



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103804323 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 21

(21) 申请号 201210457408. 2

(22) 申请日 2012. 11. 14

(71) 申请人 上海希迈医药科技有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张衡路 1999
号 9 幢 3 层

申请人 奥浦顿(上海)医药科技有限公司
上海创诺制药有限公司
大丰创诺制药股份有限公司

(72) 发明人 安晓霞 余利兵 杨勤刚 任华森
顾成龙 郭茂君

(74) 专利代理机构 上海海颂知识产权代理事务
所(普通合伙) 31258

代理人 何葆芳

(51) Int. Cl.

C07D 305/14(2006. 01)

A61K 31/337(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

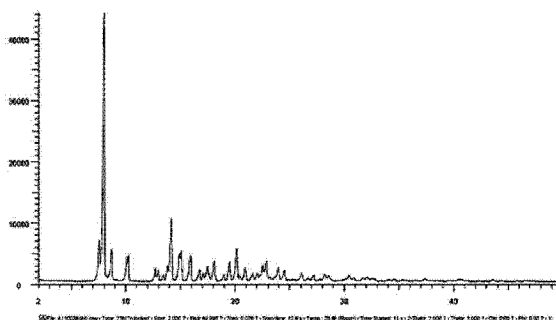
权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

一种卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用。所述溶剂化物是由卡巴他赛与乙酸乙酯发生溶剂化后形成的结晶体,含有质量比为 8 ~ 10% 的乙酸乙酯。本发明提供的卡巴他赛溶剂化物具有稳定性好且吸湿性弱等优点,有利于制备质量符合标准的制剂;且其制备方法具有操作简单、质量稳定、得率高、成本低、节能环保等显著优点,符合工业化生产要求,具有极强的实用价值和广阔的应用前景。



1. 一种卡巴他赛溶剂化物,其特征在于:所述溶剂化物是由卡巴他赛与乙酸乙酯发生溶剂化后形成的结晶体,所述结晶体含有质量比为 8 ~ 10% 的乙酸乙酯。

2. 根据权利要求 1 所述的卡巴他赛溶剂化物,其特征在于:所述溶剂化物中含有质量比为 9 ~ 10% 的乙酸乙酯。

3. 根据权利要求 2 所述的卡巴他赛溶剂化物,其特征在于:所述溶剂化物具有如下 2θ 衍射角: $7.48\pm 0.2^\circ$ 、 $7.91\pm 0.2^\circ$ 、 $8.62\pm 0.2^\circ$ 、 $10.02\pm 0.2^\circ$ 、 $10.18\pm 0.2^\circ$ 、 $14.09\pm 0.2^\circ$ 、 $15.84\pm 0.2^\circ$ 和 $16.67\pm 0.2^\circ$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的卡巴他赛溶剂化物,其特征在于:所述溶剂化物还具有如下 2θ 衍射角: $17.05\pm 0.2^\circ$ 、 $17.42\pm 0.2^\circ$ 、 $18.03\pm 0.2^\circ$ 、 $18.80\pm 0.2^\circ$ 、 $19.43\pm 0.2^\circ$ 、 $20.09\pm 0.2^\circ$ 、 $20.89\pm 0.2^\circ$ 、 $21.56\pm 0.2^\circ$ 、 $22.00\pm 0.2^\circ$ 、 $22.45\pm 0.2^\circ$ 和 $22.85\pm 0.2^\circ$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的卡巴他赛溶剂化物,其特征在于:所述溶剂化物的差示扫描量热图谱在 $127\sim 177^\circ\text{C}$ 及 $207\sim 250^\circ\text{C}$ 处分别有特征吸热峰。

6. 一种制备权利要求 1 所述的卡巴他赛溶剂化物的方法,其特征在于,包括如下操作:

- a) 加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;
- b) 控温在 $25\sim 60^\circ\text{C}$, 使析晶;
- c) 收集晶体, 进行洗涤、干燥。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于, 包括如下操作:

- 1) 加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;
- 2) 控制上述溶液温度在 $25\sim 60^\circ\text{C}$, 加入卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种;
- 3) 搅拌使析晶;
- 4) 收集晶体, 进行洗涤、干燥。

8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其特征在于, 包括如下操作:

- ①加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;
- ②控制上述溶液温度在 $25\sim 60^\circ\text{C}$, 加入卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种;
- ③降温至 $0\sim 20^\circ\text{C}$, 搅拌使析晶;
- ④收集晶体, 进行洗涤、干燥。

9. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 所述其它有机溶剂选自 1, 4- 二氧六环、四氢呋喃、丙酮、正己烷中的任意一种或几种。

10. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 所述混合溶剂中含有乙酸乙酯的体积百分比 $\geq 50\%$ 。

11. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 所述溶液中含有卡巴他赛的浓度为 $0.02\text{g/mL}\sim 0.2\text{g/mL}$ 。

12. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 加热使卡巴他赛溶解的温度为 $50\sim 85^\circ\text{C}$ 。

13. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 所述干燥是指在 $20\sim 60^\circ\text{C}$ 真空干燥至恒重。

14. 根据权利要求 7 或 8 所述的方法, 其特征在于: 作为晶种加入的卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物的质量为卡巴他赛原料质量的 $0.1\sim 1.0\%$ 。

-
15. 一种药物组合物,其特征在于:含有安全有效量的权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的卡巴他赛溶剂化物及药学上可接受的载体或赋形剂。
16. 以权利要求 15 所述的药物组合物作为活性成分用于制备抗肿瘤药物。

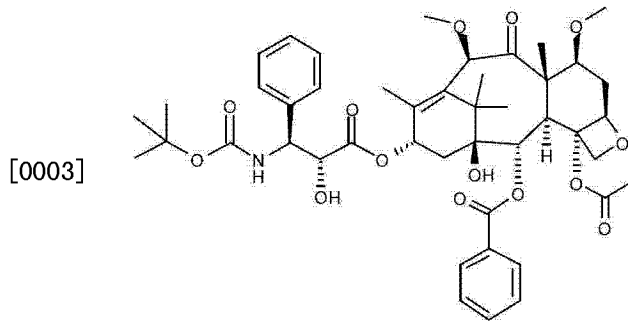
一种卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用,属于药物合成技术领域。

背景技术

[0002] 前列腺癌是男性常见恶性肿瘤,常发病于老年男性,在美国是除皮肤癌之外第二大常见男性癌症。卡巴他赛 (Cabazitaxel, 商品名 Jevtana), 其化学名为: 4-乙酰氧基-2 α -苯甲酰氧基-5 β , 20-环氧基-1-羟基-7 β , 10 β -二甲氧基-9-氧代紫杉-11烯-13 α -基 (2R, 3S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酸酯, 是赛诺菲-安万特公司 (Sanofi-Aventis SA) 于 1996 年研发的一种微管抑制剂, 其具体化学结构如下所示:



2010 年, 因卡巴他赛疗效卓越而获 FDA

优先审核批准上市, 用于对多烯紫杉醇无效甚至病情加重的晚期前列腺癌患者, 首选的用于治疗晚期、抗激素型前列腺癌的药物。卡巴他赛注射液经美国 FDA 优先审评后获得批准—转移性激素难治性前列腺癌的二线治疗中首个及唯一一个提供显著生存获益的治疗药物; 卡巴他赛注射液也可与泼尼松联合治疗既往接受过含多西他赛方案治疗的转移性激素难治性前列腺癌 (mHRPC) 患者。

[0004] 专利文献 W09630355 公开了一种新型紫杉化合物, 卡巴他赛作为其中具有显著的抗癌和抗白血病活性的一个化合物被首次公开, 但此专利文献中公开的化合物不是结晶型的, 也没有对其进行任何的表征。

[0005] 专利文献 W02005028462 公开了一种卡巴他赛的丙酮溶剂化物, 并进行了表征; 所述卡巴他赛的丙酮溶剂化物的制备是先将卡巴他赛溶于丙酮, 再用水处理得到丙酮/水混合溶液, 然后向上述溶液中加入产物进行种晶, 再次用水处理, 分离产生的结晶, 然后减压干燥得到卡巴他赛的丙酮溶剂化物。

[0006] 专利文献 W02009/115655 公开了卡巴他赛的无水化物、水合物和乙醇及异溶剂化物, 并进行了表征, 其中无水形式包括晶型 B、C、D、E、F 五种晶型, 乙醇及异溶剂化物包括晶型 B、D、E、F 四种晶型, 水合物包括一水合物晶型 C、二水合物晶型 C; 上述晶型的制备方法如下:

[0007] 1) 无水形式晶型 B 是通过将丙酮溶剂化物在 100 ~ 110 $^{\circ}$ C 下加热去溶剂化 9 小时, 然后恢复至环境温度而得;

[0008] 2) 无水形式晶型 C 是以丙酮溶剂化物 A 或无水形式晶型 B 在水中熟化, 再在 50 $^{\circ}$ C

下干燥,然后维持环境温度和小于 5% 的相对湿度而得;

[0009] 3) 无水形式晶型 D 是以丙酮溶剂化物 A 在乙醇中熟化,然后干燥而得,或从油中进行结晶化、烷烃洗涤而得;

[0010] 4) 无水形式晶型 E 是以丙酮溶剂化物 A 在乙醇中熟化,形成乙醇化物,然后在氮气气氛下进行去溶剂化,或对丙酮溶剂化物 A 在约 100℃ 进行加热 2 小时,然后恢复至环境温度而得;

[0011] 5) 无水形式晶型 F 是以通过对乙醇 / 水异溶剂化物在 120℃ 下去溶剂化 24 小时,然后维持在 0% 的相对湿度和环境温度而得;

[0012] 6) 乙醇化物晶型 B 是在环境温度下,使无水形式晶型 B 维持在乙醇 - 蒸气 - 饱和环境中而得;

[0013] 7) 乙醇化物晶型 D 是在环境温度下,使无水形式晶型 D 维持在乙醇 - 蒸气饱和环境中而得;

[0014] 8) 乙醇化物晶型 E 是在环境温度下,使丙酮溶剂化物 A 在乙醇中熟化而得;

[0015] 9) 乙醇 / 水异溶剂化物晶型 F 是使无水形式晶型 B 维持在最少量乙醇中回流,缓慢冷却并在室温环境和环境相对湿度中分离而得;

[0016] 10) 一水合物晶型 C 是在环境温度下,使无水形式晶型 C 维持在含有至少 10% 相对湿度的环境中而得;

[0017] 11) 二水合物晶型 C 是在环境温度下,使无水形式晶型 C 维持在含有至少 60% 相对湿度的环境中而得。

[0018] 对比 W02009/115655 和 W02005/028462 两篇专利公开的制备方法,卡巴他赛在丙酮和水中并不一定能够稳定的得到卡巴他赛丙酮化物,在一定条件下也可以得到无水形式晶型 C;另外,卡巴他赛丙酮化物的稳定性也不好,在不同温度和湿度下,得到产物具有很大差异,在专利 W02005/028462 报道中,在 70 ~ 100℃ 需要小心处理,随着温度的升高丙酮含量逐渐减少,干燥温度为 30 ~ 60℃ 时丙酮含量的均值为 7%,接近于丙酮的化学计量数。在专利 W02009/115655 报道中,卡巴他赛丙酮化物在 100 ~ 110℃ 下加热去溶剂化 9 小时得到无水形式晶型 B;在约 100℃ 进行加热 2 小时得到无水形式晶型 E,在水中熟化,50℃ 下干燥得到无水形式晶型 C;在乙醇中熟化得到无水形式晶型 D 或乙醇化物晶型 E。由此可见:卡巴他赛丙酮化物的稳定性和制备方法存在很大的不确定性。

[0019] 对于卡巴他赛乙醇化物也存在类似的问题,卡巴他赛丙酮化物 A 在乙醇中熟化,形成乙醇化物(晶型 E),然后在氮气气氛下进行去溶剂化会得到无水形式晶型 E;而无水形式晶型 B 或 D 在乙醇 - 蒸气 - 饱和环境中又会得到相应的乙醇化物晶型 B 或 D。由此可见:卡巴他赛乙醇化物的稳定性和制备方法也存在很大的不确定性。

[0020] 对于卡巴他赛无水物,在不同的湿度下放置一段时间就会变成相应的水合物,根据湿度大小得到的含水量也各不相同,因此,卡巴他赛无水物的稳定性也较差。

[0021] 另外,专利 W02009/115655 还公开了制备晶型 B 的其他非乙醇化物,例如:二氯甲烷、二异丙醚、正丙醇、异丙醇、甲苯、甲基异丁基加酮、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯等,但是,该专利并未表征所述的溶剂化物,也没有报道所述溶剂化物的制备方法。

发明内容

[0022] 针对现有技术存在的上述问题,本发明的目的是提供一种稳定性好、可长期储存且能直接用于制剂开发的卡巴他赛溶剂化物及其制备方法和应用。

[0023] 为实现上述发明目的,本发明采用的技术方案如下:

[0024] 一种卡巴他赛溶剂化物,是由卡巴他赛与乙酸乙酯发生溶剂化后形成的结晶体,所述结晶体中含有质量比为 8 ~ 10% 的乙酸乙酯,尤其是含有质量比为 9 ~ 10% 的乙酸乙酯,经图谱分析为卡巴他赛和乙酸乙酯的分子结合为 1:1。

[0025] 进一步说,所述结晶体具有如下 2θ 衍射角: $7.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.91 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.62 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.84 \pm 0.2^\circ$ 和 $16.67 \pm 0.2^\circ$ 。

[0026] 更进一步说,所述结晶体还具有如下 2θ 衍射角: $17.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.00 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.45 \pm 0.2^\circ$ 和 $22.85 \pm 0.2^\circ$ 。

[0027] 更进一步说,所述结晶体的差示扫描量热图(DSC)谱在 $127 \sim 177^\circ\text{C}$ 及 $207 \sim 250^\circ\text{C}$ 处分别有特征吸热峰。

[0028] 一种制备本发明上述卡巴他赛溶剂化物的方法,包括如下操作:

[0029] a) 加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;

[0030] b) 控温在 $25 \sim 60^\circ\text{C}$,使析晶;

[0031] c) 收集晶体,进行洗涤、干燥。

[0032] 作为一种优选方案,所述卡巴他赛溶剂化物的制备方法,包括如下操作:

[0033] 1) 加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;

[0034] 2) 控制上述溶液温度在 $25 \sim 60^\circ\text{C}$,加入卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种;

[0035] 3) 搅拌使析晶;

[0036] 4) 收集晶体,进行洗涤、干燥。

[0037] 作为另一种优选方案,所述卡巴他赛溶剂化物的制备方法,包括如下操作:

[0038] ①加热使卡巴他赛溶于乙酸乙酯或由乙酸乙酯与其它有机溶剂形成的混合溶剂中;

[0039] ②控制上述溶液温度在 $25 \sim 60^\circ\text{C}$,加入卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种;

[0040] ③降温至 $0 \sim 20^\circ\text{C}$,搅拌使析晶;

[0041] ④收集晶体,进行洗涤、干燥。

[0042] 作为进一步优选方案,所述其它有机溶剂选自 1,4-二氧六环、四氢呋喃、丙酮、正己烷中的任意一种或几种。

[0043] 作为进一步优选方案,所述混合溶剂中含有乙酸乙酯的体积百分比 $\geq 50\%$,以 $70 \sim 90\%$ 最佳。

[0044] 作为进一步优选方案,所述溶液中含有卡巴他赛的浓度为 $0.02\text{g/mL} \sim 0.2\text{g/mL}$,以 $0.05\text{g/mL} \sim 0.2\text{g/mL}$ 最佳。

[0045] 作为进一步优选方案,加热使卡巴他赛溶解的温度为 $50 \sim 85^\circ\text{C}$,以 $60 \sim 75^\circ\text{C}$ 最佳。

[0046] 作为进一步优选方案,作为品种加入的卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物的质量为卡巴他赛原料质量的 0.1 ~ 1.0%。

[0047] 作为进一步优选方案,所述干燥是指在 20 ~ 60℃ 真空干燥至恒重,以在 30 ~ 45℃ 下真空干燥为最佳。

[0048] 本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物含有安全有效量的上述卡巴他赛溶剂化物及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0049] 以所述药物组合物作为活性成分用于制备抗肿瘤药物。

[0050] 所述的“安全有效量”是指:活性成分的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 1 ~ 2000mg 活性成分 / 剂,更佳地,含有 10 ~ 200mg 活性成分 / 剂。所述的“一剂”为一个药片。

[0051] “药学上可接受的载体”是指:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和,而不明显降低活性成分的药效。所述药学上可接受的载体可以是纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0052] 本发明提供的药物组合物的给药方式没有特别限制,代表性的给药方式包括但并不限于:口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)等。

[0053] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。

[0054] 在所述固体剂型中,活性成分与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0055] 所述的固体剂型还可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性成分的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。

[0056] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性成分外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0057] 除了活性成分外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山

梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0058] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0059] 本发明提供的药物组合物可以单独给药,也可以与其它药学上可接受的化合物联合给药。

[0060] 使用本发明提供的药物组合物时,是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人),其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于60kg体重的人而言,日给药剂量通常为1~2000mg,优选20~500mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

[0061] 实验证明:将所得到的卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物在50℃减压干燥8h,乙酸乙酯的含量基本没有变化,乙酸乙酯的含量约在8~10%左右,接近于乙酸乙酯的化学计算量,对于含有一个乙酸乙酯分子的溶剂化物而言,该量为9.5%;将所得到的卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物在70℃干燥4h,乙酸乙酯的量变化不大,乙酸乙酯的含量约在9%左右,干燥15h后乙酸乙酯的含量约在5%左右。

[0062] 与现有技术相比,本发明提供的卡巴他赛溶剂化物有效避免了现有技术中卡巴他赛各晶型的稳定性差的问题;仅以卡巴他赛粗品为原料,溶剂化反应结晶后得到卡巴他赛溶剂化物的HPLC纯度大于98.0%,具有稳定性好、吸湿性弱,且在较高的温度和湿度下能保持该晶体的稳定等优点,有利于制备质量符合标准的制剂;且其制备方法具有操作简单、质量稳定、得率高、成本低、节能环保等显著优点,符合工业化生产要求,具有极强的实用价值和广阔的应用前景。

附图说明

[0063] 图1是实施例1所述的卡巴他赛溶剂化物的X射线粉末衍射(PXRD)谱图;

[0064] 图2是实施例1所述的卡巴他赛溶剂化物的差示扫描量热(DSC)谱图;

[0065] 图3是实施例1所述的卡巴他赛溶剂化物的热失重分析(TGA)谱图。

具体实施方式

[0066] 下面结合实施例及对比例对本发明作进一步详细、完整地说明。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

[0067] 实施例中所述的卡巴他赛为市售产品或参考专利文献W09630355中所述方法而制得。

[0068] 实施例中所用分析仪器型号及测定条件如下:

[0069] 1、X-射线粉末衍射分析

[0070] 仪器:Dedye~Scherrer INEL CPS~120X-射线粉末衍射仪;分析条件:辐射源: $\alpha_1=1.540600\text{\AA}$, $\alpha_2=1.54439\text{\AA}$;Generator kv:40kv;Generator mA:30mA;起始的 2θ : 2.000° ,扫描范围: $2.0000\sim 50.000^\circ$ 。

[0071] 2、差示扫描量热法(DSC)分析

[0072] 仪器:美国 TA 公司的 Q2000 型;

[0073] 分析条件:20 ~ 450℃ 范围内,加热速率 10℃ /min,氮气流速 50mL/min。

[0074] 3、热重分析(TGA)

[0075] 仪器:美国 TA 公司的 SDT Q600 型;

[0076] 分析条件:20 ~ 450℃ 范围内,加热速率 10℃ /min,氮气流速 50mL/min。

[0077] 实施例 1

[0078] 将 25.0g 卡巴他赛原料 (HPLC 纯度为 99.1%) 加入 250mL 乙酸乙酯中,加热至 70℃,搅拌使完全溶解;自然冷却至 40℃,保温继续搅拌 8 小时,析出晶体;然后再自然降温至 25℃,保温继续搅拌 2 小时;过滤,滤饼用 20mL 乙酸乙酯洗涤,于 40℃ 真空干燥 8 小时,得到 25.4g 卡巴他赛乙酸乙酯,其中含有 9.47% 乙酸乙酯(理论量为 9.53%),HPLC 纯度为 99.6%。

[0079] HNMR 数据如下:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.11(d, J=7.4Hz, 2H), 7.62(t, J=7.4Hz, 1H), 7.51(t, J=7.7Hz, 2H), 7.45-7.38(m, 4H), 7.37-7.31(m, 1H), 6.23(t, J=8.3Hz, 1H), 5.65(d, J=6.9Hz, 1H), 5.47(d, J=9.6Hz, 1H), 5.30(d, J=9.21H), 4.99(d, J=8.1Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 4.64(s, 1H), 4.32(d, J=8.5Hz, 1H), 4.16(dt, J=14.3, 7.8Hz, 3H), 3.87(dd, J=10.7, 6.4Hz, 1H), 3.83(d, J=7.0Hz, 1H), 3.47(s, 4H), 3.32(s, 3H), 2.77-2.66(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.30(d, J=9.2Hz, 2H), 2.19(s, 1H), 2.06(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.87-1.76(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.70(s, 1H), 1.38(s, 9H), 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.23(d, 3H), 1.22(s, 3H)。

[0080] 对上述卡巴他赛溶剂化物测定的 X 射线粉末衍射谱图(PXRD 谱图)如图 1 所示,由图 1 可见:所述的卡巴他赛溶剂化物具有如下 2θ 衍射角:

[0081] 7.48±0.2°、7.91±0.2°、8.62±0.2°、10.02±0.2°、10.18±0.2°、14.09±0.2°、15.84±0.2° 和 16.67±0.2°; 及 17.05±0.2°、17.42±0.2°、18.03±0.2°、18.80±0.2°、19.43±0.2°、20.09±0.2°、20.89±0.2°、21.56±0.2°、22.00±0.2°、22.45±0.2° 和 22.85±0.2°。

[0082] 对上述卡巴他赛溶剂化物测定的差示扫描量热谱图(DSC 谱图)如图 2 所示,由图 2 可见:所述的卡巴他赛溶剂化物在 127~177℃、207~250℃ 处分别有特征吸热峰;其中,该晶体 Onset 温度分别为 166.06±1.0℃、225.67±1.0℃;166.06±1.0℃ 处的峰为失去乙酸乙酯吸热峰,225.67±1.0℃ 处的峰为融化吸热峰。

[0083] 对上述卡巴他赛溶剂化物测定的热重分析谱图(TGA 谱图)如图 3 所示,由图 3 可见:所述的卡巴他赛溶剂化物在 142.3-160.6℃ 失重 9.36%。

[0084] 稳定性实验

[0085] 将本实施例制得的卡巴他赛溶剂化物分成四份,分别将其进行表 1 所示的实验方法如下处理并记录处理后的乙酸乙酯含量结果,具体实验结果如表 1 所示:

[0086] 表 1

[0087]

样品序号	实验方法	乙酸乙酯含量
1	40℃ 真空干燥干燥 8 小时	9.45%
2	50℃ 真空干燥干燥 8 小时	9.38%

3	70℃真空干燥干燥 4 小时	9.26%
4	70℃真空干燥干燥 15 小时	5.58%

[0088] 上述实验结果表明,将该结晶体在 50℃减压干燥 8 小时,乙酸乙酯的含量基本没有变化,乙酸乙酯的含量约在 8 ~ 10% 左右,接近于乙酸乙酯的化学计算量,对于含有一个乙酸乙酯分子的溶剂化物而言,该量为 9.5%;将温度升高到 70℃,干燥 4 小时后乙酸乙酯的量变化不大,乙酸乙酯的含量约在 9% 左右,干燥 15 小时后乙酸乙酯的含量约在 5% 左右;证明该结晶体稳定性好,在较高的温度下能保持溶剂化物的稳定。

[0089] 此外,经检测,该结晶体在较大相对湿度(60 ~ 90%)下放置 48h 后没有明显吸湿性。

[0090] 实施例 2

[0091] 将 10.0g 卡巴他赛原料(HPLC 纯度为 98.5%)加入 200mL 乙酸乙酯中,加热至 60℃,搅拌使完全溶解;自然冷却至 40℃,加入 0.05g 卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种,保温继续搅拌 5 小时,析出晶体;然后再自然降温至 20℃,保温继续搅拌 2 小时;过滤,滤饼用 20mL 乙酸乙酯洗涤,于 40℃真空干燥 8 小时,得到 10.3g 卡巴他赛乙酸乙酯,其中含有 9.25% 乙酸乙酯,HPLC 纯度为 99.5%。

[0092] 本实施例所获得的卡巴他赛溶剂化物的 HNMR 数据、PXRD 谱图、DSC 谱图及 TGA 谱图与实施例 1 所获得的谱图结果具有误差范围内的一致性,且稳定性实验结果也与实施例 1 所获得的实验结果具有误差范围内的一致性。

[0093] 实施例 3

[0094] 将 10.0g 卡巴他赛原料(HPLC 纯度为 85.3%)加入 80mL 乙酸乙酯/四氢呋喃(5/1V/V)中,加热至 65℃,搅拌使完全溶解;自然冷却至 50℃,加入 0.1g 卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种,保温继续搅拌 5 小时,析出晶体;然后再自然降温至 10℃,保温继续搅拌 2 小时;过滤,滤饼用 20mL 乙酸乙酯/四氢呋喃(5/1V/V)洗涤,于 40℃真空干燥 8 小时,得到 10.5g 卡巴他赛乙酸乙酯,其中含有 9.07% 乙酸乙酯,HPLC 纯度为 99.6%。

[0095] 本实施例所获得的卡巴他赛溶剂化物的 HNMR 数据、PXRD 谱图、DSC 谱图及 TGA 谱图与实施例 1 所获得的谱图结果具有误差范围内的一致性,且稳定性实验结果也与实施例 1 所获得的实验结果具有误差范围内的一致性。

[0096] 实施例 4

[0097] 将 10.0g 卡巴他赛原料(HPLC 纯度为 99.1%)加入 80mL 乙酸乙酯/二氧六环(3/1V/V)中,加热至 75℃,搅拌使完全溶解;自然冷却至 30℃,加入 0.02g 卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种,保温继续搅拌 5 小时,析出晶体;然后再自然降温至 5℃,保温继续搅拌 2 小时;过滤,滤饼用 20mL 乙酸乙酯/二氧六环(3/1V/V)洗涤,于 40℃真空干燥 8 小时,得到 10.2g 卡巴他赛乙酸乙酯,其中含有 9.35% 乙酸乙酯,HPLC 纯度为 99.7%。

[0098] 本实施例所获得的卡巴他赛溶剂化物的 HNMR 数据、PXRD 谱图、DSC 谱图及 TGA 谱图与实施例 1 所获得的谱图结果具有误差范围内的一致性,且稳定性实验结果也与实施例 1 所获得的实验结果具有误差范围内的一致性。

[0099] 实施例 5

[0100] 将 10.0g 卡巴他赛原料(HPLC 纯度为 99.1%)加入 80mL 乙酸乙酯/丙酮/正己烷

(3/1/1V/V/V) 中,加热至 60℃,搅拌使完全溶解;自然冷却至 40℃,加入 0.05g 卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物作为晶种,保温继续搅拌 5 小时,析出晶体;然后再自然降温至 10℃,保温继续搅拌 2 小时;过滤,滤饼用 20mL 乙酸乙酯/丙酮/正己烷 (3/1/1V/V/V) 洗涤,于 40℃ 真空干燥 8 小时,得到 10.0g 卡巴他赛乙酸乙酯,其中含有 9.09% 乙酸乙酯, HPLC 纯度为 99.5%。

[0101] 本实施例所获得的卡巴他赛溶剂化物的 HNMR 数据、PXRD 谱图、DSC 谱图及 TGA 谱图与实施例 1 所获得的谱图结果具有误差范围内的一致性,且稳定性实验结果也与实施例 1 所获得的实验结果具有误差范围内的一致性。

[0102] 实施例 6 药物组合物

[0103] 制备卡巴他赛胶囊制剂配方如下:

[0104] 实施例 1 制得的卡巴他赛乙酸乙酯溶剂化物 20g

[0105] 淀粉 140g

[0106] 微晶纤维素 60g

[0107] 按常规方法,将上述物质混合均匀后,装入普通明胶胶囊,得到 1000 颗胶囊。

[0108] 综上所述实验结果表明,本发明提供的卡巴他赛溶剂化物有效避免了现有技术中卡巴他赛各晶型的稳定性差的问题;仅以卡巴他赛粗品为原料,溶剂化反应结晶后得到卡巴他赛溶剂化物的 HPLC 纯度大于 98.0%,具有稳定性好、吸湿性弱,且在较高的温度和湿度下能保持该晶体的稳定等优点,有利于制备质量符合标准的制剂;且其制备方法具有操作简单、质量稳定、得率高、成本低、节能环保等显著优点,符合工业化生产要求,具有极强的实用价值和广阔的应用前景。

[0109] 最后有必要在此说明的是:以上实施例只用于对本发明的技术方案作进一步详细地说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员根据本发明的上述内容作出的一些非本质的改进和调整均属于本发明的保护范围。

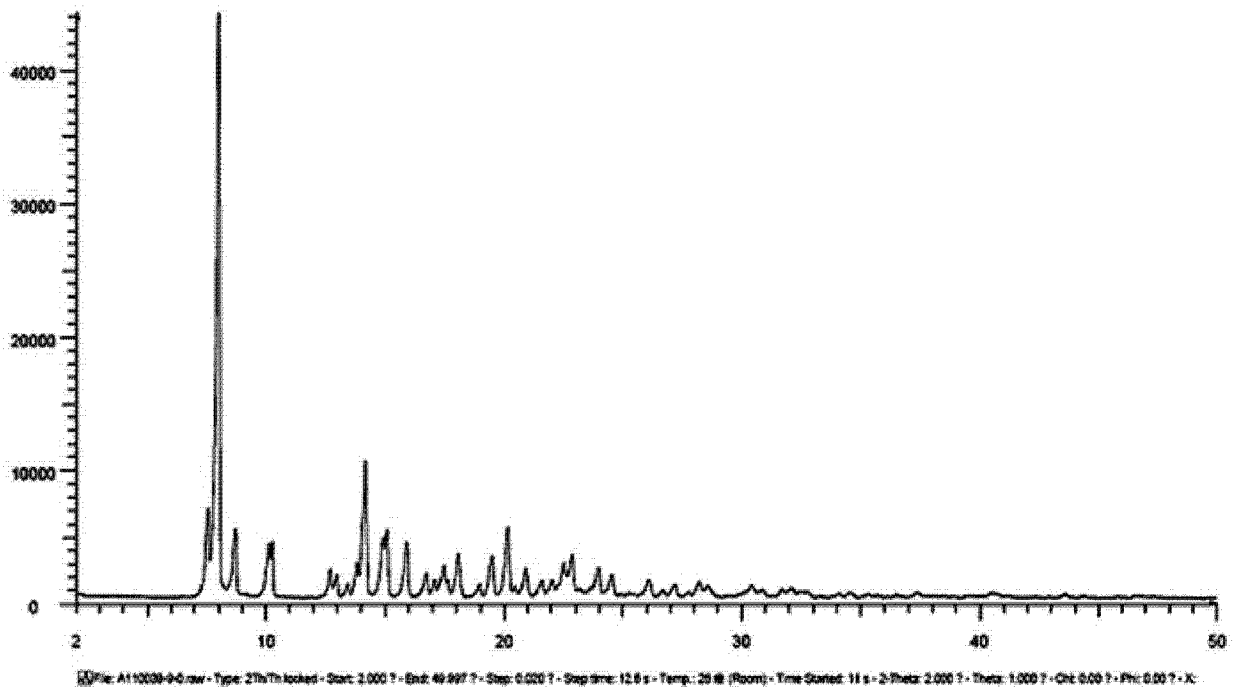


图 1

Sample: A110038-EA
Size: 1.0700 mg
Method: DSC

DSC

File: G:\20120702DSC\A110038-EA.001

Run Date: 02-Jul-2012 13:42
Instrument: DSC Q2000 V24.9 Build 121

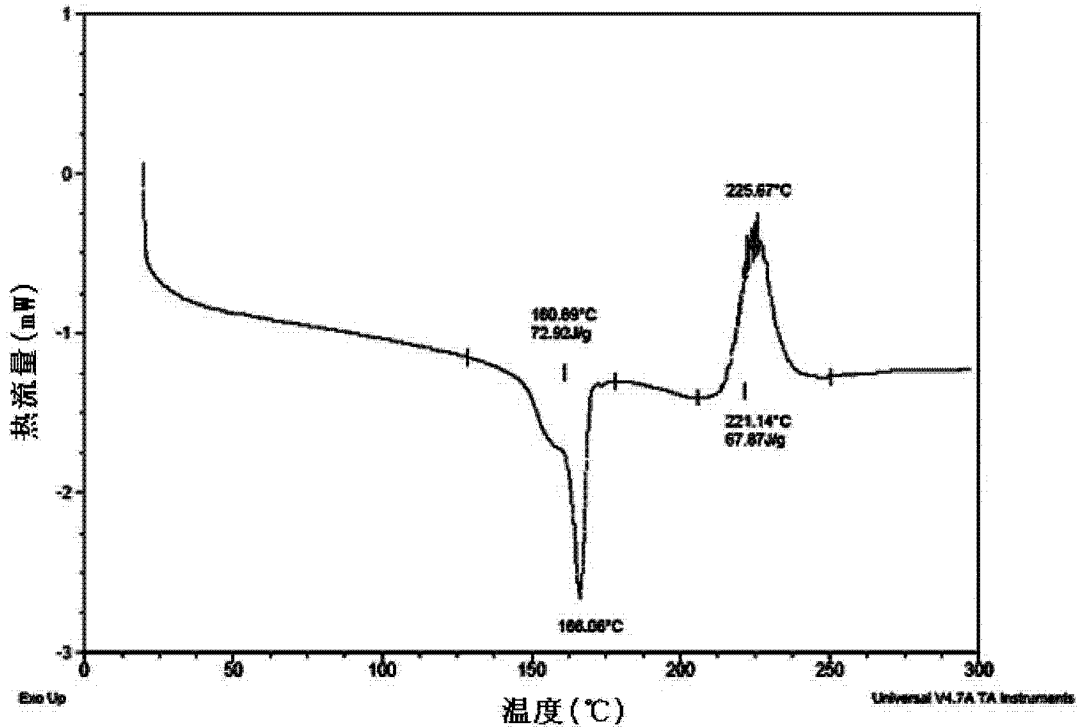


图 2

Sample: A110038-EA
Size: 2.4710 mg
Method: SDT

TGA

File: G:\A110038-EA.001

Run Date: 02-Jul-2012 15:24

Instrument: SDT Q600 V20.9 Build 20

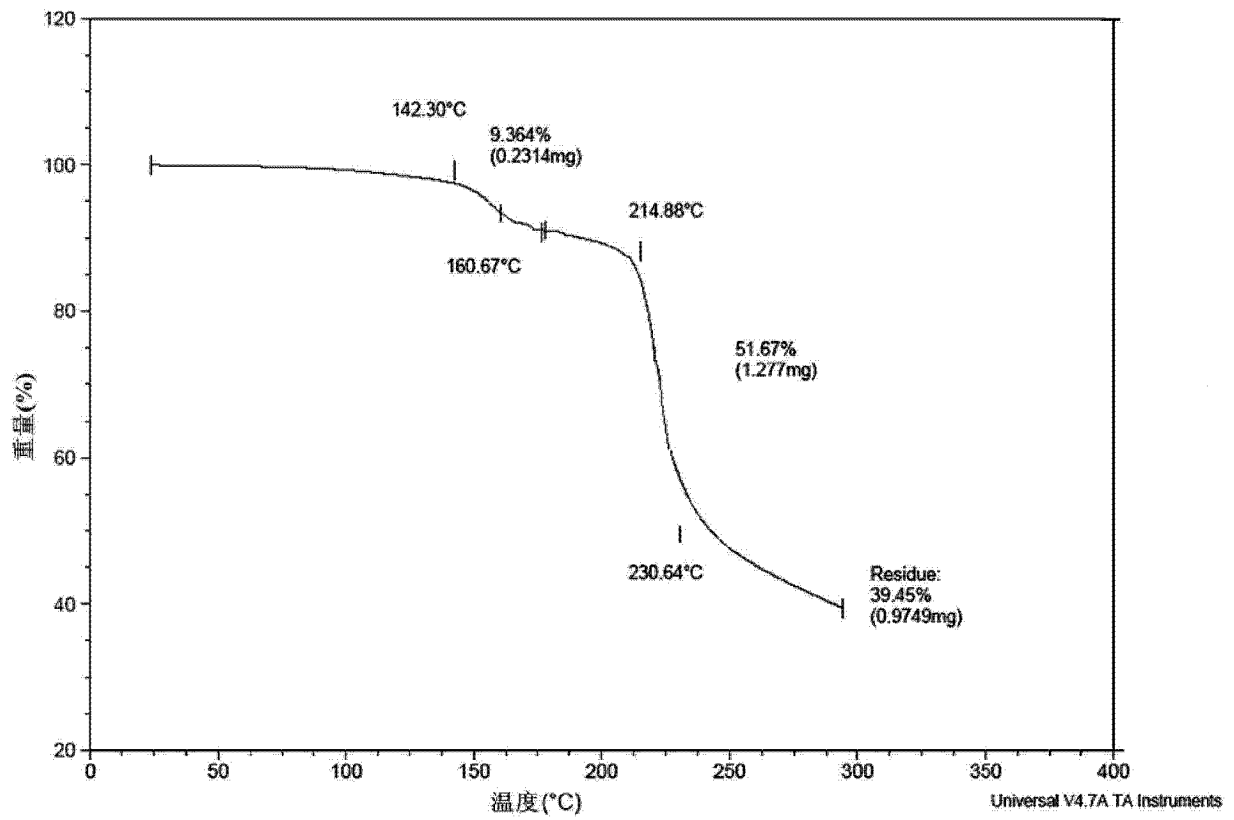


图 3