



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113200959 A

(43) 申请公布日 2021.08.03

(21) 申请号 202011485114.1

(22) 申请日 2020.12.16

(71) 申请人 南京海融制药有限公司

地址 210061 江苏省南京市江北新区华康
路122号

(72) 发明人 徐丽 张雅然 宿连征 白晓雪
齐珍 魏小桦

(51) Int. Cl.

C07D 339/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

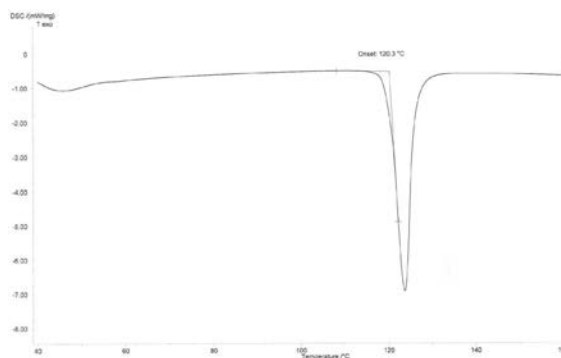
权利要求书2页 说明书14页 附图7页

(54) 发明名称

一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型及其制备方法,以克服现有技术中硫辛酸具有的易氧化、熔点低、水溶性差、理化稳定性差、与辅料混合后易产生聚合物等缺陷。新盐型具有良好的理化性质,方便在制剂工艺中的顺利操作,以获得品质优良的制剂形式,丰富硫辛酸在制备治疗和/或预防糖尿病性神经病变的药物中的用途。



1. 一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型I, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、19.38、20.52、21.69处有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 ± 0.2 。

2. 一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型I, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、18.36、19.38、19.58、20.04、20.52、21.69、24.54处有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 ± 0.2 。

3. 一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型I, 其特征在于, 其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、14.87、18.36、19.38、19.58、20.04、20.52、21.69、22.81、24.54、37.84 38.46处有特征峰, 其中 2θ 值误差范围为 ± 0.2 。

4. 根据权利要求1~3任一所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I, 其特征在于, 所述硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的DSC图谱在 $120.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 有吸热峰。

5. 根据权利要求1~3任一所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 氮气保护下, 向反应器中加入无水乙醇, 搅拌, 分别加入氨丁三醇和硫辛酸, 加毕, 体系逐渐变浑浊, 有固体生成, 将体系升温至 $65-70^{\circ}\text{C}$, 反应, 待体系溶清后, 停止加热, 加入正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种, 降温析晶, 抽滤, 得到硫辛酸氨丁三醇湿品;

2) 向另一反应器中加入无水乙醇, 搅拌, 加入步骤1)得到的硫辛酸氨丁三醇湿品, 然后加入纯化水, 将体系升温至 $45-50^{\circ}\text{C}$, 反应, 待体系溶清后, 停止加热, 趁热抽滤, 母液转移, 向其内加入正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种, 降温析晶, 抽滤、干燥后得到浅黄色结晶粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

6. 根据权利要求5所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法, 其特征在于, 所述硫辛酸与氨丁三醇的质量比为1~1.5:1, 优选为1:1。

7. 根据权利要求4所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法, 其特征在于, 所述步骤1)步骤2)中所述降温析晶的具体过程为降温至 30°C , 搅拌析晶1h, 继续降温至 0°C , 析晶2h; 所述干燥过程是将产品于 50°C 减压干燥15h, 得到浅黄色结晶性粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

8. 根据权利要求1~3任一所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

1) 氮气保护下, 向50L反应釜中加入15L无水乙醇, 开启搅拌后, 分别加入1.115kg氨丁三醇, 2.000kg硫辛酸, 加毕, 体系逐渐变浑浊, 有固体生成, 将体系升温, 设置温度 70°C , 内温 $65-70^{\circ}\text{C}$, 约5.5h体系溶清, 继续反应0.5h后, 停止加热, 加入15L正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种, 降温至 30°C , 搅拌析晶1h, 继续降温至 0°C 析晶2h, 抽滤, 得到硫辛酸氨丁三醇湿品;

2) 向50L反应釜中加入15L无水乙醇, 开启搅拌后, 加入硫辛酸氨丁三醇湿品, 然后加入0.900kg纯化水, 将体系升温, 设置温度 45°C , 内温 $40-45^{\circ}\text{C}$, 约2h体系溶清, 继续反应0.5h后, 停止加热, 趁热抽滤, 母液转移至50L反应釜中, 加入15L正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种, 降温至 30°C 搅拌析晶1h, 继续降温至 0°C 析晶2h, 抽滤, 然后产品于 50°C 减压干燥15h, 得到浅黄色结晶性粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

9. 一种药物组合物, 其特征在于, 包括治疗有效量的如权利要求1~3任一所述的硫辛酸

氨丁三醇盐晶型和至少一种药学上可接受的赋形剂;该药用组合物的制剂形式选自:片剂、胶囊剂或者注射剂中的一种;所述注射剂选自注射液、冻干粉针、混悬液、注射乳剂中的一种。

10.如权利要求9所述的药物组合物在制备治疗和/或预防糖尿病性神经病变的药物中的用途。

一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化合物的多晶形物,具体涉及一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型以及该新晶型的制备方法。

背景技术

[0002] 糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,病变可累计中枢神经和周围神经,尤其是糖尿病并发的周围神经病变引起感觉异常,即Diabetes Peripheral Neuropathy (DPN) 最为常见,严重影响患者的生活质量。临床上糖尿病患者并发周围神经病变时,早期出现肢端感觉异常和痛觉过敏,随后有痛觉迟钝现象,晚期可表现为肌张力下降,肌力减弱,甚至萎缩、瘫痪等运动神经病变的症状。DPN发病机理是多因素共同作用的结果,诸如代谢紊乱、血管损害、神经营养因子缺乏、氧化应激和免疫损伤因素等。随着我国糖尿病患病率不断上升,由其引发的神经病变比例也将显著提高。

[0003] 硫辛酸化学名为(±)-1,2-二硫戊环-3-戊酸,被称为“万能抗氧化剂”,能消除加速老化和致病等自由基,螯合金属离子,再生其他抗氧化剂等作用。硫辛酸在德国开始用于临床,作为处方药用于糖尿病DPN患者的治疗已有30余年的历史,对糖尿病性神经病变有着极好的预防和治疗作用,同时对自由基造成的疾病有着广泛的治疗作用,占有重要的临床地位,有着广泛的应用前景。

[0004] 目前,硫辛酸在国内外广泛应用,被开发成各种药物和保健品。我国市场上治疗糖尿病并发神经病变的药物,有德国进口的硫辛酸注射液(奥力宝),规格12ml:300mg。国内厂家例如亚宝药业生产的亚宝力舒注射液,以及其他厂家开发的硫辛酸片剂、胶囊剂等。上述药品均采用硫辛酸作为活性成分,然而硫辛酸的理化性质缺陷也给原料药存储及制剂带来困难,例如:1)易氧化,熔点低,为60℃左右,极易氧化产生杂质,严重影响产品使用的安全性;2)对光和热不稳定,易发生聚合和降解,产生粘性胶状物,压制片剂时易粘冲;3)水溶性差,与辅料混合后易产生聚合物,致使硫辛酸注射液中杂质含量升高,为满足质量标准配液时间大大加长。因此,有待进一步考察硫辛酸的成药性,开发适宜的盐型,探索其制药用途。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型及其制备方法,以克服现有技术中硫辛酸具有的易氧化、熔点低、水溶性差、理化稳定性差、与辅料混合后易产生聚合物等缺陷。新盐型具有良好的理化性质,方便在制剂工艺中的顺利操作,以获得品质优良的制剂形式,丰富硫辛酸在制备治疗和/或预防糖尿病性神经病变的药物中的用途。

[0006] 在药物处方前研究阶段,常常需要根据药物的性质以及目标制剂的要求来选择药物的固体形态。药物固体形态的不同会导致理化性质,如溶解度、溶出度、稳定性、引湿性等的不同,进而影响其药效和药理毒理作用,一般来说,无定型的药物产品没有规则的晶型结构,往往具有其它缺陷,比如产物稳定性较差,析晶较细,过滤较难,易结块,流动性差等。因此,为了改善硫辛酸氨丁三醇盐各方面性质是很有必要的,我们需要深入研究找到晶型纯

度较高并且具备良好化学稳定的新晶型。

[0007] 本发明人在研究硫辛酸氨丁三醇盐晶型的过程中,意外地获得了一种稳定性较硫辛酸有很大提高,氧化杂质、聚合物杂质等明显减少的新晶型,命名为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

[0008] 实现上述发明目的的技术方案是:

[0009] 本发明的目的之一是提供一种硫辛酸氨丁三醇盐晶型I,其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、19.38、20.52、21.69处有特征峰,其中 2θ 值误差范围可以是 ± 0.3 、 ± 0.2 或 ± 0.1 。

[0010] 优选的,所述硫辛酸氨丁三醇盐晶型I,其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、18.36、19.38、19.58、20.04、20.52、21.69、24.54处有特征峰,其中 2θ 值误差范围可以是 ± 0.3 、 ± 0.2 或 ± 0.1 。

[0011] 进一步优选的,硫辛酸氨丁三醇盐晶型I,其X射线粉末衍射图在 2θ 值为5.35、10.78、14.87、18.36、19.38、19.58、20.04、20.52、21.69、22.81、24.54、37.84、38.46。处有特征峰,其中 2θ 值误差范围可以是 ± 0.3 、 ± 0.2 或 ± 0.1 。

[0012] 本发明所述硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的DSC图谱在 $120.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 有吸热峰。

[0013] 本发明的目的之二是提供所述硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 1) 氮气保护下,向反应器中加入无水乙醇,搅拌,分别加入氨丁三醇和硫辛酸,加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,将体系升温至 $65-70^{\circ}\text{C}$,反应,待体系溶清后,停止加热,加入正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种,降温析晶,抽滤,得到硫辛酸氨丁三醇湿品;

[0015] 2) 向另一反应器中加入无水乙醇,搅拌,加入步骤1)得到的硫辛酸氨丁三醇湿品,然后加入纯化水,将体系升温至 $45-50^{\circ}\text{C}$,反应,待体系溶清后,停止加热,趁热抽滤,母液转移,向其内加入正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种,降温析晶,抽滤、干燥后得到浅黄色结晶粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

[0016] 在另一实施方案中,所述硫辛酸与氨丁三醇的质量比为 $1 \sim 1.5:1$,优选为 $1:1$ 。

[0017] 另一优选实施方案中,所述步骤1) 步骤2) 中所述降温析晶的具体过程为降温至 30°C ,搅拌析晶1h,继续降温至 0°C ,析晶2h。

[0018] 在另一优选实施方案中,所述干燥过程是将产品于 50°C 减压干燥15h,得到浅黄色结晶性粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

[0019] 在另一优选实施方案中,所述的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的制备方法,具体包括以下步骤:

[0020] 1) 氮气保护下,向50L反应釜中加入15L无水乙醇,开启搅拌后,分别加入1.115kg氨丁三醇,2.000kg硫辛酸,加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,将体系升温,设置温度 70°C ,内温 $65 \sim 70^{\circ}\text{C}$,约5.5h体系溶清,继续反应0.5h后,停止加热,加入15L正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种,降温至 30°C ,搅拌析晶1h,继续降温至 0°C 析晶2h,抽滤,得到硫辛酸氨丁三醇湿品;

[0021] 2) 向50L反应釜中加入15L无水乙醇,开启搅拌后,加入硫辛酸氨丁三醇湿品,然后加入0.900kg纯化水,将体系升温,设置温度 45°C ,内温 $40 \sim 45^{\circ}\text{C}$,约2h体系溶清,继续反应

0.5h后,停止加热,趁热抽滤,母液转移至50L反应釜中,加入15L正己烷、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚中的一种或几种,降温至30℃搅拌析晶1h,继续降温至0℃析晶2h,抽滤,然后产品于50℃减压干燥15h,得到浅黄色结晶性粉末即为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I。

[0022] 本品通过IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、DSC、TGA、X-射线粉末衍射和高分辨质谱等图谱的测定,得出结果与硫辛酸氨丁三醇的化学结构相符。

[0023] 本发明的目的之三是提供一种药物组合物,包括治疗有效量的硫辛酸氨丁三醇盐晶型I和至少一种药学上可接受的赋形剂;该药用组合物的制剂形式选自:片剂、胶囊剂或者注射剂中的一种;所述注射剂选自注射液、冻干粉针、混悬液、注射乳剂中的一种。

[0024] 本发明的目的之四是提供一种药物组合物在制备治疗和/或预防糖尿病性神经病变的药物中的用途。

[0025] 本发明与现有技术相比,其显著优点是:

[0026] 1) 本发明在研究硫辛酸氨丁三醇盐晶型的过程中,从小试、预中试、中试不断优化制备方法,第一步硫辛酸与氨丁三醇在乙醇溶剂中成盐,体系开始是浑浊,成盐过程温度控制在65~70℃下进行,体系逐渐溶清,溶清后可以判定为反应终点;无需进行过程监控,成盐过程中会产生一定量的聚合物杂质,需要重结晶除去;第二步重结晶是在乙醇水体系中,温度控制在40~45℃条件下溶清,避免产生聚合物杂质;控制梯度降温的温度,先30℃析晶,然后0℃析晶,能够保证产品均匀析出,保证晶型一致。

[0027] 2) 本发明硫辛酸与氨丁三醇的投料比从工艺上考虑,中试批次投料量较大,氨丁三醇溶解度不好,如果不能完全溶清,产品中氨丁三醇含量会增大,因为硫辛酸便于后处理,因此控制硫辛酸比例稍微过量,保证1:1成盐,从而保证产品质量。

[0028] 3) 硫辛酸氨丁三醇成盐后,可以明显除去硫辛酸中的聚合物杂质,同时产品的稳定性较硫辛酸有很大提高,氧化杂质、聚合物杂质等都明显减小。

附图说明

[0029] 图1为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的DSC图谱。

[0030] 图2为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的TG图谱。

[0031] 图3为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的XRPD图谱(0天)。

[0032] 图4为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的XRPD图谱(加速6月)。

[0033] 图5为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的XRPD图谱(加速12月)。

[0034] 图6为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的氢谱图谱。

[0035] 图7为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的碳谱图谱。

[0036] 图8为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的红外图谱。

[0037] 图9为硫辛酸氨丁三醇盐晶型I的质谱图谱。

[0038] 图10为硫辛酸氨丁三醇晶盐型I聚合物生成含量对比图(0天)。

[0039] 图11为硫辛酸氨丁三醇晶盐型I中试三批加速3月后聚合物变化情况。

具体实施方式

[0040] 为了使本公开的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂,下面结合附图和具体实施例对本公开的具体实施方式做详细的说明。

[0041] 在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本公开,但是本公开还可以采用其他不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本公开内涵的情况下做类似推广,因此本公开不受下面公开的具体实施例的限制。

[0042] 实施例中所使用的原料或试剂除特别说明外,均市售可得。

[0043] 一、硫辛酸氨丁三醇晶型I的制备:

[0044] 实施例1(小试)

[0045] 氮气保护下,250ml反应瓶中依次加入80ml无水乙醇,10.00g硫辛酸,5.58g氨丁三醇,开启搅拌,同时开启加热,设置温度70℃,约1.5h后溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,自然降温析晶,内温<50℃析出固体,3h后抽滤,产品于50℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末12.10g,收率76.24%。

[0046] 实施例2(小试)

[0047] 氮气保护下,250ml反应瓶中依次加入80ml无水乙醇,10.00g硫辛酸,5.58g氨丁三醇,开启搅拌,同时开启加热,设置温度70℃,约1.5h后溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,加入80ml正己烷,体系浑浊析出固体,3h后抽滤,产品于50℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末12.87g,收率81.46%。

[0048] 实施例3(小试)

[0049] 氮气保护下,250ml反应瓶中依次加入80ml无水乙醇,10.00g硫辛酸,5.58g氨丁三醇,开启搅拌,同时开启加热,设置温度70℃,约1.5h后溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,加入80ml甲基叔丁基醚,体系浑浊析出固体,3h后抽滤,产品于50℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末12.60g,收率79.75%。

[0050] 实施例4(小试)

[0051] 氮气保护下,250ml反应瓶中依次加入80ml无水乙醇,10.00g硫辛酸,5.58g氨丁三醇,开启搅拌,同时开启加热,设置温度70℃,约1.5h后溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,加入80ml乙酸乙酯,体系浑浊析出固体,3h后抽滤,产品于50℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末13.05g,收率82.59%。

[0052] 实施例5(预中试)

[0053] 氮气保护下,向50L反应釜中加入15L无水乙醇,开启搅拌后(转速175rpm),分别加入1.115kg氨丁三醇,2.000kg硫辛酸,加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,将体系升温,设置温度70℃,内温65~70℃,约5.5h体系溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,加入15L乙酸乙酯,降温至30℃,搅拌析晶1h,继续降温至0℃析晶2h,抽滤,湿品称重3.420kg;

[0054] 向50L反应釜中加入15L无水乙醇,开启搅拌(转速175rpm),然后加入硫辛酸氨丁三醇湿品,然后加入0.900kg纯化水,将体系升温,设置温度45℃,内温40~45℃,约2h体系溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,趁热抽滤,母液转移至50L反应釜中,加入15L乙酸乙酯,降温至30℃搅拌析晶1h,继续降温至0℃析晶2h,抽滤,然后产品于50℃减压干燥15h,得浅黄色结晶性粉末2.680kg,收率88.90%。

[0055] 实施例6(中试批次)

[0056] 向100L反应釜中加入30.250kg无水乙醇,开启搅拌后(转速175rpm),分别加入5.005kg硫辛酸,2.780kg氨丁三醇,补加1.980kg无水乙醇;加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,氮气置换三次;将体系升温,设置温度70℃,内温65~70℃,约4h体系溶清,继续反应

0.5h后,加入0.151kg活性炭,2.005kg纯化水,搅拌脱色0.5h;抽滤,收集滤液,通过平板过滤器过滤至洁净区150L反应釜中,开启搅拌,加入36.100kg乙酸乙酯,30~35℃搅拌析晶1h;10~0℃搅拌析晶2h;离心,得到硫辛酸氨丁三醇湿品。

[0057] 100L反应釜中加入32.020kg无水乙醇,开启搅拌,然后加入硫辛酸氨丁三醇湿品,2.015kg纯化水;氮气置换三次,将体系升温,设置温度45℃,内温40~45℃,约3h体系溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,趁热抽滤,母液转移至150L反应釜中,加入36.065kg乙酸乙酯,降温至5~10℃搅拌析晶2h,离心,产品于50~55℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末6.004kg,收率79.90%。

[0058] 实施例7(中试批次)

[0059] 向100L反应釜中加入30.300kg无水乙醇,开启搅拌后(转速175rpm),分别加入5.002kg硫辛酸,2.788kg氨丁三醇,补加2.050kg无水乙醇;加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,氮气置换三次;将体系升温,设置温度70℃,内温65~70℃,约4h体系溶清,继续反应0.5h后,加入0.149kg活性炭,2.012kg纯化水,搅拌脱色0.5h;抽滤,收集滤液,通过平板过滤器过滤至洁净区150L反应釜中,开启搅拌,加入36.080kg乙酸乙酯,30~35℃搅拌析晶1h;10~0℃搅拌析晶2h;离心,得到硫辛酸氨丁三醇湿品。

[0060] 100L反应釜中加入31.850kg无水乙醇,开启搅拌,然后加入硫辛酸氨丁三醇湿品,2.006kg纯化水;氮气置换三次,将体系升温,设置温度45℃,内温40~45℃,约3h体系溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,趁热抽滤,母液转移至150L反应釜中,加入36.580kg乙酸乙酯,降温至5~10℃搅拌析晶2h,离心,产品于50~55℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末6.016kg,收率79.83%。

[0061] 实施例8(中试批次)

[0062] 向100L反应釜中加入30.085kg无水乙醇,开启搅拌后(转速175rpm),分别加入5.005kg硫辛酸,2.790kg氨丁三醇,补加2.050kg无水乙醇;加毕,体系逐渐变浑浊,有固体生成,氮气置换三次;将体系升温,设置温度70℃,内温65~70℃,约4h体系溶清,继续反应0.5h后,加入0.152kg活性炭,2.012kg纯化水,搅拌脱色0.5h;抽滤,收集滤液,通过平板过滤器过滤至洁净区150L反应釜中,开启搅拌,加入35.950kg乙酸乙酯,30~35℃搅拌析晶1h;10~0℃搅拌析晶2h;离心,得到硫辛酸氨丁三醇湿品。

[0063] 100L反应釜中加入31.860kg无水乙醇,开启搅拌,然后加入硫辛酸氨丁三醇湿品,2.008kg纯化水;氮气置换三次,将体系升温,设置温度45℃,内温40~45℃,约3h体系溶清,继续反应0.5h后,关闭加热,趁热抽滤,母液转移至150L反应釜中,加入36.575kg乙酸乙酯,降温至5~10℃搅拌析晶2h,离心,产品于50~55℃减压干燥12h,得浅黄色结晶性粉末5.998kg,收率79.53%。

[0064] 二、硫辛酸氨丁三醇晶型I的表征:

[0065] 2.1差热分析(DSC)

[0066] 仪器:NETZSCH DSC 204型差热分析仪

[0067] 温度范围:40-160℃(DSC)

[0068] 升温速率:10℃/min

[0069] 测试结果和解析:

[0070] DSC谱图中硫辛酸氨丁三醇在120.3℃有吸热峰,表明产品在此温度下开始熔化,

结合熔点仪测定的数据,确定本品的熔点约为119.0~123.0℃。DSC图谱见附图1。

[0071] 2.2热重分析(TG)

[0072] 仪器:NETZSCH DSC 204型差热分析仪与NETZSCH TG 209型热重分析仪

[0073] 温度范围:40-160℃(DSC)/30-250℃(TG);升温速率:10℃/min

[0074] 测试结果和解析:

[0075] 本品的TG图中,在160.0℃前没有发生重量衰减,本品无结晶水和溶剂化物,在180.0℃左右发生重量衰减,表明该温度可能为样品的分解温度。TG图谱见附图2。

[0076] 2.3粉末X-射线衍射

[0077] 本发明制备的硫辛酸氨丁三醇晶型I,使用Cu-K α 辐射,所述的X射线粉末衍射的方法参数如附图3所示,衍射角为2 θ 时的峰的相对强度如表1所示:

[0078] 表1

[0079]

序号	2 θ	D	Intensity%
1	5.365	16.459	95.0
2	10.780	8.200	100.0
3	14.865	5.955	11.3
4	16.235	5.455	7.9
5	16.513	5.364	5.8
6	18.358	4.829	23.3
7	19.379	4.577	37.4
8	19.578	4.531	25.5
9	20.041	4.427	25.2
10	20.518	4.325	38.8
11	21.692	4.094	93.0
12	22.813	3.895	14.8
13	24.542	3.624	20.3
14	25.107	3.544	6.2
15	25.702	3.463	6.4
16	27.217	3.274	7.0
17	27.897	3.196	6.7
18	30.032	2.973	7.6
19	30.688	2.911	5.9
20	31.913	2.802	5.3
21	32.768	2.731	8.3
22	33.960	2.638	5.4
23	35.850	2.503	4.9
24	37.213	2.414	7.2
25	37.842	2.376	10.8
26	38.458	2.339	18.6

[0080] 结论:由X-射线衍射图谱特征数据及多批次测定结果可知,本品为晶态物质,且重

现性良好,结合TG和DSC测定结果,本品为单一晶型,本品中试3批经加速6月、长期12月考察后,晶型未改变,如图4,图5所示。

[0081] 2.4红外吸收光谱 (IR)

[0082] 仪器型号及测试条件:

[0083] 仪器:Themo IS5红外分光光度计

[0084] 测试条件:溴化钾压片法,扫描范围:400-4000 cm^{-1}

[0085] 制备方法:取供试品约1mg,置玛瑙研钵中,加入干燥溴化钾约200mg,研磨均匀后,移至压模中,铺布均匀,加压,制成透明薄片,测定。

[0086] 测试数据见下表2:

[0087] 表2

[0088]

吸收峰波数 (cm^{-1})	吸收峰强度	基团与振动类型	归属
3155.40	强	ν (O-H或C-H)	羧酸的-OH或-CH ₂ 伸缩振动
2928.16	强	ν (CH ₂)	-CH ₂ -伸缩振动
1633.41	中	ν (C=O)	羧酸C=O伸缩振动
1489.53	中	ν (CH ₂)	-CH ₂ -弯曲振动
1349.91	强	ν (C-N)	C-N伸缩振动

[0089] 结论:由红外光谱可知,本品结构中含羧基、氨基、亚甲基、羟基等结构,与硫辛酸氨丁三醇结构相符,红外图谱见附图6。

[0090] 2.5核磁共振谱 (NMR)

[0091] 仪器:BRUKERAV-500型核磁共振仪

[0092] 溶剂:DMSO-d₆

[0093] 内标:TMS

[0094] 核磁共振谱图谱见附图7 (H^1 -核磁共振谱)、附图8 (^{13}C -核磁共振)。

[0095] 从以上图谱可知:其中氢原子,碳原子个数均正确,通过氢氢相关,碳氢相关数据,判断与硫辛酸氨丁三醇结构相符。

[0096] 2.6质谱 (MS)

[0097] 仪器:AGILENT1100LC/MS质谱仪

[0098] 溶剂:甲醇

[0099] 离子化方式:ES(±)、ESI(±),70V

[0100] 测试数据见下表3:

[0101] 表3

[0102]

质荷比 (m/z)	归属	备注
122.08147	$[\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$	ESI (+)
205.03607	$[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}_2]^-$	ESI (-)

[0103] 解析:荷质比 $[\text{M}+\text{H}]^+122.08147$,与氨丁三醇分子式 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 计算结果一致,且符合奇氮原则,荷质比 $[\text{M}-\text{H}]^-205.03607$,与硫辛酸分子式 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$ 计算结果一致。图谱见附图9。

[0104] 本品经IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、DSC、TGA、X-射线粉末衍射和高分辨质谱等图谱的测定,得出结果与硫辛酸氨丁三醇的化学结构相符。

[0105] 三、硫辛酸氨丁三醇晶型I的性能评价

[0106] 试验例1硫辛酸及其成氨丁三醇盐后聚合物生成情况比较

[0107] 聚合物的控制是硫辛酸质量控制的难点。购买的硫辛酸聚合物检测存在一个批次样品斑点大于对照斑点的情况。针对以上情况和厂家进行了检测方法的沟通交流,完全遵照厂家方法检测,结果仍一致,初步判断厂家检测完成后,硫辛酸存放时间较长聚合物有所增长导致的。

[0108] 采用薄层色谱法(TLC法)考察本发明制备的硫辛酸氨丁三醇晶型I聚合物情况,如图10所示(斑点1、2、3、4、5分别为氨丁三醇、硫辛酸、硫辛酸氨丁三醇盐、1%聚合物对照品和0.5%聚合物对照品),原点处是聚合物的点,从图中可以看出,2处点比4处的点颜色重,说明硫辛酸中聚合物含量超过1%;3的原点处颜色较浅,与5处的斑点相当,可以认为硫辛酸氨丁三醇中聚合物杂质含量在0.5%左右,或者小于0.5%,结果表明相比硫辛酸对光和热不稳定,易生成聚合物,本发明制备的硫辛酸氨丁三醇盐与之相比聚合物大幅降低。

[0109] 进一步考察硫辛酸氨丁三醇晶型I三批中试产品经加速3月后聚合物变化情况,如图11所示(第一个点是硫辛酸对照品,后面三个点分别是中试三批的加速3个月的样品),原点处的斑点可以看出,三批中试样品聚合物含量比硫辛酸中聚合物含量明显降低。

[0110] 试验例2

[0111] 硫辛酸与硫辛酸氨丁三醇晶型I理化性质比较,试验结果见表4:

[0112] 表4理化性质对比

[0113]	样品	溶解度(mg/ml, 水, 25℃)	熔点或分解温 度(℃)	引湿性 (RH80%)	LogP (正辛醇/水)
	硫辛酸	1.65	61~62℃	0%	2.3
	硫辛酸氨丁三醇 晶型 I	440.5	121~122.5℃	0.4%	-1.4

[0114] 由此可见,硫辛酸成氨丁三醇盐之后水溶性增加、熔点增高、亲水性更强、稳定性更好,理化性质的提供更有利于制剂的生产工艺。

[0115] 试验例3

[0116] 硫辛酸与硫辛酸氨丁三醇晶型I分别经高温、光照、高湿条件下放置5天,测定各项指标,试验结果见表5:

[0117] 表5影响因素试验后的性状对比

[0118]		硫辛酸氨丁三醇晶型 I	硫辛酸
	60℃5 天	性状无明显变化	成凝胶状态
	光照 5 天	光照表面部分外观由淡黄色变为黄色	光照表面部分外观由黄色变为黄褐色
	RH92.5%5 天	吸湿增值重约 0.2%	成溶液状态

[0119] 由此可见,硫辛酸与氨丁三醇成盐后,稳定性显著提高。

[0120] 试验例4

[0121] 根据中国药典2015年版通则原料药与制剂稳定性试验指导原则的要求,本发明对

硫辛酸氨丁三醇原料进行影响因素试验、加速试验和长期试验,通过考察原料的稳定性,为生产、包装、贮存、运输及药品有效期的制订提供依据。

[0122] 考察项目:性状、水分、酸碱度、溶液澄清度、颜色、有关物质、聚合物、含量等项目。

[0123] (一) 影响因素试验:

[0124] 表6影响因素试验计划

[0125]

项目		放置条件	考察时间	考察项目
影响因素试验	高温	60℃ (带包装/不带包装)	5 天、10 天、30 天	1、性状 2、酸碱度 3、溶液澄清度 4、颜色 5、有关物质 6、聚合物 7、水分 8、含量
	高湿	25℃/RH90%±5% (带包装) 25℃/RH75%±5% (不带包装)		
	光照	照度 4500Lx±500Lx (带包装/ 不带包装)		

[0126] 表7影响因素试验结果-高温

[0127]

考察项目		限度要求	高温试验 60℃（带包装）			
			0 天	5 天	10 天	30 天
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.4	6.4	6.5	6.5
溶液澄清度		应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	浑浊，大于 1 号标准浊度液
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	0.02%
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.09%	0.04%	0.08%
	其他杂质	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	0.04%
	总杂	≤0.3%	0.02%	0.09%	0.04%	0.13%
聚合物		≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	/
水分		≤0.5%	0.09%	0.05%	0.05%	/
含量测定		按无水物计算，含硫辛酸氨丁三醇（ $C_8H_{14}O_2S_2 \cdot C_4H_{11}NO_3$ ）应为 98.0%~102.0%	100.7%	100.4%	100.5%	100.7%
考察项目		限度要求	高温试验 60℃（不带包装）			
			0 天	5 天	10 天	30 天
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.5	6.5	6.5	/
溶液澄清度		应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	在水中不能完全溶解
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	/
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	/
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	/
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	/
	杂质 O	≤0.10%	0.03%	0.06%	0.09%	/
	其他杂质	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	/
	总杂	≤0.3%	0.03%	0.06%	0.09%	/
聚合物		≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	/
水分		≤0.5%	0.06%	0.06%	0.09%	/
含量测定		按无水物计算	100.5%	100.0%	100.2%	/

[0128] 表8影响因素试验结果-高湿

[0129]

考察项目		限度要求	0 天	高湿试验 RH90%±5% (天) (带包装)		
				5	10	30
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.4	6.4	6.5	6.6
溶液澄清度		溶液应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.03%	0.03%	0.02%
	其他杂质	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	总杂	≤0.3%	0.02%	0.03%	0.03%	0.02%
聚合物		≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分		≤0.5%	0.08%	0.06%	0.04%	0.08%
含量测定		按无水物计算	100.7%	101.3%	100.6%	98.9%
考察项目		限度要求	0 天	高湿试验 RH75%±5% (天) (不带包装)		
				5	10	30
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.4	6.4	6.5	6.6
溶液澄清度		溶液应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.03%	0.02%	0.02%
	其他杂质	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	总杂	≤0.3%	0.02%	0.03%	0.02%	0.02%
聚合物		≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分		≤0.5%	0.08%	0.06%	0.08%	0.13%
含量测定		按无水物计算	100.7%	98.4%	100.6%	100.3%

[0130]

[0131] 表9影响因素试验结果-光照

[0132]

考察项目		限度要求	0 天	光照试验（带包装） 4500Lx±500Lx（天）		
				5	10	30
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.4	6.4	6.4	6.5
溶液澄清度		溶液应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	不符合规定
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	0.02%
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.08%	0.02%	0.06%
	其他杂质	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	0.04%
	总杂	≤0.3%	0.02%	0.08%	0.02%	0.12%
聚合物		≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分		≤0.5%	0.08%	0.04%	0.07%	/
含量测定		按无水物计算	100.7%	98.6%	100.8%	100.8%

[0133] 影响因素试验结果：硫辛酸氨丁三醇经高温60℃（带包装和不带包装），有关物质中杂质O（氧化杂质）30天增幅最大，从0.02%增加至0.08%；高温60℃（带包装和不带包装）样品考察30天和光照样品（不带包装）考察5天，溶液澄清度均超过限度要求，说明本品对光照和高温不稳定，推荐本品在遮光，密封，25℃以下保存。

[0134] （二）加速及长期稳定性试验：

[0135] 表10加速及长期稳定性试验计划

[0136]

项目	放置条件	考察时间	考察项目
加速试验	40℃±2℃、 RH75%±5%	0、1、2、3、6 月	1、性状 2、酸碱度 3、溶液澄清度

[0137]

			4、颜色 5、聚合物 6、有关物质 7、水分 8、含量 9、晶型* 10、细菌内毒素* 11、微生物限度*
长期试验	25℃±2℃、 RH60%±10%	0、3、6、9、12、 月	1、性状 2、酸碱度 3、溶液澄清度 4、颜色 5、聚合物 6、有关物质 7、水分 8、含量 9、晶型* 10、细菌内毒素* 11、微生物限度*

[0138] 注：带*检测项目于加速6月、长期12月、长期24月及长期36月进行检测。

[0139] 表11中试样品加速试验结果

[0140]

考察项目		限度要求	0 天	时间（月）			
				1	2	3	6
性状		浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度		应为 6.0~7.5	6.4	6.5	6.6	6.5	6.4
溶液澄清度		溶液应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
颜色		供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.05%	0.03%	0.03%	0.02%

[0141]

其他杂质	≤0.10%	0.01%	未检出	未检出	未检出	未检出
总杂	≤0.3%	0.04%	0.05%	0.03%	0.03%	0.02%
聚合物	≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分	≤0.5%	0.08%	0.09%	0.05%	0.05%	0.10%
细菌内毒素	应符合规定	符合规定	/	/	/	符合规定
微生物限度	应符合规定	符合规定	/	/	/	符合规定
晶型	应无变化	/	/	/	/	无变化
含量测定	按无水物计算	100.7%	100.9%	101.0%	99.6%	99.8%

[0142]

表12中试样品长期试验结果

[0143]

考察项目	限度要求	0 天	时间（月）			
			3	6	9	12
性状	浅黄色或黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末	浅黄色结晶性粉末
酸碱度	应为 6.0~7.5	6.4	6.5	6.4	7.0	6.5
溶液澄清度	溶液应澄清；如显浑浊，与 1 号标准浊度液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
颜色	供试品溶液与黄绿色 9 号标准比色液比较，不得更深	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	杂质 A	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 G	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 H	≤0.10%	未检出	未检出	未检出	未检出
	杂质 O	≤0.10%	0.02%	0.03%	0.02%	0.03%
	其他杂质	≤0.10%	0.01%	未检出	未检出	未检出
	总杂	≤0.3%	0.04%	0.03%	0.02%	0.02%
聚合物	≤1.0%	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
水分	≤0.5%	0.08%	0.06%	0.07%	0.14%	0.09%
细菌内毒素	应符合规定	符合规定	/	符合规定	/	符合规定
微生物	应符合规定	符合规定	/	符合规定	/	符合规定
晶型	/	/	/	/	/	无变化
含量测定	按无水物计算	100.7%	99.6%	100.1%	100.2%	100.3%

[0144] 实验结论：加速试验（温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）和长期试验（温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）结果：有关物质中杂质O的变化范围为0.02%~0.05%，未知单杂的变化范围为0.00%~0.04%，总杂的变化范围为0.02%~0.09%，有关物质各杂质均未见明显变化趋势；样品外观、酸碱度、溶液澄清度、颜色、含量（变化范围99.3%~101.6%）、聚合物、氨丁三醇等项目基本未发现明显变化，以上结果表明硫辛酸氨丁三醇在拟定的有效期内稳定性良好。

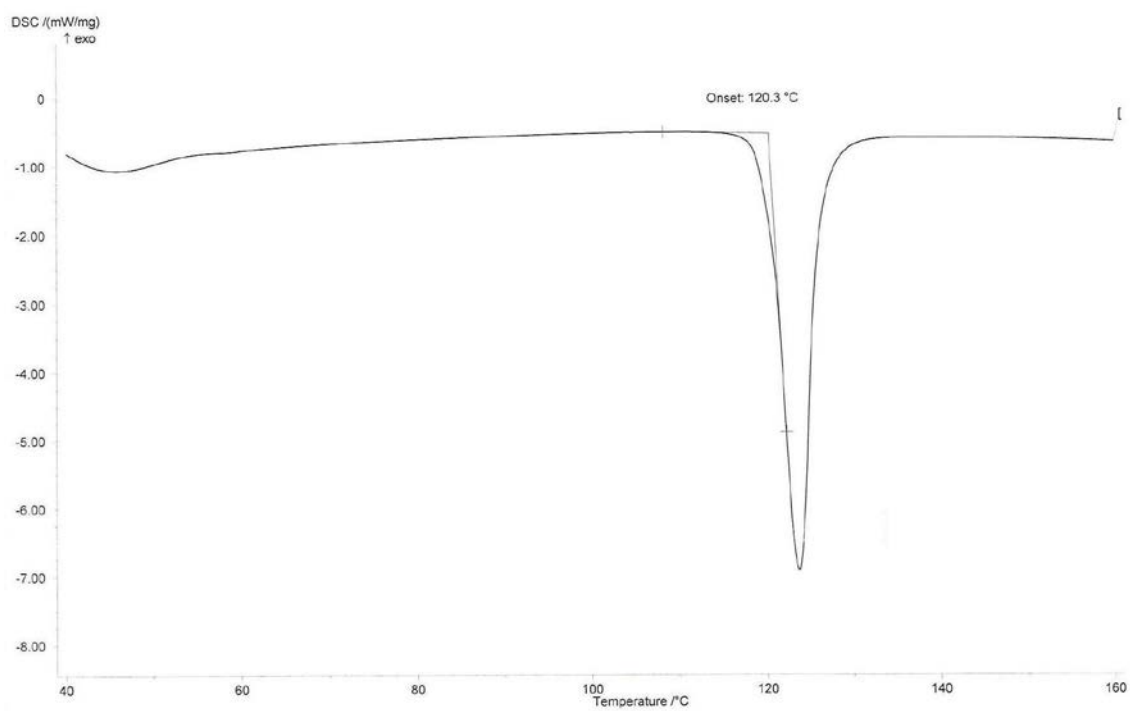


图1

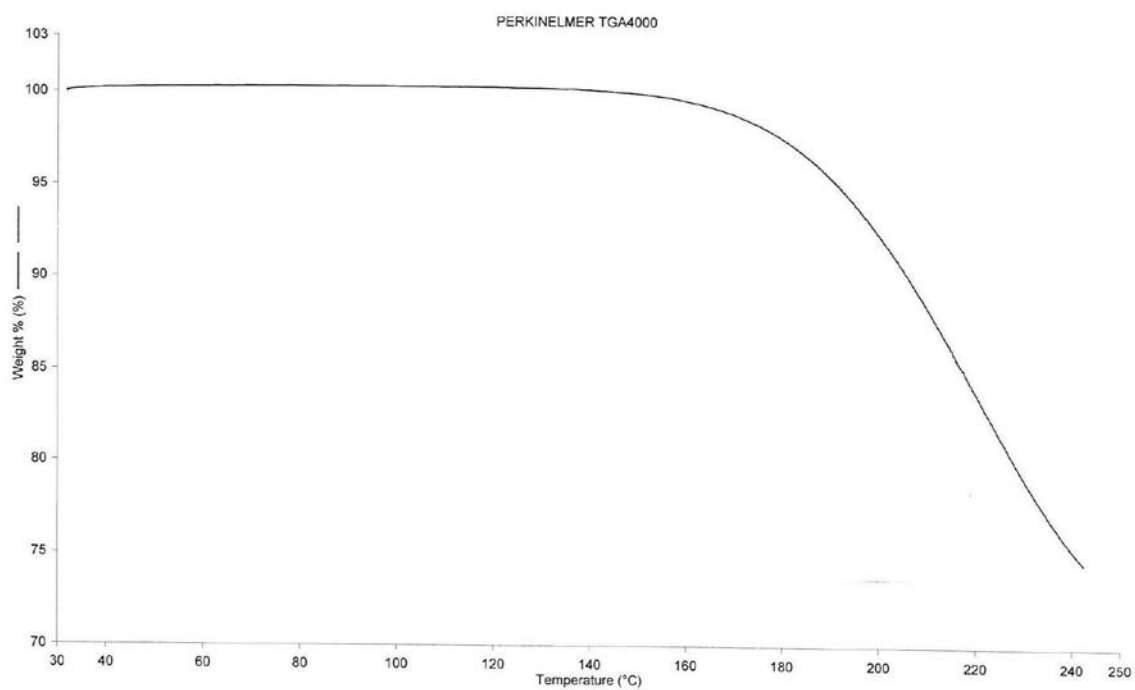


图2

X射线衍射测试报告

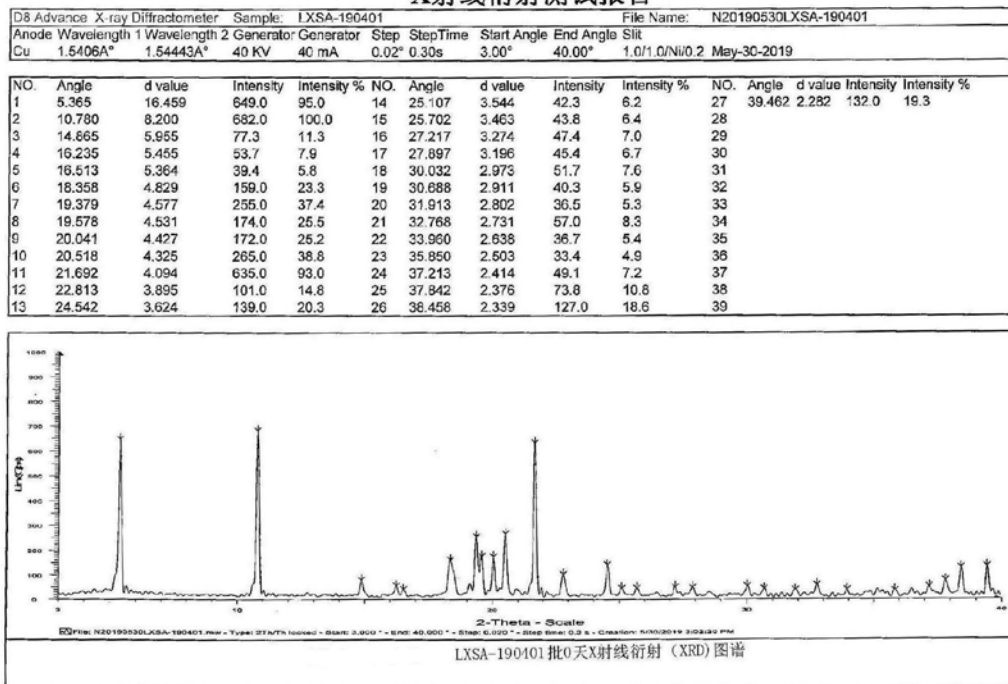


图3

X射线衍射测试报告

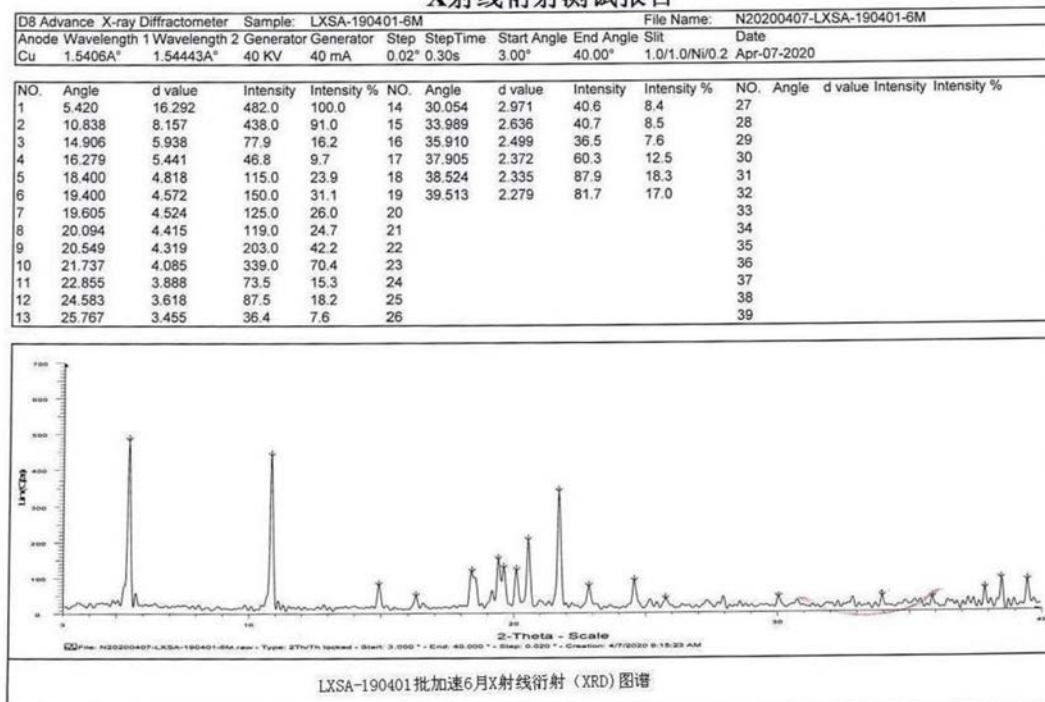


图4

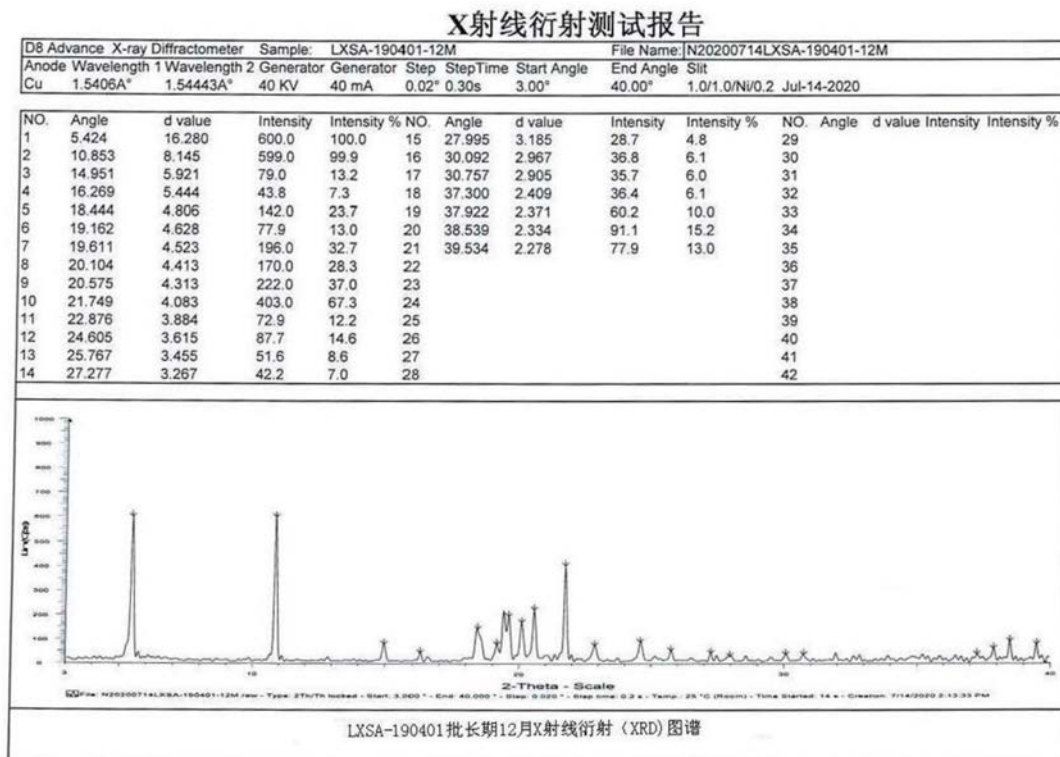


图5

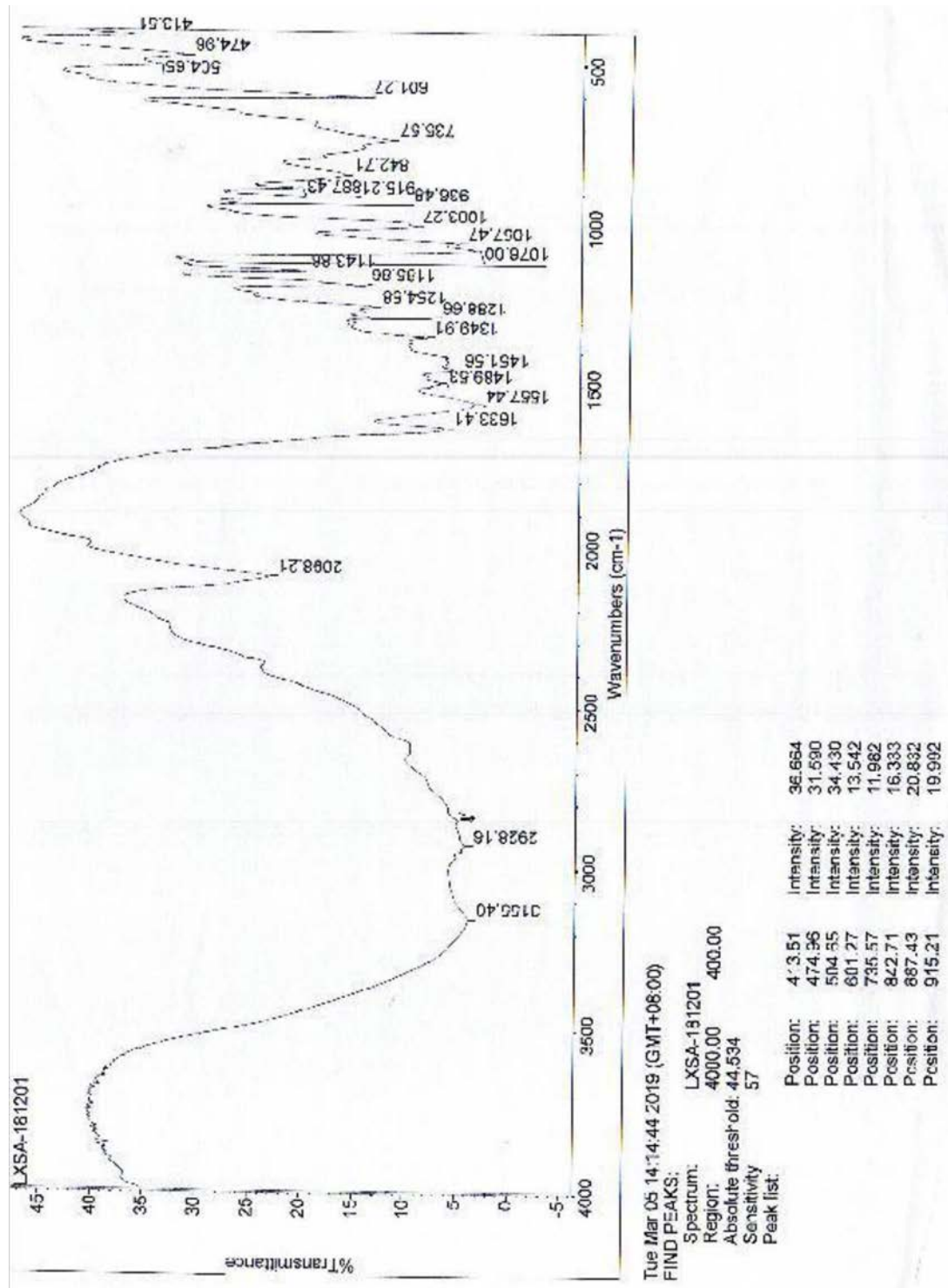


图6

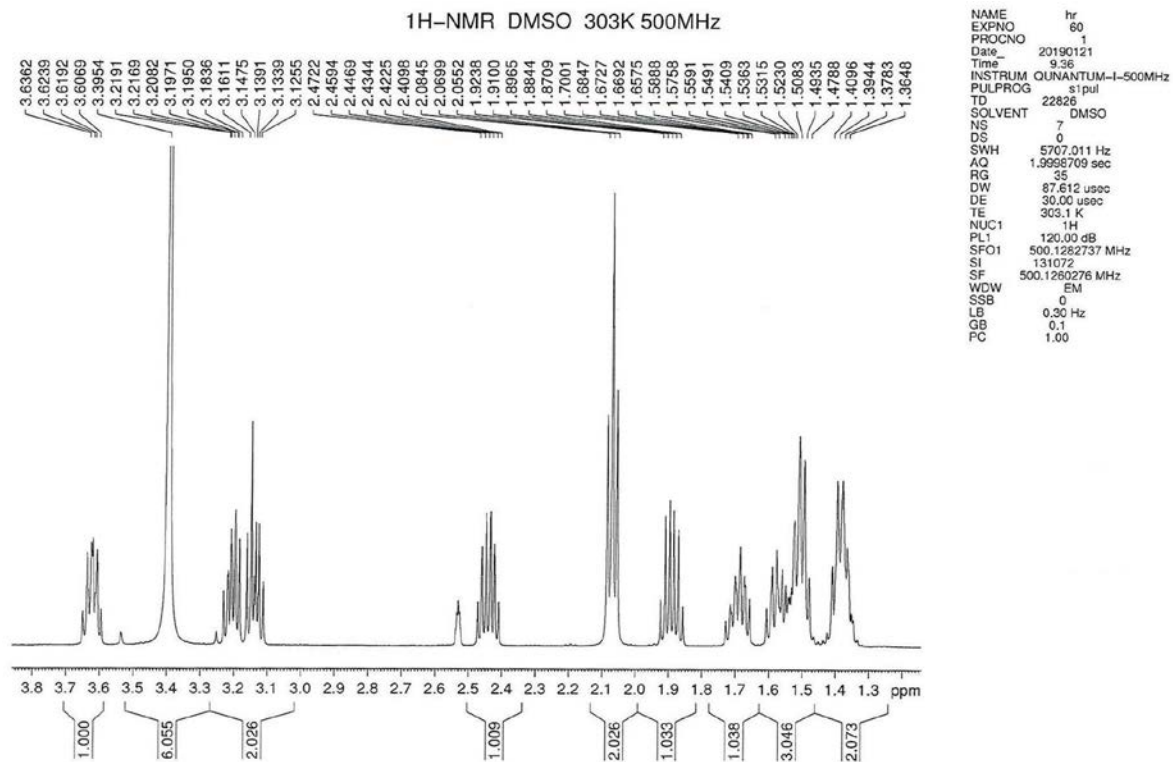


图7

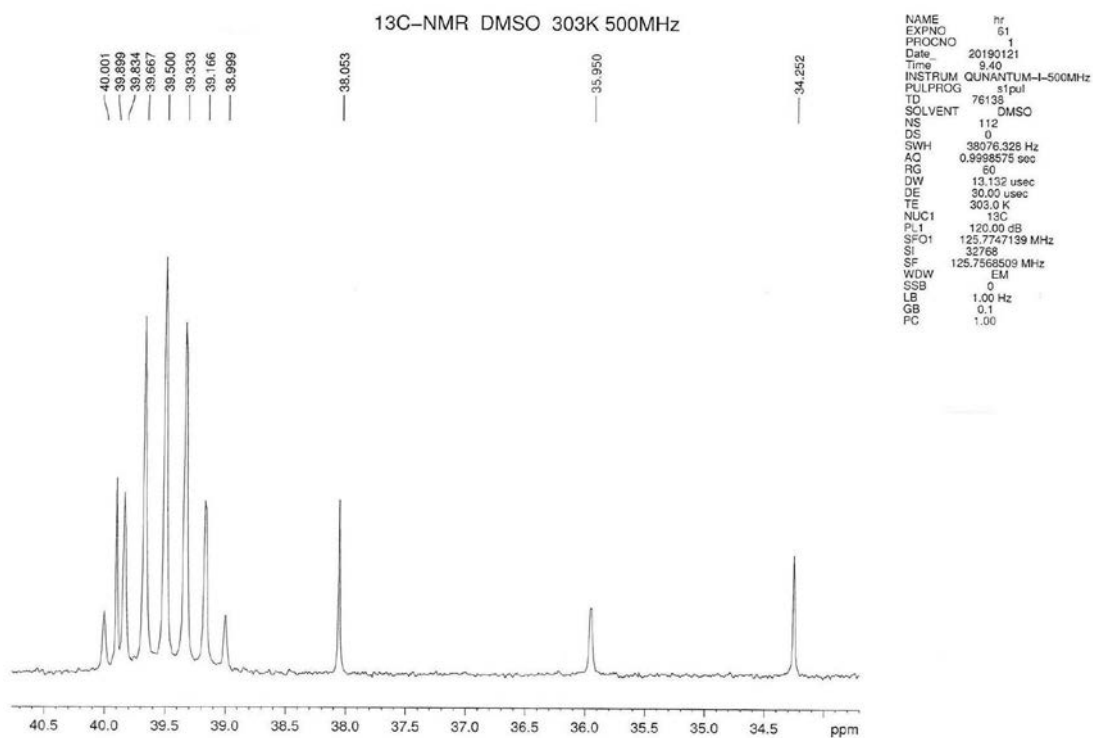


图8

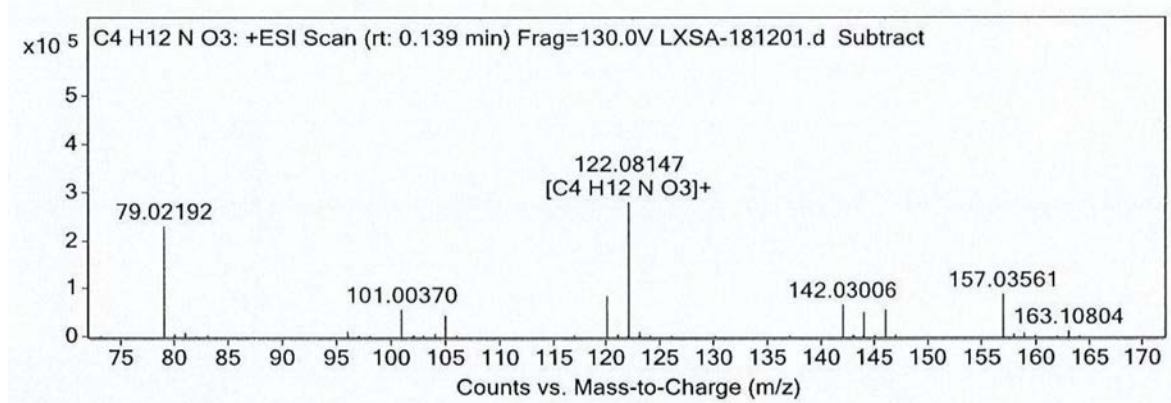


图9

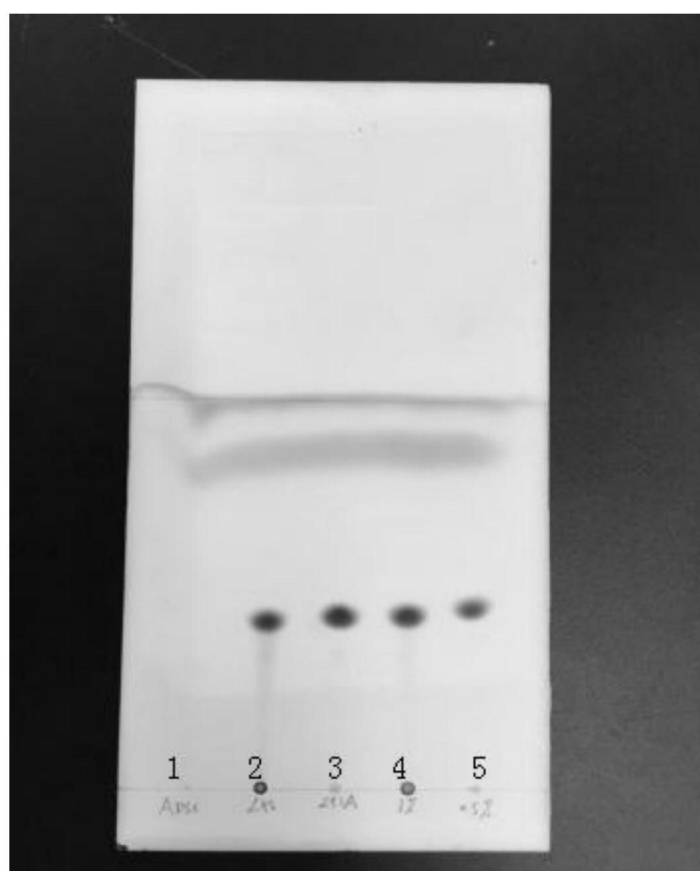


图10

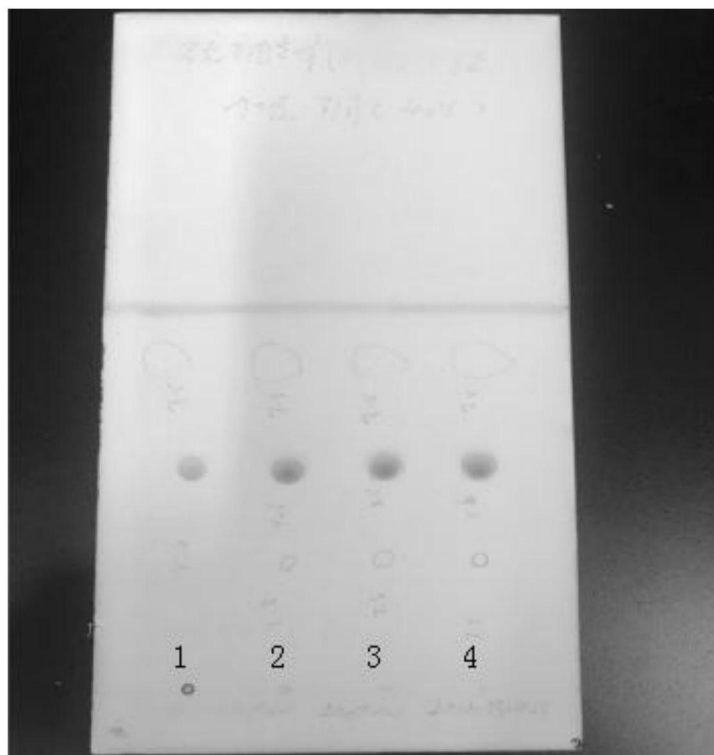


图11