

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/48

A61K 47/14 A61K 31/58

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806380.8

[43]公开日 2000年8月16日

[11]公开号 CN 1263461A

[22]申请日 1998.8.17 [21]申请号 98806380.8

[30]优先权

[32]1997.8.19 [33]GB [31]9717428.8

[86]国际申请 PCT/EP98/05194 1998.8.17

[87]国际公布 WO99/08666 英 1999.2.25

[85]进入国家阶段日期 1999.12.18

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72]发明人 A·F·帕尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

权利要求书2页 说明书8页 附图页数0页

[54]发明名称 药物组合物

[57]摘要

本发明公开了一种溶液,其中含有治疗有效量的药
学活性氮杂甾类化合物和甘油或丙二醇的脂肪酸酯。
在另一方面,本发明公开了含有本发明溶液的药物组
合物。再一方面,本发明公开了填充有本发明所述药物组
合物的明胶胶囊。

ISSN 1008-4274

权利要求书

- 1.一种溶液,其中含有治疗有效量的药学活性氮杂甾类化合物和甘油或丙二醇的脂肪酸酯。
- 5 2.权利要求1所述的溶液,其中所述甾类化合物是4-氮杂或6-氮杂甾类化合物。
- 3.权利要求2所述的溶液,其中所述甾类化合物是17- β -取代的羰基-4-氮杂雄甾-1-烯-3-酮或17- β -取代的羰基-6-氮杂雄甾-4-烯-3-酮。
- 4.权利要求3所述的溶液,其中所述甾类化合物是17- β -取代的羰基-4-氮杂雄甾-1-烯-3-酮。
- 10 5.权利要求4所述的溶液,其中所述甾类化合物是17- β -N-(叔-丁基)-氨基甲酰基-4-氮杂-5- α -雄甾-1-烯-3-酮、17- β -N-(2,5-双(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氮杂-5- α -雄甾-1-烯-3-酮、17- β -N-1-(3,4-亚甲二氧基-苯基)-环己基氨基甲酰基-4-氮杂-5- α -雄甾-1-烯-3-酮或17- β -N-(1-(对-氯代苯基)-环戊基氨基甲酰基)-4-氮杂-5- α -雄甾-1-烯-3-酮。
- 15 6.权利要求5所述的溶液,其中所述甾类化合物是17- β -N-(2,5-双(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)-4-氮杂-5- α -雄甾-1-烯-3-酮。
- 7.权利要求1-6任一项所述的溶液,其中所述甾类化合物是溶液重量的0.0025%-2.5%(重量)。
- 20 8.权利要求7所述的溶液,其中所述甾类化合物是该溶液的0.025%-1.5%(重量)。
- 9.权利要求1-8任一项所述的溶液,其中所述酯衍生自含有6-12个碳原子的羧酸。
- 10.权利要求9所述的溶液,其中所述酯衍生自含有8个碳原子的羧酸。
- 25 11.权利要求1-10任一项所述的溶液,其中所述酯是单酯。
- 12.一种药物组合物,其中含有上述权利要求任一项所述的溶液。
- 13.权利要求12所述的组合物,其中还含有抗氧化剂。
- 14.权利要求13所述的组合物,其中所述抗氧化剂是丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、抗坏血酸或其混合物。
- 30 15.权利要求13或14的组合物,其中所述抗氧化剂占该组合物重量的0.001%

-0.5%(重量)。

16.一种液体填充的明胶胶囊，其中含有权利要求 12-15 任一项所述的组合物。

17.权利要求 16 所述的明胶胶囊，其中所述胶囊是软明胶胶囊。

说 明 书

药物组合物

5 本发明涉及某些含有 4-氮杂甾类化合物和/或 6-氮杂甾类化合物的药物组合物。本发明具体涉及含有甾类 5- α 还原酶抑制剂的溶液。

药学活性化合物可以以多种形式，例如软明胶胶囊形式给药。制备软明胶胶囊的方法为所属领域技术人员熟知。参见，例如 J.P.Stanley 的《软明胶胶囊》第 13 章-第 2 部分：工业化制药的原理和实践。L.Lachman 等人编辑，第 3 版，398-10 412 页，1986；和，W.R.Ebert 的《弹性软明胶胶囊：一种独特的剂型，制药技术》，第 1 卷，第 5 期。

就确保药学活性化合物的良好溶解度和生物利用度来说，对赋形剂的选择是至关重要的。参见，例如 A.Matso 的“软明胶胶囊常用的赋形剂其分析和使用”，《新的药剂体系和给药装置国际讨论会》第 76-81 页(1991)；K.Hutchison，“包封 15 在软凝胶囊内的药学优越性” Spec.Pub.-R. Soc. Chem.,138 卷，第 86-97 页(1993)。M.S.Patel 等，软凝胶制剂技术的发展，“制造化学家”，1989 年 8 月和 I.R.Berry，软明胶胶囊改善的生物利用率，“药物与化妆品工业”，pp 32, 102-108,(1983 年 9 月)。例如在 K.Hutchison 在“改进疏水性药物口服给药的软凝胶制剂”，Spc.Pub.-R.Soc.Chem.,161 卷，133-147(1995)中已经对疏水性药学活性化合物的制 20 剂作了描述。

迄今已采用液体填充的硬明胶胶囊。参见，例如 D.Cade 等人的“液体填充且封口的硬明胶胶囊”，药物开发和制药工业，12(11-13)：2289-2300，(1986)。

氮杂甾类化合物是一类重要的药学活性化合物。现已具体了解到 4-氮杂甾类化合物和 6-氮杂甾类化合物是睾酮 5- α -还原酶的抑制剂(此后称“5AR 抑制剂”)。 25 此类化合物被认为可有效治疗良性前列腺肥大、前列腺癌和其他疾病。参见，例如美国专利 4377584(Rasmusson 等人)、4220775 (Rasmusson 等人)、4732897(Cainelli 等人)、4760071 (Rasmusson)、4845104(Carlin 等人)、4859681(Rasmusson)、5302589 (Frye 等人)、5438061(Bergman 等人)、5543406(Andrews 等人)、5565467 (Batchelor 等人)和 WO 95/07926 (Batchelor 等人)。此类 5AR 抑制剂中的一种，非那甾胺 30 (finasteride)已由 Merck & Co.,Inc.以产品“保列治 (PROSCAR™)”出售。这些药

1090 系列 II/M 测定的。HPLC 条件概括在下表 1 中。在不同水性介质中的溶解度结果概括在下表 2 中，在有机介质中的溶解度结果概括在表 3 中。表 4 概括了在含有络合剂(2-羟丙基-β-环糊精)的不同组合物内的溶解度。表 5 概括了在不同油类和 Capmul™ MCM 中的溶解度。表 6 总结了在 Capmul™ MCM 和平均分子量为 400 的聚乙二醇(PEG400)混合物中的溶解度。下表和试验中，Mili Q™ + 水是反渗透水，CMC 是羧甲基纤维素，THF 是四氢呋喃，DMSO 是二甲基亚砷，PG 是丙二醇，Labrafil™是不饱和聚糖醇解化甘油的混合物(得自玉米油或杏仁油部分醇解)，其由甘油酯和聚乙二醇酯组成，SDS 是十二烷基硫酸钠，“模型十二指肠胆汁盐”是甘氨酸胆酸钠、鹅去氧甘氨酸胆酸钠 (sodium glycochenodesoxycholate)、甘氨酸脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、牛磺鹅去氧胆酸钠、牛磺去氧胆酸钠(sodium taurodesoxycholate)、氯化钠、卵磷脂和磷酸盐缓冲液的混合物。吐温 80 是聚氧化乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯。PEG 400 购自 Union Carbide，Molesculol™ 是 2-羟丙基-β-环糊精，和 Intralipid™ 是大豆油、磷脂、甘油 USP 和注射用水的混合物。除非另有说明，所有%均为重量百分比，例如“v/v”是指体积百分比。

15

表 1 HPLC 条件

色谱柱	250×4.6mm Zorbax RxC18
流动相	A.0.1% v/v TFA B.0.05% v/v TFA, 溶于乙腈中
百分组成	在 20 分钟内由 40%B 至 95%B(置留 10 分钟)
流速	1.0ml/min
检测光波长	210/240
炉温	35°C

表 2 在水性介质中的溶解度

介质	浓度(mg/ml)
Milli Q [®] +水	<0.0039
0.1N HCl	<0.0039
0.5% 羧甲基纤维素	<0.0039
1% Labrafil [®]	高度降解
0.02% SDS	<0.0039
0.01% 琥珀辛酯钠	<0.0039
0.1% 吐温 80	<0.0039
0.1% 吐温 80/ 0.02%SDS	<0.0039
模型十二指肠胆酸盐	0.0386

表 3. 在有机介质中的溶解度

介质	浓度(mg/ml)
丙二醇	6.21
聚乙二醇 400	3.27
PEG400, 0.1%吐温 80	3.91
碳酸亚丙酯	6.24
乙酸乙酯	14.49
THF	225.44
乙腈	7.44
丙酮	46.97
DMSO	130.40
苯醇	>34
乙醇	45.59
70%乙醇水溶液	2.73
异丙醇	29.98

表4 在2-羟丙基-β-环糊精溶液中的溶解度

介质	浓度(mg/ml)
10% Molecusol®	0.03
20% Molecusol®	0.12
40% Molecusol®	0.79
40% Molecusol® /25%PEG 400/5%PG	0.08
40% Molecusol® /50%含水 PEG 400	0.56

表5. 在不同油性基质体系中的溶解度

介质	浓度(mg/ml)
芝麻油	0.52
红花油	0.39
豆油	0.44
棉子油	0.53
玉米油	0.56
蓖麻子油	2.01
橄榄油	0.44
花生油	0.46
矿物油	0.007
1%司盘 20/棉籽油	0.62
10%苯醇/棉籽油	2.77
Intralipid® 20%	0.009
Capmul™ MCM	28.24

