



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105250286 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201510783061. 4

(22) 申请日 2015. 11. 13

(71) 申请人 谭惠娟

地址 529100 广东省江门市新会区会城东门
路2巷1号301

(72) 发明人 谭惠娟

(74) 专利代理机构 广州新诺专利商标事务所有
限公司 44100

代理人 华辉

(51) Int. Cl.

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61K 31/4365(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种抗血栓组合物

(57) 摘要

一种抗血栓组合物,涉及医药领域,包含有效剂量为0.5-5mg的ADP受体拮抗剂和有效剂量为30-70mg的达比加群酯,这两种成分均以游离状态或药学上可接受的盐的形式存在。本发明的抗血栓组合物由达比加群酯和普拉格雷以及至少一种药学上可接受的载体组成。本发明的抗血栓组合物在制备用于治疗 and 预防因血小板凝集诱导的疾病的药物中的应用。本发明的抗血栓组合物采用不同作用靶点的药物联合组方,采用比氯吡格雷效果更好的普拉格雷从根本上避免了氯吡格雷抵抗现象的产生。并且同时减少了单个药物的用量,将两者联合应用相得益彰。

1. 一种抗血栓组合物,其特征在于:它包含有效剂量为 0.5-5mg 的 ADP 受体拮抗剂和有效剂量为 30-70mg 的达比加群酯,这两种成分均以游离状态或药学上可接受的盐的形式存在。

2. 根据权利要求 1 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述 ADP 受体拮抗剂的有效剂量为 1 ~ 4mg,达比加群酯的有效剂量为 40 ~ 60mg。

3. 根据权利要求 2 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述 ADP 受体拮抗剂的有效剂量为 2mg,达比加群酯的有效剂量为 50mg。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 任意一项所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述 ADP 受体拮抗剂为普拉格雷。

5. 根据权利要求 4 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述的抗血栓组合物由达比加群酯和普拉格雷以及至少一种药学上可接受的载体组成。

6. 根据权利要求 5 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述的抗血栓组合物为口服制剂。

7. 根据权利要求 4 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述的抗血栓组合物在制备用于治疗 and 预防因血小板凝集诱导的疾病的药物中的应用。

8. 根据权利要求 7 所述的抗血栓组合物,其特征在于:所述因血小板凝集诱导的疾病包括脑卒中、急性冠脉综合征、介入治疗术及并发症、外周血管栓塞性相关的疾病。

一种抗血栓组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域,特别涉及一种抗血栓组合物。

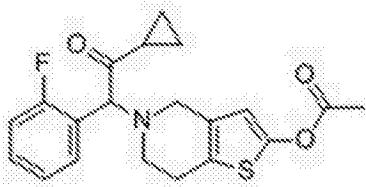
背景技术

[0002] 随着人们生活水平的提高,饮食结构中肉食的比例也越来越大。随之而来的得富贵病的人也越来越多。心脑血管疾病是当今世界上威胁人类身体健康的最严重疾病,其发病率已超过肿瘤而跃居第一。血栓病是由于血栓引起的血管狭窄与闭塞,使主要脏器缺血和梗塞而引发机能障碍的各种疾病,属于心脑血管疾病。血小板聚集血栓形成中具有关键的作用,血小板聚集引起血栓形成是心脑血管疾病发生的重要原因。目前市场上常用的抗血栓药物有阿司匹林、吲哚布芬、噻氯匹定、氯吡格雷等。

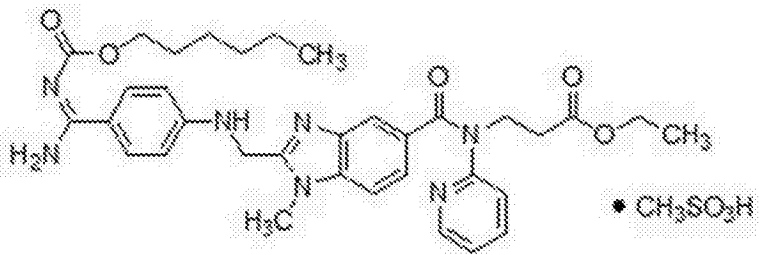
[0003] 达比加群酯 (Dabigatran Etxilate),化学名为 β -丙氨酸, N-[[2-[[[4-[[[(己氧基)羰基]氨基]亚氨基甲基]苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基]-N-2-噻啶-乙酯甲磺酸盐,结构式如下所示。其为口服抗凝药物,是凝血酶抑制剂 (DTIs),用于预防非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞。由德国 Boehringer Ingelheim 研发,于 2008 年在欧洲上市。达比加群酯经口服给药后从消化器官吸收、酯酶分解成活性代谢物的达比加群而起作用。它可以直接而且选择性抑制凝血酶,从而发挥抗凝、抗血栓的作用。

[0004] 普拉格雷 (Prasugrel),化学名为 2-[2-(乙酰氧基)-6,7-二氢噻吩并[[3,2-c]吡啶-5(4H)-基]-1-环丙基-2-(2-氟苯基)乙酮,结构式如下所示。日本 Sankyo 公司和美国 Eli Lilly 公司共同开发,并于 2009 年 2 月 23 日获欧盟批准上市,应用于治疗动脉粥样硬化和急性冠状动脉综合征。其为一新的口服有效噻吩并吡啶类药物。与氯吡格雷一样,普拉格雷也是一个无活性的前体药物,需经细胞色素 P450 酶系代谢转化至活性代谢物后才能不可逆地抑制血小板上的 P2Y₁₂ 二磷酸腺苷受体。普拉格雷的疗效优于氯吡格雷。

[0005]



普拉格雷



达比加群酯

[0006] 氯吡格雷在使用过程中会产生氯吡格雷抵抗,即尽管部分患者长期服用常规剂量的氯吡格雷,但临床上仍不能有效防止血栓事件的发生,而且血小板功能检测证实血小板聚集不能被有效抑制。

发明内容

[0007] 针对上述技术问题,本发明提供一种抗血栓组合物。本发明的抗血栓组合物包含有效剂量为 0.5-5mg 的 ADP 受体拮抗剂和有效剂量为 30-70mg 的达比加群酯,这两种成分均以游离状态或药学上可接受的盐的形式存在。

[0008] 进一步地,所述抗血栓组合物中的 ADP 受体拮抗剂的有效剂量为 1 ~ 4mg,达比加群酯的有效剂量为 40 ~ 60mg。

[0009] 更进一步地,所述抗血栓组合物中的所述 ADP 受体拮抗剂的有效剂量为 2mg,达比加群酯的有效剂量为 50mg。

[0010] 具体地,所述 ADP 受体拮抗剂为普拉格雷。

[0011] 本发明的抗血栓组合物由达比加群酯和普拉格雷以及至少一种药学上可接受的载体组成。具体地,所述的抗血栓组合物为口服制剂。

[0012] 本发明的抗血栓组合物在制备用于治疗 and 预防因血小板凝集诱导的疾病的药物中的应用。具体地,所述因血小板凝集诱导的疾病包括脑卒中、急性冠脉综合征、介入治疗及并发症、外周血管栓塞性相关的疾病。

[0013] 根据本发明,所述“药学上可接受的盐”可以为:盐酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、氢溴酸盐或月桂基磺酸盐。

[0014] 根据本发明,所述“口服制剂”为胶囊剂或片剂。

[0015] 根据本发明,所述“药学上可接受的载体”为赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂和成膜材料、着色剂、芳香剂和甜味剂。

[0016] 其中赋形剂可以是淀粉、糖粉、糊精、乳糖、可压性淀粉、微晶纤维素 (MCC)、甘露醇、二水合硫酸钙、磷酸氢钙或药用碳酸钙。粘合剂可以是蒸馏水、乙醇、淀粉浆、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、聚维酮 (PVP)、羟丙基纤维素 (HPC)、甲基纤维素 (MC)、乙基纤维素 (EC)、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、5% ~ 20% 的明胶溶液、10% ~ 25% 的阿拉伯胶溶液或 50% ~ 70% 的蔗糖溶液。崩解剂可以是干燥淀粉、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、羧甲基纤维素钙、碳酸氢钠和枸橼酸或酒石酸、表面活性剂如吐温-80、溴化十六烷基三甲铵、十二烷基硫酸钠、硬脂酸磺酸钠等、交联聚维酮 (PVPP) 或交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)。润滑剂可以是水不溶性的硬脂酸镁、滑石粉、氢化植物油、高熔点蜡、硬脂酸、微粉硅胶和水溶性的聚乙二醇、十二烷基硫酸镁。

[0017] 本发明的抗血栓组合物采用不同作用靶点的药物联合组方,采用比氯吡格雷效果更好的普拉格雷从根本上避免了氯吡格雷抵抗现象的产生,可以作为氯吡格雷抵抗患者的又一用药选择。难能可贵的是,普拉格雷和达比加群酯的联合应用的效果要好于单个药物,并且同时减少了单个药物的用量,将普拉格雷易出血的倾向降至更低。达比加群酯起效快,而普拉格雷更为长效,两者联合应用相得益彰,一日一次的用量可以提高患者的依从性。

[0018] 为了更好地理解和实施,下面详细说明本发明。

具体实施方式

[0019] 实施例 1 普拉格雷和达比加群酯的药物相容性实验

[0020] 将普拉格雷和达比加群酯这两种药物准备和贮存于 2 种不同的温度湿度环境下,

即 25℃ /10% RH 和 30℃ /60% RH。将药物分为混合组和未混合组作对照,分别置于这两种温度下。样品在第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天、第 30 天进行性状和化学稳定性 (HPLC 法) 的评价。结果如表 1 所示。混合组普拉格雷含量为 98.3% -101.5%, 达比加群酯含量为 98.4% -102.5%。观察中混合组和对照组在物理形状和 HPLC 法分析上无明显差别,说明这两种药物的组合物混合后,二者的物理性和化学性仍具有很好的相容性。

[0021] <表 1>

[0022]

		25℃/10%RH			30℃/60%RH		
		普拉格雷	达比加群酯	混合(普拉/达比)	普拉格雷	达比加群酯	混合(普拉/达比)
第 1 天	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量(%)	101.9	101.1	101.1/102.5	101.7	100.8	101.4/100.6
第 3 天	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量(%)	101.0	101.7	101.5/101.2	100.9	100.2	100.3/99.9
第 7 天	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量(%)	99.8	100.5	100.1/99.2	100.1	99.5	100.5/100.2
第 14 天	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量(%)	99.2	99.1	99.2/98.9	99.5	99.3	99.9/99.5
第 31 天	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量(%)	99.1	98.9	98.6/98.7	98.6	98.5	98.3/98.4

[0023] 实施例 2 含有普拉格雷 0.5mg 和达比加群酯 70mg 的复方片剂

[0024] 1) 处方:

[0025]

普拉格雷	500mg
达比加群酯	70g
乳糖	100g
微晶纤维素	60g
滑石粉	2g

制成: 1000 片

[0026] 2) 制备方法:直接压片法

[0027] 将处方量普拉格雷与 5g 乳糖混合均匀,所得粉末再与处方量的达比加群酯混合均匀,再加入剩余量的乳糖、处方量的微晶纤维素和滑石粉,混合均匀后用 12mm 冲直接压片,即得。

[0028] 实施例 3 含有普拉格雷 1mg 和达比加群酯 60mg 的复方片剂

[0029] 1) 处方:

[0030]

普拉格雷	1g
达比加群酯	60g
预胶化淀粉	100g
微晶纤维素	50g
交联聚维酮	8g
滑石粉	2g
<hr/>	
制成:	1000 片

[0031] 2) 制备方法:干法制粒压片法

[0032] 将主药和辅料分别过 80 目筛,将处方量普拉格雷与 10g 预胶化淀粉混合均匀,所得粉末再与处方量的达比加群酯混合均匀,再加入剩余量的预胶化淀粉、处方量的微晶纤维素和交联聚维酮,混合均匀后用 20 目筛干法制粒,加入滑石粉,总混颗粒经含量测定合格后,将干颗粒用 12mm 冲压片,即得。

[0033] 实施例 4 含有普拉格雷 5mg 和达比加群酯 30mg 的复方片剂

[0034] 1) 处方:

[0035]

普拉格雷	5g
达比加群酯	30g
淀粉	120g

[0036]

羟丙甲基纤维素	20g
羧甲基淀粉钠	20g
滑石粉	2g
<hr/>	
制成:	1000 片

[0037] 2) 制备方法:湿法制粒压片法

[0038] 将处方量普拉格雷与 20g 淀粉混合均匀,所得粉末再与处方量的达比加群酯混合均匀,再加入剩余量的淀粉、处方量的羟丙甲基纤维素和羧甲基淀粉钠,混合均匀,加适量水制粒,所得颗粒在 65℃ 下充分干燥,过筛整粒后与处方量的滑石粉混合均匀,总混颗粒经含量测定合格后,将干颗粒用 12mm 冲压片,即得。

[0039] 实施例 5 含有普拉格雷 2mg 和达比加群酯 50mg 的复方胶囊剂

[0040] 1) 处方:

[0041]

普拉格雷	2g
达比加群酯	50g
糊精	100g
交联羧甲基纤维素钠	15g
70%乙醇	15g
制成:	1000 粒

[0042] 2) 制备方法:

[0043] 将处方量普拉格雷与 10g 糊精混合均匀, 所得粉末再与处方量的达比加群酯混合均匀, 再加入剩余量的糊精和处方量的交联羧甲基纤维素钠混合均匀, 加 70% 乙醇制粒, 所得颗粒在 65℃ 下充分干燥, 过筛整粒, 经含量测定合格后装胶囊, 即得。

[0044] 实施例 5 含有普拉格雷 4mg 和达比加群酯 40mg 的复方软胶囊剂

[0045] 1) 处方:

[0046]

普拉格雷	4g
达比加群酯	40g
大豆油	300g
吐温-80	15g
制成:	1000 粒

[0047] 2) 制备方法:

[0048] 处方量的普拉格雷和达比加群酯混合均匀后加入处方量的大豆油和吐温 -80, 混合均匀后上压模机压制软胶囊, 即得。

[0049] 实施例 6 体外血栓含量测定

[0050] 将 40 只正常大白鼠随机分 4 组, 分别灌胃给予生理盐水、普拉格雷 (4mg/kg)、达比加群酯 (100mg/kg)、普拉格雷 + 达比加群酯 (2mg/kg+50mg/kg), 每天一次, 连续给药 20 天后最后一次给药后一小时, 称重, 麻醉, 仰卧位固定, 分离双侧颈动、静脉, 取穿有丝线的聚乙烯管, 注满肝素生理盐水, 将聚乙烯管的一端插入左侧颈静脉, 再将管的另一端插入右侧颈动脉, 造成动静脉旁路, 开放血流 15 分钟, 取出聚乙烯管, 抽出含血栓的丝线, 按编号置于培养皿中, 称量血栓湿重, 减去丝线重量即得血栓重量, 结果见表 2。

[0051] < 表 2 >

[0052]

	生理盐水组	普拉格雷组	达比加群酯组	普拉格雷 + 达比加群酯组
血栓重量 (mg)	30.3 ± 7.5	18.6 ± 5.6*	17.4 ± 4.8*	12.1 ± 2.2 [#]

[0053] # : 与普拉格雷组和达比加群酯组比, $p < 0.05$, * : 与生理盐水组比, $p < 0.05$

[0054] 实施例 7 血小板凝集率测定

[0055] 将 40 只正常大白鼠随机分 4 组, 按实施例 6 的方法连续给药 20 天后颈动脉采

血 3.5 ~ 4.0mL,置于含有 0.4 ~ 0.5mL 的 3.8%枸橼酸钠的离心管中,以 1000r/min 离心 5min,取其上清液即富含血小板血浆 (PRP),在 PRP 中加诱导剂 ADP 10 μ L (162 μ mol/L),用血小板聚集仪测定血小板聚集率。结果见表 3。

[0056] <表 2>

[0057]

	凝集率/%		抑制率/%	
	ADP	Collagen	ADP	Collagen
生理盐水组	48.6 \pm 5.7	46.5 \pm 5.9	--	--
普拉格雷组	25.9 \pm 4.1*	23.7 \pm 3.7*	46.7%*	49.0%*
达比加群酯组	20.8 \pm 3.9*	18.9 \pm 3.4*	57.2%*	59.4%*
普拉格雷+达比加群酯组	13.2 \pm 2.4 [#]	11 \pm 2.1 [#]	72.8% [#]	76.3% [#]

[0058] # :与普拉格雷组和达比加群酯组比, $p < 0.05$, * :与生理盐水组比, $p < 0.05$

[0059] 本发明并不局限于上述实施方式,如果对本发明的各种改动或变形不脱离本发明的精神和范围,倘若这些改动和变形属于本发明的权利要求和等同技术范围之内,则本发明也意图包含这些改动和变形。