原因，聚山梨酯20是最优选的。所含吸附抑制剂的量为OCT制剂总量的0.001重量% - 0.5重量%，优选为0.005重量% - 0.1重量%。

本发明的OCT制剂优选含有一种等渗剂以通过控制等渗性而降低生物体的影响。例如，优选使用氯化钠。其所含的量为制剂总重量的0.1重量% - 2重量%，优选0.2重量% - 1重量%。

本发明的OCT制剂可含有舒缓剂(soothing agents)诸如苯甲醇、利多卡因和普鲁卡因；防腐剂，诸如苯甲酸、三氯叔丁醇、苯扎氯铵、硫汞撒等等。

本发明的OCT制剂优选以溶液制剂的形式，但是也可以其它的剂型，诸如冷冻干燥制剂或喷雾干燥制剂的形式存在。

本发明的OCT制剂可以通过任一公知的无菌操作进行制备，示例性的，如下所述。

在已溶有增溶剂的OCT中，任选的加入吸附抑制剂。所得溶液用一种pH调节剂调整至所需的pH值，优选的将pH调节剂在使用前预先溶解于溶剂中。向已调整了pH的溶剂中加入溶剂达到最终体积，并搅拌所得混合物。所得OCT溶液无菌过滤后包装于预先灭菌过的储存容器中。这些步骤优选的在室温下进行。为了避免储存时的光的影响，优选使用一种琥珀色(棕色)的储存容器。

本发明的OCT制剂优选包装入密封且无菌的塑料或玻璃容器中。容器可以是具有规定体积的形式，诸如安瓿、小瓶或一次性注射器；或者大体积的容器，诸如注射袋或注射瓶。

本发明的OCT制剂通常通过非肠道途径给药，诸如注射（皮内注射、皮下注射、静脉注射、肌肉注射等等）或经皮、粘膜、鼻内或经肺途径，但是也可以通过口腔给药。

本发明的OCT制剂的剂量可以根据治疗疾病的类型、疾病的严重程度、病人年龄、体重和性别及其它因素来确定。例如，一种含有0.1-1000 μ g，优选1-500 μ g的OCT的制剂可每周给药一次至七次。

实施例

以下实施例进一步的阐述本发明而并非限制本发明。

实施例1

向 950 mL 注射用水中加入 19.2g 磷酸氢二钠 /12H₂O (Na₂HPO₄/12H₂O)、0.44g 磷酸二氢钠/2H₂O (NaH₂PO₄/2H₂O)和5.0g 氯化钠，混合物搅拌溶解后得到pH 8.0的磷酸盐缓冲液。

向2 mL 无水乙醇中加入2.0 mg OCT，所得混合物搅拌溶解后进

一步的与1 mL的水性的10% w/v 聚山梨酯20 溶液搅拌。之后，混合溶液与950 mL上述磷酸盐缓冲液一起搅拌，之后加入注射用水至1000 mL，并进一步搅拌混合物溶液。所得OCT配制溶液的磷酸盐浓度约为56 mM。

OCT配制溶液通过barrier filter无菌过滤，将1 mL滤液分装入每一无菌琥珀色玻璃小瓶中，并用无菌橡皮塞塞住。之后，在瓶子上旋上铝帽。所有的操作在室温下无菌的进行。

实施例2

按照实施例1相同的方法制备OCT制剂，除了磷酸盐缓冲液按照下述处方制备成pH 值为6.5、7.0、7.5、8.5和9.0的缓冲液。

pH 6.5

磷酸氢二钠/12H ₂ O	7.64 g
磷酸二氢钠/2H ₂ O	5.49 g

pH 7.0

磷酸氢二钠/12H ₂ O	12.6 g
磷酸二氢钠/2H ₂ O	3.30 g

pH 7.5

磷酸氢二钠/12H ₂ O	16.7 g
磷酸二氢钠/2H ₂ O	1.56 g

pH 8.5

磷酸氢二钠/12H ₂ O	19.2 g
磷酸二氢钠/2H ₂ O	0.13 g

pH 9.0

磷酸氢二钠/12H ₂ O	19.2 g
磷酸二氢钠/2H ₂ O	0.02 g.

上述不同pH值的OCT制剂小瓶和实施例1中所得的pH值为8.0的OCT制剂在25°C、40°C和50°C的恒温箱中静置4星期。

储存4星期后在不同小瓶中的OCT制剂作为样本，通过高效液相在UV检测器(波长265 nm)来测定其OCT含量。计算储存4星期后每一小瓶

中所保持的OCT含量对当场制备的小瓶中的OCT含量的百分率(%)。所得结果示于表1中。

表1

	最初 (%)	25°C, 4星期 (%)	40°C, 4星期 (%)	50°C, 4星期 (%)
pH 6.5	100.0	95.0	63.8	30.4
pH 7.0	100.0	96.8	84.6	66.5
pH 7.5	100.0	99.4	95.7	89.1
pH 8.0	100.0	101.3	99.6	97.1
pH 8.5	100.0	98.9	95.8	94.1
pH 9.0	100.0	99.1	95.5	93.5

从表1中可明显看出, pH 6.5和pH 7.0的小瓶显示具有降低OCT含量的倾向, 即使在25°C下储存4星期, 且这种倾向在储存温度升高时有所增加。pH 7.5的小瓶显示其OCT含量在50°C下储存4星期后损失了约10%; pH 8.5和pH 9.0的小瓶与在50°C下储存了4星期的pH 8.0的小瓶相比, 显示有轻微的OCT含量降低的倾向。

实施例3

按照实施例相同的方法制备OCT制剂, 除了OCT的含量调整至OCT浓度为1 μ g/mL和20 μ g/mL, 所得制剂包装入无菌琥珀色安瓿中 (1 mL/安瓿)。

每一所得的OCT制剂安瓿在40°C恒温箱中静置1个月后, 测定其OCT含量以计算保持的OCT含量的百分率(%)。所得结构适于表2中。

表2

OCT 浓度	1 μ g/mL	20 μ g/mL
最初含量	100.0%	100.0%
40°C下1个月后的含量	96.1%	98.3%

表2显示浓度为1 μ g/mL和20 μ g/mL的OCT制剂所保持的OCT含量百分率没有差别。

工业实用性

如上所述，由于 OCT 稳定在水性溶液中，因此本发明 OCT 制剂具有优秀的储存稳定性。