



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101222913 B

(45) 授权公告日 2011.09.21

(21) 申请号 200680025866.1

A61K 31/496 (2006.01)

(22) 申请日 2006.07.19

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

218563/2005 2005.07.28 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.01.15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2006/314708 2006.07.19

(87) PCT申请的公布数据

WO2007/013477 EN 2007.02.01

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 川崎淳一

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 孟凡宏

(51) Int. Cl.

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 03063833 A, 2003.08.07, 全文.

EP 0901786 A2, 1999.03.17, 全文.

EP 1553088 A, 2005.07.13, 全文.

WO 2005042542 A, 2005.05.12, 全文.

NAGARAJAN K ET AL. . NITROIMIDAZOLES

XXI**2, 3-DIHYDRO-6-NITROIMIDAZO2

, 1-B OXAZOLES WITH ANTITUBERCULAR

ACTIVITY. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY 24. 1989, 24631-633.

ASHTEKAR DILIP R ET AL. . IN VITRO AND
IN VIVO ACTIVITIES OF THE NITROIMIDAZOLE

CGI 17341 AGAINST MYCOBACTERIUM

TUBERCULOSIS. ANTIMICROBIAL AGENTS

AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR

MICROBIOLOGY 1. 37 2. 1993, 1. 37 (2), 183-186.

审查员 田晓明

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 1 页

(54) 发明名称

包含 2,3-二氢-6-硝基咪唑 [2,1-B] 噁唑衍
生物的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物,包含:(I) 至少一种选自噁唑化合物、其旋光异构体及其盐的组分,该噁唑化合物由通式 (1) 表示:其中 R¹代表氢原子或 C₁₋₆烷基;n 代表 0 到 6 的整数;和 R²表示,例如,如下所示的通式 (A):其中 R³代表苯氧基,苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C₁₋₆烷基和卤素取代或未取代的 C₁₋₆烷氧基的成员取代;和 (II) 至少一种选自羟丙基甲基纤维素酞酸酯和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的纤维素化合物。该药物组合物的噁唑化合物具有改善的水溶性。

1. 一种药物组合物,其包含:

(I) 至少一种选自 (R)-2- 甲基 -6- 硝基 -2-[4-[4-(4- 三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 -1-基] 苯氧甲基] -2,3- 二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑和 (R)-2- 甲基 -6- 硝基 -2-[4-[4-(4- 三氟甲基苯氧基甲基) 哌啶 -1-基] 苯氧甲基] -2,3- 二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑和其药学上可接受的盐中的噁唑化合物;和

(II) 至少一种选自羟丙基甲基纤维素酞酸酯和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的纤维素化合物。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中噁唑化合物为 (R)-2- 甲基 -6- 硝基 -2-[4-[4-(4- 三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 -1-基] 苯氧甲基] -2,3- 二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物,其中噁唑化合物为 (R)-2- 甲基 -6- 硝基 -2-[4-[4-(4- 三氟甲基苯氧基甲基) 哌啶 -1-基] 苯氧甲基] -2,3- 二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物,其进一步包含维生素 E。

5. 根据权利要求 4 的药物组合物,其中维生素 E 是 d1- α - 生育酚。

包含 2,3-二氢-6-硝基咪唑 [2,1-B] 噻唑衍生物的药物组合物

技术领域

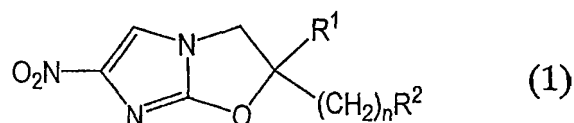
[0001] 本发明涉及药物组合物。

背景技术

[0002] 已知由如下通式 (1) 表示的 2,3-二氢-6-硝基咪唑 [2,1-B] 噻唑化合物、其旋光异构体和其药学上可接受的盐 (所有这些在后面简称为“噻唑化合物”) 表现出优秀的针对结核分枝杆菌、多药耐受性结核杆菌和非典型耐酸菌的抗菌作用 (参见日本未审查专利公开号 2004-149527 和 W02005-042542) :

[0003] 通式 (1) :

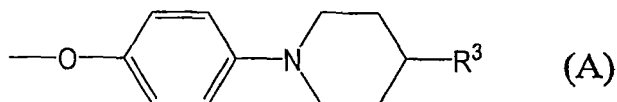
[0004]



[0005] 其中 R^1 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基 ; n 代表 0 到 6 的整数 ; 和 R^2 表示如下通式 (A) 到 (F) 所示基团中的任一种 :

[0006] 由通式 (A) 代表的基团 :

[0007]



[0008] 其中 R^3 代表如下所示的基团 (1) 到 (6) 中的任一种 :

[0009] (1) 苯氧基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代 ;

[0010] (2) 苯基 C_{1-6} 烷氧基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代 ;

[0011] (3) $-NR^4R^5$ 基, 其中 R^4 代表 C_{1-6} 烷基, 和 R^5 代表苯基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代 ;

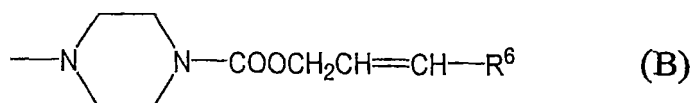
[0012] (4) 苯基 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代 ;

[0013] (5) 苯氧 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代 ;

[0014] (6) 苯并呋喃基 C_{1-6} 烷基, 苯并呋喃环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基取代的成员 ;

[0015] 由通式 (B) 代表的基团 :

[0016]



[0017] 其中 R^6 代表苯基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代;

[0018] 由通式 (C) 代表的基团:

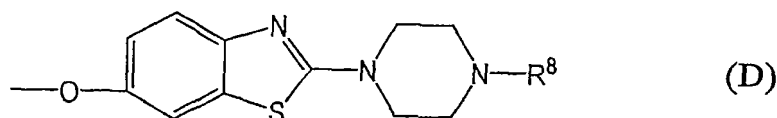
[0019]



[0020] 其中 R^7 代表苯基 C_{2-10} 链烯基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代, 或代表联苯 C_{1-6} 烷基, 一个或两个苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代;

[0021] 由通式 (D) 代表的基团:

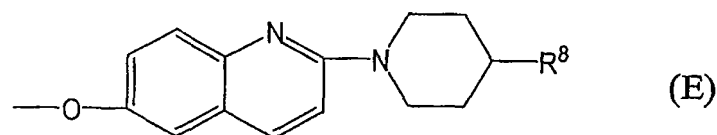
[0022]



[0023] 其中 R^8 代表苯基 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代;

[0024] 由通式 (E) 代表的基团:

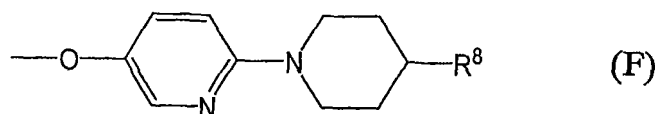
[0025]



[0026] 其中 R^8 与上相同; 和

[0027] 由通式 (F) 代表的基团:

[0028]



[0029] 其中 R^8 与上相同。

[0030] 如上通式 (1) 所示的噁唑化合物水溶性低, 因此需要改善其溶解性。

发明内容

[0031] 发明解决的问题

[0032] 本发明的目的在于提供包含水溶性得到改善的上述噁唑化合物的药物组合物。

[0033] 解决方法

[0034] 本发明人进行了大量研究以解决上述问题, 并已经发现噁唑化合物的水溶性可通过在其中加入特殊的纤维素化合物而得以充分改善, 从而得到所需的药物组合物。本发明

就是基于这一发现而实现的。

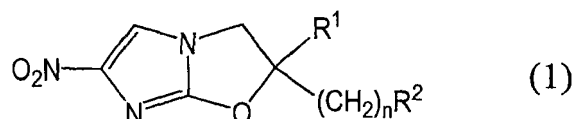
[0035] 本发明提供了如下 1 到 15 项的药物组合物：

[0036] 项 1. 药物组合物包含：

[0037] (I) 至少一种选自通式 (1) 表示的 2,3-二氢-6-硝基咪唑 [2,1-b] 噁唑化合物、其旋光异构体和其药学上可接受的盐中的噁唑化合物：

[0038] 通式 (1)：

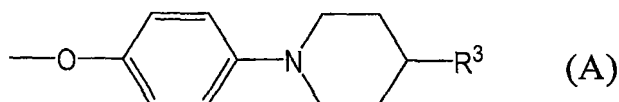
[0039]



[0040] 其中 R^1 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基； n 代表 0 到 6 的整数；和 R^2 表示如下通式 (A) 到 (F) 所示基团中的任一种：

[0041] 由通式 (A) 代表的基团：

[0042]



[0043] 其中 R^3 代表如下所示的基团 (1) 到 (6) 中的任一种：

[0044] (1) 苯氧基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0045] (2) 苯基 C_{1-6} 烷氧基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0046] (3) $-NR^4R^5$ 基, 其中 R^4 代表 C_{1-6} 烷基, 和 R^5 代表苯基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

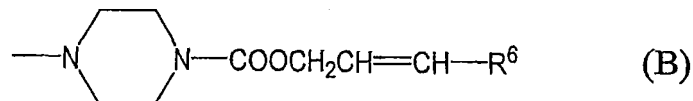
[0047] (4) 苯基 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0048] (5) 苯氧 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0049] (6) 苯并呋喃基 C_{1-6} 烷基, 苯并呋喃环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0050] 由通式 (B) 代表的基团：

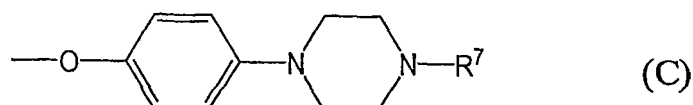
[0051]



[0052] 其中 R^6 代表苯基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代；

[0053] 由通式 (C) 代表的基团：

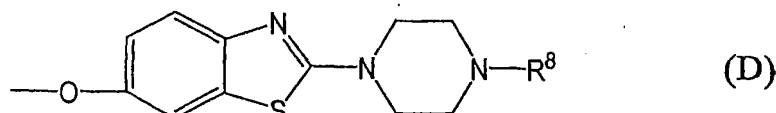
[0054]



[0055] 其中 R^7 代表苯基 C_{2-10} 链烯基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代, 或代表联苯 C_{1-6} 烷基, 一个或两个苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代;

[0056] 由通式 (D) 代表的基团:

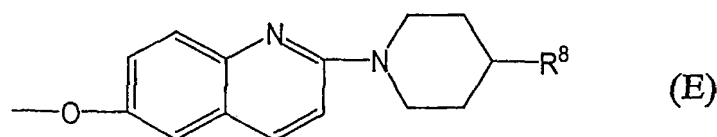
[0057]



[0058] 其中 R^8 代表苯基 C_{1-6} 烷基, 苯环上可选地由一个或多个, 优选 1-3 个, 选自卤素原子、卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷基和卤素取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基的成员取代;

[0059] 由通式 (E) 代表的基团:

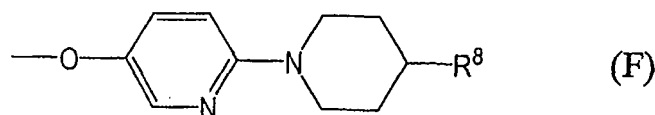
[0060]



[0061] 其中 R^8 与上相同; 和

[0062] 由通式 (F) 代表的基团:

[0063]



[0064] 其中 R^8 与上相同; 和

[0065] (II) 至少一种选自羟丙基甲基纤维素酞酸酯和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的纤维素化合物。

[0066] 项 2. 根据项 1 的药物组合物, 其中噁唑化合物是 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

[0067] 项 3. 根据项 1 的药物组合物, 其中噁唑化合物是 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

[0068] 项 4. 根据项 1 的药物组合物, 其中噁唑化合物是 2-甲基-6-硝基-2-(4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶-1-基}苯氧甲基)-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

[0069] 项 5. 根据项 1 的药物组合物, 其中噁唑化合物是 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑。

[0070] 项 6. 根据项 1 的药物组合物, 其进一步包含维生素 E。

[0071] 项 7. 根据项 6 的药物组合物, 其中维生素 E 是 d1- α -生育酚。

[0072] 项 8. 根据项 2 的药物组合物, 其进一步包含维生素 E。

- [0073] 项 9. 根据项 8 的药物组合物,其中维生素 E 是 dl- α -生育酚。
- [0074] 项 10. 根据项 3 的药物组合物,其进一步包含维生素 E。
- [0075] 项 11. 根据项 10 的药物组合物,其中维生素 E 是 dl- α -生育酚。
- [0076] 项 12. 根据项 4 的药物组合物,其进一步包含维生素 E。
- [0077] 项 13. 根据项 12 的药物组合物,其中维生素 E 是 dl- α -生育酚。
- [0078] 项 14. 根据项 5 的药物组合物,其进一步包含维生素 E。
- [0079] 项 15. 根据项 14 的药物组合物,其中维生素 E 是 dl- α -生育酚。
- [0080] 本发明的药物组合物中所用的噁唑化合物是由上面通式 (1) 表示的 2,3-二氢-6-硝基咪唑 [2,1-b] 噁唑。
- [0081] 通式 (1) 表示的噁唑化合物包括以下化合物:
- [0082] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 A”);
- [0083] 4-(2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑-2-基甲基)哌嗪-1-羧酸 3-(4-三氟甲基苯基)-2-丙烯酸酯(下文中为“化合物 B”);
- [0084] 2-(4-{4-[N-(4-氯苯基)-N-甲基-氨基]哌啶-1-基}苯氧甲基)-2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 C”);
- [0085] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苄基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 D”);
- [0086] 2-{4-[4-(3,4-二氯苄基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 E”);
- [0087] 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 F”);
- [0088] 6-(2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑-2-基甲氧基)-2-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯并噁唑(下文中为“化合物 G”);
- [0089] 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苄氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 H”);
- [0090] 2-甲基-6-硝基-2-(4-{4-[2-(4-三氟甲氧基苯基)乙基]哌啶-1-基}苯氧甲基)-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 I”);
- [0091] 2-{4-[4-(4-氯苯氧甲基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 J”);
- [0092] 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基甲基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 K”);
- [0093] 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苄基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 L”);
- [0094] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苄氧基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 M”);
- [0095] 2-甲基-6-硝基-2-(4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶-1-基}苯氧甲基)-2,3-二氢咪唑 [2,1-b] 噁唑(下文中为“化合物 N”);
- [0096] 2-{4-[4-(4-氯苯氧甲基)哌啶-1-基]苯氧甲基}-6-硝基-2,3-二氢咪唑 [2,

1-b] 噁唑（下文中为“化合物 O”）；

[0097] 6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基}-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 P”）；

[0098] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基}-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 Q”）；

[0099] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基}-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 R”）；

[0100] 6-硝基-2-(4-{4-[3-(4-三氟甲氧基苄基)丙基]哌啶-1-基}苯氧基)-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 S”）；

[0101] 5-(2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑-2-基甲氧基)-2-[4-(4-三氟甲氧基苄基)哌啶-1-基]吡啶（下文中为“化合物 T”）；

[0102] 2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(5-三氟甲基苯并呋喃-2-基甲基)哌啶-1-基]苯氧基}-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 U”）；

[0103] 6-(2-甲基-6-硝基-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑-2-基甲氧基)-2-[4-(4-三氟甲氧基苄基)哌啶-1-基]喹啉（下文中为“化合物 V”）；和

[0104] 6-硝基-2-{4-[4-(4'-三氟甲基联苯-4-基甲基)哌啶-1-基]苯氧基}-2,3-二氢咪唑[2,1-b] 噁唑（下文中为“化合物 W”）。

[0105] 在本发明中，至少一种组分优选上述噁唑化合物、其旋光异构体和其药学上可接受的盐。

[0106] 噁唑化合物的旋光异构体包括那些 R- 和 S- 构型的。

[0107] 药学上可接受的盐的例子包括盐酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、延胡索酸盐等。

[0108] 优选的噁唑化合物是选自化合物 A、化合物 H、化合物 N 和化合物 Q 及其旋光异构体和其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0109] 用于本发明药物组合物的纤维素化合物是选自羟丙基甲基纤维素酞酸酯和醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的至少一种。加入这样的纤维素化合物使得噁唑化合物的水溶性显著改善。

[0110] 羟丙基甲基纤维素酞酸酯是酞酸与羟基丙基纤维素半酯化产生的聚合物。羟丙基甲基纤维素酞酸盐是已知化合物，并可由例如 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 购得，商品名为 HP-55、HP-55S 和 HP-50。这些商品都可用于本发明中。羟丙基甲基纤维素酞酸酯的羟基位 18 到 24% 由甲氧基取代；5 到 10% 由羟丙氧基取代；和 21 到 35% 由羧基苯甲酰基取代。

[0111] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯是醋酸和琥珀酸与羟基丙基纤维素酯化产生的聚合物。醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯是已知化合物，并可由例如 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 购得，商品名为 AS-L、AS-M 和 AS-H。这些商品都可用于本发明中。醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的羟基位 20 到 26% 由甲氧基取代；5 到 10% 由羟丙基取代；5 到 14% 由乙酰基取代；和 4 到 18% 由琥珀酰基取代。

[0112] 在上述纤维素化合物中，优选那些溶于 pH5 到 5.5 McIlvaine 缓冲溶液的。这样的纤维素化合物包括 HP-55、HP-55S、HP-50 和 AS-L。

[0113] 在上述纤维素化合物中，特别优选那些溶于 pH5 McIlvaine 缓冲溶液的。这样的

纤维素化合物包括 HP-50。

[0114] 为了达到本发明的优秀效果,药物组合物中组分(II)与组分(I)的比例以重量计通常为每1份组分(I)比大约0.5或更多,优选大约1份或更多,更优选大约1.5份或更多的组分(II)。考虑到本发明药物组合物的剂型,以重量计通常为每1分组分(I)比大约15份或更少,优选大约10份或更少,更优选大约5份或更少,进一步优选大约3份或更少的组分(II)。

[0115] 药物组合物可进一步包括维生素E。

[0116] 维生素E的例子包括天然或合成的维生素E,例如d- α -生育酚、d- δ -生育酚、d- α -生育酚醋酸盐、d- α -生育酚琥珀酸盐、dl- α -生育酚、dl- α -生育酚醋酸盐、dl- α -生育酚琥珀酸盐、dl- α -生育酚琥珀酸钙、dl- α -生育酚烟酸盐等。优选的维生素E是dl- α -生育酚、dl- α -生育酚醋酸盐、dl- α -生育酚琥珀酸盐、dl- α -生育酚烟酸盐;特别优选dl- α -生育酚。

[0117] 本发明药物组合物优选包括维生素E。维生素E的加入使得药物组合物的稳定性显著改善。当使用与维生素E具有相似抗氧化作用的化合物替代维生素E时,例如二丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、大豆磷脂、抗坏血酰棕榈酸酯、盐酸半胱氨酸、抗坏血酸、柠檬酸、异抗坏血酸、亚硝酸钠、亚硫酸钠、硫代乙酸钠、硫代苹果酸钠等,本发明人发现药物组合物的稳定性不能显著改善。

[0118] 维生素E尤其是dl- α -生育酚的加入,显著提高了药物组合物的稳定性而没有对噁唑化合物的水溶性产生相反影响。

[0119] 加入药物组合物的维生素E的量以重量计通常为每1份组分(I)比大约0.001到大约1份,优选大约0.01到大约0.8份,更优选大约0.03到大约0.5份的维生素E。

[0120] 本发明的药物组合物进一步包括多种适宜的辅助配合剂,例如不依赖pH的水溶性聚合物、增塑剂等。

[0121] 不依赖pH的水溶性聚合物的例子包括羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、环糊精等。

[0122] 增塑剂的例子包括柠檬酸三乙酯、甘油、甘油脂肪酸酯、中链三酸甘油酯、三醋精、蓖麻油、丙二醇、聚山梨酸酯等。

[0123] 本发明的药物组合物可通过已知方法,根据需要利用载体如赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、包覆剂、着色剂、悬浮剂、甜味剂和表面活性剂制成一般的药物制剂。药物制剂形式包括,例如,粉末、片剂、丸剂、胶囊等。

[0124] 赋形剂的例子包括乳糖、无水乳糖、精糖、白糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、木糖醇、赤藓醇、糊精、结晶纤维素、微晶纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、无水磷酸氢钙等。

[0125] 崩解剂的例子包括羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、部分预胶凝淀粉等。

[0126] 粘合剂的例子包括羟基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、预胶凝淀粉、糖浆、淀粉糖浆等。

[0127] 流化剂的例子包括轻无水硅酸、合成硅酸铝、水合二氧化硅、硬脂酸钙、硅酸镁铝酸盐、滑石等。

[0128] 润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硅酸镁、氧化镁、滑石、氢化油、脂肪酸糖

酯、硬脂酰延胡索酸钠等。

[0129] 包衣剂的例子包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚山梨酸酯、聚乙二醇、滑石等。

[0130] 着色剂的例子包括黄色氧化铁、褐色氧化铁、红色氧化铁、氧化钛、食用色素蓝 1、食用色素红 2、食用色素红 3、食用色素黄 4 等。

[0131] 悬浮剂的例子包括聚山梨酸酯、聚乙二醇、阿拉伯树胶、甘油、凝胶。

[0132] 甜味剂的例子包括天冬氨酰苯丙氨酸甲酯、糖精、糖精钠、淀粉糖浆、果糖等。

[0133] 表面活性剂的例子包括十二烷基硫酸钠、聚山梨酸酯、聚氧化乙烯氢化蓖麻油等。

[0134] 胶囊可根据已知方法,通过将组分 (I)、(II) 和任何上述载体混合,将混合物装入凝胶、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇等制得的硬质胶囊中,或装入基于凝胶的软胶囊中。

[0135] 发明效果

[0136] 本发明通过将羟丙基甲基纤维素酞酸盐和 / 或羟丙基甲基纤维素醋酸盐琥珀酸盐加入噁唑化合物使得该化合物的水溶性得到充分改善。由此提供一种药物组合物,其中的噁唑化合物的水溶性得到改善。该药物组合物的稳定性可通过进一步加入维生素 E 和前述纤维素化合物而得到显著改善。

附图说明

[0137] 图 1 显示了时间和包含实施例 1 或 2,或对比实施例 1、2 或 3 的药物组合物的溶液的吸收率之间的关系。

[0138] 图 2 显示了时间和包含实施例 5 或对比实施例 4 或 5 的药物组合物的溶液的吸收率之间的关系。

具体实施方式

[0139] 通过以下实施例对本发明进行更充分的说明。

[0140] 配方实施例 1

[0141] 化合物 A 50mg

[0142] 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP-50, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 150mg

[0143] 乳糖 (SuperTab HP-01, 由新西兰 Lactose Company 制备)

[0144] 100mg

[0145] 结晶纤维素 (CEOLUS PH 301, 由 Asahi Kasei Corporation 制备)

[0146] 100mg

[0147] 羧甲基淀粉钠 (Primogel, 由 DMV 制备) 40mg

[0148] 羧甲基纤维素钙 (E. C. G. -505, 由 Gotoku Chemical Company Ltd 制备) 40mg

[0149] 轻无水硅酸 (Adsolider101, 由 Freund Corporation 制备)

[0150] 6mg

[0151] 硬脂酸镁 (由 Taihei Chemical Industrial Co., Ltd 制备)

[0152] 6mg

[0153] 制备包含上述成分的片剂, 每片片剂含有上述含量的成分。

[0154] 配方实施例 2

[0155] 化合物 A 50mg

[0156] 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP-50, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 150mg

[0157] 轻无水硅酸 (Adsolider101, 由 Freund Corporation 制备)

[0158] 20mg

[0159] 制备包含上述成分的胶囊, 每个胶囊含有上述含量的成分。

[0160] 实施例 1

[0161] 将 1g 化合物 A(R- 构型) 和 3g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP-50, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 溶于 100ml 的二氯甲烷 / 乙醇混合液中 (二氯甲烷 : 乙醇 = 8 : 2, 以重量计)。混合物随后通过喷雾干燥器 (GS-310, 由 Yamato Scientific Co., Ltd 制备) 喷雾干燥。所得干燥产物进一步利用真空干燥器 (LCV-323, 由 Tabai Espec Corp. 制备) 在 60°C 下干燥至少 12 小时, 从而得到粉末状的本发明药物组合物。

[0162] 实施例 2

[0163] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状的本发明药物组合物, 区别在于用醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (AS-L, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 代替羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0164] 对比实施例 1

[0165] 将 1g 化合物 A(R- 构型) 通过喷磨机 (A-O, SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD) 研磨, 得到用作对比的药物组合物。

[0166] 对比实施例 2

[0167] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用羟丙基纤维素 (HPC-SL, Nippon Soda Co., LTD) 代替羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0168] 对比实施例 3

[0169] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用羟丙基纤维素 (TC-5E, Nippon Soda Co., LTD) 代替羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0170] 测试实施例 1

[0171] 实施例 1 和 2 和对比实施例 1 到 3 得到的药物组合物的溶解性通过如下所述测验。

[0172] 首先, 将 100ml 0.3 重量% 的十二烷基硫酸钠水溶液倒入 100ml 烧杯中并用磁性搅拌器搅拌 (转数 : 500rpm)。分别地, 每种前述药物组合物称重包含 5mg 化合物 A, 置于玛瑙研钵中, 随后将少量几 ml 的烧杯中的测试溶液加入到药物组合物中。扩散大约一分钟后将该混合物置于烧杯中。分散液至于烧杯 5、10 和 20 分钟后抽样 6ml 的溶液, 通过孔隙直径 0.5 μ m 或更小的滤膜过滤。每次最初的 2ml 滤液去掉, 随后的 4ml 作为样品溶液。

[0173] 通过紫外可见光光谱利用 10mm 长样品池在波长 335nm 处测量每个样品溶液的吸光率。

[0174] 结果如图 1 所示。

[0175] 图 1 显示由实施例 1 和 2 得到的药物组合物的水溶性得到显著改善。

[0176] 实施例 3

[0177] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物,区别在于用 2g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯代替 3g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0178] 实施例 4

[0179] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物,区别在于用 1.5g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯代替 3g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0180] 实施例 3 和 4 所得的药物组合物的水溶性也通过与测试实施例 1 相同的方法测验。结果是这些药物组合物的水溶性与实施例 1 的药物组合物在相同水平上。该结果揭示了每 1g 化合物 A 比 1.5 到 3g 范围内的任何数量的羟丙基甲基纤维素酞酸酯都可得到本发明的效果。

[0181] 实施例 5

[0182] 将 1g 化合物 Q(R- 构型) 和 3g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP-50, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 溶于 100ml 的二氯甲烷 / 乙醇混合液中 (二氯甲烷 : 乙醇 = 8 : 2, 以重量计)。混合物随后通过喷雾干燥器 (GS-310, 由 Yamato Scientific Co., Ltd 制备) 喷雾干燥。所得干燥产物进一步利用真空干燥器 (LCV-323, 由 Tabai Espec Corp. 制备) 在 60°C 下干燥至少 12 小时, 从而得到粉末状的本发明药物组合物。

[0183] 对比实施例 4

[0184] 将 1g 化合物 Q(R- 构型) 通过喷磨机 (A-0, SEISHINENTERPRISE CO., LTD) 研磨, 得到用作对比的药物组合物。

[0185] 对比实施例 5

[0186] 通过与实施例 5 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用羟丙基纤维素 (HPC-SL, Nippon Soda Co., LTD) 代替羟丙基甲基纤维素酞酸酯。

[0187] 测试实施例 2

[0188] 实施例 5、对比实施例 4 和对比实施例 5 得到的药物组合物的溶解性通过与测试实施例 1 相同的方法测验。

[0189] 结果如图 2 所示。

[0190] 图 2 显示由实施例 5 得到的药物组合物的水溶性得到显著改善。

[0191] 实施例 6

[0192] 将 2g 化合物 A(R- 构型), 3g 羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HP-50, 由 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd 制备) 和 0.08g dl- α -生育酚 (抗氧化剂, 由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd 制备) 溶于 100ml 的二氯甲烷 / 乙醇混合液中 (二氯甲烷 : 乙醇 = 8 : 2, 以重量计)。混合物随后通过喷雾干燥器 (GS-310, 由 Yamato Scientific Co., Ltd 制备) 喷雾干燥。所得干燥产物进一步利用真空干燥器 (LCV-323, 由 Tabai Espec Corp. 制备) 在 60°C 下干燥至少 12 小时, 从而得到粉末状的本发明药物组合物。

[0193] 实施例 7

[0194] 通过与实施例 6 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 0.04g 二丁基羟基甲苯 (抗氧化剂) 代替 dl- α -生育酚。

[0195] 实施例 8

[0196] 通过与实施例 6 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 0.04g 丁基羟基苯甲醚 (抗氧化剂) 代替 dl- α -生育酚。

[0197] 实施例 9

[0198] 通过与实施例 6 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于不使用抗氧化剂。

[0199] 测试实施例 3

[0200] 将实施例 6 到 9 所得药物组合物在 40℃ 下保存一周后, 检验各组合物中化合物 A 的纯度。化合物 A 的纯度由面积百分比测量。

[0201] 结果如表 1 所示。

[0202] 表 1

[0203]

	化合物 A 的纯度	
	测试前	40℃ 下保存一周后
实施例 6	98.3%	97.6%
实施例 7	98.3%	90.7%
实施例 8	98.0%	68.8%
实施例 9	97.8%	66.9%

[0204] 表 1 显示通过加入 dl- α -生育酚, 化合物 A 的稳定性得到显著改善。

[0205] 实施例 10

[0206] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 B(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0207] 实施例 11

[0208] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 C(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0209] 实施例 12

[0210] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 D(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0211] 实施例 13

[0212] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 G(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0213] 实施例 14

[0214] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 H(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0215] 实施例 15

[0216] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 N(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0217] 实施例 16

[0218] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 T(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0219] 实施例 17

[0220] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于用 1g 化合物 U(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0221] 实施例 18

[0222] 通过与实施例 1 相同的方法制得粉末状药物组合物, 区别在于 用 1g 化合物

V(R- 构型) 代替化合物 A(R- 构型)。

[0223] 测试实施例 3

[0224] 通过与测试实施例 1 相同的方法测验实施例 10 到 18 的药物组合物的溶解性。结果显示实施例 10 到 18 的药物组合物都具有显著改善的水溶性。

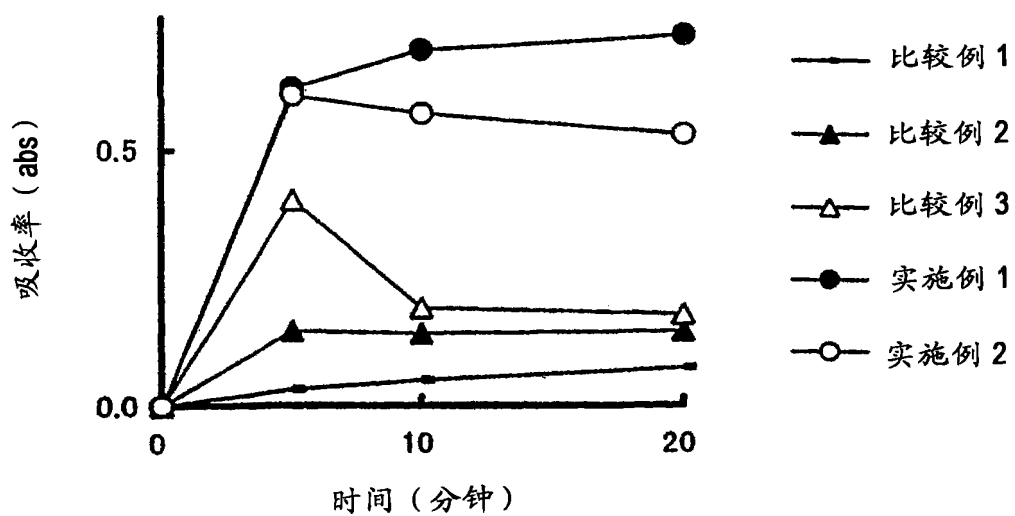


图 1

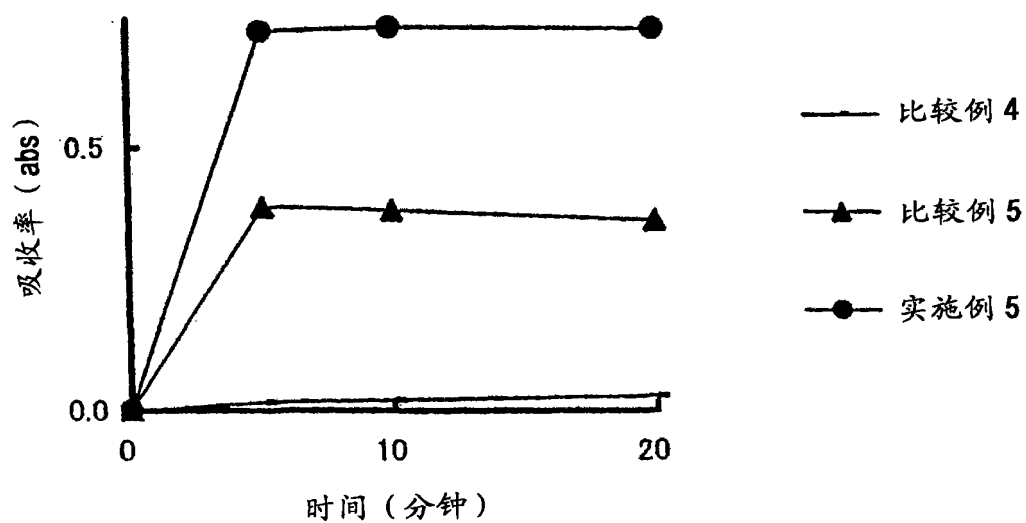


图 2