



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103735552 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201410011807. 5

(22) 申请日 2014. 01. 11

(71) 申请人 福州乾正药业有限公司

地址 350008 福建省福州市仓山区建新镇后
巷路 6 号金山工业集中区浦上片仓山
园 25 号楼二层

(72) 发明人 张耿元 王保红 白东跃

(51) Int. Cl.

A61K 31/519(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

替格瑞洛和西洛他唑的药物组合物及其制备
方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,该组合物具有抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的作用,尤其在抑制或逆转冠状动脉或颈动脉的粥样脂质斑块的作用,以及所述药物组合物的制备方法,本发明还涉及上述药物组合物在药物中的应用;该组合物可以有效地解决偶发性地漏服替格瑞洛而产生的药效“真空期”,减少可能发生的心脑血管事件,另外,还能显著减少胃肠道出血的程度,远远小于替格瑞洛与阿司匹林的组合使用。

1. 含有替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,所述替格瑞洛还包括其药学上可接受的盐或溶剂合物。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在於替格瑞洛与西洛他唑的质量比为(0.2~5):1,所述替格瑞洛还包括其药学上可接受的盐或溶剂合物。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在於替格瑞洛与西洛他唑是以复方制剂的形式存在,并且所述药物的剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型。

4. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在於将替格瑞洛与西洛他唑分别制成单独的制剂,并且将两种单独的制剂包装在同一个药盒中。

5. 替格瑞洛和西洛他唑的药物组合物,其中每单位制剂中含有80~200mg替格瑞洛和30~250mg西洛他唑。

6. 替格瑞洛和西洛他唑的药物组合物,其中每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和50mg~100西洛他唑。

7. 替格瑞洛和西洛他唑的药物组合物,其中每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和50mg~70西洛他唑。

8. 权利要求1、2、5、6或7所述的药物组合物的制备方法,它包括将替格瑞洛和西洛他唑与药学上可接受的药用载体混合制成药剂学上可接受的任何药物制剂,其药物剂型包括但不限于片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,注射用粉针剂、水溶液注射剂。

9. 权利要求1、2、5、6或7所述的药物组合物的制备方法,它包括将替格瑞洛和西洛他唑与药学上可接受的药用载体混合制成单独的药物制剂,并且将两种单独的药物制剂包装在同一个药盒中,其药物剂型包括但不限于片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,注射用粉针剂、水溶液注射剂。

10. 权利要求1至7中任何一项所述的药物组合物在以下方面的应用:

(1) 在制备抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的药物中的应用;

(2) 在制备抑制或逆转冠状动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用;

(3) 在制备抑制或逆转颈动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用;

(4) 在制备预防或治疗与血小板聚集有关的疾病的药物中的应用;

(5) 在制备预防或治疗急性冠脉综合征的药物中的应用;

(6) 在制备预防或治疗心肌梗死、血栓形成中风、暂时性局部缺血发作和/或外周血管疾病的药物中的应用。

替格瑞洛和西洛他唑的药物组合物及其制备方法和应用

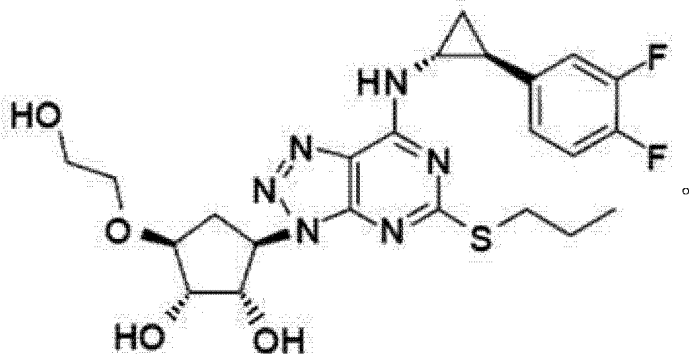
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域，涉及治疗或预防的药物组合物，它包含替格瑞洛和西洛他唑，用于心、脑及血管疾病的防治，以及它的制备方法和它在药物中的应用。

背景技术

[0002] 心、脑及血管疾病是发病率高、危害性大、致死、致残率高的疾病，心脑血管疾病本质上都是血管病变，血管病变的主要原因在于动脉血管的粥样脂质斑块以及由于粥样脂质斑块导致的血管异常，这是形成心脏和脑缺血、梗死病症的主要原因；关于动脉粥样硬化的发生机制，有脂质浸润、平滑肌增生、血栓形成、血小板聚集和动脉内膜损伤等学说，这说明心脑血管疾病发生的是多方面因素所致，因此，从多方面进行防治并且抑制或逆转脂质斑块，是解决问题的根本方法和思路，也是十分重要和有意义的。

[0003] 替格瑞洛(Ticagrelor, 又称作替卡格雷), 属于环戊基三唑并嘧啶类化合物, 化学名为(1S, 2S, 3R, 5s)-3-[7-[(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙氨基]-5-(硫丙基)-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, 分子式: C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S, 分子量 522. 57, CAS 号: 274693-27-5, 构式如下:



[0004] PCT 专利申请的国际公布 W000/34283 和中国专利号 99815926. 3 公开了替格瑞洛化合物及制备方法和药物用途; PCT 专利申请的国际公布 W02001/092262 和中国专利号 01810582. 3 公开了替格瑞洛的多个化合物晶型和非晶型。

[0005] 替格瑞洛是一种新型抗血小板药，替格瑞洛及其主要代谢产物能可逆性地与血小板 P2Y₁₂ADP 受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。与噻吩吡啶类抗血凝药氯吡格雷和普拉格雷不同，是首个能可逆性地作用于血小板上的二磷酸腺苷受体亚型 P2Y₁₂ 的抗血小板药，这一点不同于已在临床广泛使用的氯吡格雷，对 ADP 引起的血小板聚集有明显的抑制作用，能有效改善急性冠脉综合征患者的症状，降低死亡率。替格瑞洛口服每次 90 mg，每日 2 次，通常建议与阿司匹林联合用药。

[0006] 替格瑞洛半衰期仅 7 小时左右，每天须服药 2 次，这对依从性不佳的患者是一种挑战。毕竟患者不大可能完全遵守这种给药方式，例如，据估计，接受氯吡格雷治疗的患者中，约 20% 没有完全坚持给药方案，而这些患者在使用替格瑞洛时也不可能严格按照规定剂量使用，对于能够快速逆转的替格瑞洛来说，漏服药物很可能使患者很快发生心肌梗塞和中

风,即使替格瑞洛与阿司匹林联合用药,但是阿司匹林的半衰期只有 15-20 分钟,阿司匹林的药效无法弥补因漏服药物而导致的抗血凝作用下降带来的风险。使用替格瑞洛药物时,对于患者偶然性地不服从给药方案而潜在的治疗危险是替格瑞洛最大的使用担忧,另外,长时间、单一使用替格瑞洛,其疗效也可能会存在不确定性。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种含有替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,所述替格瑞洛还包括其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0008] 本发明的另一个目的是提供上述药物组合物的制备方法;本发明还涉及上述药物组合物在药物中的应用、医药用途。

[0009] 本发明组合物包括两种组合方式:

一种组合方式是将替格瑞洛与西洛他唑以复方制剂的形式存在,并且所述药物的剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型。使用相应的药用载体或辅料,采用不同的制备工艺可制成不同的复方药物制剂。应当理解的,复方制剂是指将替格瑞洛与西洛他唑作为药物活性成份而制成单独的制剂,可以是药剂学上能够接受的任何药物剂型,优选口服制剂,例如片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片,等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,或者是注射剂或透皮吸收剂,注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉针剂、冻干粉针剂)、水溶液注射剂、注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液;还包括皮肤外用的软膏剂、凝胶剂、乳液剂、乳胶剂、贴剂,等等;也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、胞腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)、口服溶液剂、注射剂(包括注射用粉针剂和注射液);

另一种组合方式是将替格瑞洛与西洛他唑分别制成单独的制剂,在使用时,患者可以先后依次用药,也可以将分开的替格瑞洛的制剂与西洛他唑的制剂混合后同时用药,以最终达到使用本发明所述的组合药物的目的,必须的,为了方便患者用药和表示药物组合的特征,应当将两种单独的制剂包装在同一个药盒中;进一步的,替格瑞洛与西洛他唑是单独制剂时,两者的药物剂型可以相同,也可以是不同的,如替格瑞洛片和西洛他唑片药物组合物、替格瑞洛胶囊和西洛他唑胶囊药物组合物、替格瑞洛片和西洛他唑胶囊药物组合物、替格瑞洛胶囊和西洛他唑片药物组合物,也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、胞腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)、口服溶液剂、注射剂(包括注射用粉针剂和注射液)等。

[0010] 应当理解,可同时或顺次给予本发明组合的化合物,这些组合化合物可以为同一或不同的药物组合物。如果顺次给药,第二种活性组分的延迟给药不应降低该活性成分组

合之间的协同治疗作用或者协同的药物作用机理的效果。还应当理解,无论同时或顺次给药,替格瑞洛和西洛他唑都可以以单独或任何组合形式给药,优选将替格瑞洛和西洛他唑同时给药或以单独药剂形式顺次给药,最优选同时给药。

[0011] 优选以单一组合制剂形式给予本发明的药物组合。

[0012] 本发明还提供应用替格瑞洛制备与西洛他唑同时或顺次给药用于治疗或预防心脑血管疾病的药物,以及在降低发生心肌梗死、脑卒中或心血管疾病导致的风险的应用,特别的,用于抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块。

[0013] 本发明的另一方面提供替格瑞洛与西洛他唑以协同作用的药物剂量的比率存在的本发明组合。

[0014] 替格瑞洛与西洛他唑组合的协同作用的药物剂量的比率,例如质量比为(0.2~5):1,所述替格瑞洛还包括其药学上可接受的盐或溶剂合物,组合物中替格瑞洛与西洛他唑的用量一般可采用其单独使用时显示治疗或预防作用效果的量是比较有利的。

[0015] 替格瑞洛口服适用的剂量一般为成人每日50~200mg水平给予该化合物,优选每日180mg单次或分两次给予该化合物,例如80mg、90mg、100mg、120mg、150mg、180mg、200mg,以及给予有效剂量的西洛他唑。

[0016] 优选的,替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,其中优选每单位制剂中含有80~200mg替格瑞洛和30~250mg西洛他唑,例如,每单位制剂中含有80~100mg替格瑞洛和30~150mg西洛他唑,具体的,每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和50mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和60mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和70mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和80mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和90mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和100mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有90mg替格瑞洛和110mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有80mg替格瑞洛和80mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有80mg替格瑞洛和90mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有180mg替格瑞洛和180mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有180mg替格瑞洛和200mg西洛他唑,或者每单位制剂中含有180mg替格瑞洛和120mg西洛他唑。

[0017] 虽然可以以化学原料形式给予药物组合的活性组分,但优选以药用组合物形式给予。本发明药用组合物包含替格瑞洛和所述西洛他唑,以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的本发明的药物组合。这些载体必须是可接受的,即可与配方的其它组分相容,并对其接受者无毒。当单独给予该组合物的各个组分时,它们一般各自是药用组合物形式。除另有说明,本发明所指的组合物是指含有替格瑞洛与西洛他唑的药物组合或其中替格瑞洛与西洛他唑的各组分的药物组合的组合物。

[0018] 优选的,替格瑞洛和西洛他唑的组合一般是单位剂量形式的具有一种或多种药学上可接受的载体的药用组合物,常用的单位制剂中含有的替格瑞洛与西洛他唑的剂量在以上所述中已经明确。

[0019] 使用相应的、不同的药用载体和制备工艺,可以将本发明药物组合物制成不同的药物剂型。本领域内的技术人员可以理解到的是,这些药用载体是为了便于生产加工成各种剂型、确保药物的安全、有效与稳定等因素,以及根据不同的药物剂型和药物自身的理化性质来选用的。药用载体的选择使用是本发明领域内的技术人员熟知和显而易见的。

[0020] 应当理解,对于口服或注射剂,按照本领域熟知的方法,通常根据不同的药剂来选

用或组合使用药用载体,可选择性的包括赋形剂或稀释剂,例如微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、磷酸钙、磷酸氢钙、羟丙基甲基纤维素、蔗糖、右旋糖酐、泊洛沙姆、氯化钠、山梨醇、葡萄糖、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精及其衍生物,等等;对于口服固体制剂,还可以选择性的包括粘合剂,例如聚维酮(聚乙炔吡咯烷酮)、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、黄原胶,等等;还包括润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、硬脂基富马酸钠、十二烷基硫酸钠,等等;还可选择性的包括崩解剂,例如羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉,等等;还可选择性的包括表面活性剂或助溶剂,例如十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80,等等;还可包括 pH 值调节剂或缓冲剂或助溶剂,例如磷酸盐缓冲液、柠檬酸、柠檬酸钠、醋酸盐缓冲液、稀盐酸、乳酸、碳酸钠、氢氧化钠,碱性有机化合物,如精氨酸、赖氨酸、葡甲胺、氨丁三醇,等等;还可选择性的包括防腐剂,例如苯甲酸钠、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯,等等;还可选择性的包括稳定剂和抗氧剂,例如金属络合剂选用乙二胺四乙酸及其盐(依地酸钙钠、依地酸二钠)等、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素 C、维生素 E,等等;还可选择性的包括口味调节剂,例如麦芽糖醇、果糖、蔗糖、糖精钠、桔子香精、草莓香精,等等;另外还可包括其它常规的、恰当的添加剂。还应当理解,物剂型是片剂或胶囊剂时,可以是膜包衣的。用于膜包衣的材料,包括适合的包衣剂,例如羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(肠溶包衣材料),等等;还可包含增塑剂,例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯,等等;还可选择性的包括适宜的增溶剂,如聚山梨醇酯-80;还可包含适宜的色素,如二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素,等等。应当理解,上述“可选择性的包括”是指即可以视需要选择使用,也可以不使用。

[0021] 特别的,本发明所述替格瑞洛与所述西洛他唑的药物组合物,替格瑞洛与西洛他唑的化学成分在药剂释放形式上可以不同,例如替格瑞洛可以缓释或控释的形式出现,而西洛他唑也可以缓释或控释的形式出现,以改善替格瑞洛与西洛他唑在起效或代谢方面的时间差异所造成的血药浓度的不协同作用。

[0022] 本发明申请中,“药物组合物”是指所述的一种或多种化合物或其生理上/药学上可接受的盐或前药,与其它化学成分,例如生理上/药学上可接受的载体或赋形剂形成的混合物,药物组合物的目的是有利于药物的施用、携带、保存;这里所说的“给药”是指为了预防或者治疗疾病而向有机体(包括患者或健康人群)投送式所述的化合物、其可药用的盐或其溶剂化物;所述“每单位制剂”是指最小包装或最小给药形式的制剂单元,如每一粒胶囊、每一粒片剂或丸剂、每一瓶口服溶液、每一袋颗粒剂或粉剂、每一支注射剂或注射液、每一瓶注射剂或注射液、每一枚栓剂、每一瓶滴眼液、每一管软膏剂,等等。

[0023] 另一方面的,现已发现,替格瑞洛与西洛他唑组合使用时,其显示出出乎意料的优点,尤其是该药物组合显示出优秀的、意想不到的在抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的作用。优选的,本发明替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,用于抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块,例如冠状动脉,或颈动脉,或者外周动脉,等等。因此,另一方面的,本发明提供一种抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的药物组合物,它含有替格瑞洛和西洛他唑,其中所述替格瑞洛还包括其药学上可接受的盐或溶剂化物,所述西洛他唑也包括其药学上可接受的盐或溶剂化物。本领域技术人员可以理解的,这种抑制或逆转动脉血管的粥样脂

质斑块的药物组合物中,替格瑞洛与西洛他唑的组合方式、每单位制剂中的剂量配比以及含量,与本发明前述的内容完全一样。

[0024] 进一步的,本发明还提供了替格瑞洛与所述西洛他唑的药物组合物的制备方法,它包括将替格瑞洛和所述西洛他唑与药学上可接受的药用载体混合制成药剂学上可接受的任何药物制剂,例如替格瑞洛和西洛他唑与药用载体干粉混合、干法制粒混合(干法制粒机处理)、湿法制粒混合(以水或乙醇溶液湿法制粒)、液态或半固态混合(如软胶囊剂的内容物、滴丸滴液混合)等,优选的药物剂型是片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉末、冻干粉针剂)、水溶液注射剂,注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液,也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、泡腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)、口服溶液剂、注射剂(包括注射用粉针剂和注射液)等;或者

本发明还提供的替格瑞洛和所述西洛他唑的药物组合物的制备方法,它包括将替格瑞洛和所述西洛他唑分别与药学上可接受的药用载体混合制成单独的药物制剂,并且将两种单独的药物制剂包装在同一个药盒中,优选的药物剂型是片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干混悬剂、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,注射用粉针剂(包括注射用无菌灌装粉末、冻干粉针剂)、水溶液注射剂,注射剂还可以是以葡萄糖、氯化钠、果糖、转化糖、木糖醇或麦芽糖等作为渗透压调节剂的静脉注射使用(包括静脉推注和静脉滴注)的水溶液。也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、泡腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)、口服溶液剂、注射剂(包括注射用粉针剂和注射液)等。

[0025] 另一方面,本发明还提供了替格瑞洛与西洛他唑的药物应用,替格瑞洛与西洛他唑协同作用,可在一定的质量配比范围内观察到。

[0026] 本发明替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,用于治疗或预防心脑血管疾病,以及在降低发生心肌梗死、脑卒中或心血管疾病导致的风险的应用,特别的,用于抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块。

[0027] 另外,该组合物具有抗血小板聚集作用,也可以用于制备预防或治疗与血小板聚集有关的疾病及动脉粥样硬化的药物中的应用;以及用于预防或治疗血小板聚集疾病;用于预防或治疗急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛、非ST段抬高心肌梗死或ST段抬高心肌梗死)患者,包括接受药物治疗和经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者,降低血栓性心血管事件的发生率;用于预防或治疗心肌梗死、血栓形成中风、暂时性局部缺血发作和/或外周血管疾病;用于预防或治疗不稳定或稳定心绞痛;用于预防和治疗动脉血栓形成并发症。

[0028] 现已发现,替格瑞洛与西洛他唑组合使用时,其显示出出乎意料的优点,尤其是该药物组合显示出优秀的、意想不到的在抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的作用。优选的,本发明替格瑞洛与西洛他唑的药物组合物,用于抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块,例如冠状动脉,或颈动脉,或者外周动脉,等等。

[0029] 本发明替格瑞洛与西洛他唑的组合物在制备抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的药物中的应用;优选替格瑞洛与西洛他唑的组合物在制备抑制或逆转冠状动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用;也优选替格瑞洛与西洛他唑的组合物在制备抑制或逆转颈动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用。

[0030] 动脉粥样硬化是导致一系列心、脑血管病的基础,冠状动脉的粥样脂质斑块是由于多重危险因素导致的冠状动脉血管壁损伤、血管中的有形成分发生聚集所形成的粥样、团块状的脂质沉着结构,冠状动脉的粥样脂质斑块是导致心肌梗死、心绞痛、心肌缺血的主要原因,危害性极大;颈动脉的粥样脂质斑块是由于多重危险因素导致的颈动脉血管壁损伤、血管中的有形成分发生聚集所形成的粥样、团块状的脂质沉着结构,颈动脉的粥样脂质斑块是导致脑栓塞事件和大脑缺血的主要原因,危害性同样巨大。

[0031] 替格瑞洛半衰期仅 7 小时左右,每天须服药 2 次,这对依从性不佳的患者是一种挑战。毕竟患者不大可能完全遵守这种给药方式,例如,据估计,接受氯吡格雷治疗的患者中,约 20% 没有完全坚持给药方案,而这些患者在使用替格瑞洛时也不可能严格按照规定剂量使用,对于能够快速逆转的替格瑞洛来说,会形成药效“真空期”,漏服药物很可能使患者很快发生心肌梗塞和中风,即使替格瑞洛与阿司匹林联合用药,但是阿司匹林的半衰期只有 15-20 分钟,阿司匹林的药效无法弥补因漏服药物而导致的抗血凝作用下带来的风险。然而,替格瑞洛和西洛他唑的组合药物,西洛他唑的药效在体内持续时间较长,药效持续时间是阿司匹林的 30 倍以上,可以有效地解决偶发性地漏服替格瑞洛而产生的药效“真空期”,减少可能发生的心脑血管事件。

[0032] 另外,发明人发现,替格瑞洛与西洛他唑的组合使用,能显著减少胃肠道出血的程度,远远小于替格瑞洛与阿司匹林的组合使用,显示出意想不到的创造性。

[0033] 具体实施方式 应当理解,在本发明的实施过程中,本领域普通技术人员在不脱离本发明的范围和精神实质的基础上产生的各种实施方案和修饰是显而易见的并且是容易进行的。通过下面的实施例来对本发明组合物做进一步具体说明,但并不表示实施例对本发明的限制。

[0034] 实施例 1. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方:

替格瑞洛	90g
西洛他唑	50g
甘露醇	160g
磷酸氢钙	85g
羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法一:将替格瑞洛、西洛他唑、甘露醇、磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠分别过 100 目

筛。按处方量称取后,先将替格瑞洛和西洛他唑混合均匀,得到 A 混合粉末,待用,另将羧甲基淀粉钠与磷酸氢钙按等量递加法混合均匀,然后与甘露醇混合均匀,得到 B 混合粉末,然后将 A 混合粉末与 B 混合粉末混合均匀,加入 2.5% 羟丙基纤维素水溶液制成软材,过 24 目筛制粒,60℃干燥后,20 目筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压制成 1000 片,每片含有 90mg 替格瑞洛和 50mg 西洛他唑,即得。

[0035] 制备方法二:将替格瑞洛、西洛他唑、甘露醇、磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛。先将 10g 羧甲基淀粉钠与 55g 磷酸氢钙按等量递加法混合均匀,然后与 80g 甘露醇混合均匀,再加入替格瑞洛混合均匀,加入 2.5% 羟丙基纤维素水溶液制成软材,过 24 目筛制粒,60℃干燥后,20 目筛整粒,得到 A 颗粒;另外将 8g 羧甲基淀粉钠与 30g 磷酸氢钙按等量递加法混合均匀,然后与 80g 甘露醇混合均匀,再加入西洛他唑混合均匀,加入 2.5% 羟丙基纤维素水溶液制成软材,过 24 目筛制粒,60℃干燥后,20 目筛整粒,得到 B 颗粒;然后将 A 颗粒和 B 颗粒混合均匀,加入硬脂酸镁,混匀,压制成 1000 片,每片含有 90mg 替格瑞洛和 50mg 西洛他唑。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1.8:1。

[0036] 实施例 2. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方:

替格瑞洛	90g
西洛他唑	60g
羟丙基甲基纤维素 (K _{4M})	380g
甘露醇	40g
微晶纤维素	30g
80% 乙醇水溶液	适量
羧甲基淀粉钠	6g
硬脂酸镁	4g
8% 聚乙烯吡咯烷酮水溶液	适量

制备方法:将替格瑞洛、西洛他唑、羟丙基甲基纤维素、甘露醇、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛。先将替格瑞洛、西洛他唑、羟丙基甲基纤维素、甘露醇、微晶纤维素混合均匀后,用 80% 乙醇水溶液制成软材,过 24 目筛制粒,60℃干燥后,20 目筛整粒,得到颗粒,加入羧甲基淀粉钠混合均匀后,加入 8% 聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,过 24 目筛制粒,60℃干燥后,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁,混匀,压制成 1000 片,每片含有 90mg 替格瑞洛和 60mg 西洛他唑,即得。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1.5:1。

[0037] 该替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂中,羟丙基甲基纤维素为亲水性聚合物,在该制剂中作为骨架材料,遇水或消化液膨胀形成凝胶屏障,控制替格瑞洛、西洛他唑缓释扩散,以起到缓释的作用,该片剂可每日口服一次,每次 2 片的剂量。

[0038] 实施例 3. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方:

替格瑞洛	90g
西洛他唑	80g
甘露醇	160g
磷酸氢钙	85g

羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法 :同实施例 1。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1.125 :1。

[0039] 实施例 4. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方 :

替格瑞洛	90g
西洛他唑	90g
甘露醇	160g
磷酸氢钙	85g
羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法 :同实施例 1。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1 :1。

[0040] 实施例 5. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方 :

替格瑞洛	90g
西洛他唑	100g
甘露醇	160g
磷酸氢钙	85g
羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法 :同实施例 1。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 0.9 :1。

[0041] 实施例 6. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方 :

替格瑞洛	80g
西洛他唑	80g
甘露醇	160g
磷酸氢钙	85g
羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法 :同实施例 1。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1 :1。

[0042] 实施例 7. 替格瑞洛和西洛他唑的组合片剂及其制备

处方 :

替格瑞洛	80g
西洛他唑	100g
甘露醇	160g

磷酸氢钙	85g
羧甲基淀粉钠	18g
2.5% 羟丙基纤维素水溶液	适量
硬脂酸镁	5g

制备方法：同实施例 1。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 0.8:1。

[0043] 实施例 8. 替格瑞洛和西洛他唑的组合胶囊剂及其制备

处方：

替格瑞洛	80g
西洛他唑	50g
甘露醇	75g
预胶化淀粉	100g
羧甲基淀粉钠	10g
硬脂酸镁	3.5g
3% 聚乙烯吡咯烷酮的 70% 乙醇溶液	适量

制备方法 1：将替格瑞洛、西洛他唑、甘露醇、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠分别过 100 目筛。按处方量称取后，先将替格瑞洛和西洛他唑按等量递加法混合均匀，得到 A 混合粉末，待用；另将羧甲基淀粉钠与甘露醇等量递加法混合均匀，然后与预胶化淀粉混合均匀，得到 B 混合粉末，然后将 A 混合粉末与 B 混合粉末混合均匀，加入水溶液 3% 聚乙烯吡咯烷酮的 70% 乙醇溶液制成软材，过 20 目筛制粒，60℃ 烘干，干颗粒过 18 目筛整粒，加硬脂酸镁混合均匀，填充至 1000 粒胶囊，每粒胶囊含有 80mg 替格瑞洛和 50mg 西洛他唑，即得。

[0044] 制备方法 2：采用干法制粒，用聚乙烯吡咯烷酮固体粉末代替其在处方中的乙醇溶液。将替格瑞洛、西洛他唑、甘露醇、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮分别过 100 目筛。按处方量称取后将聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠与甘露醇等量递加法混合均匀，然后与预胶化淀粉混合均匀，再加入预先已经混合均匀的替格瑞洛和西洛他唑的粉末，混合均匀，采用干法制粒机制粒，过 20 目筛整粒，加硬脂酸镁混合均匀，填充至 1000 粒胶囊，每粒胶囊含有 80mg 替格瑞洛和 50mg 西洛他唑，即得。替格瑞洛与西洛他唑的质量比为 1.6:1。

[0045] 实施例 9. 本发明替格瑞洛和西洛他唑的组合物在抑制或逆转主动脉的粥样脂质斑块的作用

应用大鼠主动脉粥样硬化模型做比较研究。

[0046] 方法：采用喂饲高脂饲料及维生素 D3 联合造模的方法，构建大鼠主动脉粥样硬化模型，将造模大鼠随机分为空白组、模型组、替格瑞洛给药组、组合物给药组，每组 8 只。

[0047] 实验分组：

(1) 空白组：基础颗粒饲料喂饲；

(2) 模型组：造模饲料（基础颗粒饲料 +2% 猪油 +1% 胆固醇）；

(3) 替格瑞洛给药组：造模饲料喂饲 + 替格瑞洛（20mg/kg）；

(4) 组合物给药组：造模饲料喂饲 + 替格瑞洛（20mg/kg）+ 西洛他唑（剂量按照与替格瑞洛配比确定）。

[0048] 造模方法：每日 1 次，连续给药 10 周，给药组和模型组在给药期间继续喂饲高脂饲

料,并灌胃给予造模药物丙基硫氧嘧啶以加快模型形成;空白组喂饲基础饲料。

[0049] 脂质斑块的病理组织学检查:造模期结束后,取各组大鼠主动脉血管标本,纵向剖开,生理盐水冲洗,置于 10% 中性甲醛中固定。标本经苏丹 IV 染色后应用图象分析仪测定主动脉内膜脂质斑块面积百分比(脂质斑块面积与血管总面积的比值)。结果如下表 1。

[0050] 表 1

实验分组		质斑块面积比值	主动脉脂质斑块面积比值 ($\bar{X} \pm S, \%, n=8$)
空白组			小于 2
模型组			67.53 \pm 1.81
替格瑞洛给药组			44.15 \pm 1.76
组合物给药组 (替格瑞洛与 西洛他唑的质 量配比)	替格瑞洛: 西洛他唑=1.8: 1		21.37 \pm 1.83
	替格瑞洛: 西洛他唑=1.5: 1		19.77 \pm 1.79
	替格瑞洛: 西洛他唑=1.125: 1		19.95 \pm 1.80
	替格瑞洛: 西洛他唑=1: 1		19.62 \pm 1.88
	替格瑞洛: 西洛他唑=0.9: 1		22.91 \pm 1.69
	替格瑞洛: 西洛他唑=0.8: 1		23.57 \pm 1.78

结论:本发明替格瑞洛与西洛他唑的组合物在大鼠动脉粥样硬化模型形成中,能显著降低主动脉脂质斑块面积比值,相对于替格瑞洛给药组,具有非常显著差异, $p < 0.01$ 。说明本发明替格瑞洛与西洛他唑的组合物具有显著抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的良好作用;这对于降低发生心肌梗死、脑卒中或心血管疾病导致的风险的有重要意义。

[0051] 实施例 10. 本发明替格瑞洛与西洛他唑的组合物在抑制或逆转颈动脉的粥样脂质斑块的作用

构建大白兔颈动脉粥样硬化动物模型做比较研究。

[0052] 方法:大白兔于高脂高胆固醇饲料喂养 1 周后行兔颈动脉狭窄模型制作:25% 乌拉坦按 1g/kg 耳缘静脉麻醉,在无菌条件下,于兔颈前正中皮肤切开 3 ~ 4cm 纵切口,充分分离显露右颈总动脉长约 3 ~ 4cm,将右颈总动脉固定于自制有机玻璃血管槽中,动脉两端予以橡皮筋拉紧阻断血流。10ml 注射器内装生理盐水,接 4.5 号头皮针,平行于血管纵轴方向穿刺阻断血管的一端进入血管内,充盈血管。另一端用 4.5 号头皮针穿刺进入血管,生理盐水冲洗置换出血管腔内的血液后,空气置换出血管内生理盐水。接上已调节好流量 100ml/min 医用氮气气流,历时 5min 造成内皮干燥,内膜损伤。然后生理盐水置换出血管腔内的气体,放开动脉两端阻断血流的橡皮筋恢复血流。压迫穿刺点 4 ~ 5min 止血。缝合皮肤并包扎。自身对照左颈总动脉不做任何处理,术前、术后均不用抗生素。术后继续高脂喂养 6 周,行病理学检查示损伤的右颈动脉管壁全周明显增厚,管腔狭窄较明显,呈右颈动脉粥样斑块期进展状态,即为造模成功。将造模成功的大白兔随机分为模型空白组、替格瑞洛给

药组、组合物给药组,每组 8 只。

[0053] 实验分组：

- (1) 模型空白组 :基础颗粒饲料喂饲；
- (2) 替格瑞洛给药组 :基础颗粒饲料喂饲 + 替格瑞洛 (20mg/kg)；
- (4) 组合物给药组 :基础颗粒饲料喂饲 + 替格瑞洛 (20mg/kg) + 西洛他唑(剂量按照与替格瑞洛配比确定)。

[0054] 给药组每日给药 1 次,各组连续喂饲 / 给药 12 周 。

[0055] 脂质斑块的病理组织学检查 :喂饲 / 给药期结束后,麻醉固定同前,于兔颈前正中皮肤切开 3 ~ 4cm 切口,充分分离显露左、右颈总动脉长约 3 ~ 4cm, 并确认右颈总动脉为病变动脉,切取右颈总病变动脉长约 2cm,并切取相同长度的对应左颈总动脉,冲洗血管内血液,置于 10% 甲醛中固定。 标本经苏丹 IV 染色后应用图象分析仪测定血管内膜脂质斑块面积百分比 (脂质斑块面积与血管总面积的比值)。 结果如下表 2。

[0056] 表 2

实验分组		颈动脉脂质斑块面积比	
		$\bar{X} \pm S, \%, n=8$	
		右颈总动脉	左颈总动脉
模型空白组		51.26±1.86	21.53±1.79
替格瑞洛给药组		32.58±1.80	17.41±1.67
组合物给药组 (替格瑞洛与西洛他唑的质量配比)	替格瑞洛: 西洛他唑=1.8: 1	13.88±1.80	3.96±1.76
	替格瑞洛: 西洛他唑=1.5: 1	12.91±1.76	3.12±1.72
	替格瑞洛: 西洛他唑=1.125: 1	13.75±1.83	3.46±1.69
	替格瑞洛: 西洛他唑=1: 1	13.90±1.86	3.83±1.79
	替格瑞洛: 西洛他唑=0.9: 1	14.09±1.75	4.29±1.83
	替格瑞洛: 西洛他唑=0.8: 1	14.84±1.87	4.59±1.77

结论 :本发明替格瑞洛与西洛他唑的组合物在大白兔颈动脉粥样硬化的动物模型中,能显著降低颈动脉脂质斑块面积比值,在逆转轻中度脂质病变的左颈总动脉中,相对于替格瑞洛给药组,具有非常显著差异, $p<0.01$;在逆转重度脂质病变的右颈总动脉中,相对于替格瑞洛给药组,也具有非常显著差异, $p<0.01$,两者相对于模型空白组, $p<0.005$ 。显示出本发明药物组合物在逆转颈动脉的粥样脂质斑块中的突出效果。

[0057] 实施例 11. 实施例 1 至 8 中任何一项所述的药物组合物在以下方面的应用：

- (1) 在制备抑制或逆转动脉血管的粥样脂质斑块的药物中的应用；
- (2) 在制备抑制或逆转冠状动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用；
- (3) 在制备抑制或逆转颈动脉的粥样脂质斑块的药物中的应用；
- (4) 在制备预防或治疗与血小板聚集有关的疾病的药物中的应用；

-
- (5) 在制备预防或治疗急性冠脉综合征的药物中的应用；
 - (6) 在制备预防或治疗心肌梗死、血栓形成中风、暂时性局部缺血发作和 / 或外周血管疾病的药物中的应用。