



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109535216 A

(43)申请公布日 2019.03.29

(21)申请号 201710864145.X

(22)申请日 2017.09.22

(71)申请人 上海汇伦生命科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试
验区郭守敬路351号2号楼650-10室

申请人 上海汇伦江苏药业有限公司

(72)发明人 李文华 秦继红

(74)专利代理机构 上海衡方知识产权代理有限
公司 31234

代理人 卞孜真 周世亮

(51)Int.Cl.

C07J 9/00(2006.01)

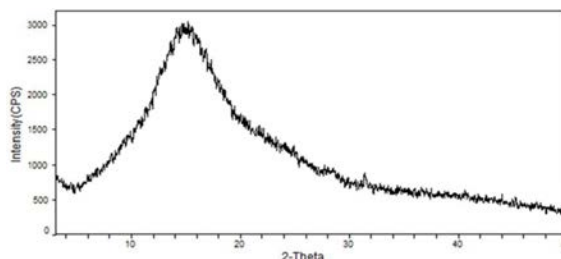
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种无定型奥贝胆酸的制备方法及无定型
奥贝胆酸

(57)摘要

本发明属于药物晶型领域,具体涉及一种无定型奥贝胆酸的制备方法、由该方法制备的无定型奥贝胆酸及其在制备预防或治疗法尼醇X受体介导的相关疾病的药物方面的用途。本发明所提供的无定型奥贝胆酸的制备方法,主要包括以下两个步骤:(a)将结晶奥贝胆酸与水以质量(g):体积(ml)为1:1~1:100的比例混合,在20~80℃下搅拌0.5~48h;(b)过滤,干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。该方法简化了操作步骤,避免有机溶剂的大量使用,产物收率高达98%-99%,而且无需进一步的纯化步骤即可制备出纯度高稳定性好的无定型奥贝胆酸。



1. 一种无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述方法包含以下步骤:
 - (a) 将奥贝胆酸与水混合;
 - (b) 过滤,干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。
2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述步骤(a)中所述奥贝胆酸与水的质量体积比优选为1:1~1:100;更优选为1:5~1:80;更优选为1:5~1:40。
3. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中将奥贝胆酸与水混合后,优选在20~80℃下搅拌;更优选在40~70℃下搅拌。
4. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述步骤(a)中将奥贝胆酸与水混合后,搅拌时间优选为0.5~24h;优选为1~15h;更优选3~10h。
5. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述步骤(b)中干燥的温度为20~100℃。
6. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述步骤(b)中干燥的温度优选为30~80℃;更优选为40~80℃。
7. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,所述步骤(a)中与水混合的奥贝胆酸为结晶奥贝胆酸。
8. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述方法包含以下步骤:
 - (a) 将奥贝胆酸与水按质量体积比1:1~1:100混合,在20~80℃下搅拌0.5~24h;
 - (b) 过滤,20~100℃下干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。
9. 根据权利要求1所述的无定型奥贝胆酸的制备方法,其特征在于,所述方法包含以下步骤:
 - (a) 将奥贝胆酸与水按质量体积比1:5~1:40混合,在40~70℃下搅拌3~10h;
 - (b) 过滤,在40~80℃下干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。
10. 一种根据权利要求1-9中任一项所述方法制备的无定型奥贝胆酸。

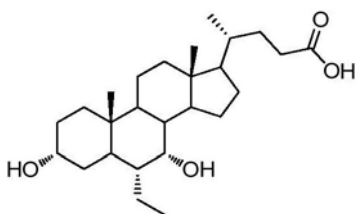
一种无定型奥贝胆酸的制备方法及无定型奥贝胆酸

技术领域

[0001] 本发明涉及药物晶型领域,具体的涉及一种无定型奥贝胆酸的制备方法和由该方法制备的无定型奥贝胆酸。

背景技术

[0002] 奥贝胆酸 (Obeticholic acid,OCA),又名6-乙基鹅去氧胆酸,结构式如式1所示,是胆酸的类似物,以天然胆酸的分子结构为基础。奥贝胆酸属于类法尼醇X受体的强效激动剂,通过首个选择性结合并激活类法尼醇X受体 (FXR),调节相关基因的表达,进而影响胆汁酸、血脂和糖代谢,因此可用于治疗FXR介导调节障碍、心血管疾病、胆汁淤积性肝病及高HDL胆固醇、高甘油三酯和纤维变性病症等,包括胆管闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、C型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、由于进行性纤维变性、肝纤维变性和心血管疾病 (包括动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症和高血脂症) 导致的肝功能损害等。



式 1

[0004] 奥贝胆酸作为一种治疗原发性胆汁性肝硬化和非酒精性脂肪肝的新型候选药物,由美国 Intercept 制药公司研发,其临床研究表明,对熊去氧胆酸不能完全耐受的患者,通过服用奥贝胆酸能够明显改善碱性磷酸酶和血清胆红素的水平,提示奥贝胆酸的临床效果可能优于现有药物熊去氧胆酸。该公司在其 PCT 专利申请文件 W020131920971A1 中公开了奥贝胆酸的无定型 1 型的制备方法和不同晶型,具体包括晶型 A 型、晶型 C 型、晶型 D 型、晶型 F 型和晶型 G 型的理化性质分析,如熔点、稳定性、溶解度、溶出度、吸湿性等的不同,进而评价其药效和生物利用度,是否易分离和规模化成产,是否适合用作药物成分。其中,晶型 A、C 和 D 为含有水和一定范围有机溶剂的混合型水合物/溶剂化合物的晶型,晶形 F、G 制备过程中使用硝基甲烷、乙腈等溶剂,污染环境,均不适合开发用作药物成分。该专利文献中制备无定型奥贝胆酸的方法,将经过 6 个步骤合成和纯化的奥贝胆酸 C 型晶型作为合成中间体,溶于 NaOH 水溶液中并加入 HCl,从而制备出纯度高的奥贝胆酸 1 型 (非晶型)。而在制备晶体 C 型中间体时,需要有机溶剂如从乙腈结晶和从硝基甲烷重结晶。

[0005] 中国专利申请 CN105777836A 公开了一种奥贝胆酸的多晶型物及其制备方法,包括晶型 I 和 II。其中晶型 II 用将奥贝胆酸溶解在有机溶剂中,回流,降温,冷却,析出晶体,过滤,干燥即可得到。其中晶型 II 的 XRPD 图谱无衍射峰,应理解为一种多晶型组合物或无定型组合物。

[0006] 中国专利申请 CN105085597A 公开了一种无定型奥贝胆酸的制备方法,通过将奥贝

胆酸溶于有机溶剂进行过滤,得到滤液减压浓缩或喷雾干燥从而制备出无定型的奥贝胆酸。其中有机溶剂选自醇类溶剂、酮类溶剂、酯类溶剂、卤代烃类溶剂中的任意一种或两种以上。

[0007] 奥贝胆酸有多种晶型,不同晶型其稳定性和生物利用度则存在较大差异,对制剂影响较大,会严重影响药物的生物活性。而且,同一药物在不同的溶剂、温度和其他加工条件下会转化成其他晶型。因此研究无定型奥贝胆酸这种新型药物活性成分的稳定性和药效等性质对于制备含有奥贝胆酸的药物组合物的加工工艺非常有意义。

[0008] 但是现有技术中包括上述专利申请文献中公开的制备无定型的方法,步骤复杂,产生大量副产物,给产品的分离纯化带来困难,或需要用到有机溶剂,在规模化应用中存在诸多不足。

[0009] 针对上述现有技术的缺陷或不足之处,本申请的发明人在制备无定型奥贝胆酸的方法上做了进一步的改进,简化了操作步骤,避免有机溶剂的大量使用,而且无需进一步的纯化步骤即可制备出纯度高的无定型奥贝胆酸。

发明内容

[0010] 本发明旨在提供一种无定型奥贝胆酸的制备方法、由该方法制备的无定型奥贝胆酸及其在制备预防或治疗法尼醇X受体 (FXR) 介导的相关疾病的药物方面的用途。

[0011] 一方面,本发明提供了一种无定型奥贝胆酸的制备方法,所述方法包含以下步骤:

[0012] (a) 将奥贝胆酸与水混合;

[0013] (b) 过滤,干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。

[0014] 所述步骤 (a) 中与水混合的奥贝胆酸可以为任意晶体形态的奥贝胆酸。例如,奥贝胆酸A晶型、B晶型、C晶型,以及任选其他晶型或不同晶型形成的混合晶型。

[0015] 所述步骤 (a) 中所述奥贝胆酸与水的质量体积比优选为1:1~1:100;更优选为1:5~1:80;更优选为1:5~1:40。

[0016] 所述步骤 (a) 中将奥贝胆酸与水混合后,优选在20~80℃下搅拌;更优选在40~70℃下搅拌。

[0017] 所述步骤 (a) 中将奥贝胆酸与水混合后,搅拌时间为0.5~24h,优选为1~15h,更优选3~10h。

[0018] 所述步骤 (b) 中的干燥条件之一温度为20~100℃,优选为30~80℃;更优选为40~80℃。

[0019] 本发明还提供了一种无定型奥贝胆酸的制备方法,所述方法包含以下步骤:

[0020] (a) 将奥贝胆酸与水按质量体积比1:1~1:100混合,在20~80℃下搅拌0.5~24h;

[0021] (b) 过滤,20~100℃下干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。

[0022] 本发明进一步提供了一种无定型奥贝胆酸的制备方法,所述方法包含以下步骤:

[0023] (a) 将奥贝胆酸与水按质量体积比1:5~1:40混合,在40~70℃下搅拌3~10h;

[0024] (b) 过滤,在40~80℃下干燥,即可制备出无定型奥贝胆酸。

[0025] 关于本发明所提供的无定型奥贝胆酸的制备方法步骤 (b) 中的干燥,可以根据需要,通过常规手段降低真空度,如使用水泵、油泵抽真空,真空度为-0.06Mpa~-0.095Mpa。

[0026] 所述步骤 (b) 中干燥条件之一真空度优选为-0.08Mpa~-0.09Mpa。

[0027] 另一方面,本发明还提供了一种采用本发明所述任一方法所制备的无定型奥贝胆酸。

[0028] 由上述方法制备的无定型奥贝胆酸,其纯度达到99.8%以上,收率达到98%–99%。

[0029] 此外,本发明所述无定型奥贝胆酸可以应用于制备用于预防或治疗法尼醇X受体(FXR)介导的相关疾病的药物。尤其是制备用于预防或治疗心血管疾病、胆汁淤积性肝病及高HDL胆固醇、高甘油三酯和纤维变性病症等方面的药物。更具体地,可应用在制备预防或治疗胆管闭锁、胆汁淤积性肝病、慢性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、C型肝炎感染、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、由于进行性纤维变性、肝纤维变性和心血管疾病(例如,动脉粥样硬化、动脉硬化症、高胆固醇血症和高血脂症等)导致的肝功能损害等方面的药物。

[0030] 本发明所述无定型奥贝胆酸的制备方法极大地简化了现有技术中无定型奥贝胆酸的制备方法,避免采用有机溶剂制备或者使用酸、碱制备的缺陷。本发明无定型奥贝胆酸的制备方法不需要任何有机溶剂,也不需要酸碱试剂,且工序少、操作简单,收率高,而且制备的无定型奥贝胆酸稳定性好,纯度高。

附图说明

[0031] 图1为无定型奥贝胆酸的X射线衍射(XRD)图谱。

具体实施方式

[0032] 下面结合具体实施方式对本发明的技术方案做进一步的解释,但是并不以任何方式限制本发明,在不背离本发明的发明构思及技术方案的前提下,对本发明所属领域的普通技术人员来说,能够实现的任何改动、改造或者等同替换方法都将落入本发明的权利要求范围内。

[0033] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。

[0034] 下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均为市售购买所得,实施例所用的奥贝胆酸均可参照现有文献中报道的方法制备。

[0035] 实施例1

[0036] 选用从二氯甲烷重结晶得到的奥贝胆酸,二氯甲烷残留0.4%,称取该奥贝胆酸5g,加入50ml纯化水,50℃下搅拌5h,过滤,在真空度约为–0.06Mpa~–0.095Mpa,温度50℃下,将过滤所得固体干燥8小时以上,得到无定型奥贝胆酸4.95g,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型,收率99.0%,HPLC纯度99.91%,水分含量0.1%。

[0037] 实施例2

[0038] 选用从乙酸乙酯重结晶得到的奥贝胆酸,乙酸乙酯残留0.55%,称取该奥贝胆酸5g,加入200ml纯化水,40℃搅拌10h,形成均匀混悬液,过滤,将固体在真空度约为–0.06Mpa~–0.095Mpa下,温度为40℃下干燥,得到粉状奥贝胆酸固体4.92g,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型,收率98.4%,HPLC纯度99.90%,水分含量0.09%。

[0039] 实施例3

[0040] 选用现有技术公开的奥贝胆酸为原料,称取奥贝胆酸5g,加入60ml纯化水,60℃搅

拌3h,过滤,在真空度为-0.08Mpa~-0.09Mpa下将固体在真空55℃干燥,得到粉状奥贝胆酸固体4.93g,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型,收率98.6%,HPLC纯度99.89%,水分含量0.1%。

[0041] 实施例4

[0042] 选用现有技术公开的奥贝胆酸为原料,称取奥贝胆酸5g,加入100ml纯化水,70℃搅拌6.5h,过滤,在真空度为-0.06Mpa~-0.095Mpa,温度60℃下将固体干燥,得到粉状奥贝胆酸固体4.90g,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型,收率98.0%,HPLC纯度99.92%,水分含量0.08%。

[0043] 同上述实施例所述方法,将原料奥贝胆酸与纯化水的混合,其中,奥贝胆酸的质量与纯化水的体积比值为1:5、1:80和1:100时,也可以制备出收率如同实施例1-4的高纯度无定型奥贝胆酸。

[0044] 对比实施例1

[0045] 参照中国专利申请CN105085597A中公开的实施例,将10g奥贝胆酸C晶型溶于500ml无水乙醇,过滤后得到澄清奥贝胆酸溶液;喷雾干燥除去溶剂,得到白色奥贝胆酸固体9.25g,收率为92.5%,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型,HPLC纯度99.8%。

[0046] 对比实施例2

[0047] 将10g奥贝胆酸C晶型溶于50ml丙酮,过滤后得到澄清奥贝胆酸溶液;在旋转蒸发仪上减蒸除去溶剂,再真空50℃干燥,得到白色奥贝胆酸固体9.70g,收率97.0%,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型。

[0048] 对比实施例3

[0049] 将10g奥贝胆酸C晶型溶于100ml乙酸丁酯,过滤,在旋转蒸发仪上减蒸除去溶剂,再在真空60℃干燥,得到白色奥贝胆酸固体9.53g,收率95.3%,经XRD鉴定该奥贝胆酸固体为无定型。

[0050] 溶剂残留测定

[0051] 接下来,对上述实施例和对照实施例制备的奥贝胆酸样品进行溶剂残留测定。其中,具体溶剂残留测定方法如下所述:

[0052] 色谱柱:采用市售的6%氰丙基苯基-94%二甲基氯硅烷为固定液的毛细管色谱柱(30m×0.32mm×1.8μm)或极性相近的毛细管色谱柱。

[0053] 程序升温:起始温度45℃,保持6min,以每分钟5℃的速率升温至80℃,维持2分钟,再以每分钟30℃的速率升温至220℃,维持2分钟;

[0054] 进样口温度:160℃

[0055] 检测器温度:260℃

[0056] 线速度:19.6cm/s

[0057] 分流比:10:1

[0058] 顶空条件:90℃平衡30分钟

[0059] 测定结果如表1所示。

[0060]

	溶剂残留(%)
实施例1-4	无溶剂超限度

对比实施例1	乙醇:0.65
对比实施例2	丙酮:0.57
对比实施例3	乙酸丁酯:0.55

[0061] 表1

[0062] 溶剂残留测定结果如表1所示,采用本发明的所述方法制备的无定型奥贝胆酸的溶剂残留均没有超过限度0.1%,而对照实施例中的无定型奥贝胆酸中的溶剂残留值分别为0.65%、0.57%和0.55%。如表1测定结果所示,本发明所述无定型奥贝胆酸溶剂残留非常低,有利于该无定型奥贝胆酸作为药物活性成分用于制备药物,而且该方法步骤简单,无需蒸馏等除去溶剂的步骤即可达到用作药物活性成分的要求,从而制备成不同剂型药物组合物用于预防或治疗法尼醇X受体 (FXR) 介导的相关疾病的药物。

[0063] 稳定性测定

[0064] 根据原料药物与制剂稳定性试验指导原则(中国药典2015年版通则9001)测定本申请实施例1-4中制备的奥贝胆酸(40℃下测量)。稳定性测定结果如表2所示。

[0065]

	纯度%
	实施例 1-4
0 天	99.90%
10 天	99.87%
20 天	99.82%
30 天	99.80%

[0066] 表2

[0067] 由此说明本申请制备方法获得的无定型奥贝胆酸具有优异的稳定性。

[0068] 同上述实施例所述,本领域技术人员选用奥贝胆酸的质量与纯化水体积的比值为1:5、1:80和1:100进行混合时,同样也可以制备得到溶剂残留极少、稳定性优异的无定型奥贝胆酸。

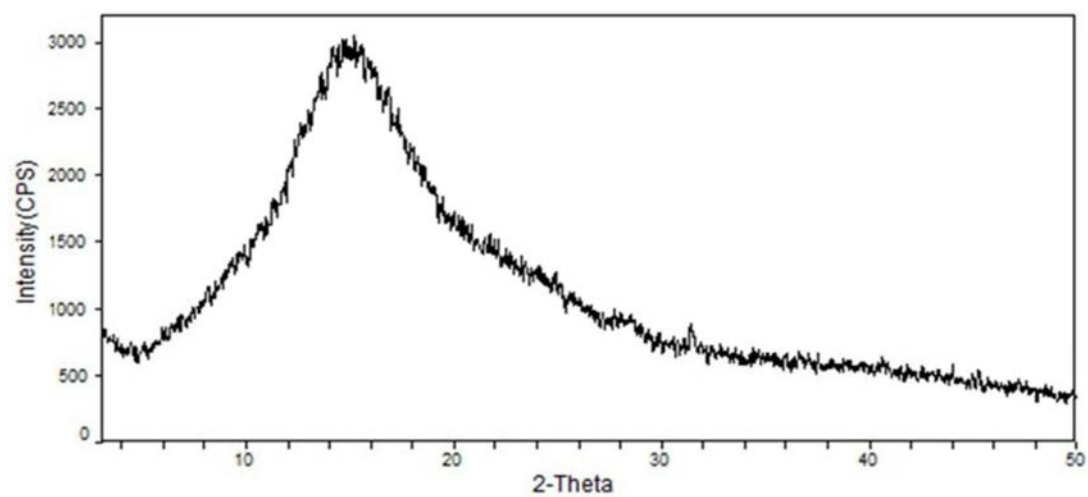


图1