

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 38/08

A61K 38/22



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92104762.2

[45]授权公告日 1998 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1038904C

[22]申请日 92.6.17 [24]颁证日 98.4.16

[21]申请号 92104762.2

[30]优先权

[32]91.6.18 [33]US[31]717,155

[73]专利权人 布里斯托尔-米尔斯.斯奎布公司

地址 美国纽约

[72]发明人 A·E·阿特金格 R·J·贝奎特

R·E·戴维斯

[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 唐伟杰

[56]参考文献

EP0246652 1987.11.25 A61K31/52

US4402695 1983.9.6 A61M7/50

审查员 曹津燕

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 乙酸孕甾酮配方的制备方法

[57]摘要

本发明涉及浓度为 15—150 毫克/毫升粉碎的乙酸孕甾酮的新型口服药物组合物及其制备方法,该组合物含有浓度为 0.005%—0.015% (重量/体积)的多乙氧基醚和浓度为 5—30% (重量/体积)的聚乙二醇。该组合物在水中可形成稳定的絮状混悬剂。本发明还包括加有防腐剂,缓冲剂,甜味剂和香味剂的上述的粉碎的乙酸孕甾酮配方。所述制备方法详见说明书。

专利文献出版社

权 利 要 求 书

1.制备乙酸孕甾酮口服配方的方法，其包括将浓度为 15 - 150^{毫克/毫升}的粉碎的乙酸孕甾酮，和浓度为 0.005 % - 0.015 % 重量/体积的多乙氧基醚，及浓度为 5 % - 30 % 重量/体积的聚乙二醇混合，所述配方可在水中形成稳定的絮状混悬剂。

2.权利要求 1 的方法，其中粉碎的乙酸孕甾酮的浓度为 20 - 120^{毫克/毫升}

3.权利要求 1 的方法，其中粉碎的乙酸孕甾酮的浓度为 40^{毫克/毫升}。

4.权利要求 1 的方法，其中应用了多乙氧基醚 80。

5.权利要求 1 的方法，其中聚乙二醇的浓度为 12 - 24 % 重量/体积。

6.权利要求 1 的方法，其中聚乙二醇的浓度为 20 % 重量/体积。

7.权利要求 1 的方法，其中多乙氧基醚浓度为 0.01 % 重量/体积。

8.权利要求 1 的方法，其中所述配方含有缓冲剂，甜味剂和香味剂。

9.权利要求 1 的方法，其中所述配方按重量/体积百分含量计，含有乙酸孕甾酮 4 %，聚乙二醇 1450 20 %，多乙氧基醚 80 0.01 %，苍耳烷胶 0.2 %，苯甲酸钠 0.2 %，枸橼酸 0.244 %，枸橼酸钠 0.015 %，蔗糖 5 %，柠檬香味剂 0.091 % 及用于形成稳定的絮状混悬剂的足量纯化水。

说明书

乙酸孕甾酮配方的制备方法

本申请为 07/839,016 的部分继续申请 (CIP)，是已放弃的 07/717,155 的继续申请。

本发明涉及到含有乙酸孕甾酮的配方及其制备方法。乙酸孕甾酮是 17 - α - 乙酰氧基 - 6 - 甲基孕甾 - 6，6 二烯 - 3，20 - 二酮的属名。是由 Bristol - Myers Squibb corporation (公司) 以专利名 Megace 提供的抗肿瘤药物。

Kirk 等人在美国专利 3，356，573 中介绍了含有乳糖，硬脂酸镁和淀粉的乙酸孕甾酮片剂。Kirk 等人还提出，乙酸孕甾酮的液体组合物可形成溶液剂，乳剂，悬浮剂，糖浆和醚剂，但并未提供这些剂型的具体组成。

Petrow 等人在美国专利 4，396，615 中介绍了用 6 - 亚甲基黄体酮衍生物与乙酸孕甾酮治疗与雄性激素有关的综合症的方法，但未说明乙酸孕甾酮配方的组成。

Greaney 等人在美国专利 4，370，321 中介绍了使用乙酸孕甾酮做乳腺癌治疗的辅助治疗。但未详述乙酸孕甾酮配方的类型或组成。

Labrie 在美国专利 4，666，885 中介绍了用促黄体激素与抗雄性激素如乙酸孕甾酮合并治疗妇女乳腺癌。具体地，在该

项专利中(4,666,885)第8栏,第58—61行,介绍了将雄性激素和常规药用赋形剂(如,喷雾干燥的乳糖和硬脂酸镁)制成口服片剂或胶囊剂。

Labrie在美国专利4,760,053中介绍了使用乙酸孕甾酮联合治疗性甾体化合物依赖性癌症,但未介绍治疗中所用的药剂配方的类型或组成。

Labrie在美国专利4,775,661中介绍了用乙酸孕甾酮做为适宜的甾体抗雄性激素联合治疗妇女乳腺癌。同时,介绍了用乙酸孕甾酮做活性物质,与粘合剂,如聚乙二醇混合,且可含有矫味物质制成片剂或糖锭剂芯。

J. H. Von Roenn等人在Annals of Internal Medicine, 109, 840—841(1988)中,介绍了用乙酸孕甾酮治疗人类免疫缺损病毒(HIV)感染所致的恶病。报导了乙酸孕甾酮的剂量,但未报导配方的类型或组成。

目前,乙酸孕甾酮可以片剂形式用于治疗。上述的有关工艺均未述及除片剂或胶囊以外的其它药物组合物。

鉴于乙酸孕甾酮在临床医学中的广泛应用,应该有液体剂型,以方便那些不能吞咽片剂或胶囊的病人,或是当剂量较高时,以免要病人消化大量的片剂。

因此,本发明目的之一,是提供乙酸孕甾酮的口服液体剂型。

本发明的目的之一是提供混悬剂型的乙酸孕甾酮口服液体药物组合物。

本发明的目的之一是提供絮状混悬剂型的乙酸孕甾酮口服液体药物组合物。

本发明的目的之一，是提供在产品贮存期限内不消絮凝的，絮状混悬剂型的乙酸孕甾酮药物组合物。

本发明的目的之一，是提供在水中分散的乙酸孕甾酮口服液体剂型，其在最少为两年的贮存期限内保持易于分散，以确保乙酸孕甾酮剂量一致。

根据本发明，乙酸孕甾酮的口服药物组合物包括粉碎的乙酸孕甾酮，并与多乙氧基醚、聚乙二醇，及缓冲剂混合，还可加甜味剂和香味剂改善口味。

本发明的其它内容及优点可通过下列叙述及所附的权利要求显而易见。

本发明的一项优选内容是制备一个含有浓度为 $15-150$ 毫克/毫升 (mg / ml) 的粉碎的乙酸孕甾酮、浓度为 $0.005\%-0.015\%$ (重量/体积) 的多乙氧基醚及浓度超过 5% (重量/体积) 的聚乙二醇的口服药物组合物，该组合物在水中可形成稳定的絮状混悬剂。本发明的优选内容还包括，含有浓度为 $15-150 \text{ mg} / \text{ml}$ ，优选 $20-120 \text{ mg} / \text{ml}$ ，最优选 $40 \text{ mg} / \text{ml}$ 的粉碎的乙酸孕甾酮的口服药物组合物。

混悬剂是一类特殊的分散体，由颗粒状物质形成的内相 (被分散相)，在由混悬介质或赋形剂所形成的外相中完全不溶，但可均匀分散。本发明最优选的配方中，内相包括质中直径为 $3-10$

μm 的粉碎的乙酸孕甾酮，外相包括纯化水，多乙氧基醚80，聚乙二醇1450，苍耳烷胶，苯甲酸钠，橡胶酸，枸橼酸钠，蔗糖和香味剂。

絮状混悬剂的颗粒状物质具有松散聚集（絮状物），其中分散的颗粒围聚形成网络样结构。称作“稳定絮状物”的絮状物，在网络样结构中常含有含量变化的残存液体介质或赋形剂，该絮状物通过弱的聚集作用可形成簇状物。絮状混悬剂放置时不结块，振摇易分散。絮状混悬剂的配方通常需要加表面活性剂、润湿剂，保护胶体/混悬剂，以便得到可防止消絮凝或聚集结块的稳定絮状物。也可使用防腐剂，缓冲剂，甜味剂和香味剂。因为很微小的变化都可以影响稳定的絮状混悬剂，所以赋形剂的选择是很关键的。

疏水性固体乙酸孕甾酮不易被水润湿，而且具有较高的表面张力，吸附于颗粒表面的空气增强了其表面张力。因此需要表面活性剂和润湿剂使其混悬并维持物理稳定性。

本发明的乙酸孕甾酮絮状混悬剂要求乙酸孕甾酮被粉碎，使占重量90%的颗粒小于20微米，而且质中直径为3.0—10微米，粉碎的颗粒被分散于含有表面活性剂或润湿剂，如多乙氧基醚80和聚乙二醇1450的水中，表面活性剂或润湿剂用于降低颗粒，残留空气和水之间的表面张力。在制备稳定絮状物时，表面活性剂或润湿剂的量特别关键。根据R. A. Nash在Chap. 5, page 181, Pharmaceutical Suspensions, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel

Decker, New York 中所述, 表面活性剂的浓度在 0.05—0.5% (重量/体积) 内变化, 并取决于要混悬的固体含量。这些混悬剂的实例列于表 1 中, 表中列出一些目前销售的甾体混悬剂 (1989 Physicians Desk Reference, 43rd Edition) 和多乙氧基醚 80 表面活性剂浓度。

表 1

Physician's Desk Reference, 43rd Edition 中甾体化合物混悬剂中所用的多乙氧基醚 80 的百分浓度

甾体化合物	甾体化合物浓度 mg / ml	多乙氧基醚 百分浓度 W / V
Aristocort Forte	40	0.2
Artistospan	20 5	0.4 0.2
Cortone Acetate	25 to 50	0.4
Decadron - LA	8	0.075
Depo-Provera	100	0.184
Hydeltra-T.B.A.	20	0.1
Hydrocortone Acetate	25 to 50	0.4
Kenalog-40	40	0.04

按上述多乙氧基醚浓度制备的乙酸孕甾酮混悬剂，由于发生消絮凝和结块而不稳定。为得到稳定的絮状乙酸孕甾酮混悬剂，多乙氧基醚浓度必须在大约或低于0.02%（重量/体积），优选0.005%—0.015%（W/V），最优选0.01%（W/V）。当多乙氧基醚80浓度低达0.025%（W/V）时，将发生明显的消絮凝和结块。当多乙氧基醚浓度在或低于0.005—0.01%（W/V）时，可得到物理性质稳定的产品，但在这么低的浓度下，难于润湿粉碎的乙酸孕甾酮。还可使用与多乙氧基醚80性质类似的表面活性剂。因此，多乙氧基醚85也具有适宜的润湿性。其它适用的表面活性剂还有多乙氧基醚20，40，60和65。

使用亲水性聚合物可增加粉碎的乙酸孕甾酮的润湿性和混悬性。因此，本发明的乙酸孕甾酮混悬剂优选的亲水性聚合物为聚乙二醇（PEG）1450，其浓度为5—30%（重量/体积），优选12—24%（W/V），最优选20%（W/V）。浓度为30%（重量/体积）的PEG 1450使混悬剂粘度增高，造成操作问题，但可得到物理性质优良的混悬剂。用浓度低于8%的PEG 1450制备的混悬剂需要额外的帮助以使药物润湿，由于其使少量药物仍处于干燥状态，且含有残留空气，而漂洗在液体表面，因此不可取。在制备完全润湿的混悬剂时，聚乙二醇3350浓度为3%（重量/体积）时，不如PEG 1450有效。还可使用优选浓度的其它级别的PEG，包括那些平均分子量约为400

—4000的。特别优选PEG 1450，因为高分子量可提高粘度，而低分子量影响口味。

苍耳烷胶优选用作助悬剂，浓度约为0.2%（重量/体积）使用助悬剂可以使乙酸孕甾酮颗粒，在给药期内较长的一段时间里保持均匀混悬，而保持剂量均一。苍耳烷胶是具有触变性的、中等粘度的高分子量多糖。因此，浓度为0.1—0.3%（重量/体积）的苍耳烷胶提供了最有效和最好的剂型，因此较为优选，浓度为0.2%（重量/体积）最为优选。

可使用常规防腐剂，缓冲剂，甜味剂和香味剂，因此，优选下列物质：

防腐剂——0.2%（重量/体积）的苯甲酸钠，

缓冲剂——分别为0.244和0.015%（重量/体积）的枸橼酸和枸橼酸钠，

甜味剂——5%（重量/体积）的蔗糖

香味剂——0.91%（重量/体积）的矫味柠檬

实施例1

乙酸孕甾酮口服悬浮剂

每毫升含有40mg乙酸孕甾酮的柠檬加香口服混悬剂具有下列组分。

实施例 2

乙酸孕甾酮组合物

每毫升含有 120 mg 乙酸孕甾酮的柠檬加香口服混悬剂具有下列组分。

表 2

乙酸孕淄酮组合物

成 份	每 m l 含 量	% 重量 / 体 积
粉碎的 乙酸孕淄酮	40 mg	4
聚乙二醇 1450	200 mg	20
多乙氧基醚 80	0.1 mg	0.01
苍耳烷胶, T F TF	2.0 mg	0.2
苯甲酸钠	2.0 mg	0.2
枸椽酸	2.44 mg	0.244
枸椽酸钠	0.15 mg	0.015
蔗糖	50.0 mg	5.0
N & A 柠檬加香剂 # 4 0 0 6 3 9	0.91 mg	0.091
纯化水	q. s. 1.0 ml	

表 3
乙酸孕甾酮组合物

成 份	每 m l 含 量	% 重量 / 体 积
粉碎的乙酸孕甾酮	120 mg	12
聚乙二醇 1450	200 mg	20
多乙氧基醚 8 0	0.1 mg	0.01
苍耳烷胶, T F	2.0 mg	0.2
苯甲酸钠	2.0 mg	0.2
枸橼酸	2.44 mg	0.244
枸橼酸钠	0.15 mg	0.015
蔗糖	50.0 mg	5.0
N & A 柠檬加香剂 # 4 0 0 6 3 9	0.91 mg	0.091
纯化剂	q. s. 1.0 ml	

按下列方法，用比例量的各种成分，制备乙酸孕甾酮混悬剂。约90%的PEG被融化（加热），与等量的水和多乙氧基醚80混合，制备溶液。将溶液冷至室温，加粉碎的乙酸孕甾酮，用装有高速切片（如Jiffy Cowles 或 Hockmeyer）的Lightin混合器使其分散。苍耳烷胶分次分散于约10%的溶化的PEG中该胶浆加入水中，使其均匀水合，该方法使胶迅速水合，且在水中均匀分散。往胶分散系中加枸橼酸盐，蔗糖，苯甲酸钠和香味剂，使胶浆过筛，随后，将胶分散系与乙酸孕甾酮分散系合并，混匀得到均匀的口服混悬剂。将全部混悬剂通过胶体磨，或均化器，得到含有40mg/ml乙酸孕甾酮的口服混悬剂。按同样的方法，制备含有75—200mg/ml乙酸孕甾酮的混悬剂。

实施例3

悬浮剂稳定性

考虑混悬剂适用性的一个主要方面，是混悬剂发生絮凝的程度，通常，絮凝程度越高，重分散性越好。评价该点的常用方法是测定沉降物高度。这是测定乙酸孕甾酮混悬系物理特性的一个方便而实用的方法。一般，该方法是用量筒测定絮状混悬剂的沉降速率，定期测定沉降高度，而不需破坏混悬系。

以起始混悬剂总高度的百分比表示的沉降高度列于表4中，表中按实施例1的配方中所用的多乙氧基醚80的浓度不同。

表 4

沉降高度占起始高度的百分比

多乙氧基醚 80 百分 浓度 W / V	时间 (星期)		
	0	4	15
0.005	100	91	68
0.01	100	90	70
0.02	100	94	25
0.03	100	91	29

显然，多乙氧基醚 80 浓度为 0.005 W/V 和 0.01 W/V 时，乙酸孕甾酮混悬剂的相对絮凝程度高于多乙氧基醚 80 浓度为 0.02 W/V 或更高者。

实施例 4

PEG 1450 的混悬剂稳定性

实施例 1 的配方中，PEG 1450 的浓度范围为 5—20% (W/V)。于不同时间间隔测定沉降高度，并列于表 5 中。

表 5
沉降高度占起始高度的百分比

PEG 1450 的百分 浓度 w / v	时间 (星期)		
	0	4	15
20	100	77	52
15	100	85	57
10	100	*	59
8	100	*	59
6	100	*	*
5	100	*	*

显然，实施例 1 配方中，PEG 1450 含量范围的最低限为 10—15% (W/V)。

实施例 5

多乙氧基 80 的混悬剂稳定性

按实施例 1 的配方，不加助悬剂苍耳烷胶，多乙氧基醚 80 的浓度在 0.005—0.025% 范围内变化，于不同的时间间隔测沉降高度，列于表 6 中。

沉降高度占起始高度的百分比

- 16 -

该例肯定了实施例3的长期结果，即在用各种试验浓度的多乙氧基醚80时，观察絮凝情况，浓度为0.005—0.015% (W/V)时，得到高稳定性的絮状混悬剂。