

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/445

A61K 9/08

A61P 7/02

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95101782.9

[45]授权公告日 2000年7月26日

[11]授权公告号 CN 1054743C

[22]申请日 1995.1.28 [24]颁证日 2000.4.28

[21]申请号 95101782.9

[30]优先权

[32]1994.2.3 [33]FR [31]9401195

[73]专利权人 合成实验室公司

地址 法国勒普莱西-罗班松

[72]发明人 F·安德烈 V·阿夫里尔

J·蒙特尔

[56]参考文献

EP566897 1993.10.20

审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴大建

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 阿加曲班浓缩水溶液

[57]摘要

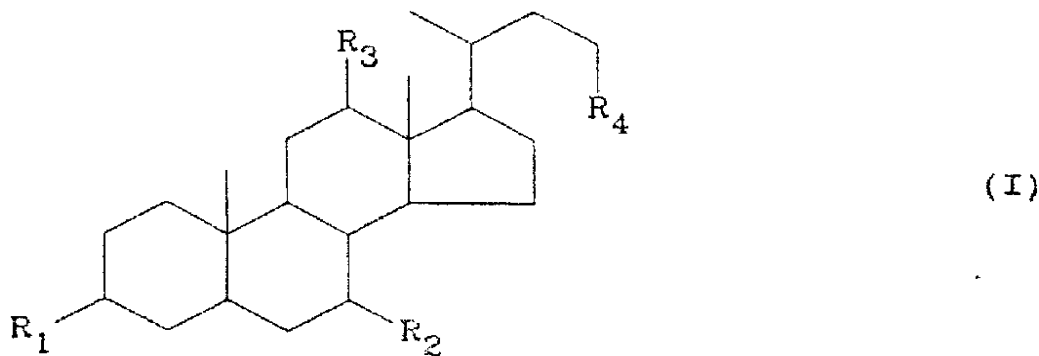
浓缩的阿加曲班水溶液,其中含阿加曲班、胶粒生成剂和类脂物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

1. 浓缩的阿加曲班水溶液, 其特征在于它含有阿加曲班一种或多种胶粒生成剂和一种或多种类脂物。

2. 根据权利要求1所述的溶液, 其特征在于: 胶粒生成剂选自于具有下述通式(I)的胆酸衍生物;

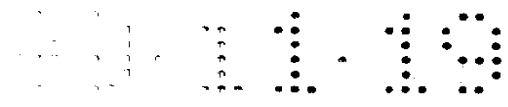


式中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  分别各自代表氢原子、羟基或酮基氧代环外基, 而  $R_4$  代表羧基或由酰胺链与氨基酸的氨基相连的羧基, 并且在类固醇骨架中可含一个或二个双键。

3. 根据权利要求2所述的溶液, 其特征在于胆酸衍生物呈碱金属盐形式。

4. 根据权利要求1-3中任一权利要求所述的溶液, 其特征在于类脂物是磷脂。

5. 根据权利要求4所述的溶液, 其特征在于磷脂是磷脂酰胆碱。



6. 根据权利要求1-5中任一权利要求所述的溶液,其特征在於:它含有在液体药物制剂或干的药物制剂的配制中所通常使用的赋形剂,其中所述干的药物制剂在重制后得到液体制剂。

7. 根据权利要求1-6中任一权利要求所述的溶液,其特征在於:类脂物与胶粒生成剂之间的摩尔比为0.1/ 1至2/ 1。

8. 根据权利要求1-7中任一权利要求所述的溶液,其特征在於胶粒生成剂浓度为0.01-0.5M。

9. 根据权利要求1-8中任一权利要求所述的溶液,其特征在於:阿加曲班浓度为1mg/ml至21mg/ml。

10. 溶液,其特征在於,它是由根据权利要求1-9中任一权利要求所述溶液组分全部或部分经雾化或冷冻干燥得到的固体物质即时制备的。

# 说明书

## 阿加曲班浓缩水溶液

本发明的内容是关于新的阿加曲班 (argatroban) 盖伦医学配方。

阿加曲班、凝血酶的合成抑制剂, 是一种不太溶于水的化合物(约 1mg/ml)。然而, 对于某些适应症, 当阿加曲班只是一种单一含水溶液形式时, 服用量必需达到每天几百毫升。

为了限制服用体积, 可以使用能提高溶液浓度的某些制剂。

例如, 曾研究使用低量乙醇、丙(撑)二醇或聚乙二醇或表面活性剂, 诸如山梨糖醇酐酯或蓖麻油聚氧乙烯化衍生物的可能性。

这些试剂中某些试剂能提高阿加曲班溶解度。然而, 对于任何制得的溶液, 都存在着局部耐药量和/ 或一般过敏性反应等严重问题。

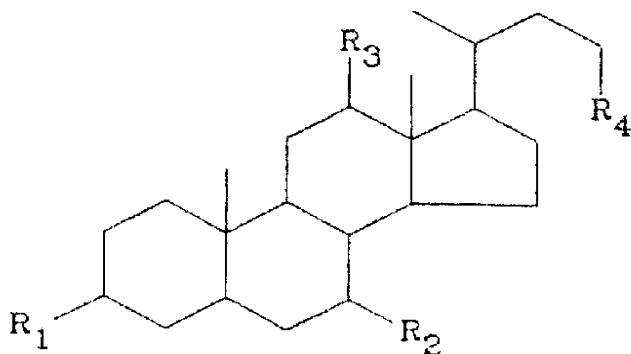
通过修改混合胶粒技术可以调整出阿加曲班新的盖伦医学配方, 改善了它在水中的溶解度。

这种配方与阿加曲班、胶粒生成剂和类脂物质(如磷脂)相关。

这种配方还可含有在制备液体药物时通常使用的添加剂, 如渗透剂、缓冲剂、抗氧化剂和抗氧剂(防腐剂), 或制备干剂型所必需的添加剂(通过低温干燥、雾化、粉化.....而得到的), 在重新制作后可得到液体剂型。

作为胶粒生成剂, 例如可以使用具有下述通式(I) 的胆酸衍生

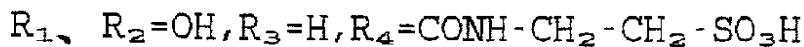
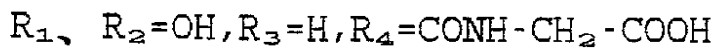
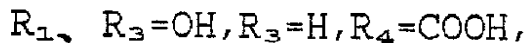
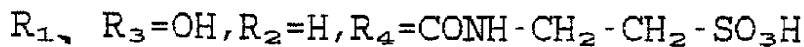
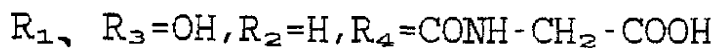
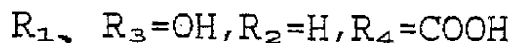
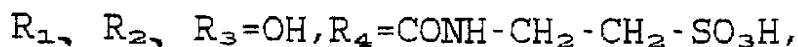
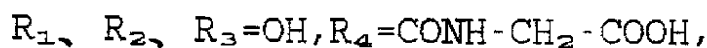
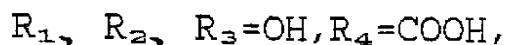
物:



(I)

式中,  $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 各自分别代表氢原子、羟基或酮基(氧代)环外基,  $R_4$ 代表羧基或由酰胺链与氨基酸的氨基相连的羧基, 并且在类固醇骨架中可含一或二个双键, 例如于7-8位、11-12位或9-11位。

更具体地说可以使用化学式(I)的化合物, 其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 如下:



还可以使用化学式(I)的化合物盐, 尤其是碱金属盐, 优选为钠

盐。

作为类脂物,尤其可以使用下述化合物:

- 磷脂酰胆碱
- 磷脂酰乙醇胺
- 磷脂酰肌醇
- 磷脂酰丝氨酸
- 二磷脂酰丙三醇
- 丙三醇醚-磷脂
- 缩醛磷脂
- 鞘磷脂
- 硫脂和单酸甘油酯

优选为磷脂,更优选为磷脂酰胆碱。

胶粒生成剂可以是二种或多种胆酸衍生物的混合物。还可使用二种或多种类脂物的混合物。

胶粒类脂部分(纯的或混合的化合物)与生成剂部分(纯的或混合的化合物)之间摩尔比可以是0.1/1至2/1,这个比优选为0.5/1至1.5/1。

本发明药物配方中胶粒生成剂最终浓度随所要求阿加曲班浓度而改变。所述最终浓度一般是0.01-0.5M。

本发明阿加曲班溶液可采用下述方法制备:

1. 在剧烈搅拌下将所有组分溶于水中。
2. 将混合的胶粒组分溶于或多或少已稀释的有机溶剂中,然后蒸发溶剂,用水溶解其残留物,往其中添加对于调节PH、渗透性所必需的和/或溶液稳定性所必需的赋形剂,最后在搅拌下加入

阿加曲班。

3. 将阿加曲班和胶粒组分溶于有机溶剂中，然后蒸发其溶剂，用水溶解其残留物，往其中可以加入如(2)中所述的其它赋形剂。

这样得到的溶液阿加曲班浓度超过 1mg/ml，优选为 1mg/ml 至 21mg/ml。

在采用上述一种方法制得的溶液中，可加入一种或多种物质，如糖、低聚糖、多元醇、氨基酸，聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、葡聚糖、蛋白质...，浓度为 0.1-20%。

然后，采用雾化或冷冻法干燥其制剂。

这样得到的固体物质保存在控制气氛的密封容器中，在使用时加入适于可注射制剂的溶剂使之溶解。

如此制得了一种浓度为 1-21mg/ml 的透明溶液。

下面的实施例说明了本发明：

#### 实施例1

在 75mg 95% 乙醇中，在磁搅拌下溶解已纯化的 1.2 克卵磷脂、0.7 克甘胆酸钠和 0.125 克阿加曲班。然后在减压下蒸发乙醇，再在室温下用 25ml 0.06M 磷酸盐缓冲液 (PH=6) 搅拌溶解残留物。得到透明的溶液，浓度为 5mg/ml。

这种溶液保存在 4°C，在数星期里都是稳定的。

#### 实施例2

在 10ml 95% 乙醇中溶解 0.750 克已纯化的卵磷脂和 0.490 克甘胆酸钠。在减压蒸发溶剂之后，将残留物溶于 15ml 0.06M 磷酸盐缓冲液 (PH=6) 中，并在剧烈搅拌下加入 0.100 克阿加曲班。采用氮鼓泡搅拌几个小时后，加入磷酸盐缓冲液将其体积调整到 20ml。得

到的溶液浓度为5mg/ ml。

### 实施例3

按照实施例2的方法,制备一种溶液含0.1M甘胆酸钠和0.1M磷脂酰胆碱,然后加入过量的阿加曲班, 搅拌悬浮液达48小时,并在孔隙为0.22  $\mu$ m的膜上过滤。得到的溶液浓度为11.3mg/ ml。

### 实施例4

按照实施例3的方法,但使用的溶液含0.075M甘胆酸钠,得到的溶液浓度为9mg/ ml。

### 实施例5

按照实施例3的方法,但使用的溶液含0.15M甘胆酸钠和0.15M磷脂酰胆碱,得到的溶液浓度为16.9mg/ ml。

### 实施例6

按照实施例3的方法,但使用的溶液含0.15M磷脂胆碱和0.15M牛磺胆酸钠,得到的溶液浓度为13mg/ ml。

### 实施例7

按照实施例3的方法,但使用0.15M混合物,其中含65 %牛磺胆酸钠、35%甘胆酸钠,还使用0.15M磷脂酰胆碱,得到的溶液浓度为20.6mg/ ml。

### 实施例8

按照实施例3的方法,但使用0.15M牛磺胆酸钠和0.15M磷脂酰胆碱与磷脂酰乙醇胺混合物(比例为8.5/ 1),得到的溶液浓度为20.1mg/ ml。

本发明阿加曲班溶液可以由肠道外、 口、鼻、眼或眼球后部位用药。