



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88107693.7

[51] Int.Cl.
C07C123/00

[43] 公开日 1989年5月24日

[22] 申请日 88.11.5

[30] 优先权

[32] 87.11.6 [33] US [31] 118,284

[71] 申请人 利福米德有限公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 沙达南德·派 阿布·S·阿兰姆
约翰·N·卡普尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 于 巍

MARK 31/155

说明书页数: 附图页数:

[54] 发明名称 用于治疗 and 预防卡氏肺囊虫肺炎的戊
肽盐

[57] 摘要

本发明提供了戊肽盐, 含这类盐的配方以及这类盐在治疗和预防卡氏肺囊虫肺炎方面的用途。本文揭示了戊肽葡萄糖酸盐和戊肽乳酸盐, 它们具有很好的水溶性, 比其替代物戊肽羟基乙磺酸盐的潜在毒性低, 特别适于以气雾剂形式施用于后天性免疫缺乏综合症、爱滋病或与爱滋病有关的综合症患者。

> 20 <

权 利 要 求 书

1. 一种制备戊脒与选自包括葡糖酸、乳酸、乙酸、酒石酸、柠檬酸、硼酸、硝酸和硫酸的酸形成的盐的方法。其特征在於(a) 将戊脒游离碱与上述定义的酸反应, 或(b) 将二苯氧基戊烷4,4'-二亚氨基脒与上述定义的酸的铵盐反应。

2. 按权利要求1的方法, 其中所述的酸是葡糖酸。

3. 按权利要求1的方法, 其中所述的酸是乳酸。

用于治疗 and 预防卡氏肺囊虫
肺炎的戊脒盐

本申请一般地涉及戊脒，尤其是新的戊脒的药物上可接受的盐，含这类盐的药物配方及其作为预防卡氏肺囊虫肺炎的用途。

呈盐酸形式的戊脒首先是由Ewins 等人发现的。见美国专利号2,277,861。已发现，戊脒和其他相关的化合物具有杀锥虫的性质。然而，最初获得的戊脒仅仅呈其盐酸盐形式。基本上不溶于水。由于戊脒可产生有益的治疗效果，因此，需要开发戊脒的水溶性盐。授予Newberry等人的美国专利号2,410,796 涉及这类水溶性盐，尤其是戊脒的羟乙烷磺酸盐和羟丙烷磺酸盐。前者通称为戊脒羟基乙磺酸盐。

目前以商标名Pentam出售的戊脒羟基乙磺酸盐为静脉和肌肉注射剂型，用于治疗由于卡氏肺囊虫引起的肺炎，这种疾病一般称为“PCP”。由于患PCP 的病人近来显著增加，戊脒羟基乙磺酸盐的价值惊人地提高。上述疾病患者的增加是后天性免疫缺乏综合症（爱滋病）不断出现的不幸结果。据估计，目前全部爱滋病患者中大约70% 病人得了PCP。由于爱滋病患者中PCP 发生率较高，因此，戊脒羟基乙磺酸盐不仅用来治疗PCP，而且可以用于预防尤其是爱滋病患者中PCP 发病和复发。

戊脒羟基乙磺酸盐的一个不良副作用是其毒性。经静脉和肌肉途径，使用戊脒治疗病人所引起的一些致命起因于病人所患的严重的低血压、低血糖和心律失常等病。由于戊脒羟基乙磺酸盐具有潜在的毒性，因此，需要有一种戊脒羟基乙磺酸盐的替代物，使之使用上述药物而产生的潜在不良副作用为最小。

现已发现若干种新的戊脎盐。可以认为 这些盐的毒性明显低于戊脎羟基乙磺酸盐的毒性。

尤其令人意想不到的的是，本发明的实例是戊脎与乳酸或葡萄糖酸形成的盐。戊脎的乳酸盐和葡萄糖酸盐在水中的溶解度极高，大于100mg/ml。此外，由于乳酸和葡萄糖酸均为人体内天然存在的物质，因此，可以相信，采用这类酸作共轭阴离子，比目前采用的那些非天然存在于人体内的2-羟基磺酸，在生理上更易于接受。因此 惊人的发现在于：戊脎的两种新盐不仅水溶性好，而且可以制备，其中 阴离子天然存在于人体中。

本发明的其他戊脎盐可与乙酸、酒石酸 柠檬酸、磷酸、硼酸、硝酸和硫酸一起形成。这些盐的特点在于它们基本上不溶于水。由于这些盐的水不溶性。使它们可用于有机基质赋形剂或脂质体，其中水不溶性盐与脂质双层的疏水部分合并，而本发明的水溶性盐、戊脎葡萄糖酸盐和戊脎乳酸盐可按脂质体配方使用，其中葡萄糖酸盐或乳酸盐因其高水溶性而与脂质囊的亲水性内部成分合并。

通常，本发明还提供了药物配方。它包括在生理上可接受的载体内含上述戊脎盐。本发明还提供了可经静脉或肌肉注射施用的经冻干并可再生形成药物上可接受的配方的戊脎盐

另外，本发明提供了经吸入法。以喷雾液滴形式使用的上述戊脎盐配方。

如上所述，本发明提供了若干前所未知的戊脎盐。尤其，本发明的盐包括戊脎葡萄糖酸盐、戊脎乳酸盐、戊脎乙酸盐、戊脎酒石酸盐、戊脎柠檬酸盐、戊脎磷酸盐、戊脎硼酸盐、戊脎硝酸盐和戊脎硫酸盐。

本发明同时提供了水溶的戊脎盐和水不溶的戊脎盐。本说明书中所采用的术语“水溶”意指可以以50mg/ml 或大于此值的量溶于水的任何组合物；而本说明书中所采用的术语“水不溶”意指水中溶解度低于20 mg/ml 的任何组合物。就某些应用而言 水溶性盐可能是理想的，而在

其他应用中，水不溶同样是理想的。所以，本发明同时提供了两种盐。

根据上面所述，意想不到地发现戊脲葡萄糖酸盐和戊脲乳酸盐是水溶的。事实上，它们具有极大的溶解度，超过100mg/ml。由于人体内几乎每一器官以及血液和体内其它流体中均存在少量可形成盐的酸，乳酸和葡萄糖酸，上述发现就具有特别重要的意义。因此，由葡萄糖酸或乳酸形成的戊脲盐应与体内流体可相容，从而提高药物的效力，同时降低其毒性。

一般情况下，将游离的戊脲基质同微过量的两当量所需酸在水溶液中反应，可制备本发明的盐。反应完成后，通过加适量有机溶剂，从水溶液中结晶出盐。

特别是通过较为简单的合成法可制备本发明的盐。这样，按照其中之一的办法，可将戊脲羟基乙磺酸盐（如由LyphoMed, Inc. 制造并以商标名PENTAM出售的产品）溶于蒸馏水，然后与足量氢氧化铵反应，将溶液的pH值调至大约11。冷冻保藏后形成戊脲游离碱结晶。将其过滤，用蒸馏水洗涤，并在真空室中干燥。然后，将游离碱同所需的游离酸于蒸馏水中搅拌反应。就水溶性盐戊脲乳酸盐和戊脲葡萄糖酸盐而言，可将丙酮一类的有机溶剂加到水溶液中直至变浊，继之以冷冻，致使戊脲按结晶，然后将其过滤，用有机溶剂洗涤，干燥。其它戊脲盐可按类似方式制备，只是在混合后需将酸和游离碱的水溶液略微温热或加热，以便形成盐。

另一个方法示差主要中间体合成所需的盐。例如，可将二苯氧基戊烷的4:4'-双-亚氨基同诸如乳酸铵或葡萄糖酸铵的相应铵盐反应。然后可从适宜的溶剂中再结晶出所需的戊脲盐，过滤并干燥。

本发明提供了适于静脉或肌肉内注射的药物组合物。该药物组合物包括戊脲盐，这类盐选自戊脲葡萄糖酸盐、戊脲乳酸盐、戊脲乙酸盐、戊脲酒石酸盐、戊脲柠檬酸盐、戊脲磷酸盐、戊脲硼酸盐、戊脲硝酸盐和戊脲硫酸盐。可将所需的戊脲盐置于任何药物上可接受的载体之中。若

需要的组合物是溶液，则就戊脲葡萄糖酸盐和戊脲乳酸盐而言，可选用水作载体。就仍然是戊脲盐而言，可选用有机赋形剂，例如甘油、丙二醇、聚乙二醇，或它们的混合物。在第二种情形下，有机赋形剂可含足量的水。

戊脲葡萄糖酸盐和戊脲乳酸盐均可容易地配制成药物组合物。例如，可先将盐溶解于水，制成每ml水包含大约50-100mg 戊脲溶液。然后通过任何适宜的方法，最好经0.22微米的过滤 将溶液消毒 消毒之后，可将溶液装入适宜的贮器（例如退火玻璃管瓶） 当然，这一步应通过消毒方式进行。然后，可将经消毒的盖子盖在瓶上，需要时，可将瓶内物冻干。

除戊脲盐之外，该药物组合物还可含其它添加剂，例如调节pH值的添加剂。尤其，有效的pH调节剂包括酸或碱或缓冲液，如乳酸钠、乙酸钠或葡萄糖酸钠。此外，该组合物还可含有微生物防腐剂。有效的微生物防腐剂包括羟苯甲酸甲酯、羟苯丙酸丙酯和苯醇。当该制剂置于多剂量使用的管瓶时，一般采用微生物防腐剂 当然 可利用公知的技术将本发明的药物组合物冻干。

按照本发明，可从水不溶的戊脲盐制备其它药物组合物。（例如水为基质的乳剂）。在这种情况下，该组合物含足量药物上可接受的乳化剂，以便将所需量的戊脲盐乳化。特别有效的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

另外，本发明提供了戊脲盐的脂质体配方。所述戊脲盐选自戊脲葡萄糖酸盐、戊脲乳酸盐、戊脲乙酸盐、戊脲酒石酸盐、戊脲柠檬盐、戊脲盐酸盐、戊脲磷酸盐、戊脲硼酸盐、戊脲硝酸盐、戊脲硫酸盐和戊脲羟基乙磺酸盐。形成脂质体悬浮液的技术是公知的。当所需的戊脲盐是水溶盐、戊脲葡萄糖酸盐、戊脲乳酸盐或戊脲羟基乙磺酸盐时，可采用惯用的脂质体形成技术，将所述盐加入脂质囊。在此情况下，由于盐的水溶

性，戊脒盐基本上被夹带在脂质体的亲水中心内。所用的脂质层可以是任何惯用的组合物，可含有胆固醇，或者不含胆固醇。当所需戊脒盐为水不溶的戊脒盐时，也可采用惯用的脂质体成形技术，使盐基本上被夹带在疏水脂质双层内，形成脂质体结构。在上述两种情况下，由于采用了标准声处理及均化技术，所生产的脂质体规格减小。

可将含有本发明戊脒盐的脂质体制剂冻干，将产生的冻干物与药物上可接受的载体（如水）重组合，再形成脂质体悬浮液。

本发明特别引人注目的内容是适于通过吸入法以气雾剂形式施用的药物配方。该配方包含所需戊脒盐溶液或悬浮液。所述戊脒盐选自戊脒葡糖酸盐、戊脒乳酸盐、戊脒乙酸盐、戊脒酒石酸盐、戊脒柠檬酸盐、戊脒盐酸盐、戊脒磷酸盐、戊脒硼酸盐、戊脒硝酸盐和戊脒硫酸盐。将所需制剂置于小展开室中雾化。可通过压缩空气，或经超声波能，形成“一组”含戊脒盐的液滴进行雾化。该液滴的粒径应约为0.5至5微米。最为理想的是，液滴的规格约为1至2微米。这样，市售的喷雾器便可实现这一要求。

较理想的是，适于作气雾剂使用的药物制剂在其含水载体中包含戊脒葡糖酸盐或戊脒乳酸盐。可加入表面活性剂，以降低制剂的表面张力，这样，雾化时，可产生所需规格的液滴。

可以相信，与戊脒羟基乙磺酸盐的气雾剂形式相比，戊脒葡糖酸盐和戊脒乳酸盐经气雾剂途径使用，可大大减轻病人的不适。这一点是可信的，因为能够产生盐的乳酸和葡糖酸比羟基乙磺酸盐更具耐药力，特别是以气雾剂途径给药时，要求呈气雾态的盐与病人的粘膜直接接触。

本发明尤为重要的一个内容是提供了一种治疗卡氏肺囊虫肺炎的方法。该方法包括：给卡氏肺囊虫肺炎患者施以有效治疗的戊脒盐。所述戊脒盐选自戊脒葡糖酸盐、戊脒乳酸盐、戊脒乙酸盐、戊脒酒石酸盐、戊脒柠檬酸盐、戊脒磷酸盐、戊脒硼酸盐、戊脒硝酸盐和戊脒硫酸盐。

按该方法，戊脒盐可以以溶液、悬浮液或乳剂的形式，经过静脉内或肌肉内注射施用。另外，戊脒盐也可以以脂质体悬浮液形式，通过静脉内或肌肉内注射施用。如上所述，治疗卡氏肺囊虫肺炎时特别理想的给药方式是通过吸入法，以大量液滴的形式给药。所述液滴的粒径约为0.5至5微米，较理想的是约1至2微米。

本发明除了提供治疗卡氏肺囊虫肺炎的方法外，还提供了一种使免疫遭到破坏的病人预防卡氏肺囊虫肺炎的方法。所述病人例如患有爱滋病，至少发过一次卡氏肺囊虫肺炎，但在治疗时未显示卡氏肺囊虫肺炎征兆。对免疫遭到破坏的病人来说，卡氏肺囊虫肺炎是一种潜在的特别具有破坏性的疾病，同出现症状后才进行治疗相比，最好一开始就避免卡氏肺囊虫肺炎发作。因此，本发明提供了一种预防卡氏肺囊虫肺炎的方法，该方法包括对病人施以有效预防量的戊脒盐。所述戊脒盐选自戊脒葡萄糖酸盐、戊脒乳酸盐、戊脒乙酸盐、戊脒酒石酸盐、戊脒柠檬酸盐、戊脒磷酸盐、戊脒硼酸盐、戊脒硝酸盐和戊脒硫酸盐。根据本方法，戊脒盐的施用形式与如今用于治疗卡氏肺囊虫肺炎患者的给药形式相同。

本发明另一个有价值的内容是免疫受到损害的患者预防卡氏肺囊虫肺炎最初发作的方法。所述患者从未患过卡氏肺囊虫肺炎。这样，通过施用有效预防量的戊脒盐，使被诊断为免疫受到破坏的病人，例如爱滋病患者或ARC(与爱滋病有关的综合症)患者，甚至在卡氏肺囊虫肺炎刚发作前便可避免感染。就治疗卡氏肺囊虫肺炎而言，有效的盐为上面所述的类型，并且可按治疗卡氏肺囊虫肺炎患者的相同方式施用戊脒盐。

本发明最后一个内容是提供了一种含戊脒的可供注射、稳定和无菌组合物，该组合物包含戊脒盐，它选自戊脒葡萄糖酸盐、戊脒乳酸盐、戊脒乙酸盐、戊脒酒石酸盐、戊脒柠檬酸盐、戊脒磷酸盐、戊脒硼酸盐、戊脒硝酸盐和戊脒硫酸盐。所述组合物在密闭容器中呈单位剂量形式。所提供的戊脒盐呈冻干物态，能与适宜的药学上可接受的载体重组，

形成适于注射入人体的液态组合物。该单位剂量型一般包含大约10mg至10g 戊脲盐。当戊脲盐基本上为水不溶盐时，可添加足量的药物上可接受的乳化剂，以便在含水载体中将戊脲盐乳化。这样，一种有效的乳化剂是磷脂酰胆碱。

通过以下非限制性实施例，进一步说明本发明。

实施例1

本实施例说明戊脲游离碱的制备

在一升的烧杯中，将50克戊脲羟基乙磺酸盐溶于500ml 蒸馏水中。在恒定搅拌下，将氢氧化铵加到戊脲羟基乙磺酸盐的浓缩液中，直至溶液的pH达到约11。然后将溶液冷冻过夜。第二天将戊脲游离碱的晶体过滤，用蒸馏水洗涤，并在真空室中干燥。游离碱的收率为26.2g。

实施例2

本实施例说明戊脲乳酸盐的制备

在500 毫升的烧杯中，将25克乳酸(85%)同50毫升蒸馏水混合，用磁性搅拌器搅拌溶液。将四克例1的戊脲游离碱加到搅拌溶液中，连续搅拌，直至全部游离碱被溶解。形成澄清液。然后逐渐将丙酮加到溶液中，直至溶液混浊。然后用铝箔覆盖烧杯，冷冻过夜。戊脲乳酸盐形成后，过滤，用丙酮洗涤，并真空干燥。收率为5.21克。

实施例3

按照例2 所述方法，类似方式制备列于表1 的其它戊脲盐，只是将酸和戊脲游离碱的水溶液混合后 需略微温热或加热，以便形成盐溶液。

表1

戊脒盐

化合物	分子式	水中溶解度mg/ml
戊脒葡萄糖酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2C_6H_{12}O_6$	114.8
戊脒乳酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2C_3H_6O_3$	100.3
戊脒乙酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2C_2H_4O_2$	17.0
戊脒酒石酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2C_4H_6O_6$	3.4
戊脒柠檬酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2C_6H_8O_7$	0.6
戊脒盐酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2HCl$	14.5
戊脒磷酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2H_3PO_4$	16.8
戊脒硼酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2H_3BO_3$	6.9
戊脒硝酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2HNO_3$	1.8
戊脒硫酸盐	$C_{19}H_{24}O_2N_4 \cdot 2H_2SO_4$	1.4