(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212736 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380040644.0

(22)申请日 2023.05.16

(30)优先权数据
PCT/EP2022/063185 2022.05.16 EP
PCT/EP2023/055736 2023.03.07 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/063071 2023.05.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/222660 EN 2023.11.23

(71)申请人 海罗利斯发展公司
地址 比利时列日

(72)发明人 A·帕蒂尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 李玉钢

(51)Int.Cl.
A61K 47/69(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

权利要求书3页 说明书29页

(54)发明名称

水性替格瑞洛溶液、生产方法及用途

(57)摘要

本发明提供了一种具有改进的储存稳定性的水性替格瑞洛组合物,其包含作为活性成分的替格瑞洛和用于替格瑞洛的增溶剂、优选地环糊精或维生素E TPGS。优选地提供所述水性替格瑞洛溶液用于通过或者注射或者输注的静脉给药。优选地,根据本发明的水性替格瑞洛静脉组合物,其以即用型形式或适用于在静脉给药之前稀释,用作在替格瑞洛反应性疾病的治疗中的药品。

CN 119212736 A

1.水性替格瑞洛溶液,其包含替格瑞洛和用于替格瑞洛的增溶剂,具有在40℃和75％相对湿度下或在25℃和60％相对湿度下的至少3个月的储存稳定性;

优选地,所述增溶剂是环糊精或维生素E TPGS。

2.根据权利要求1所述的水性医药替格瑞洛溶液,其包含在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物,

其中所述水性医药替格瑞洛溶液包含

0.10-14.0mg/ml替格瑞洛和

以用于在水性医药溶液的选择的体积中增溶所述替格瑞洛的量的20-100mg/ml的环糊精(用于替格瑞洛的增溶剂),

其中所述组合物具有包括端点的5.5-9之间的pH,

并且所述水性医药溶液具有25至1000ml的体积,

具有在25℃和60％相对湿度下至少3个月的储存稳定性。

3.根据权利要求2所述的水性医药替格瑞洛溶液,其中克分子渗透压浓度在300-900mOsm/kg之间。

4.根据权利要求2或3所述的水性医药替格瑞洛溶液,其中所述环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和磺基丁基醚β-环糊精。

5.根据权利要求2至3中任一项所述的水性医药替格瑞洛溶液,其条件是排除有机共溶剂。

6.根据权利要求2至5中任一项所述的水性医药替格瑞洛溶液,其用于用作药品。

7.根据权利要求6所述的水性医药替格瑞洛溶液,其中所述组合物以输注给药。

8.根据权利要求6或7所述的水性医药替格瑞洛溶液,其用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

9.根据权利要求6至8中任一项所述的水性医药替格瑞洛溶液,其用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

10.即用型输注容器,其包含根据权利要求2至9中任一项所述的组合物。

11.根据权利要求10所述的即用型输注容器,其包含3000-16000mg的环糊精。

12.根据权利要求10或11所述的即用型输注容器,其包含5w/v％葡萄糖或0.9w/v％氯化钠。

13.根据权利要求10至12中任一项所述的即用型输注容器,其中所述容器是袋或瓶。

14.用于制造根据权利要求2至13中任一项所述的水性医药替格瑞洛组合物的方法,其包括以下步骤:

-制备pH 5.5-9的水溶液,所述水溶液优选地包含缓冲剂、更优选地包含磷酸盐缓冲剂,

-引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量(用于替格瑞洛的增溶剂),

-添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

15.根据权利要求14所述的方法,其中在添加替格瑞洛之前施加加热。

16.根据权利要求14或15所述的方法,其中当使用Malvern mastersizer测试时,所述替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度。

17.根据权利要求1所述的水性替格瑞洛组合物,其包含

作为活性成分的替格瑞洛,

其特征在于,所述组合物是包含以下的溶液:在环糊精中的替格瑞洛的水溶性包合复合物,

其中所述组合物具有6至8之间的pH;

具有在40℃和75%相对湿度下至少3个月的储存稳定性。

18.根据权利要求17所述的水性替格瑞洛组合物,其中克分子渗透压浓度在350-900mOsm/kg之间。

19.根据权利要求17或18所述的水性替格瑞洛组合物,其中所述环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和β-环糊精的磺基丁基醚衍生物。

20.根据权利要求17至19中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其包含15-40%w/w环糊精;优选地包含15-40%w/w羟基丙基-β-环糊精。

21.根据权利要求17至20中任一项所述的水性替格瑞洛,其包含2-15mg/ml替格瑞洛。

22.根据权利要求17至21中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其中所述组合物被提供用于输注并且具有15至30ml的体积。

23.根据权利要求17至21中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其中所述组合物被提供用于注射并且具有5至15ml的体积。

24.根据权利要求17至23中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其条件是排除有机共溶剂。

25.根据权利要求17至24中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其中当使用Malvern mastersizer测试时,所述替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度。

26.根据权利要求17至25中任一项所述的水性替格瑞洛溶液,其由以下组成:

5-15mg/ml替格瑞洛,

15-40%w/w的羟基丙基-β-环糊精,

5mM-20mM的磷酸盐缓冲剂,

任选地包括张力调节剂,

其中pH在5.5和8之间。

27.根据权利要求17至26中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其用于在替格瑞洛反应性医学治疗中使用。

28.根据权利要求17至27中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其用于在替格瑞洛反应性医学治疗中使用,其中所述组合物以注射或输注、鼻胃液或饮品而给药。

29.根据权利要求27或28所述的水性替格瑞洛组合物,其用于在急性冠状动脉综合征(ACS)或心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

30.根据权利要求27至29中任一项所述的水性替格瑞洛组合物,其用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

31.用于递送50-180mg替格瑞洛的单位剂量组合物,其包含根据权利要求27至30中任一项所述的组合物。

32.根据权利要求31所述的单位剂量组合物,其包含2000-4000mg的环糊精。

33.根据权利要求31或32所述的单位剂量组合物,其包含5%葡萄糖水作为稀释剂。

34.用于制造根据权利要求17至30中任一项所述的水性替格瑞洛组合物的方法,其包括以下步骤:

-制备pH 5.5-9的水溶液,所述水溶液优选地包含缓冲剂,

-引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量,

-添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

35.根据权利要求34所述的方法,其中在添加替格瑞洛之前施加加热。

36.用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

37.用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

38.根据权利要求36或37所述的水性替格瑞洛溶液,其中所述溶液具有在40℃和75%相对湿度下的加速储存条件中的至少3个月的储存稳定性。

水性替格瑞洛溶液、生产方法及用途

技术领域

[0001] 本发明位于医药组合物和医药组合物的医学用途领域。本发明还涉及制造医药组合物和单位剂量型。所涉及的活性成分是替格瑞洛(ticagrelor)。本发明是有利的,因为它提供了稳定的替格瑞洛静脉注射(iv)配制物,而对此仅有替格瑞洛片剂可用。此外,本发明提供具有对于医药商业中的使用相关的改进的稳定性的水性替格瑞洛溶液。本发明具有的效果是,即使失去意识或即使具有吞咽问题,具有替格瑞洛反应性疾病的患者也可得到有效治疗。如本发明提供的即用型液体替格瑞洛配制物避免了粉碎片剂和溶解粉末所需的时间。这在需要急迫治疗的紧急情况下尤其重要。它还允许改进的剂量滴定。

背景技术

[0002] 替格瑞洛是一种众所周知的活性成分。它是一种血小板聚集抑制剂,其用于预防在具有急性冠状动脉综合征的患者中的血栓事件诸如心肌梗塞或中风。其化学名称为(1S,2S,3R,5S)-3-{7-[(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基氨基]5-(丙基硫基)-3H-(1,2,3)三唑(4,5-D)嘧啶-3-基}-5-(2羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。

[0003] 替格瑞洛由阿斯利康公司(AstraZeneca)开发,并于2010年获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency)批准上市、以及于2011年获得美国食品药品管理局(US Food and Drug Administration)批准上市。作为药物,它在美国以名称Brilinta®以及在欧盟以名称Brilique®以片剂形式销售。它不可以液体形式商购获得。替格瑞洛是一种口服、可逆、直接作用的$P2Y_{12}$受体拮抗剂,其通过抑制血小板活化起作用。Brilinta®片剂,连同阿司匹林,已被证明显著降低在具有急性冠状动脉综合征(ACS)或有心脏病发作病史的患者中的重大不良心血管(CV)事件(心脏病发作、中风或CV死亡)的风险。在美国,Brilinta®片剂也指示用于降低在具有冠状动脉疾病的高危患者中的首次心脏病发作或中风的风险。

[0004] 替格瑞洛已显示出在暴露于光、热和氧气时高度容易降解,而且其有限的溶解度在将其作为水溶液配制时是一项巨大挑战。尽管对液体替格瑞洛配制物的需求仍然是高的,但据我们所知,对应于医药行业的需求的长期稳定性和所需的溶解度的成功的商业产品尚未成功。

[0005] Sigfridsson等人(J Pharm Sci 100:2194-2202,2011)公开了一种被认为适合静脉给药的组合物。所述组合物基于替格瑞洛的纳米颗粒、聚乙烯吡咯烷酮和Aerosol AOT二钠盐的组合(用于稳定化活性成分)、以及5%甘露醇以获得纳米悬浮剂。Aerosol AOT被认为对应于二辛基磺基琥珀酸钠盐。尽管据报道纳米悬浮剂具有至少10个月的稳定性,但也有报道称在储存期间存在颗粒聚集和沉淀的趋势。因此,在静脉给药之前样品进行超声处理。这对于医药使用来说是繁琐的,并且存在安全风险。

[0006] Sigfridsson等人的同一出版物还提到,在光和温度的正常实验室条件下在1个月后,在pH 7.4下的磷酸盐缓冲溶液中替格瑞洛浓度下降。因此,研究对悬浮液的替代解决方

案是与所示相对立的。

[0007] 在药品产品Brilique 60mg膜包衣片剂(Brilique INN-ticagrelor)的产品特性中,公开了对于不能吞咽片剂的患者,可将片剂压碎、与水混合并立即饮用。替代地,可通过鼻胃管将混合物给药到胃中。这种配制物的缺点是对于患者是不容易可用的。就在给药之前需要前进行准备。所述配制物不具有长期储存稳定性,并且片剂颗粒在静置时会沉降。对于紧急使用,尤其是当患者失去意识时,这不是一个解决方案。

[0008] Cheong-Weon Cho等人于2019年研究了自微乳化药物递送系统(SMEDDS)用于口服递送,以克服差的替格瑞洛溶解度障碍。研究了在油性和亲水性赋形剂中的替格瑞洛溶解度。选择表面活性剂的组合以获得乳化系统:Capmul MCM/Cremophor EL/Transcutol P。替格瑞洛用于抑制具有急性冠状动脉综合征的患者中的血小板聚集,但其差的溶解度和低的生物利用度限制了其体内疗效。

[0009] Yaye等人在2014年研究了在暴露于热、pH、过氧化物和光时的替格瑞洛降解。他们识别了大量降解物DP1至DP9,表明所述分子高度容易降解。

[0010] 鉴于以上内容,本领域仍然需要具有良好替格瑞洛溶解度的储存稳定的替格瑞洛配制物,特别是用于紧急使用。本发明的目的是解决如上所述的至少一个或多个问题。特别是,本发明旨在提供一种包含替格瑞洛作为活性成分的配制物,其具有改进的溶解度结合有长期稳定性。替格瑞洛应对于患者是容易可用的,并且开发的配制物应使用监管机构认为可接受的成分(例如在FDA的非活性成分指南-IIG(FDA's Inactive Ingredient Guide-IIG)限制内)。

发明内容

[0011] 在第一方面,本发明提供了一种水性替格瑞洛溶液,其包含替格瑞洛和用于替格瑞洛的增溶剂,具有在40℃和75%相对湿度或者25℃和60%相对湿度下的至少3个月的储存稳定性。

[0012] 优选地,所述增溶剂是环糊精或维生素E TPGS。

[0013] 优选地,根据本发明的实施方式的水性医药替格瑞洛医药溶液包含在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物(inclusion complex),

[0014] 其中水性医药替格瑞洛溶液包含

[0015] 0.10-14.0mg/ml替格瑞洛和

[0016] 以用于在水性医药溶液的选择的体积中增溶所述替格瑞洛的量的20-100mg/ml的环糊精(用于替格瑞洛的增溶剂)

[0017] 其中所述组合物具有5.5-9之间(包括端点)的pH,

[0018] 并且所述水性医药溶液具有25至1000ml的体积,

[0019] 具有在25℃和60%相对湿度下至少3个月的储存稳定性。

[0020] 优选地,克分子渗透压浓度(osmolality)在300-900mOsm/kg之间。

[0021] 优选地,环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和磺基丁基醚β-环糊精。

[0022] 优选地排除有机共溶剂。

[0023] 在进一步的方面,本发明提供了一种用作药品的水性医药替格瑞洛溶液。优选地,所述组合物以输注给药。

[0024] 优选地,所述药品用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0025] 优选地,所述药品用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0026] 在进一步的方面,本发明提供了一种即用型输注容器,其包含根据本发明的实施方式的组合物。

[0027] 优选地,根据本发明的实施方式的即用型输注容器包含3000-16000mg的环糊精。

[0028] 优选地,根据本发明的实施方式的即用型输注容器包含5w/v%葡萄糖或0.9w/v%氯化钠。

[0029] 优选地,所述容器是袋或者瓶。

[0030] 在进一步的方面,本发明提供了用于制造根据本发明的实施方式的水性医药替格瑞洛组合物的方法,包括以下步骤:

[0031] -制备pH 5.5-9的水溶液,优选地包含缓冲剂、更优选地包含磷酸盐缓冲剂,

[0032] -引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量(用于替格瑞洛的增溶剂),

[0033] -添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

[0034] 优选地,在添加替格瑞洛之前施加加热。

[0035] 优选地,当使用Malvern粒度仪测试时,替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度。

[0036] 替代地,根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛组合物包含替格瑞洛作为活性成分,

[0037] 其特征在于,所述组合物是包含以下的溶液:

[0038] 在环糊精中的替格瑞洛的水溶性包合复合物,

[0039] 其中所述组合物具有6至8之间的pH;

[0040] 具有在40℃和75%相对湿度下至少3个月的储存稳定性。

[0041] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物具有在350-900mOsm/kg之间的克分子渗透压浓度。

[0042] 优选地,在替代的水性替格瑞洛组合物中的环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和β-环糊精的磺基丁基醚衍生物。

[0043] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物包含15-40%w/w环糊精;优选地包含15-40%w/w的羟基丙基-β-环糊精。

[0044] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物具有2-15mg/ml替格瑞洛。

[0045] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物被提供用于输注并且具有15至30ml的体积。

[0046] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物被提供用于注射并且具有5至15ml的体积。

[0047] 优选地,替代的水性替格瑞洛组合物的条件是排除有机共溶剂。优选地,将聚乙二醇从水性替格瑞洛组合物排除。

[0048] 优选地,当使用Malvern mastersizer测试时,替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度。

[0049] 更优选地,根据本发明的实施方式的替代的水性替格瑞洛组合物由以下组成:

[0050] 5-15mg/ml替格瑞洛,

[0051] 15-40%w/w的羟基丙基-β-环糊精,

[0052] 5mM-20mM的磷酸盐缓冲剂,

[0053] 任选地包括张力(tonicity)调节剂,

[0054] 其中pH在5.5至8之间。

[0055] 在进一步的方面,根据本发明的实施方式的替代的水性替格瑞洛组合物用于在替格瑞洛反应性医学治疗中使用;优选地用于在如下的替格瑞洛反应性医学治疗中使用:其中所述组合物以注射或输注、鼻胃液或饮品而给药。

[0056] 优选地,根据本发明的实施方式的替代的水性替格瑞洛组合物用于在急性冠状动脉综合征(ACS)或心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0057] 优选地,根据本发明的实施方式的替代的水性替格瑞洛组合物用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0058] 在进一步的方面,本发明提供了用于递送50-180mg替格瑞洛的单位剂量组合物,其包含根据本发明的实施方式的替代的水性替格瑞洛组合物。

[0059] 优选地,所述单位剂量组合物包含2000-4000mg的环糊精。

[0060] 优选地,所述单位剂量包含5%葡萄糖水作为稀释剂。

[0061] 在进一步的方面,本发明提供了用于制造根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛组合物的方法,包括以下步骤:

[0062] -制备pH 5.5-9的水溶液,优选地包含缓冲剂,

[0063] -引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量,

[0064] -添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

[0065] 优选地,在添加替格瑞洛之前施加加热。

[0066] 在进一步的方面,本发明提供了一种用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0067] 在进一步的方面,本发明提供了一种用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0068] 优选地,根据本发明的实施方式的用于用作药品的用于静脉给药的所述水性替格瑞洛溶液具有在40℃和75%相对湿度下的加速储存条件中的至少3个月的储存稳定性。

具体实施方式

[0069] 本发明提供了对以下问题的解决方案:获得澄清(clear)且改进的储存稳定的水性替格瑞洛配制物。本发明的替格瑞洛配制物适用于以输注给药。根据非活性成分指南(也称为IIG列表),环糊精成分对于医疗用途是可接受的。这含有对于剂量型和/或特殊的给药途径已由列表食品和药品管理局审查和批准的量和非活性成分。D-α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(称为维生素E TPGS)已被美国食品和药品管理局(FDA)批准为安全佐剂。

[0070] 除非另有定义,否则本发明的说明书中使用的所有术语,包括技术术语和科学术

语,均具有如本发明所属领域的技术人员惯常地理解的含义。进一步地,包括术语的定义,以更好地理解本发明的说明书。

[0071] 如本文所使用的,以下术语具有以下含义:除非上下文另有说明,否则本文使用的“一种(a,an)”、“一个(a,an)”和“所述”既指单数也指复数。例如,“一种表面活性剂”指一种或多种表面活性剂。

[0072] 本文使用的“约”,其指可测量值,例如参数、量、持续时间以及诸如此类,旨在包括指定的值的正负10%或更少、优选地正负5%或更少、更优选地正负3%或更少、甚至更优选地正负1%或更少的变化、以及甚至更优选正负0.1%或更少的变化,只要这样的变化适用于在所描述的发明中进行。然而,显然的是,术语“约”所涉及的值本身也得到了具体描述。本文使用的“包括”、“包含(comprising)”和“包含(comprises)”是包括性或开放性术语,其指定例如一种组分的后面的存在,以及额外的、未命名的组分、特征、要素、部件(部分)、步骤的存在,这在本领域中或本文中描述的是众所周知的,并且不排除它们。

[0073] 通过端点表述的数值范围包括所述范围内的所有数字和分数,以及提到的端点。

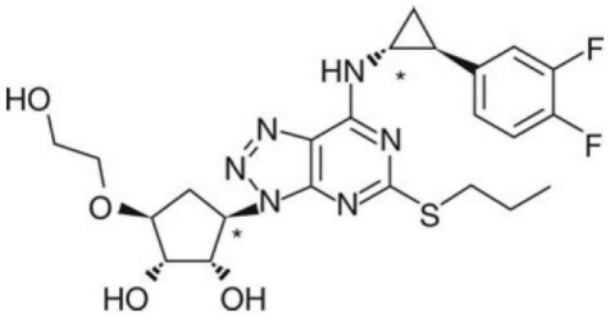
[0074] 本文使用的术语“%w/w”意指按重量计的百分比,其中成分与组合物的总重量的重量比以百分比表示。

[0075] 在第一方面,本发明提供了一种水性替格瑞洛溶液,其包含替格瑞洛和用于替格瑞洛的增溶剂,具有在40℃和75%相对湿度或者25℃和60%相对湿度下的至少3个月的储存稳定性。最优选地,所述增溶剂是环糊精或维生素E TPGS。

[0076] 优选地,本发明提供一种水性替格瑞洛组合物,其包含替格瑞洛作为活性成分,其特征在于,所述组合物是包含在环糊精中的替格瑞洛的水溶性包合复合物的溶液,其中所述组合物具有5.5至9之间、优选地5.8至8.5之间、更优选地6.0至8.2之间、甚至更优选6.2至8.1之间、最优选地7.0至8.0之间的pH。由于患者对静脉注射配制物的生理接受度,7.0至8.0的pH范围尤其重要。

[0077] 本文所用的术语“替格瑞洛”是指游离形式的替格瑞洛以及其医药上可接受的溶剂化物、水合物、对映体、多晶型或其混合物。优选地,使用游离形式的替格瑞洛。

[0078] 替格瑞洛具有以下化学结构:

[0079] 

[0080] 替格瑞洛具有六个立体中心,并且因此存在许多结晶和无定形形式。在本发明的优选的实施方式中,活性剂为结晶替格瑞洛。尤其是,四种非溶剂化结晶形式是可用的,称为多晶型I、II、III和IV。所述多晶型呈现不同的物理和化学性质。在优选的实施方式中,使用多晶型II。其X射线粉末衍射图的特征在于在5.5°(±0.1°)、6.8°(±0.1°)、10.6°(±0.1°)、13.5°(±0.1°)、14.9°(±0.1°)、18.3°(±0.1°)、19.2°(±0.1°)、22.7°(±0.1°)、24.3°(±0.1°)和27.G(±0.1°)2Q处的特定峰。文献中将多晶型II描述为替格瑞洛的最稳

定的结晶形式。

[0081] 替格瑞洛具有在水性介质中低的且非pH依赖的溶解度。在生理pH范围内不电离的这种性质使得液体配制物的开发尤其具有挑战性。

[0082] 发明人已发现,使用环糊精可增溶替格瑞洛。使用5.5至9的pH、并且重要地在pH 7.0至8.0的范围中的水溶液,可获得长期储存稳定性。避免有机共溶剂或表面活性剂的使用,这降低降解风险。特别地,避免聚乙二醇的使用。本发明提供了具有如医药和医学领域中对于配制物所要求的良好的溶解度和长期储存稳定性的澄清的替格瑞洛配制物。

[0083] 本文所用的术语“包合复合物”是指一种化学复合物,其中一种化学化合物(主体)具有腔,客体化合物可容纳在所述腔中。主体和客体之间的相互作用涉及范德华键。适用于提供包合复合物的化合物是环糊精。

[0084] 环糊精是衍生自淀粉的环状碳水化合物。未改性的环糊精的区别在于圆柱形结构中连接在一起的葡萄吡喃糖单元的数量。母环糊精含有6、7或8个葡萄吡喃糖单元,并且分别称为α-、β-和γ-环糊精。每个环糊精亚基在2和3位具有二级羟基基团,以及在6位具有一级羟基基团。环糊精可描绘成具有亲水性外表面和疏水性内腔的空心截锥。在水溶液中,这些疏水性腔为疏水性有机化合物提供了避风港(haven),所述疏水有机化合物可将其全部或部分结构安置到这些腔中。该过程称为包合复合,可导致对于复合的药物提高的表观水性溶解度和稳定性;但是,稳定化的程度因药物而异。所述复合物通过疏水性相互作用而稳定化,并且不涉及任何共价键的形成。

[0085] 母环糊精(通常在羟基部分处)的化学改性产生具有有时改进的安全性同时保留或改进环糊精的复合能力的衍生物。在迄今为止制备的众多衍生的环糊精中,只有两种似乎是商业可行的;2-羟基丙基衍生物(HP-β-CD或HPβCD),由Janssen等商业开发的中性分子;以及磺基烷基醚衍生物(SAE-β-CD或SAE-CD),由CyDex Pharmaceuticals,Inc.开发。SAE-CD是一类带负电荷的环糊精,其烷基间隔体的性质、盐形式、取代度和起始母体环糊精不同。β-环糊精的磺基丁基醚衍生物的钠盐,具有以每个环糊精分子计平均约7个取代基(SBE7-β-CD),正在由CyDex Pharmaceuticals,Inc.(堪萨斯州)作为CAPTISOL®环糊精进行商业化。

[0086] 优选地,环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和β-环糊精的磺基丁基醚衍生物。

[0087] 更优选地,环糊精是羟基丙基-β-环糊精。HPβCD环糊精的选择优于SBECD环糊精。与SBECD环糊精相比,需要更低量的HPβCD以增溶替格瑞洛。与SBECD相比,HPβCD浓度的更广的范围提供了澄清的水性替格瑞洛溶液。结果在实施例1中提供。

[0088] 在优选的实施方式中,替格瑞洛是组合物中存在的唯一活性医药成分。替代地,可包括额外的活性成分。优选地,额外的活性成分不是普拉格雷(prasugrel)。

[0089] 本发明提供了一种包含水性液体载体和替格瑞洛的包合复合物的水性液体配制物。

[0090] 用于推注或短期输注的浓缩的替格瑞洛组合物

[0091] 优选地,水性替格瑞洛组合物被提供用于输注并且具有15至40ml、更优选地20至35ml、最优选地25至30ml的体积。该体积范围对于根据本发明的实施方式的组合物以及用于水性替格瑞洛组合物的静脉给药而言是典型的。

[0092] 对于静脉给药替代地,水性替格瑞洛溶液以注射给药。为此,体积优选地在5至

15ml之间。注射特别地适用于急性情况的治疗,因为替格瑞洛在短时间段内迅速成为可用的。

[0093] 在优选的实施方式中,水性替格瑞洛组合物包含2-15mg/ml替格瑞洛、更优选地4-14mg/ml替格瑞洛、甚至更优选地6-13mg/ml替格瑞洛、最优选地7-12mg/ml替格瑞洛或8-10mg/ml替格瑞洛。替格瑞洛的该量对于通过注射或短期输注的疗法是相关的。选择较低的量需要将较高的体积给药至需要替格瑞洛反应性医学指征的患者。较高的量的替格瑞洛造成活性成分的溶解度的问题,尤其是在涉及小体积的通过注射给药的情况下。

[0094] 最优选地,水性替格瑞洛溶液包含15-40%w/w、更优选地20-35%w/w、甚至更优选地22-34%w/w、最优选23-33%w/w羟基丙基-β-环糊精。选择的环糊精的量是如下的量:其足以包封环糊精的治疗相关量并提供澄清的替格瑞洛溶液。该范围对于医学给药是可接受的。

[0095] 在根据本发明的水性替格瑞洛组合物的优选的实施方式中,排除了有机共溶剂。不需要使用有机共溶剂来改进替格瑞洛的溶解度。避免有机共溶剂提供了对于静脉给药而言产品的更好相容性。本发明的水溶液不含聚乙二醇。

[0096] 优选地,水性替格瑞洛组合物具有在350-900mOsm/kg之间的克分子渗透压浓度。该克分子渗透压浓度有利于对需要替格瑞洛治疗的患者进行静脉给药。

[0097] 在水性替格瑞洛组合物的优选的实施方式中,替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度;更优选地,D90粒度在9微米以下;甚至更优选地,D90粒度在8微米以下;最优选地,D90粒度在7微米以下。选择指示的粒度使得在环糊精中并入替格瑞洛更加容易。包括在环糊精包合复合物中的替格瑞洛的溶解度得到改进。

[0098] 用于测量活性成分的粒度的方法,是配制物的领域的技术人员所熟知的。本发明所使用的方法是Malvern Mastersizer干粉法。

[0099] 对于根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛溶液获得的储存期比通过粉碎Brillinta®片剂并将其与水混合而获得的目前可用的溶液更长。所实现的储存稳定性对于水性替格瑞洛溶液在医药供应和储存中的使用是特别地相关的。

[0100] 在水性替格瑞洛组合物的优选的实施方式中,所述组合物具有在40℃和75%相对湿度(RH)下的加速储存条件中的至少3个月的储存稳定性。更优选地,所述储存稳定性为至少6个月、甚至更优选地至少9个月、最优选地至少12个月。在40℃和75%RH下6个月的令人满意的稳定性对应于在25℃的室温下24个月的货架期。

[0101] 本文中使用的“储存稳定性”意指总杂质水平在0.5%以下。

[0102] 最优选地,水性替格瑞洛组合物为由以下组成的溶液:

[0103] 5-15mg/ml替格瑞洛,

[0104] 15-40%w/w的羟基丙基-β-环糊精,

[0105] 5mM-20mM的磷酸盐缓冲剂,

[0106] 其中pH在5.5至8之间。

[0107] 上文提供的组合物简单且易于制造。成分的有限数量减少了杂质和副产物的形成。

[0108] 任选地,水性替格瑞洛组合物可包括张力调节剂,例如氯化钠。优选地,水性替格瑞洛组合物的克分子渗透压浓度在350-900mOsm/kg之间、更优选地在360-800mOsm/kg之

间、甚至更优选地在370-700mOsm/kg之间、最优选地在380至600mOsm/kg之间。

[0109] 在一些实施方式中,水性医药替格瑞洛溶液包含5w/v%葡萄糖溶液。

[0110] 在进一步的方面,本发明提供了一种用于在替格瑞洛反应性医学治疗中使用的水性替格瑞洛组合物;其中水性替格瑞洛组合物如前所述。

[0111] 优选地,水性替格瑞洛组合物用于静脉给药,并且所述组合物以注射或短期输注而给药。该形式对于需要立即治疗的失去意识的患者是有利的。短期输注优选地在5至30分钟之间、更优选地在10至25分钟之间、最优选地在15至20分钟之间。

[0112] 在替代的实施方式中,水性替格瑞洛组合物作为用于鼻胃给药的溶液或作为饮品提供。该形式对于有吞咽困难的清醒患者是有利的。

[0113] 优选地,提供根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛组合物用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0114] 根据本发明的实施方式的水性组合物在医学治疗中具有以下优势:其发挥作用比片剂快;具有比片剂更高的生物可用性,并且为具有吞咽片剂困难的患者提供解决方案。尤其是在急性情况下,静脉输注或注射是有利的。与将片剂粉碎并添加至水相比以及与将口腔分散性片剂在水中溶解相比,根据本发明的实施方式的即用型水溶液的可用性更优,原因在于节省时间并且剂量准确。

[0115] 更优选地,根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛组合物用于在单一疗法或双重抗血小板疗法(DAPT)中使用。优选地,双重抗血小板疗法(DAPT)除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0116] 在进一步的方面,本发明提供了用于递送15-180mg替格瑞洛的单位剂量组合物,其包含根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛溶液。用于向患者给药的替格瑞洛的剂量范围可为15mg至180mg、更优选地为30mg至90mg、并且最优选地为65至75mg。

[0117] 优选地,单位剂量组合物包含2000-4000mg的环糊精、更优选地2200-3000mg的环糊精、甚至更优选地2400-2800mg环糊精、最优选地2500mg的环糊精。

[0118] 在用于推注或短时间输注的根据本发明的单位剂量组合物的优选的实施方式中,所述单位剂量组合物包含在水中的5%葡萄糖(D5W)作为稀释剂。生理盐水和林格氏乳酸盐(Ringer's lactate)溶液不适合作为稀释剂,因为它们提供浑浊的溶液。

[0119] 本文所用的"生理盐水"是指对于0.90%w/v氯化钠,308mOsm/l或每升9.0g的溶液而言惯常使用的短语。同义词为生理的盐水或等渗盐水。

[0120] 本文所用的"林格氏乳酸盐溶液"是指乳酸钠溶液,也称哈特曼溶液。其是在水中的氯化钠、乳酸钠、氯化钾和氯化钙的混合物。1升的林格氏乳酸盐溶液含有130-131mEq的钠离子、109-111mEq的氯离子、28-29mEq的乳酸根离子、4-5mEq的钾离子和2-3mEq的钙离子。林格氏乳酸盐溶液具有273mOsm/l的克分子渗透压浓度以及6.5的pH。

[0121] 根据本发明的实施方式的单位剂量组合物为通过替格瑞洛的治疗提供具有最小的低渗性或高渗性的良好的液体平衡。所述组合物对于不能口服液体以及已经发生脱水或低血容量或在发生脱水或低血容量的危险中的人是有利的。

[0122] 在进一步的方面,本发明提供了患有替格瑞洛反应性疾病的患者的治疗方法,其中通过具有至少一个月、优选地三个月、甚至更优选至少六个月的稳定性的澄清且水性替

格瑞洛溶液治疗患者。优选地,澄清且水性替格瑞洛溶液是即用型溶液。更优选地,将替格瑞洛包封在环糊精中,从而提供替格瑞洛-环糊精包合复合物。优选地,澄清且水性替格瑞洛溶液具有5.5-9的pH、更优选地7-8的生理pH。更优选地,澄清且水性替格瑞洛溶液包含缓冲剂、最优选地磷酸盐缓冲剂。

[0123] 在第四方面,本发明提供了用于制造根据本发明的实施方式的水性替格瑞洛组合物的方法,包括以下步骤:

[0124] -制备pH 5.5-9的水溶液

[0125] -引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量,

[0126] -添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

[0127] 水溶液优选地具有5.8-8.5、更优选地6.0-8.2、最优选地7.0-8.0的pH。为了保持所示的pH范围,溶液优选地包含缓冲剂。

[0128] 优选地,在添加替格瑞洛之前施加加热步骤。这对于减少溶解选择的量的替格瑞洛所需要的环糊精的量是有益的。优选地,将替格瑞洛添加在30至45℃的温度下的溶液。

[0129] 在第五方面,本发明提供对于替格瑞洛静脉注射组合物的医学用途。

[0130] 本发明提供了一种用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0131] 本发明还提供了一种用于静脉给药的水性替格瑞洛溶液,用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0132] 在优选的实施方式中,水性替格瑞洛静脉注射溶液具有在40℃和75%相对湿度下的加速储存条件中的至少3个月的储存稳定性。

[0133] 水性替格瑞洛静脉注射溶液的成分优选地如前所述。

[0134] 用于输注的稀替格瑞洛组合物

[0135] 在进一步的方面,本发明提供了一种水性医药替格瑞洛溶液,其包含在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物,

[0136] 其中水性医药替格瑞洛溶液包含

[0137] 0.10-14.0mg/ml替格瑞洛和

[0138] 20-100mg/ml的环糊精,其量用于增溶在选择的体积的水性医药溶液中的替格瑞洛,

[0139] 其中所述组合物具有5.5-9之间(包括端点)的pH,

[0140] 并且所述水性医药溶液具有25至1000ml的体积。

[0141] 预料不到地发现,替格瑞洛可在水性介质中以稀浓度增溶。这在对于治疗替格瑞洛反应性病症的医药领域来说是有益处的。

[0142] 优选地,所述水性医药替格瑞洛溶液包含0.1-10.0mg/ml替格瑞洛、更优选地0.2-8mg/ml替格瑞洛、甚至更优选地0.3-6.0mg/ml替格瑞洛、最优选0.4-5.0mg/ml替格瑞洛或0.5mg-2.0mg/ml。在优选的实施方式中,替格瑞洛是在水性医药替格瑞洛溶液中存在的唯一活性成分。

[0143] 在优选的实施方式中,克分子渗透压浓度在300-900mOsm/kg之间。更优选地,克分子渗透压浓度在350-850mOsm/kg、甚至更优选地400-800mOsm/kg、最优选地450-750mOsm/

kg之间。

[0144] 在优选的实施方式中,环糊精选自羟基丙基-β-环糊精和β-环糊精的磺基丁基醚。更优选地,环糊精是羟基丙基-β-环糊精。最优选地,环糊精是(2-羟基丙基)-β-环糊精。

[0145] 优选地,所述水性医药替格瑞洛溶液具有在6.0-8.5之间、更优选地6.5-8.0、甚至更优选地6.8-7.8、最优选地7.5左右的pH。

[0146] 优选地,所述水性医药替格瑞洛溶液具有30至750ml、更优选地40至700ml、甚至更优选地50至650ml、最优选地为100-250ml的体积。

[0147] 在优选的实施方式中,从根据本发明的组合物排除有机共溶剂,例如聚乙二醇。在优选的实施方式中,从根据本发明的组合物排除表面活性剂。在最优选的实施方式中,从根据本发明的组合物排除有机共溶剂和表面活性剂。

[0148] 根据本发明的实施方式的稀水性医药替格瑞洛溶液具有在25℃和60%相对湿度下的至少3个月的储存稳定性。更优选地,水性医药替格瑞洛溶液具有在25℃和60%相对湿度下测量的至少4、5、6、12、18或24个月的储存稳定性。

[0149] 在一些实施方式中,水性医药替格瑞洛溶液包含医药上可接受的缓冲剂。优选地,所述缓冲剂是磷酸盐缓冲剂。在一些实施方式中,缓冲剂以0.005M至0.1M、优选地0.007M至0.010M、甚至更优选地0.0108M至0.010M、最优选地10mM的浓度存在。更优选地,10毫摩尔(mM)磷酸盐缓冲剂。1毫摩尔=1mM=1mmol/升。

[0150] 在一些实施方式中,水性医药替格瑞洛溶液包含5w/v%葡萄糖溶液。

[0151] 在进一步的方面,根据本发明的实施方式的水性医药替格瑞洛溶液用于用作药品。

[0152] 在优选的实施方式中,所述水性医药替格瑞洛溶液以输注给药。

[0153] 优选地,根据本发明的实施方式的水性医药替格瑞洛溶液用于在急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌梗塞(MI)、缺血性中风、短暂性脑缺血发作(TIA)的治疗中使用或者用于在有其需要的患者中减少血小板-肿瘤细胞相互作用。

[0154] 优选地,根据本发明的实施方式的替代的水性医药替格瑞洛溶液用于在双重抗血小板疗法(DAPT)中使用,其优选地除替格瑞洛外还包含乙酰水杨酸或其盐作为第二活性成分。

[0155] 在进一步的方面,本发明提供了一种即用型输注容器,其包含根据本发明的实施方式的组合物。

[0156] 优选地,所述组合物包含3000-16000mg、更优选地4000-15000mg、甚至更优选地5000-10000mg、最优选地6000-8000mg的环糊精。所述环糊精优选地为羟基丙基-β-环糊精。最优选地,环糊精是(2-羟基丙基)-β-环糊精。

[0157] 优选地,所述组合物包含5w/v%葡萄糖或0.9w/v%氯化钠。这些稀释剂有助于用于在静脉给药中使用的组合物的兼容性。

[0158] 优选地,即用型输注容器为袋或瓶。

[0159] 在优选的实施方式中,替格瑞洛是即用型输注容器中存在的唯一活性成分。

[0160] 在最后的方面,本发明提供了用于制造根据本发明的实施方式的水性医药替格瑞洛组合物的方法,包括以下步骤:

[0161] -制备pH 5.5-9的水溶液,优选地包含缓冲剂、更优选地包含磷酸盐缓冲剂,

[0162] -引入用于包合预定量的替格瑞洛的环糊精量,

[0163] -添加预定量的替格瑞洛,由此获得在环糊精中的替格瑞洛的包合复合物。

[0164] 优选地,在添加替格瑞洛之前施加加热。这对于获得替格瑞洛-环糊精包合复合物是有益的。

[0165] 在优选的实施方式中,当使用Malvern mastersizer测试时,在根据本发明的实施方式的方法中使用的替格瑞洛具有在10微米以下的D90粒度。

[0166] 用于替格瑞洛的替代的增溶剂

[0167] 此外发现,维生素E TPGS可作为用于替格瑞洛的增溶剂而在制备具有改进的储存稳定性的水性替格瑞洛溶液中使用。

[0168] 在最后的方面,本发明提供了一种水性替格瑞洛溶液,其包含替格瑞洛和用于替格瑞洛的增溶剂,具有在40℃和75%相对湿度或者25℃和60%相对湿度下测量的至少3个月的储存稳定性;其中所述增溶剂为维生素E TPGS。

[0169] 优选地,包含维生素E TPGS作为增溶剂的所述水性替格瑞洛溶液用于用作药品、优选地用于肠胃外给药、更优选用于静脉给药。

[0170] 优选地,包含维生素E TPGS作为增溶剂的所述水性替格瑞洛溶液不含有机共溶剂。

[0171] 优选地,包含维生素E TPGS作为增溶剂的所述水性替格瑞洛溶液包含以每ml溶液计0.6-20mg替格瑞洛。更优选地,替格瑞洛浓度为1.0-15mg/ml、甚至更优选地5.0-10mg/ml、最优选地6.0-9.0mg/ml。

[0172] 优选地,所述水性替格瑞洛溶液包含2.5-10.0w/v%维生素E TPGS。

[0173] 优选地,所述水性替格瑞洛溶液包含在水中的2.5w/v维生素E TPGS和以每ml溶液计10mg替格瑞洛。

[0174] 优选地,所述水性替格瑞洛溶液包含在水中的5.0w/v维生素E TPGS和以每ml溶液计10-12mg替格瑞洛。

[0175] 优选地,所述水性替格瑞洛溶液包含在水中的10.0w/v维生素E TPGS和以每ml溶液计10-15mg替格瑞洛。

[0176] 本发明将通过实施例进一步说明。实施例是非穷尽性的。

[0177] 实施例

[0178] 实施例1

[0179] 在第一实施例中,使用了两种不同类型的环糊精,并比较了它们对于替格瑞洛的增溶性。在20w/w%、25w/w%、30w/w%、35w/w%和40w/w%的目标浓度下在水中制作HPβCD或SBECD的无缓冲储备溶液。在涡旋下缓慢添加替格瑞洛。在milli Q水中在5、10或14mg/ml的浓度下使用替格瑞洛。将替格瑞洛-环糊精溶液置于摇动平台上。不施加超声或加热。

[0180] 从表1和表2的结果可看出,HPβCD能够在测试的环糊精和替格瑞洛浓度的更广泛的范围内溶解替格瑞洛。通过25w/w%、30w/w%、35w/w%和40w/w%HPβCD获得了具有在HPβCD中5mg/ml替格瑞洛的澄清水溶液。

[0181] 表1:在HPβCD中替格瑞洛的溶解度

[0182]

在MilliQ中HPβCD浓度(%w/w)	替格瑞洛浓度(mg/ml)	在环糊精中替格瑞洛的表观					凝絮测试
		5 min的摇晃后	30 min的摇晃后	60 min的摇晃后	3小时的摇晃后	过夜的摇晃后	
40%	5	+	+	+	+	+	通过
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	通过
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-*	n.a.
35%	5	+/-	+/-	+/-	+/-	+	通过
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	不通过
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-	n.a.
30%	5	-	+/-	+/-	+/-	+	通过
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
25%	5	-	+/-	+/-	+/-	+*	不通过
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
20%	5	-	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.

[0183] +澄清,表现出完全地溶解

[0184] -具有沉淀的半透明溶液

[0185] +/-具有沉淀的澄清溶液

[0186] *在一小时的超声处理后

[0187] 表2:在SBECD中替格瑞洛的溶解度

[0188]

在MilliQ(%w/w)中SBECD浓度	替格瑞洛浓度(mg/ml)	在环糊精中替格瑞洛的表观					凝絮测试
		5min的摇晃后	30min的摇晃后	60min的摇晃后	3小时的摇晃后	过夜的摇晃后	
40%	5	-	+/-	+/-	+/-	+	通过
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
35%	5	-	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
30%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
25%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
20%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.

[0189] +澄清,表现出完全地溶解

[0190] -具有沉淀的半透明溶液

[0191] +/-具有沉淀的澄清溶液

[0192] 作为结论,替格瑞洛可通过将其置于摇晃平台上而溶解。不施加超声处理。使用在milliQ水中在40%w/w、35%w/w或30%w/w下的环糊精,HPβCD可在5mg/ml的替格瑞洛浓度下使用。这些溶液至少持续在室温下测试三天以及在4℃下几天仍然是澄清的。

[0193] 实施例2

[0194] 在实施例1中描绘的实验之后,通过选择合适的pH范围进行了进一步优化,以确保水性替格瑞洛-环糊精包合复合物的长期稳定性。

[0195] 制备如表3所提供的以下组合物。

[0196] 表3:用于储存稳定性测试的组合物

[0197]

	mg/ml
替格瑞洛	6
HPβCD 40%w/w	452
乙酸盐或磷酸盐缓冲剂 pH 4.5至6.5	适量至1 ml

[0198] 将HPβCD溶解于在水中单独地制备的pH 4.5、5.5或6.5的缓冲溶液中。在获得澄清

溶液后,在不断搅拌下将替格瑞洛溶解在缓冲溶液中。将在缓冲溶液中的替格瑞洛通过0.22微米过滤器过滤,并填充在USPI型玻璃小瓶中。将小瓶塞住并储存。在制造期间采取了所有预防措施,例如N2吹扫和避免直接暴露于光。将小瓶储存在40℃和75%相对湿度(RH)下。

[0199] 为了确定配制物的稳定性,在HPLC上使用相关的物质法对批次进行了评估。这些批次的数据列于下表4中。

[0200] 使用YMC-Pack Pro C18柱(100x4.6mm,S-3μm 12nm),梯度HPLC法被用以分析配制物中的杂质。对于所有杂质均获得了良好的分离。

[0201] 胺杂质:(1S,2S,3R,5S)-3-(7-氨基-5-(丙基硫烷基)-3H-[1,2,3]三唑[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。这是一种工艺相关的降解杂质。

[0202] Regiomer杂质:(1S,2S,3R,5S)-3-((3-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)-5-(丙基硫烷基)-3H-[1,2,3]三唑[4,5-d]嘧啶-7-基)氨基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇。这是一种工艺相关的降解杂质。

[0203] 缩醛杂质:2-[[(3aR,4S,6S,6aS)-6-[7-[[1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙基]氨基]-5-(丙基硫烷基)-3H-[1,2,3]三唑-[4,5-d]嘧啶-3-基]-2,2-二甲基四氢-2H-3aH环戊烯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]氧基]乙烷-1-醇(2-[[(3aR,4S,6S,6aS)-6-[7-[[1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl)-cyclopropyl]a mino]-5-(propylsulfanyl)-3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-2,2-di methyltetrahydro-2H-3aHcyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl]oxy]ethan-1-ol)。

[0204] 这是一种工艺相关的杂质。

[0205] 三醇杂质:(1S,2R,3S,4R)-4-(7-((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基氨基)-5-(丙基硫基)-3H-[1,2,3]三唑[4,5-d]嘧啶-3-基)环戊烷-1,2,3-三醇。

[0206] 这是一种工艺相关的杂质。

[0207] 观察到,仅regiomer杂质在4周40℃和75% RH中增加至几乎0.3%水平;规格限值0.3%。因此,为了进一步优化产品的稳定性,在pH 7至8下进行了研究。

[0208] 实施例3

[0209] 按照实施例2中描述的实验,进行了在pH 7.5下的储存稳定性研究。

[0210] 首先,将HPβCD溶解于在水中单独地制备的pH 7.5的磷酸盐缓冲溶液中。在获得澄清溶液后,在不断搅拌下将替格瑞洛溶解在溶液中。将溶液通过0.22微米过滤器过滤,并填充在USPI型琥珀色玻璃小瓶中。将小瓶塞住并储存。在制造期间采取了所有预防措施,例如N_2吹扫和避免直接暴露于光。

[0211] 表4：在40℃和75%RH下的储存之后在pH 4.5、5.5、6.5下在水溶液中替格瑞洛-环糊精包合复合物的稳定性测试

时间点		T=0			T=2周			T=4周		
条件		pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5
相对保留时间(分钟)	杂质	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)	平均杂质含量(%)
0.45	胺杂质	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
0.70	氧化杂质1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
0.70	氧化杂质2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.04
0.97	三醇杂质	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05
1.02	Regiomer杂质	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42	0.30	0.35
1.50	缩醛杂质	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06
1.52		0.03	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
总杂质(%)		0.36	0.33	0.36	0.40	0.36	0.41	0.80	0.65	0.72
>0.05(%)杂质总和		0.22	0.16	0.22	0.23	0.21	0.23	0.63	0.45	0.56

[0212] 表5:用于储存稳定性测试的组合物

[0213]

	mg/ml
替格瑞洛	6

HPβCD 40％w/w	452
磷酸盐缓冲液pH 7.5	适量至1ml

[0214] 表6:在40℃和75％相对湿度下储存的在pH 7.5下的水溶液中替格瑞洛-环糊精包合化合物的储存稳定性研究。

[0215]

时间点 40°C 和 75%RH		T=0	T=4 周	T=8 周	T=12 周	T=24 周
测定替格瑞洛(%)		104.27	104.47	102.59	102.31	104.39
相对的 保留 时间(分钟)	杂质识别	杂质 (%):	杂质 (%):	杂质 (%):	杂质 (%):	杂质 (%):
0.45	胺杂质	0.04	0.05	0.05	0.05	0.07
0.97	三醇杂质	0.04	0.05	0.05	0.04	0.05
1.03	Regiomer 杂质	0.00	0.01	0.04	0.08	0.16
1.49	缩醛杂质	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
总杂质(%)		0.31	0.32	0.29	0.41	0.35
>0.05(%)杂质总和		0.11	0.14	0.15	0.23	0.33

[0216] 基于稳定性研究的结果,如表6中总结的,得出以下结论:在40℃和75％相对湿度的加速储存条件下获得了良好的储存稳定性。Regiomer杂质良好地处于控制下,并且没有其它杂质值得关注。

[0217] 实施例4

[0218] 在进一步的实验中,为了将HPβCD的浓度优化在40％w/w以下,在难以获得澄清的溶液下施加在40℃下的加热,以帮助溶解目标替格瑞洛剂量。

[0219] 从替格瑞洛5mg/ml浓缩物和通过絮凝测试(在1ml稀释液中20μl样品材料)获得的直接物理稳定性数据示于表7中。表7含有测定、纯度、克分子渗透压浓度和pH的数据。

[0220] 表7:具有变化的HPβCD浓度的替格瑞洛5mg/ml批次的物理稳定性。数据按HPβCD强度排序。当稀释到葡萄糖或盐水中时的替格瑞洛浓度:0.1mg/ml.

[0221]

HPβCD 强度 (% w/w)	表观，未稀释的	在 5% 葡萄糖中的表观	在 NaCl 0.9% 中的表观
32.5	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液
30.0	澄清溶液	澄清溶液	混浊
27.5	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊
25.0	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊
22.5	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊

[0222] 由于当在盐水中稀释时差的物理稳定性,因此选择32.5%w/w HPβCD用于5mg/ml替格瑞洛配制物。即使其中HPβCD浓度低至22.5%w/w在冰箱中,未稀释的浓缩物也保持稳定。这样的浓度产生几乎等渗的配制物。

[0223] 总之,在不使用加热的情况下,可将5-15mg/ml替格瑞洛连同在20-40%w/w的浓度范围内的HPβCD一起溶解。通过施加加热使用较低浓度的HPβCD例如15-20%w/w可获得良好的溶解度,以获得澄清溶液。

[0224] 需要至少15%w/w HPβCD以提供澄清、储存稳定的替格瑞洛溶液,其具有对于注射或静脉给药相关的浓度。

[0225] 实施例5

[0226] 从实施例4中获得的结果可知,赋形剂的浓度可使得获得的替格瑞洛溶液为高渗的。检查了几个批次的克分子渗透压浓度和pH。溶液具有19mM磷酸盐缓冲液和pH 7.5。结果提供于表8中。

[0227] 表8:未稀释批次中的pH和克分子渗透压浓度确定。

[0228]

HPβCD 强度 (% w/w)	测定 (%)	总杂质 (%)	pH 未稀释的	克分子渗透压浓度 未稀释的 (mOsm/kg)
32.5	99.26	0.41	7.68	813
30.0	107.64	0.44	7.74	638
27.5	104.27	0.42	7.69	549
25.0	103.23	0.41	7.69	493
22.5	98.15	0.39	7.67	392

[0229] 进行稀释研究以寻找合适的稀释剂。

[0230] 通过生理盐水、5%葡萄糖溶液或林格氏乳酸溶液稀释具有变化的量的HPβCD的5mg/ml替格瑞洛-环糊精溶液。对稳定性进行了筛选。当稀释到葡萄糖或盐水中时的替格瑞洛浓度:0.1Mg/ml结果总结在表9中。

[0231] 表9:稀释剂测试

[0232]

HPβCD 强度 (% w/w)	表观，未稀释的	在 5% 葡萄糖中的表观	在 NaCl 0.9% 中的表观
32.5	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液
30.0	澄清溶液	澄清溶液	混浊
27.5	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊
25.0	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊
22.5	混浊；在加热到 40°C 之后澄清	澄清溶液	混浊

[0233] 此外,还对缓冲剂强度对pH和克分子渗透压浓度的影响进行了筛选。结果总结在表10中。

[0234] 表10:缓冲剂强度对pH、渗透压、测定和杂质的影响。

[0235]

磷酸盐缓冲剂 pH 7.5 强度 (mM)	pH 样品	pH 安慰剂 (placebo，无效对照剂))	克分子渗透压浓度样品 (mOsm/kg)	克分子渗透压浓度安慰剂 (mOsm/kg)	测定 (%)	总杂质 (%)
19	7.70	7.71	758	790	102.58	0.42
10	7.69	7.72	724	692	102.98	0.42
5	7.66	7.73	703	725	100.49	0.40
0.19	7.18	7.45	809	771	102.23	0.42

[0236] 结论是,在不同缓冲剂强度下的pH 7.5的磷酸盐缓冲剂对克分子渗透压浓度几乎没有影响。除了在0.19mM缓冲剂强度下。该缓冲剂强度过弱,而无法导致pH发生改变。

[0237] 实施例6

[0238] 在进一步的实施例中,测试了粒度对溶解度的影响。

[0239] 筛选了对于替格瑞洛活性成分的两种不同的粒径,5.5和15微米。pH和克分子渗透压浓度不受影响。较小的颗粒显示出更快的溶解时间,如在表11中所总结的。

[0240] 微粉化的替格瑞洛显示出对溶出时间的显著的改进。因此,优选具有小于10微米的D90的微粉化的替格瑞洛。

[0241] 本文使用的术语“D90”意指至少90％的存在的颗粒具有小于目标粒度的尺寸。然而,理解的是,替格瑞洛的输入粒度分布(PSD)的变化会为可能的,并且其会具有对替格瑞洛的溶解速率的影响。

[0242] 表11:粒度的影响

[0243]

颗粒分布，D90 (0.9)	溶解时间	pH	克分子渗透压浓度 (mOsm/kg)
5.5μm，微粉化	33 min	7.68	751
15μm，未微粉化	125 min	7.70	753

[0244] 实施例7

[0245] 为了优化用于静脉用途的溶液的pH和HPβCD浓度,进行了12周/3个月的稳定性研究。制备并储存了在pH 7至8下的具有5mg/ml替格瑞洛的32.5%w/w HPβCD的组合物。以定期的间隔测试其稳定性。

[0246] 进行了如下的在3种不同的pH(7、7.5和8)下的稳定性廓线的比较,所有3种配制物的制造工艺保持不变,其中缓冲剂强度为19mM。结果总结在表12至14中

[0247] 表12:pH 7-琥珀色玻璃小瓶中的储存稳定性

[0248]

		琥珀色颜色 USP I 型			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7 磷酸盐缓冲剂			
		T0	1M	2M	3M
	描述	澄清	澄清	澄清	澄清
	测定	98.95	99.73	99.81	98.51
	pH	7.33	7.34	7.34	7.30
RRT	杂质	%	%	%	%
0.45	胺杂质	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	三醇杂质	0.05	0.02	0.04	0.04
1.03	Regiomer	0.00	0.03	0.06	0.11
1.49	缩醛杂质	0.05	0.05	0.05	0.05
	总共	0.41	0.27	0.34	0.40
>0.05(%)杂质总和		0.22	0.05	0.11	0.22

[0249] 表13:pH 7.5-琥珀色玻璃小瓶中的储存稳定性

[0250]

		琥珀色颜色 USP I 型			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7.5 磷酸盐缓冲剂			
		T0	1M	2M	3M
	描述	澄清	澄清	澄清	澄清
	测定	104.27	104.47	102.59	102.31
	pH	7.40	7.50	7.48	7.55
RRT	杂质	%	%	%	%
0.45	胺杂质	0.04	0.05	0.05	0.05

[0251]

0.97	三醇杂质	0.04	0.05	0.05	0.04
1.03	Regiomer	0.00	0.01	0.04	0.08
1.49	缩醛杂质	0.05	0.05	0.05	0.05
	总共	0.31	0.32	0.29	0.41
>0.05(%)杂质总和		0.11	0.14	0.15	0.23

[0252] 表14:pH 8.0-琥珀色玻璃小瓶中的储存稳定性

[0253]

		琥珀色颜色 USP I 型			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 8 磷酸盐缓冲剂			
		T0	1M	2M	3M
	描述	澄清	澄清	澄清	澄清
	检定	103.25	105.88	105.46	104.46
	pH	8.07	8.10	8.04	8.03
RRT	杂质	%	%	%	%
0.45	胺杂质	0.04	0.05	0.05	0.07
0.97	三醇杂质	0.06	0.03	0.05	0.05
1.03	Regiomer	0.00	0.01	0.03	0.06
1.49	缩醛杂质	0.05	0.05	0.05	0.05
	总共	0.43	0.26	0.32	0.37
>0.05(%)杂质总和		0.25	0.09	0.15	0.23

[0254] 从以上数据得出结论,在HPβCD中的替格瑞洛溶液在7至8的pH范围内稳定。

[0255] 实施例8

[0256] 为了研究包装材料对替格瑞洛-环糊精包合复合物的稳定性的潜在影响,通过与之前的试验类似的程序和注意事项制备了具有32.5%w/w HPβCD的组合物,在40℃的温度/75%RH下在透明澄清玻璃小瓶和琥珀色着色的玻璃小瓶中储存样品。结果示于表15和表16中。

[0257] 加速储存稳定性测试的结果表明,在3个月之后存,在两者之间没有观测到显著差异。所有样品仍然是澄清水溶液。样品的pH仍然稳定。杂质无显著变化。

[0258] 似乎澄清和琥珀色着色的玻璃小瓶两者都可使用。

[0259] 与在不使用环糊精的情况下对替格瑞洛溶液的加速储存稳定性测试的结果相比,显然,使用环糊精对获得良好的稳定性是重要的。在没有环糊精的情况下,在储存上产生6到8种不同的杂质。在选择的组合物中未看到这些杂质。

[0260] 表15:包装的潜在影响的研究。在琥珀色颜色USPI型玻璃中的稳定性

[0261]

		琥珀色颜色 USP I 型玻璃小瓶			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 磷酸盐缓冲剂			
		T0	1M	2M	3M
	描述	澄清	澄清	澄清	澄清
	测定	98.34	100.24	99.89	98.93
	pH	7.66	7.70	7.69	7.66
RRT	杂质	%	%	%	%
0.45	胺杂质	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	三醇杂质	0.04	0.02	0.04	0.05
1.03	Regiomer	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	缩醛杂质	0.05	0.05	0.04	0.05
	总共	0.40	0.22	0.28	0.33
>0.05(%)杂质总和		0.18	0.05	0.00	0.16

[0262] 表16:包装的潜在影响的研究。澄清玻璃小瓶USPI型稳定性

[0263]

		澄清 USP I 型玻璃小瓶			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 磷酸盐缓冲剂			
		T0	1M	2M	3M
	描述	澄清	澄清	澄清	澄清
	测定	98.34	101.71	99.69	98.25
	pH	7.65	7.65	7.63	7.58
RRT	杂质	%	%	%	%
0.45	胺杂质	0.04	0.04	0.04	0.06

[0264]

0.97	三醇杂质	0.05	0.03	0.05	0.05
1.03	Regiomer	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	缩醛杂质	0.05	0.04	0.04	0.05
	总共	0.40	0.22	0.28	0.33
>0.05(%)杂质总和		0.22	0.00	0.05	0.16

[0265] 预料不到地,可得出结论,在琥珀色着色的和澄清玻璃小瓶两者中通过HPβCD均可稳定化替格瑞洛溶液。

[0266] 实施例9

[0267] 如在表17中总结的,提供了本发明的进一步的实施方式。通过不同的浓度例如通

过40％w/w HPβCD尝试了在获得替格瑞洛的更高的溶解度上的进一步的改进,13mg/ml的替格瑞洛溶解度也是可能的。

[0268] 表17:考虑65mg剂量的具有替格瑞洛-环糊精包合复合物的澄清水溶液。

[0269]

Nr	HPβCD (% w/w)	替格瑞洛 (mg/ml)	最终体积 ml	HPβCD mg/ml	HPβCD g/ 小瓶	表观	在生理盐水中的絮凝, 1:2	在葡萄糖中的絮凝, 1:2
A	32.5	7.5	10	367.25	3.67	澄清, 无色	澄清	澄清
B	32.5	5	15	367.25	5.50	澄清, 无色	澄清	澄清
C	22.5	5	15	254.25	3.81	澄清, 无色	澄清	澄清
C	40	13	5	452	3.39	澄清, 无色	澄清	澄清
D	33	8.25	9.2	372.3	3.43	澄清, 无色	澄清	澄清
E	30	7.5	10	339	3.39	澄清, 无色	澄清	澄清

[0270] 密度1.130gm/cc

[0271] 基于研究,观察到使用20-40％w/w HPβCD可获得替格瑞洛溶液5-13mg/ml的浓度。填充内容物的体积可基于所需剂量进行改变。

[0272] 预料不到地发现,通过调整准备注射的配制物的总可用体积和HPβCD％,可实现在小体积中含有替格瑞洛5-15mg/ml的目标剂量。能够将替格瑞洛剂量包含在5-15ml的体积中是高度相关的,因为其是典型的推注体积。

[0273] 实施例10

[0274] 在进一步的实施例中,研究了在不使用加热的情况下在HPβCD溶液中的替格瑞洛的最大溶解度。结果总结在表18中。

[0275] 根据由通过注射或输注给药确定的样品体积的限制以及向患者递送的替格瑞洛的量,为了溶解65-75mg替格瑞洛,可需要以每10ml的小瓶计HPβCD的2000-4000mg的量。

[0276] 表18:HPβCD的浓度,配制物的体积和剂量

[0277]

HPβCD % w/w	HPβCD %w/v	mg/ml HPβCD	替格瑞洛 mg/ml	75 mg 剂量	HPβCD mg/小瓶	65 mg 剂量	HPβCD mg/小瓶
17	19.21	192.10	4	18.75 ml	3600	16.25 ml	3121
22.5	25.42	254.20	5	15.00 ml	3813	13 ml	3304
30	33.90	339.00	8	9.37 ml	3176	8.12 ml	2752
33	37.29	372.90	9	8.33 ml	3107	7.22 ml	2692
40	45.2	452.00	13	7.76 ml	3507	5 ml	2260

[0278] HPβCD溶液的密度1.130gm/cc

[0279] 预料不到地,表18中提供的溶液与提供输注的稀释剂、尤其是与在水中的5%葡萄糖相容。

[0280] 实施例11

[0281] 在本发明的另外的实施方式中,通过在制备期间对溶液施加适当的加热可获得替格瑞洛的高度稳定的澄清溶液,从而提供在所需的HPβCD和替格瑞洛浓度下的配制物的完全澄清溶液。

[0282] 为了研究温度和保持时间的影响,按照下表19制备新组合物。

[0283] 表19:用于温度影响评估的组合物

[0284]

	mg/ml
替格瑞洛	8
HPβCD 30%w/w	329
在水中的磷酸盐缓冲剂pH 7.5	适量至1ml

[0285] 在第一步中,制备在pH 7.5下的磷酸盐缓冲剂,并将缓冲溶液加热至40℃-45℃。在连续搅拌下将HPβCD添加到缓冲溶液。在获得澄清溶液后,将替格瑞洛分散到HPβCD溶液中并混合直至获得澄清溶液。这通常花费30mins到4小时,其取决于批次大小。然后,将该溶液通过0.22微米过滤器过滤,并包装在合适的澄清或琥珀色着色的玻璃小瓶中。

[0286] 表20:在45℃下的批量(Bulk,主体)保持研究

[0287]

在45° C下的时间点-在玻璃瓶中的批量保持		T=1h	T=110h
测定替格瑞洛(%)		107.87	109.10
相对保留时间:	杂质	平均含量杂质(%):	
0.45	胺杂质	0.05	0.07
0.97	三醇杂质	0.04	0.05
1.33		0.07	0.03
1.47	缩醛杂质	0.04	0.04
总杂质(%)		0.20	0.28
>0.05(%)杂质总和		0.12	0.11

[0288] 表21:在25℃和40℃下的批量保持研究

在密封小瓶中的批量溶液	在30% w/w HPβCD中替格瑞洛8mg/ml，磷酸盐缓冲剂 pH 7.5，25℃和40℃		
时间点		T=1M, 25 °C	T=1M, 40 °C
测定替格瑞洛(%)		107.22	105.16
相对保留时间:	杂质	平均含量杂质(%):	
0.13	胺杂质	0.06	0.06
0.96	三醇杂质	0.01	0.00
1.03		0.02	0.02
1.07	Regiomer	0.03	0.08

[0289]

	杂质		
1.33		0.03	0.08
1.78	缩醛杂质	0.03	0.00
总杂质(%)		0.23	0.28
>0.05(%)杂质总和		0.06	0.21

[0290]

[0291] 表22:在30℃下的批量保持

时间点		T0	T4W
测定替格瑞洛(%)		105.60	106.14
相对保留时间:	杂质	平均含量杂质(%):	
0.45	胺杂质	0.06	0.06
0.98	三醇杂质	0.05	0.04
1.06	Regiomer 杂质	0.00	0.00
1.50	缩醛杂质	0.04	0.04
总杂质(%)		0.21	0.21
>0.05(%)杂质总和		0.10	0.06

[0292]

[0293] 在25℃-45℃之间的温度下进行的保持时间研究表明,即便30%w/w的HPβCD也能够稳定化替格瑞洛,即使在长时间加热溶液或将批量保持在升高的温度下也是如此。

[0294] 实施例12:用于口服给药的水性替格瑞洛溶液

[0295] 本实施例中,展示了提供用于口服给药的水性替格瑞洛配制物。组合物提供在表23中。

[0296] 表23:用于口服给药的水性替格瑞洛配制物的组合物

[0297]

成分名称	作用	单位组成	
		w/v (mg/ml)	w/v (%)
替格瑞洛	活性成分	5	0.5
丙二醇	溶剂	114.08	11.41
对羟基苯甲酸甲酯 (Methylparaben)	防腐剂	1.80	0.18
对羟基苯甲酸丙酯 (Propylparaben)	防腐剂	0.20	0.02

[0298]

成分名称	作用	单位组成	
羟基丙基β环糊精	增溶剂	300.0	30.0
三氯蔗糖	甜味剂	4.72	0.472
苯甲酸钠	防腐剂	0.90	0.09
天然胡椒薄荷提取物	调味剂	0.78	0.08
天然橙子味	调味剂	1.10	0.11
NaOH	pH 调节	适量	适量
纯化水适量	载体(vehicle)	至 100 ml	至 100 ml

[0299] 制造这样的口服溶液的工艺是直截了当的。将防腐剂溶解在丙二醇中。将HPβCD溶解在水中,并在不断搅拌下将替格瑞洛添加至其中,并然后与丙二醇的溶液混合。将剩余物质添加在溶液中,并将pH调节至7-8。

[0300] 即用型配制物

[0301] 实施例13

[0302] 为了配制即用型替格瑞洛水性组合物,制作了若干稀释的替格瑞洛组合物并对于溶解度和稳定性对其进行了测试。

[0303] 表24:在水中的即用型水性替格瑞洛溶液组合物

[0304]

	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.65 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.1	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.325 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.2	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.10 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.3
替格瑞洛	65	65	65
羟基丙基 β 环糊精(HPβCD)	8000	16000	16000
水	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.33	7.40	7.57
克分子渗透压浓度(mOsmol/kg)	96	90	22
澄清度	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液

[0305] 表25:在水性磷酸盐缓冲剂中的即用型替格瑞洛组合物

[0306]

	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.65 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.4	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.325 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.5	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.10 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.6
替格瑞洛	65	65	65
羟基丙基 β 环糊精(HPβCD)	8000	16000	16000
磷酸盐缓冲液 pH 7.5(10 mM 缓冲液)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.58	7.45	7.6
克分子渗透压浓度(mOsmol/kg)	105	220	280
澄清度	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液

[0307] 表26:在稀释的盐水中的即用型替格瑞洛组合物

[0308]

	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.65 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.7	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.325 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.8	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.10 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.9
替格瑞洛	65	65	65
羟基丙基 β 环糊精(HPβCD)	8000	16000	16000
生理盐水(在水中 0.9 w/v%Nacl)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	6.57	6.6	6.90
克分子渗透压浓度(mOsmol/kg)	518	415	314
澄清度	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液

[0309] 表27:在葡萄糖溶液中的即用型替格瑞洛组合物

[0310]

	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.65 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.10	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.325 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.11	RTU 输注配制物 mg/瓶 0.10 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.12
替格瑞洛	65	65	65
羟基丙基 β 环糊精(HPβCD)	8000	16000	16000
葡萄糖 5 w/v%	100 ml	200 ml	650 ml
pH	5.12	5.6	6.61
克分子渗透压浓度(mOsmol/kg)	512	425	336
澄清度	澄清溶液	澄清溶液	澄清溶液

[0311] 表28

[0312]

	RTU 输注配制物 mg/瓶 2 mg/ml TCG 浓度 组合物 13.13
替格瑞洛	65
羟基丙基β环糊精(HPβCD)	3000
葡萄糖 5 w/v%	30 ml
pH	7.05
克分子渗透压浓度(mOsmol/kg)	674
澄清度	澄清溶液

[0313] 用于即用型输液配制物的制造工艺

[0314] 制作示例的即用型溶液的制造工艺如下。在所有情况下,制备所述溶剂并将其放入烧杯中并加热至40℃,然后添加HPβCD以在搅拌下获得澄清溶液。在这之后,在不断搅拌下在40℃下添加活性成分替格瑞洛,直至获得澄清溶液。将该溶液通过0.22微米过滤器过滤,并在无菌的玻璃瓶或输注袋中无菌地填充。

[0315] 需要24mg/ml至350mg/ml HPβCD以获得准备用于输注的稳定的替格瑞洛溶液。所需的环糊精的量取决于目标输注介质的体积。

[0316] 替格瑞洛是一种不溶于水的活性成分。它在稀释的水溶液中越多,其就具有更大的趋势沉淀。随着替格瑞洛的稀释倍数增加,当从30ml到100ml到200ml时,环糊精也需要按比例增加。然而,对于650ml体积以及更高,发现环糊精的16g的量就足以将替格瑞洛保持在水溶液中。

[0317] 注意,没有使用有机共溶剂、表面活性剂或其它增溶剂。

[0318] 从浓缩的替格瑞洛溶液开始的替代的制备方法

[0319] 可通过25ml 5w/v%葡萄糖将含有65mg/小瓶替格瑞洛和约3g HPβCd的8ml的1小瓶稀释,并获得具有33ml的最终体积的澄清溶液。

[0320] 然而,通过0.9w/v%NaCl溶液作为浓缩的替格瑞洛溶液的稀释剂,这是不可能的。

[0321] 这在浓缩的替格瑞洛水性组合物会与另外的药品混合的医学治疗中是重要的。这可导致替格瑞洛的沉淀,使得组合产物不适用于静脉给药。

[0322] 用于替格瑞洛的替代的增溶剂

[0323] 实施例14

[0324] 使用维生素E TPGS作为用于替格瑞洛的增溶剂,制备水性替格瑞洛溶液。将水溶性维生素E TPGS添加到水以获得不同浓度的2.5和5.0和10.0w/v%水性维生素E TPGS溶液。向保持在45℃+/-5℃的温度下的这些溶液,逐渐添加部分的替格瑞洛。

[0325] 在表29中总结的实验中,将3mg替格瑞洛部分逐步添加至50ml水性维生素E TPGS溶液(第1阶段)。

[0326] 表29:水性替格瑞洛溶液,其中维生素E TPGS作为用于替格瑞洛的增溶剂

[0327]

配制物	添加的替格瑞洛重量(mg)	体积(mL)	浓度(mg 替格瑞洛/ml)
2.5%维生素 E TPGS	30	50	0.600
5.0%维生素 E TPGS	30	50	0.600
10.0%维生素 E TPGS	30	50	0.600

[0328] 将20ml的每种稀释剂随后在第二阶段研究中使用。向20ml的每种稀释剂添加10mg替格瑞洛部分。当溶解时间较长时,将其减少到5mg。

[0329] 表30:水性替格瑞洛溶液,其中维生素E TPGS作为用于替格瑞洛的增溶剂

[0330]

配制物	添加的替格瑞洛重量(mg)	来自表 29 的 0.6 mg/ml 替格瑞洛溶液的体积(mL)	浓度(mg 替格瑞洛/ml)
2.5%维生素 E TPGS	220	20	11.600(232/20)
5.0%维生素 E TPGS	286	20	14.900(298/20)
10.0%维生素 E TPGS	384	20	19.800(396/20)

[0331] 观察到以下:10mg替格瑞洛在5-10分钟后溶解。

[0332] 2.5%维生素E TPGS溶液在11.6mg/ml下饱和

[0333] 5.0%维生素E TPGS溶液在14.9mg/ml下饱和

[0334] 10.0%维生素E TPGS溶液在19.8mg/ml下饱和

[0335] 获得的水性替格瑞洛溶液储存在40℃和75%相对湿度下或在25℃和60%相对湿度下,持续至少3个月的时间段。

[0336] 溶解度,但不足够的储存稳定性

[0337] 聚乙二醇可增溶替格瑞洛。但是,发现聚乙二醇对降解是敏感的,并且这造成杂质。