(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105612167 A
(43)申请公布日 2016.05.25

(21)申请号 201480055828.5

(22)申请日 2014.09.22

(30)优先权数据
13004844.0 2013.10.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/002562 2014.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/051875 EN 2015.04.16

(71)申请人 赞蒂瓦有限合伙公司
地址 捷克共和国布拉格

(72)发明人 J·霍兰 L·里德万 M·萨帕德洛 O·达马 J·贝拉尼克 V·克拉尔

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 姚开丽 迟姗

(51)Int.Cl.
C07F 9/6561(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图7页

(54)发明名称

替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐

(57)摘要

本发明涉及替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐和其制备方法，所述替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐显示通过CuKα发射测量的XRPD中的以下特征性反射：5,6±0,2°、7,7±0,2°、12,4±0,2°、13,6±0,2°、16,4±0,2°、22,4±0,2°和25,4±0,2° 2θ。

CN 105612167 A

1.替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐，其显示通过CuKα发射测量的XRPD中的以下特征性反射：5,6±0,2°；7,7±0,2°；12,4±0,2°；13,6±0,2°；16,4±0,2°；22,4±0,2°和25,4±0,2°2θ。

2.一种权利要求1中所定义的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的制备方法，其中在温度55-60℃下将替诺福韦二吡呋酯溶解于选自C1-C4烷基醇或甲苯的有机溶剂中并且将磷酸逐滴添加到所述溶液中，以冷却速率0.1K/min将所得反应混合物冷却到0-45℃并分离结晶的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。

3.根据权利要求2所述的制备方法，其特征在于，在60℃下将替诺福韦二吡呋酯溶解于异丙醇中并且将1当量的磷酸(85％)逐滴添加所述溶液中，以冷却速率0.1K/min将所得反应混合物冷却到0℃并分离结晶的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。

4.一种权利要求1中所定义的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的制备方法，其中在温度55-60℃下将替诺福韦二吡呋酯富马酸盐溶解于选自C1-C4烷基醇或甲苯的有机溶剂中，向所述溶液中接种产品，并且将磷酸逐滴添加到所述溶液中，以冷却速率0.3333K/min将所得反应混合物冷却到20-45℃并分离结晶的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。

5.根据权利要求4所述的制备方法，其特征在于，在60℃下将替诺福韦二吡呋酯富马酸盐溶解于异丙醇中，向所述溶液中接种所述产品(起始材料的量的5-10％)，将1.1-5当量的磷酸(85％)逐滴添加所述溶液中，以冷却速率0.3333K/min将所得反应混合物冷却到20℃并分离结晶的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。

6.一种药物组合物，其含有替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。

7.根据权利要求6所述的药物组合物，其特征在于，进一步包含一种或多种活性药物成分。

8.根据权利要求6-7所述的药物组合物，其特征在于，进一步包含一种或多种非活性药物赋形剂。

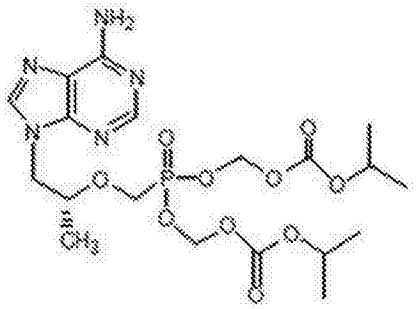
9.一种药物组合物，其含有替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐、任选地一或多种活性药物成分以及选自乳糖一水合物、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮和硬脂酸镁的赋形剂。

替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐

技术领域

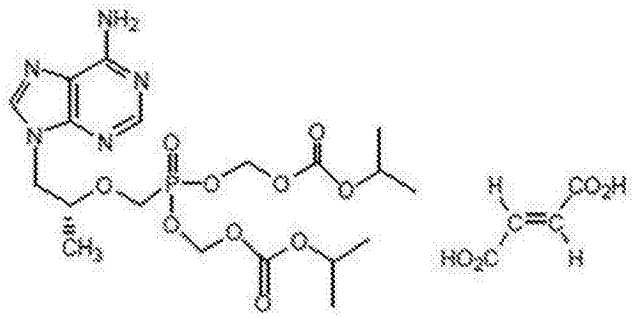
[0001] 本发明涉及替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的结晶形式、其制备的改善方法和其在药物组合物中的用途。

[0002] 替诺福韦二吡呋酯在化学上被称为9-[-2-(R)-[[双[[(异丙氧基羰基)氧]甲氧基]膦酰基]甲氧基]丙基]腺嘌呤，由以下结构表示：

[0003] 

式 I

[0004] 替诺福韦二吡呋酯以具有式II的富马酸盐形式用于药物产品(例如Truvada®或Atripla®)中，是特别用于治疗或预防逆转录病毒感染的高度有效的抗病毒剂，且属于一类被称为核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)的药物，所述抑制剂阻断逆转录酶，对于HIV-感染者中的病毒产生而言至关重要的酶。

[0005] 

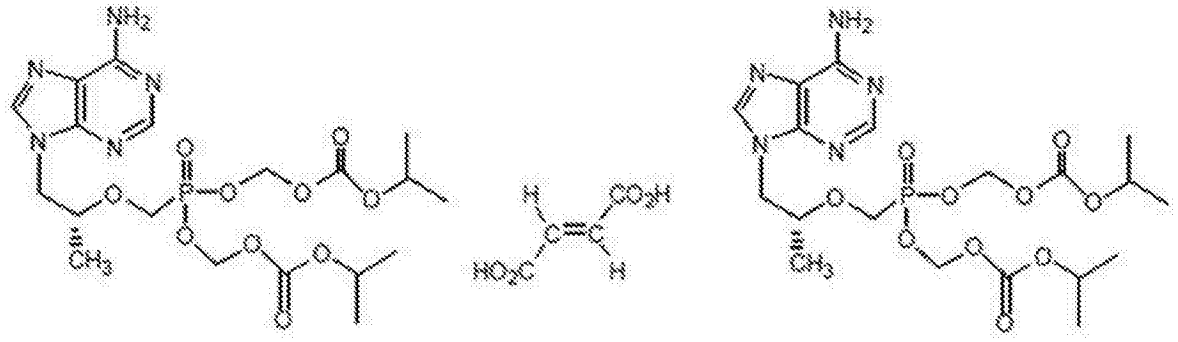
式 II

背景技术

[0006] 从专利WO9804569、EP0915894、EP0998480、WO9905150、US5935946(GILEAD)已知以下的替诺福韦二吡呋酯制备程序。

[0007] 专利WO2007013086(HETERO)、WO2009130437(CIPLA)和WO2008007392、EP2046792A2(Mylan/MATRIX)描述了替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(式II)和替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐(式III)的多晶型形式和无定形形式。

[0008]



式 III

[0009] 可在专利WO2008140302、WO2009064174、WO2008143500(ULTIMORPHIX)中发现替诺福韦二吡呋酯富马酸盐的其它多晶型形式和与富马酸的共晶体。专利WO2009074351、WO2010142761A1(ULTIMORPHIX)描述了替诺福韦二吡呋酯盐。专利CN101781334(福建广生堂药业股份有限公司)中描述了替诺福韦二吡呋酯磷酸盐和其制备。

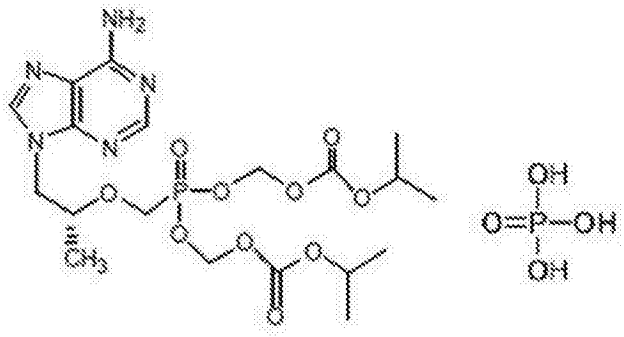
[0010] 专利WO2008143500(ULTIMORPHIX)中描述了在含有替诺福韦二吡呋酯富马酸盐的若干市售产品中发现固体形式的混合物。作者发现,在增加的湿度和/或温度存在下,替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(式II)转化成替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐(式III)。WO2008143500的作者推断,“目前市场产品中使用的固体形式是不稳定的或至少具有降低的稳定性”。

[0011] 很明显,需要适于制造稳定药物产品的具有所需化学纯度和物理稳定性的替诺福韦二吡呋酯固体形式。

[0012] 发明目的

[0013] 本发明的目的是替诺福韦二吡呋酯的新形式,呈结晶形式的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐(式IV)。极好的物理化学性质(稳定性和溶解度)使得该盐特别适于制备药用产品。

[0014]



式 IV

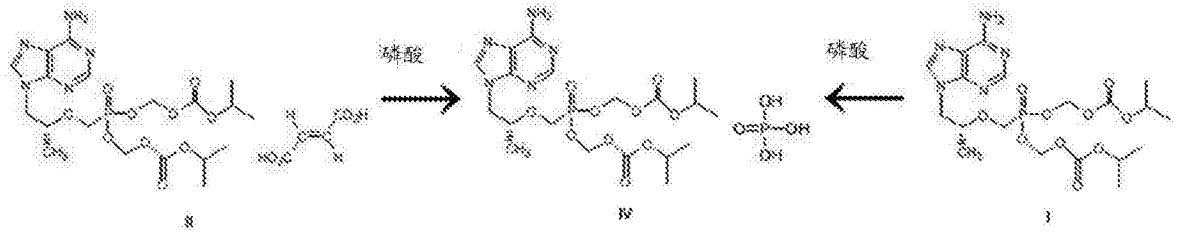
[0015] 本发明的另一目的是提供以高产率和高化学纯度由替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的改善方法。

[0016] 本发明的再一目的是含有呈磷酸二氢盐的形式的活性物质的稳定制剂。

具体实施方式

[0017] 可通过在有机溶剂中用磷酸中和或置换由替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐,,所述有机溶剂选自醇(甲醇、乙醇、丁醇、异丙醇)或甲苯、优选异丙醇(方案1)。

[0018]



[0019] 方案1:由替诺福韦二吡呋酯(I)或替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(II)制备替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐(IV)

[0020] 在第一种制备方法中,首先在55-60℃、优选60℃的温度下将起始物质替诺福韦二吡呋酯溶解于选自C1-C4烷基醇(甲醇、乙醇、丁醇、异丙醇)或甲苯、优选异丙醇的有机溶剂中。此后,将1当量的磷酸(85%)逐滴添加到容器中。90min后,以冷却速率0.1K/min将悬浮液冷却到0-45℃、优选0℃。将替诺福韦二吡呋酯磷酸盐过滤,用异丙醇或其它所选溶剂洗涤并且通过室温过夜(24小时)干燥。

[0021] 在第二种制备方法中,首先在55-60℃、优选60℃的温度下将起始物质替诺福韦二吡呋酯富马酸盐溶解于选自醇(甲醇、乙醇、丁醇、异丙醇)或甲苯、优选异丙醇的有机溶剂中。向所述溶液中接种产品(起始材料的量的5-10%)。将磷酸(1.1-5当量,稀释于异丙醇中的85%磷酸)逐滴添加到所述容器中。此后,以冷却速率0.3333K/min将悬浮液冷却到20-45℃。最终温度对于产品纯度是关键的。将替诺福韦二吡呋酯磷酸盐过滤,用异丙醇或其它所选溶剂洗涤两次并且在真空炉(40℃,24小时)中干燥。

[0022] 发现冷却曲线以及最终的结晶温度在产品纯度和产率中起关键作用。根据本发明的两种制备方法均得到具有高化学纯度和界定的粒度分布的产品。

[0023] 可获得具有至少99.0%或99.5%化学纯度的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。特别注意由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐开始的工艺中的富马酸杂质。根据本发明的制造程序允许在单个结晶步骤中获得富马酸含量少于0.10%的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐。这是对现有技术的显著改善。因为根据专利CN101781334中所述的程序进行的实验得到具有相对高含量的富马酸(0.5%或更多)的产品(替诺福韦二吡呋酯磷酸盐)。

[0024] 替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐是具有约138℃的熔点的白色粉末(图1)。在所述分子中,替诺福韦二吡呋酯和磷酸的比率是1:1。通过1H NMR(图2)确认所述比率。

[0025] 替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐是一种稳定形式,其特征为通过使用CuKα发射测量的在RTG粉末数据中的反射:5,6±0,2°;7,7±0,2°;12,4±0,2°;13,6±0,2°;16,4±0,2°;22,4±0,2°和25,4±0,2°2θ(表1)。

[0026] 表1:对应替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的XRPD-特征衍射峰

[0027]

位置[°2Th.]	d-间隔[A]	相对强度[%]

5,65	15,636	100,0
7,67	11,517	63,0
9,53	9,275	17,2
12,42	7,124	48,9
13,61	6,501	36,9
14,50	6,105	17,8
15,57	5,688	19,5
15,84	5,592	26,8
16,41	5,398	45,1
16,78	5,281	18,8
17,02	5,206	30,3
18,40	4,819	6,7
18,67	4,749	10,7
19,10	4,642	7,6
20,40	4,350	20,0
21,22	4,184	25,0
22,42	3,962	67,7
22,75	3,905	17,5
22,97	3,869	13,5
24,06	3,696	22,7
25,01	3,558	21,1
25,40	3,503	29,4
26,67	3,340	5,6
27,52	3,239	4,3
28,54	3,125	4,3
29,48	3,027	2,6
30,23	2,954	2,8
30,73	2,907	2,4
32,14	2,783	12,7

[0028] 比较替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐与根据已公开的程序制备的其它已知盐(替诺福韦二吡呋酯富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯柠檬酸盐、替诺福韦二吡呋酯琥珀酸盐、替诺福韦二吡呋酯L-酒石酸盐、替诺福韦二吡呋酯D-酒石酸盐、替诺福韦二吡呋酯马来酸盐)的物理化学性质(稳定性和溶解度)。替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐是替诺福韦二吡呋酯的最稳定盐,如表2中所示。

[0029] 表2:替诺福韦二吡呋酯和其盐的化学稳定性

[0030] (应力条件:80℃保持46小时)

[0031]

化合物	起始 HPLC 纯度 (%)	应力测试后的 HPLC 纯度(%)
替诺福韦二吡呋酯富马酸盐	99.81	4.08
替诺福韦二吡呋酯(游离碱)	95.66	6.13
替诺福韦二吡呋酯 L-酒石酸盐	98.10	21.12
替诺福韦二吡呋酯 D-酒石酸盐	99.66	25.51
替诺福韦二吡呋酯琥珀酸盐	99.04	54.16
替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐	99.66	97.69

[0032] 活性物质溶解度对于药物的生物利用度是重要的。替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的溶解度优于包括替诺福韦二吡呋酯富马酸盐在内的其它盐(图3)。

[0033] 我们通过XRPD分析了不同批次的含有替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(式II)的市售药物产品(Truvada®和 Atripla®),并且我们发现各种量的替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐(式III)。此外,在我们使用湿式制粒工艺的制剂试验期间,我们观察到替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(式II)部分转化(约30%)成替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐(式III)。另一方面,当使用替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐用于制造药物产品时,我们未观察到API固体形式的变化。

[0034] 不同的固体形式通常在物理化学性质如溶解度或化学稳定性方面不同。这不仅可影响药物产品的保存期限,而且还影响生物利用度,且因此影响安全性和效能。替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的物理化学性质使得该盐适用于制备药物组合物。

[0035] 表征方法

[0036] XRPD(X-射线粉末衍射法)

[0037] 利用实验室X'PERT PRO MPD PANalytical衍射仪获得衍射图,辐射使用CuKα ($\lambda = 1.542$ Å)。

[0038] 发生器设定:激发电压45kV,阳极电流40mA。

[0039] 扫描说明:扫描类型-gonio,测量范围2-40°2θ,步长0.01°2θ,步进时间:0.5s。

[0040] 在Si板(零背景支架)上按原样测量样品。入射波束光学装置:可编程的发散狭缝(辐照长度10mm),10mm掩模,1/4°防散射固定狭缝,0.02弧度(rad)索勒狭缝(Soller slit)。

[0041] 衍射波束光学装置:X'Celerator检测器,扫描模式,有效长度2.122°,0.02弧度索勒狭缝,防散射狭缝5.0mm,Ni滤波器。

[0042] HPLC(高效液相色谱法)

[0043] 柱:Zorbax Eclipse XDB C18 RRHD,100x3.0mm(I.D.)x1.8um(Agilent),运行时间:11.5min.,注射体积:2μl,移动相:MFA:10mMK2HPO4 pH=7,0;MFB:ACN;MFA:90-40-40-90;t:0-7-9-9,5;F:0,5ml/min;35℃

[0044] H^1-NMR

[0045] 对于^1H NMR谱来说,使用Bruker NMR光谱仪AVANCE 500MHz和作为溶剂的DMSO。由API和共形成物(coformer)的相应信号的积分确定盐的化学计量。

[0046] DSC

[0047] 使用Perkin Elmer Pyris 1差示扫描量热计记录DSC曲线。对于测量来说，将大约2-6mg样品置于铝盘中，进行精确地称量并且用穿孔盖气密封闭。在测量前，刺穿盖，产生大约1.5mm的针孔。然后在约100mL/min的氮气流下使用通常10K/min的加热速率加热样品。

[0048] 实施例

[0049] 实施例1：

[0050] 由替诺福韦二吡呋酯碱制备替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐

[0051] 在60℃下将替诺福韦二吡呋酯碱(2.78g)溶解于100ml容器(EasyMax)中的异丙醇(90ml)中。此后，将1当量磷酸(0.33ml 85％)逐滴添加到所述容器中。90min后，以冷却速率0.1K/min将悬浮液冷却到0℃。将替诺福韦二吡呋酯磷酸盐过滤，用异丙醇(2x30ml)洗涤两次并且通过室温过夜(16小时)干燥。结晶的分离产率是80％(HPLC:99.56％)。

[0052] 可在附录(图4)中发现色谱结果。通过扫描电子显微镜获得粒度分布。多数粒子小于100μm(图5)。

[0053] 实施例2：

[0054] 由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐

[0055] 在60℃下将替诺福韦二吡呋酯富马酸盐(50g)溶解于1L容器中的异丙醇(450ml)中。向所述溶液中接种产品(3g)。在30min期间将磷酸(通过50ml异丙醇稀释的85％水性磷酸6ml)逐滴添加到所述容器中。此后，以冷却速率0.3333K/min将悬浮液冷却到20℃。将替诺福韦二吡呋酯磷酸盐过滤，通过异丙醇洗涤两次并且干燥(40℃/100毫巴/16小时)。结晶的分离产率是90％(HPLC:99.76，图6)。存在的富马酸＜0.10％(HPLC)。通过扫描电子显微镜获得粒度分布。多数粒子小于100μm(图7)。

[0056] 实施例3：

[0057] 药物产品的制备

[0058] 筛分替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐(300g)、乳糖一水合物(206g)、微晶纤维素(Avicel pH 101;50g)、交联羧甲纤维素钠(30g)、聚乙烯基吡咯烷酮K-25(20g)和硬脂酸镁(10g)。将混合物加载到高剪切制粒器中。在短时间间隔内在掺合物上喷纯化水(150ml)并且将所述混合物揉搓成颗粒。将湿颗粒在炉中在60℃下干燥。将干燥颗粒磨碎并筛分。在旋转压片机中将最终混合物压制成片剂。

附图说明

[0059] 图1：替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的DSC

[0060] 图2：替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的1H NMR

[0061] 图3：替诺福韦二吡呋酯盐的表观溶解度和溶解速率

[0062] 图4：由替诺福韦二吡呋酯碱制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的典型HPLC色谱图

[0063] 图5：由替诺福韦二吡呋酯制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的SEM图

[0064] 图6：由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的典型HPLC色谱图

[0065] 图7：由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的SEM图。

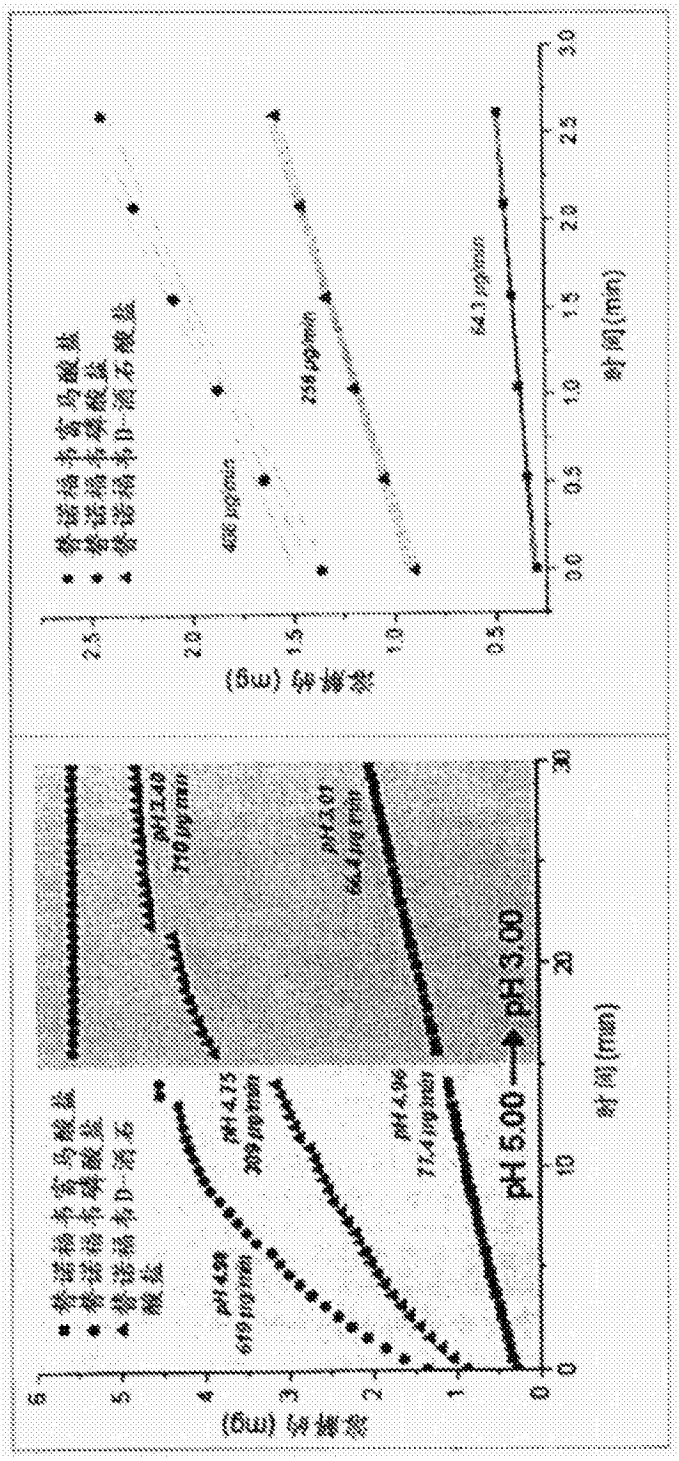


图3：替诺福韦二吡呋酯盐的表观溶解度和溶解速率

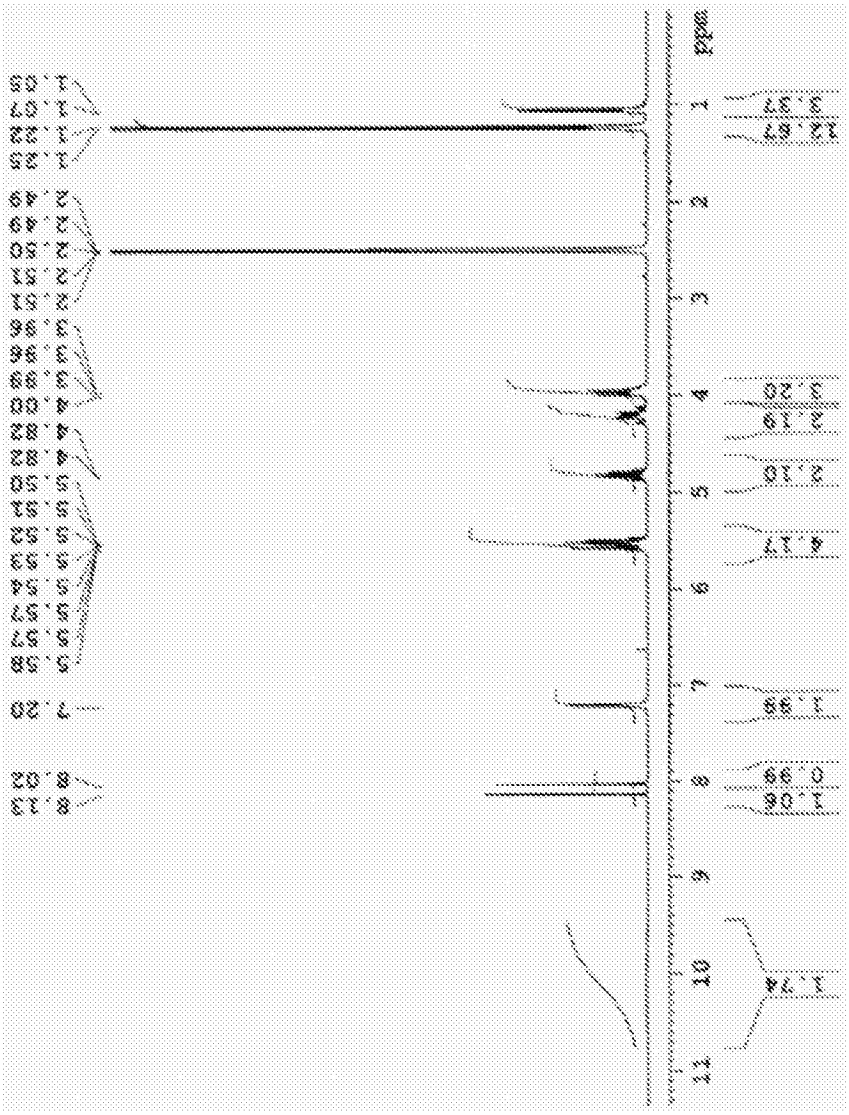


图2:替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的1H NMR

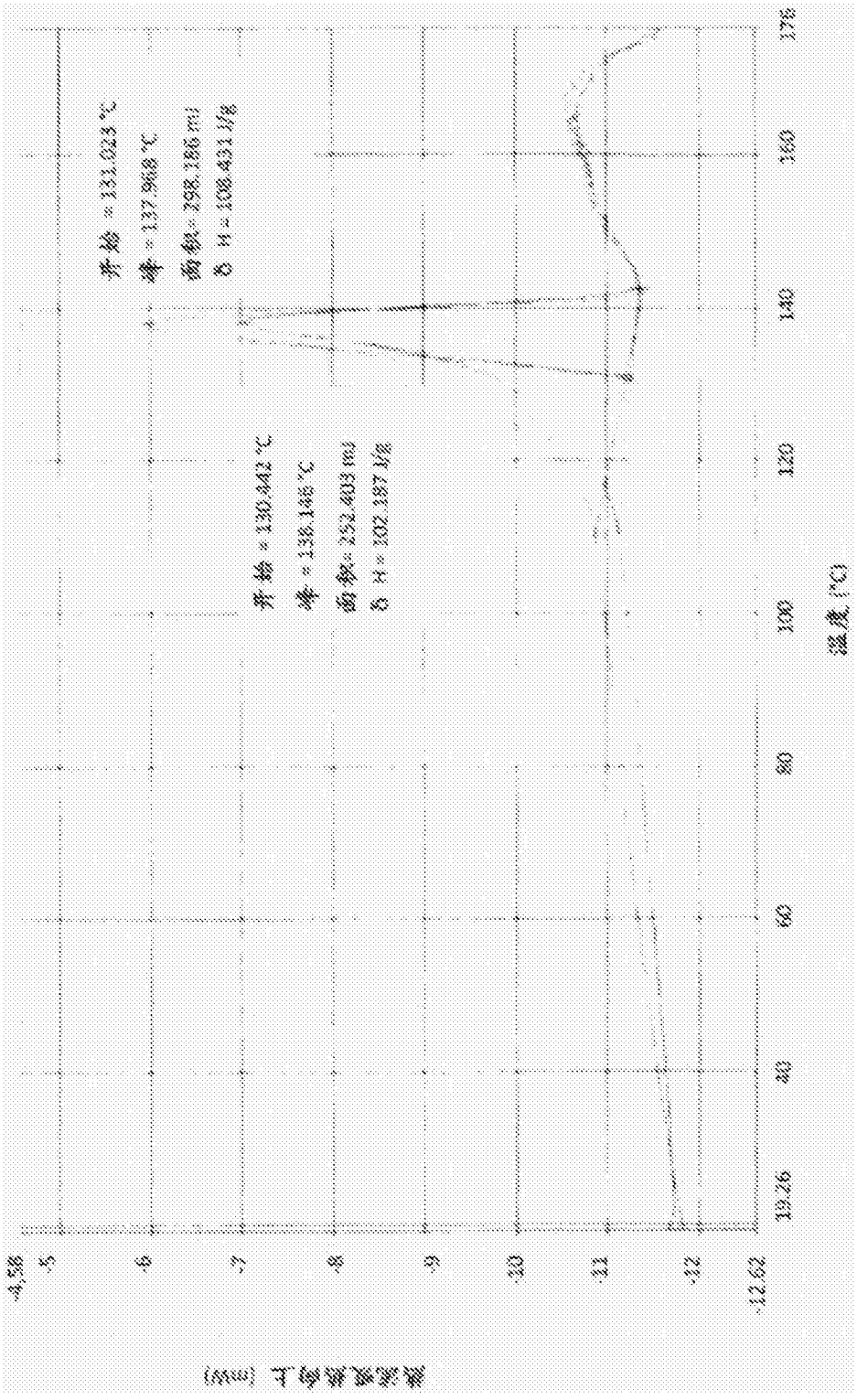


图1：替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的DSC

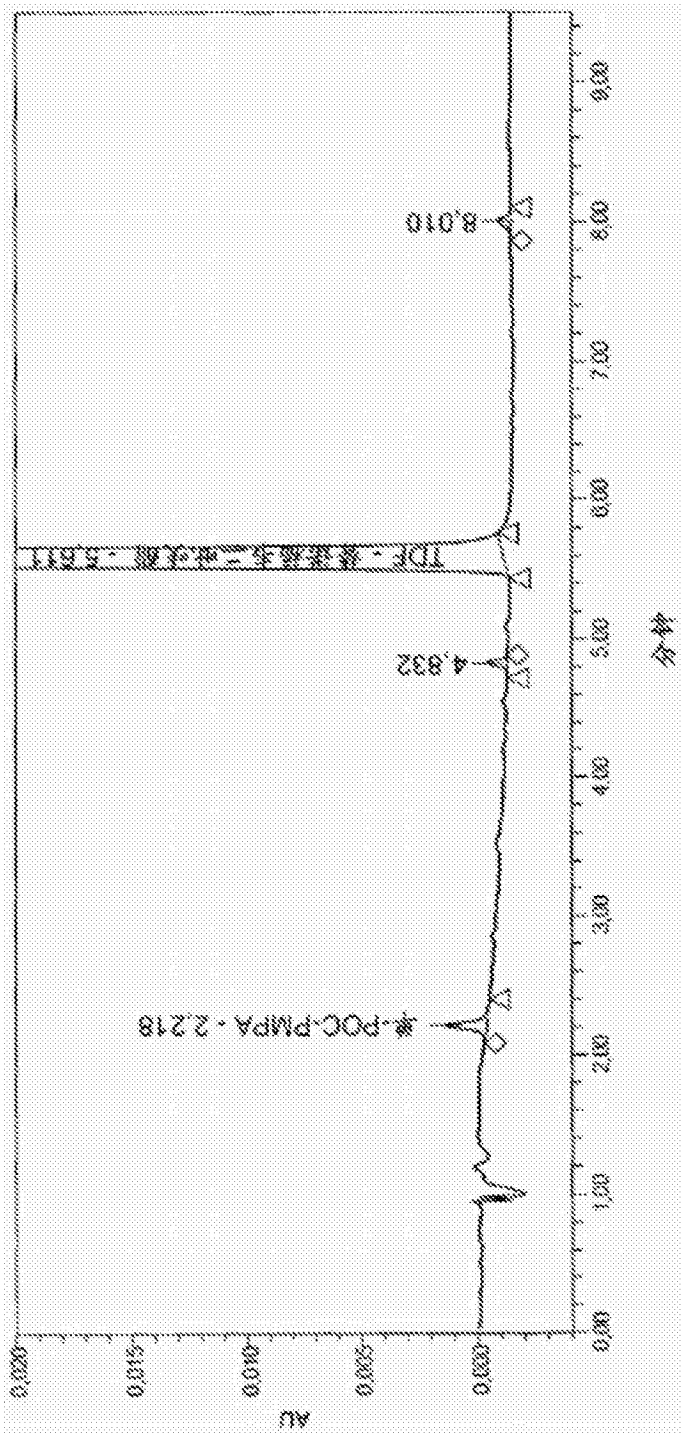


图4:由替诺福韦二吡呋酯制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的典型HPLC色谱图

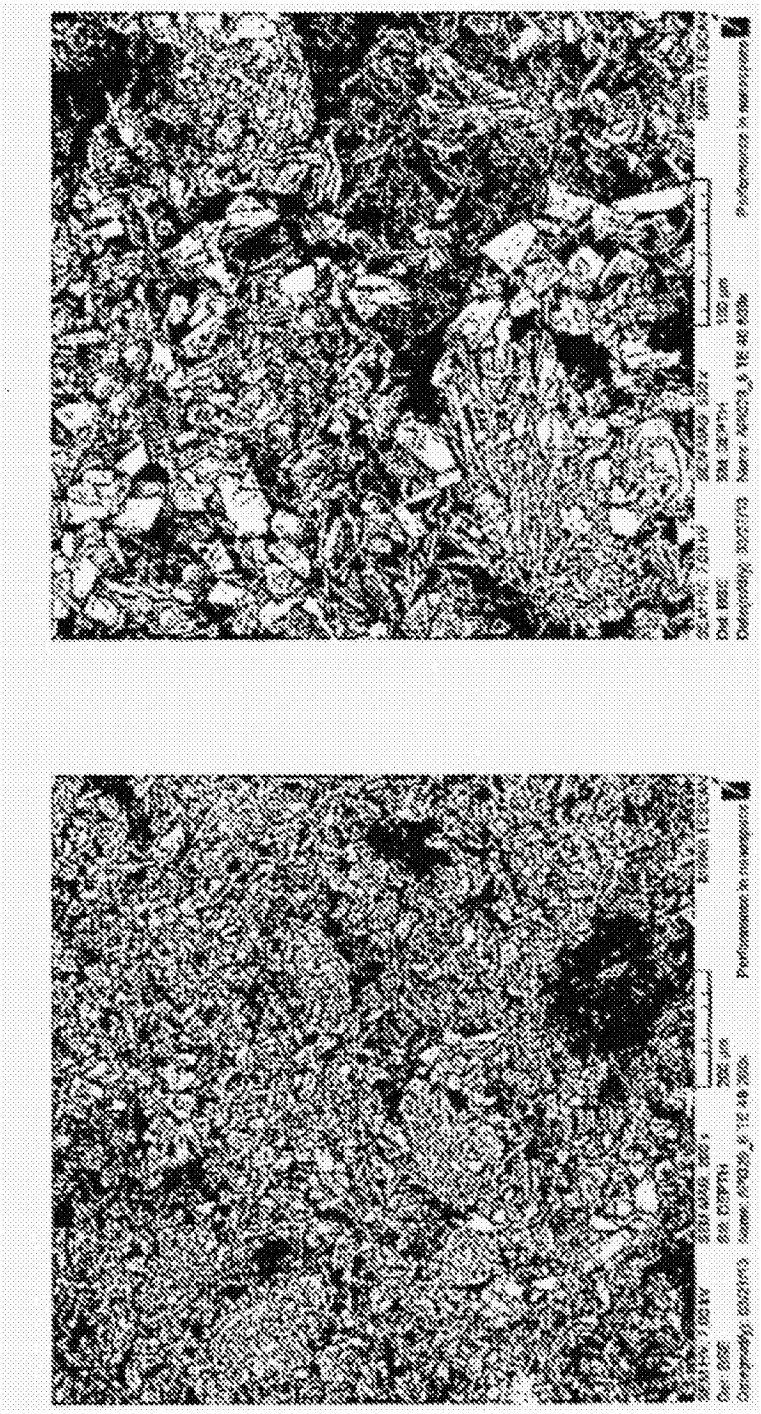


图5:替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的SEM图

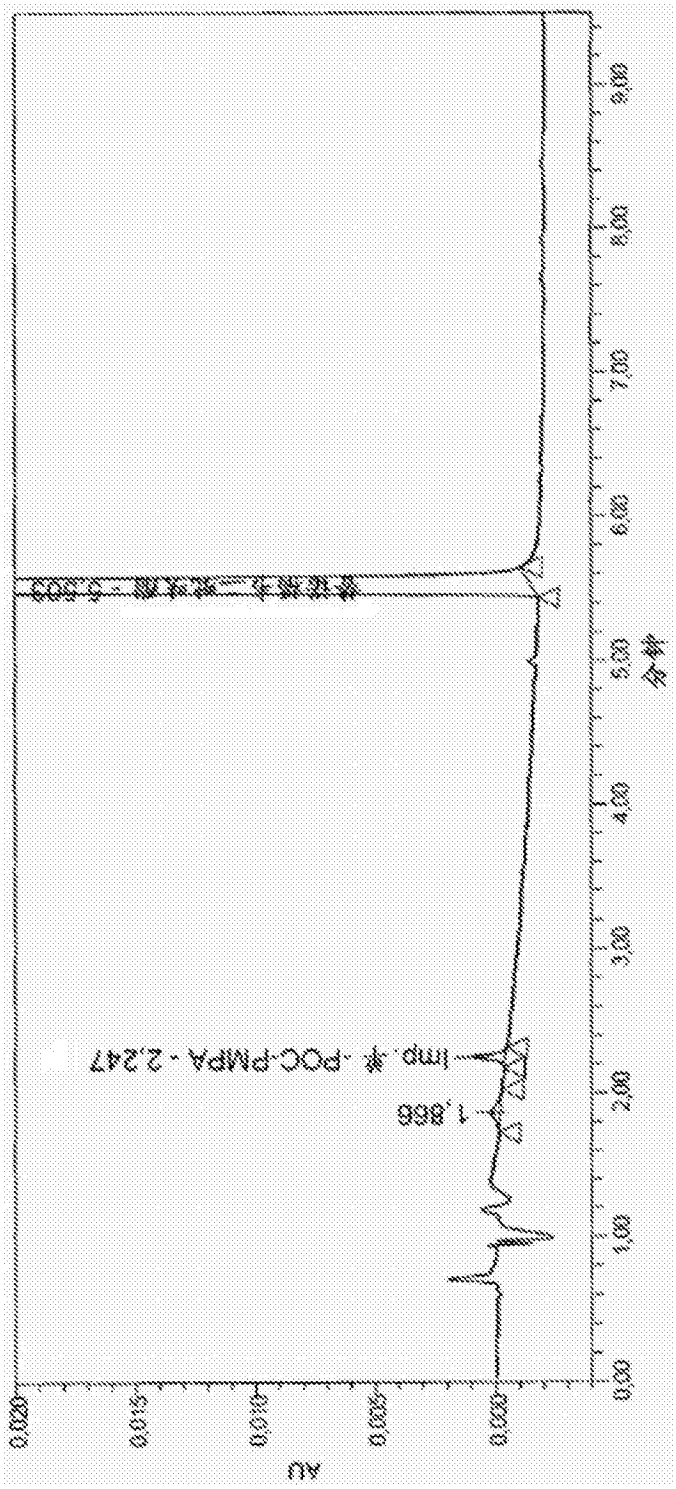


图6:由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的典型HPLC色谱图

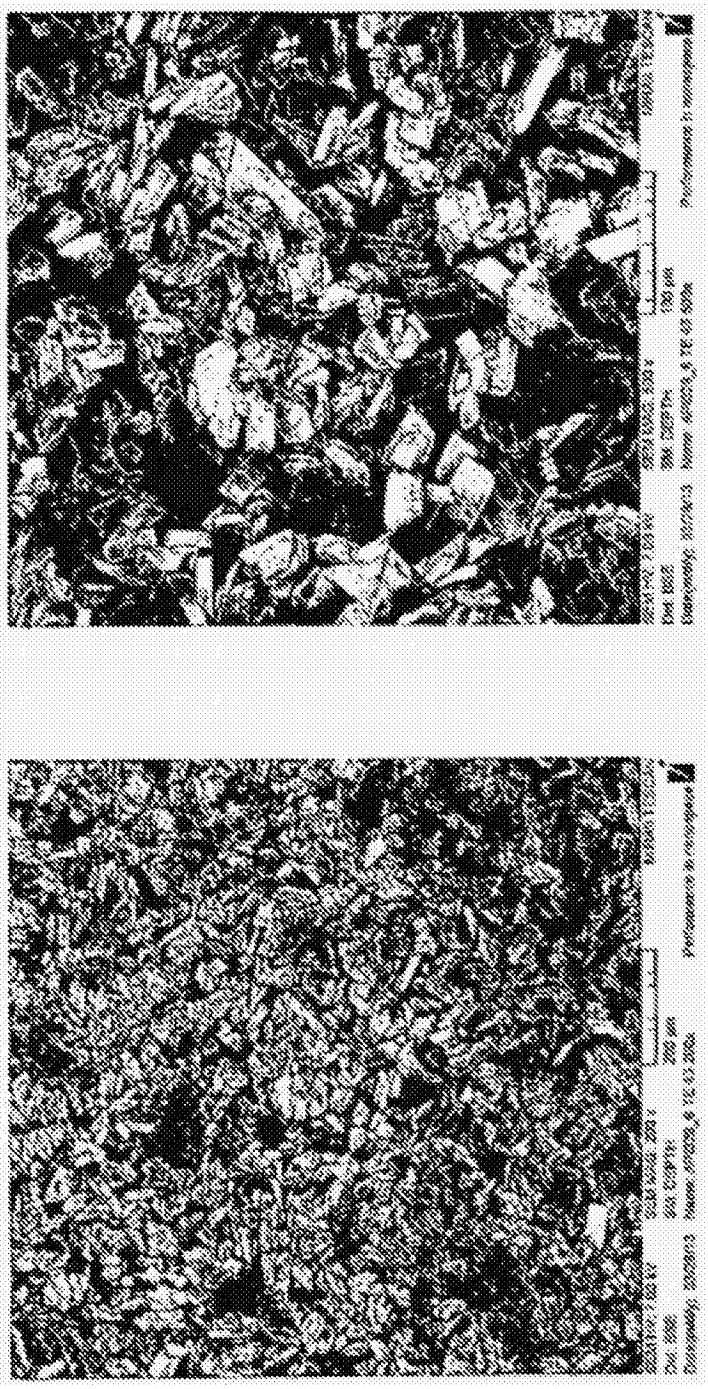


图7:由替诺福韦二吡呋酯富马酸盐制备的替诺福韦二吡呋酯磷酸二氢盐的SEM图