



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101810611 A

(43) 申请公布日 2010.08.25

(21) 申请号 201010146002.3

(22) 申请日 2010.04.10

(71) 申请人 山东新华制药股份有限公司

地址 255000 山东省淄博市高新区技术产业
开发区化工区

(72) 发明人 李进都 韩勇 孙科 常森

(51) Int. Cl.

A61K 31/4365(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物及其
制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种普拉格雷及其酸加成盐环糊精包合物,具有稳定的包含结构,它具有易合成,易保存,在空气中稳定,并且增加了普拉格雷及其酸加成盐的水溶性,它们通过普拉格雷及其酸的加成盐与各种环糊精在水和有机溶剂中反应制备成稳定的包合物,可作为治疗药物,或将具有潜在的应用。

1. 一种普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物,其中环糊精是 α -环糊精, β -环糊精, γ -环糊精或三种环糊精的修饰物。
2. 根据权利要求1所述的普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物,其特征在于所述环糊精的修饰物为羟丙基 β -环糊精。
3. 根据权利要求1所述的普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物,其特征在于所述的普拉格雷的酸加成盐包括盐酸盐,马来酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐或磺酸盐。
4. 一种制备权利要求1所述普拉格雷及其酸加成盐环糊精包合物的方法,其特征在于先将普拉格雷或其酸加成盐溶于有机溶剂,然后加到环糊精水溶液中,其中:普拉格雷或其酸加成盐与环糊精的摩尔比是 1 : 1-1 : 6,反应时间 1-10 小时,反应温度 5-70°C。
5. 根据权利要求4所述的普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物的制备方法,其特征在于所述的有机溶剂包括醇类,腈类,酮类有机溶剂之一或组合。
6. 根据权利要求4所述的普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物的制备方法,其特征在于所述的有机溶剂为甲醇,乙醇,乙腈,丙酮或它们之间的组合。

普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物及其制备方法

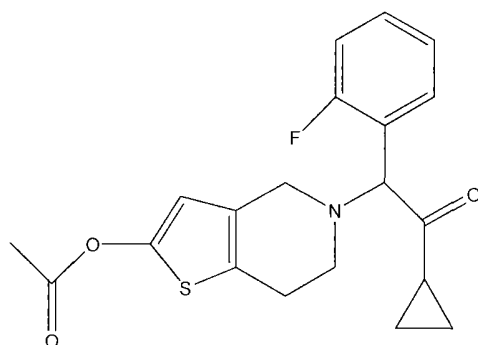
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成制备工艺,特别是涉及一种血小板抑制剂普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物以及它们的制备方法。

背景技术

[0002] 噻吩并吡啶类药物例如噻氯匹定,氯吡格雷已被用于治疗血栓的形成和相关的疾病。普拉格雷({2-乙酰氧基-5-(α -环丙基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶})作为新一代的噻吩吡啶类口服抗血小板药物也已上市,商品名 Effient。普拉格雷结构式如 I,是一种腺苷二磷酸(ADP)受体拮抗剂,它属于前体药物,本身并不具有活性在体内有效的转化成它的活性代谢物 R-138727;R-138727 减少了对细胞色素 P-450 酶的依赖性,并且迅速的、特异性的、不可逆的结合到血小板 P2Y₁₂ 的嘌呤碱基受体,抑制 ADP 调节血小板的活性和聚集。但是直接用普拉格雷做药物制剂也存在一些不足,例如专利 W02008073759 指出普拉格雷由于在存储过程易于水解和氧化,虽然专利 CN1214031, W02009129983, W02009130289 等普拉格雷被制成各种酸式加成盐,但其稳定性及生物利用度并没有太大的改观,而环糊精药物包合物已在药剂学中得到了广泛应用例如增加药物的溶解性,提高药物的稳定性,提高药物的生物利用度等,因此普拉格雷及其酸式加成盐的环糊精包合物或许能够克服普拉格雷和其酸式加成盐的不足,提高它们的稳定性和生物利用度。

[0003]



I

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是提供一种普拉格雷及其酸加成盐的环糊精包合物及其制备方法。

[0005] 本发明的普拉格雷(I)及其酸式加成盐(I·HY)环糊精(CDs)包合物可以分别简单的表示为下式:

[0006] CDs-I 和 CDs-I·HY

[0007] 其中,CDs 是环糊精,包括 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精,以及三种环糊精的修饰物例如羟丙基 β -环糊精。

[0008] HY 是质子酸,包括无机酸和有机酸,无机酸主要是盐酸、硫酸、氢溴酸,有机酸主要是马来酸、甲磺酸。

[0009] 其中本发明的普拉格雷及其酸式加成盐,还存在不对称碳原子,存在 R 构型和 S 构型的立体异构体,他们各自独立或以任意比例混合的化合物都包含在本发明中。

[0010] 本发明的普拉格雷及其酸式加成盐的环糊精包合物的制备方法,包括如下步骤:

[0011] 将环糊精溶于蒸馏水中,一般保持温度在 5-70℃ 之间,然后按普拉格雷及其酸式加成盐和环糊精摩尔比 1 : 1-6,把普拉格雷或其盐溶于有机溶剂,然后滴加入环糊精的水溶液中,反应时间 1-10 小时,然后通过沉淀法,冷冻干燥法收集包合物。

[0012] 所用的有机溶剂包括醇类,腈类,酮类有机溶剂之一或组合,优选的有机溶剂是乙醇,甲醇,丙酮,乙腈,以及它们之间的混合液。

[0013] 本发明的优点:

[0014] 本发明合成了普拉格雷及其酸式加成盐的环糊精药物包合物,具有稳定的包合结构,它具有易合成,易保存,在空气中稳定的特点。提高了药物的稳定性,提高了药物的生物利用度。

具体实施方式

[0015] 为了详细的说明本发明,下面的反应流程总结了上述的反应步骤,优选的实施方式和操作参考下面的施例,但本发明的范围不局限于此。

[0016] 实施例 1:

[0017] 普拉格雷 β -环糊精包合物 (β -CD-I)

[0018] 按照 1 : 2.5 的摩尔比称取普拉格雷 0.83g 和 β -环糊精 6.31g,6.31g β -环糊精加入到 150ml 水中,加热到 50℃,把 0.83g 普拉格雷溶解到 20ml 乙腈中,然后滴加到环糊精水溶液中,50℃ 下搅拌 3 小时,然后冷却 5℃ 左右,静置过夜,过滤,先后用水和乙腈洗涤沉淀,真空干燥的 2.83g 普拉格雷 β -环糊精包合物。

[0019] 实施例 2:

[0020] 普拉格雷盐酸盐 β -环糊精包合物 (β -CD-I • HCl)

[0021] 按照 1 : 5 的摩尔比称取普拉格雷盐酸盐 0.91g 和 β -环糊精 12.63g,12.63g β -环糊精加入到 200ml 水中,加热到 60℃,把 0.91g 普拉格雷盐酸盐溶解到 5ml 甲醇中,然后滴加到环糊精水溶液中,60℃ 下搅拌 1 小时,然后冷却室温,静置过夜,过滤,先后用水和甲醇洗涤沉淀,真空干燥的 2.17g 普拉格雷 β -环糊精包合物。

[0022] 实施例 3:

[0023] 普拉格雷 γ -环糊精包合物 (γ -CD-I)

[0024] 按照 1 : 2 的摩尔比称取普拉格雷 0.83g 和 γ -环糊精 5.77g,室温下 5.77g γ -环糊精加入到 50ml 水中,把 0.83g 普拉格雷溶解到 12ml 乙腈中,然后滴加到环糊精水溶液中,搅拌 2 小时,然后冷却 0℃ 左右,静置过夜,过滤,先后用水和乙腈洗涤沉淀,真空干燥的 3.18g 普拉格雷 γ -环糊精包合物。

[0025] 实施例 4:

[0026] 普拉格雷马来酸盐 γ -环糊精包合物 (γ -CD-I • Maleic acid)

[0027] 按照 1 : 6 的摩尔比称取普拉格雷马来酸盐 1.09g 和 γ -环糊精 17.32g,室温下

17.32g γ -环糊精加入到 80ml 水中,把 1.09g 普拉格雷溶解到 8ml 甲醇中,然后滴加到环糊精水溶液中,搅拌 8 小时,然后冷却 0℃左右,静置过夜,过滤,先后用水和甲醇洗涤沉淀,真空干燥的 3.32g 普拉格雷马来酸盐 γ -环糊精包合物。

[0028] 实施例 5:

[0029] 普拉格雷 α -环糊精包合物 (α -CD-I)

[0030] 按照 1 : 5 的摩尔比称取普拉格雷 0.83g 和 α -环糊精 10.81g,10.81g α -环糊精加入到 80ml 水中,加热到 50℃,把 0.83g 普拉格雷溶解到 20ml 乙腈中,然后滴加到环糊精水溶液中,50℃下搅拌 10 小时,然后冷却 5℃左右,静置过夜,过滤,先后用水和乙腈洗涤沉淀,真空干燥的 2.20g 普拉格雷 α -环糊精包合物。

[0031] 实施例 6:

[0032] 普拉格雷硫酸盐羟丙基 β -环糊精包合物 (HP- β -CD-I \cdot H₂SO₄)

[0033] 按照 1 : 4 的摩尔比称取普拉格雷硫酸盐 1.05g 和 HP- β -环糊精 12.28g,12.28g HP- β -环糊精加入到 100ml 水中,加热到 50℃,把 1.05g 普拉格雷硫酸盐溶解到 10ml 甲醇中,然后滴加到环糊精水溶液中,50℃下搅拌 9 小时,然后冷却 5℃左右,静置过夜,过滤,先后用水和甲醇洗涤沉淀,真空干燥的 2.77g 普拉格雷硫酸盐羟丙基 β -环糊精包合物。