



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103989687 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201410160290. 6

A61P 15/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 07

A61P 5/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/688806 2005. 06. 09 US

(62) 分案原申请数据

200680020195. X 2006. 06. 07

(71) 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 A. 纳吉 R. 查特拉帕利 S. 哈桑

Z. 阿利 M. 戈拉布

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 杜艳玲 孟慧岚

(51) Int. Cl.

A61K 31/565 (2006. 01)

A61K 31/536 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61P 15/18 (2006. 01)

A61P 13/08 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

含有炔雌醇的 tanaproget 组合物

(57) 摘要

本发明提供了含有微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐和炔雌醇的组合物, 以及制备该组合物的方法。本发明还提供含有该组合物的药盒, 以及避孕和激素替代疗法的方法, 所述方法包括施用一种含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的组合物。

1. 一种药物组合物,含有有效量的微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐和有效量的炔雌醇。
2. 根据权利要求 1 的组合物,进一步含有微晶纤维素,无水乳糖,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。
3. 根据权利要求 1 或 2 的组合物,其中所述的 tanaproget 占所述组合物的约 0.1% 至约 1% wt / wt。
4. 根据权利要求 3 的组合物,其中所述的 tanaproget 占所述组合物的约 0.17% 至约 0.53% wt / wt。
5. 根据权利要求 3 的组合物,其中所述的 tanaproget 占所述组合物的约 0.17% wt / wt。
6. 根据权利要求 3 的组合物,其中所述的 tanaproget 占所述组合物的约 0.35% wt / wt。
7. 根据权利要求 3 的组合物,其中所述的 tanaproget 占所述组合物的约 0.52% wt / wt。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的组合物,其包含约 100 至约 300 μ g 的 tanaproget。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项的组合物,其中所述的炔雌醇占所述组合物的约 0.03 至约 0.05% wt / wt。
10. 根据权利要求 9 的组合物,其中所述的炔雌醇占所述组合物的约 0.035% wt / wt。

含有炔雌醇的 tanaproget 组合物

[0001] 本申请是国际申请日为 2006 年 6 月 7 日、国际申请号为 PCT / US2006 / 022150、进入国家阶段的申请号为 200680020195. X、发明名称为“含有炔雌醇的 tanaproget 组合物”的 PCT 申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了含有 tanaproget 和炔雌醇的组合物。

背景技术

[0003] 已知黄体酮受体 (PR) 调节剂 (天然的和合成的) 在妇女健康中起着重要的作用且经常用于节育组合物和激素替代疗法之中。

[0004] Tanaproget, 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-腈, 是一种黄体酮受体调节剂并且对避孕、激素替代疗法、以及治疗癌症和腺癌、功能失调性出血、子宫肌瘤、子宫内膜异位、多囊性卵巢综合症是有效的。

[0005] 用于避孕和激素替代疗法的含有 tanaproget 的组合物是有需求的。

发明内容

[0006] 在一方面, 本发明提供了含有微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐和炔雌醇的组合物。

[0007] 在另一方面, 本发明提供了含有微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐、炔雌醇、微晶纤维素、无水乳糖、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁的组合物。

[0008] 在另一方面, 本发明提供了制备含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的组合物的方法。

[0009] 还有另一个方面, 本发明提供了包含组合物的药盒, 所述组合物含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇。

[0010] 还有另一个方面, 本发明提供了避孕的方法, 其包括对有需要的女性施用含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的组合物。

[0011] 在另一个方面, 本发明提供了激素替代疗法的方法, 其包括对有需要的女性施用含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的组合物。

[0012] 本发明其他的方面和益处可以很容易的从本发明下述详细的说明中得出。

具体实施方式

[0013] 本发明描述了含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的有效的药物组合物。该组合物可以很容易地被制成口服剂量单元, 且特别是适于可直接压片的单元。

[0014] 简要的说, tanaproget 是微粉化的, 优选在氮气下通过常规微粉化技术 (例如, Trost 粉碎机或气流粉碎机) 来处理非微粉化的 tanaproget。一种制备非微粉化的 tanaproget 的方法被描述于美国专利号 6, 436, 929 中, 和主要在美国专利申请公布号

US-2005-0272702-A1 中,其在此处引为参考。然而,本发明并不被该非微粉化 tanaproget 的制备方法所限制。

[0015] 本文所述制得的微粉化的 tanaproget 一般具有小于约 20 μm 的粒径 (particle size), 优选小于约 15 μm , 更优选小于约 10 μm 。特别地, 根据 Malvem 方法测定, 90% 的粒子小于或等于约 20 μm 和 50% 的粒子小于或等于约 15 μm , 这很容易被本领域技术人员所理解。

[0016] 微粉化的 tanaproget 包括 tanaproget 的互变异构形式及其与药学或生理学可接受的酸、碱、碱金属和碱土金属衍生得到的盐。本发明还提供了 tanaproget 的衍生物, 包括但不限于酯、氨基甲酸盐、硫酸盐、醚、胍、碳酸盐, 等等。

[0017] 生理学可接受的酸包括那些从无机酸或有机酸衍生得到的酸。许多无机酸是本领域已知的, 其中, 包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸。类似地, 很多有机酸也是本领域已知的, 其中, 包括但不限于, 乳酸、蚁酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、丙酸、草酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡萄糖醛酸、马来酸、糠酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、酒石酸、丙二酸、苹果酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羧基酸 (embonic acid)、甲磺酸、乙磺酸、panthenoic 酸、苯磺酸、甲基苯磺酸、硬脂酸、对氨基苯磺酸、海藻酸和半乳糖醛酸。

[0018] 生理学可接受的碱包括那些从无机碱或有机碱衍生得到的碱。许多无机碱是本领域已知的, 其中, 包括铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌的硫酸盐或磷酸盐化合物。许多有机碱是本领域已知的, 其中, 包括但不限于, N, N- 二苯基乙二胺, 氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺, 乙二胺、葡甲胺和普鲁卡因。

[0019] 生理学可接受的碱金属盐和碱土金属盐可以包括, 但不限于, 酯或氨基甲酸酯形式的钠盐、钾盐、钙盐、镁盐。

[0020] 这些盐, 与非微粉化和微粉化的 tanaproget 一样可以是酯、氨基甲酸酯的形式或其他常规“前药”形式, 所述前药当以该形式施用后能在体内转化成活性成分。在一个实施例中, 前药是酯。例如, 见 B. Testa 和 J. Caldwell, " Prodrugs Revisited: The " Ad Hoc " Approach as a Complement to Ligand Design " , Medicinal Research Reviews, 16(3) :233-241, ed, John Wiley&Sons(1996)。

[0021] 本文所述的微粉化的 tanaproget 还包括“代谢产物”, 所述代谢产物是细胞或患者代谢 tanaproget 后得到的特定产物。优选地, 代谢产物是在体内形成的。

[0022] 在一个实施例中, 组合物是基于单位剂量的总重量, 通过将微粉化的 tanaproget 和组合物中其他组分干燥混合形成干颗粒而制备得到的。

[0023] 以下所述的术语“wt / wt”是指一种组分的重量与组合物总重量的比。一般地, 该比值不包括胶囊的重量、胶囊中所用的任何填充物的重量和密封层的重量, 如果使用的话。

[0024] A. 组合物

[0025] 本文所述的组合物被配制成能快速释放 tanaproget 和炔雌醇, 同时在储存的条件下是稳定的。在一个实施例中, 组合物包含微粉化的 tanaproget 和炔雌醇。在另一个实施例中, 组合物包含微粉化的 tanaproget、炔雌醇、微晶纤维素 (MCC)、无水乳糖、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0026] 适宜地, 微粉化的 tanaproget 在组合物中以约 0.01% wt / wt 至约 1% wt/wt 的量存在。在一个实施例中, 组合物含有约 0.1% wt / wt 至约 0.6% wt / wt 的量的微粉化

的 tanaproget。在另一个实施例中,组合物含有约 0.17% wt / wt 至约 1% wt/wt 的量的微粉化的 tanaproget。在另一个实施例中,组合物含有约 0.17% wt / wt 的量的 tanaproget。在另一个实施例中,组合物含有约 0.35% wt / wt 的量的 tanaproget。还有另一个实施例中,组合物含有约 0.52% wt / wt 的量的 tanaproget。该量可依据需要给予患者的微粉化的 tanaproget 量的变化而变化。在一个实施例中,组合物含有约 100 至约 300 μ g 的 tanaploget,并且优选地,约 100、200 或 300 μ g 的 tanaproget。

[0027] 一般地,使用过量于组合物中所需 tanaproget 量的 tanaproget,优选 5% 过量。在另一个实施例中,当组合物含有过量 tanaproget 时,组合物含有约 105 至约 315 μ g 的 tanaproget,优选地,约 105、210 和 315 μ g 的 tanaproget。

[0028] 炔雌醇也存在于在本文所述的组合物中。炔雌醇可以以单独的组分或者和一种或多形赋性剂一起被加入到组合物中。在一个实施例中,炔雌醇以单独的组分被加入到组合物中并且占组合物量的约 0.03 至约 0.05% wt / wt。在另一个实施例中,炔雌醇以单独的组分被加入到组合物中并且占组合物量的约 0.035% wt / wt。在一个实施例中,该组合物含有约 20 μ g 的炔雌醇。

[0029] 一般地,使用过量于组合物中所需炔雌醇量的炔雌醇,优选 5% 过量。在另一个实施例中,组合物含有大约 21 μ g 的炔雌醇。

[0030] 炔雌醇也可与其它赋形剂组合后加入,优选与无水乳糖的混合物。在一个实施例中,炔雌醇的来源是在无水乳糖中含有 2% 炔雌醇的磨碎物,此处在水乳糖中的炔雌醇占磨碎物的约 2% wt/wt。此处所用的术语“磨碎物”是指包含精细粒子或粉末的组合物。在一个实施例中,组合物包含占组合物的量大约 1 至大约 2% wt / wt 的在乳糖中的炔雌醇 2% 磨碎物。在另一个实施例中,组合物包含占组合物的量大约 1.75% wt / wt 的在乳糖中炔雌醇 2% 磨碎物。该量可随着施用于患者的炔雌醇的量的不同而不同。

[0031] 组合物还可包含微晶纤维素。一般地,微晶纤维素占组合物的约 30 至约 60% wt / wt。在一个实施例中,MCC 占组合物的约 30 至约 56% wt / wt。在另一个实施例中,MCC 占组合物的约 54% wt / wt。在另一个实施例中,MCC 占组合物的约 54.5% wt / wt。在另一个实施例中,MCC 占组合物约 54.4% wt / wt。还有另一个实施例中,MCC 占组合物的约 54.3% wt / wt。

[0032] 本文所述的组合物中还可以含有无水乳糖。一般地,无水乳糖占组合物的约 30% 至约 56% wt / wt。在一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 37% wt / wt。在另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 38% wt / wt。在另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 39% wt / wt。还有另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 37.3% wt / wt。还有另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 37.2% wt / wt。还有另一个实施例中,水乳糖占组合物的约 37.15% wt / wt。在另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 38.9% wt / wt。还有另一个实施例中,无水乳糖占组合物的约 38.8% wt / wt。

[0033] 组合物可进一步含有交联羧甲基纤维素钠。一般地,交联羧甲基纤维素钠占组合物的约 2 至 6% wt / wt。在一个实施例中,交联羧甲基纤维素钠占组合物约 6% wt / wt。

[0034] 组合物中还可以含有硬脂酸镁。一般地,硬脂酸镁占组合物约 0.25 至约 0.5% wt / wt。在一个实施例中,硬脂酸镁占组合物约 0.25% wt / wt。

[0035] 在一个实施例中,组合物含有约 0.175% wt / wt 的微粉化的 tanaproget 或其药

学上可接受的盐,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.5% wt/wt 的微晶纤维素,约 37.3% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0036] 在另一个实施例中,组合物含有约 0.35% wt / wt 的微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.4% wt / wt 的微晶纤维素,约 37.2% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0037] 在另一个实施例中,组合物含有约 0.525% wt / wt 的微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.3% wt / wt 的微晶纤维素,约 37.15% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0038] 还有另一个实施例中,组合物含有约 0.525% wt / wt 的微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.5% wt / wt 的 MCC,约 39% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0039] 还有另一个实施例中,组合物含有约 0.35% wt / wt 的微粉化的 tanaproget,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.4% wt / wt 的 MCC,约 39.0% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0040] 还有另一个实施例中,组合物含有约 0.5250% wt / wt 的微粉化的 tanaproget,约 0.035% wt / wt 的炔雌醇,约 54.3% wt / wt 的 MCC,约 38.9% 的无水乳糖,约 6% wt / wt 的交联羧甲基纤维素钠和约 0.25% wt / wt 的硬脂酸镁。

[0041] 不受此处所述的制备组合物的方法的限制,表 1 提供了一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例。

[0042] 表 1

[0043]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.1750
在无水乳糖中的 2% 炔雌醇 (EE) 的磨碎物	1.75
MCC	54.5037
无水乳糖	37.3213
交联羧甲基纤维素钠	6.00
硬脂酸镁	0.25

[0044] 另一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例被示于表 2。

[0045] 表 2

[0046]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.35
在无水乳糖中 2%的炔雌醇的磨碎物	1.75
MCC	54.4120
无水乳糖	37.238
交联羧甲基纤维素钠	6.00
硬脂酸镁	0.25

[0047] 另一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例被示于表 3。

[0048] 表 3

[0049]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.5250
在无水乳糖中的 2%炔雌醇的磨碎物	1.75
MCC	54.3203
无水乳糖	37.1547
交联羧甲基纤维素钠	6.00
硬脂酸镁	0.25

[0050] 还有另一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例被示于表 4。

[0051] 表 4

[0052]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.1750
炔雌醇	0.035
MCC	54.5037
无水乳糖	39.0363
交联羧甲基纤维素钠	6.00

硬脂酸镁	0.25
------	------

[0053] 还有另一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例被示于表 5。

[0054] 表 5

[0055]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.35
炔雌醇	0.035
MCC	54.4120
无水乳糖	38.953
交联羧甲基纤维素钠	6.00
硬脂酸镁	0.25

[0056] 还有另一个合适的微粉化的 tanaproget 组合物的实施例被示于表 6。

[0057] 表 6

[0058]

组分	% wt / wt
微粉化的 Tanaproget	0.5250
炔雌醇	0.035
MCC	54.3203
无水乳糖	38.8697
交联羧甲基纤维素钠	6.00
硬脂酸镁	0.25

[0059] 组合物的制备一般地是通过将微粉化的 tanaproget 或其药学上可接受的盐、炔雌醇、MCC、交联羧甲基纤维素钠、无水乳糖和硬脂酸镁合并后,将混合物混合或制粒。优选地,组合物的制备是通过对这些组分干燥混合或干法制粒,使用例如碾压、击压或他们组合的技术来形成干燥颗粒。

[0060] 本文所用术语“碾压”是指一种方法,在所述方法中两种或更多种原料在两个转动的碾(优选地,是在反相转动碾中)之间被压紧从而形成固体条带。然后这些条带经过包括被研磨等进一步步骤从而形成组合物。

[0061] 本文所用术语“击压”是指一种方法,在所述方法中两种或更多种原料在压力下被压紧,一般地使用大于用来制备大块料片的压力。然后这些料片经过包括研磨等进一步步

骤形成组合物。

[0062] 根据本领域技术人员的判断或者根据所需方法的要求,这些组分可以是颗粒外(extragranular)或颗粒内(intragranular)的形式。

[0063] 另外,可以使用很多设备来实现本文所述的方法,其中,包括小号、中号、大号的袋子,不同尺寸的筛子和混合器等。

[0064] 该方法还包括压紧或研磨组合物,一般应用本领域技术人员选择的压紧器或研磨机。一般地,研磨步骤能够在各种尺寸的颗粒上进行,即大颗粒、粉末和精细粉末,从而得到优选的和更均一的粒径。研磨可以包括几个分离、回收和筛选的步骤来得到所需的粒径。

[0065] 组合物优选含有能使组合物溶解的最佳尺寸的颗粒,更优选地,粒子小于或等于约 100 μm 。一般地,组合物中颗粒尺寸是使固体组合物通过不同尺寸的筛子来测量的。在一个实施例中,约 8% 的颗粒大于或等于约 350 μm 。在另一个实施例中,约 28% 的颗粒大于或等于约 180 μm 。在另一个实施例中,约 34% 的颗粒大于或等于约 150 μm 。还有另一个实施例中,约 39% 的颗粒大于约 125 μm 。还有另一个实施例中,约 49% 的颗粒大于约 89 μm 。在另一个实施例中,约 64% 的颗粒大于约 75 μm 。还有另一个实施例中,约 90% 的颗粒大于约 45 μm 。

[0066] 如果组合物颗粒大于最佳尺寸且这些颗粒还没有被装入胶囊中,这些颗粒还可以经过进一步的研磨或筛选的步骤等来降低粒径。

[0067] 这些方法一般包括把组合物压成适于口服施用的形式,一般是片剂或囊片(caplet)。当被压成片剂或囊片时,本领域技术人员可以很容易选用合适的压片机来用于此处。然而,其中,此种压片机的一个例子包括 **Stokes®** B2 压片机。

[0068] 在一个实施例中,依据此处所述制备的片剂被装入胶囊中。优选地,胶囊是羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methylcellulose)或羟丙甲纤维素(hypromellose)胶囊。胶囊可选择性地将其中的片剂密封或者可以在含有片剂的胶囊中加入填充剂。一般地,填充物包括 MCC、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。优选地,片剂在加入填充物之前被装入胶囊中。在一个实施例中,含有 0.1mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。在另一个实施例中,含有 0.2mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。在另一个实施例中,含有 0.3mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。

[0069] 在另一个实施例中,此处所述制备的片剂在没有被封装的情况下使用。在一个实施例中,含有 0.1mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。在另一个实施例中,含有 0.2mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。在另一个实施例中,含有 0.3mg 的 tanaproget 和 20 μg 的炔雌醇的片剂被装入胶囊中。

[0070] 可选择地,片剂被薄膜包衣。合适的薄膜包衣是本领域技术人员已知的。例如,薄膜包衣可以选自合适的聚合物,例如羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇以及他们的组合。其他合适的薄膜包衣可以很容易地被本领域技术人员选出。一般地,片剂使用 **Opadry®** 密封包衣来包衣。当使用时,薄膜包衣的重量百分比一般是在片剂的 2% wt / wt 至 6% wt/wt 的范围中。

[0071] 依此处所述制备后,含有组合物的片剂、胶囊或外包胶囊片(tablets-in-capsules)在约 15 分钟后释放出约 94 至约 100% 的 tanaproget。

[0072] B. 组合物的稳定性

[0073] 此处所述的组合物储存在不同的温度和湿度中的样品能够在经约 1 个月的时期内保持稳定。此处所用术语稳定是指组合物降解小于约 1%。一般地,是指 tanaproget 在组合物中的降解。优选地,组合物在约 20°C / 50%相对湿度至约 45°C / 75%相对湿度和高至大约 25°C 温度的环境中保持稳定。

[0074] 在一个实施例中,组合物储存在低温下,并且优选地,在温度约 5°C 时。同样优选地,组合物储存在没有水、空气和潮气的环境中。

[0075] 在另一个实施例中,组合物储存在室温下。一般地,为了维持在室温下的稳定性,例如半胱氨酸、硫代硫酸钠或他们的组合等稳定剂被加入到组合物中。

[0076] C. 组合物中附加的组分

[0077] 假如组合物中还不存在的话,其他合适的组分也可加入到组合物中,这点是本领域技术人员所熟知的。一般地,附加组分是惰性的,且不会干扰组合物中所需要的组分的功能。组合物中因而可以进一步包含其他辅剂、糖浆、酞剂、稀释剂、赋形剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、制粒剂、崩解剂 (disintegrating agents)、软化剂、金属螯合剂、pH 调节剂、表面活性剂、填充剂、崩解剂 (disintegrant) 及他们的结合等。

[0078] 辅剂可以包括,但不限于,矫味剂、着色剂、防腐剂和补充性抗氧化剂,其包括维生素 E、抗坏血酸、丁基羟基甲苯 (BHT)、丁基羟基苯甲醚 (BHA)、半胱氨酸和硫代硫酸钠。

[0079] 粘合剂可以包括,但不限于,聚维酮、纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮 (聚维酮, PVP), 明胶,阿拉伯胶和阿拉伯树胶 (acacia), 聚乙二醇,淀粉,糖例如蔗糖、高岭土、葡萄糖和乳糖,胆固醇,黄耆胶,硬脂酸,明胶,酪蛋白,卵磷脂 (磷脂),十八十六醇 (cetostearyl alcohol), 十六醇,十六醇酯蜡,葡萄糖结合剂 (dextrate), 糊精,单油酸甘油酯,单硬脂酸甘油酯,棕榈酸硬脂酸甘油酯,聚氧乙烯烷基醚,聚氧乙烯蓖麻油衍生物,聚氧乙烯硬脂酸酯,聚乙烯醇,和明胶等。在一个实施例中,粘合剂是聚维酮。

[0080] 润滑剂可以包括轻的无水硅酸,滑石,硬脂酸,十二烷基硫酸钠,硬脂酸镁和硬脂富马酸钠,等。在一个实施例中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0081] 赋形剂可以包括,但不限于,二氧化硅,淀粉,碳酸钙,果胶和交联聚维酮 (交联聚乙烯吡咯烷酮),等。

[0082] 崩解剂 (disintegrating agents) 或崩解剂 (disintegrants) 可以包括淀粉,羧甲基纤维素,取代的羟丙基纤维素,碳酸氢钠,磷酸钙,柠檬酸钙,羟基乙酸淀粉钠,预胶化淀粉或交联聚维酮等。

[0083] 软化剂可以包括,但不限于,硬脂醇,貂油,十六醇,油醇,月桂酸异丙醇酯,聚乙二醇,橄榄油,石油胶 (petroleum jelly), 棕榈酸,油酸和肉豆蔻酸肉豆蔻醇酯。

[0084] 表面活性剂可以包括聚山梨醇酯,失水山梨醇酯,泊洛沙姆,或十二烷基硫酸钠。在一个实施例中,表面活性剂是十二烷基硫酸钠。

[0085] 金属螯合剂可以包括生理上可接受的螯合剂,包括乙二胺四乙酸,苹果酸,或富马酸。在一个实施例中,金属螯合剂是乙二胺四乙酸。

[0086] pH 调节剂也可用于调节含有 tanaproget 的溶液的 pH 值至约 4 值约 6。在一个实施例中,含有 tanaproget 的溶液的 pH 值被调节至 pH 为约 4.6。pH 调节剂可以包括生理学

上可接受的试剂,包括柠檬酸,抗坏血酸,富马酸,或苹果酸及他们的盐。在一个实施例中,pH 调节剂是柠檬酸。

[0087] 组合物中可以使用的额外的填充剂包括甘露醇,磷酸钙,预胶化淀粉或蔗糖。

[0088] D. 使用组合物的方法

[0089] 本发明进一步提供了传递 tanaproget 至患者的方法,其中该方法包括施用微粉化的 tanaproget 剂量单元。

[0090] 所需 tanaproget 的剂量会根据症状存在的严重程度和所治疗的特定对象的不同而发生变化。治疗最初使用少于 tanaproget 最优剂量的的小剂量。之后增加剂量直至在该病情下产生最优效果。准确的剂量由开药医师根据被治疗个体对象的情况基于经验确定。一般地,组合物最优选在一定浓度下施用,所述一定浓度是指能产生有效的结果但不会导致任何不可接受的有害或有毒的副作用。例如,有效量的微粉化 tanaproget 一般是,例如约 100 至约 300 μg ,约 100 μg ,约 200 μg ,或约 300 μg 。

[0091] 这些含有微粉化 tanaproget 的组合物因此在避孕和激素替代疗法中 useful。该组合物还有用于避孕和治疗和 / 或预防子宫平滑肌纤维瘤 (uterine myometrial fibroids), 良性前列腺肥大,良性和恶性肿瘤疾病,功能失调性出血,子宫肌瘤,子宫内膜异位,多囊性卵巢综合症,和垂体、子宫内膜、肾、卵巢、乳房、结肠和前列腺的癌和腺癌,以及其他激素依赖的肿瘤。该组合物额外的用途包括刺激食物摄取。

[0092] 组合物被制成合适的用于传递至患者的剂量单元。合适的剂量单元包括口服剂量单元,例如直接可压性的片剂,囊片,胶囊,粉末,混悬液,微胶囊,可分散的散剂,颗粒剂,混悬液,糖浆,酏剂和气雾剂。优选地,组合物被压成片剂或囊片,其任选被加入到胶囊中,或者组合物被直接加入到胶囊中。组合物还可以被制成通过其他合适的途径传递的形式。这些剂量单元可以很容易的用此处所描述的方法和那些本领域技术人员公知的方法制备。

[0093] 固体形式,包括含有微粉化 tanaproget 的片剂,囊片和胶囊,可以通过将 tanaproget 和上述的组分干混制成。在一个实施例中,胶囊包括羟丙基甲基纤维素,羟丙甲纤维素胶囊或者一种硬壳明胶胶囊。含有 tanaproget 的片剂或囊片可选择性地薄膜包衣。合适的薄膜包衣是本领域技术人员公知的。例如,薄膜包衣可以选自聚合物例如羟基丙基甲基纤维素,乙基纤维素,聚乙烯醇以及他们的组合。

[0094] Tanaproget 的药学有效量会依据组合物中的组分,递送的模式,所治疗病况的严重程度,患者年龄和体重和组合物中使用的任何其他活性组分的不同而变化。也可调整剂量方案来提供最优的治疗应答。可于每天给予几个分开的剂量,例如,一天给予 2 至 4 次分开的剂量,或者可以给予一个单独的剂量。然而,剂量还可以根据治疗情况的迫切需求而成比例的降低或增加。在一个实施例中,给药是基于每日,每周或每月。在另一个实施例中,给药是每日给药。然而,每日剂量可以根据给药周期而降低或增加。

[0095] 当组合物被用于避孕或激素替代疗法时,可以预期的是,他们可以和一种或多种其他的黄体酮受体激动剂,雌激素受体激动剂,黄体酮受体拮抗剂和选择性雌激素受体调节剂等联合施用。

[0096] 当用于治疗肿瘤性疾病,癌症,和腺癌时,他们可以和一种或多种可以很容易被本领域技术人员所选择的化疗剂联合施用。

[0097] E. 药盒

[0098] 本发明还提供了包含含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的片剂, 囊片或胶囊的药盒或包装盒。药盒可以包括片剂, 囊片或胶囊, 其中含有微粉化的 tanaproget、炔雌醇, 和如上所述的适于施用于哺乳动物受试者的载体。一般地, 片剂, 囊片或胶囊被包装成起泡式包装, 优选的 Ultrix™2000 起泡式包装。

[0099] 含有组合物的药盒或包装盒被设计成用于此处所述的给药方案。这些药盒优选被设计成在 21 天, 28 天, 30 天或 31 天等周期中每日口服给药, 更优选的是一种每天口服给药的形式。当需要持续给予这些组合物时, 包装盒或药盒可以包括在每个片剂或囊片中的组合物。当组合物需要被周期性间断式给予时, 包装盒或药盒可以包括在不需给予组合物的日期中的安慰剂。

[0100] 额外的组分可以和组合物共同施用, 包括抗孕激素剂, 雌激素和选择性雌激素受体调节剂等。

[0101] 药盒优选的被安排成表示一个单独的口服制剂或者治疗周期中每天需服用的口服制剂的联合, 优选包含治疗周期中每特定日所需服用的口服片剂或囊片, 更优选的片剂或囊片会含有每种联合的标示日剂量。

[0102] 在一个实施例中, 药盒可以包含单相的组合物的每日剂量, 所述每日剂量是用于 21 天, 28 天, 30 天或 31 天的治疗周期。二者择其一地, 药盒可以包含单相的组合物每日剂量, 所述每日剂量是用于 28 天, 30 天或 31 天治疗周期的前 21 天。药盒还可以包含单相的组合物每日剂量, 所述每日剂量是用于 30 天或 31 天治疗周期的前 28 天。

[0103] 在另一个实施例中, 药盒可以包括一个单独的联合相的组合物和抗孕激素剂的每日剂量, 所述每日剂量是用于 28 天, 30 天或 31 天的治疗周期。二者择其一地, 药盒可以包括一个单独的联合相的组合物和抗孕激素剂的每日剂量, 所述每日剂量是用于 28 天, 30 天或 31 天治疗周期的前 21 天。药盒可以包括一个单独的联合相的组合物和抗孕激素剂 (antiprogestin) 的每日剂量, 所述每日剂量是用于 30 天或 31 天治疗周期的前 28 天。

[0104] 在另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 14 至 28 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 0 至 7 天的口服且药学可接受的安慰剂的每日剂量单元的第二相, 其中每日剂量单元的总数是 28。

[0105] 在另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 14 至 21 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 0 至 7 天的口服且药学可接受的安慰剂的每日剂量单元的第二相。

[0106] 在另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 18 至 21 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 0 至 7 天的口服且药学可接受的安慰剂的每日剂量单元的第二相。

[0107] 在另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 14 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 14 天的口服且药学可接受的安慰剂每日剂量单元的第三相。

[0108] 还有另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 17 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 11 天的口服且药学可接受的安慰剂每日剂量单元的第三相。

[0109] 还有另一个实施例中, 一个 28 天的药盒可以包括 21 天的组合物每日剂量单元的第一相; 和 7 天的口服且药学可接受的安慰剂每日剂量单元的第三相。

[0110] 优选地, 在每个所给予的特定相之中 tanaproget 的每日剂量保持固定。进一步优选, 所述的每日剂量单元以所描述的顺序给予, 即第一相之后顺序给予第二相和第三相。为了促进每种给药方案的依从性, 药盒还优选含有用于所述周期最后几天的安慰剂。

[0111] 很多包装盒或药盒是本领域已知用于分装口服施用的药物制剂。优选地,组合物有关于 28 天周期中每天的指示说明,更优选的是有标注的起泡式包装,刻度盘分配器式的包装,或瓶装。

[0112] 药盒可以进一步含有用于指导施用 tanaproget 组合物的指示说明书。

[0113] 本发明还提供了一种产品,该产品含有微粉化的 tanaproget 或其药学可接受的盐和炔雌醇,其作为联用制剂可同时的、分开的或顺序的使用,供育龄妇女避孕之需要或者供有需要的女性实行激素替代疗法之用。

[0114] 接下来的实施例是用来解释本发明而不是用于限制其范围。本领域技术人员可以认识到,尽管在接下来的实施例中概述了特定的试剂和条件,仍然可以在本发明的精神实质和范围内进行更改。

[0115] 实施例

[0116] 实施例 1- 含有微粉化的 tanaproget 和炔雌醇的组合物

[0117] 该实施例中的组合物使用以下的方案和表 7 中的组分来制备。

[0118] 表 7

[0119]

组分	作用
Tanaproget (微粉化的)	活性成分
在乳糖中的炔雌醇 (EE) 的 2% 磨碎物	活性成分
微晶纤维素	填充剂, 制粒助剂, 崩解剂
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂
无水乳糖	填充剂
硬脂酸镁	润滑剂
HPMC 胶囊, #1 红褐色	胶囊外壳

[0120] MCC 和无水乳糖过 30 目的手动筛,然后移至装备了强化栅(渗碳细钢丝)的 PK- 混合器中,在强化栅不开启的情况下混合 1 分钟。MCC 和无水乳糖的第二部分过 #30 目的手动筛后移至一个合适尺寸的塑料袋中混合 1 分钟。MCC 的第三部分过 #30 目筛后移至一个较小的塑料袋中,振荡该塑料袋 15 秒。Tanaproget 被加至含第三部分 MCC 的袋子中并混合 1 分钟。第三部分的无水乳糖过 #30 目手动筛并移至含 MCC 和 tanaproget 的袋子中,混合 1 分钟。混合后的原料过 #30 目的手动筛后移至较大的含有第二部分 MCC 和无水乳糖的袋子中。被腾空的袋子用第四和第五部分的 MCC 和无水乳糖在该袋中冲洗两次,每次持续时间为 1 分钟。冲洗后的东西过 #30 目的曾用于筛出 tanaproget 筛,并转移至较大的含有 tanaproget 和第三部分 MCC 和无水乳糖的袋子中。第六部分 MCC 和无水乳糖过 #30 目的曾用于两次冲洗的手动筛,并移至含有 tanaproget 和第三部分 MCC 和无水乳糖的塑料袋中。袋中的东西混合以形成预混物。预混物移至含有第一部分 MCC 和无水乳糖的 PK- 混合器中。

含有预混物的被腾空的袋子曾用通过 #30 目手动筛的第七和第八部分 MCC 和无水乳糖冲洗两次并在袋中振摇 2 分钟。冲洗物也移至 PK- 混合器中。

[0121] 第九部分的 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛至塑料袋中并混合原料。炔雌醇 2.0% 磨碎物过 #30 目手动筛至含有第九份 MCC 和无水乳糖的塑料袋中并混合。第十部分 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛, 然后移至含有炔雌醇和第九部分 MCC 和无水乳糖的塑料袋中, 混合这些原料。第十一份 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛, 移至含有炔雌醇的塑料袋中, 混合这些原料, 然后移至 PK- 混合器中。交联羧甲基纤维素钠过 #30 目手动筛, 直接加至含有第十一份 MCC 和无水乳糖的塑料袋中。第十二份 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛后直接加至含有交联羧甲基纤维素钠的塑料袋中, 振摇塑料袋, 振摇后的原料移至 PK- 混合器中。第十三份 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛后直接加至含有第十二份 MCC / 无水乳糖 / 交联羧甲基纤维素钠的塑料袋中, 之后振摇并转移至 PK- 混合器中。第十四份 MCC 和无水乳糖过 #30 目手动筛后加至 PK- 混合器, 混合原料。

[0122] 粒内部分的硬脂酸镁过 #30 目手动筛至塑料袋中, 筛子用约等于混合器中的混合物的部分冲洗, 预混物被混合。含有粒内部分的硬脂酸镁的预混物被移至 PK- 混合器并混合。混合物从 PK- 混合器中被排出至一个双层聚乙烯 (double poly-lined) 容器中。如果不立即使用, 两个塑料袋 (poly bag) 之间使用有两个干燥剂袋, 将混合物储存在约 2 至 8 度低温且没有光和潮气的条件下。

[0123] 采用碾压器将 tanaproget 混合物压成条带。使用 FitzMill, Model D 过 #33 盘、低速、向前的刀具, 研磨压成的条带。研磨后的原料用 #30 目筛子筛, 并且收集筛子之上和 FitzMill 盘上的原料。能够通过 #30 目筛的原料继续过 #120 目筛。过 #120 目筛后得到的原料被储存在塑料袋中。使用碾压器压紧通过了 #120 目筛的原料, 并使用 FitzMill, Model D 过 #33 盘、低速、向前的刀具, 研磨压紧的条带。研磨后的原料过 #30 目筛, 而保留在 #30 目筛上的原料与保留在 FitzMill 盘中的磨碎物混合。所有这些在筛子之上和 FitzMill 盘之上所得到原料均被收集, 使用研钵和研棒手动研磨, 然后过 #30 目筛。所有通过了 #30 目筛的原料均被混在一起, 并且该混合物的一半被移至 PK- 混合器中。

[0124] 颗粒外部分的交联羧甲基纤维素钠过 #30 目筛至塑料袋中, 筛子用已通过 #30 目筛的一部分原料冲洗, 并移至袋中, 这些混合物在袋中混合, 混合的原料移至 PK- 混合器。通过 #30 目筛的剩下部分的原料被移至 PK- 混合器中, 混合这些原料。颗粒外部分的硬脂酸镁过 #30 目筛至塑料袋中, 筛子用混合器中的一部分原料冲洗, 混合袋中物成预混物。预混物被移至 PK- 混合器中混合 2 分钟。混合后的预混物从 PK- 混合器中排至双层聚乙烯 (double poly-lined) 容器中, 两个塑料袋之间使用干燥剂, 将混合物储存在约 2 至 8 度低温且没有光和潮气的条件下。见, 表 8 中是组合物中使用的组分的全部量。

[0125] 表 8

[0126]

成分	100µg Tanaproget/ 20µg EE 片		200µg Tanaproget/ 20µg EE 片		300µg Tanaproget/ 20µg EE 片	
	量 (mg)	%wt/wt	量 (mg)	%wt/wt	量 (mg)	%wt/wt
微粉化的 Tanaproget ^a	0.105 ^c	0.1750 ^c	0.21 ^c	0.35 ^c	0.5250 ^c	0.3150 ^c
炔雌醇 ^b	1.05 ^d	1.75 ^d	1.05 ^d	1.75 ^d	1.75 ^d	1.05 ^d
微晶纤维素	32.7022	54.5037	32.6472	54.4120	54.3203	32.5922
无水乳糖	22.3928	37.3213	22.3428	37.238	37.1547	22.2928
交联羧甲基纤维素钠	3.60	6.00	3.60	6.00	6.00	3.60
硬脂酸镁	0.15	0.25	0.15	0.25	0.25	0.15
总量	60mg	100	60mg	100	60mg	100

[0127] ^a 如果化验结果不是 100.0%，调整加入量以得到适当水平的 tanaproget 并相应调整乳糖的加入量。

[0128] ^b 如果 EE 化验结果不是 2%，调整加入量以得到适当水平的 EE 并相应调整乳糖的加入量。

[0129] ^c 包括 5%过量的 tanaproget。

[0130] ^d 包括 5%过量的 EE。

[0131] 实施例 2- 含有 Tanaproget 和炔雌醇的组合物的片剂

[0132] 本实施例提供了含有 Tanaproget 和炔雌醇的组合物的片剂的制备方法。

[0133] 实施例 1 中的混合物使用 Stokes® 压片机压紧，可调节所需的压力。片剂被储存在双层聚乙烯 (double poly-lined) 容器中，其中两个袋之间放置两个干燥剂袋的，储存在约 2-8°C 低温且没有光和潮气的条件下。

[0134] 实施例 3- 含有 Tanaproget 和炔雌醇的组合物的外包胶囊片

[0135] 本实施例提供了含有 Tanaproget 和炔雌醇的组合物的外包胶囊片的制备方法。本实施例用于制备含有 100 µg、200 µg 和 300 µg tanaproget 的片剂有用。每种组分的量被示于表 9。

[0136] MCC 和交联羧甲基纤维素钠过 #20 目筛，加至没有安装强化栅的 PK- 混合器中，混合 15 分钟。硬脂酸镁过 #30 目筛并和一部分 MCC/ 交联羧甲基纤维素混合物预混。硬脂酸镁预混物被加至 PK- 混合器中混合 2 分钟，形成最终的安慰剂混合物。

[0137] 使用被设计用于 #1 号胶囊壳的胶囊填充剂，红褐色不透明 HPMC 胶囊壳通过将 1 个 (1) tanaproget / EE (100 µg / 20 µg, 200 µg / 20 µg, 300 µg / 20 µg) 片剂放置于一个胶囊壳体中并且填注约 144mg 的安慰剂混合物至每个胶囊壳中而被填充。被填充的 #1 号红褐色胶囊的壳体使用 #1 红褐色不透明 HPMC 壳帽来封装。被填充的胶囊在没有潮气、光和湿气的条件下，储存在聚乙烯容器中。

[0138] 任何没有立即用于片剂胶囊化的最终混合物都被加入到聚乙烯容器中，且在没有任何

潮气的条件下室温储存。

[0139] 表 9

[0140]

组分	量	% wt / wt
Tanaproget / EE 片	60mg	1 片
MCC	140.4mg	97.5
交联羧甲基纤维素钠	2.88mg	2.0
硬脂酸镁	0.72mg	0.5
#1 号 HPMC 壳帽不透明棕色 4PV- 级质量	77mg	1 个胶囊

[0141] 说明书中所引用的所有出版物均在此处引入作为参考。尽管发明被相关特定优选的实施例所描述,应该认识到可以在不超出本发明的精神实质的情况下作出适当的更改。旨在将这些更改落入所附权利要求的范围之中。