(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101291911 B
(45)授权公告日 2014.08.13

(21)申请号 200680039201.6
(22)申请日 2006.10.18
(30)优先权数据
60/728,657 2005.10.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2008.04.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2006/040925 2006.10.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2007/047863 EN 2007.04.26
(73)专利权人 泰华制药工业有限公司
地址 以色列佩塔迪克瓦
(72)发明人 安东·弗兰克尔 爱多尔·古维奇 埃维特·拉克尔
(74)专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224
代理人 刘粉宝
(51)Int.Cl.
C07D 215/22(2006.01)

(56)对比文件
US 6875869 B2,2005.04.05, 说明书第1栏第13行至第6栏第16行.
CN 1298393 A,2001.06.06, 说明书第19页第4-7行, 实施例4.

审查员 楼兴隆

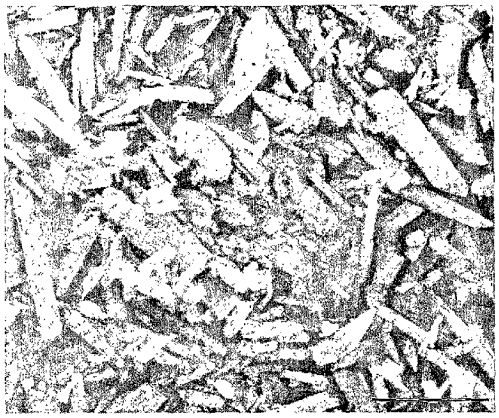
权利要求书2页 说明书13页 附图2页

(54)发明名称

拉奎尼莫钠晶体及其制备方法

(57)摘要

公开了制备拉奎尼莫钠的一个方法,该方法在盐形成步骤后去除杂质,因此产生的晶体具有较高的纯度,并且具有改进的晶体特性。



CN 101291911 B

1. 一重结晶的拉奎尼莫钠颗粒的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度，或具有至少为 0.4g/mL 的轻叩密度，其中拉奎尼莫钠颗粒体积总量的 10% 或更多所具有的粒度大于 40 微米。

2. 一重结晶的拉奎尼莫钠颗粒的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度，或具有至少为 0.4g/mL 的轻叩密度，并且具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

3. 如权利要求 1 所述的混合物，具有至少为 0.4g/mL 的轻叩密度。

4. 如权利要求 2 所述的混合物，具有至少为 0.4g/mL 的轻叩密度。

5. 如权利要求 1 所述的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度。

6. 如权利要求 2 所述的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度。

7. 如权利要求 3 所述的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度。

8. 如权利要求 4 所述的混合物，具有至少为 0.2g/mL 的松散密度。

9. 如权利要求 1 所述的混合物，具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

10. 如权利要求 3 所述的混合物，具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

11. 如权利要求 5 所述的混合物，具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

12. 如权利要求 7 所述的混合物，具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍、或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

13. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，其中拉奎尼莫钠颗粒体积总量的 50% 或更多所具有的粒度大于 15 微米。

14. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，具有至少为 0.5g/mL 的轻叩密度。

15. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，具有至少为 0.6g/mL 的轻叩密度。

16. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，具有至少 0.3g/mL 的松散密度。.

17. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，具有少于 0.8g/mL 的轻叩密度。

18. 如权利要求 1-12 任何一项所述的混合物，具有少于 0.7g/mL 的轻叩密度。

19. 如权利要求 5 所述的混合物，具有至少为 0.5g/mL 并小于 0.7g/mL 的轻叩密度。

20. 如权利要求 19 所述的混合物，具有不高于 2ppm 的重金属，以在混合物中拉奎尼莫钠的总量为基础计算，其中所述重金属为铁、镍或铬，所述铁的含量不高于 2ppm，所述镍的含量不高于 0.2ppm，所述铬的含量不高于 0.3ppm。

21. 如权利要求 20 所述的混合物，其中拉奎尼莫钠颗粒体积总量的 50% 或更多所具有的粒度大于 15 微米。

22. 一种药物组合物，包含如权利要求 1-12 和 19-21 任何一项所述的混合物和一种药

学上可接受的载体。

23. 一种药物组合物，包含如权利要求 14 所述的混合物和一种药学上可接受的载体。

24. 一种药物组合物，包含如权利要求 16 所述的混合物和一种药学上可接受的载体。

25. 一种药物组合物，包含如权利要求 17 所述的混合物和一种药学上可接受的载体。

26. 一种药物组合物，包含如权利要求 18 所述的混合物和一种药学上可接受的载体。

27. 拉奎尼莫钠重结晶的一种方法，该拉奎尼莫钠用于制备如权利要求 1-12 和 19-21 任何一项所述的混合物，该方法包含 ：a) 将拉奎尼莫钠溶解在水中，形成水溶液 ；b) 浓缩水溶液，形成浓缩的溶液 ；c) 加入与水可混溶的反溶剂到浓缩溶液中，形成拉奎尼莫钠晶体 ；d) 分离拉奎尼莫钠晶体。

28. 如权利要求 27 所述的方法，进一步包括在步骤 a）之后和步骤 b）之前的步骤 aa），所述步骤 aa）包括过滤水溶液，以除去固体杂质。

29. 如权利要求 27 或 28 所述的方法，

a) 其中步骤 a) 通过将水溶液加热到 40-80℃的温度来完成，或者

b) 其中步骤 c) 接着是冷却溶液到低于 10℃的温度，或者

c) 其中步骤 b) 接着是用拉奎尼莫钠晶种加入浓缩溶液，

或者 a)，b) 和 c) 的任何组合。

30. 如权利要求 27 或 28 所述的方法，其中浓缩溶液包含 1-4 毫升水 / 克拉奎尼莫钠。

31. 如权利要求 27 或 28 所述的方法，其中浓缩溶液包含 1-2 毫升水 / 克拉奎尼莫钠。

32. 如权利要求 27 或 28 所述的方法，其中的反溶剂是以下的一种溶剂或是多种溶剂的混合物 ：乙醇、异丙醇、丙酮。

33. 如权利要求 32 所述的方法，其中反溶剂是丙酮。

34. 如权利要求 27 或 28 所述的方法，其中的反溶剂的加入量是 3-15 毫升 / 克拉奎尼莫钠。

35. 如权利要求 22 所述的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体是甘露醇。

36. 如权利要求 22 所述的药物组合物，呈粉末或颗粒形式。

37. 如权利要求 22 所述的药物组合物，呈药片、胶囊或药丸形式。

拉奎尼莫钠晶体及其制备方法

技术领域

[0001] 本申请主张美国临时申请号 60/728657（1005 年 10 月 19 日归档)的权益，其整个内容结合再此作为参考。

[0002] 本申请参考各种出版物、已公开的专利申请和已公开的专利。为了更完整地叙述本发明的现有技术状况，这些公开的出版物完整地结合在此作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 拉奎尼莫(Laquinimod）是一种化合物，在急性实验性自免疫脑脊椎炎 (aEAE) 模型中表现有效(美国专利 6077851)。其化学名为 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧代喹啉 -3- 甲酰胺，其化学登记号为 248281-84-7。拉奎尼莫(Laquinimod）的合成方法及其钠盐的制备在美国专利 6077851 中有公开。拉奎尼莫(Laquinimod）的另一种合成方法公开在美国专利 6875869 中。

[0005] 在公开于美国专利 6077851 的拉奎尼莫钠的制备方法中，将拉奎尼莫悬浮在乙醇中，加入 5M 氢氧化钠溶液。搅拌后，过滤产生的沉淀，用乙醇洗涤，然后干燥。在美国专利 6077851 中用来制备拉奎尼莫钠的方法一般称为浆料到浆料盐形成方法。

[0006] 在拉奎尼莫钠的浆料到浆料盐形成方法中，拉奎尼莫钠是不溶解在溶液中的。因此，任何存在于拉奎尼莫钠悬浮液中的固体杂质无法用过滤去除。

[0007] 本申请人发现，拉奎尼莫钠的浆料到浆料盐形成方法通常产生掺杂了其他化合物和 / 或金属的产品。在此公开的方法就是要解决这个问题。

发明内容

[0008] 在此公开的是一个制备拉奎尼莫钠(Laquinimod sodium）的方法，该方法在盐形成步骤之后除去所含的杂质，因此形成高纯度的晶体，该晶体具有改良的晶体特性。

[0009] 本发明提供结晶的拉奎尼莫钠颗粒的混合物，其中拉奎尼莫钠颗粒的体积总量的 10% 或更多具有大于 40 微米的粒度。

[0010] 本发明还提供结晶的拉奎尼莫钠颗粒的混合物，其轻叩密度 (tapped density) 至少是 0.6g/mL.

[0011] 本发明还提供一种组合物，其含有拉奎尼莫钠和不超过 2ppm 的重金属(按组合物中拉奎尼莫钠的总量计算)。

[0012] 本发明还提供拉奎尼莫钠的重结晶方法，包含 a) 将拉奎尼莫钠溶解在水中，形成水溶液 ;b) 浓缩水溶液，形成浓缩溶液 ;c) 向溶液中加入与水可混溶的反溶剂 (water-miscible anti-solvent)，形成拉奎尼莫钠结晶 ;d) 分离出拉奎尼莫钠晶体。

[0013] 本发明还提供制备含有拉奎尼莫钠的药用组合物的方法，包含 :

[0014] a) 制备批量拉奎尼莫钠 ;b) 测定在步骤 a）的批量中是否存在不溶解的物质，方法是将该步骤的样品在室温下与去离子水混合(混合比例为至少 110 毫克样品对 1.0 毫升水)，然后检查所形成的混合物中是否有不溶解的物质 ;c) 如果在步骤 b) 中测定的不溶解物质的量低于预定量，则将批量 a）与至少一种药学上可接受的载体混合。

附图说明

[0015] 图 1 :从实施例 14 在重结晶前按照实施例 1 制备的拉奎尼莫钠的扫描电镜图

[0016] 图 2 :实施例 15 的重结晶晶体的扫描电镜图

[0017] 图 3 :实施例 16 的重结晶晶体的扫描电镜图

具体实施方式

[0018] 本发明提供结晶的拉奎尼莫钠颗粒的混合物，其中拉奎尼莫钠颗粒的体积总量的 10% 或更多具有大于 40 微米的粒度。

[0019] 在混合物一个实施方式中，拉奎尼莫钠颗粒的体积总量的 50% 或更多具有大于 15 微米的粒度。

[0020] 在另一个实施方式中，混合物的轻叩密度 (tapped density) 至少是 0.6g/mL，至少 0.5g/mL, 或至少 0.4g/mL.

[0021] 在另一个实施方式中，混合物的堆积密度 (bulk density) 至少是 0.4g/mL，至少 0.3g/mL, 或至少 0.2g/mL.

[0022] 在另一个实施方式中，混合物的轻叩密度 (tapped density) 小于 0.8g/mL，或小于 0.7g/mL.

[0023] 在另一个实施方式中，混合物包含不高于 2ppm 重金属。该重金属可以是铁、镍或铬。

[0024] 在另一个实施方式中，混合物含有不高于 2ppm 铁，不高于 1.5ppm 铁，或不高于 1ppm 铁。

[0025] 在另一个实施方式中，混合物含有不高于 0.2ppm 镍，不高于 0.15ppm 镍，或不高于 0.1ppm 镍。

[0026] 在另一个实施方式中，混合物含有不高于 0.3ppm 铬，不高于 0.25ppm 铬，不高于 0.2ppm 铬，不高于 0.15ppm 铬，或不高于 0.1 铬。

[0027] 本发明还提供一种药物组合物，包含任何一中所公开的混合物和一种药学上可接受的载体。该药物组合物可以是药片或胶囊的形式。

[0028] 本发明还提供一种药物组合物，包含拉奎尼莫钠和不高于 2ppm 重金属(按组合物中拉奎尼莫钠的总量计算)。重金属可以是铁、镍或铬。

[0029] 在另一个实施方式中，组合物的铁含量不超过 2ppm, 不超过 1.5ppm, 或不超过 1ppm.

[0030] 在另一个实施方式中，组合物的镍含量不超过 0.2ppm, 不超过 0.15ppm, 或不超过 0.1ppm.

[0031] 在另一个实施方式中，组合物的铬含量不超过 0.3ppm, 不超过 0.25ppm, 不超过 0.2ppm，不超过 0.15ppm，或不超过 0.1ppm.

[0032] 在另一个实施方式中，组合物是结晶的形式。结晶形式的组合物可以是任何所公开的实施方式的形式。

[0033] 本发明还提供拉奎尼莫钠的重结晶方法，包含 a) 将拉奎尼莫钠溶解在水中，形成水溶液 ;b) 浓缩水溶液，形成浓缩溶液 ;c) 向浓缩溶液中加入与水混溶的反溶剂

(water-miscible nati-solvent)，形成拉奎尼莫钠结晶；d) 分离出拉奎尼莫钠晶体。

[0034] 在该方法的一个实施方式中，步骤 a) 通过加热水溶液到 40-80℃进行。

[0035] 在该方法的另一个实施方式中，浓缩的溶液包含 1-4 毫升水 / 克拉奎尼莫钠。

[0036] 在该方法的另一个实施方式中，浓缩的溶液包含 1-2 毫升水 / 克拉奎尼莫钠。

[0037] 在另一个本方法的实施方式中，反溶剂是包括乙醇、异丙醇、和丙酮的一种溶剂，或多于一种溶剂的混合物。

[0038] 在另本方法的一个实施方式中，反溶剂是丙酮。

[0039] 在本方法的另一个实施方式中，反溶剂的加入量是 3-15 毫升 / 克拉奎尼莫钠。

[0040] 在本方法的另一个实施方式中，步骤 c) 后接着将溶液冷却到 10℃以下的温度。

[0041] 在本方法的另一个实施方式中，步骤 b) 后面接着用拉奎尼莫钠作为晶种加入浓缩溶液中。

[0042] 本发明还提供用所公开的任何一个方法制备的拉奎尼莫钠。

[0043] 制备包含拉奎尼莫钠的药物组合物的方法包含：a) 制备批量的拉奎尼莫钠；b) 测定在步骤 a) 的批量中是否存在不溶解的物质，方法是将该步骤 a) 的样品在室温下与去离子水混合(混合比例为至少 110 毫克样品对 1.0 毫升水)，然后检查所形成的混合物中是否有不溶解的物质；c) 如果在步骤 b) 中测定的不溶解物质的量低于预定量，则将批量 a) 与至少一种药学上可接受的载体混合。

[0044] 在本方法的另一个实施方式中，如果步骤 b) 测定的混合物中的不溶解物质不是在预定量以下存在，则本方法还包含如下步骤：d) 将步骤 a) 的批量溶解在水中，形成水溶液；e) 过滤步骤 d) 的水溶液，以便将不溶解物质的量降低到预定量以下；f) 浓缩步骤 e) 的水溶液，形成浓缩溶液；g) 将与水不混溶的反溶剂加入步骤 f) 的浓缩溶液，形成拉奎尼莫钠晶体；h) 分离步骤 g) 的拉奎尼莫钠。

[0045] 在此使用的“药学上可接受的”组分是指适合用于人和 / 或动物而无不适当的副作用并具有合理的利益 / 风险比的组分(副作用包括例如毒性、刺激性、以及过敏反应)。

[0046] 因此，“药学上可接受的载体”是药学上可接受的溶剂、悬浮剂或介质，用来将所述的化合物输送给人或动物。根据所计划的给药方式选择载体。脂质体也是药用载体。

[0047] 单位剂量可包含单一化合物或多种化合物的混合物。可制备单位剂量用于口服剂型，如药片、胶囊、药丸、粉剂、和颗粒剂。

[0048] 药物物质可与合适的药用稀释剂、填充剂、赋形剂、或载体(总称为药学上可接受的载体)混合给药。载体的选择是根据给药方式和常规的药学实践来选择。单位剂型应是适合口服的形式。药物物质可以单独给药，但通常能够与药学上可接受的载体混合，并以药片、胶囊、脂质体或聚集的粉末的形式共同给药。合适的固体载体包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或药片容易配制，并可制造得容易吞咽或咀嚼；其他固体形式包括颗粒、和松散的粉末。药片可含有黏合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动促进剂和融化剂。

[0049] 可用来配制本发明口服剂型的具体技术、药学上可接受的载体和赋形剂叙述在，例如，公开的美国专利申请 2005/0192315。例如，本发明的口服剂型可包含碱性反应组分，为了保持 pH 在 8 以上，所述组分最好占配方的 1-20 重量 %。

[0050] 在本发明中用来置备剂型的一般技术和组合物在以下文献中叙述：7Modern Pharmaceutics, Chapters9and10(Banker&Rhodes, Editors, 1979)；Pharmaceutical Dosage

Forms:Tablets(Lieberman et al.,1981);Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms2nd Edition(1976);Remington's Pharmaceutical Sciences,17th ed.(Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985);Advances in Pharmaceutical Sciences(David Ganderton,Trevor Jones,Eds.,1992);Advances in Pharmaceutical Sciences VoI7.(David Ganderton,Trevor Jones,James McGinity,Eds.,1995);Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical DosageForms(Drugs and the Pharmaceutical Sciences,Series36(James McGinity,Ed.,1989);Pharmaceutica l ParticulateCarriers:Therapeutic Applications:Drugs and thePharmaceutical Sciences,VoI61(Alain Rolland,Ed.,1993);Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract(Ellis HorwoodBooks in the Biological Sciences.Series in Pharmaceutical Technology;J.G.Hardy,S.S.Davis,Clive G.Wilson,Eds.);Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences,VoI40(Gilbert S.Banker,Christopher T.Rhodes,Eds.).

[0051] 药片可含有黏合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动促进剂、和融化剂。例如,用于口服的片剂或胶囊的单位剂型,活性药物组分可与口服的无毒的药学上可接受的惰性载体结合(如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素等)。合适的黏合剂包括淀粉、明胶、天然的糖如葡萄糖或β-乳糖、玉米淀粉、天然或合成的树胶(如阿拉伯胶、黄蓍胶)或海藻酸钠、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙二醇、腊等。这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、富马酸硬脂基酯钠、滑石粉等。崩解剂但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原树胶、交联羧甲基纤维素钠、淀粉乙醇酸酯钠等。

[0052] 在此使用的"反溶剂",在其中拉奎尼莫钠在室温(20-25C)是微溶的,极微溶的,实际上是不溶的,或不溶的。术语"溶解度"按照美国药典 XXV 定义如下。

[0053]

术语	溶解 1 份溶质所需溶剂的份数
微溶	100-1000
极微溶	1000-10000
实际上不溶	10000 及以上
不溶	10000 及以上

[0054] 在此使用的"密度"是一种量度,定义为每单位体积中的物质质量。

[0055] 在此使用的"堆积密度"或"BD"是指一种疏松的、未经过压缩的物质的密度的量度,其中物质的体积包括颗粒之间所包存的空气。

[0056] 在此使用的"轻叩密度"或"TD"是指已经被轻叩或振动,因此通过消除或尽量减少在颗粒之间包存的空气,使物质的体积最小化的物质的密度的量度。

[0057] 不纯的结晶化合物的纯化通常通过从合适的溶剂或溶剂混合物中重结晶而实施(见 Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry.5th edition.Longman Scientific&Technical,1989.)。重结晶过程一般包含以下步骤:a)将不纯的结晶化合物溶解在接近沸点的合适的溶剂中;b)过滤热的溶液以除去不溶解的物质或灰尘;c)让热溶

液冷却，使溶解的物质结晶出来；d) 使结晶和上层的溶液分开。

[0058] 但是，当使用在拉奎尼莫钠时，标准的重结晶技术伴随着低产率或零产率。如实施例 1-10 所示，企图重结晶拉奎尼莫钠总是导致很差的产率(如果还有产率的话)。本发明提供工业上可重复的重结晶方法，该方法可高产率得到拉奎尼莫钠。

[0059] 本发明方法使用拉奎尼莫钠在其中实际上是不溶解的反溶剂。此外，本发明方法在加入反溶剂之前先浓缩拉奎尼莫钠水溶液。

[0060] 用本发明方法制造的拉奎尼莫钠比先前技术所公开的拉奎尼莫钠的纯度要高。美国专利 No.6,875,869 公开了一个高产率低杂质的基料化合物拉奎尼莫的制备方法。但是，该专利的方法只用来合成基料化合物而不是其盐。因此还是需要用浆料到浆料盐形成方法来形成钠盐。先前公开的该浆料到浆料盐形成方法不能有效地除去原料中的任何杂质。

[0061] 本发明的重结晶的第二个优点是对环境的友善性，因为它使用水作为基本的溶剂。

[0062] 本发明重结晶方法的第三个优点是拉奎尼莫钠晶体的密度比先前技术的拉奎尼莫钠晶体的密度要高。低轻叩密度对药物物质的某些重要品质(如可压缩性，即压力下减少粉末体积的能力，和紧密性，即粉末压缩成具有一定强度和硬度的药片的能力) 是十分有害的。具有低轻叩密度的晶体其流动性也很差，这导致在最终的剂型中(特别是在片剂中) 的内容物缺乏均匀性。(见 Rudnic et al.Chpt.45,Remington's Pharmaceutical Sciences,20th Edition,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD.(2000))。内容物均匀性的问题在在药片中的药物活性组分含量低的片剂中特别重要。

[0063] 本发明重结晶方法的第四个优点是产生的拉奎尼莫钠晶体具有高的粒度。大的拉奎尼莫钠颗粒在制备药物组合物时更容易加工。小颗粒常常伴随像灰尘一样的性质，它会干扰要区组合物的制备。而且，一些例子显示，小粒度引起的表面积的增加会导致化学稳定性的降低。(见 Felmeister,A.Chpt88,Remington's Pharmaceutical Sciences,15th Edition,Mack Publishing Company,Easton,PA(1975)).

[0064] 详细实验

[0065] 粉末密度测定

[0066] 堆积(松散) 密度(Bulk Density)

[0067] 1. 混合粉末；

[0068] 2. 在 0.01 克灵敏度天平上称量一个 50 毫升空量筒的皮重；

[0069] 3. 使量筒保持 45 度角，不加压缩地将粉末转移到量筒中，达到 40-50 毫升的没有轻叩的表观体积；

[0070] 4. 迅速将装有样品的量筒扶正到垂直位置，以便使体积取平便于读取；

[0071] 5. 读出表观体积 (Va) 到最接近的刻度单位；

[0072] 6. 将装有样品的量筒称重；

[0073] 7. 按照公式 BD=M/Va 计算松散密度(单位：克 / 毫升)；

[0074] 8. 重复进行步骤 1-7，报告重复实验的平均值。

[0075] 轻叩密度(Tapped Density)

[0076] 1. 把用在测定堆积密度的同样的量筒放在 Quantachrome Dual Autotap 仪器中；

[0077] 2. 进行 1250 次轻叩；

[0078] 3. 读取轻叩体积 (Vf) 到最接近的刻度单位；

[0079] 4. 按照公式 TD=M/Vf 计算轻叩密度(单位克 / 毫升)；

[0080] 5. 重复进行步骤 1-4,报告平均值。

[0081] 粒度测定(Determination of Particle Size)

[0082] 使用 Mastersizer S 模型,通过 Malvern 激光散射测定粒度分布。激光散射取决于这样的事实 :光的散射角与粒度成反比。测定颗粒的性质并解释为球形的量度(球形是唯一的可用一个唯一的数字描述的形状)。此外,激光散射基于体积术语计算粒度分布,因此无需颗粒计数就可以测定粒度。Mastersizer S 模型使用单一技术和单一范围设定来测量颗粒。

[0083] D(0.1) 是粒度(单位 :微米),低于该粒度可发现 10% 体积的颗粒分布。D(0.5) 是粒度(单位 :微米),低于该粒度可发现 50% 体积的颗粒分布。D(0.9) 是粒度(单位 :微米),低于该粒度可发现 90% 体积的颗粒分布。

[0084] 重金属测定(Determination of Heavy Metals)

[0085] 使用感应耦联等离子体原子发射光谱计测定金属含量,使用感应耦联等离子体原子发射光谱计 ("ICP-AES") 系统, Spectro(Kleve,Germany). 制造。样品吸收在 65% 硝酸中,用钪作为内标。

[0086] 说明 :在以下实施例中,所用溶剂的体积按照拉奎尼莫钠的起始重量计算。产率按重量百分数计算。

[0087] 纯度确定(Determination of Purity)

[0088] 拉奎尼莫钠和极性杂质 / 分解产物用等度(isoratic) 反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 测定,使用 ODS-3V 柱,流动相由 pH7 乙酸铵缓冲液(80%)和乙腈(20%)组成。在 240nm 测定紫外吸收。

[0089] 实施例 1 (拉奎尼莫钠的制备方法)

[0090] 拉奎尼莫酸按照美国专利 No.6,875,869 的方法制备 :5- 氯 -1,2- 二氢 -4- 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 - 喹啉 -3- 羧酸甲酯 (3.0 克), N- 乙基苯胺 (2 当量,2-2.88 毫升), 和庚烷 (60 毫升) 一起加热,挥发性物质(主要是庚烷和生成的甲醇(32 毫升)在 6 小时又 35 分钟期间蒸馏出来。在冷却到室温后,过滤结晶悬浮液,晶体用庚烷洗涤,真空干燥,得到拉奎尼莫酸 (3.94g,98%),为灰百色晶体。

[0091] 用美国专利 No.6,077,851 实施例 2 的方法将拉奎尼莫酸转化为拉奎尼莫钠 :用灭菌水将 50 重量 % 的氢氧化钠溶液 (10.0 克) 稀释到总体积位 5 毫升,制备 5M 氢氧化钠。将 N- 乙基 N- 苯基 -1,2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧代 - 喹啉 -3- 羧羧酰胺 (10.0 克) 悬浮在乙醇(150 毫升)中,将先前制备的 5M 氢氧化钠溶液加入到 pH8-12(5.6 毫升)。反应混合物在室温搅拌 30 分钟。过滤生成的沉淀,迅速用乙醇洗涤 2 次(2×150 毫升)。沉淀放在 P_2O_5 上方真空干燥,得到标题化合物 (9.5 可)。该方法称为“浆料到浆料方法”。

[0092] 实施例 2

[0093] 在 50℃将按实施例 1 制备的拉奎尼莫钠加到 6.1 体积的水中。加入氢氧化钠 (NaOH) 将 pH 调节到 12.5,搅拌混合物,直到完全溶解。加入 50.0 体积的乙醇。将溶液冷却到 2℃,但是没有产生晶体。

[0094] 实施例 3

[0095] 在50℃将按实施例1制备的拉奎尼莫钠加到6.1体积的水中。加入NaOH将pH调节到12.5，搅拌混合物，直到完全溶解。加入100.0体积的乙醇。将溶液冷却到-18℃，但是没有产生晶体。

[0096] 实施例4

[0097] 在50℃将按实施例1制备的拉奎尼莫钠加到6.1体积的水中。加入NaOH将pH调节到12.5，搅拌混合物，直到完全溶解。加入50.0体积的乙醇。将溶液冷却到-18℃，但是没有产生晶体。

[0098] 实施例5

[0099] 在50℃将按实施例1制备的拉奎尼莫钠加到6.1体积的水中。加入NaOH将pH调节到12.5，搅拌混合物，直到完全溶解。加入50.0体积的乙醇。加入HCl将pH调节到5.0以酸化溶液。将溶液冷却到4℃，产生了晶体。过滤结晶的化合物，用20毫升乙醇－水(1：1)洗涤，在50℃真空干燥到恒重，测定的结果是拉奎尼莫酸，产率为56.2%。

[0100] 实施例2-5的讨论

[0101] 在实施例2-5中，试图通过将拉奎尼莫钠溶解在小量水中，加入反溶剂乙醇来重结晶。虽然拉奎尼莫钠在乙醇中的溶解度低(拉奎尼莫钠在室温微溶在乙醇中)，但是，即使加入大量乙醇(多到100毫升)，拉奎尼莫钠还是没有发生结晶。

[0102] 实施例6

[0103] 在76℃将按实施例1制备的拉奎尼莫钠加到9.9体积的水中。加入NaOH将pH调节到10.5-11，搅拌混合物，直到完全溶解。将溶液冷却到3℃，但是没有产生晶体。

[0104] 实施例7

[0105] 在76℃将按实施例1制备的拉奎尼莫钠加到9.9体积的水中。加入NaOH将pH调节到10.5-11，搅拌混合物，直到完全溶解。加入30.6体积的异丙醇。将溶液冷却到5℃，但是没有产生晶体。

[0106] 实施例2-7的讨论

[0107] 实施例6表明，单单冷却拉奎尼莫钠的水溶液不能发生结晶。实施例7表明，加入异丙醇反溶剂(拉奎尼莫钠在室温极微溶于异丙醇)到拉奎尼莫钠的水溶液中不能发生结晶。

[0108] 实施例2-7表明，重结晶的标准方法用于拉奎尼莫的重结晶是无效的，因为或者不发生结晶或者产率低。

[0109] 实施例8

[0110] 将实施例的溶液真空蒸发浓缩到3.8毫升。有小量晶体从溶液中结晶出来。混合物在7℃冷区过夜。过滤混合物，固体晶体用20毫升异丙醇洗涤，在50℃真空干燥到恒重。测定产率为11.2%。

[0111] 实施例9

[0112] 收集实施例8的滤液，室温加入8.2体积(相对于实施例7中的起始的拉奎尼莫钠)异丙醇到滤液中。加过异丙醇的滤液冷却到7℃，固体晶体从滤液中结晶出来。晶体用10毫升异丙醇洗涤，50℃真空干燥到恒重。测定的产率为29.8%(基于实施例7中的起始的拉奎尼莫钠)。

[0113] 实施例10

[0114] 将按照实施例 1 制备的拉奎尼莫钠加到 9.9 体积 76℃的水中。加入 NaOH 调节 pH 到 10.5-11，搅拌混合物，直到完全溶解。加入 9.1 体积丙酮。溶液冷却到 5℃，看到少量的固体晶体。固体用丙酮洗涤，过滤，在 50℃真空干燥到恒重。测定的产率为 10.2%。

[0115] 实施例 11

[0116] 将按照实施例 1 制备的拉奎尼莫钠加到 9.9 体积 76℃的水中。加入 NaOH 调节 pH 到 10.5-11，搅拌混合物，直到完全溶解。用旋转蒸发仪把溶液浓缩到 1.4 体积。

[0117] 将 8.0 体积丙酮加到溶液中，发生了结晶。混合物冷却到 7℃ g 过夜。过滤固体，在 50℃真空干燥到恒重。该固体经测定为拉奎尼莫钠，产率为 90.3%。

[0118] 实施例 10 和 11 的讨论

[0119] 实施例 10 表明即使加入大量丙酮（拉奎尼莫钠在室温是实际上不溶于丙酮的）到未浓缩的拉奎尼莫钠水溶液中，也只能得到低产率的结晶拉奎尼莫钠。

[0120] 另一方面，实施例 11 表明，如果拉奎尼莫钠的水溶液先被浓缩，然后加入反溶剂，拉奎尼莫钠晶体的产率是高的。在此例子中，为了得到高产率，并不需要加入大量反溶剂。

[0121] 实施例 12

[0122] 将按照实施例 1 制备的拉奎尼莫钠加到 11.1 体积 78℃的水中。加入 NaOH 调节 pH 到 12，搅拌混合物，直到完全溶解。用旋转蒸发仪将溶液浓缩到 1.9 体积。把溶液转移到温热的反应器中（夹套温度 50℃），漫漫加入 9.5 体积丙酮，发生了结晶。混合物冷却到 3℃，在反应器中混合 1.5 小时。过滤固体，用丙酮洗涤，在 50℃真空干燥到恒重。测定是拉奎尼莫钠，产率为 79.5%。

[0123] 实施例 13（不用晶种的重结晶）

[0124] 将按实施例 1 的方法通过加大规模制备的 46.7 克拉奎尼莫钠（批量 A）和 500 毫升去离子水加入到实验室玻璃反应器中。搅拌混合物并加热到 50℃直到固体完全溶解。通过滤纸过滤溶液，滤纸用 10 毫升水洗涤，把洗涤液和滤液合并。

[0125] 将得到的溶液加入到装有真空蒸馏系统的实验室反应器中。通过真空（35-38mbar）蒸馏浓缩溶液到 112 毫升的体积。蒸发后将压力调节到大气压力，套温升高到 50℃，在 2 小时内把 295 克丙酮加入溶液中。在加入丙酮的过程中看到固体结晶出现。将溶液冷却到 2℃并在此温度搅拌 12 小时。过滤分出固体产物，用丙酮洗涤 2 次，在 35-40℃真空干燥到恒重。得到 35.7 克，产率 76.4%。

[0126] 将按照实施例 1 制备的原料（批量 A）和干燥的重结晶产物取样并分析粒度分布、粉末密度、和化学纯度。结构列在表 1 中。

[0127] 表 1 ：拉奎尼莫钠的性质和纯度，实施例 13

[0128]

质量参数		按实施例 1（批量 A）制备的拉奎尼莫钠	重结晶产物
Malvern 粒度分布 微米	d(0.1) d(0.5) d(0.9)	1.5 7.1 23.2	13.3 51.1 105.1
粉末密度 （克/毫升）	BD TD	0.166 0.347	0.498 0.758
有 IPC 测定的重金属(ppm)	Fe Ni Cr	7 0.6 0,7	<2 <0.5 0.3
颜色		灰	灰白
由 HPLC 测定的纯度(面积%)	杂质，1 RT=5.49	0.06	未检出

[0129] HPLC= 高效液相色谱 RT= 保留时间

[0130] 实施例 13 的方法伴随着高产率，是工业上可重现的。

[0131] 实施例 13 表明，重结晶方法提高了拉奎尼莫钠的纯度，在重结晶以后不再能检出峰 1 杂质峰，并且颜色也改变了。此外，重金属 Fe,Ni,Cr 的量也降低了。

[0132] 此外，拉奎尼莫钠的粉末密度提高了，颗粒的粒度也得到提高。

[0133] 实施例 14（自发结晶的拉奎尼莫钠重结晶 --- 在水中成核）

[0134] 将按实施例 1 的方法通过加大规模制备的 71.4 克拉奎尼莫钠(批量 B）和 750 毫升去离子水加入到实验室玻璃反应器中。搅拌混合物并加热到 60℃直到固体完全溶解。通过滤纸过滤溶液，滤纸用 36 毫升水洗涤，把洗涤液和滤液合并。

[0135] 将得到的溶液加入到装有真空蒸馏系统的实验室反应器中。通过真空(37-38mbar)蒸馏浓缩溶液到 153 毫升的体积。蒸发后将压力调节到大气压力，套温升高到 50℃，溶液搅拌 25 分钟。在此阶段看到固体的自发结晶。然后在 2 小时内把 450.5 克丙酮加入溶液中。将溶液冷却到 2℃并在此温度搅拌 12 小时。过滤分出固体产物，用丙酮洗涤 2 次，在 35-40℃真空干燥到恒重。得到 64.2 克，产率 89.9%。

[0136] 将按照实施例 1 制备的原料(批量 B）和干燥的重结晶产物取样并分析粒度分布、粉末密度、和化学纯度。结构列在表 2 中。

[0137] 表 2 :拉奎尼莫钠的性质和纯度，实施例 14

[0138]

质量参数		按实施例 1（批量 B）制备的拉奎尼莫钠	重结晶产物
Malvern 粒度分布微米	d(0.1) d(0.5) d(0.9)	2.1 10.8 35.3	3.5 15.7 43.2
粉末密度（克/毫升）	BD TD	0.189 0.452	0.224 0.429
由 IPC 测定的重金属(ppm)	Fe Ni Cr	4 <0.5 1	<2 <0.2 0.2
颜色		白	白
由 HPLC 测定的纯度(面积%)	杂质 1，RT=5.52	0.03	0.00
	杂质 2，RT=8.48	0.05	0.01
	杂质 3，RT=12.19	0.03	0.00

[0139] 实施例 15（用晶种结晶的重结晶方法 --- 受控的水中成核）

[0140] 将按实施例 1 的方法通过加大规模制备的 25.0 克拉奎尼莫钠(批量 C)和 260 毫升去离子水加入到实验室玻璃反应器中。搅拌混合物并加热到 60℃直到固体完全溶解。通过滤纸过滤溶液，滤纸用 15 毫升水洗涤，把洗涤液和滤液合并。将得到的溶液加入到装有真空蒸馏系统的实验室反应器中。通过真空(20-25mbar)蒸馏浓缩溶液到 60.0 克重量的残留物。蒸发完成后，将残留物放入预先加热到 50℃（套温）的实验室玻璃反应器中。混合物用 0.2 克固体拉奎尼莫钠晶种，搅拌 1 小时，观察到了结晶。在 2 小时内加入 157.7 克丙酮。混合物冷却到 2℃，搅拌 12 小时。过滤分出固体产物，用丙酮洗涤 2 次，在 35-40℃真空干燥到恒重。得到 22.6 克，产率 90.4%。

[0141] 将按照实施例 1 制备的原料(批量 C)和干燥的重结晶产物取样并分析粒度分布、粉末密度、和化学纯度。结构列在表 3 中。

[0142] 表 3 :拉奎尼莫钠的性质和纯度

[0143]

质量参数		按实施例 1（批量 C）制备的拉奎尼莫钠	重结晶产物
Malvern 粒度分布 微米	d(0.1) d(0.5) d(0.9)	1.3 5.9 19.4	6.1 21.2 51.8
粉末密度（克/毫升）	BD TD	0.158 0.362	无数据 无数据
由 IPC 测定的重金属(ppm)	Fe Ni Cr	25 2.9 3.5	8 1.1 1.5
颜色		灰	灰白
由 HPLC 测定的纯度(面积%)	杂质 1，RT=5.49	0.02	未检出
	杂质 2，RT=8.38	0.03	未检出

[0144] 实施例 14 和 15 的讨论

[0145] 实施例 14 和 15 伴随着高产率，是工业上可再现的。

[0146] 实施例 14 和 15 表明，重结晶方法提高了拉奎尼莫钠的纯度，在重结晶以后不再能检出杂质峰。此外，重金属 Fe, Ni, Cr 的量也降低了。在实施例 14 和 15 重结晶后得到的晶体比重结晶以前的要大。

[0147] 实施例 16（无晶种的结晶 --- 在丙酮存在下成核）

[0148] 将水（532 毫升）和拉奎尼莫钠（52.3 克）加入到实验室玻璃反应器 (0.5L) 中。悬浮液加热到 70-73℃直到固体完全溶解。热溶液冷却到 50℃，然后通过 0.2 微米滤纸过滤，滤纸用 10 毫升水洗涤，把洗涤液和滤液合并。将得到的溶液在 30-5-mbar 真空下搅拌，在 1 升反应器中蒸发浓缩到 112 毫升，同时保持套温在 60℃，放映器温度在 35-40℃。在蒸发刚完成并调节压力后，在 2 小时内将丙酮（417 毫升）加入蒸发残留物，同时套温保持在 50℃。在 2 小时内将结晶混合物冷却到 2℃，在此温度保持 5-10 小时。过滤分出固体产物，用 50 毫升丙酮洗涤 2 次，湿物质在干燥器中在 30-40℃真空干燥，得到 47.6 克，干燥物质的产率为 90.6%。结果列在表 4：

[0149] 表 4. 拉奎尼莫钠的性质，实施例 16

[0150]

质量参数		按实施例 1（批量 B）制备的拉奎尼莫钠	重结晶产物
Malvern 粒度分布微米	d(0.1) d (0.5) d(0.9)	2.1 10.8 35.3	15.7 65.5 156.4
颜色		白	白

[0151] 由重结晶方法产生的晶体比原料晶体要大。

[0152] 实施例 17（含有不溶解杂质的粗品拉奎尼莫钠的重结晶）

[0153] 按照实施例 1 方法规模的方法制备的拉奎尼莫钠(批量 D）的 55 毫克样品在室温与 0.5 毫升去离子水混合。样品不完全溶解在水中。

[0154] 该批量的样品的重结晶纯化进行如下：

[0155] 水（391 毫升）和拉奎尼莫钠(实施例 1 批量 D）（39.1 克）加入实验室玻璃反应器（0.5L）中。通过升高套温到 73℃加热悬浮液。20 分钟后溶液还没有澄清。再升高套温到 75℃加热悬浮液，还是没有得到澄清的溶液。将热溶液冷却到 50℃，用布氏漏斗通过实验室滤纸过滤。有 0.3 克固体残留物留在滤纸上。将固体残留物的样品用来试验杂质含量。滤纸用 47 毫升水洗涤，将洗涤液与滤液合并。通过降低套温到 25℃使得到的溶液冷却，然后真空 (P<45mmHg) 浓缩该溶液，同时在此过程中通过将套温升高到 65℃来加热。蒸发完成后，通过将套温降低到 50℃来冷却残留物 (82.1ml, 93.2g, d=1.135g/ml) 并且振动 10 分钟。然后该批量用固体拉奎尼莫作为晶种加入，在保持套温 50℃的同时搅拌 1 小时。然后在 50℃在 2 小时内将丙酮 (316.7mL, 250.2g) 加入结晶混合物中。在 4 小时内将得到的悬浮液冷却到 2℃，在该温度再保持 11 小时。形成的固体过滤收集，用 31.3 克丙酮洗涤 2 次。湿物质在 30-40℃在干燥器中真空干燥，得到 31.7 克 (81.1%) 干燥的结晶拉奎尼莫钠。在重结晶前和重结晶后通过 ICP 分析粗拉奎尼莫钠的杂质含量。

[0156] 表 5 拉奎尼莫钠的杂质含量(单位 ppm）

[0157]

杂质	按实施例 1（批量 D）制备的拉奎尼莫钠	重结晶产物	固体残留物
Al	14.0	5.6	411
Ca	165	65	860

[0158]

Cr	2.6	<0.5	99
Cu	2.8	1.3	64
Fe	31.5	5.8	1544
Ni	5.5	<0.5	69
S	466	<1	193
Zn	20.5	7.5	352

[0159] 实施例 17 的讨论

[0160] 即使粗拉奎尼莫钠在重结晶之前有高的不溶解的杂质含量，重结晶方法也能降低杂质含量。固体残留物中的高杂质含量表明，为了降低杂质含量，拉奎尼莫钠水溶液的过滤是很重要的。因此，希望能将不溶解物质的量降低到预定不会产生不良影响（如拉奎尼莫配方的稳定性）的预定量。

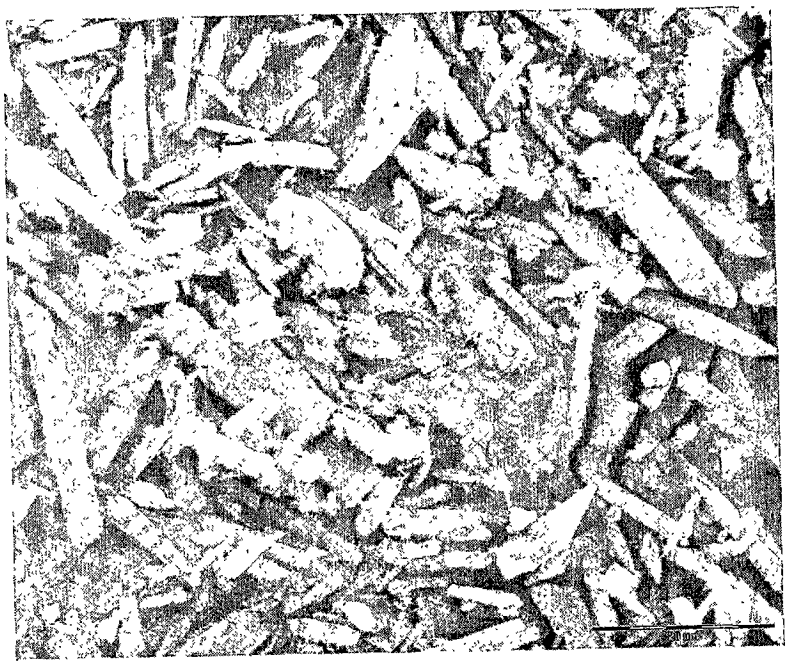


图 1

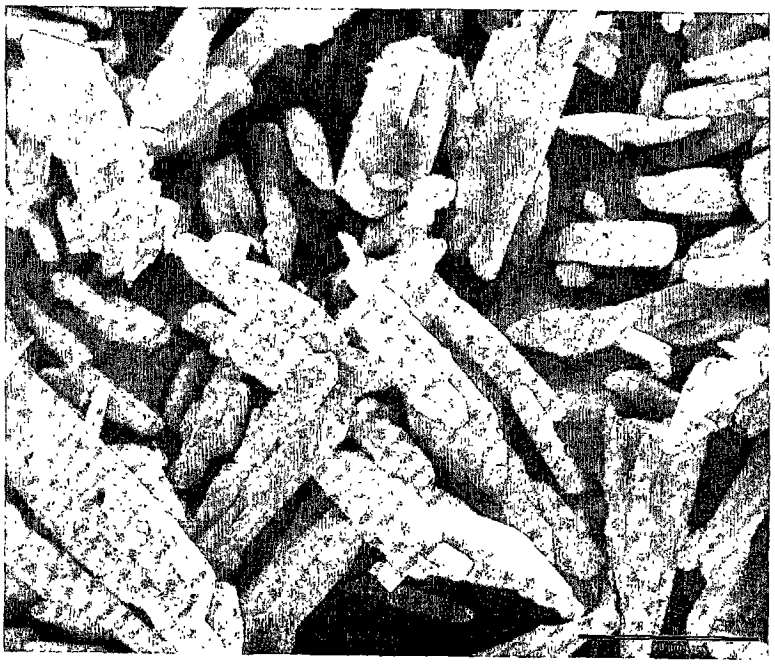


图 2

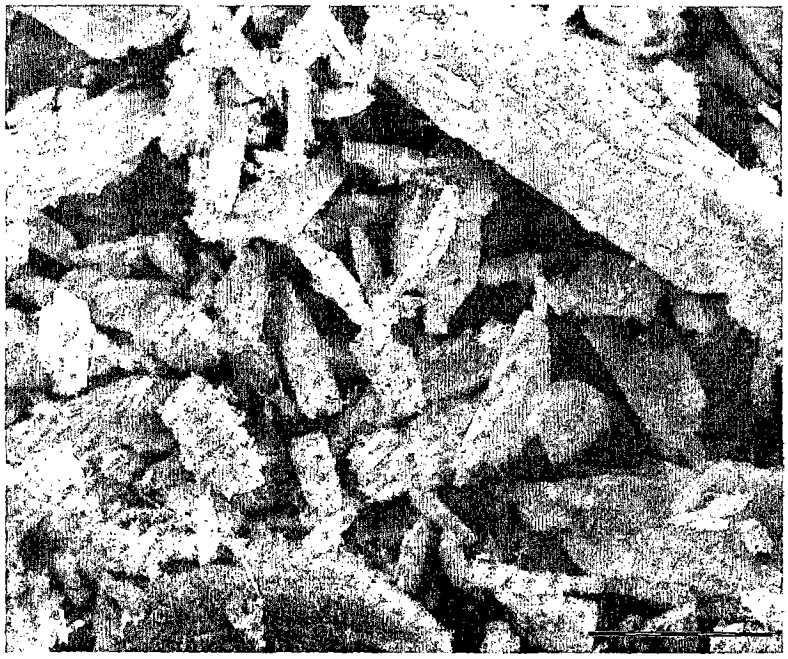


图 3