

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710048355.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 6 日

[11] 公开号 CN 101234107A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.1.30

[21] 申请号 200710048355.8

[71] 申请人 成都力思特制药股份有限公司

地址 610063 四川省成都市锦江工业开发区

[72] 发明人 朱登军

[74] 专利代理机构 成都天嘉专利事务所

代理人 赵 丽

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

含(3S, 2' S) - 3 - (2' - 羟基 - 2' - 环戊基 - 2' - 苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的药物组合物及其应用

[57] 摘要

本发明公开了一种含(3S, 2' S) - 3 - (2' - 羟基 - 2' - 环戊基 - 2' - 苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐活性成分的药物组合物, 以及该组合物在制备治疗慢性阻塞性肺病、尿失禁疾病、各种休克疾病以及麻醉前辅助用药药物中的应用。 本发明药物组合物活性成分光学纯度高, 体内过程立体选择性强、疗效确定, 对疾病的针对性强, 从而有效避免了毒副作用的产生。

1、含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的药物组合物, 其特征在于: 它是以 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐为活性成分, 外加药学上可以接受的其他辅助成分制成; 其中, 每一最小制剂单位中含所述活性成分的重量配比为 0.1~10mg。

所述的其他辅助成分包括酸碱调节剂、固体填充剂、粘合剂、润滑剂, 以及起赋型作用的赋型剂。

2、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述酸碱调节剂选自盐酸、硫酸或磷酸中的任一种。

3、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述固体填充剂选自淀粉、糊精、糖粉、甘露醇、微晶纤维素、硫酸钙中的任一种。

4、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述粘合剂选自羟丙甲纤维素、聚维酮、糊精、纤维素的其他衍生物中的任一种。

5、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶中的任一种。

6、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述的起赋型作用的赋型剂包括水、无水乙醇、固体填充剂、粘合剂、润滑剂, 或起抛射作用的氟氯烷烃、碳氢化合物、压缩气体中的任一种。

7、如权利要求 1 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述的药物组合物, 具体为液体制剂, 该液体制剂的 pH 值为 3.5~6.5; 其中所述的活性成分在液体制剂中所占的重量配比为: 0.1mg~10mg/ml。

8、如权利要求 1 所述的药物组合物在制备治疗慢性阻塞性肺病、休克疾病、尿失禁疾病以及麻醉前辅助用药药物中的应用。

含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐 的药物组合物及其应用

技术领域

本发明涉及一种药物组合物, 具体的, 本发明涉及含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的药物组合物, 以及该组合物在制备治疗慢性阻塞性肺病、尿失禁疾病、休克疾病以及麻醉前辅助用药药物中的应用。

背景技术

手性药物的合成与研究已成为 21 世纪药学研究领域的重点和热点, 手性药物被认识已有 150 多年的历史了, 而临床研究最近几十年才开始的。目前药学界一个重要的变革趋势就是着重于使用高光学纯度的单一光学异构体作为特效药, 今后大多数手性创新药物将集中于单一的对映体。

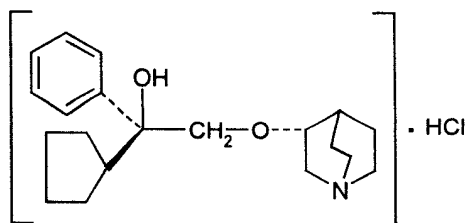
世界上常用的合成药物中, 约有 40% 为手性药物, 但大多数都是以外消旋体的形式给药的, 而以外消旋体形式给药往往存在以下弊端:

- (1) 消旋体中仅其中一种对映体有活性, 另外的对映体活性很低或无活性, 或者对映体活性有质的不同, 如外消旋体总血浓度并不能真实地反应发挥效应的对映体的浓度;
- (2) 某些药物的某一特定的毒性主要归因于其中一种对映体;
- (3) 对映体之间存在相互作用的可能性;
- (4) 对映体间具有相同的药理活性。

盐酸戊乙奎醚, 英文名: Penethyclidine Hydrochloride, 化学名: 3- (2-环戊基-2-羟基-2-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐, 分子式: $C_{20}H_{29}NO_2 \cdot HCl$, 分子量: 351.92。

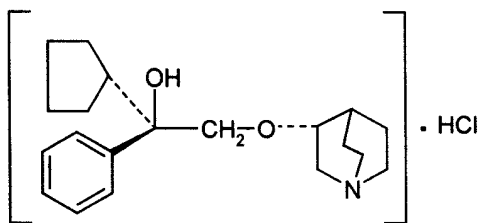
盐酸戊乙奎醚化合物分子结构中包含 2 个手性碳原子, 2 对外消旋体, 4 个光学异构体, 其四个手性化合物的空间结构式分别如下:

(1)、(3R, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐



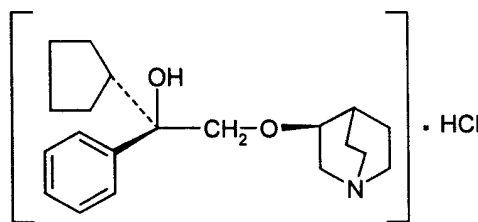
R-1

(2)、(3R, 2'R) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐



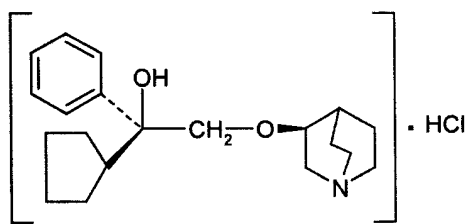
R-2

(3)、(3S, 2'R) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐



S-1

(4)、(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐



S-2

目前, 有关以盐酸戊乙奎醚 4 个手性化合物用于药物组合物的研究还未曾见报道。

发明内容

本发明的目的在于提供一种含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的药物组合物, 以及该组合物被赋型为液体制剂、固体制剂、喷雾

制剂。

本发明所述的药物组合物中活性成分光学纯度高，体内过程立体选择性强、疗效确定，对疾病的针对性强，从而有效避免了毒副作用的产生。

本发明的另一目的在于提供该药物组合物在制备治疗慢性阻塞性肺病、尿失禁疾病、休克疾病以及麻醉前辅助用药药物中的应用。

为实现上述发明目的，本发明采用的技术方案如下：

含(3S, 2'S)-3-(2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基)奎宁环烷盐酸盐的药物组合物，其特征在于：它是以(3S, 2'S)-3-(2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基)奎宁环烷盐酸盐为活性成分，外加药学上可以接受的其他辅助成分制成；其中，每一最小制剂单位(每支、每粒、每片或每瓶)中含所述活性成分的重量配比为：0.1~10mg。

本发明所述的其他辅助成分包括酸碱调节剂、固体填充剂、粘合剂、润滑剂，以及起赋型作用的赋型剂。

所述酸碱调节剂选自盐酸、硫酸或磷酸中的任一种。

所述固体填充剂选自淀粉、糊精、糖粉、甘露醇、微晶纤维素、硫酸钙中的任一种。

所述粘合剂选自羟丙甲纤维素、聚维酮、糊精、纤维素的其他衍生物中的任一种。

所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶中的任一种。

本发明所述的起赋型作用的赋型剂包括水、无水乙醇、或上述固体填充剂、粘合剂、润滑剂，或起抛射作用的氟氯烷烃、碳氢化合物及压缩气体。

所述氟氯烷烃选自氟里昂、HFC-134a中的任一种。

所述碳氢化合物选自乙醇、丙烷、正丁烷、异丁烷中的任一种。

所述压缩气体选自二氧化碳、氮气、一氧化氮中的任一种。

本发明所述的药物组合物，具体可赋型为液体制剂，该液体制剂的pH值为3.5~6.5；其中所述的(3S, 2'S)-3-(2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基)奎宁环烷盐酸盐在该液体制剂中的浓度范围为：0.1mg/ml~10mg/ml。

本发明所述的液体制剂包括口服液体制剂、注射液体制剂、喷雾液体制剂、气雾液体制剂，其中：

口服制剂、注射剂每制剂单位含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐 0.1~10mg。

喷雾液体制剂、气雾液体制剂每制剂单位含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐 0.1~1mg。

本发明所述液体制剂可以皮下注射、肌肉注射、静脉注射方式给药, 也可以口服、通过呼吸吸入的方式给药。

本发明所述的药物组合物, 具体可赋型为固体制剂, 该固体制剂包括片剂、胶囊剂, 其中所述的 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐在片剂或胶囊中的重量配比分别为 0.1~1mg/片、0.1~1mg/粒。其他辅料为淀粉、糊精、糖粉、甘露醇、微晶纤维素、硫酸钙、羟丙甲纤维素、聚维酮、纤维素的其他衍生物、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠或微粉硅胶。

本发明所述的含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的药物组合物在制药中的主要用途为:

- 1、在制备治疗慢性阻塞性肺病药物中的应用;
- 2、在制备治疗尿失禁疾病药物中的应用;
- 3、在制备治疗休克疾病药物中的应用;
- 4、在制备麻醉前辅助用药药物中的应用。

下面通过药理学及药代动力学实验, 对本发明药物组合物的药效作用作进一步说明。

药理学实验: 盐酸戊乙奎醚 4 个光学异构体对 QNB 与 M 受体结合的竞争性抑制作用结果如下:

化合物	IC ₅₀ (M)
(3R, 2' S) -3- (2' -羟基-2' -环戊基-2' -苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐	3.3×10^{-7}
(3R, 2' R) -3- (2' -羟基-2' -环戊基-2' -苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐	0.8×10^{-9}
(3S, 2' R) -3- (2' -羟基-2' -环戊基-2' -苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐	5.4×10^{-8}
(3S, 2' S) -3- (2' -羟基-2' -环戊基-2' -苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐	2.1×10^{-6}

从以上数据可以看出: 盐酸戊乙奎醚不同的光学异构体对 M 受体的结合活性具有显著的差别。

药代动力学研究实验: 盐酸戊乙奎醚不同的光学异构体药代动力学参数如下:

项目	(3R, 2' S)	(3R, 2' R)	(3S, 2' R)	(3S, 2' S)	盐酸戊乙奎醚
$T_{1/2\beta}$ (h)	14.2 ± 0.7	11.6 ± 2.83	7.83 ± 2.57	8.49 ± 1.67	8.4 ± 2.79
T_{\max} (h)	0.081 ± 0.02	0.085 ± 0.027	0.065 ± 0.049	0.043 ± 0.088	0.068 ± 0.032
C_{\max}	23.5 ± 9.54	15.8 ± 3.15	19.3 ± 8.46	14.6 ± 4.72	30.2 ± 6.10
AUC	23.5 ± 9.54	15.8 ± 3.15	19.3 ± 8.46	14.6 ± 4.72	10.7 ± 26.30

以上结果表明：盐酸戊乙奎醚不同的光学异构体其药代动力学差异显著。

本发明的优点在于：本发明药物组合物活性成分光学纯度高，体内过程立体选择性强、疗效确定，对疾病的针对性强，从而有效避免了毒副作用的产生。

具体实施方式

实施例 1

一种含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的注射制剂，其特征在于组成成分及重量配比为：

配方（一）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：0.1g

纯化水：1L

盐酸 (3mol/L)：10ml

制备成 1000 支，单位浓度 0.1mg/ml。

配方（二）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：1g

纯化水：1L

盐酸 (3mol/L)：10ml

制备成 1000 支，单位浓度 1mg/ml。

配方（三）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：10g

纯化水：1L

盐酸 (3mol/L)：10ml

制备成 1000 瓶，单位浓度 10mg/ml。

用于治疗慢性阻塞性肺病、休克疾病、尿失禁疾病及麻醉前辅助用药。

实施例 2

一种含 (3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐的片剂，其特征在于组成成分及重量配比为：

配方（四）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：0.1g

乳糖：68g

羧甲基淀粉钠：10g

硬脂酸镁：0.35g

制备成 1000 片，单位含量 0.1mg/片，口服，每次 1 片，每日 1 次。

配方（五）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：1g

乳糖：68g

羧甲基淀粉钠：10g

硬脂酸镁：0.35g

制备成 1000 片，单位含量 1mg/片，口服，每次 1 片，每日 1 次。

配方（六）

(3S, 2'S) -3- (2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基) 奎宁环烷盐酸盐：0.1g

乳糖：520g

羧甲基淀粉钠：10g

硬脂酸镁：0.35g

制备成 1000 粒，单位含量 0.1mg/粒，口服，每次 1 粒，每日 1 次。

配方（七）

（3S，2'S）-3-（2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基）奎宁环烷盐酸盐：1g

乳糖：520g

羧甲基淀粉钠：10g

硬脂酸镁：0.35g

制备成 1000 粒，单位含量 1mg/粒，口服，每次 1 粒，每日 1 次。

用于治疗慢性阻塞性肺病、各种休克疾病、尿失禁疾病及麻醉前辅助用药。

实施例 3

一种含（3S，2'S）-3-（2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基）奎宁环烷盐酸盐的气雾剂、喷雾剂，其特征在于组成成分及重量配比为：

配方（八）

（3S，2'S）-3-（2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基）奎宁环烷盐酸盐：10g

无水乙醇：1000ml

HFC-134a：11.2kg

制备成 1000 瓶，单位浓度 10mg/瓶。

用于治疗慢性阻塞性肺病、各种休克疾病。

配方（九）

（3S，2'S）-3-（2'-羟基-2'-环戊基-2'-苯基乙氧基）奎宁环烷盐酸盐：10g

纯化水：1000ml

制备成 1000 瓶，单位浓度 10mg/瓶。

用于治疗慢性阻塞性肺病、各种休克疾病。