(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2007 年1 月18 日 (18.01.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/006197 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4168 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2006/001204

(22) 国际申请日: 2006 年6 月5 日 (05.06.2006)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200510083517.2
2005 年7 月8 日 (08.07.2005) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 南京圣和药业有限公司(NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路9号, Jiangsu 210038 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张仓(ZHANG, Cang) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路9号, Jiangsu 210038 (CN)。 陶小鑫(TAO, Xiaoxin) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路9号, Jiangsu 210038 (CN)。

(74) 代理人: 南京众联专利代理有限公司(NANJING ZHONGLIAN PATENT AGENT LTD.); 中国江苏省南京市中山北路49号江苏机械大厦, Jiangsu 210008 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: USE OF LEVO-ORNIDAZOLE FOR PREPARING ANTIPARASITIC INFECTION DRUG

(54) 发明名称: 左旋奥硝唑在制备抗寄生虫感染的药物中的应用

(57) Abstract: An application of levo-ornidazole in the preparation of medicine for resisting parasitization. Tests show that the levo-ornidazole is superior to dextro-ornidazole and racemic orinidazole in the therapeutic action against parasitization (especially for curing infection of trichomonas vaginalis and cecal amebic infection). Said invention also provides dosage forms suitable for clinical application, including oral preparation, intravenous administration preparation and vaginal preparation.

(57) 摘要:

本发明提供了左旋奥硝唑在制备抗寄生虫感染的药物中的应用。试验证明左旋奥硝唑在治疗寄生虫感染（特别是阴道毛滴虫感染和盲肠阿米巴虫感染）的治疗作用方面要优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑，因此将左旋奥硝唑制成抗寄生虫感染药物更具有实用性。本发明还特别涉及将左旋奥硝唑制成适合临床使用的剂型，包括口服制剂、静脉给药制剂及阴道给药制剂。

WO 2007/006197 A1

左旋奥硝唑在制备抗寄生虫感染的药物中的应用

技术领域

本发明涉及左旋奥硝唑在制备抗寄生虫感染的药物中的应用，特别涉及将左旋奥硝唑制成适合临床使用的剂型并用于抗寄生虫感染，特别是阴道毛滴虫感染和盲肠阿米巴虫感染，所述剂型优选包括口服制剂、静脉给药制剂及阴道给药制剂。

背景技术

左旋奥硝唑（1-（3-氯-2-S-（-）羟丙基）-2-甲基-5-硝基咪唑）为奥硝唑（Ornidazole，CAS 16773-42-5）的左旋体，奥硝唑为硝基咪唑类衍生物，是一种强力抗厌氧菌及抗原虫感染的药物，也是继甲硝唑后新研制成的疗效更高、疗程更短、耐受性更好、体内分布更广的第三代硝基咪唑类衍生物。奥硝唑的抗微生物作用是通过其分子中的硝基在无氧环境中还原成氨基，或通过自由基的形成与细胞成分相互作用，从而导致微生物的死亡。市售奥硝唑制剂均以奥硝唑消旋体为主药。中国有从奥硝唑消旋体通过酶法拆分得左、右旋奥硝唑（见CN 1400312A）的专利申请，但未对左、右旋奥硝唑及消旋奥硝唑进行药理药效比较研究，也从未公开它们的药效活性之间的区别。

发明内容

临床使用表明奥硝唑具有很好的治疗厌氧菌感染的效果，但也存在一些不良反应。本发明人通过对奥硝唑的左旋体进行药代动力学、药效学、毒理学、一般药理学等试验研究，发现左旋奥硝唑药代动力学特性优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑，且中枢毒性低于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑。

急性毒理研究显示小鼠静脉注射左旋奥硝唑的LD_{50}值为332mg/kg（95%可信限为312～362mg/kg），小鼠腹腔注射左旋奥硝唑的LD_{50}值为1378 mg/kg（95%可信限为1244～1526mg/kg），小鼠灌胃给药左旋奥硝唑的LD_{50}值为1069mg/kg（95%可信限为935.3～1222mg/kg）。小鼠静脉注射消旋奥硝唑的LD_{50}值为306mg/kg（95%可信限为272～

346mg/kg），小鼠腹腔注射消旋奥硝唑的 LD_{50} 值为 1115 mg/kg（95%可信限为 1026～1212mg/kg），小鼠灌胃给药消旋奥硝唑的 LD_{50} 值为 769.4mg/kg（95%可信限为 674.2～878.0mg/kg）。由此可见，左旋奥硝唑毒性作用比消旋奥硝唑更低，安全性相对要高。

将左旋奥硝唑组、右旋奥硝唑组和消旋奥硝唑组分别静脉给药 2 周对非啮齿类动物 Beagle 犬的毒性试验表明左旋奥硝唑与右旋奥硝唑及消旋奥硝唑相比中枢毒性更低，用药更加安全。

在一般药理作用试验中考察了左旋奥硝唑、右旋奥硝唑及消旋奥硝唑对小鼠中枢神经系统的影响。试验结果表明，左旋奥硝唑对中枢神经的抑制作用与右旋奥硝唑和消旋奥硝唑相比明显降低。

基于上述实验，发明人对左旋奥硝唑在治疗寄生虫感染（包括小鼠阴道毛滴虫感染和小鼠盲肠阿米巴虫感染）的治疗作用方面进行了药效学研究，发现左旋奥硝唑在治疗寄生虫感染（包括小鼠阴道毛滴虫感染和小鼠盲肠阿米巴虫感染）的治疗作用方面要优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑。具体实验如下：

（一）对阴道毛滴虫引起感染的药效学研究

雄性 ICR 小鼠，分别腹腔注射含 3×10^6 阴道毛滴虫的液体 0.4ml（阴道毛滴虫取自临床患者），将小鼠随机分为 19 组，每组 10 只，其中溶媒对照组经尾静脉注射空白溶液，给药组分别于感染后 2、24、48、72 小时静脉注射给药。于感染 5 天后处死动物，冲洗内脏，冲洗液经离心后镜检有无活动虫体。进行解剖检查，观察各组内脏和腹腔是否出现脓肿，显微镜下检查肿内的活滴虫数。结果为溶媒对照组小鼠腹腔和内脏均形成多发性小脓肿，给药组小鼠脓肿被抑制，活滴虫数减少。计算 50%和 90%阿米巴虫被抑制的药物剂量即 ED_{50} 和 ED_{90}。结果见表 1。

表 1. 对阴道毛滴虫引起感染的药效学研究

药物	ED_{50}	95%可信限	ED_{90}	95%可信限
左旋奥硝唑	9.1	4.8～17.4	32.6	17.0～61.7
右旋奥硝唑	14.1	8.3～24.0	54.5	32.4～93.3
消旋奥硝唑	11.3	5.5～22.9	43.8	21.4～89.1

上述实验结果表明，左旋奥硝唑在治疗小鼠阴道毛滴虫感染的治疗作用方面要优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑。

（二）对盲肠阿米巴虫引起的感染的药效研究

雄性 ICR 小鼠，在盲肠上注射 0.2ml 含约 20 万单位的痢疾阿米巴虫液体，将小鼠随机分为 19 组，每组 10 只，其中溶媒对照组经尾静脉注射空白溶液，给药组分别于感染后 24、48、72 小时静脉注射给药。于感染 6 天后处死动物，取盲肠黏膜切片在显微镜下做阿米巴虫的阶段对比性研究。结果为溶媒对照组小鼠的盲肠上有痢疾阿米巴虫生长，而给药组小鼠可以清除阿米巴虫。计算 50%和 90%阿米巴虫被抑制的药物剂量，即 ED_{50} 和 ED_{90}，结果见表 2。

表 2 . 对盲肠阿米巴虫引起的感染的药效学研究

药物	ED_{50}	95%可信限	ED_{90}	95%可信限
左旋奥硝唑	10.5	5.4～20.4	41.2	21.4～81.3
右旋奥硝唑	13.3	8.3～20.8	64.4	40.7～102.3
消旋奥硝唑	11.4	5.6～22.9	55.2	27.5～109.6

上述实验结果表明，左旋奥硝唑在治疗小鼠盲肠阿米巴虫感染的治疗作用方面略优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑。

通过上述实验表明左旋奥硝唑在治疗寄生虫感染（包括小鼠阴道毛滴虫感染和小鼠盲肠阿米巴虫感染）的治疗作用方面要略优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑，而左旋奥硝唑药代动力学特性优于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑，且中枢毒性低于右旋奥硝唑和消旋奥硝唑，故将左旋奥硝唑制为抗寄生虫感染药物更具有实用性。

本发明还提供了含左旋奥硝唑为主药的药物制剂，优选所述制剂为口服制剂、静脉给药制剂或阴道给药制剂。所述口服制剂给药剂量

优选为 10～40 mg/kg/天，更优选为 20～30mg/kg/天。所述静脉给药制剂给药剂量优选为 5～40 mg/kg/天，更优选为 10～20mg/kg/天。所述阴道给药制剂给药剂量优选为 10～40 mg/kg/天，更优选为 20～30mg/kg/天

具体实施方式

实施例 1:

处方组成为:

（a）左旋奥硝唑	250mg/片
（b）预胶化淀粉	80mg/片
（c）羧甲基淀粉钠	4mg/片
（d）硬脂酸镁	3mg/片

以制成 1000 片左旋奥硝唑片剂为例，具体制备方法是：先将原辅料过 100 目筛，称取处方量的左旋奥硝唑和预胶化淀粉混合均匀，加 8%淀粉浆制软材，制粒，烘干，整粒，向颗粒中加入处方量羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁，压片，用 8%的欧巴代 95%乙醇溶液包衣。

实施例 2:

处方组成:

（a）左旋奥硝唑	250mg/粒
（b）淀粉	45mg/粒
（c）硬脂酸镁	2mg/粒

以制备 1000 粒左旋奥硝唑胶囊剂为例。具体制备方法是先将原辅料过 100 目筛，称取处方量的左旋奥硝唑和淀粉混合均匀，加 6%淀粉浆制软材，制粒，烘干，整粒，向颗粒中加入处方量硬脂酸镁混合均匀，充填胶囊。

实施例 3:

处方组成:

（a）左旋奥硝唑	250mg/袋
（b）甘露醇	250mg/袋
（c）蔗糖	200mg/袋

（d）羧甲基淀粉钠 20mg/袋

以制备1000袋左旋奥硝唑颗粒剂为例。具体制备方法是先将原辅料过100目筛，称取处方量的左旋奥硝唑、甘露醇、糖粉和羧甲基淀粉钠混合均匀，加8%淀粉浆制软材，制粒，烘干，整粒，包装。

实施例4:

处方组成为:

（a）左旋奥硝唑 5mg/ml

（b）氯化钠 8.30mg/ml

（c）注射用水加至 100ml

以制成100瓶左旋奥硝唑氯化钠注射液制剂为例，具体制备方法是先称取处方量的左旋奥硝唑和氯化钠，加40℃注射用水8L，搅拌，溶解；用0.1mol/L盐酸调pH至4.0；加40℃注射用水至全量；向上述溶液中加入0.1%活性炭，搅拌，放置15min，5μm钛棒脱炭,再经筒式滤器0.45μm和0.22μm的微孔滤膜精滤；灌封于100ml玻璃输液瓶中，于100℃流动蒸汽灭菌45min。

实施例5:

处方组成:

（a）: 左旋奥硝唑 5mg/ml

（b）: 葡萄糖 50mg/ml

（c）: 注射用水加至 100ml

以制备100瓶左旋奥硝唑葡萄糖注射液为例。具体制备方法是称取处方量的左旋奥硝唑和葡萄糖溶于 8L 45℃的注射用水中，用0.1mol/L的盐酸，调节pH至3.5。加45℃注射用水至全量。加0.15%活性炭，搅拌，放置15min，5μm钛棒脱炭,再经筒式滤器0.45μm和0.22μm的微孔滤膜精滤，灌封于100ml玻璃输液瓶中，于100 ℃流动蒸汽灭菌45min，即得左旋奥硝唑葡萄糖注射液。

实施例6:

处方组成:

（a）左旋奥硝唑 25mg/ml

（b）丙二醇 0.5ml/ml

（c）注射用水加至 10ml

以制备100瓶左旋奥硝唑注射液为例。具体制备方法是称取处方量的左旋奥硝唑，溶于处方量的约45℃的丙二醇中，加入100ml的45℃注射用水，搅匀；用0.1mol/L的盐酸调pH至4.5，溶解后，加45℃注射用水至全量；加入0.1%针用活性炭，搅拌，放置15min，5μm钛棒脱炭，再经筒式滤器0.45μm和0.22μm的微孔滤膜精滤；灌封于安瓿瓶中，于100℃流动蒸汽灭菌45min，即得左旋奥硝唑注射液。

实施例7:

处方组成为:

（a）奥硝唑 500mg/片

（b）碳酸氢钠 300mg/片

（c）低取代羟丙基纤维素 100mg/片

（d）十二烷基硫酸钠 3.2mg/片

（e）微晶纤维素 440mg/片

（f）酒石酸 280mg/片

（g）聚乙二醇 16mg/片

以制成100片左旋奥硝唑阴道泡腾片制品为例，具体制备方法是将处方中各原辅料分别研磨过80目筛；称取处方量左旋奥硝唑、十二烷基硫酸钠、碳酸氢钠及75%处方量微晶纤维素、80%处方量低取代羟丙基纤维素混合均匀后，用60%乙醇制软材，用14目尼龙筛制粒，将湿颗粒置于60℃烘箱中干燥，至水分<1.0%时，取出，用12目尼龙筛整粒，得颗粒A；称取处方量有机酸及剩余处方量微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素，混合均匀后，用60%乙醇制软材，并用14目尼龙筛制粒，将湿颗粒放置于60℃烘箱中干燥，至水分≤1.5%，取出，用12目尼龙筛整粒，得颗粒B；将颗粒A和颗粒B及处方量聚乙二醇混合均匀；用异形冲头压片、包装，即得。

权 利 要 求

1. 左旋奥硝唑在制备抗寄生虫感染的药物中的应用。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于将左旋奥硝唑制为适合临床使用的抗寄生虫感染的药物制剂，所述制剂包括口服制剂、静脉给药制剂及阴道给药制剂。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其特征在于所述口服制剂给药剂量优选为 10～40 mg/kg/天，更优选为 20～30mg/kg/天。

4. 根据权利要求 2 所述的用途，其特征在于所述静脉给药制剂给药剂量优选为 5～40 mg/kg/天，更优选为 10～20mg/kg/天。

5. 根据权利要求 1－4 任一项所述的用途，其特征在于所述阴道给药制剂给药剂量优选为 10～40 mg/kg/天，更优选为 20～30mg/kg/天。

6. 根据权利要求 1－4 任一项所述的用途，其特征在于所述寄生虫感染为阴道毛滴虫感染。

7. 根据权利要求 1－4 任一项所述的用途，其特征在于所述寄生虫感染为盲肠阿米巴虫感染。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 31/41、A61K 9、A61P 33、A61P 31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CHINA PATENT DOCUMENTS

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CA-ONLINE; CNKI
KW: levo+, resol+, racemic+, enantiomer+, +nidazole, Nitroimidazole, antiprotozoal, antiparasitic, antiamoebic+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1390836A (SHANGHAI ORGANIC CHEM INST), 15.1 月 2003(15.01.200), See the whole document.	1-7
A	CN1400312A (SHANGHAI ORGANIC CHEM INST), 05.3 月 2003(05.03.2003), See the whole document.	1-7
A	DN129:49760, Chemical Abstracts (CA), Abstracts of Bone, W et al.: "Toxicity of ornidazole and its analogs to rat spermatozoa as reflected in motility parameters", Int. J. Androl., 1997, 20(6), 347-355 (English).	1-7
A	DN127:220606, Chemical Abstracts (CA), Abstracts of Skupin, Rolf et al.: "Lipase-catalyzed resolution of both enantiomers of ornidazole and some analogs", Tetrahedron: Asymmetry,1997, 8(14),2453-2464.	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25.Jun. 2006(25.06.2006)

Date of mailing of the international search report
03 · AUG 2006 (03 · 08 · 2006)

Name and mailing address of the ISA/CN
The state Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
86-10-62019451

Authorized officer
ZHANG, W

Telephone No. 8610-62085230

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2006/001204

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4168 (2006.01) i
A61P 33/00(2006.01) i
A61K 9/00 (2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/001204

CN1390836A	15.Jan. 2003	NONE
CN1400312A	05.Mar. 2003	NONE

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001204

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC(8): A61K 31/41、A61K 9、A61P 33、A61P 31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT，CA-ONLINE; CNKI

KW：levo+, resol+, racemic+, enantiomer+, +nidazole, Nitroimidazole, antiprotozoal, antiparasitic, antiamoebic+

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1390836A(中国科学院上海有机化学研究所)，15.1 月 2003(15.01.200)，全文	1-7
A	CN1400312A(中国科学院上海有机化学研究所)，05.3 月 2003(05.03.2003)，全文	1-7
A	DN129:49760，Chemical Abstracts (CA)，Abstract of Bone, W 等:“Toxicity of ornidazole and its analogs to rat spermatozoa as reflected in motility parameters”， Int. J. Androl., 1997, 20(6), 347-355 (English) 1997.	1-7
A	DN127:220606，Chemical Abstracts (CA)，Abstract of Skupin, Rolf 等：“Lipase-catalyzed resolution of both enantiomers of ornidazole and some analogs”， Tetrahedron: Asymmetry,1997, 8(14),2453-2464.	1-7

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
25.6 月 2006(25.06.2006)	03 · 8月 2006 (03 · 08 · 2006)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员　张伟 电话号码　(86-10) 62085230

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/001204

主题的分类

A61K 31/4168 (2006.01) i
A61P 33/00(2006.01) i
A61K 9/00 (2006.01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/001204

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1390836A	15.1 月 2003	无	
CN1400312A	05.3 月 2003	无	