



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106977575 A

(43)申请公布日 2017. 07. 25

(21)申请号 201610951505.5

(22)申请日 2012.07.06

(30)优先权数据

61/505,612 2011.07.08 US

(62)分案原申请数据

201280034030.3 2012.07.06

(71)申请人 辉瑞股份有限公司

地址 英国肯特

(72)发明人 M.D.泰斯赫斯特 I.马奇亚诺

E.库古洛斯

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张雅莉

(51)Int.Cl.

C07J 31/00(2006.01)

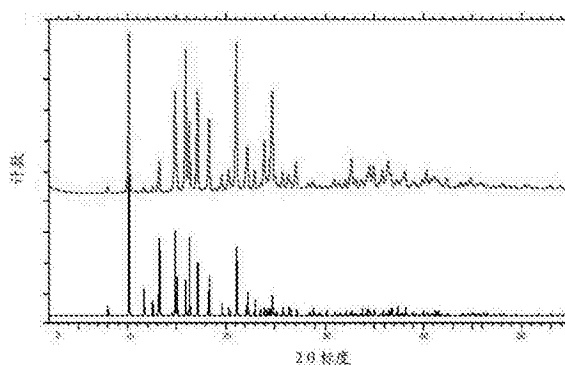
权利要求书2页 说明书8页 附图9页

(54)发明名称

用于制备氟替卡松丙酸酯形式1的方法

(57)摘要

本发明涉及将氟替卡松丙酸酯制备成具有可控粒度且适于微粉化的晶形1多晶型物的新型结晶方法。所述方法包括下述步骤：使氟替卡松丙酸酯溶解于丙酮中或丙酮和水的混合物中，然后将该溶液添加至水或至水(10)和丙酮(1)的混合物中，从而使氟替卡松丙酸酯作为晶形从溶液中结晶出来。



1. 一种用于制备作为结晶多晶型物1的氟替卡松丙酸酯的方法,其特征在于,其包括下述步骤:使氟替卡松丙酸酯溶解于溶剂中形成溶液,然后将所述溶液添加至含水非溶剂中,从而使氟替卡松丙酸酯以晶形1的颗粒从所述溶液结晶出来;

其中,所述溶剂包含丙酮和基于所述溶剂体积的0%至10%的水;且

其中,所述非溶剂包含水和基于所述非溶剂体积的0%至25%的丙酮。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中将氟替卡松丙酸酯以每升溶剂30至50克的量溶解于所述溶剂中。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中将氟替卡松丙酸酯溶解于第一确定体积的溶剂中以形成溶液,且然后将所述溶液添加至第二确定体积的非溶剂中;

所述第一确定体积与所述第二确定体积的比率在1:0.65至1:1.35之间。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中将氟替卡松丙酸酯溶解于第一确定体积的溶剂中以形成溶液,且然后将所述溶液添加至第二确定体积的非溶剂;

第一确定体积与第二确定体积的比率为1:0.65至1:1.35。

5. 根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述添加溶液在约10℃至约40℃的温度下发生。

6. 根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述添加溶液在约10分钟至约6小时的期间内发生。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述添加溶液在约10分钟至约6小时的期间内发生。

8. 根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述添加溶液以脉冲等份的形式经由泵发生。

9. 根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述添加溶液在约10分钟至约6小时的期间内以脉冲等份的形式经由泵发生。

10. 根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法,其中完成将所述溶液添加至非溶剂中的步骤之后,浆料形成,在0至约12小时之间的期间内搅拌所述浆料,随后过滤所述浆料以回收为晶形1的氟替卡松丙酸酯,并干燥所回收的氟替卡松丙酸酯。

11. 根据权利要求5所述的方法,其中完成将所述溶液添加至非溶剂中的步骤之后,浆料形成,在0至约12小时之间的期间内搅拌所述浆料,随后过滤所述浆料以回收为晶形1的氟替卡松丙酸酯,并干燥所回收的氟替卡松丙酸酯。

12. 根据权利要求7所述的方法,其中完成将所述溶液添加至非溶剂中的步骤之后,浆料形成,在0至约12小时之间的期间内搅拌所述浆料,随后过滤所述浆料以回收为晶形1的氟替卡松丙酸酯,并干燥所回收的氟替卡松丙酸酯。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中完成将所述溶液添加至非溶剂中的步骤之后,浆料形成,在0至约12小时之间的期间内搅拌所述浆料,随后过滤所述浆料以回收为晶形1的氟替卡松丙酸酯,并干燥所回收的氟替卡松丙酸酯。

14. 氟替卡松丙酸酯形式1,其中所述氟替卡松丙酸酯形式1通过根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法获得,

其中所述氟替卡松丙酸酯形式1具有5微米至35微米的中值粒度。

15. 氟替卡松丙酸酯形式1,其中所述氟替卡松丙酸酯形式1通过根据权利要求1、权利

要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法以颗粒形式获得，
其中所述颗粒不显示凝聚。

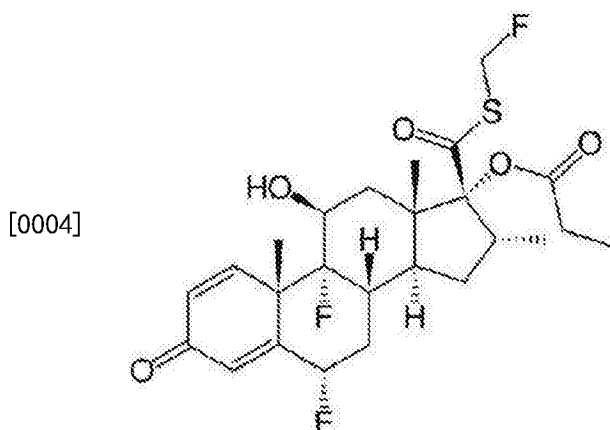
16. 氟替卡松丙酸酯形式1，其中所述氟替卡松丙酸酯形式1通过根据权利要求1、权利要求2、权利要求3或权利要求4所述的方法以颗粒形式获得，
其中所述颗粒的长度在5至200微米之间，且宽度在3至30微米之间。

用于制备氟替卡松丙酸酯形式1的方法

[0001] 本申请是申请日为2012年7月6日、申请号为201280034030.3、发明名称“用于制备氟替卡松丙酸酯形式1的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及用于制备作为具有可控粒度且适于微粉化的晶形1多晶型物的氟替卡松丙酸酯的新型结晶方法。

[0003] 氟替卡松丙酸酯是作为有效抗炎剂的皮质类固醇，并且其以晶形1用于治疗鼻炎、湿疹、银屑病、哮喘和COPD。其具有化学名称S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯和下列化学结构



[0005] 已在文献中描述了数种用于制备氟替卡松丙酸酯(特别是以其稳定的晶形1)的方法。例如,WO 00/38811公开了在超声辐射的存在情况下通过使溶解于丙酮中的氟替卡松丙酸酯与水混合而使其结晶。WO 01/32125公开了通过使氟替卡松丙酸酯在丙酮中的溶液流和作为抗溶剂(anti-solvent)的水流切线地进入具有轴向出口的圆柱形混合室以使所述流通过形成涡旋而紧密地混合,从而使氟替卡松丙酸酯结晶。但是,这些方法不容易成规模并且使用复杂装置和技术(诸如使用超声)。

[0006] 也已提议了其它更简单的结晶方法。例如,所谓的氟替卡松丙酸酯晶形1可通过将在例如GB 2088877中获得的粗产物溶解于乙酸乙酯中然后重结晶而获得。

[0007] 可选地,WO 03/066653已描述了用于制备作为结晶多晶型物1的氟替卡松丙酸酯的方法,通过使氟替卡松丙酸酯在非溶剂化有机液体溶剂诸如乙酸甲酯、乙酸乙酯或戊酮中的溶液与非溶剂化有机液体抗溶剂诸如甲苯、异辛烷或己烷混合,由此使作为晶形1的氟替卡松丙酸酯从溶液结晶出来。但是,已发现这些结晶方法就氟替卡松丙酸酯的输出粒度分布而言不提供控制和灵活性。与大多数意欲递送至肺的药物类似,氟替卡松丙酸酯通常在配制之前经受微粉化以实现适当大小的可吸入颗粒的生成。但是,根据文献熟知的是,迁入材料粒度与微粉化产物大小之间存在联系,因此精确地控制进料至微粉化机(microniser)的材料的粒度是非常重要的,以确保药物可靠有效地递送至肺。

[0008] 本发明代表上文提及的问题的解决方案。本发明确实涉及用于制备晶形1的氟替卡松丙酸酯的新结晶方法,该方法可成规模、可重现且不涉及复杂装置。根据本发明的结晶方法通过溶剂组成的变化也能实现更灵活更精确的产物粒度分布控制。最后,与传统抗溶剂结晶相比,根据本发明的结晶方法显示出产物在微粉化室中的损失更低。

[0009] 本发明因此涉及用于制备为晶形1的氟替卡松丙酸酯的方法,其包括下述步骤:使氟替卡松丙酸酯溶解于丙酮中或丙酮和水的混合物中,然后将该溶液添加至水或至水和丙酮的混合物中,从而使氟替卡松丙酸酯以晶形1从溶液中结晶出来。

[0010] 根据本发明,向其添加氟替卡松丙酸酯溶液的水或水/丙酮混合物也可分别被称为“非溶剂”或“非溶剂化混合物”。

[0011] 根据一实施方案,将氟替卡松丙酸酯溶解于含有0至10%水的丙酮中,并且将所得到的溶液添加至含有0至35%丙酮的水中。优选地,将氟替卡松丙酸酯溶解于丙酮中,且将所得到的溶液添加至含有0至30%丙酮的水中。

[0012] 根据另一个实施方案,通过将氟替卡松丙酸酯以每升溶剂30至50克的浓度溶解于丙酮或丙酮/水混合物中,制备溶液。优选地,通过将氟替卡松丙酸酯以每升溶剂35至45克的浓度溶解于丙酮或丙酮/水混合物中,制备溶液。

[0013] 根据进一步的实施方案,将氟替卡松丙酸酯溶解于1体积的丙酮或丙酮/水混合物中,然后将该溶液添加至体积在0.65至1.35之间的水或水/丙酮混合物。优选地,将1体积的氟替卡松丙酸酯溶液添加至体积在0.8至1.2之间的水或水/丙酮混合物。更优选地,将1体积的丙酮/氟替卡松丙酸酯溶液添加至约1体积的水或水/丙酮混合物。

[0014] 根据另一个实施方案,在10℃至40℃之间的温度进行添加。优选地,在室温进行添加。

[0015] 根据另一个实施方案,在10分钟至6小时之间的期间内进行添加。优选地,在30分钟至2小时之间的期间内进行添加。更优选地,在约1小时的期间内进行添加。

[0016] 根据另一个实施方案,氟替卡松丙酸酯溶液的添加以脉冲等份形式经由泵发生。

[0017] 在氟替卡松丙酸酯溶液添加至非溶剂或非溶剂化混合物期间及之后,发生氟替卡松丙酸酯的成核和生长。完成氟替卡松丙酸酯溶液至非溶剂或非溶剂化混合物的添加之后,在0至12小时之间的期间内搅拌所形成的浆料,随后过滤和干燥。优选地,在1小时至10小时之间的期间内搅拌浆料。更优选地,在4小时至8小时之间的期间内搅拌浆料。仍更优选地,在约1小时期间内搅拌浆料。

[0018] 根据本发明的方法之所以特别有利,是因为其允许所获得的氟替卡松丙酸酯的物理性质(特别是所获得的颗粒的大小和形状)具有良好的灵活性和控制。这在图1中示例,图1显示当使用本发明中所述的方法使氟替卡松丙酸酯结晶时,粒度对溶剂组成的依赖性。令人惊讶的是,已发现,根据本发明的特定反向抗溶剂结晶方法通过溶剂组成的变化允许具有不同粒度的氟替卡松丙酸酯结晶,并且递送不显示凝聚的氟替卡松丙酸酯颗粒,凝聚是常规抗溶剂结晶的典型特征,如由例如Murnane等人在Cryst.Growth Des. 2008, 8, 2753-2764中所述且如图2中所示。

[0019] 除影响鼻内和肺部药物制剂的有效递送之外,对氟替卡松丙酸酯物理性质的控制也是重要的,因为这些性质影响产物的堆密度、流动和下游加工特性。

[0020] 通常,根据本发明的方法产生长度5-200μm和宽度3-30μm的颗粒。通过根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯颗粒因此具有最适宜的设计,特别是用于微粉化且与乳糖配制成干粉以及用干粉吸入器(诸如在例如WO 2005/002654中所述的装置)施用。可由本文所述的结晶方法获得的氟替卡松丙酸酯的颗粒因此构成本发明的另一目的。

[0021] 由根据本发明的方法得到的颗粒的其他和显著优点在于:与由常规抗溶剂方法获

得的微粉化输入物相比较,由于喷射研磨室的产物损失较低,使得微粉化氟替卡松丙酸酯的产率增加。

[0022] 氟替卡松丙酸酯可根据文献中已知的任何方法(诸如例如GB 208877中所述的方法)制备。可选地,氟替卡松丙酸酯也可从多个供应商例如Hovione、Sterling或NewChem商购。

[0023] 从根据本发明的结晶方法获得的氟替卡松丙酸酯的颗粒可微粉化成可控大小且与乳糖配制,以形成干粉掺合物。

[0024] 从根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯特别适合于微粉化且通过从干粉吸入器吸入而施用。通常,其以作为与乳糖的混合物的干粉形式施用。

[0025] 为此,由根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯的颗粒通过喷射研磨而微粉化,且随后与乳糖掺混。根据本发明使用的乳糖可以是无水的或呈一水合物的形式。优选地,使用 α -乳糖一水合物。由此获得的掺合物物然后适于填充到干粉吸入器中。

[0026] 剂量单位通过预填充胶囊、泡罩或袋形物或通过使用重量分析进料的给药室的系统确定。根据本发明的单元通常被设置成施用含有50至500 μ g根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯的计量剂量或“喷雾量(puff)”。总日剂量通常在50 μ g至2mg的范围内,其可以以单剂量施用,或更通常作为一天内的分开剂量施用。

[0027] 从根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯可单独地或与一种或多种其它药物联合施用。可与氟替卡松丙酸酯联合使用的其它治疗剂的适宜实例包括但不限于 β_2 激动剂,优选长效 β_2 激动剂,以及M3毒蕈碱拮抗剂,优选长效M3毒蕈碱拮抗剂。

[0028] 适合的 β_2 激动剂的实例特别包括沙丁胺醇、特布他林、班布特罗、非诺特罗、沙美特罗、福莫特罗、妥布特罗及其盐。优选的, β_2 激动剂选自沙美特罗或福莫特罗及其盐。更优选的, β_2 激动剂是沙美特罗昔萘酸酯。

[0029] 适合的M3毒蕈碱拮抗剂的实例特别包括异丙托铵(pratropium)、氧托铵(oxitropium)、噻托铵(tiotropium)及其盐。优选的,M3毒蕈碱拮抗剂是噻托溴铵(tiotropium bromide)。

[0030] 根据优选实施方案,如由根据本发明的方法获得的氟替卡松丙酸酯通过作为单独的干粉或与沙美特罗昔萘酸酯联合的干粉吸入而施用。

[0031] 下面附图和实施例进一步说明本发明。

[0032] 附图

[0033] 图1/10:抗溶剂混合物中的丙酮%对反向抗溶剂方法的体积中值直径 $D[v,0.5]$ 的影响。

[0034] 图2/10:从实施例1获得的氟替卡松丙酸酯的晶体。

[0035] 图3/10:由实施例2获得的氟替卡松丙酸酯的晶体。

[0036] 图4/10:实施例2产物的PXRD图(顶线)与用于比较的参考氟替卡松丙酸酯形式1图(底线)。

[0037] 图5/10:由实施例3获得的氟替卡松丙酸酯的晶体。

[0038] 图6/10:实施例3产物的PXRD图(顶线)和用于比较的参考氟替卡松丙酸酯形式1图(底线)。

[0039] 图7/10:由实施例4获得的氟替卡松丙酸酯的晶体。

[0040] 图8/10:实施例4产物的PXRD图(顶线)和用于比较的参考氟替卡松丙酸酯形式1图(底线)。

[0041] 图9/10:由实施例5获得的氟替卡松丙酸酯的晶体。

[0042] 图10/10:实施例5产物的PXRD图(顶线)和用于比较的参考氟替卡松丙酸酯形式1图(底线)。

实施例

[0043] 实施例1:使用标准抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0044] 将1.0g由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与25mL丙酮混合。将混合物加热至40℃,然后冷却至20℃。在约20℃将25mL水添加至溶液。在添加期间观察到产物的结晶。在真空下过滤浆料,在0.9巴真空下将分离的固体在50℃的烘箱中干燥,得到氟替卡松丙酸酯形式1。由该实验获得的晶体示于图2中。

[0045] 实施例2:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0046] 将7.5g由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与225mL丙酮混合。将混合物加热至40℃,然后冷却至10℃。于40℃在10分钟内将冷却的溶液添加至含有225mL水的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。将混合物冷却至20℃且在该温度保持12小时。在真空下过滤浆料,在0.9巴真空下将分离的固体在50℃的烘箱中干燥,得到6.94g氟替卡松丙酸酯30(92.4%理论产率)。

[0047] 由该实验获得的晶体示于图3中。

[0048] 粉末X射线衍射数据

[0049] 粉末X射线衍射图使用Bruker-AXS Ltd确定。D4粉末X射线衍射仪装备有自动换样器、 θ - θ 测角仪、自动束流发散狭缝和PSD Vantec-1检测器。通过安装在低背景腔硅晶片样本底座上制备样品用于分析。针对硅参考标准品比对所获得的峰。旋转样本,同时用铜K- α 1X射线(波长=1.5406埃)辐射,其中在40kV/35mA操作X射线管。用测角仪进行分析,测角仪以连续模式运行,在2°至55°的2 θ 范围内设置为0.2秒计数/0.018°步幅。氟替卡松丙酸酯的两种已知多晶型物的特征衍射角(如在欧洲专利EP 0 937 100 B1中报告)在表1中如下所示:

[0050] 表1

[0051]

多晶型物	主峰(°)		次峰(°)						
	7.9	10.0	11.5	12.4	13.1	-	14.9	-	15.8
形式1	7.9	10.0	11.5	12.4	13.1	-	14.9	-	15.8
形式2	7.6	9.8	-	-	13.0	13.6	-	15.2	-

[0052] 由该实验获得的产物的PXRD图显示与氟替卡松丙酸酯的形式1的PXRD图匹配,示于图4中。

[0053] 实施例3:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0054] 将10g由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与200mL丙酮混合。将混合物加热至40℃,然后冷却至10℃。于10℃在10分钟内将冷却的溶液添加至含有200mL水的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。将混合物加热至20℃且在该保持温度12小时。在真空下过滤浆料,在0.9巴真空下将分离的固体在50℃的烘箱中干燥,得到9.33g氟替卡松丙酸酯(93.3%理论产率)。

[0055] 由该实验获得的晶体示于图5中。

[0056] 产物的PXRD图显示与氟替卡松丙酸酯的形式1的PXRD图匹配,示于图6中。

[0057] 实施例4:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0058] 将9g由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与270mL丙酮混合。将混合物加热至40℃,然后冷却至10℃。于10℃在6小时内将冷却的溶液添加至含有175mL水和75mL丙酮的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。将混合物加热至20℃且在该温度保持12小时。在真空下过滤浆料,在0.9巴真空下将分离的固体在50℃的烘箱中干燥,得到8.56g氟替卡松丙酸酯(95.1%理论产率)。

[0059] 由该实验获得的晶体示于图7中。

[0060] 产物的PXRD图显示与氟替卡松丙酸酯的形式1的PXRD图匹配,示于图8中。

[0061] 实施例5:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0062] 将9g由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与162mL丙酮和18mL水混合。将混合物加热至40℃,然后冷却至10℃。于10℃在6小时内将冷却的溶液添加至含有270mL水的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。将混合物加热至20℃且在真空下过滤。在0.9巴真空下将分离的固体在50℃的烘箱中干燥,得到7.56g氟替卡松丙酸酯(84.0%理论产率)。

[0063] 由该实验获得的晶体示于图9中。

[0064] 产物的PXRD图显示与氟替卡松丙酸酯的形式1的PXRD图匹配,示于图10中。

[0065] 实施例6:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0066] 将0.958Kg由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与24.7L丙酮混合。将混合物加热至35℃,然后冷却至20℃。于20℃在2小时内将溶液添加至含有24L水的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。搅拌下将混合物在20℃保持1小时。在真空下过滤浆料,且在0.9巴真空下将分离的固体在75℃的烘箱中干燥,得到0.85Kg氟替卡松丙酸酯(88.3%理论产率)。

[0067] 实施例7:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0068] 将2.50Kg由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -25甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与62.5L丙酮混合。将混合物加热至35℃,然后冷却至20℃。于20℃在2小时内将溶液添加至含有47L水和15.5L丙酮的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。在搅拌下将混合物在20℃保持1小时。在真空下过滤浆料,且在0.9巴真空下将分离的固体在75℃的烘箱中干燥,得到2.26Kg

氟替卡松丙酸酯(90.4%理论产率)。

[0069] 实施例8:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0070] 将9.5Kg由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与237.5L丙酮混合。将混合物加热至35℃,然后冷却至20℃。于20℃在4小时内将溶液添加至含有237.5L水的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。在搅拌下将混合物在20℃保持4小时。在真空下过滤浆料,且在0.9巴真空下将分离的固体在75℃的搅拌干燥器中干燥,得到8.5Kg氟替卡松丙酸酯(89.2%理论产率)。

[0071] 实施例9:使用本发明的反向抗溶剂方法使氟替卡松丙酸酯重结晶

[0072] 将2.50Kg由商业来源获得的氟替卡松丙酸酯[S-(氟甲基)-6 α ,9-二氟-11 β -17-二羟基-16 α -甲基-3-氧代雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸酯,17-丙酸酯]与56.25L丙酮和6.25L水混合。将混合物加热至35℃,然后冷却至20℃。于20℃在1小时内将溶液添加至含有40.6L水和21.9L丙酮的单独的搅拌容器。在添加期间观察到产物的结晶。在搅拌下将混合物在20℃保持1小时。在真空下过滤浆料,且在0.9巴真空下将分离的固体在75℃的烘箱中干燥,得到2.15Kg氟替卡松丙酸酯(86.0%理论产率)。

[0073] 实施例10:通过激光衍射测量的粒度数据

[0074] 在该实验中使用针对结晶的和微粉化的氟替卡松丙酸酯的下列粒度测定:

[0075] 重结晶FP的粒度方法:

[0076] 在配备有Hydro 2000S液体分散单元和流动池的Malvern Mastersizer 2000激光衍射系统上测量粒度分布。样品通过如下制备:在玻璃4特拉姆(dram)小瓶内将15滴Tween 80添加至结晶的氟替卡松丙酸酯中并使用抹刀混合成糊剂,直到浸湿所有粉末并且达到细腻的均匀糊剂。然后使用抹刀将糊剂添加至含有分散剂(0.1%于去离子水中的Tween 80)的Hydro 2000S中。当实现遮蔽目标(20% $\pm$ 5%)时,将样品放置在Hydro 2000S内搅拌1分钟以允许颗粒浸湿、分散并且确保达到稳定的遮蔽。在搅拌1分钟后启动测量。

[0077] 微粉化FP的粒度方法:

[0078] 在Sympatec HELOS激光衍射系统(具有提供0.1/0.18-35 μ m的测量范围的R1光学模块)与SUCELL分散模块上测量粒度分布。将100mg微粒化样品称重于4-特拉姆小瓶中并将15滴(约0.5mL)Tween 80由3mL宽尖端移液管添加至粉末中。然后将混合物小心地搅拌成糊剂直到所有颗粒浸湿并且达到均匀的细腻糊剂。然后使用抹刀将糊剂添加至含有分散剂(0.025%于去离子水中的Tween 80)的SUCELL中。一旦达到靶标光学浓度(10-15%),则进行测量。

[0079] 由实施例2-9获得的表示成D[v,0.1]、D[v,0.5]和D[v,0.9]的粒度数据在下面总结于表2中。D[v,0.1]、D[v,0.5]和D[v,0.9]分别表示第10百分位体积直径;第50百分位体积直径;和第90百分位体积直径。通常第n百分位体积直径被定义成使得n%颗粒具有小于或等于第n百分比直径的体积等效粒径。在D[v,0.5]的情况下,其与中位值相一致。

[0080] 表2

[0081]

批次	D[v, 0.1] (μm)	D[v, 0.5] (μm)	D[v, 0.9] (μm)
实施例2	2.5	6.7	15.7
实施例3	2.1	5.1	11.357
实施例4	15.4	55.1	135.9
实施例5	2.1	5.9	15.2
实施例6	2.0	5.3	12.4
实施例7	3.4	11.4	32.1

[0082]

实施例8	1.3	2.8	5.6
实施例9	6.2	22.5	53.4

[0083] 该实验显示粒度分布通过溶剂组成的变化而不同。

[0084] 实施例11:在微粉化前后的粒度数据

[0085] 利用下列条件使用JetPharma MC150 (6英寸螺旋喷射研磨机) 使颗粒微粉化:

[0086] -进料速率:15g/min

[0087] -研磨压力:3.5bar

[0088] -文丘里压力:5.5bar

[0089] -微粉化规模:0.5Kg。

[0090] 实施例8和9的微粉化比较显示输入粒度对微粉化输出的影响,其总结于下面表3中:

[0091] 表3

[0092]

批次	输入粒度D[v,0.5] (μm)	微粉化后粒度D[v,0.5] (μm)
实施例8	2.8	2.3
实施例9	22.5	4.0

[0093] 实施例12:微粉化后的产物回收

[0094] 与由常规抗溶剂方法 (诸如实施例1中所述的方法) 获得的微粉化输入相比较,由根据本发明的方法得到的颗粒的其他和显著优点在于:微粉化氟替卡松丙酸酯的产率由于喷射研磨室的产物损失较低而增加。将通过常规抗溶剂技术 (如实施例1中所述) 或根据本

发明的反方向抗溶剂技术(如实施例2-9所述)结晶的数个批次微粉化,且下面在表4中总结的结果显示反方向抗溶剂产物批次的微粉化后收集的产物的百分比平均比常规抗溶剂批次高得多。此外,如果产物已源自反方向抗溶剂,那么更少部分的产物留于研磨室中。

[0095] 表4:抗溶剂和反方向抗溶剂批次微粉化后的产物回收总结

[0096]

结晶技术	留于研磨室中的批次%	回收的批次%
常规抗溶剂技术	10.6	53
常规抗溶剂技术	13.9	46.5
常规抗溶剂技术	5.5	35.6
常规抗溶剂技术	8.5	59.2
根据本发明的反方向抗溶剂	2.1	63.1
根据本发明的反方向抗溶剂	2.2	78.9
根据本发明的反方向抗溶剂	3.7	43.7
根据本发明的反方向抗溶剂	1.0	63.1
根据本发明的反方向抗溶剂	1.0	81

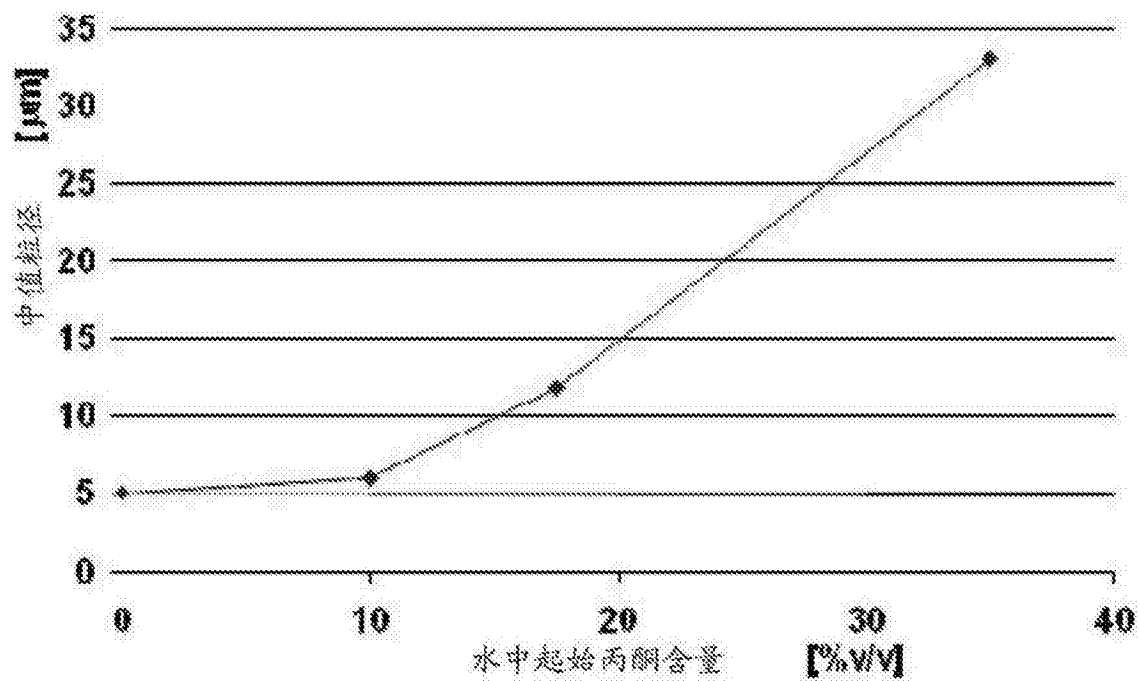


图1

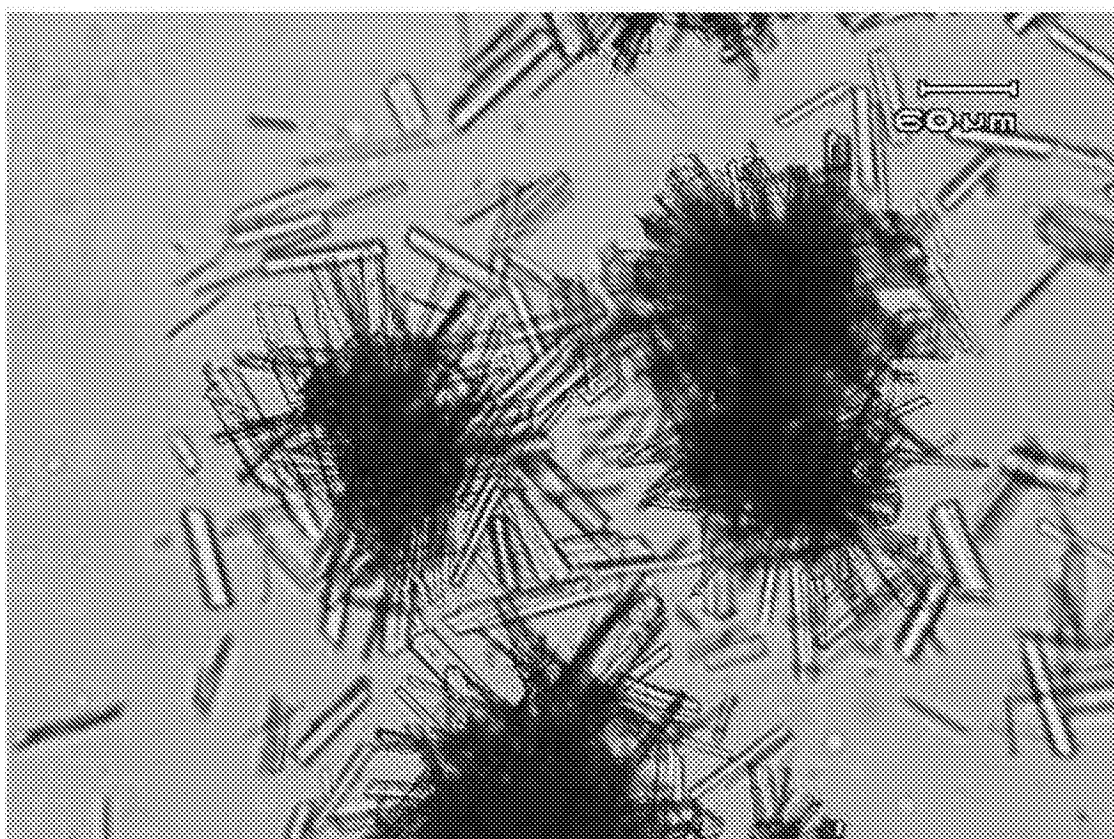


图2

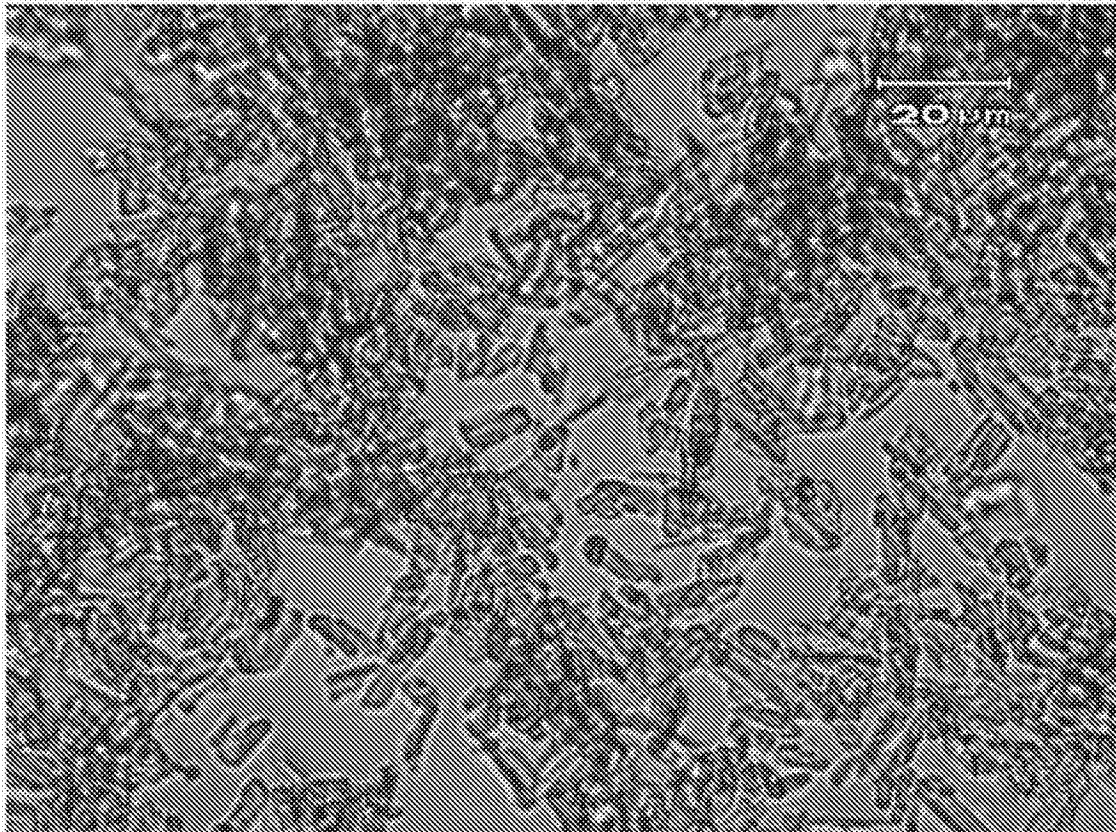


图3

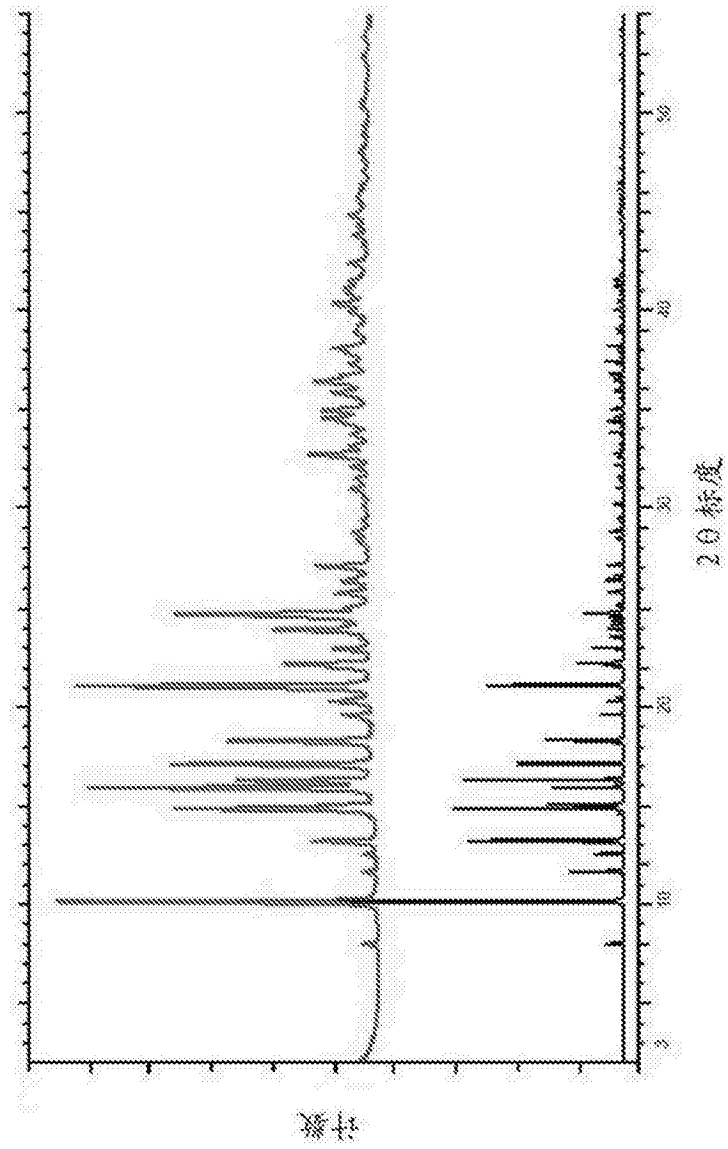


图4

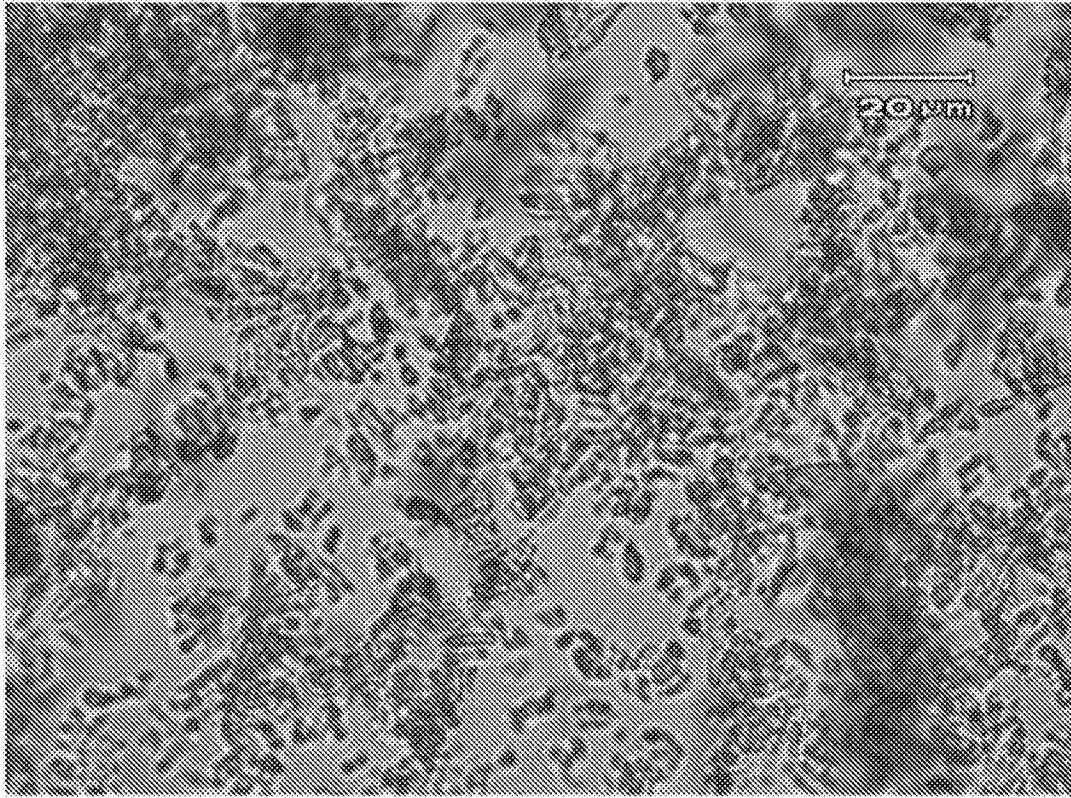


图5

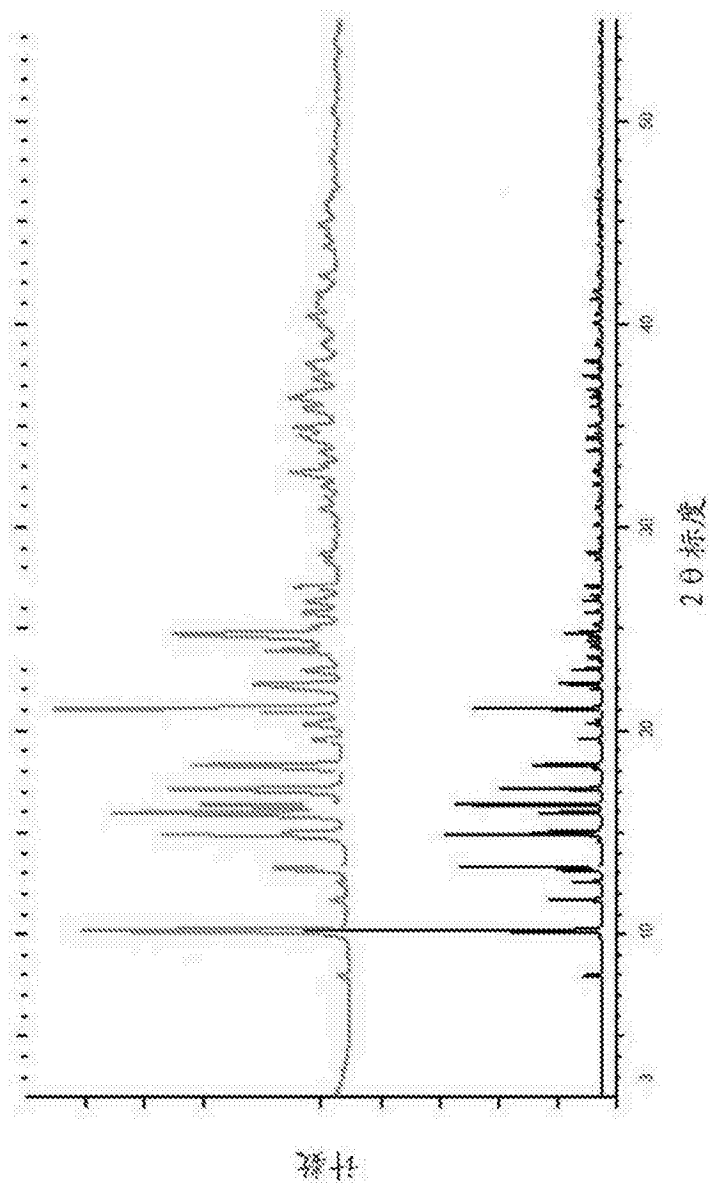


图6

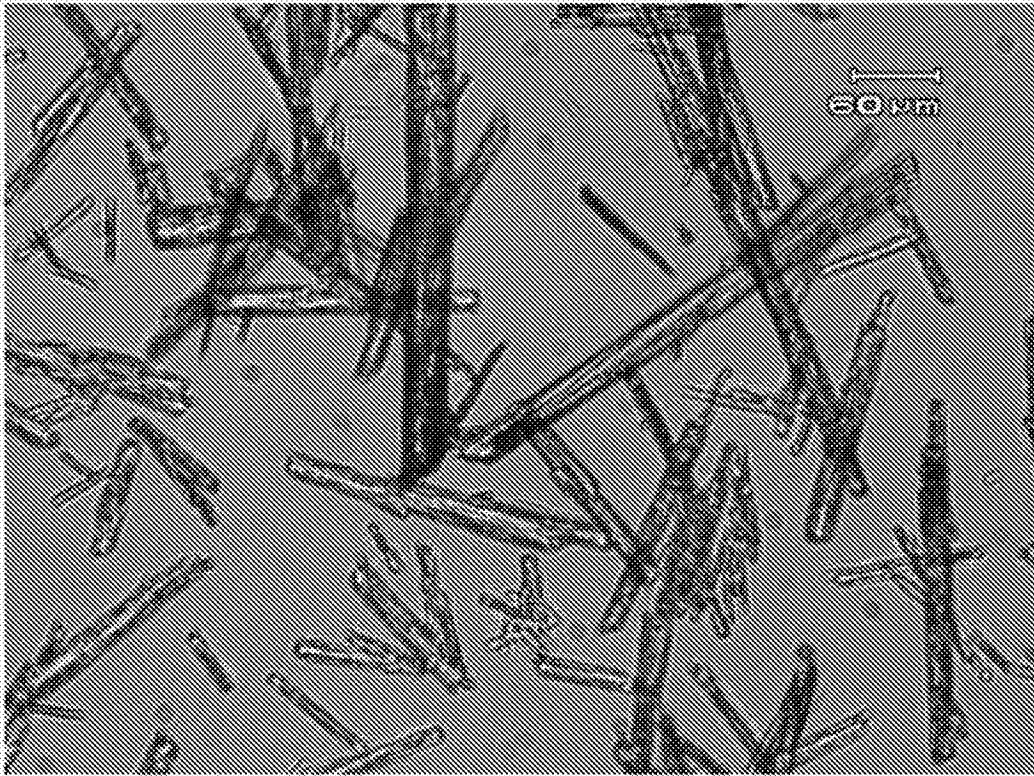


图7

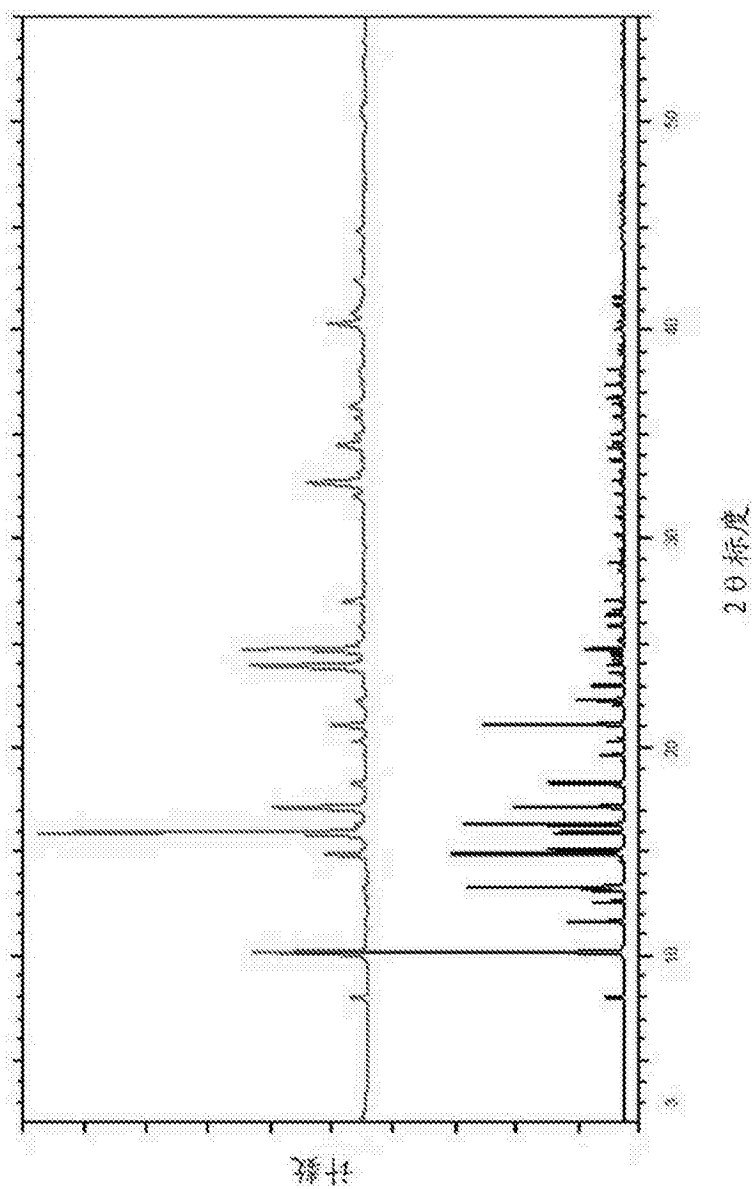


图8

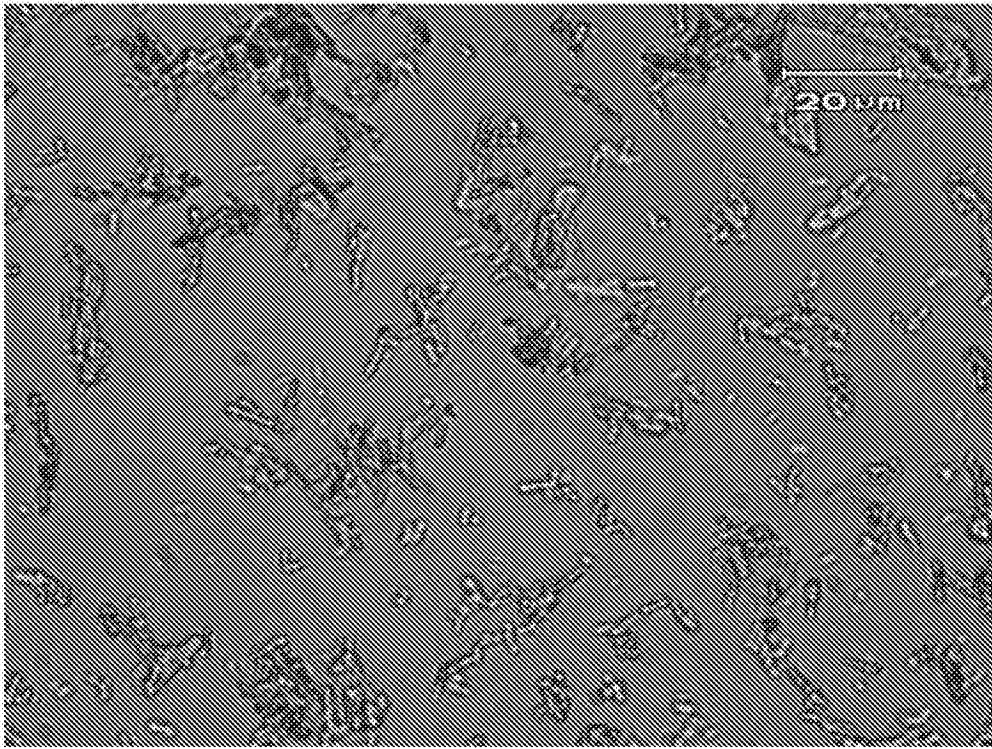


图9

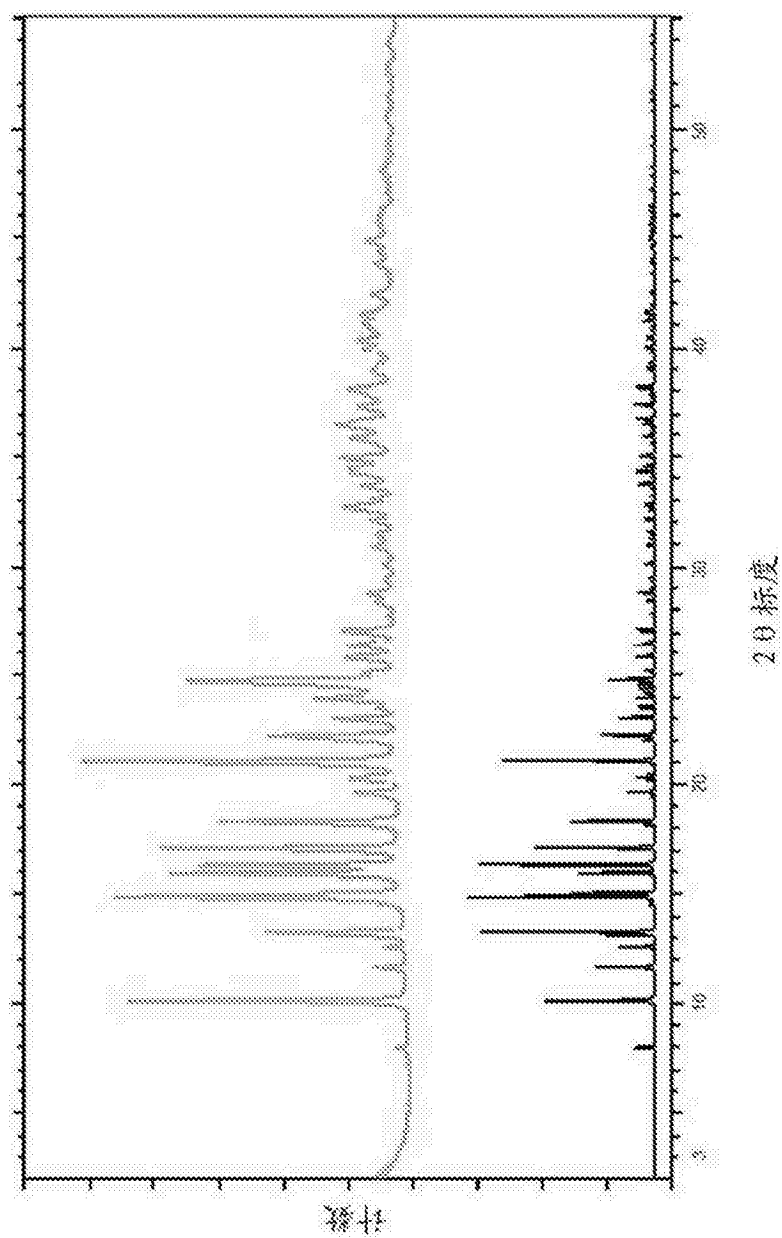


图10