[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780031137.1

[43] 公开日 2009 年 8 月 12 日

[11] 公开号 CN 101505754A

[22] 申请日 2007.8.20
[21] 申请号 200780031137.1
[30] 优先权
[32] 2006.8.21 [33] US [31] 60/823,083
[86] 国际申请 PCT/SE2007/000736 2007.8.20
[87] 国际公布 WO2008/024045 英 2008.2.28
[85] 进入国家阶段日期 2009.2.20
[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司
地址 瑞士南泰利耶
[72] 发明人 S·班克斯
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 段晓玲 李连涛
权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

包括三唑并［4,5－d］嘧啶衍生物的适于口服给药的组合物

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物，更特别地，涉及一种含有下述化合物的药物组合物：{1S－［1α，2α，3β(1S*，2R*)，5β］}－3－(7－{［2－(3，4－二氟苯基)环丙基］氨基}－5－(丙硫基)－3H－1，2，3－三唑并［4，5－d］嘧啶－3－基)－5－(2－羟基乙氧基)环戊烷－1，2－二醇。

1. 药物组合物，其包括:

{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇;

一种或多种选自甘露醇、山梨醇、二水合磷酸氢钙、无水磷酸氢钙和正磷酸钙或其混合物的填料;

一种或多种选自羟丙基纤维素、藻酸、羧甲基纤维素钠、共聚维酮和甲基纤维素或其混合物的粘合剂;

一种或多种选自淀粉羟基乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮或其混合物的崩解剂;

和一种或多种润滑剂。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述填料是甘露醇和二水合磷酸氢钙的混合物。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述粘合剂是羟丙基纤维素。

4. 如权利要求 2 或 3 中任一项所述的药物组合物，其中所述崩解剂是淀粉羟基乙酸钠。

5. 如权利要求 2-4 中任一项所述的药物组合物，其中所述润滑剂选自硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠。

6.如权利要求 2-5 中任一项所述的药物组合物，其中{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇的存在量为 20-45 wt%。

7. 如权利要求 2-6 中任一项所述的药物组合物，其中所述填料的存在量为 20-70 wt%。

8. 如权利要求 2-7 中任一项所述的药物组合物，其中所述粘合剂的存在量为 3-6 wt%。

9. 如权利要求 2-8 中任一项所述的药物组合物，其中所述崩解剂的存在量为 2-6 wt%。

10. 如权利要求 2-9 中任一项所述的药物组合物，其中所述润滑剂的存在量为 0.5-1 wt%。

11. 如权利要求 2-10 中任一项所述的药物组合物，其中{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇基本上以多晶型物 II 的形式存在。

12. 如权利要求 2-10 中任一项所述的药物组合物，其中{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇基本上以多晶型物 III 的形式存在。

13. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其包括:

{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇，其量为 20-45 wt%;

甘露醇，其量为 20-45 wt%;

二水合磷酸氢钙，其量为 10-30 wt%;

羟丙基纤维素，其量为 3-6 wt%;

淀粉羟基乙酸钠，其量为 2-6 wt%; 和

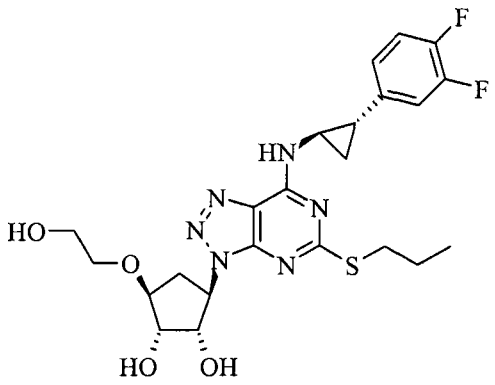
一种或多种润滑剂，其量为 0.5-3 wt%。

14. 如权利要求 1-13 中任一项所述的药物组合物，其已通过湿法造粒方法制备。

15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的药物组合物，其已通过高剪切湿法造粒方法制备。

包括三唑并[4,5-d]嘧啶衍生物的适于口服给药的组合物

本发明涉及药物组合物，更具体的说，涉及一种含有式(I)化合物的药物组合物：



(I)

式(I)的化合物传统上称为{1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1,2-二醇，下文中将称为“所述药剂”。

所述药剂在国际专利申请号 PCT/SE99/02256(公开号 WO00/34283)和国际专利申请号 PCT/SE01/01239(公开号 WO01/92262)中作为 ADP 受体拮抗剂公开。已经发现 5'-二磷酸腺苷(ADP)起到血栓形成的关键介导物的作用。ADP 诱导的血小板凝聚通过位于血小板膜上的 P_{2T} 受体亚型来介导。P_{2T} 受体(亦称 $P2Y_{ADP}$ 或 $P2T_{AC}$)主要涉及介导血小板凝聚/活化，并且是至今尚未克隆的 G 蛋白偶联受体。该受体的药理学特性已经在例如下述参考文献中描述：Humphries 等，Br. J. Pharmacology (1994), 113, 1057-1063；以及 Fagura 等，Br. J. Pharmacology (1998) 124, 157-164。已经表明，该受体的拮抗剂相对于其它抗血栓形成的试剂提供了显著的改进(参见 J.Med. Chem. (1999) 42, 213)。

本发明的药物组合物适于口服给药。在适于口服给药的药物组合物中需要的性质之一是生物利用率。药物的生物利用率是以无变化形式到达体循环的给药量的相对量。因此，生物利用率在确定作用部位

处治疗活性的浓度方面非常重要。药物由配制剂的释放和配制剂的稳定性均会影响其生物利用率。因此，重要的是药物配制剂应基本上释放全部药物。(参见 Aulton ME, Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design, 第二版, 2002, Churchill Livingstone)。生物利用率可以使用本领域已知的试验方法来测量，例如，使用美国药典(USP)的溶解仪器和标准“生物相关”溶解介质如 FaSSIF (Pharm. Res., 17:439-444, 2000)。

存在含有所述药剂的药物组合物，其保留部分所述药剂，从而降低了其生物利用率。

我们现在已经发现了所述药剂的一种新型药物组合物，该新型药物组合物具有有利的特性并且解决与所述药剂的配制剂有关的一个或多个问题。在第一方面，我们已经发现一种适于口服给药的药物组合物，其释放基本上全部所述药剂。在一个方面，所述药物组合物释放至少 90%的所述药剂。在另一方面，所述药物组合物释放至少 95%的所述药剂。在又一方面，所述药物组合物释放至少 97%的所述药剂。

因此，本发明是包含下述成分的药物组合物：

所述药剂；

一种或多种选自甘露醇、山梨醇、二水合磷酸氢钙、无水磷酸氢钙和正磷酸钙或其混合物的填料；

一种或多种选自羟丙基纤维素、藻酸、羧甲基纤维素钠、共聚维酮(copovidone)和甲基纤维素或其混合物的粘合剂；

一种或多种选自淀粉羟基乙酸钠、交联羧甲基纤维素（croscarmellose）钠和交联聚维酮(crospovidone)或其混合物的崩解剂；

和一种或多种润滑剂。

填料可以是“可溶性”填料或“不溶性”填料。“可溶性”填料是在环境温度时基本上可溶于水的填料。“不溶性”填料是在环境温度时在水中具有低溶解性或慢溶解性的填料。

在一个方面，所述药物组合物含有至少一种选自甘露醇、山梨醇、麦芽糖糊精、麦芽糖和糊精的“可溶性”填料。

在另一方面，所述药物组合物含有一种或多种选自二水合磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、部分预胶凝的淀粉和正磷酸钙的“不溶性”填料。

在一个方面，所述药物组合物含有一种或多种“可溶性”填料。在另一方面，所述药物组合物含有一种“可溶性”填料。

在一个方面，所述药物组合物含有一种或多种“不溶性”填料。在另一方面，所述药物组合物含有一种“不溶性”填料。

在一个方面，所述药物组合物含有一种或多种粘合剂。在另一方面，所述药物组合物含有一种粘合剂。

在一个方面，所述药物组合物含有一种或多种崩解剂。在另一方面，所述药物组合物含有一种崩解剂。

在一个方面，所述药物组合物含有一种或多种润滑剂。在另一方面，所述药物组合物含有一种润滑剂。

在另一方面，填料是甘露醇和二水合磷酸氢钙的混合物。

在一个方面，“可溶性”填料选自甘露醇和山梨醇。在另一方面，“可溶性”填料选自甘露醇。

在一个方面，“不溶性”填料选自二水合磷酸氢钙、无水磷酸氢钙和正磷酸钙。在另一方面，“不溶性”填料选自二水合磷酸氢钙。

在另一方面，粘合剂选自羟丙基纤维素。

在一个方面，崩解剂选自淀粉羟基乙酸钠和交联羧甲基纤维素钠。在一个方面，崩解剂选自淀粉羟基乙酸钠。

可以加入的其它传统赋形剂包括防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、二氧化硅流动调节剂、抗粘附剂或助流剂（glidant）。

可以使用的其它合适润滑剂和其它赋形剂在下述文献中描述：Handbook of Pharmaceutical Excipients (药物赋形剂手册)，第二版，美国药学协会；The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (工业制药学的理论和实践)，第二版，Lachman, Leon，1976；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1 (药物剂型：片剂第一卷)，第二版，Lieberman, Hebert A.等，1989；Modern Pharmaceutics (现代制药学)，Banker, Gilbert and Rhodes, Christopher T, 1979；和 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿制药学)，第 15 版，1975。

合适的润滑剂包括，例如，硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和硬脂酰富马酸钠。

在一个方面，润滑剂选自硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠。在另一方面，润滑剂是硬脂酸镁。

在一个方面，所述药物组合物含有 1 到 50 wt％的所述药剂。特别地，其含有 20-45 wt％的所述药剂。

在另一方面，所述药物组合物含有 1 到 90 wt％的填料。特别地，其含有 20-70 wt％的填料。

在另一方面，所述药物组合物含有 1-70 wt％的“可溶性”填料。特别地，其含有 20-45 wt％的“可溶性”填料。

在另一方面，所述药物组合物含有 1 到 30 wt％的“不溶性”填料。特别地，其含有 10-30 wt％的“不溶性”填料。

在另一方面，所述药物组合物含有 2 到 8 wt％的粘合剂。特别地，其含有 3-6 wt％的粘合剂。

在另一方面，所述药物组合物含有 2 到 6 wt％的崩解剂。

应当理解特定赋形剂可以同时充当粘合剂和填料，或作为粘合剂、填料和崩解剂。通常填料、粘合剂和崩解剂的合计量占，例如，所述组合物的 50-90 wt％。

通常一种或多种润滑剂将以 0.5-3 wt％、尤其是 0.5-1 wt％的量存在。

在另一方面，本发明涉及药物组合物，其包括所述药剂、甘露醇、二水合磷酸氢钙、羟丙基纤维素、淀粉羟基乙酸钠和一种或多种润滑剂。

在另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包括:

所述药剂，其量为 20-45 wt％;

甘露醇，其量为 20-45 wt%;

二水合磷酸氢钙，其量为 10-30 wt%;

羟丙基纤维素，其量为 3-6 wt%;

淀粉羟基乙酸钠，其量为 2-6 wt%; 和

一种或多种润滑剂，其量为 0.5-3 wt%。

合意的是，当例如崩解时间、溶解速率或片剂硬度等的变化可能影响产品性能时，这些组合物的物理性能具有存储稳定性。有可能的是,在用于指定产品保存期限的 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（人用药品注册技术规定国际协调会议）(ICH)稳定性试验条件下存储时，溶解速率的降低可降低所述药剂的生物利用率。物理

性质的稳定性可以通过用于崩解时间和溶解试验的USP方法来测量。

合意地是所述组合物在化学性质上是稳定的，这是因为由于与赋形剂混和，或者由任何其它方法而通过氧化、水解、异构化（isomerisation）、光解作用、聚合或任何其它降解方法发生的降解可能导致生物利用率降低。化学稳定性可以通过用于确定降解产物的合适的显示稳定性的色谱法来测量（参见Aulton ME, Pharmaceutics–The Science of Dosage Form Design (制药学-剂型设计学)，第二版，2002， Churchill Livingstone)。

在另一方面，我们已经发现了适于口服给药的药物组合物，其释放基本上所有的所述药剂，并且具有合意的稳定性分布。

在一个方面，本发明涉及一种通过湿法造粒制备的药物组合物。

造粒是用于使初级粒子（particle）(粉末)粘附形成被称为颗粒（granule）的较大的多粒子实体的方法。造粒通常在粉末成分的最初的干混合之后开始，从而通过混合实现多种成分的相当均匀的分布。造粒方法可以分为两种类型，利用液体来形成颗粒的湿法造粒方法和不使用液体形成颗粒的干法。

在干造粒法中，初级粉末粒子在压力(或压实)下聚集。有两种主要的方法：使用重型压片机生产大型片剂(也称为栓)或在两个压辊之间压制粉末粒子以产生片材或“带状”形式的材料(名为碾压的方法)。在两种情况中，使用合适的研磨技术来研磨所压实的材料以产生颗粒材料。然后可以将颗粒在标准压片机中压制以产生片剂。

湿法造粒涉及使用造粒流体使初级粉末粒子结块。该液体含有可以通过干燥去除并且无毒的溶剂。造粒流体可单独使用或者更通常与粘合试剂(粘合剂)一起使用以确保干态下的物品粘合。粘合试剂可以作为粘合剂溶液(作为造粒流体的一部分)加入到系统中，或者作为与初级粉末粒子混和的干材料加入到系统中。有三种主要类型的湿法造粒机：剪切造粒机(例如行星式混合器)、高剪切混合造粒机(例如Fielder或Diosna)和流化床造粒机(例如Aeromatic或Glatt)。

在另一方面，我们已经开发出通过湿法造粒法制备的适于口服给药的药物组合物，其释放基本上所有的所述药剂，并且具有合意的稳定性分布。

在另一方面，本发明涉及通过湿法造粒法制备的药物组合物，其

包括所述药剂、甘露醇、二水合磷酸氢钙、羟丙基纤维素、淀粉羟基乙酸钠和一种或多种润滑剂。

在另一方面，本发明涉及通过高剪切湿法造粒制备的药物组合物。

高剪切湿法造粒是包括下述步骤的方法：将初级粉末剧烈地干混合，然后加入导致颗粒形成的造粒流体。造粒流体含有挥发性溶剂(通常为水)，并且还可以包括粘合剂以确保粒子粘合(粘合剂也可以作为粉末而以干态加入到待造粒的配制剂主体中)。颗粒与构成它们的粉末相比在以下几方面具有主要的优点：改善的流动特性、降低的分离风险、提高的均匀性。(来自 Aulton ME, Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design, 第二版, 2002, Churchill Livingstone 的信息。)

在一个方面，所述药物组合物为固体剂型，例如片剂或胶囊。在另一方面，所述药物组合物为片剂形式。

在另一方面，本发明涉及通过高剪切湿法造粒法制备的药物组合物，其包括所述药剂、甘露醇、二水合磷酸氢钙、羟丙基纤维素、淀粉羟基乙酸钠和一种或多种润滑剂。

所述药剂以非晶态形式和四种不同的基本上结晶的形式存在(参见国际专利专利申请号 PCT/SE01/01239(公开号 WO01/92262))。在另一方面，本发明涉及其中所述药剂为结晶形态的如上所定义的药物组合物。

在又一方面，本发明涉及药物组合物，其包括基本上作为多晶型物 II 的所述药剂。

在又一方面，本发明涉及药物组合物，其包括基本上作为多晶型物 III 的所述药剂。

特别受关注的本发明的组合物包括，例如，在以下所附实施例中陈述的特定实施方式。

应理解，可以根据本领域公知的原理对湿法造粒技术加以修改，包括改变组分的添加及其在压制成片之前的筛分和共混的顺序。

本发明的另一方面包括制备药物组合物的方法，其包括将所述药剂与下述物质混和：

一种或多种选自甘露醇、山梨醇、麦芽糖糊精、麦芽糖和糊精、二水合磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、部分预胶凝的淀粉和正磷酸钙或其

混合物的填料;

一种或多种选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸、羧甲基纤维素钠、共聚维酮和甲基纤维素或其混合物的粘合剂;

一种或多种选自淀粉羟基乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮或其混合物的崩解剂;

和一种或多种润滑剂。

以下药物组合物意图举例说明本发明。

实施例 1

成分	每单位剂量的用量 单位剂量(mg)	用量 (%w/w 或 w/v)
所述药剂	90.00	30.00
甘露醇	126.00	42.00
二水合磷酸氢钙	63.00	21.00
羟丙基纤维素	9.00	3.00
淀粉羟基乙酸钠	9.00	3.00
硬脂酸镁	3.00	1.00
片芯重量	300.000	100.00

高剪切湿法造粒机(具有 10 L 碗的 Fielder GP1)用于将所述药剂、甘露醇、二水合磷酸氢钙、羟丙基纤维素和淀粉羟基乙酸钠以给出 2.5 公斤总配制剂的量干混合 4 分钟。经由压力罐以约 50 g/min 加水，达到大约 25% w/w。总混合时间是约 10 分钟。

在 60℃使用 Glatt GPCG1 来将流化床干燥到 42℃的产品温度。得到的颗粒通过 Quadro Comil 197 研磨，将研磨过的颗粒与硬脂酸镁共混，并从该共混物来压片。