

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07H 19/00

C07H 19/10 C07H 19/20

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807089.8

[43]公开日 2000年8月16日

[11]公开号 CN 1263533A

[22]申请日 1998.6.29 [21]申请号 98807089.8

[30]优先权

[32]1997.7.11 [33]SE [31]9702680-1

[86]国际申请 PCT/SE98/01287 1998.6.29

[87]国际公布 WO99/02542 英 1999.1.21

[85]进入国家阶段日期 2000.1.11

[71]申请人 英国阿斯特拉药品有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72]发明人 J·布罗德赫德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗宏 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型制剂

[57]摘要

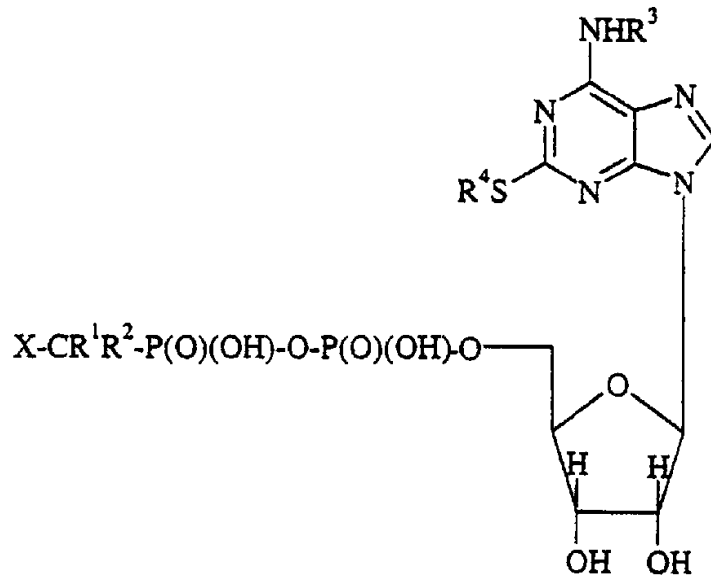
本发明涉及一种适合于冷冻干燥的药物组合物,其包括核苷酸类似物和一种或多种玻璃形成添加剂。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，其包括核苷酸类似物和一种或多种玻璃形成添加剂。

5 2. 权利要求 1 的药物组合物，其中核苷酸是式 (I) 化合物或其药物学上可接受的盐：



其中 R^1 和 R^2 相互独立地表示氢或卤素，

10 R^3 和 R^4 相互独立地表示苯基或任选地被一个或多个选自 OR^5 、 C_{1-6} -烷基硫基、 NR^6R^7 、苯基、 $COO R^8$ 和卤素的取代基取代的 C_{1-6} -烷基，

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相互独立地表示氢或 C_{1-6} -烷基，和

X 表示酸性部分。

15 3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物，其以冷冻干燥、喷雾干燥和真空干燥的形式存在。

4. 权利要求 1 至 3 任何之一的药物组合物，其以再生的形式存在。

5. 权利要求 1 至 3 任何之一的药物组合物，其中改性剂是蔗糖。

6. 权利要求 1 至 5 任何之一的药物组合物在治疗中的应用。

20 7. 权利要求 1 至 5 任何之一的药物组合物在治疗急性冠状综合征和经皮经腔冠状血管成形术中的应用。

8. 权利要求 1 至 5 任何之一的药物组合物在治疗咽痛中的应用。

9. 治疗血小板聚集疾病的方法，该方法包括使用治疗学上有效量的权利要求 1 至 5 任何之一的药物组合物治疗患有所述疾病的患者。

5 10. 权利要求 3 药物组合物的制备方法，该方法包括混合组合物的各组分，然后或者冷冻它们并干燥冷冻的混合物，或者喷雾干燥它们。

说明书

新型制剂

发明领域

5 本发明提供一种适合于冷冻干燥的药物组合物和制备该药物组合物的方法。

发明背景

10 冷冻干燥是一种众所周知的用于制备贮存稳定的药物化合物组合物的方法，否则在水的存在下贮存该药物化合物时，例如由于歧化和/或水解，遭受降解的损失。该药物化合物的实例包括核苷酸。问题是冷冻干燥不能从包含这种药物化合物的组合物中除去所有的水分。冷冻干燥之后仍然保留的水分使该组合物在贮存期间不稳定。

相应地，这里需要冷冻干燥之后长期稳定贮存的药物化合物例如核苷酸的组合物。

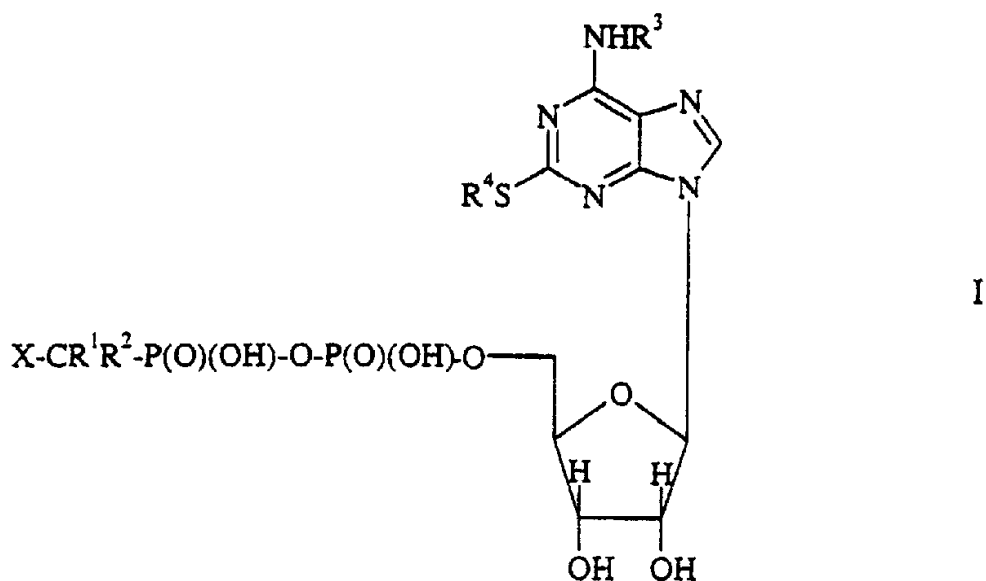
15 发明简述

本发明提供一种包含核苷酸类似物和一种或多种玻璃形成添加剂的药物组合物。

20 核苷酸是一种含结合到戊糖上的嘌呤碱或嘧啶碱的化合物，其中戊糖的一个或多个羟基基团被一或多磷酸盐磷酸化。本发明中使用的核苷酸类似物通常是一种其中一个或多个组成核苷酸的三部分例如通过结合一个或多个取代基和/或通过一个或多个骨架原子替代而被改性的化合物。

本发明使用的核苷酸优选是 W094/18216 中公开的化合物，其是式 (I) 化合物或其药物学上可接受的盐：

25



其中 R^1 和 R^2 相互独立地表示氢或卤素，

R^3 和 R^4 相互独立地表示苯基或任选地被一个或多个选自 OR^5 、 C_{1-6} -烷硫基、 NR^6R^7 、苯基、 $COOR^8$ 和卤素的取代基取代的 C_{1-6} -烷基，

- 5 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相互独立地表示氢或 C_{1-6} -烷基，和
X 表示酸性部分。

式 (I) 化合物可以互变异构体、对映体和非对映体的形式存在，所有的这些均属于本发明的范围。

- 式 (I) 化合物药理学上可接受的盐包括碱金属盐例如钠盐和钾
10 盐；碱土金属盐例如钙盐和镁盐；第 III 族元素的盐例如铝盐；和铵
盐；具有适合的有机碱的盐，例如具有羟基胺的盐；低级烷基胺，例
如甲胺或乙胺；具有取代的低级烷基胺的盐，例如羟基取代的烷基
胺；或具有一元环氮杂环化合物例如吡啶或吗啉的盐；和具有氨基酸
的盐，例如具有精氨酸、赖氨酸等的盐，或者其 N-烷基衍生物；或者
15 具有氨基糖例如 N-甲基-D-葡萄糖胺或葡萄糖胺的盐。虽然例如在分离或
纯化产物时也可以使用其它盐，但是优选生理上可接受的无毒性盐。

在式 (I) 化合物的定义中，烷基包括直链、支链或环状的饱和或不饱和烷基基团。

- R^1 和 R^2 表示的卤素包括 F、Cl、Br 和 I。优选 R^1 和 R^2 是相同的，
20 更优选表示氯。

优选 R^3 和 R^4 表示任选被一个或多个选自 OR^5 、 C_{1-6} -烷硫基、 NR^6R^7 、
苯基、 $COOR^8$ 和卤素的取代基取代的 C_{1-6} -烷基。用于取代 R^3 和 R^4 的卤

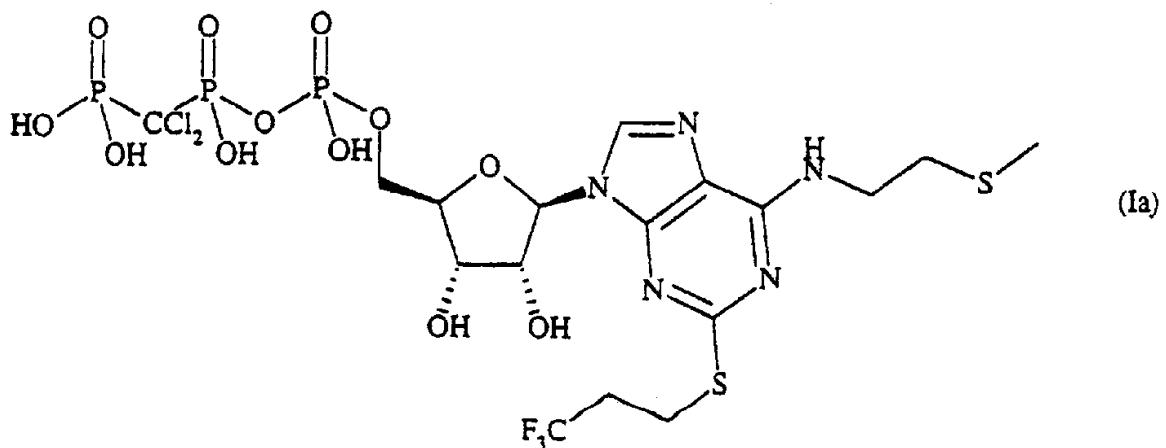
素包括 F、Cl、Br 和 I，特别是 F。

特别优选其中 R³ 表示任选被 C₁₋₆-烷硫基取代的 C₁₋₆-烷基的化合物。特别地 R³ 表示的烷基包括乙基、丙基和丁基，尤其是乙基。特别地 R³ 表示的取代的烷基基团包括 2-(甲硫基)乙基。

5 优选 R⁴ 表示任选被一个或多个例如三个卤素原子取代的 C₁₋₆-烷基。特别地 R⁴ 表示的基团包括丙基和 3, 3, 3-三氟丙基。

X 表示的酸性部分包括布朗斯台德-洛里酸，例如可以其质子给体作用的部分。酸性部分可以是一或多元酸的。可以提及的特定酸性部分包括 -P(O)(OH)₂、-SO₃H 和 -CO₂H。优选 X 表示 -P(O)(OH)₂。

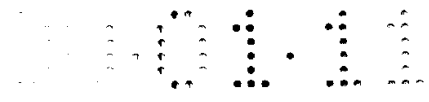
10 在本发明特别优选的实施方案中，核苷酸类似物是式 (Ia) 化合物或其药物学上可接受盐，特别是四钠盐：



15 (其是 N-[2-(甲硫基)乙基]-2-[(3, 3, 3-三氟丙基)硫基]-5-腺苷酸，与二氯亚甲基双磷酸的一酸酐)。

式 (I) 化合物可以使用 W094/18216 中公开的方法来制备。

20 式 (I) 化合物是有用的，因为它们在哺乳动物中表现出药理学活性并且作为 P_{2T} 受体拮抗剂。相应地，本发明组合物在治疗，特别是在辅助治疗中是有效的，特别地它们可以用作：血小板活化、聚集和脱颗粒的抑制剂、血小板解体促进剂、抗血栓剂；或者在治疗或预防下列疾病中是有效的：不稳定咽痛、冠状血管成形术 (PTCA)、心肌梗塞、Perithrombolysis、动脉粥样硬化的原发动脉血栓并发症例如血栓或栓塞发作、瞬时局部缺血发作、外周血管疾病、伴随着或无血栓溶解的心肌梗塞形成、动脉粥样硬化疾病中由于手术例如血管成



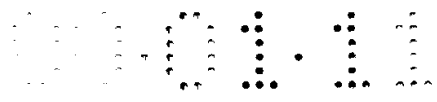
形术、动脉内膜切除术、放置斯坦特固定模、冠状和其它血管移植手术而引起的动脉并发症、外科手术或机械损伤例如意外伤害和外科创伤之后的组织抢救、再造外科手术包括皮肤和肌肉瓣、具有弥散血栓/血小板消耗性成分的疾病例如弥漫性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征、败血症的血栓性并发症、成人呼吸窘迫综合征、抗磷脂综合征、肝素诱导血小板减少症和子痫前期和子痫或者静脉血栓形成例如深静脉血栓形成、静脉闭塞疾病、血液学疾病例如骨髓及外骨髓增殖疾病，包括血小板增多症、镰形细胞疾病；或者可以有效地防止体内机械诱导的血小板激活，例如心肺分流术和体外膜氧化（防止小血栓栓塞），例如在血制品例如血小板浓缩物的保藏中使用的体外机械诱导血小板激活，或者例如在肾透析和血浆取出法中的分流闭塞、血管损伤的继发性血栓形成/炎症例如血管炎、动脉炎、肾小球性肾炎、炎性肠疾病和器官移植排异反应，疾病例如偏头痛、雷诺现象，其中血小板促使血管壁中潜在的炎性疾病发展的疾病例如粉瘤病斑形成/进展、狭窄/再狭窄和其它的炎性疾病例如哮喘，其中血小板和血小板衍生因子与免疫学疾病的发展有关。

本发明进一步提供本发明组合物治疗上述疾病的应用。特别地，本发明组合物可以有效地治疗急性冠状综合征、心肌梗塞、血栓发作、瞬时局部缺血发作、外周血管疾病和咽痛，特别是不稳定咽痛。本发明还提供因子治疗上述疾病的方法，其包括给患有上述疾病的患者施用治疗学上有效量的本发明组合物。

适合于在本发明中使用的玻璃形成改性剂通常是在干燥状况下玻璃转化温度高于室温，特别是高于 50℃ 的。在室温下贮存时干燥组合物呈玻璃态这点是适当的。适合的改性剂的实例包括糖类（例如蔗糖、海藻糖、乳糖或山梨糖醇）或聚合物（例如葡聚糖或聚乙烯吡咯烷酮（PVP））。适合的改性剂的最好实例包括蔗糖。本发明组合物中存在的改性剂的含量应该足以使该组合物稳定。

本发明进一步提供一种以冷冻干燥、喷雾干燥或真空干燥形式和再生形式存在的药物组合物。

本发明进一步提供一种制备本发明组合物的方法，该方法包括将组合物的组分混合，以及或者冷冻干燥它们并干燥该冷冻混合物，或者喷雾它们（例如喷雾到热空气中）。



本发明组合物的优点在于，正如实施例证明的一样，可以更稳定地长期贮存。

该干燥组合物的水含量优选低于5重量%，更优选低于3重量%。

本发明的药物组合物任选地附加包括药物学上可接受的赋形

5 剂，例如络合剂或螯合剂、抗氧化剂、张力调节剂、pH改性剂和/或缓冲剂，例如一种或多种在《在美国使用的肠胃外产品的赋形剂和pH》(“Review of Excipients and pH’s for Parenteral Products used in the united states”), Yu- Chang John Wang 和 R R Kowal, 《肠胃外药物协会杂志》(J Parenteral Drug Association)
10 34, 452-462(1980)。

制备本发明药物组合物的方法通过使用任何在药物学领域中常规使用的冷冻干燥、真空干燥或喷雾干燥技术进行。

15 优选的本发明方法是管形瓶冷冻干燥方法。这样的方法包括将本发明组合物的无菌过滤溶液填充在无菌管形瓶中。将无菌冷冻干燥塞子部分插入例如在-30至-50℃冷冻的管形瓶中，然后在冷冻条件下真空干燥。在干燥之后，在从冷冻干燥单元中移出管形瓶之前将该塞子完全插入。

20 在使用时，但是在施用之前，本发明的药物组合物通常在药物学上可接受稀释剂中再生。药物学上可接受的用于注射或灌輸的稀释剂包括水、生理盐水(例如用于注射的0.9% w/v氯化钠溶液)和葡萄糖(用于灌輸的5%w/v葡萄糖溶液)。优选使用水作为稀释剂。

再生之后获得的本发明药物组合物溶液是一种等渗溶液。

在优选的实施方案中，本发明组合物的pH是6至10，更优选是7至9。

25 再生时本发明药物组合物优选通过静脉内、皮下或肌肉内注射来施用，优选通过静脉内注射施用。

本发明组合物可以包装在适合使用的药物学应用装置例如注射器、管形瓶或安瓿瓶中，这样通过加入水便可就地制备以适合于给患者直接施用的形式存在的活性成分的水溶液。

30 现在借助于下面的实施例更详细地描述本发明。

实施例 1

如下制备表1中所列的冷冻干燥组合物。对于每一批料，将组分

溶解在给定体积的水中，并且放置在 Virtis Genesis 25EL 冷冻干燥器中。将它们冷冻至-40 至-50℃，然后在-35 至-40℃下初步干燥 60 至 80 小时。之后缓慢将盘架温度升高至 35℃，在该温度下保持 12 至 14 小时结束干燥。在整个初步干燥和二次干燥期间，保持 100 毫

5 毛的真空度。

化合物 Ia 是 N-[2-(甲硫基)乙基]-2-[(3, 3, 3-三氟丙基)硫基]-5'-腺苷酸，与二氯亚甲基双膦酸的一元酸酐

表 1

批号	组 分	含量 重量/体积%
1	化合物 水	3.7% w/v to 2ml
2	化合物 蔗糖 水	1.85% w/v 13.12% w/v to 3ml
3	化合物 蔗糖 水	3.7% w/v 11.28% w/v to 3ml
4	化合物 蔗糖 水	3.33% w/v 3.33% w/v to 3ml
5	化合物 蔗糖 水	10% w/v 10% w/v to 3ml
6	化合物 山梨糖醇 水	3.33% w/v 11.17% w/v to 3ml
7	化合物	3.33% w/v

	乳糖 水	11.17% w/v to 3ml
8	化合物 海藻糖 水	3.33% w/v 11.17% w/v to 3ml
9	化合物 海藻糖 水	1.67% w/v 13.03 w/v to 3ml

其中类似物是式 (Ia) 化合物的钠盐。

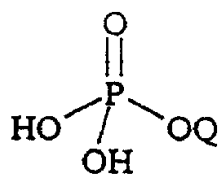
然后, 如表 2 所示, 将每批料贮存在 40℃ 和 75% 的相对湿度下,

5 并且进行降解。

批号	贮存时间	杂质 A	杂质 B	杂质总量
1	0	0.08	0.16	0.82
	4	0.50	0.44	1.59
	12	0.82	0.57	1.99
	26	1.32	0.67	2.67
2	0	0.06	0.08	0.82
	4	0.07	0.07	0.70
	12	0.06	0.07	0.72
	26	0.08	0.07	0.77
3	0	0.07	0.07	0.72
	4	0.07	0.07	0.72
	12	0.08	0.07	0.74
	26	0.13	0.08	0.83
4	0	0.09	0.11	0.51
	4	0.2	0.11	0.63
	12	0.35	0.12	0.80
5	0	0.18	0.11	0.77
	4	0.19	0.12	0.62
	12	0.33	0.12	0.77

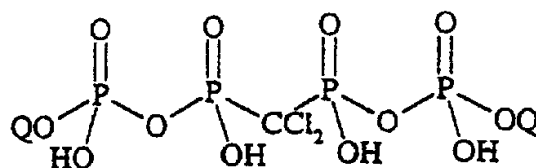
6	0	0.05	0.07	0.38
	4	0.2	0.08	0.56
	12	0.35	0.19	0.73
7	0	0.09	0.11	0.5
	4	0.17	0.1	0.64
	12	0.26	0.10	0.73
8	0	0.09	0.11	0.49
	4	0.24	0.1	0.69
	12	0.47	0.11	0.87
9	0	0.09	0.08	0.56
	4	0.14	0.08	0.54
	12	0.30	0.08	0.71

其中每种杂质量用重量%表示，杂质 A 是下式 (Ib) 化合物，



5

杂质 B 是下式 (Ic) 化合物，



这里 Q 表示

10

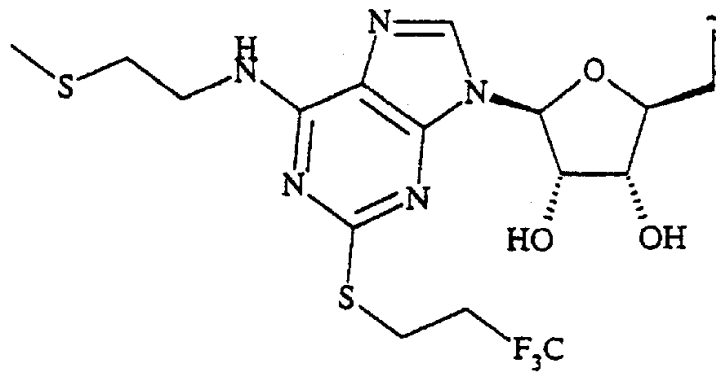


表 2 中的数据清楚地表明，与仅包括类似物的组合物相比，本发明的组合物长期贮存更稳定。