



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118766839 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 15

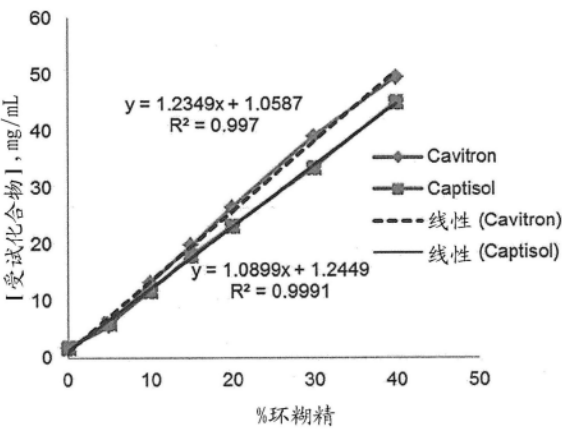
(21) 申请号 202410768574.7
(22) 申请日 2017.12.14
(30) 优先权数据
10-2016-0170389 2016.12.14 KR
(62) 分案原申请数据
201780077651.2 2017.12.14
(71) 申请人 爱思开生物制药株式会社
地址 韩国京畿道
(72) 发明人 白洛基 李芝蕙 崔昭荣
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 郭慧 彭昶
(51) Int. Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/69 (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

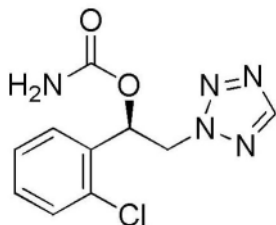
(54) 发明名称
包含氨基甲酸酯化合物的肠胃外液体制剂
(57) 摘要

本发明涉及包含氨基甲酸酯化合物的肠胃外液体制剂。本发明涉及肠胃外液体制剂,其含有作为活性成分的化学式1的氨基甲酸酯化合物、其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和环糊精衍生物。



1. 肠胃外液体制剂,其包含作为活性成分的氨基甲酸酯化合物或其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和为2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基醚- β -环糊精的环糊精衍生物,所述氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基-乙酯:

[式2]



其中所述活性成分与所述环糊精衍生物的重量比为1:5至1:30,和其中以0.5mg/ml至20mg/ml的浓度包含式2的氨基甲酸酯化合物。

2. 根据权利要求1所述的肠胃外液体制剂,其用作抗惊厥药。

3. 根据权利要求1所述的肠胃外液体制剂,其用于治疗焦虑、抑郁、惊厥、癫痫、偏头痛、双相障碍、药物滥用、吸烟、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、肥胖、睡眠障碍、神经性疼痛、中风、认知障碍、神经变性和肌肉痉挛。

4. 注射组合物,其包含根据权利要求1-3中任一项所述的肠胃外液体制剂。

5. 制备根据权利要求1所述的肠胃外液体制剂的方法,其包括将如权利要求1中所定义的式2的氨基甲酸酯化合物和为2-羟丙基- β -环糊精或磺丁基醚- β -环糊精的环糊精衍生物在溶剂中混合。

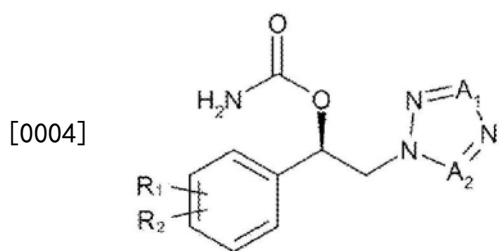
包含氨基甲酸酯化化合物的肠胃外液体制剂

[0001] 本申请是申请日为2017年12月14日、申请号为201780077651.2、发明名称为“包含氨基甲酸酯化化合物的肠胃外液体制剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及肠胃外液体制剂,其包含作为活性成分的下式1的氨基甲酸酯化合物或其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和环糊精衍生物:

[0003] [式1]



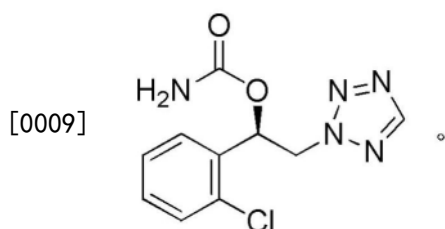
[0005] 其中,

[0006] R_1 、 R_2 、 A_1 和 A_2 如本文所定义。

背景技术

[0007] 上式1的氨基甲酸酯化合物及其制备方法详细描述于PCT公开号W02006/112685A1、W02010/150946A1和W02011/046380A2中,其公开内容通过引用并入本文。上式1的氨基甲酸酯化合物的一个具体实施方案是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯:

[0008] [式2]



[0010] 已知上式1的氨基甲酸酯化合物是用于中枢神经系统疾病的有效抗惊厥药。

[0011] 该化合物的口服制剂适于在延长的治疗期间重复给药,以确保血液中活性成分浓度均一。

[0012] 然而,在已经发生癫痫症状的紧急情况下,对患者口服给药可能不适合作为急救。特别是,癫痫部分性发作的患者通常在控制症状方面遇到困难。因此,许多癫痫患者每天需要服用超过一种的抗惊厥药。此外,当服用的药物突然改变为另一种药物或突然停止该药物的服用时,不仅可能再出现症状,而且还可能接着出现突发性癫痫发作,这是一种紧急情况。

[0013] 持续的癫痫状态是一种可能引起严重后遗症的突发性疾病,因此需要快速判断和

治疗患者的病况。在持续的癫痫状态下,癫痫发作持续时间越长,耐药性和神经损伤越高,因此治疗开始越早,治疗效果越好,预后更有可能改善。治疗通常由固定气道、维持呼吸和循环以及通过注射制剂给药来组成。因此,需要能够在不能口服药物的癫痫患者中维持治疗的肠胃外药用液体制剂。

[0014] 已知许多制备含有苄醇、乙醇、表面活性剂、乳化剂等注射溶液的方法,以改善活性成分在注射用水中的溶解度。但是,苄醇和表面活性剂会引起不想要的副作用。例如,单独或与苄醇组合的聚山梨醇酯80可用作有效的心脏抑制剂并引起高血压和癌症(Fairchild,E.J.,R.J.Lewis,Jr.,和R.L.Tatken(1977),Registry of Toxic Effects of Chemical Substances,1977版,第II卷.DHEW Publ.No. (NIOSH) 78-104-B.)。此外,苄醇的肠胃外给药涉及发红、疼痛、组织损伤、溶血、死亡和许多其他副作用(Gershanik J,Boecler B,Ensley H,McCloskey S,George W.The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning,New England Journal of Medicine 1982;307(22):1384-8)。此外,当化合物以高浓度溶解在有机溶剂中时,化合物可能在长期储存期间沉淀。

[0015] 环糊精是衍生自淀粉的环状烃,并且具有疏水(亲脂)中心腔和亲水外表面。自然界中存在许多不同的环糊精结构,最常见的环糊精是 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精,它们各自分别由6、7和8个吡喃葡萄糖单元组成。环糊精可以通过与药物可逆地形成水溶性复合物来稳定药物,但是已知在许多药物中不可能形成包合物或产率低。此外,由于其有限的溶解度和诸如肾毒性的副作用,其作为注射剂的用途受到限制(T.Irie和K.Uekama,"Pharmaceutical applications of cyclodextrins.III.Toxicological issues and safety evaluation,"J.Pharm.Sci.,86(2),147-162(1997))。

[0016] 因此,对于上式1或2的氨基甲酸酯化合物,需要开发液体制剂,所述液体制剂不使用有机溶剂醇(诸如苄醇)或可能引起副作用的高毒性表面活性剂(诸如聚山梨醇酯80),并且可以通过增加上述化合物的水溶性和改善储存稳定性而将所述液体制剂肠胃外给予不能口服药物的患者。

发明内容

[0017] [待解决的问题]

[0018] 因此,本发明旨在提供一种肠胃外液体制剂,其含有上式1或2的氨基甲酸酯化合物作为活性成分并且完全不含苄醇和表面活性剂,其中所述制剂即使在不施加热量时也具有足够的溶解度并具有优异的储存稳定性。

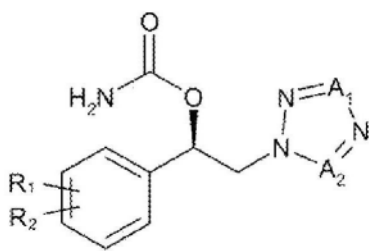
[0019] [解决问题的技术方案]

[0020] 本发明人已经发现,添加环糊精衍生物会将作为活性成分的上式1或2的氨基甲酸酯化合物在水溶液中的溶解度增加到意想不到的程度。本发明人还已经发现,添加环糊精衍生物不仅改善了活性成分在水中的溶解度,而且还改善了由此获得的肠胃外液体制剂的储存稳定性。

[0021] 因此,本发明提供一种肠胃外液体制剂,其包含作为活性成分的下式1的氨基甲酸酯化合物或其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和环糊精衍生物:

[0022] [式1]

[0023]



[0024] 其中,

[0025] R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代- C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 硫代烷氧基和 C_1 - C_8 烷氧基;和

[0026] A_1 和 A_2 中的一个为CH,且另一个为N。

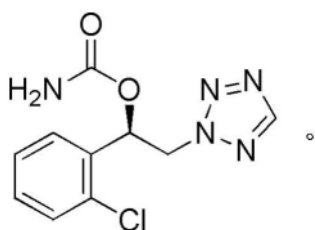
[0027] 根据本发明的一个实施方案,在上式1中, R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、卤素和 C_1 - C_8 烷基。

[0028] 在一个实施方案中,卤代 C_1 - C_8 烷基是全氟烷基。

[0029] 根据本发明的另一个实施方案,上式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯:

[0030] [式2]

[0031]



[0032] 在本发明的一个实施方案中,环糊精衍生物是羟烷基-环糊精或磺烷基醚-环糊精,特别是2-羟丙基-环糊精或磺丁基醚-环糊精。

[0033] 在本发明的一个实施方案中,肠胃外液体制剂含有浓度为0.5至20mg/ml的式1的氨基甲酸酯化合物。

[0034] 在本发明的一个实施方案中,式1的氨基甲酸酯化合物与环糊精衍生物的重量比为约1:2至1:50,或1:5至1:40,或1:10至1:30,或1:15至1:30。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,制剂含有重量比为1:2至1:50的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯和2-羟丙基-环糊精。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,制剂含有重量比为1:2至1:50的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯和磺丁基醚-环糊精。

[0037] 本发明还提供一种用作抗惊厥药的肠胃外液体制剂,其包含作为活性成分的上式1的氨基甲酸酯化合物或其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和环糊精衍生物。

[0038] 根据本发明的一个实施方案,肠胃外液体制剂用于治疗焦虑、抑郁、惊厥、癫痫、偏头痛、双相障碍、药物滥用、吸烟、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、肥胖、睡眠障碍、神经性疼痛、中风、认知障碍、神经变性和肌肉痉挛。

[0039] 本发明还提供了包含所述肠胃外液体制剂的可注射组合物。

[0040] 本发明还提供了制备肠胃外液体制剂的方法,包括将上式1的氨基甲酸酯化合物

和环糊精衍生物在溶剂中混合。

[0041] [发明效果]

[0042] 根据本发明的肠胃外液体制剂可以立即肠胃外给予不能口服上式1或2的氨基甲酸酯化合物的患者,从而可以快速供应药物。特别是,在紧急情况下非常需要注射形式的即时响应。而且,由于不需要吸收过程,因此可以准确且快速地获得活性成分的血液浓度。

[0043] 此外,由于环糊精衍生物,根据本发明的肠胃外液体制剂可以显著增加活性成分在水溶液中的溶解度,从而减少所需的剂量体积并显示出非常高的储存稳定性。此外,由于不使用有机溶剂醇(诸如苄醇)或高毒性表面活性剂(诸如聚山梨醇酯80),因此根据本发明的肠胃外液体制剂不会引起副作用,这在安全性方面是有利的。

附图简述

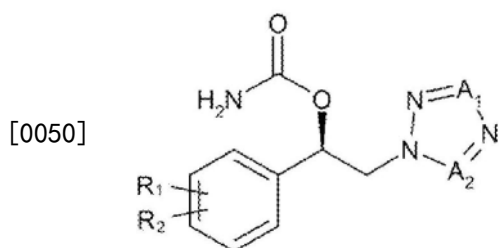
[0045] 图1是显示实验例1中评价的根据环糊精浓度的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的饱和溶解度的结果的图。

[0046] [实施本发明的具体实施方案]

[0047] 在下文中,将详细描述本发明。

[0048] 本发明涉及肠胃外液体制剂,其包含作为活性成分的下式1的氨基甲酸酯化合物或其异构体、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和环糊精衍生物:

[0049] [式1]



[0051] 其中,

[0052] R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代- C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 硫代烷氧基和 C_1 - C_8 烷氧基;和

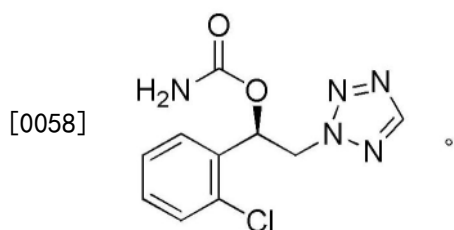
[0053] A_1 和 A_2 中的一个为CH,且另一个为N。

[0054] 在本发明的一个实施方案中,在上式1中, R_1 和 R_2 各自独立地选自氢、卤素和 C_1 - C_8 烷基。

[0055] 在一个实施方案中,卤代 C_1 - C_8 烷基是全氟烷基。

[0056] 在一个实施方案中,上式1的氨基甲酸酯化合物是下式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯:

[0057] [式2]



[0059] 术语“化合物”或“活性成分”是不仅包括化合物本身而且还一起包括其异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物和水合物的概念。因此,如本文所用,上式1的氨基甲酸酯化合物不仅指化合物,还指其异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。同样地,如本文所用,上式2的氨基甲酸酯化合物不仅指氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯,还指其异构体或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0060] 上式1的氨基甲酸酯化合物的药学上可接受的盐的实例独立地包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、酒石酸氢盐、乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(gluceptate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、glycoloylarsanilate、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、hydravamine、氢溴酸盐、盐酸盐、碳酸氢盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(embonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐或半琥珀酸盐、硫酸盐或半硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、草酸盐或半酒石酸盐、氯茶碱盐(teoclate)、triethiodide、苜蓿青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、铵、四甲基铵、钙、锂、镁、钾、钠和锌。

[0061] 合成化合物领域的普通技术人员可以使用已知化合物或可由其容易地制备的化合物来容易地制备上式1和2的氨基甲酸酯化合物。特别是,制备上式1的化合物的方法详细描述于PCT公开号W0 2006/112685A1、W02010/150946A1和W02011/046380A2,其公开内容通过引用并入本文。上式1的化合物可以通过上述文献中描述的任何方法化学合成,但这些方法仅是示例性的方法,如果需要,可以选择性地改变单元操作的顺序等。因此,上述方法不旨在限制本发明的范围。

[0062] 然而,上式1或2的氨基甲酸酯化合物在水溶液中的溶解度不能达到可以制备为注射剂的水平。因此,制备用于向人体给予高剂量的可注射制剂并不容易。

[0063] 根据本发明的肠胃外液体制剂包含上述活性成分和环糊精衍生物。环糊精的类型包括 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精。环糊精衍生物包括(1)烷基化环糊精,具体是甲基-、二甲基-、三甲基-和乙基-环糊精;(2)羟烷基化环糊精,具体是羟乙基-、羟丙基-和二羟丙基-环糊精;(3)乙基羧甲基环糊精;(4)硫酸环糊精、磺酸环糊精和磺烷基环糊精,具体是环糊精硫酸盐、环糊精磺酸盐和磺丁基醚-环糊精;(5)聚合环糊精,或它们的组合。优选地,环糊精衍生物可以是羟烷基-环糊精或磺烷基醚-环糊精,更具体地是2-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD或HPCD,商品名:Cavitron)或磺丁基醚- β -环糊精(SAE- β -CD或SAE-CD,商品名:Captisol)。在一个实施方案中,环糊精衍生物可以是磺丁基醚-7- β -环糊精。由于它们更安全并且在人体中具有更高的溶解度,它们可以用作注射剂(S.Gould和R.C.Scott,“2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin(HP-beta-CD):a toxicology review,”Food Chem Toxicol.,43(10),1451-1459(2005))。磺烷基醚环糊精可以是碱金属盐的形式。

[0064] 活性成分和环糊精衍生物形成包合物,使得活性成分全部或部分存在于环糊精衍生物内。

[0065] 肠胃外液体制剂中上式1或2的氨基甲酸酯化合物的含量可根据施用的制剂而变化,但是在总组合物中在约0.5至20mg/ml、优选约1至15mg/ml的范围内。

[0066] 除了包合物中包含的式1化合物之外,肠胃外液体制剂还可以含有不包含在包合物中的式1化合物。

[0067] 肠胃外液体制剂中环糊精衍生物的含量也可根据施用的制剂而变化,但化合物与环糊精衍生物的重量比为约1:2至1:50,或1:5至1:40,或1:10至1:30,或1:15至1:30。

[0068] 根据本发明的一个实施方案,本发明的肠胃外液体制剂可含有重量比为约1:2至1:50,或1:5至1:40,或1:10至1:30,或1:15至1:30的式2的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯和2-羟丙基- β -环糊精。根据本发明的另一个实施方案,本发明的肠胃外液体制剂可含有重量比为约1:2至1:50,或1:5至1:40,或1:10至1:30,或1:15至1:30的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯和磺丁基醚- β -环糊精碱金属盐。

[0069] 在一个实施方案中,液体制剂可包含0.1至1.5重量%的式1化合物和2.5至45重量%的环糊精衍生物。更具体地,制剂可包含0.25至1.0重量%的式1化合物和7.5至30重量%的环糊精衍生物。

[0070] 液体制剂是指其中将活性成分溶解在溶剂诸如水中的制剂。肠胃外液体制剂可以是注射制剂。无菌水可以用作水溶剂。盐水溶液、PBS缓冲液、等渗水、林格氏乳酸盐溶液、5%右旋糖水溶液等可用作除水之外的溶剂。可以适当地使用制造药物中所用的已知溶剂。

[0071] 肠胃外液体制剂可进一步含有添加剂。可以适当地使用在药物制剂领域中通常用于肠胃外液体制剂的任何添加剂。具体地,添加剂包括等渗剂、稳定剂、缓冲剂、防腐剂等。

[0072] 等渗剂的实例包括糖诸如葡萄糖,山梨糖醇和甘露糖醇,氯化钠等。

[0073] 稳定剂的实例包括亚硫酸钠等。

[0074] 此外,肠胃外液体制剂具有适合于在不添加pH调节剂的情况下给予人体的pH,并且在储存条件下未观察到显著的pH变化。因此,可以将pH调节剂加入或不加入肠胃外液体制剂中。如果不添加pH调节剂,则可以简化制造工艺,并且有利的是不需要考虑与pH调节剂的相容性。可用的缓冲剂包括硼酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、酒石酸盐缓冲剂等。

[0075] 防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯和丁酯)、对羟基苯甲酸酯钠盐、山梨酸钾、苯甲酸钠和山梨酸。

[0076] 肠胃外液体制剂可以通过将活性成分、环糊精衍生物和任选的添加剂溶解在溶剂中来制备。上述成分的混合顺序并不重要,但优选首先将环糊精衍生物溶解在溶剂中,然后加入活性成分和剩余的添加剂。

[0077] 所得溶液可以使用膜过滤器进行过滤灭菌,或者使用高压灭菌器通过加压高温灭菌方法进行灭菌。更优选使用过滤灭菌。

[0078] 将灭菌后得到的液体填充到注射安瓿中,并通过小心吹扫氮气或惰性气体密封,从而防止形成氧化分解产物。

[0079] 肠胃外液体制剂可用作抗惊厥药,并可用于治疗焦虑、抑郁、惊厥、癫痫、偏头痛、双相障碍、药物滥用、吸烟、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、肥胖、睡眠障碍、神经性疼痛、中风、认知障碍、神经变性和肌肉痉挛。

[0080] 用于预防、缓解或治疗上述疾病的式1或2的氨基甲酸酯化合物的剂量通常可以根据疾病的严重程度、对象的体重和代谢状态而变化。对于个体患者的“治疗有效量”是指足以实现治疗效果的活性化合物的量。具体地,本发明化合物的治疗有效量为50至500mg,50

至400mg, 50至300mg, 100至400mg, 100至300mg, 50至200mg, 或100至200mg, 基于游离形式和每日一次的人类给药。治疗有效量优选为50至300mg, 更优选为50至200mg。

[0081] 本发明的肠胃外液体制剂可以肠胃外给药, 具体地, 它可以通过静脉注射、皮下注射、肌肉注射、腹膜内注射、内皮给药、局部给药、鼻内给药、阴道内给药、肺内给药和直肠给药来给药。优选地, 它可以通过静脉注射给药。给药途径可以根据待治疗对象的一般状况和年龄、治疗病况的性质和所选的活性成分而变化。

[0082] 具体地, 本发明提供了包含上述肠胃外液体制剂的注射组合物。

[0083] 与口服制剂不同, 肠胃外液体制剂具有以一致和可预测的方式将100%的活性成分剂量递送至身体的优点。

[0084] 本发明的药用肠胃外液体制剂的用法和剂量取决于患者的性别、年龄和其他状况、疾病状态等。在一个实施方案中, 本发明的肠胃外液体制剂可以以单剂量或多剂量给药。具体地, 其可以每天一至三次以8至24小时的间隔以单剂量给药, 并且可以根据需要调整剂量和间隔。

[0085] 根据本发明的肠胃外液体制剂可以立即肠胃外给予不能口服上式1或2的氨基甲酸酯化合物的患者, 从而可以快速供应药物。特别是, 在紧急情况下非常需要注射形式的即时响应。而且, 由于不需要吸收过程, 因此可以准确且快速地获得活性成分的血液浓度。

[0086] 此外, 根据本发明的肠胃外液体制剂中的环糊精衍生物可以增加活性成分在水溶液中的溶解度, 从而减少所需的剂量体积并显示出高储存稳定性。此外, 由于不使用有机溶剂醇 (诸如苕醇) 或高毒性表面活性剂 (诸如聚山梨醇酯80), 因此根据本发明的肠胃外液体制剂不会引起副作用, 这在安全性方面是有利的。

[0087] 在下文中, 将通过工作实施例更详细地解释本发明。然而, 以下工作实施例仅旨在说明一个或多个实施方案, 而不是旨在限制本发明的范围。

实施例

[0088] 制备实施例: 氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的合成

[0089] 根据PCT公开号W02010/150946的制备实施例50中描述的方法制备氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯(式2化合物, 下文中称为“受试化合物”)。

[0090] 实施例1: 肠胃外液体制剂的制备

[0091] 将各自225g的2-羟丙基- β -环糊精(商品名:Cavitron)和磺丁基醚- β -环糊精钠盐(商品名:Captisol)作为环糊精化合物溶于1L注射用水中以制备22.5% (W/V) 环糊精溶液。在室温下混合各溶液的同时, 向各溶液中加入10g的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯。将混合物混合直至活性成分完全溶解, 然后将溶液缓慢冷却至室温。获得视觉上清澈且可稀释的溶液。通过0.22 μ m过滤器(聚偏二氟乙烯Durapore亲水膜)过滤将溶液灭菌, 然后通过氮气吹扫填充到注射安瓿中, 然后密封。

[0092] 实验例1: 根据环糊精衍生物的浓度测定饱和溶解度

[0093] 将作为环糊精化合物的2-羟丙基- β -环糊精(商品名:Cavitron)和磺丁基醚- β -环糊精钠盐(商品名:Captisol)各自以表1中所示的各种浓度溶解于注射用水中。向其中加入过量的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯, 并将该混合物在室温下搅拌6小时。然后将混合物通过膜过滤器过滤以除去不溶物, 并通过高效液相色谱法测量滤液中氨

基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的量,通过该量计算饱和溶解度。在该实验中使用的柱是75×4.6mm,3.5 μ m C18柱,流动相是20体积%的乙腈和80体积%的10mM磷酸盐缓冲液(pH3.0)的混合溶液。流速为20mL/min,在215nm进行检测。

[0094] 作为比较例,在室温下测量未向其中加入环糊精化合物的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的饱和溶解度。

[0095] 计算的饱和溶解度值示于表1中,并且相同的结果在图1中以图形方式示出。

[0096] [表1]氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯在各种浓度的环糊精衍生物下的饱和溶解度

[0097]

环糊精衍生物的浓度 (% W/V)	Cavitron	Captisol
	溶解度 (mg/mL)	溶解度 (mg/mL)
0 (比较例)	1.8	1.8
5	5.5	6.7
10	13.2	12.8
15	19.8	18.0
20	27.9	24.5
30	38.6	32.5
40	49.5	45.1

[0098] 如表1中所示,当加入环糊精化合物时,与其中未加入环糊精化合物的对比比例相比,氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的溶解度显著提高。可以理解,溶解度提高是由于上述化合物与环糊精衍生物形成了稳定的包合物。此外,化合物的溶解度随着所用环糊精化合物的量成比例地增加。

[0099] 实验例2:根据pH变化测定饱和溶解度

[0100] 测定氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯在各种含水(水)溶剂条件下的溶解度:(1)纯净水,(2) pH1的盐酸溶液,和(3) pH3至8的磷酸盐缓冲溶液。具体地,将约50mg的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯置于合适的玻璃小瓶中,并加入15mL溶剂。将混合物在室温下在旋转搅拌器上缓慢搅拌12小时以达到平衡。将各含水溶剂的两个样品转移到微管中,离心,并通过取上清液测定pH。使用分析用稀释溶液稀释后,使用高效液相色谱法在与上述实验例1相同的条件下分析浓度。

[0101] [表2]根据pH变化,氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的饱和溶解度

[0102]

水溶液	最终 pH	氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基) 乙酯的浓度		
		受试溶液 1	受试溶液 2	平均值
pH 1 的盐酸溶液	-	1.94	1.97	1.95
pH 3.0 的磷酸盐缓冲溶液	3.1	1.87	1.86	1.87
pH 5.0 的磷酸盐缓冲溶液	5.0	1.91	1.91	1.91
pH 6.5 的磷酸盐缓冲溶液	6.6	1.86	1.86	1.86
pH 8.0 的磷酸盐缓冲溶液	8.0	1.80	1.82	1.81
纯净水	6.2	1.80	1.81	1.80

。

[0103] 如上表2中所示,氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的溶解度不受pH变化的很大影响。这意味着即使在本发明的肠胃外液体制剂的制备中没有特别添加pH调节剂,也可以实现稳定性。因此,可以简化制造工艺,并且有利的是不需要考虑与pH调节剂的相容性。

[0104] 实验例3:确认储存稳定性

[0105] 将实施例1中制备的含有10mg/mL的氨基甲酸(R)-1-(2-氯苯基)-2-四唑-2-基)乙酯的液体制剂在室温下储存6个月,并使用高效液相色谱法在与实验例1相同的条件下测定受试化合物的含量变化。结果示于表3中。[表3]肠胃外液体制剂在室温下6个月的稳定性

[0106]

	Cavitron	Captisol
初始浓度	10mg/mL	10mg/mL
1个月,含量(%)	99.8%	102.5%
3个月,含量(%)	100.7%	105.1%
6个月,含量(%)	100.4%	105.2%

。

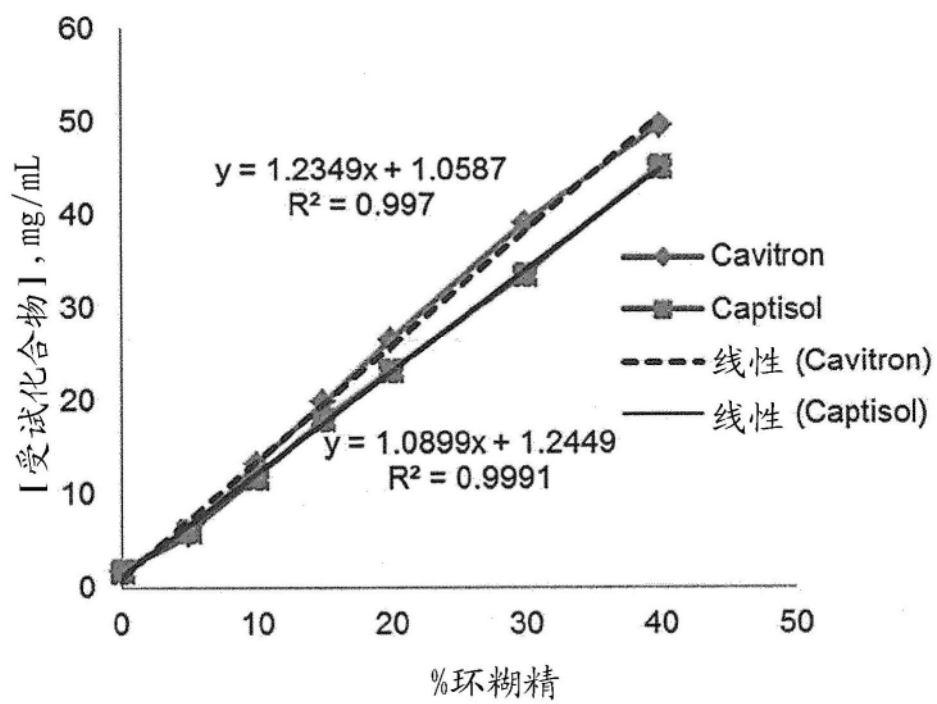


图1