



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I732822 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 11 日

(21) 申請案號：106105458

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 18 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/4166(2006.01)**A61K47/38 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/02/19 中國大陸

201610093969.7

(71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：盧韻 LU, YUN (CN)；張新華 ZHANG, XINHUA (CN)；張代美 ZHANG, DAIMEI (CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

(56) 參考文獻：

TW 201410655A

CN 105030685A

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 16 頁

(54) 名稱

一種含有咪唑啉類衍生物的醫藥組成物

(57) 摘要

本發明提供了一種含有咪唑啉類衍生物的醫藥組成物。具體而言，本發明提供的醫藥組成物包含(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈和纖維素醚，該組成物具有良好的穩定性、溶出度和生物利用度。

The present invention relates a pharmaceutical composition comprising imidazoline derivatives. In particular, the present invention relates a pharmaceutical composition comprising (S)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl) benzonitrile and cellulose ether. The composition has good stability, dissolution and bioavailability.

I732822

## 發明摘要

※ 申請案號：106105458

※ 申請日：106年2月18日

※IPC 分類：A61K 31/4166 (2006.01)  
A61K 47/38 (2006.01)

### 【發明名稱】(中文/英文)

一種含有咪唑啉類衍生物的醫藥組成物

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING  
IMIDAZOLINE DERIVATIVES

### 【中文】

本發明提供了一種含有咪唑啉類衍生物的醫藥組成物。具體而言，本發明提供的醫藥組成物包含(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈和纖維素醚，該組成物具有良好的穩定性、溶出度和生物利用度。

### 【英文】

The present invention relates a pharmaceutical composition comprising imidazoline derivatives. In particular, the present invention relates a pharmaceutical composition comprising (S)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl) benzonitrile and cellulose ether. The composition has good stability, dissolution and bioavailability.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：本案無圖式。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

本案無化學式。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

一種含有咪唑啉類衍生物的醫藥組成物

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING  
IMIDAZOLINE DERIVATIVES

## 【技術領域】

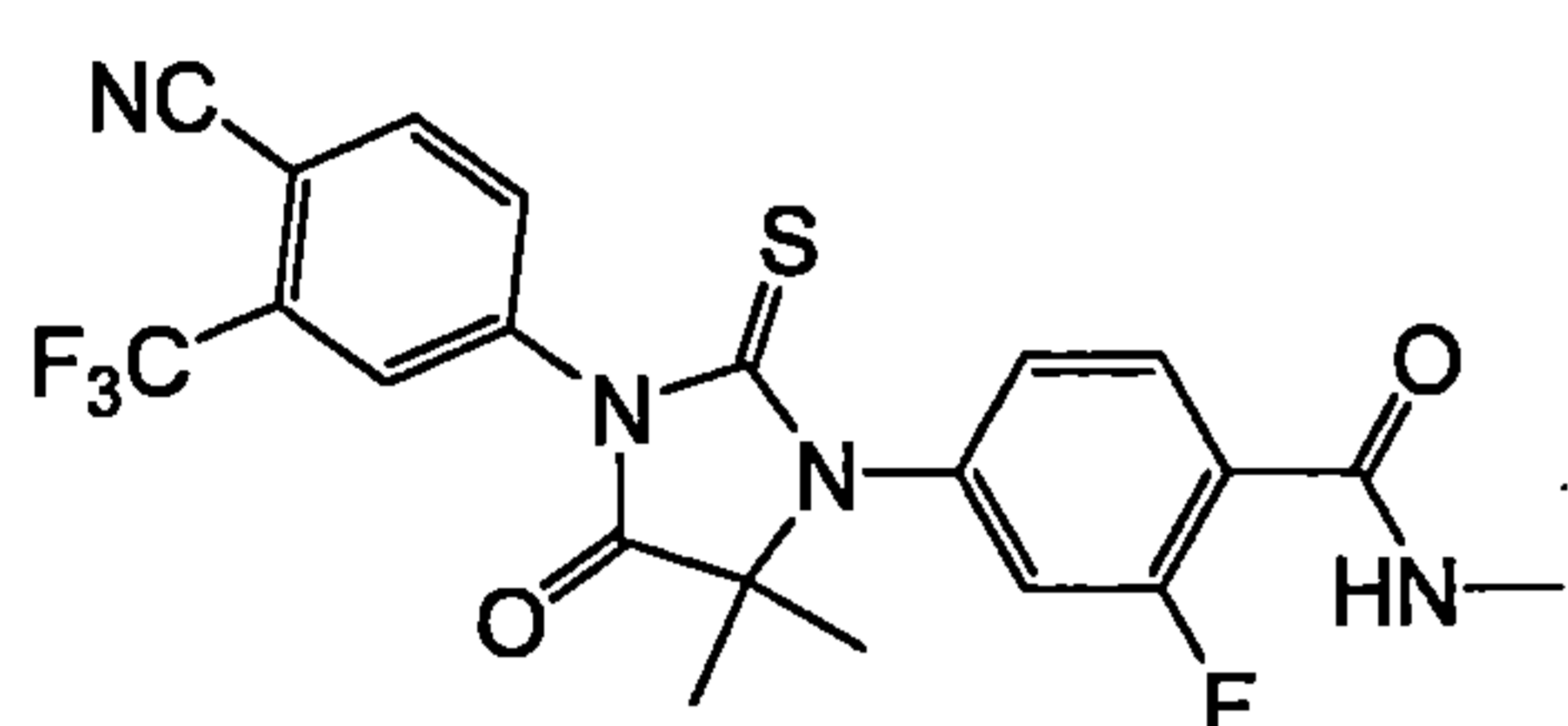
本發明屬於藥物製劑領域，具體涉及一種含有(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈的醫藥組成物。

## 【先前技術】

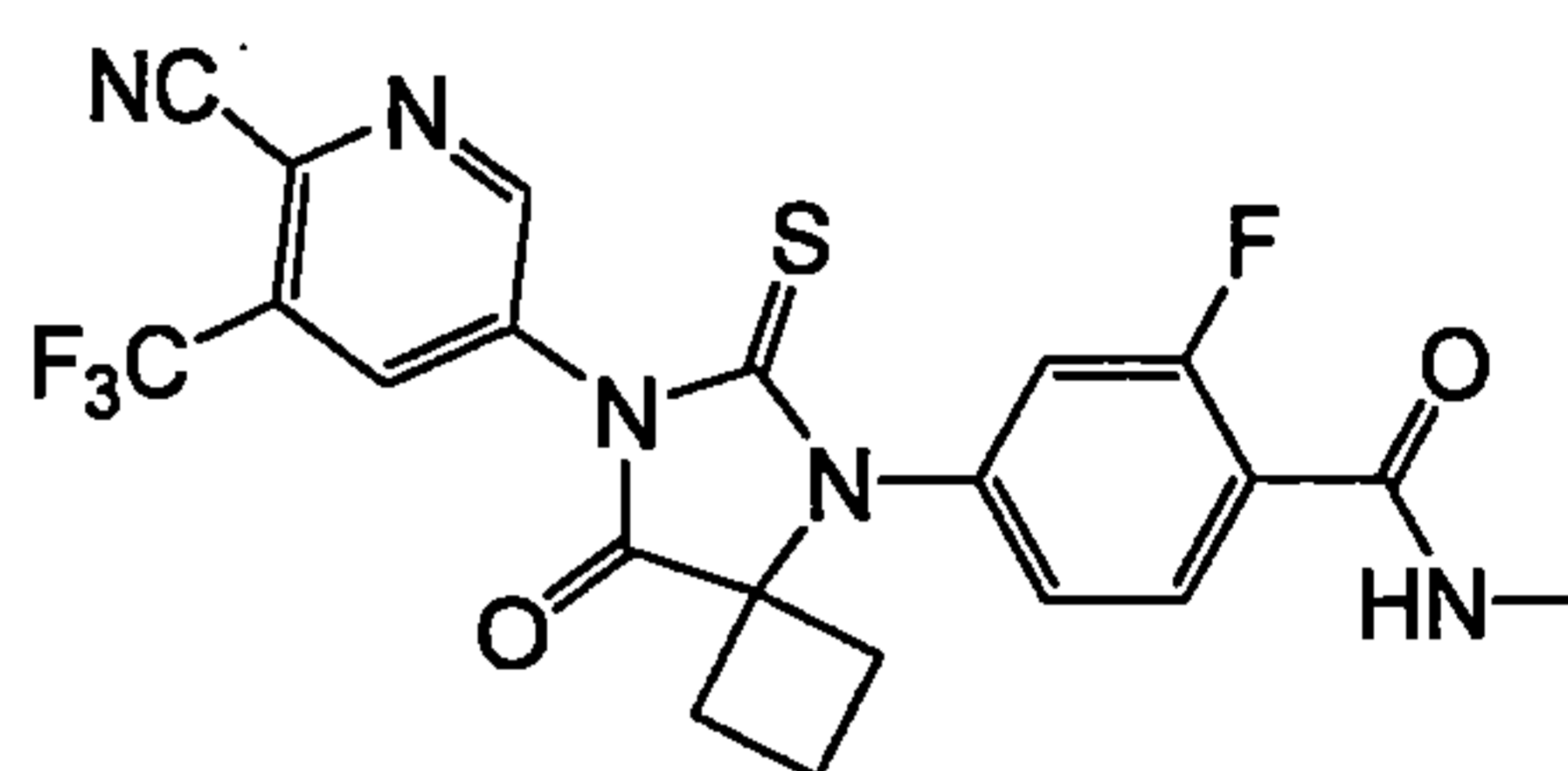
前列腺癌(prostate cancer, PCa)是發生於男性前列腺組織中的惡性腫瘤，是前列腺腺泡細胞異常無序生長的結果。正常前列腺上皮細胞的分化與生長以及前列腺癌的發展依賴於雄性激素，雄性激素主要在睪丸中被合成，大約占 80~90%。合成的雄性激素進入細胞後結合雄性激素受體(Androgen receptor, AR)，引起熱休克蛋白(HSP)從 AR 上解離並使 AR 進入細胞核，啟動多個下游基因，包括前列腺特異抗原(PSA)。早期的前列腺癌對雄性激素敏感，施行睪丸切除術(去勢)能夠明顯抑制前列腺癌的發展。但是去勢手術具有一定的時效性，許多患者經過去勢後一段時間經歷了從雄性激素依賴性到雄性激素非依賴性的轉變，對於抗雄性激素治療不再有效，發展為雄激素非依賴性前列腺癌(androgen independent prostate cancer, AIPC)，而 AIPC

的發生仍與 PCa 細胞內 AR 信號通路的活化有重要關係。

以抑制 AR 活性為目的的第一代藥物有比卡魯胺 (Bicalutamide 或 Casodex) 和氟他胺 (Flutamide)。針對 A1PC 治療的第二代 AR 拮抗劑藥物有 MDV3100 和 ARN-509。MDV3100 是世界上首個第二代非固醇類 AR 拮抗劑藥物，已於 2012 年 8 月底被美國 FDA 批准上市。MDV-3100 對 AR 的親和力比比卡魯胺高 5~8 倍，能夠藉由抑制 AR 活性從而抑制 A1PC 小鼠和人腫瘤的生長，並且不具有促進腫瘤細胞生長的作用。



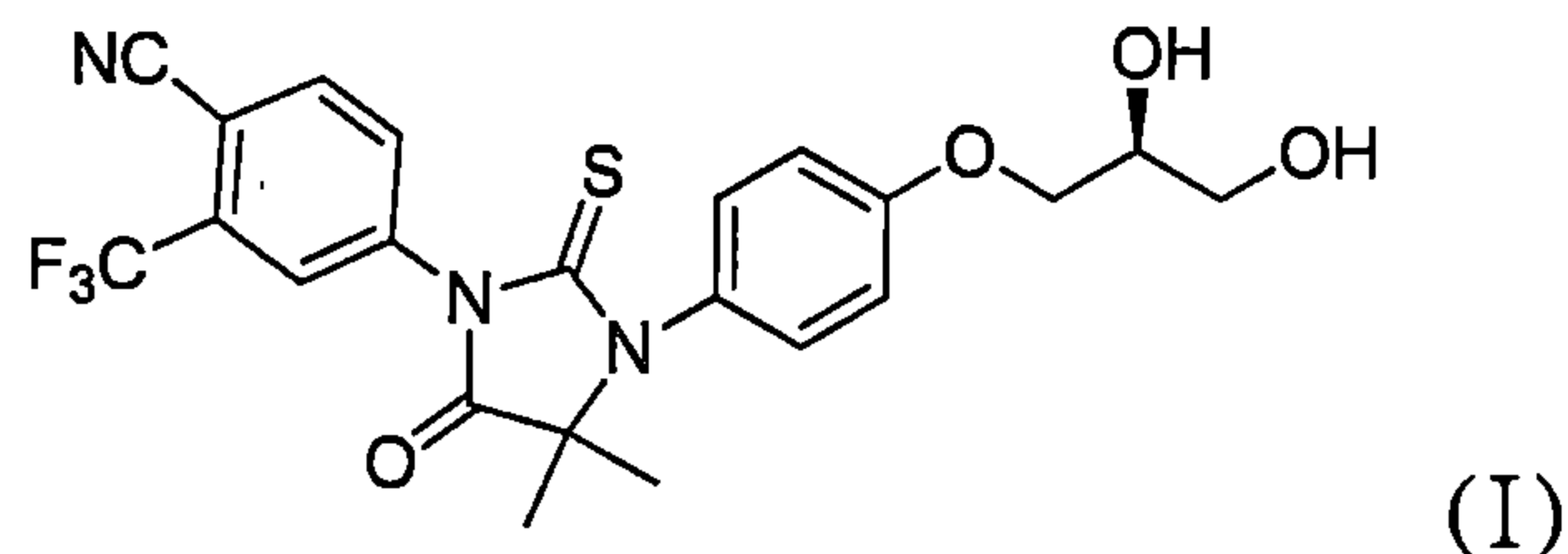
MDV-3100



ARN-509

WO2014036897A1 公開了一類新的 AR 拮抗劑，其中包括式 (I) 所示化合物，其化學名為 (S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈，該化合物體外活性略優於 MDV-3100，hERG 抑制率進一步改善 (IC<sub>50</sub>: 24.83 μM)，對 CYP450 五個主要亞型的抑制半衰期均大於 50 μM，同劑量，同溶媒下大鼠藥物代謝體內暴露量與 MDV-3100 相當，犬藥物代謝體內暴露量達 MDV-3100 的六倍以上。式 (I) 化合物僅有一個手性中心，其手性原料簡單易得，合成難度大大降低。另外，式 (I) 化合物在 3 μM 和 10 μM 均沒有 AR 激動活性，且在小鼠腦組織中藥物濃度與血藥濃度比值遠低於

MDV-3100 化合物，出現癲癇副作用的可能性更小，因此式(I)化合物具有廣闊的臨床前景。



然而上述文獻均沒有公開如何獲得穩定，且溶出滿足要求的含有上述化合物的醫藥組成物，研究發現，上述化合物穩定性較差，一些常規處方無法保證組成物的穩定性；同時，在多種常規輔製成的組成物中溶出不佳。因此，需要深入研究，發現其穩定的組成物，並且溶出良好。

### 【發明內容】

本發明的目的在於提供一種穩定性良好同時溶出迅速的醫藥組成物，並且該醫藥組成物製備工藝簡單，更適合工藝化大生產。

本發明提供的醫藥組成物包括活性藥物成分和纖維素醚，活性藥物成分為(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。該活性藥物成分的含量基於醫藥組成物的總重量計為5%-50%，較佳可為10%-25%。

其中該纖維素醚可以選自烷基纖維素、羥烷基纖維素和羥烷基烷基纖維素中的一種或多種，較佳為羥烷基纖維素。羥烷基纖維素選自羥乙基纖維素和羥丙基纖維素中的一種或幾種，較佳為羥丙基纖維素，更佳為羥丙基纖維素SSL和SL。羥烷基烷基纖維素選自羥乙基甲基纖維素和羥

丙基甲基纖維素中的一種或幾種。

纖維素醚的含量沒有特別限制，在較佳的實施方案中，基於醫藥組成物的總重量計為 0.5%-50%，較佳為 0.5%-15%，最優為 0.5%-10%。

在特別佳的實施方案中，本發明的醫藥組成物中含有經丙基纖維素，可以顯著改善與活性藥物成分的相容性，同時提高藥物的溶出度和生物利用度。

本發明提供的醫藥組成物中可以含有填充劑，填充劑可以選自乳糖、甘露醇、微晶纖維素及預膠化澱粉中的一種或幾種。基於醫藥組成物的總重量計，該填充劑的含量為 30%-95%。在本發明的一個實施例中，所用填充劑為乳糖和微晶纖維素，二者合計用量為 40-80%，較佳為 60-75%。

本發明提供的醫藥組成物中可以含有填充劑，該崩解劑可以選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、低取代經丙基纖維素及交聯聚維酮中的一種或多種。基於醫藥組成物的總重量計該崩解劑的含量為 3%-20%。

本發明提供的醫藥組成物中的可以含有填充劑，該潤滑劑可以選自硬脂酸鎂、硬脂酸、山嶺酸甘油酯中的一種或幾種。基於醫藥組成物的總重量計，該潤滑劑的含量為 0.1-2%。

在為最佳的實施方案中，本發明提供了一種醫藥組成物，含有以重量計的如下成分：

1) 5%-50%的(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲

腈；

2) 0.5%-10%的羥丙基纖維素；

3) 40-80%的填充劑，該填充劑為乳糖和微晶纖維素的混合物；

4) 3%-20%的崩解劑，該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉中的一種或幾種；

5) 0.1-2%的潤滑劑，該潤滑劑選自硬脂酸鎂、硬脂酸、山嶺酸甘油酯中的一種或幾種。

本發明的醫藥組成物可以採用本領域常見的方法製備，例如高剪切濕法製粒、乾法製粒、一步製粒等方法製備醫藥組成物顆粒，然後壓製成片劑或者灌裝膠囊。

本發明提供的醫藥組成物由於含有纖維素醚，如羥丙基纖維素，提高了其穩定性。經過測試，本發明的組成物置於 60°C 閉口條件下 4 週有關物質增加不超過 0.3%，較佳不超過 0.2%，更佳不超過 0.1，最佳不超過 0.05%。

另一方面，本發明的組成物溶出十分完全，根據中國藥典 2015 版二部附錄溶出度測定第二法(漿法)，以 0.5%的十二烷基硫酸鈉(SDS)水溶液，較佳 1000ml 為溶出介質，並在 37±0.5°C 下以 50rpm 的漿速對本發明組成物進行溶出試驗，在 45 分鐘或 60 分鐘溶出度大於等於 95%。

### 【圖式簡單說明】

無。

### 【實施方式】

藉由以下實施例和實驗例進一步詳細說明本發明。這

些實施例和實驗例僅用於說明性目的，而並不用於限制本發明的範圍。

### 實施例 1 至 4

將(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(以下簡稱化合物 A)、乳糖或甘露醇、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、按照表 1 中的比例，採用高速剪切製粒機進行濕法製粒，以聚乙烯吡咯烷酮 K30 配製成的 5% 的水溶液為黏合劑，對濕軟材進行濕整粒及乾燥處理，然後將乾顆粒(水分小於 3%)進行乾整粒，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻。將得到的總混顆粒壓製成片劑。

表 1

成分	實施例 (mg/片)			
	1	2	3	4
化合物 A	100	100	100	100
乳糖	—	270.0	310.0	230.0
甘露醇	270.0	—	—	—
微晶纖維素	85.0	85.0	45.0	125.0
交聯羧甲基纖維素鈉	25.0	25.0	25.0	25.0
聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.8	11.7	9.7	13.1
硬脂酸鎂	5.0	5.0	5.0	5.0
總計	498	497	495	498

### 實驗例 1：溶出實驗

根據中國藥典 2015 版四部附錄溶出度測定第二法(槳法)，對實施例 1~4 的片劑進行溶出度測定。以 0.5%的十二烷基硫酸鈉(SDS)水溶液 1000ml 為溶出介質，並在  $37\pm 0.5$  °C 下以 50rpm 的槳速進行溶出試驗。結果表明，實施例 1~4 中，化合物 A 溶出完全。溶出結果見表 2。

表 2

時間 (min)	溶出度 (%)			
	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4
5	38.0	35.1	36.2	38.4
15	78.9	79.0	77.8	81.0
30	92.1	93.1	92.0	93.2
45	96.9	98.9	97.8	99.0
60	97.2	98.9	98.7	98.6

### 實施例 5 至 6

將(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(以下簡稱化合物 A)、乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、按照表 3 中的比例，採用高速剪切製粒機進行濕法製粒，分別以聚乙烯吡咯烷酮 K30 配製成水溶液、預膠化澱粉配製成的水溶液以及羥丙基纖維素 SSL 配製成的水溶液作為黏合劑，對濕軟材進行濕整粒及乾燥處理，然後將乾顆粒(水分小於 3%)進行乾整粒，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均

勻。將得到的總混顆粒壓製成片劑。

表 3

成分	實施例 (mg/片)		
	2	5	6
化合物 A	100	100	100
乳糖	270.0	255.0	270.0
微晶纖維素	85.0	85.0	85.0
交聯羧甲基纖維素鈉	25.0	25.0	25.0
聚乙烯吡咯烷酮 K30(5%)	11.7	—	—
預膠化澱粉(10%)	—	28.4	—
羥丙基纖維素 SSL(5%)	—	—	10.2
硬脂酸鎂	5.0	5.0	5.0
總計	497	498	495

### 實驗例 2：溶出實驗

根據中國藥典 2015 版四部附錄溶出度測定第二法(漿法)，對實施例 2、5、6 的片劑進行溶出度測定。以 0.5% 的十二烷基硫酸鈉(SDS)水溶液 1000ml 為溶出介質，並在  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  下以 50rpm 的漿速進行溶出試驗。結果表明，實施例 5 中，化合物 A 溶出不完全；實施例 6 中，化合物 A 溶出完全。溶出結果見表 4。

表 4

時間 (min)	溶出度 (%)		
	實施例 2	實施例 5	實施例 6
5	35.1	28.9	36.7
15	79.0	76.5	80.9
30	93.1	89.0	94.9
45	98.9	90.1	99.8
60	98.9	92.7	98.7

### 實施例 7 至 8

將(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(以下簡稱化合物 A)、乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉或羧甲基澱粉鈉或低取代羥丙基纖維素，按照表 5 中的比例，採用高速剪切製粒機進行濕法製粒，以羥丙基纖維素 SSL 配製成的水溶液作為黏合劑，對濕軟材進行濕整粒及乾燥處理，然後將乾顆粒(水分小於 3%)進行乾整粒，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻。將得到的總混顆粒壓製成片劑。

表 5

成分	實施例 (mg/片)		
	6	7	8
化合物 A	100.0	100	100
乳糖	270.0	270.0	270.0
微晶纖維素	85.0	85.0	85.0
交聯羧甲基纖維素鈉	25.0	—	—
低取代羥丙基纖維素	—	—	25.0
羧甲基澱粉鈉	—	25.0	—
羥丙基纖維素 SSL	10.2	10.6	13.4
硬脂酸鎂	5.0	5.0	5.0
總計	495	496	498

### 實驗例 3：溶出實驗

根據中國藥典 2015 版四部附錄溶出度測定第二法(漿法)，對實施例 6~8 的片劑進行溶出度測定。以 0.5% 的十二烷基硫酸鈉 (SDS) 水溶液 1000ml 為溶出介質，並在  $37 \pm 0.5$  °C 下以 50rpm 的漿速進行溶出試驗。結果表明，實施例 6 和實施例 7 中，化合物 A 溶出完全；實施例 8 中化合物 A 溶出稍不完全。溶出結果見表 6。

表 6

時間 (min)	溶出度 (%)		
	實施例 6	實施例 7	實施例 8
5	35.9	34.9	23.9
15	79.0	80.5	65.9
30	90.1	93.2	87.5
45	97.9	99.8	94.2
60	98.0	100.2	95.9

#### 實驗例 4：相容性研究

使用聚維酮類作為黏合劑時，藉由輔料的相容性研究發現有關物質會明顯增加，提示聚維酮類和藥物的相容性不佳，但使用羥丙基纖維素時則穩定性良好。

表 7

名稱	考核條件	考核時間 (週)	外觀性狀	有關物質 (%)
主藥與 聚乙烯吡咯 烷酮 K30	起始	0	類白色粉末	0.19
	40°C /RH75% 開口	2 週	類白色粉末	0.25
		4 週	類白色粉末	0.31
	40°C /RH75% 閉口	2 週	類白色粉末	0.13
		4 週	類白色粉末	0.19
	60°C 閉口	2 週	類白色粉末	0.47
		4 週	淡黃色粉末	0.58
	主藥與 羥丙基纖維 素 SSL	起始	0	類白色粉末
40°C /RH75% 開口		2 週	類白色粉末	0.18
		4 週	類白色粉末	0.19
40°C /RH75% 閉口		2 週	類白色粉末	0.19
		4 週	類白色粉末	0.19
60°C 閉口		2 週	類白色粉末	0.19
		4 週	類白色粉末	0.21

## 【符號說明】

無。

## 申請專利範圍

1. 一種醫藥組成物，含有作為活性成分的(S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈以及羥丙基纖維素。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素為羥丙基纖維素 SSL 和 SL。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素基於醫藥組成物的總重量計為 0.5%至 50%。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述的醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素基於醫藥組成物的總重量計為 0.5%至 15%。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的醫藥組成物，其中該羥丙基纖維素基於醫藥組成物的總重量計為 0.5%至 10%。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的醫藥組成物，其還含有填充劑，該填充劑選自乳糖、甘露醇、微晶纖維素及預膠化澱粉中的一種或幾種。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的醫藥組成物，其中該填充劑選自乳糖和微晶纖維素中的一種或幾種。
8. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述的醫藥組成物，其還含有崩解劑，其中該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉及交聯聚維酮中的一種或幾種。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述的醫藥組成物，其中該崩解劑為交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉中的一種或幾種。

10. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述醫藥組成物，其還含有潤滑劑，該潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸、山嶺酸甘油酯中的一種或幾種。
11. 一種醫藥組成物，含有以重量計的如下成分：
  - 1) 5% 至 50% 的 (S)-4-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫酮基咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲脒；
  - 2) 0.5% 至 10% 的羥丙基纖維素；
  - 3) 40% 至 80% 的填充劑，該填充劑為乳糖和微晶纖維素的混合物；
  - 4) 3% 至 20% 的崩解劑，該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉中的一種或幾種；
  - 5) 0.1% 至 2% 的潤滑劑，該潤滑劑選自硬脂酸鎂、硬脂酸、山嶺酸甘油酯中的一種或幾種。
12. 一種申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述的醫藥組成物的製備方法，該方法包括混合高剪切製粒、流化床一步製粒或直接壓片的步驟，視需要地包括混合製粒後壓片或填裝膠囊的步驟。
13. 一種申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述醫藥組成物在製備治療和預防前列腺癌的藥物中的用途。