



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102796156 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 201210314213. 2

US 3872082 A, 1975. 03. 18, 全文.

(22) 申请日 2012. 08. 24

CN 1459288 A, 2003. 12. 03, 说明书第 3 页实施例 1.

(73) 专利权人 宁辉

CN 1579413 A, 2005. 02. 16, 说明书第 2 页实施例 1.

地址 266034 山东省青岛市市北区福州北路  
129 号留学大厦 202 室

CN 1923180 A, 2007. 03. 07, 权利要求 1-3.

(72) 发明人 宁辉

CN 101455631 A, 2009. 06. 17, 权利要求

(51) Int. Cl.

1-5.

*C07H 19/213* (2006. 01)

审查员 严彤

*C07C 215/10* (2006. 01)

*C07H 1/00* (2006. 01)

*C07C 213/08* (2006. 01)

*A61K 31/7076* (2006. 01)

*A61P 9/04* (2006. 01)

*A61P 9/10* (2006. 01)

*A61P 9/06* (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102258531 A, 2011. 11. 30, 说明书第 2 页第 0016-0018 段实施例 1.

CN 102258531 A, 2011. 11. 30, 说明书第 2 页第 0016-0018 段实施例 1.

CN 102488650 A, 2012. 06. 13, 说明书第 0002-0004 段.

JP S49116096 A, 1974. 11. 06, 全文.

权利要求书 1 页 说明书 5 页

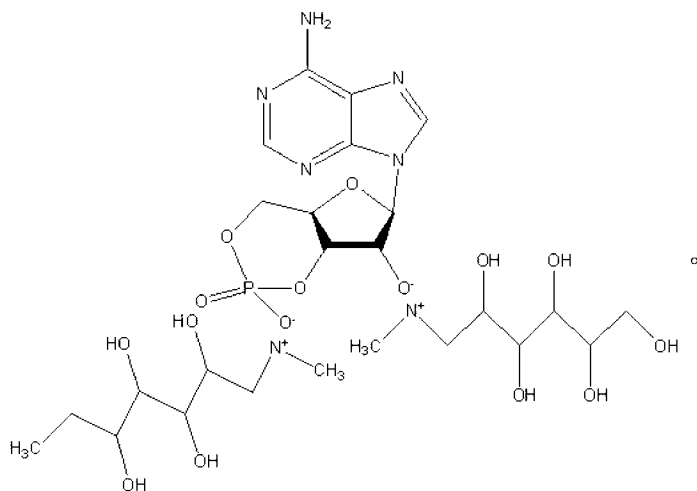
(54) 发明名称

环磷腺苷二葡甲胺化合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种环磷腺苷二葡甲胺化合物及其制备方法, 提供由 1 分子环磷腺苷与 2 分子的葡甲胺形成的化合物、其制备方法, 以及包含它的药物组合物。所述化合物水溶性、稳定性均优于现有化合物。

1. 如下式所示的环磷腺苷与葡甲胺的化合物,其由 1 分子环磷腺苷与 2 分子的葡甲胺形成



2. 权利要求 1 的化合物的制备方法,包括:将葡甲胺加入到环磷腺苷混悬液中搅拌,然后在 60-70°C 下加热至澄清,冷冻干燥后直接获得所述化合物;其中葡甲胺与环磷腺苷的摩尔比为 2-10 : 1。

3. 权利要求 2 的制备方法,其中所述环磷腺苷混悬液是将环磷腺苷加入到水、甲醇或乙醇中制备而成的。

4. 权利要求 2-3 任一的制作方法,其中加热时间为 0.5-3 小时。

5. 一种药物组合物,包含权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体。

6. 权利要求 1 的化合物在制备治疗心力衰竭、病窦综合征、冠心病、心肌炎和心律失常的药物中的应用。

## 环磷腺苷二葡甲胺化合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种环磷腺苷二葡甲胺化合物及其制备方法,属于药物化学合成领域。

### 背景技术

[0002] 环磷腺苷是一种蛋白激酶激活剂,属于核苷酸的衍生物。它是在人体内广泛存在的一种具有生理活性的重要物质,由三磷酸腺苷在腺苷环化酶催化下生成,能调节细胞的多种功能活动。作为激素的第二信使,在细胞内发挥激素调节生理机能和物质代谢的作用,改变细胞膜的功能,促使肌浆质内的钙离子进入肌纤维,从而增强心肌收缩,并促进呼吸链氧化酶的活性,改善心肌缺氧,缓解冠心病症状及改善心电图。此外,对糖、脂肪代谢、核酸、蛋白质的合成调节等起着重要的作用。

[0003] 葡甲胺,分子量为 195,易溶于水,具有适当的碱性和一定的还原性,而且安全、无毒,与含有酚羟基的化合物组合,成盐后对皮肤、粘膜、组织无刺激性,故非常适合作为药物的助溶剂,改善主成分的水溶性。

[0004] 环磷腺苷微溶于水,在环磷腺苷中加入葡甲胺可增加其溶解性。环磷腺苷葡胺(环磷腺苷与葡甲胺的 1 : 1 化合物,化学名:环磷腺苷葡甲胺,简称 MCA,商品名,心先安、美乐心)注射液,是一种强心药物,用于治疗心力衰竭、心肌炎、病窦综合征、冠心病、心肌炎,以及心律失常的辅助治疗。近年来因其疗效确切,作用独特,安全性好,广泛应用于临床。但是其水溶性、稳定性依然不足,在长期储藏时杂质明显增多,而且其水溶性不够,不能用于口服制剂等。因此本领域还需要一种稳定的环磷腺苷药物,可以用于环磷腺苷所适用的病症,同时稳定、安全、有效,水溶性好。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是解决上述问题,提供一种环磷腺苷与葡甲胺的化合物,即环磷腺苷二葡甲胺化合物,该化合物更安全、稳定、有效,同时具有更好的水溶性。

[0006] 本发明的另一个目的是提供所述化合物的制备方法。

[0007] 本发明还提供一种药物组合物,其包含所述化合物和药学可接受的载体。

[0008] 本发明的另一个目的是提供所述化合物在制备治疗心力衰竭、心肌炎、病窦综合征、冠心病、心肌炎和心律失常药物中的应用。

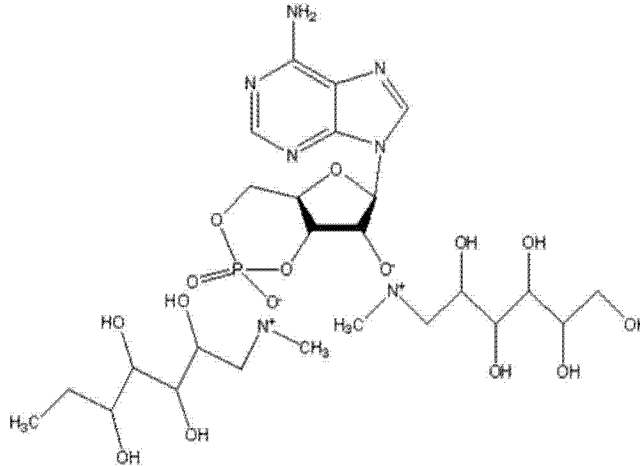
[0009] 如前所述,环磷腺苷与葡甲胺合用是本领域已知的,它们 1 : 1 成盐用于注射剂。然而在环磷腺苷葡胺溶液中,随着保存时间的延长,环磷腺苷会逐渐析出,使药液发生变质、浑浊,如其变化微小则不易被察觉,若给药于病人则会出现严重的不良反应,从而影响药品的疗效,同时影响用药的安全性。环磷腺苷葡胺注射液在溶液状态保存过程中,易遇光发生变化,使药物降解,因其临床过敏反应增加、疗效下降,并且环磷腺苷葡胺溶液易受环境因素的影响氧化、聚合而使药物结构发生变化。

[0010] 本发明人经过潜心研究,发现在 60-70℃ 加热 0.5-2 小时下,可以将 1 分子环磷腺

昔与 2 分子的葡甲胺合成一个化合物。经分析发现,在加热条件下,葡甲胺不但与环磷腺昔的磷酸反应,而且可以与体现弱酸性的酚基反应,这样就形成了环磷腺昔二葡甲胺化合物,所形成的化合物稳定性和水溶性更佳,是更好的环磷腺昔药用形式。而温度的控制是关键性的,温度过低,则不能形成所述化合物,只可能形成 1 : 1 化合物;温度过高,则对环磷腺昔和葡甲胺自身的稳定性有影响,杂质过多。基于上述发现,完成了本发明。

[0011] 所述化合物结构如下:

[0012]



[0013] 本发明所述的化合物的制备方法,工艺简便,其包括:

[0014] 将葡甲胺和 N,N-二甲基甲酰胺加入到环磷腺昔混悬液中搅拌,然后在 60-70℃ 下加热至澄清,冷冻干燥后直接获得所述化合物。

[0015] 其中,所述环磷腺昔混悬液是将环磷腺昔加入到水、甲醇或乙醇中制备而成的,葡甲胺与环磷腺昔的摩尔比为 2-10 : 1。一般地,加热时间为 0.5-2 小时。

[0016] 本发明还提供一种药物组合物,其包含所述化合物和药学可接受的载体,可以配制成经任何适当途径给药的形式,可制备药学上可接受的任何药物剂型,包括注射剂,例如粉针、注射液;口服制剂,例如片剂、胶囊、颗粒剂、口服溶液、粉末剂、丸剂、舌下含服剂等;非口服的滴眼液、滴鼻液、滴耳液等,也可以是以上各种剂型的缓控释剂型。

[0017] 药用载体可以包括赋形剂或稀释剂,例如微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、磷酸钙、蔗糖、右旋糖酐、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精、环糊精衍生物中的一种或几种;粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、黄原胶中的一种或几种;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、硬脂基富马酸钠、月桂基硫酸钠中的一种或几种;崩解剂,例如羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉中的一种或几种;表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80 中的一种或几种;pH 调节剂或缓冲剂,例如磷酸盐缓冲液、柠檬酸、柠檬酸钠、醋酸盐缓冲液、稀盐酸、碳酸钠、氢氧化钠的一种或几种;防腐剂,例如苯甲酸钠、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯中的一种或几种;稳定剂和抗氧化剂,例如依地酸钙钠、亚硫酸钠、维生素 C 中的一种或几种;调味剂,例如麦芽糖醇、果糖、蔗糖、糖精钠、桔子香精、草莓香精中的一种或几种;以及其它的辅料。

[0018] 还应当理解,当剂型是片剂或胶囊剂时,可以是膜包衣的。用于膜包衣的材料,包

括适合的包衣剂,例如羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯;增塑剂,例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯;增溶剂,如聚山梨醇酯-80;色素,如二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素,等等。

[0019] 如上所述的药物组合物还可以包含其它具有药学活性的物质,例如用于如上所述疾病的药物,形成一种复方的药物组合物来联合治疗。

[0020] 本发明的化合物的优点在于其水溶性、稳定性更好,同时还保持了环磷腺苷自身的活性,这是它相对于环磷腺苷和环磷腺苷一葡甲胺盐最显著的特点。这对于制备和储藏药物制剂是特别有用的。

[0021] 本发明的化合物具有与环磷腺苷相同的药理作用。在心力衰竭、心肌炎、病窦综合征、冠心病、心肌炎和心律失常的相关模型中,将所述盐与环磷腺苷和环磷腺苷一葡甲胺盐进行比较性试验,发现它们具有基本相当的效力,不存在明显差异。这表明,与本领域的公知知识相符合,成盐并不会改变药物的活性。

[0022] 本发明的化合物水溶性、稳定性更好,制备方法简便,适合大规模生产,适合用于制备各种类型的药物剂型,为环磷腺苷的有效应用提供了更佳的选择。

### 具体实施方式

[0023] 下面通过实施例来进行进一步的说明,但是本发明并不仅限于这些实施例。

[0024] 实施例 1. 环磷腺苷二葡甲胺及其制备

[0025] 取 0.30g (0.911mmol) 环磷腺苷加入 20ml 乙醇中,搅拌并加热使完全溶解,向其中加入 0.49g (2.53mmol) 葡甲胺,缓慢加入并搅拌,完成后在 65℃ 下加热 1.8 小时,至溶液澄清,冷冻干燥,即得白色粉末状的环磷腺苷二葡甲胺 0.607g (收率:93.5%)。

[0026]  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.767 ~ 0.785 (4H, t), 1.134 ~ 1.160 (21H, m), 1.450 ~ 1.466 (4H, m), 2.514 (4H, s), 2.815 ~ 2.843 (2H, m), 2.946 ~ 2.997 (2H, m), 3.312 ~ 3.319 (4H, m), 3.385 ~ 3.427 (8H, m), 3.640 ~ 3.654 (6H, m), 3.835 ~ 3.844 (2H, m), 3.931 ~ 3.952 (4H, m), 4.154 (2H, s), 4.371 (2H, s), 6.658 ~ 6.616 (6H, m), 7.082 (2H, d)。

[0027]  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.967, 22.117, 25.597, 29.137, 31.289, 33.289, 51.435, 53.465, 63.461, 66.956, 67.719, 68.864, 70.283, 113.474, 121.044, 130.304, 141.446。

[0028] 实施例 2. 环磷腺苷二葡甲胺及其制备

[0029] 取 0.50g (1.519mmol) 环磷腺苷加入 35ml 水中,搅拌并加热使完全溶解,向其中加入 1.20g (6.148mmol) 葡甲胺,缓慢加入并搅拌,完成后在 70℃ 下加热 0.8 小时,至溶液澄清,冷冻干燥,即得白色粉末状的环磷腺苷二葡甲胺 0.987g (收率:90.8%)。

[0030] 上述制备的环磷腺苷二葡甲胺或其水合物经核磁共振氢谱、碳谱分析,与实施例 1 均保持一致。

[0031] 实施例 3. 稳定性加速试验

[0032] 环磷腺苷在高温下通常会分解,产生杂质杂质,统称为总有关物质,高温条件下,测定其中总有关物质的含量,来分析其稳定性。

[0033] 取适量环磷腺苷二葡甲胺 50℃ 烘箱中,分别于第 5、10 天取样,测定其中的总有关物质。

[0034] 采用高效液相色谱法分析,试验结果见表 1。

[0035] 表 1

[0036]

物质	时间 (天)	总有关物质 (%)
环磷腺苷二葡甲胺	0	0.25
	5	0.29
	10	0.43
环磷腺苷一葡甲胺	0	0.24
	5	0.38
	10	0.65

[0037] 测定结果表明,环磷腺苷二葡甲胺高温 50℃ 放置 10 天,总有关物质含量有所增加,但绝大部分仍保持稳定,比环磷腺苷一葡甲胺更为稳定。

[0038] 实施例 4. 水溶性试验

[0039] 经初步测定比对,环磷腺苷二葡甲胺和环磷腺苷水溶性(常温常压)比较如下表 2。

[0040] 表 2

[0041]

化合物	水溶性 (mg/ml 水)
环磷腺苷二葡甲胺	小于 1
环磷腺苷一葡甲胺	大于 8
环磷腺苷	大于 20

[0042] 由表 2 可以看出,本发明的环磷腺苷二葡甲胺水溶性远远大于环磷腺苷,也大于环磷腺苷一葡甲胺,表现出优异的水溶性。

[0043] 实施例 4. 环磷腺苷二葡甲胺的冻干粉针剂

[0044]

环磷腺苷二葡甲胺	30g
甘露醇	120g
缓冲剂	适量
注射用水	加至 2500ml

[0045] 取处方量的环磷腺苷二葡甲胺、甘露醇加 2300ml 注射用水溶解,调节 pH 为 5 ~ 6,加注射用水至 2500ml,以微孔滤膜过滤除菌,在百级条件下进行无菌灌装至 1000 支西林

瓶中,检查装量后加入胶塞,留孔,将玻璃瓶送入已消毒的冻干箱内进行冻干燥,预冻 5 小时,温度下降至  $-35^{\circ}\text{C}$ ,第一次升华 8 小时,温度上升至  $-5^{\circ}\text{C}$ ;第二次升华 7 小时,温度上升至  $25^{\circ}\text{C}$ ,真空压盖或充氮气压盖后取出,压铝盖贴签即得成品,每瓶冻干粉针含环磷腺苷二葡甲胺 30mg。

[0046] 实施例 5. 环磷腺苷二葡甲胺注射剂

[0047] 将实施例 1-2 所述的环磷腺苷葡甲胺盐和常规的药用辅料混合,按注射剂的制备方法,制备成注射用冻干粉针剂或注射液,每瓶注射用冻干粉针剂或注射液含有 0.1 ~ 500mg 的环磷腺苷葡甲胺盐。

[0048] 实施例 6. 环磷腺苷二葡甲胺片剂 / 胶囊剂

[0049] 将实施例 1-2 所述的环磷腺苷葡甲胺盐和常规的药用辅料混合,按片剂或胶囊剂的制备方法,制备成片剂或胶囊剂,每粒片剂或胶囊剂含有 0.1 ~ 500mg 的环磷腺苷葡甲胺盐。