

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/565

A61K 47/10

A61K 47/14

A61P 5/32

A61P 35/00



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01803546.9

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1222292C

[22] 申请日 2001.1.8 [21] 申请号 01803546.9

[30] 优先权

[32] 2000. 1. 10 [33] GB [31] 0000313.7

[32] 2000. 4. 12 [33] GB [31] 0008837.7

[86] 国际申请 PCT/GB2001/000049 2001.1.8

[87] 国际公布 WO2001/051056 英 2001.7.19

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.8

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 J·R·埃文斯 R·U·格伦迪

审查员 郭 婷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

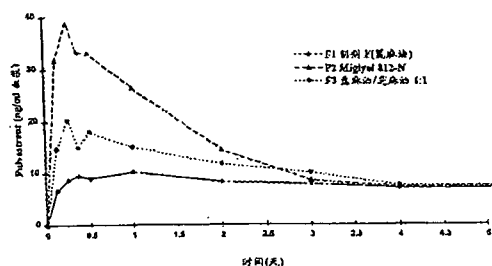
代理人 杨九昌

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 1 页

[54] 发明名称 氟维司群制剂

[57] 摘要

本发明涉及含有化合物 7a - [9 - (4, 4, 5, 5, 5 - 五氟戊基亚磺酰基) 壬基] 雌 - 1, 3, 5(10) - 三烯 - 3, 17β - 二醇、适合注射给药的新型缓释药用制剂, 更具体地说, 涉及含有溶解在蓖麻油酸酯赋形剂(还包含至少一种醇和混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的非水性酯溶剂)中的化合物 7a - [9 - (4, 4, 5, 5, 5 - 五氟戊基亚磺酰基) 壬基] 雌 - 1, 3, 5(10) - 三烯 - 3, 17β - 二醇、适合于注射给药的制剂。



1. 一种在蓖麻油酸酯赋形剂、药学上可接受的非水性酯溶剂和药学上可接受的醇中含有氟维司群的药用制剂，其中所述制剂适合肌肉给药并且氟维司群治疗有效血浆浓度持续至少 2 周，所述药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或它们的任何混合物。

2. 权利要求 1 要求保护的药用制剂，其中所达到的氟维司群血浆浓度至少为 2.5 ngml^{-1} ，并且持续至少 2 周。

3. 一种适合肌肉注射的药用制剂，它含有氟维司群、每体积制剂含有 30%(重量)或更少的药学上可接受的醇、每体积制剂含有至少 1%(重量)的混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制备的制剂能够在注射后氟维司群治疗有效血浆浓度持续至少 2 周，所述药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或它们的任何混合物。

4. 权利要求 3 要求保护的药用制剂，其中所达到的氟维司群血浆浓度至少为 2.5 ngml^{-1} ，并且持续至少 2 周。

5. 一种适合肌肉注射的药用制剂，它含有氟维司群、每体积制剂含有 30%(重量)或更少的药学上可接受的醇、每体积制剂含至少 1%(重量)的混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制得制剂的氟维司群含量至少为 45 mgml^{-1} ，所述药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或它们的任何混合物。

6. 权利要求 5 要求保护的药用制剂，它含有 25%w/v 或更少的药学上可接受的醇。

7. 权利要求 6 要求保护的药用制剂，它含有 20%w/v 或更少的药学上可接受的醇。

8. 权利要求6要求保护的药用制剂,它含有15-25%w/v的药学上可接受的醇。

9. 权利要求6要求保护的药用制剂,它含有17-23%w/v的药学上可接受的醇。

5 10. 权利要求5要求保护的药用制剂,它含有60%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

11. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有50%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

10 12. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有45%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

13. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有40%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

14. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有35%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

15 15. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有30%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

16. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有25%w/v或更少的药学上可接受的非水性酯溶剂。

20 17. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有10-25%w/v的药学上可接受的非水性酯溶剂。

18. 权利要求10要求保护的药用制剂,它含有12-18%w/v的药学上可接受的非水性酯溶剂。

25 19. 一种适合肌内注射的药用制剂,它含有氟维司群、每体积制剂含有15-25%(重量)的药学上可接受的醇、每体积制剂含有10-25%(重量)的混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂,以便制得制剂的氟维司群含量至少为45 mgml⁻¹,所述药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或它们的任何混合物。

20. 一种适合肌肉注射的药用制剂，它含有氟维司群、每体积制剂含有 17-23%(重量)的药学上可接受的醇、每体积制剂含有 12-18%(重量)的混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制得制剂的氟维司群含量至少为 45 mgml⁻¹，所述药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或它们的任何混合物。

21. 权利要求 5 要求保护的药用制剂，其中所述药学上可接受的醇是乙醇和苯甲醇的混合物。

22. 权利要求 5 要求保护的药用制剂，其中所述药学上可接受的非水性酯溶剂是苯甲酸苄酯。

23. 一种适合肌肉注射的药用制剂，它含有氟维司群、每体积制剂含有 15-25%重量的药学上可接受的醇、每体积制剂含有 10-25%(重量)的在蓖麻油酸酯赋形剂中的苯甲酸苄酯以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制得制剂的氟维司群含量至少为 45 mgml⁻¹。

24. 一种适合肌肉注射的药用制剂，它含有氟维司群、每体积制剂含有 17-23%重量的药学上可接受的醇、每体积制剂含有 12-18%(重量)的在蓖麻油酸酯赋形剂中的苯甲酸苄酯以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制得制剂的氟维司群含量至少为 45 mgml⁻¹。

25. 权利要求 23 的药用制剂，其中所述药学上可接受的醇为乙醇和苯甲醇的混合物。

26. 权利要求 25 的药用制剂，其中每体积制剂的乙醇和苯甲醇含量为大致相同的%(重量)含量。

27. 权利要求 1-26 中任一项要求保护的药用制剂，其中所述制剂的总体积是 6 ml 或 6 ml 以下，氟维司群的浓度至少是 45 mgml⁻¹。

28. 权利要求 1-26 中任一项要求保护的药用制剂，其中所述制剂中的氟维司群总量是 250 mg 或 250 mg 以上，所述制剂的总体积是 6 ml 或 6 ml 以下。

29. 权利要求 1-26 中任一项要求保护的药用制剂，其中所述制剂

中的氟维司群总量是 250 mg，所述制剂的总体积是 5-5.25 ml。

30. 权利要求 1-26 中任一项要求保护的药用制剂，其中所述药学上可接受的醇是每体积制剂含 10%(重量)乙醇、每体积制剂含 10%(重量)苯甲醇的混合物，而且所述制剂每体积制剂含 15%(重量)苯甲酸苄酯，所述蓖麻油酸酯赋形剂是蓖麻油。
- 5

31. 氟维司群用于制备权利要求 1-26 中任一项定义的药用制剂的用途，所述制剂用于治疗良性或恶性乳腺或生殖道疾病。

32. 装有权利要求 30 定义的药用制剂的注射器或小瓶。

氟维司群制剂

5 本发明涉及含有化合物 7α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、适合注射给药的新型缓释药用制剂，更详细地说，涉及含有溶解在蓖麻油酸酯赋形剂(还含有至少一种醇和混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的非水性酯溶剂)中的化合物 7α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、适合
10 合于注射给药的制剂。

阻断雌激素作用对治疗许多良性和恶性的乳腺疾病和生殖道疾病十分重要。绝经前的妇女，通过施行使卵巢机能丧失的外科手术、放射治疗或内科药物措施而达到上述目的，而绝经后妇女则使用芳香酶抑制剂。

15 阻断雌激素作用的替代疗法是用抗雌激素药物拮抗雌激素作用。这些药物与存在于雌激素反应组织细胞核中的雌激素受体(ER)结合和竞争。常规非甾族抗雌激素药物(如他莫昔芬)有效竞争 ER 结合，但是其疗效常常受限于它们所呈现的部分激动作用，而导致不能完全阻断雌激素介导活性(Furr 和 Jordan 1984、 May 和 Westley 1987)。

20 因为非甾族抗雌激素药物可能具有激动剂特性，由此促使探寻新型的化合物，此类化合物应该以高亲和性与 ER 结合，但是不激活任何正常转录激素的应答，因而不具有雌激素作用。这类分子将是“纯”抗雌激素药物，与他莫昔芬类似配体有明显的区别，能够完全消除雌激素的营养作用。这类化合物被称之为雌激素受体下调调节剂(E.R.D)。设计和测试新型纯抗雌激素药物的基本原理见 Bowler
25 等 1989、 Wakeling 1990a、 1990b、 1990c。 Wakeling 和 Bowler 1987、 1988。

在 7α 位带有烷基亚磺酰基侧链的雌二醇甾族类似物为第一批没

有雌激素活性的化合物实例(Bowler 等 1989)。选择了其中之一化合物 7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇进行了深入细致的研究, 其原因是该化合物具有纯雌激素拮抗剂活性和其抗雌激素效能明显强于其它现有抗雌激素药物。关于 7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇的体外研究结果和早期临床经验, 促使开发此药用作治疗雌激素依赖病症(如乳腺癌和某些良性妇科病)药物。

7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇或 ICI 182,780 的国际非专利名称为氟维司群, 在下文中使用该名称。当提到氟维司群时, 应当包括其药学上可接受的盐和其任何可能的溶剂化物。

氟维司群结合 ER 的亲合力类似于雌二醇, 并且在体外完全阻断雌二醇对人体乳腺癌细胞的生长刺激作用; 在这方面, 它比他莫昔芬更强和更有效。氟维司群完全阻断雌二醇在大鼠、小鼠、猴体内的子宫营养作用, 也阻断他莫昔芬的子宫营养活性。

因为氟维司群完全没有临床有效抗雌激素药物如他莫昔芬或托瑞米芬特有的雌激素样刺激活性, 所以其治疗活性增强, 特征性表现为肿瘤消退更快、更完全或持续时间更长; 治疗抗性发生率降低以及肿瘤侵袭力降低。

在健全成年大鼠体内, 以不利影响骨密度或不会导致促性腺激素分泌增加的剂量给予氟维司群, 可最大限度使子宫退化。如果在人体中也如此, 则这些研究结果在临床上极其重要。骨密度降低限制了对子宫内膜异位持续采用阻断雌激素作用疗法的时间。氟维司群不阻断下丘脑的 ER。阻断雌激素作用还引起或加剧热潮红和另一些绝经期症状; 氟维司群将不会产生这些作用, 因为它不会通过血脑屏障。

欧洲专利申请号 0138504 公开的某些甾族衍生物是有效的抗雌激素药物。该公开包括涉及甾族衍生物制备的资料。尤其在实施例 35

中公开了化合物 7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,在权利要求 4 中具体列举了该化合物。它也公开了那项发明的化合物可以以药用组合物(包含该发明的甾族衍生物和药

5 学上可接受的稀释剂或载体)形式提供使用。其中指出所述组合物可以以为适合口服或非肠道给药的形式。

与其它甾族型化合物一样,氟维司群具有难以配制的某些物理性质。即使与其它甾族化合物比较,氟维司群也是特别亲脂的分子,它的水溶性极其低,大约 10 ngml⁻¹(是水/溶剂混合物中的溶质估计量,因为不可能在仅有水中测量这么低的溶质量)。

10 目前,有许多已商业化的甾族化合物缓释注射制剂。一般这些制剂使用油作溶剂,并且其中可能添加了赋形剂。在下表 1 中,介绍了几种已商品化的缓释注射制剂。

在表 1 中的制剂,许多不同的油用于溶解所述化合物,而且使用了其它赋形剂(如苯甲酸苄酯、苯甲醇和乙醇)。溶解甾族有效成分

15 所需要的油量很少。持续释放达到 1-8 周的时间。

1 油性基质长效肌肉注射剂

<u>产品名称</u>	<u>甾体化合物</u>	<u>剂量</u>	<u>类型</u>	<u>公司</u>	<u>来源</u>	<u>油</u>	<u>BzBz</u>	<u>BzOH</u>	<u>EtOH</u>	<u>剂量</u>	<u>给药时间</u>
SUSTANON 100	睾九激素 propionate 睾九激素 phenylpropionate 异己酸睾九激素	30mg 60mg 60mg	雄激素	Organon	ABPI数据表公司1999	花生油		0.1ml		1ml	3周
	癸酸睾九激素	100mg									
PROLUTON DEPOT	己酸羟基孕酮	250mgml ⁻¹	孕激素	Schering HC	ABPI数据表公司1999	蓖麻油	高到			1或2ml	1周
TOCOGESTAN	庚酸羟基孕酮	200mg	孕激素	Theramax	Dict.Vidal 1999	油酸乙酯	46% *40%			2ml	<1周
	孕酮	50mg									
	α -生育酚	250mg									
TROPHOBOLENE	炔丙雌二醇	1.3mg	混合型	Theramax	Dict.Vidal 1997	橄榄油	45%			1ml	15-30天
	十一酸诺龙	50mg									
	庚酸羟基孕酮	80mg									

NORISTERAT	庚酸炔诺酮	200mg	避孕药	Schering HC	ABPI数据表公 司1999	蓖麻油	有	1ml	8周
BENZO- GYNOESTRYL	六氢化苯甲酸雌二 醇	5mg	雌二醇	Roussel	Dict.Vidal 1998	花生油		1ml	1周
PROGESTERONE- RETARD	己酸羟基孕酮	250mgml ⁻¹	孕激素	Pharlon	Dict.Vidal 1999	蓖麻油	有	1或2ml	1周
GRAVIBINAN	雌二醇17-β-戊酸酯	5mgml ⁻¹	混合型	Schering HC	Dict.Vidal 1995	蓖麻油	有	1或2ml	1-2周
	己酸羟基孕酮	250mgml ⁻¹							
PARABOLAN	去甲雄三烯醇酮	76mg	雄激素	Negma	Dict.Vidal 1997	花生油		75mg	45mg
DELESTROGEN	戊酸雌二醇	20mgml ⁻¹	雌二醇	BMS	J. Pharm. Sci (1964)53(8)891	蓖麻油	78%	20%	2%
		40mgml ⁻¹							
DELALUTIN	17-羟基孕酮	250mgml ⁻¹	孕激素	DMS	J. Pharm. Sci (1964)53(8)891	蓖麻油	58%	40%	2%
							有	有	高达
	BzBz = 苯甲酸甲酯 BzOH = 苯甲醇 EtOH = 乙醇								2%

%是w/v, *直接检测单一样品的近似值

在 US 5,183,814 实施例 3 中, 描述了氟维司群的油性注射制剂, 所述制剂含有氟维司群 50mg、苯甲醇 400mg 以及足够量的蓖麻油(使制成溶液的体积为 1ml)。在 US 5,183,814 中所描述的工业规模生产所述制剂涉及使用高浓度醇。因此, 需要降低氟维司群制剂中的醇浓度, 同时要预防氟维司群从制剂中沉淀析出。

表 2 显示在若干不同溶剂中氟维司群的溶解度。

表 2-氟维司群的溶解度

溶剂	溶解度(mgml ⁻¹ , 25℃)
水	0.001
10 花生油	0.45
芝麻油	0.58
蓖麻油	20
Miglyol 810	3.06
Miglyol 812	2.72
15 油酸乙酯	1.25
苯甲酸苄酯	6.15
肉豆蔻酸异丙酯	0.80
Span 85(表面活性剂)	3.79
乙醇	>200
20 苯甲醇	>200

由上表可见, 氟维司群在蓖麻油中明显比在其它任何试验用油中更易溶解。已知蓖麻油对甾族化合物有较大的溶剂化能力, 其原因是蓖麻油酸具有大量羟基, 蓖麻油酸是蓖麻油中存在的甘油三酸酯的主要脂肪酸成分—参见 (Riffkin 等 J. Pharm. Sci., (1964),53,891)。

可是, 即使使用最好的油性溶剂—蓖麻油, 我们发现要想氟维司群在单一油性溶剂中溶解以致取得足够高的浓度而以低注射体积给患者给药并取得治疗上有效的释放率是不可能的。要想达到治疗

上的有效释放率，所需氟维司群量使该制剂的体积很大—至少 10ml。给予病人足够高的有效治疗剂量，则要求医生给病人注射超大体积分量的制剂。

5 现行的推荐标准是，单次肌肉注射不超过 5ml 液体。1 个月的长效氟维司群缓释型制剂所需要的药理有效剂量大约是 250mg。因此，当仅溶解于蓖麻油时，氟维司群将需要溶解到至少 10ml 蓖麻油中。

10 在制剂中可以加入氟维司群易溶而且可与蓖麻油混溶的有机溶剂，例如醇。加入高浓度醇时，可获得在蓖麻油中氟维司群浓度 $>50\text{mgml}^{-1}$ 的制剂，因此注射量 $<5\text{ml}$ (见下表 3)。我们惊奇地发现，加入混溶于蓖麻油中的非水性酯溶剂和醇极其容易地使氟维司群增溶达到至少 50mgml^{-1} 的浓度(见下表 3)。结果是惊人的，因为氟维司群在非水性酯溶剂中的溶解度(见上表 2)明显低于在醇中的溶解度。氟维司群在非水性酯溶剂中的溶解度也低于氟维司群在蓖麻油中的溶解度。

15 所以，我们认为本发明的特征在于在蓖麻油酸酯赋形剂、药学上可接受的非水性酯溶剂和药学上可接受的醇中含有氟维司群(氟维司群优选为 3-10%w/v、4-9%w/v、4-8%w/v、4-7%w/v、4-6%w/v，最优选为约 5%w/v)的药用制剂，其中所述制剂适合肌肉给药，并且可取得治疗上有有效的氟维司群血浆浓度至少达到 2 周。

20 本发明的另一特征是这样的氟维司群药用制剂：它适合肌肉注射进入人体，并且在注射后可达到治疗有效氟维司群血浆浓度至少持续 2 周。

25 本发明的再一特征包括这样的适合肌肉注射的氟维司群药用制剂：每体积制剂含有 30%或 30%以下(重量)药学上可接受的醇、至少 1%(重量)混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便配制出注射后取得治疗上有有效的氟维司群血浆浓度持续至少 2 周。

本发明的进一步特征包括这样的适合肌肉注射的氟维司群药用

制剂：每体积制剂含有 35%(重量)或更少(优选 30%，理想为 25%)药学上可接受的醇、至少 1%(重量)(优选至少 5%或理想为 10%)混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便配制氟维司群含量至少为 45mgml^{-1} 的制剂。

- 5 为了避免任何歧义，对于各种制剂组分使用术语每体积制剂的%重量时，意指在单位体积制剂内含有按重量计的某一百分率组分，例如每体积制剂 1%(重量)是指在 100ml 体积制剂中含有 1g 所述组分。进一步举例说明如下：

每体积制剂的 x%(重量)	1ml 制剂中的 x 重量
30%	300mg
20%	200mg
10%	100mg
5%	50mg
1%	10mg

- 10 本发明的优选药用制剂如上所述，其中：

1. 制剂的总体积是 6ml 或 6 ml 以下，氟维司群的浓度至少是 45mgml^{-1} 。

2. 制剂中的氟维司群总量是 250mg 或 250 mg 以上，制剂的总体积是 6ml 或 6ml 以下。

- 15 3. 制剂中的氟维司群总量是 250mg，制剂的总体积是 5-5.25ml。

人们知道，在所述制剂中可包含富裕量的制剂，以便助理医生或护理给药者能给予需要剂量。因此，当需要 5ml 剂量时，人们应该知道，所述制剂中应该含有最多为 0.25ml 的富裕量，优选最高为 0.15ml。通常所述制剂以小瓶或预灌装注射器、优选预灌装注射器提供，所述容器装有单位剂量的所述制剂，这些构成本发明的进一步

20 特征。

存在于上述任何制剂中的药学上可接受醇的优选浓度是：至少 3%w/v、至少 5%w/v、至少 7%w/v、至少 10%w/v、至少 11%w/v、

至少 12%w/v、至少 13%w/v、至少 14%w/v、至少 15% w/v，优选至少 16%w/v。存在于所述制剂中的药学上可接受醇的优选最大浓度是：28%w/v 或更少、22%w/v 或更少和 20%w/v 或更少。存在于上述任何制剂中的药学上可接受醇的优选范围选自上述任何最小或最大值，优选为：3-35%w/v、4-35%w/v、5-35%w/v、5-32%w/v、7-32%w/v、10-30%w/v、12-28%w/v、15-25%w/v、17-23%w/v、18-22%w/v，理想为 19-21%w/v。

药学上可接受的醇可以由一种醇组成、或由两种或更多种醇的混合物组成，优选两种醇的混合物。作为非肠道给药的优选药学上可接受的醇是乙醇、苯甲醇或乙醇和苯甲醇两者的混合物，优选乙醇和苯甲醇在制剂中以相同的 w/v 量存在。优选所述制剂醇含有 10%w/v 乙醇和 10%w/v 苯甲醇。

药学上可接受的非水性酯溶剂可以由一种、或由两种或更多种药学上可接受的非水性酯溶剂的混合物组成，优选一种非水性酯溶剂。作为非肠道给药的优选药学上可接受的非水性酯溶剂选自苯甲酸苄酯、油酸乙酯、十四酸异丙酯、棕榈酸异丙酯或其任何混合物。

存在于所述制剂中的蓖麻油酸酯赋形剂的优选比例应该是：每体积制剂至少 30%(重量)，理想为每体积制剂至少 40%或至少 50%(重量)。

技术人员知道，药学上可接受的醇的质量应符合药典标准(如美国、英国、欧洲和日本药典所描述的标准)，因此醇会含有一些水和可能的其它有机溶剂，例如在美国药典中乙醇含量不低于 94.9%(体积)而不高于 96.0%(体积)(在 15.56℃测定)。在美国药典中无水乙醇的乙醇含量不少于 99.5%(体积)(在 15.56℃测定)。

上述任何制剂中药学上可接受的非水性酯溶剂的优选浓度是：至少 5%w/v、至少 8%w/v、至少 10%w/v、至少 11%w/v、至少 12%w/v、至少 13%w/v、至少 15%w/v、至少 16%w/v、至少 17%w/v、至少 18%w/v、至少 19%w/v 和至少 20%w/v。药学上可接受的非水性酯溶

剂的优选最大浓度是：60%w/v 或更少、50%w/v 或更少、45%w/v 或更少、40%w/v 或更少、35%w/v 或更少、30%w/v 或更少和 25%w/v 或更少。优选浓度 15%w/v。上述任何制剂中的药学上可接受的非水性酯溶剂的优选范围选自上述任何最小或最大值，并且优选：5-60%w/v、7-55%w/v、8-50%w/v、10-50%w/v、10-45%w/v、10-40%w/v、10-35%w/v、10-30%w/v、10-25%w/v、12-25%w/v、12-22%w/v、12-20%w/v、12-18%w/v、13-17%w/v，理想为 14-16%w/v。最好酯溶剂是最优选约 15%w/v 的苯甲酸苄酯。

技术人员知道，药学上可接受的非水性酯溶剂的质量应符合药典标准(如美国、英国、欧洲和日本药典所描述的标准)。

在所述制剂中，药学上可接受的醇和药学上可接受的非水性酯溶剂的优选组合列于下表：

药学上可接受的醇(%w/v)	药学上可接受的非水性酯(%w/v)
10-30	5-60,7-55,8-50,10-50,10-45,10-40,10-35,10-30,10-25,12-25,12-22,12-20,12-18,13-17 和理想的 14-16。
17-23	5-60,7-55,8-50,10-50,10-45,10-40,10-35,10-30,10-25,12-25,12-22,12-20,12-18,13-17 和理想的 14-16
3-35,4-35,5-35,5-32,7-32,10-30,12-28,15-25,17-23,18-22 和理想的 19-21	10-35
3-35,4-35,5-35,5-32,7-32,10-30,12-28,15-25,17-23,18-22 和理想的 19-21	12-18
乙醇和苯甲醇, 最优选各为约 10%	苯甲酸苄酯, 最优选约 15%

5 使用的蓖麻油酸酯赋形剂术语意指含有一定比例(至少为 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%w/v)蓖麻油酸甘油三酸酯组分的油。蓖麻油酸酯赋形剂可以是合成油或适宜为蓖麻油, 最好符合药典标准, 如上所述。

我们惊奇地发现, 本发明的上述制剂肌肉注射后, 在更长时间内满意地释放氟维司群。

上述结果确实令人惊奇, 其原因如下:

10 1. 申请者以前对肌肉注射氟维司群水悬浮液进行了测试。在注射部位我们发现广泛的局部组织刺激及不良的释放分布类型。认为

组织刺激作用/炎症是由于存在氟维司群固体微粒。看来释放分布类型取决于注射部位存在的炎症/刺激程度，这是易变的而且很难控制。氟维司群释放率也不足以达到临床有效的程度。

5 2. 使用 ^{14}C 标记苯甲醇的研究结果显示，它从注射部位迅速消散，并在给药 24 小时内从人体消除。

预期乙醇从注射部位的消散如果不是更迅速但至少是相当快的。

10 已知苯甲酸苄酯在人体肝脏通过与氨基乙酸结合而代谢形成马尿酸排泄到尿中—The Extra Pharmacopoeia, 第 32 版, 1103 页, 因此当使用苯甲酸苄酯时, 在整个延长释放期间它不可能存在于注射部位。

15 我们发现尽管注射所述制剂后, 添加的增溶赋形剂(即醇和药学上可接受的非水性酯溶剂)从所述制剂赋形剂和注射部位迅速消除, 但是本发明制剂在延长期间仍可取得以治疗有效水平持续释放氟维司群。

使用的术语“治疗有效水平”意指病人血浆氟维司群浓度达到至少为 2.5ngml^{-1} 、理想至少为 3ngml^{-1} 、至少 8.5ngml^{-1} 和最高达 12ngml^{-1} 。优选血浆水平应低于 15ngml^{-1} 。

20 使用的术语“延长释放”意指氟维司群的持续释放达到至少两周、至少三周, 优选至少四周。优选特征性延长释放达到 36 天。氟维司群的优选延长释放时间至少为 2-5 周, 更优选 2.5-5、2.5-4、3-4、3.5-4 周, 最优选至少大约 4 周。

当然助理医生可能希望分剂量肌肉注射给药, 即 5ml 的制剂分两次相继注射 2.5ml, 这是本发明的又一特征。

25 在油性液体制剂中, 简单地增溶氟维司群不能预示有良好的释放分布或药物注射后在注射部位没有药物沉淀析出。

表 3 显示氟维司群在加有乙醇和苯甲醇及加有或未加有苯甲酸苄酯的蓖麻油赋形剂中的溶解度。结果清楚显示: 苯甲酸苄酯对氟

维司群在蓖麻油中的溶解度具有增强作用，尽管在苯甲酸苄酯中氟维司群的溶解度既低于在醇中的溶解度也低于在蓖麻油中的溶解度。

表 3

5 苯甲酸苄酯对氟维司群在蓖麻油中的溶解度的影响(25℃)

	% w/v							
乙醇(96%)	5	5	10	10	10	10	15	15
苯甲醇	5	5	5	5	10	10	15	15
苯甲酸苄酯		15		15		15		15
蓖麻油	至100	至100	至100	至100	至100	至100	至100	至100
氟维司群溶解度[mgml ⁻¹]	27	36	46	54	45	65	76	102

10 下表 4 显示氟维司群在一系列油性溶液制剂(其中含有相同量的醇和苯甲酸苄酯，但其所含油是变化的)中的溶解度。数据也显示了没醇时的氟维司群溶解度。

表 4

油性制剂中有醇和没醇时的 氟维司群 溶解度比较

制剂 ^(a)	fulvestrant 溶解度 mg ml ⁻¹ (25℃)	
	完整赋形剂	无醇赋形剂
蓖麻油基质	81.2	12.6
Miglyol 812-N 基质	86.8	1.7
芝麻油/蓖麻油(1:1)基质	70.1	4.4
芝麻油基质	45.7	0.7
花生油基质	40.2	<0.2

^(a) 完整赋形剂 制剂含有乙醇[96%](10%)、苯甲醇(10%)和苯甲酸苄酯(15%)，用所示油配制到额定量。加过量的氟维司群到各溶剂混合物中并测量溶解度。

制剂对 氟维司群 在注射部位沉淀析出的影响

制剂 ^a	天 数						
	2	3	4	7	10	30	51
制剂 F1 蓖麻油基质	0	0	0	0	0	0	0
制剂 F2 Miglyol 812-N 基质	++ ^b	+++	+++	+++	+++	++	0
制剂 F3 芝麻油/蓖麻油基质	+ ^c	++	++	+++	++	+	+

0, +, ++, +++ = 沉淀析出程度(未检测到, 轻微, 中等, 严重)

^a 制剂含有氟维司群(5%)、乙醇[96%](10%)、苯甲醇(10%)和苯甲酸苄酯(15%)，用表中所列出油配制至额定量。

^b 主要为大针晶

^c 小针晶和/或针晶束

用上述制剂在家兔体内研究，测量 氟维司群 的沉淀析出和释放

分布。

图 1 显示表 4 第二部分四个制剂在体内的释放分布图和显示家兔肌肉注射后固定油组分在五天内对氟维司群血浆分布的影响(数据标化为 50mg/3kg; 给出平均数; 每个时间点的动物数=8, 萃取溶剂后使用 lc-ms/ms 检测血浆样品中的氟维司群 含量)。由图看出蓖麻油制剂显示出特别平均的释放分布, 没有显示氟维司群在注射部位沉淀析出的迹象。

因此, 我们提出本发明又一特征是含有氟维司群、适合肌肉注射的延长释放药用制剂; 每体积制剂含有 35%(重量)或更少(优选 30%或理想为 25%)药学上可接受醇、至少 1%(优选至少为 5%或理想为 10%)混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂, 可考虑加入任何任何其它任选的药学上可接受的赋形剂, 以便制备至少含氟维司群 45mgml^{-1} 的制剂。

本发明的另一特征是用于医学治疗的上述适合肌肉注射的药用制剂。

本发明的另一特征是: 通过肌肉注射蓖麻油酸酯赋形剂型延长药用制剂给予需要这种治疗的病人, 从而治疗良性或恶性乳腺或生殖道疾病(优选治疗乳腺癌)的方法, 所述药用制剂含有至少 45mgml^{-1} 的氟维司群; 每体积所述制剂含有 35%或更少(重量)(优选 30%或理想为 25%)药学上可接受的醇、至少 1%(重量)(优选至少为 5%或理想为 10%)药学上可接受的混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的非水性酯溶剂。

优选肌肉注射给药为 5ml。

本发明的另一特征是应用氟维司群制备用于治疗良性或恶性乳腺或生殖道疾病(优选治疗乳腺癌)的如上所述药用制剂。

可以使用所述制剂领域常规使用的其它赋形剂, 包括例如抗氧化防腐剂、着色剂或表面活性剂。优选的任选赋形剂是表面活性剂。

如上所述, 氟维司群可用于治疗雌激素依赖性病症例如乳腺癌和妇科疾病(如子宫内膜异位)。

除氟维司群以外，另一相似类型的分子目前正在临床研究中。推测 SH-646(11 β -氟-7 α -(14, 14, 15, 15, 15-五氟-6-甲基-10-硫代-6-氮杂十五烷基)雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇)也是具有与氟维司群相同作用方式的化合物，而且它具有非常类似的化学结构。认为该化合物也与氟维司群共有相似的物理性质，因此本发明也将该化合物一起申请保护。

本发明的另一特征是适合肌肉注射、含有 11 β -氟-7 α -(14, 14, 15, 15, 15-五氟-6-甲基-10-硫代-6-氮杂十五烷基)雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇的药用制剂；每体积所述制剂含有 35%(重量)或更少的药学上可接受醇、至少 1%(重量)混溶于蓖麻油酸酯赋形剂的药学上可接受的非水性酯溶剂以及足够量的蓖麻油酸酯赋形剂，以便制备至少含 45mgml⁻¹ 的 11 β -氟-7 α -(14, 14, 15, 15, 15-五氟-6-甲基-10-硫代-6-氮杂十五烷基)雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇的制剂。

本发明的其它特征是如上所述的特征，但是其中用 SH-646 代替氟维司群。

制剂实施例

将氟维司群与醇和苯甲醇混合，搅拌直到完全溶解。加入苯甲酸苄酯，然后用蓖麻油将溶液制成最终重量，同时搅拌(为方便起见，使用重量而不是体积的重量与体积之比)。大容量溶液通氮气覆盖。该溶液使用一个或二个 0.2 μ m 孔径过滤器过滤灭菌。无菌滤液保持在氮气覆盖下，同时将溶液在无菌条件下灌装于洗净并去热原的无菌初级容器如小瓶或预装注射器。适当加入过量溶液在初级包装容器内以易于取用给药剂量。初级包装容器通无菌氮气覆盖，然后无菌密封。

见下列工艺流程图

按照需要的制剂规格选定本制剂中各成分的量，实例如上所述。

例如加入不同量的各成分，使制得的制剂含有：

10%w/v 苯甲醇

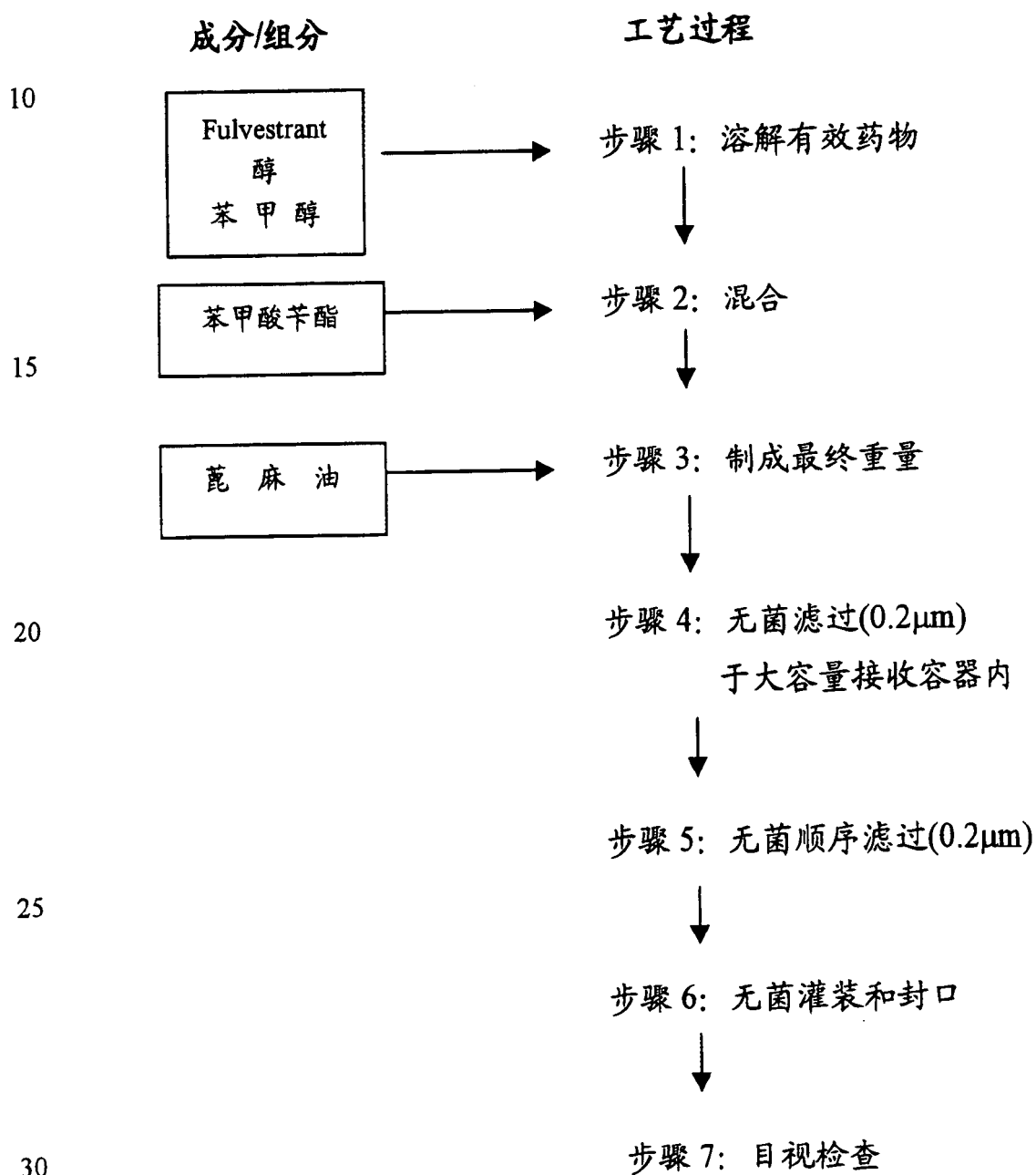
10%w/v 乙醇

15%w/v 苯甲酸苄酯

5 每 5ml 最后制剂含 250mg 氟维司群

剩下量为蓖麻油。

制 备 流 程 图



参考文献

1. Bowler J, Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE., 新型甾族纯抗雌激素药物, Steroids 989;5471-99.
- 5 2. Wakeling AE., 新型纯抗雌激素药物: 作用方式和治疗前景, American New York Academy Science 1990a;595:348-56.
3. Wakeling AE., 甾族纯抗雌激素药物, 载于: Lippman M,Dickson R, 主编, 乳腺癌调节机理, Boston: Kluwer Academic,1990b:239-57.
- 10 4. Wakeling AE., 纯抗雌激素药物在乳腺癌治疗中的治疗潜能, Journal Steroid Biochemistry 1990c;37:771-5.
5. Wakeling AE, Bowler J., 甾族纯抗雌激素药物, Journal Endocrinology
15 1987;112:R7-10.
6. Wakeling AE, Bowler J., 纯抗雌激素药物的生物学和作用方式, Journal Steroid Biochemistry 1988;3:141-7.

图 1

