



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111566112 B

(45) 授权公告日 2022.02.15

(21) 申请号 201980007142.1	黄芳芳
(22) 申请日 2019.02.13	(51) Int. Cl.
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111566112 A	<i>C07D 493/08</i> (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.08.21	<i>C07H 9/04</i> (2006.01)
(66) 本国优先权数据 201810182846.X 2018.03.06 CN	<i>C07H 1/06</i> (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.06.30	<i>A61K 31/7048</i> (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/CN2019/074921 2019.02.13	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/169988 ZH 2019.09.12	(56) 对比文件
(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司 地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工 业园工业北路1号	CN 105646603 A, 2016.06.08
(72) 发明人 于红琴 姚加 陈勇 罗忠华	CN 105646604 A, 2016.06.08
	CN 102149717 A, 2011.08.10
	WO 2016088081 A1, 2016.06.09
	WO 2014159151 A1, 2014.10.02
	代永智.SGLT-2抑制剂Ertuglifozin的合成 研究.《湖南中医药大学硕士学位论文》.2013,全 文.
	审查员 吕世华
	权利要求书1页 说明书7页 附图10页

(54) 发明名称

埃格列净的晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及埃格列净的晶型及其制备方法,所述晶型为晶型I,晶型II或晶型III,各种晶型具有不同的X-射线粉末衍射特征峰。其中,所述晶型具有较好的性能,如在水中具有非常高的溶解度,生物利用度高,稳定性高,不吸湿性等,可用于制备治疗2型糖尿病药物;所述埃格列净各种晶型的制备方法简单、操作方便,条件温和。

1. 埃格列净的晶型,所述的晶型为晶型I,其中,晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.3,8.6,11.1,12.9,14.5,16.9,17.5,18.7,20.8,21.3,21.8,22.2,23.1,25.0,28.7度的位置有衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的晶型,其中,所述的晶型I的X-射线粉末衍射图基本上如图1所示。

3. 根据权利要求1所述的晶型,其中,所述的晶型I的差示扫描量热曲线 69°C - 73°C 处具有吸热峰。

4. 一种制备权利要求1-3任一项所述晶型I的方法,包括将无定型埃格列净在室温下水中混悬,析晶,分离固体,得到晶型I。

5. 一种制备权利要求1-3任一项所述晶型I的方法,包括将无定型埃格列净溶解在单一溶剂中形成溶液,再将溶液滴加到反溶剂水中,搅拌,析晶,分离固体,得到晶型I;其中所述单一溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二氧六环、N-N二甲基甲酰胺、N-N-二甲基乙酰胺和乙腈。

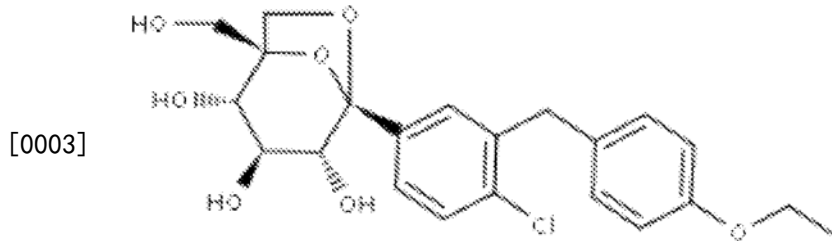
埃格列净的晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体地,本发明涉及埃格列净的晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 埃格列净(Ertugliflozin),本发明中也称为化合物(1),是一种新型钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,临床主要用于治疗2型糖尿病,其结构如式(I)所示:



(I)。

[0004] 发明专利申请CN105646603A公开了晶型A及其制备方法,晶型A以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射(X-RPD)在 $5.0\pm 0.2^\circ$, $6.6\pm 0.2^\circ$, $7.5\pm 0.2^\circ$, $16.2\pm 0.2^\circ$, $18.5\pm 0.2^\circ$, $19.1\pm 0.2^\circ$, $19.7\pm 0.2^\circ$, $21.6\pm 0.2^\circ$, $22.2\pm 0.2^\circ$, $24.5\pm 0.2^\circ$, $24.8\pm 0.2^\circ$, $25.8\pm 0.2^\circ$, $26.8\pm 0.2^\circ$, $27.8\pm 0.2^\circ$, $29.5\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。晶型A在水, 0.01mol/L盐酸溶液, pH 6.8的磷酸盐缓冲液中溶解度分别为 $10.45\mu\text{g/mL}$, $8.89\mu\text{g/mL}$, $7.71\mu\text{g/mL}$ 。

[0005] 发明专利申请CN105646604A公开了晶型B及其制备方法,晶型B以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射(X-RPD)在 $6.7\pm 0.2^\circ$, $7.5\pm 0.2^\circ$, $15.8\pm 0.2^\circ$, $19.8\pm 0.2^\circ$, $20.2\pm 0.2^\circ$, $27.3\pm 0.2^\circ$, $27.4\pm 0.2^\circ$, $27.5\pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。晶型B在水, 0.01mol/L盐酸溶液, pH6.8的磷酸盐缓冲液中溶解度分别为 $10.89\mu\text{g/mL}$, $8.78\mu\text{g/mL}$, $7.92\mu\text{g/mL}$ 。

[0006] 因药物的晶型是影响药品质量的重要因素。同一药物的不同晶型在外观、流动性、溶解度、储存稳定性、生物利用度等理化性质方面可能会有显著不同,可能存在极大差异,会对药物的储存转移、应用、稳定性、疗效等产生不同的影响;为了得到有效的利于药物制剂的晶型,需要对药物的结晶行为进行深入探索探究,以得到满足生产要求的晶型。

发明内容

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了化合物(1)的新晶型及其制备方法。

[0009] 术语定义

[0010] 术语“包含”或“包括”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0011] 术语“晶型”用来描述固体化合物的存在状态,描述晶体内部的离子、原子或分子组成、对称性质与周期排列规律的多种参量集合体。

[0012] 术语“相对强度”是指将归属于某一晶型的一组衍射峰中的第一强峰的强度定义为100%时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

[0013] 在本发明的上下文中,X-射线粉末衍射图中的 2θ (又称 2θ 或衍射峰)值均以度($^{\circ}$)为单位。

[0014] 当提及图谱和/或图中数据,术语“衍射峰”是指本领域的技术人员不会归属于背景噪音的一个特征。

[0015] 所述晶型的X-射线粉末衍射峰,其X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度有实验误差,在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间,X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度可能会略有差别,所述实验误差或差别的数值可能是 ± 0.2 个单位或 ± 0.1 个单位或 ± 0.05 个单位,因此所述 2θ 或衍射峰的数值不能视为绝对的。

[0016] 所述晶型的差示扫描量热曲线(DSC)有实验误差,在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间,吸热峰的位置和峰值可能会略有差别,实验误差或差别的数值可能小于等于 5°C ,或小于等于 4°C ,或小于等于 3°C ,或小于等于 2°C ,或小于等于 1°C ,因此所述DSC吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

[0017] 所述晶型的热重分析(TGA)有实验误差,在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间,失重温度和失重的量可能会略有差别,实验误差或差别的数值可能是大约 ± 0.1 个单位,大约 ± 0.05 个单位,或者大约 ± 0.01 个单位,因此所述失重温度和失重的量的数值不能视为绝对的。

[0018] 在本发明上下文中,无论是否使用“大约”或“约”等字眼,所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现1%,2%,或5%等差异。

[0019] “室温”是指温度在大约 15°C - 32°C 或大约 20°C - 30°C 或大约 23°C - 28°C 或大约 25°C 。

[0020] 术语“单一溶剂”是指样品在该单一溶剂中的溶解度大于 1g/L ,或大于 2g/L ,或大于 3g/L ,或大于 4g/L ,或大于 5g/L ,或大于 6g/L ,或大于 7g/L ,或大于 8g/L ,或大于 9g/L ,或大于 10g/L ,或大于 15g/L ,或大于 20g/L ,或大于 30g/L ,或大于 40g/L ,或大于 50g/L ,或大于 60g/L ,或大于 70g/L ,或大于 80g/L ,或大于 100g/L 。在一些实施方案中,样品在单一溶剂中的溶解度比反溶剂大;在一些实施方案中,单一溶剂和反溶剂对样品的溶解度之差大约为10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%;在一些实施方案中,单一溶剂对样品的溶解度比反溶剂大,大于10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%。

[0021] 术语“反溶剂”是指能促进溶液达到过度饱和状态或结晶的溶剂。在一些实施方案中,样品在反溶剂中的溶解度小于 0.001g/L ,或小于 0.01g/L ,或小于 0.1g/L ,或小于 0.2g/L ,或小于 0.3g/L ,或小于 0.4g/L ,或小于 0.5g/L ,或小于 0.6g/L ,或小于 0.8g/L ,或小于 1g/L ,或小于 2g/L ,或小于 3g/L ,或小于 4g/L ,或小于 5g/L ,或小于 6g/L ,或小于 7g/L ,或小于 8g/L ,或小于 9g/L ,或小于 10g/L 。

[0022] 发明详述

[0023] 发明人通过研究开发了化合物(1)的新晶型及其制备方法。

[0024] 第一方面,本发明研究过程中意外发现了化合物(1)的多种新晶型,所述新晶型包括晶型I、晶型II和晶型III。

[0025] 本发明所述的化合物(1)的新晶型,即所述新晶型,包括晶型I、晶型II和晶型III,具有良好的性能,溶解度高,生物利用度高;或/和在稳定性方面良好,有利于储存,从而符合药物稳定性的要求;吸湿性低,或/和在静电性方面具有良好的性能,静电性低,有利于生

产工艺中操作;并且在治疗2型糖尿病的效果突出,因此可用于制备治疗2型糖尿病的药物。

[0026] 化合物(1)的晶型I,具有如下特性:其X-射线粉末衍射图(XRPD)中在 2θ 为12.9, 17.5, 20.8, 21.3, 25.0度的位置有衍射峰。

[0027] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为12.9, 16.9, 17.5, 18.7, 20.8, 21.3, 22.2, 25.0度的位置有衍射峰。

[0028] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为12.9, 16.9, 17.5, 18.7, 20.8, 21.3, 22.2, 25.0, 28.7度的位置有衍射峰。

[0029] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.3, 8.6, 12.9, 16.9, 17.5, 18.7, 20.8, 21.3, 22.2, 25.0, 28.7度的位置有衍射峰。

[0030] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.3, 8.6, 11.1, 12.9, 14.5, 16.9, 17.5, 18.7, 20.8, 21.3, 21.8, 22.2, 23.1, 25.0, 28.7度的位置有衍射峰。

[0031] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.3, 8.6, 11.1, 12.9, 14.5, 16.9, 17.5, 18.7, 20.8, 21.3, 21.8, 22.2, 23.1, 25.0, 28.2, 28.7, 32.2, 32.8度的位置有衍射峰。

[0032] 一些实施例中化合物(1)的晶型I的X-射线粉末衍射图基本上如图1所示,其中衍射角 2θ 为12.9度的峰的相对强度大于50%,或者大于60%,或者大于70%,或者大于80%,或者大于90%,或者大于99%。

[0033] 所述化合物(1)的晶型I,还具有如下特性:其差示扫描量热曲线(DSC)在60°C-80°C处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型I的差示扫描量热曲线(DSC)在65°C-75°C处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型I的差示扫描量热曲线(DSC)在69°C-73°C处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型I的差示扫描量热曲线(DSC)在70°C-72°C处具有吸热峰,吸热峰峰顶值为71°C。在一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的差示扫描量热曲线(DSC)如图2所示。

[0034] 所述化合物(1)的晶型I,还具有如下特性:化合物(1)的晶型I的热重分析曲线(TGA)显示化合物(1)的晶型I在50°C-100°C有失重,失重量约为5.5%-7.5%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型I的热重分析曲线(TGA)显示在50°C-100°C有失重,失重量约为6%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型I的热重分析曲线图(TGA)如图3所示。

[0035] 化合物(1)的晶型II,具有如下特性:其X-射线粉末衍射图中在 2θ 为13.1, 16.6, 18.2, 20.3, 21.1, 21.7, 23.9度的位置有衍射峰。

[0036] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型II的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.4, 8.7, 13.1, 16.6, 18.2, 20.3, 21.1, 21.7, 23.9, 30.3度的位置有衍射峰。

[0037] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型II的X-射线粉末衍射图中在 2θ 为4.4, 8.7, 10.9, 13.1, 13.8, 15.0, 15.4, 16.6, 17.9, 18.2, 20.3, 21.1, 21.7, 23.9, 24.6, 27.8, 29.1, 30.3, 32.7, 33.3度的位置有衍射峰。

[0038] 一些实施例中,化合物(1)的晶型II的X-射线粉末衍射图基本上如图4所示,其中衍射角 2θ 为18.2度的峰的相对强度大于50%,或者大于60%,或者大于70%,或者大于80%,或者大于90%,或者大于99%。

[0039] 所述化合物(1)的晶型II,还具有如下特性:其差示扫描量热曲线(DSC)在50°C-70

℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型II的差示扫描量热曲线(DSC)在55℃-65℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型II的差示扫描量热曲线(DSC)在60℃-64℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型II的差示扫描量热曲线(DSC)在61℃-63℃处具有吸热峰,吸热峰峰顶值为62℃。在一些实施方案中,化合物(1)的晶型II的差示扫描量热曲线(DSC)如图5所示。

[0040] 所述化合物(1)的晶型II,还具有如下特性:化合物(1)的晶型II的热重分析曲线(TGA)显示化合物(1)的晶型II在50℃-100℃有失重,失重量约为1.5%-2.5%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型II的热重分析曲线(TGA)显示在50℃-100℃有失重,失重量约为2%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型II的热重分析曲线图(TGA)如图6所示。

[0041] 化合物(1)的晶型III,具有如下特性:其X-射线粉末衍射图中在2 θ 为14.5,17.9,19.1,20.7,23.0度的位置有衍射峰。

[0042] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型III的X-射线粉末衍射图中在2 θ 为4.4,11.4,14.5,17.9,19.1,20.7,23.0度的位置有衍射峰。

[0043] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型III的X-射线粉末衍射图中在2 θ 为4.4,11.4,13.2,14.5,17.9,19.1,20.7,21.1,23.0度的位置有衍射峰。

[0044] 一些实施例中,化合物(1)的晶型III的X-射线粉末衍射图基本上如图7所示,其中衍射角2 θ 为14.5度的峰的相对强度大于50%,或者大于60%,或者大于70%,或者大于80%,或者大于90%,或者大于99%。

[0045] 所述化合物(1)的晶型III,还具有如下特性:其差示扫描量热曲线(DSC)在50℃-70℃、71℃-91℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型III的差示扫描量热曲线(DSC)在55℃-65℃、76℃-86℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型III的差示扫描量热曲线(DSC)在66℃-70℃、84℃-88℃处具有吸热峰。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型III的差示扫描量热曲线(DSC)在67℃-69℃、85℃-87℃处具有吸热峰,吸热峰峰顶值为68℃、86℃。在一些实施方案中,化合物(1)的晶型III的差示扫描量热曲线(DSC)如图8所示。

[0046] 所述化合物(1)的晶型III,还具有如下特性:其热重分析曲线(TGA)显示化合物(1)的晶型I在50℃-100℃有失重,失重量约为3.5%-4.5%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型III的热重分析曲线(TGA)显示在50℃-100℃有失重,失重量约为3%。在一具体实施方案中,化合物(1)的晶型III的热重分析曲线图(TGA)如图9所示。

[0047] 第二方面,本发明提供了所述化合物(1)的晶型I、晶型II、晶型III的制备方法。

[0048] 本发明中所述埃格列净各种晶型的制备方法简单、操作方便,条件温和,收率高,纯度高,适用于工业化生产。

[0049] 一种制备晶型I的方法包括:以无定型埃格列净、埃格列净晶型II或/和埃格列净晶型III为原料用于制备埃格列净晶型I。

[0050] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的制备方法,包括将无定型埃格列净在水中,室温下混悬,析晶,

[0051] 分离固体,得到晶体I。

[0052] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的制备方法,包括将埃格列净晶型II或/和埃格列净晶型III,在水中室温下混悬24h,分离固体,得到晶型I。

[0053] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型I的制备方法,包括将无定型埃格列净溶解在单一溶剂中形成溶液,

[0054] 再将溶液滴加到反溶剂水中,搅拌,析晶,分离固体,得到晶型I;其中所述单一溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮、N-甲基吡咯烷酮、1,4-二氧六环、N-N二甲基甲酰胺、N-N-二甲基乙酰胺和乙腈。

[0055] 一种制备晶型II的方法,包括将无定型埃格列净在60°C的水中混悬,析晶,分离固体,得到晶型II。

[0056] 一种制备晶型III的方法,包括将无定型埃格列净溶解在单一溶剂中形成溶液,再将溶液滴加到反溶剂正己烷中,搅拌,析晶,分离固体,得到晶型III;其中所述单一溶剂选自乙酸异丙酯和二氯乙烷。

[0057] 一些实施方案中,化合物(1)的晶型III的制备方法,包括将无定型埃格列净溶解在单一溶剂中形成溶液,再将溶液滴加到反溶剂正庚烷中,搅拌,析晶,分离固体,得到晶型III;其中所述单一溶剂为乙酸异丙酯。

附图说明

- [0058] 图1示埃格列净晶型I的X-射线粉末衍射图(XRPD);
- [0059] 图2示埃格列净晶型I的差示扫描量热曲线图(DSC);
- [0060] 图3示埃格列净晶型I的热重分析曲线图(TGA);
- [0061] 图4示埃格列净晶型II的X-射线粉末衍射图(XRPD);
- [0062] 图5示埃格列净晶型II的差示扫描量热曲线图(DSC);
- [0063] 图6示埃格列净晶型II的热重分析曲线图(TGA);
- [0064] 图7示埃格列净晶型III的X-射线粉末衍射图(XRPD);
- [0065] 图8示埃格列净晶型III的差示扫描量热曲线图(DSC);
- [0066] 图9示埃格列净晶型III的热重分析曲线图(TGA);
- [0067] 图10示埃格列净晶型I的动态水分吸附仪(DVS)等温线图。

具体实施方式

[0068] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0069] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过现有技术的方法制备或者通过本发明所描述的方法制备而得。

[0070] 本发明中,°C表示摄氏度,mg表示毫克,mL表示毫升,h表示小时。

[0071] 仪器参数

[0072] 除非参数中另行规定,以下所有分析都在室温下进行。

[0073] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0074] 在装配有自动化3*15零背景样品架的透射反射样品台的荷兰PANalytical Empyrean X-射线衍射仪上收集X-射线粉末衍射(XRPD)图案。所用辐射源为(Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598; $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426; $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$ 强度比例: 0.50), 其中电压设定在45KV, 电流设定在40mA. X-射线的束发散度, 即样品上X-射线约束的有效尺寸, 为10mm. 采用 θ - θ 连续扫描模

式,得到 $3^{\circ}\sim 60^{\circ}$ 的有效 2θ 范围。取适量样品在环境条件(约 $18^{\circ}\text{C}\sim 32^{\circ}\text{C}$)下于零背景样品架圆形凹槽处,用洁净的载玻片轻压,得到一个平整的平面,并将零背景样品架固定。将样品以 0.0167° 的扫描步长在 $3\sim 60^{\circ}2\theta\pm 0.2^{\circ}$ 范围内产生传统的XRPD图案。用于数据收集的软件为Data Collector,数据用Data Viewer和HighScore Plus分析和展示。在X-射线粉末衍射图中,纵坐标为用计数(counts)表示的衍射强度,横坐标为用度($^{\circ}$)表示的衍射角 2θ 。

[0075] 差示扫描量热法(DSC)

[0076] 使用TA Instruments差示扫描量热计Q2000进行差示扫描量热法(DSC)。将样品(约 $1\text{mg}\sim 3\text{mg}$)放入铝盘中并精确记录重量。该盘用盖子覆盖,然后压接,并将样品转移至仪器中进行测量。将样品池在室温下平衡并在氮气吹扫下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速率加热至 300°C 的最终温度。在DSC图中,横坐标表示温度(Temperature, $^{\circ}\text{C}$),纵坐标表示单位质量的物质放出的热流量(Heat Flow, W/g)。

[0077] 热重分析法(TGA)

[0078] 使用热重分析仪Q500进行热重分析,将适量样品放置在铂样品盘中,在氮气氛下,以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 速率升温,温度范围为室温至 300°C 。在TGA图中,横坐标表示温度(Temperature, $^{\circ}\text{C}$),纵坐标表示质量百分数(Weight, %)。

[0079] 实施例1

[0080] 将 500mg 的无定型埃格列净原料加入到 10mL 的水中,室温下混悬搅拌 24h ,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥,得到白色粉末 450mg ,测定该粉末,为晶型I,参见图1、图2和图3。

[0081] 实施例2

[0082] 将 500mg 的无定型埃格列净原料加入到 5mL 的乙醇中,室温下搅拌溶解后滴加到 10mL 水中,搅拌析出白色固体,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥,得到白色粉末 350mg ,经测定,该粉末为晶型I。

[0083] 实施例3

[0084] 将 500mg 的无定型埃格列净原料加入到 10mL 的水中, 60°C 下混悬搅拌 24h ,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥,得到白色粉末 420mg ,经测定,该粉末为晶型II,参见图4、图5和图6。

[0085] 实施例4

[0086] 将 500mg 的无定型埃格列净原料加入到 5mL 的乙酸异丙酯溶剂中,室温下搅拌溶解后滴加到 10mL 正庚烷中,搅拌析出白色固体,抽滤并置于干燥箱内室温下真空干燥,得到白色粉末 370mg 。经测定,该粉末为晶型III,参见图7、图8和图9。

[0087] 实施例5

[0088] 分别取实施例1制备得到的埃格列净晶型I样品 20mg 和实施例3制备得到的埃格列净晶型II样品 20mg 在室温下的水中混悬 24h ,得到了晶型I。

[0089] 实施例6

[0090] 分别取实施例1制备得到的埃格列净晶型I样品 20mg 和实施例4制备得到的埃格列净晶型III样品 20mg 在室温下的水中混悬 24h ,得到了晶型I。

[0091] 溶解度测试

[0092] 将过量的埃格列净晶型I、晶型II、晶型III分别置于 20mL 的水中于 37°C 恒温搅拌

1h,经0.45 μ m滤膜过滤,取滤液在223nm的波长处测定吸光度,通过标准曲线计算埃格列净晶型I、晶型II、晶型III的溶解度,并与发明专利申请CN105646603A报道的晶型A和发明专利申请CN105646604A报道的晶型B的溶解度进行比较,结果见下表1。

[0093] 表1:埃格列净晶型在水中的溶解度比较

埃格列净晶型	溶解度 (μ g/ml)
埃格列净晶型I	832.71
埃格列净晶型II	572.15
埃格列净晶型III	578.30
埃格列净晶型A	10.45
埃格列净晶型B	10.89

[0095] 由表1可知埃格列净的晶型I、晶型II、晶型III在水中溶解度显著大于晶型A、晶型B,且埃格列净的晶型I的溶解度相对更大。

[0096] 稳定性测试

[0097] 取实施例1制备得到的埃格列净晶型I样品放置在25 $^{\circ}$ C、湿度60%的条件下,考查放置1个月、2个月、3个月的稳定性,经X-射线粉末衍射检测,结果显示晶型I的X-射线粉末衍射图谱在1个月、2个月、3个月内未发生改变。

[0098] 吸湿性测试

[0099] 取实施例1制备得到的埃格列净晶型I样品置于动态水分吸附仪(DVS)仪器中,在25 $^{\circ}$ C的条件下,经历一个20%-95%-20%相对湿度变化的循环,其实验结果如下图10所示。由图10可知,晶型I在95%相对湿度下增重0.28%,吸湿性较低。对实验后的样品进行XRPD检测,结果显示晶型I未发生改变。

[0100] 本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明内。

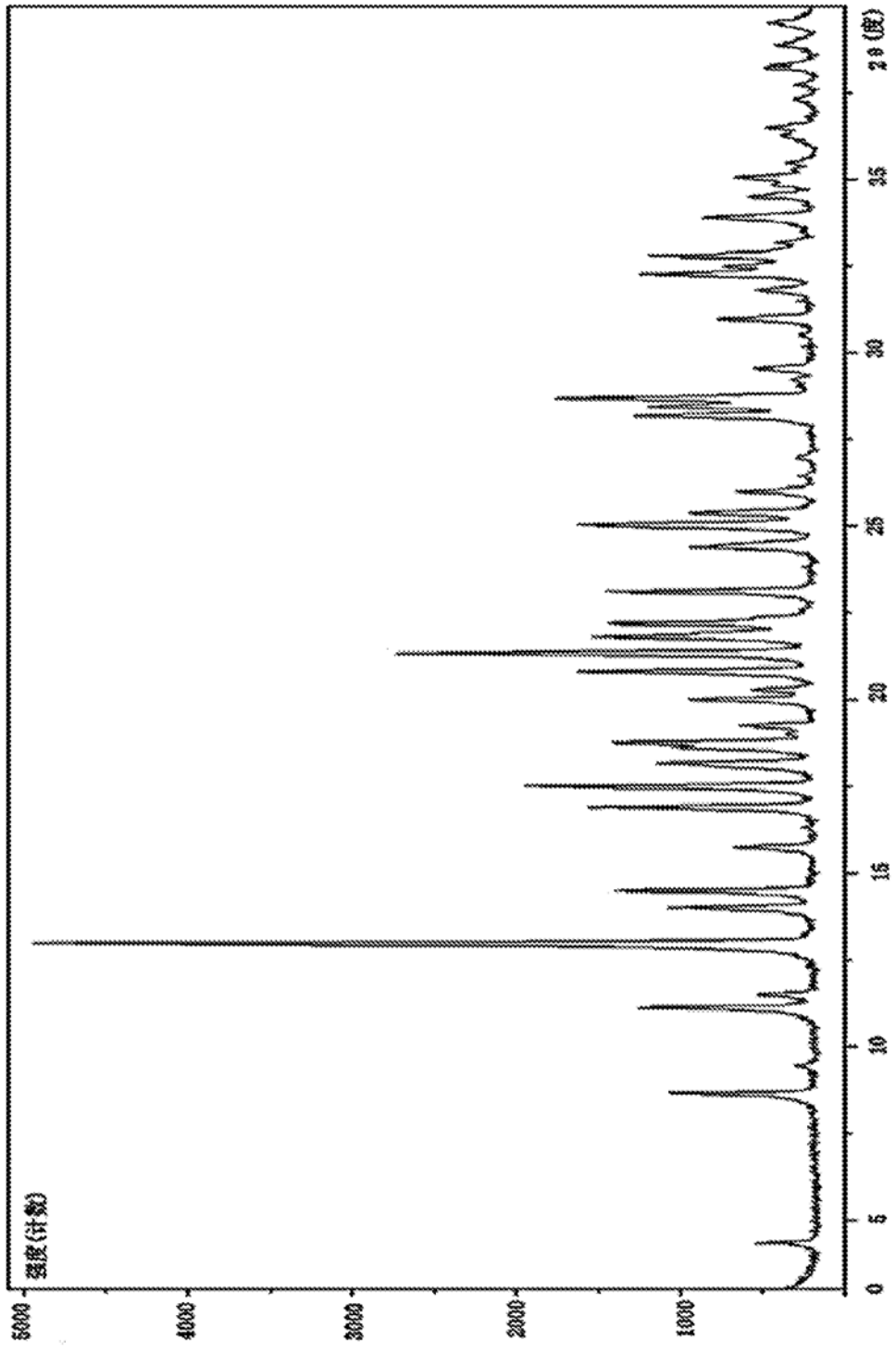


图1

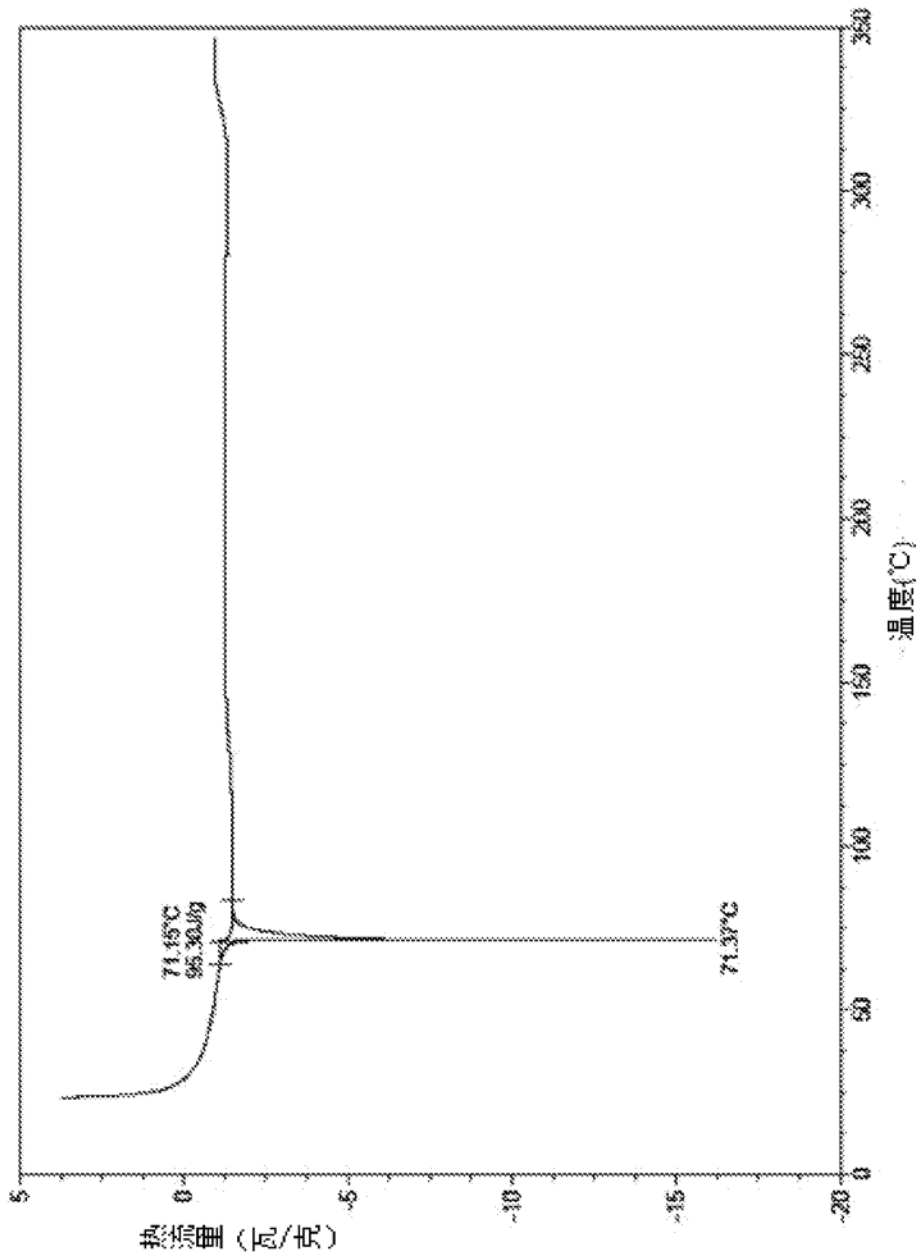


图2

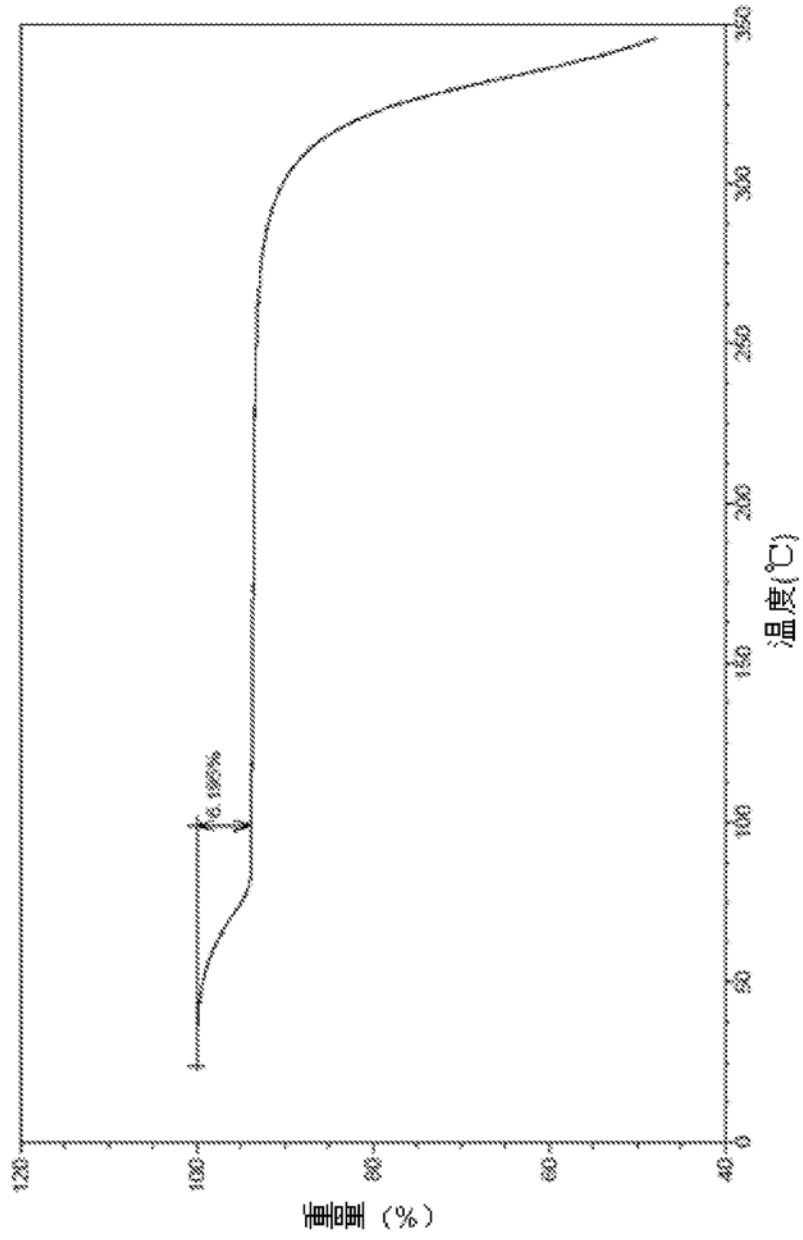


图3

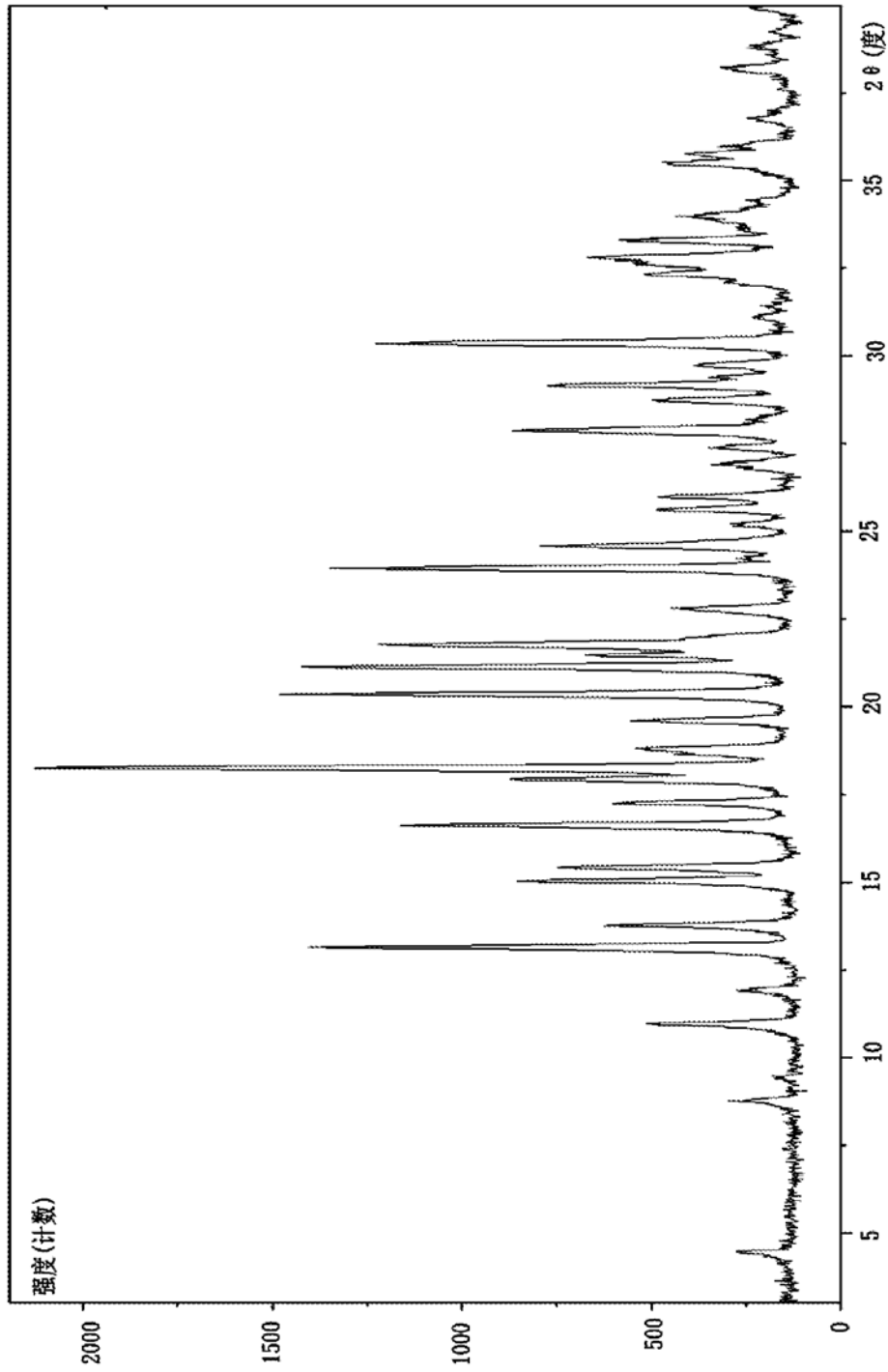


图4

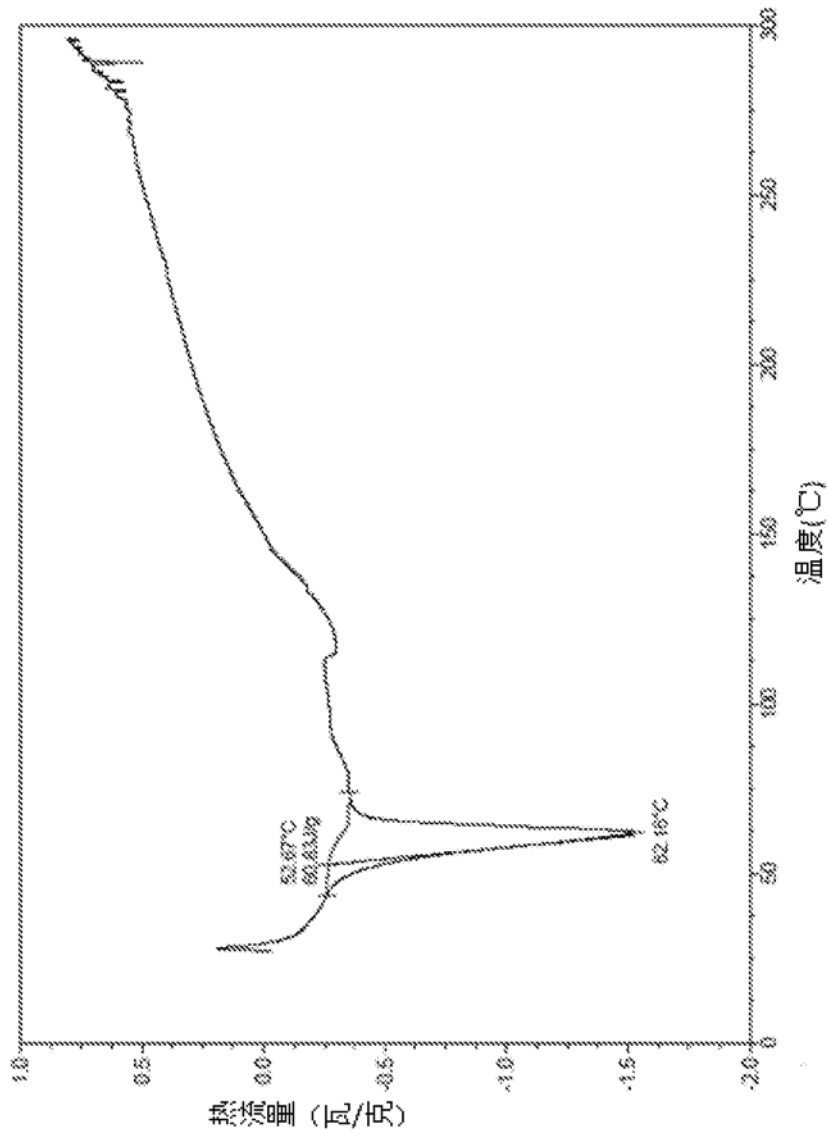


图5

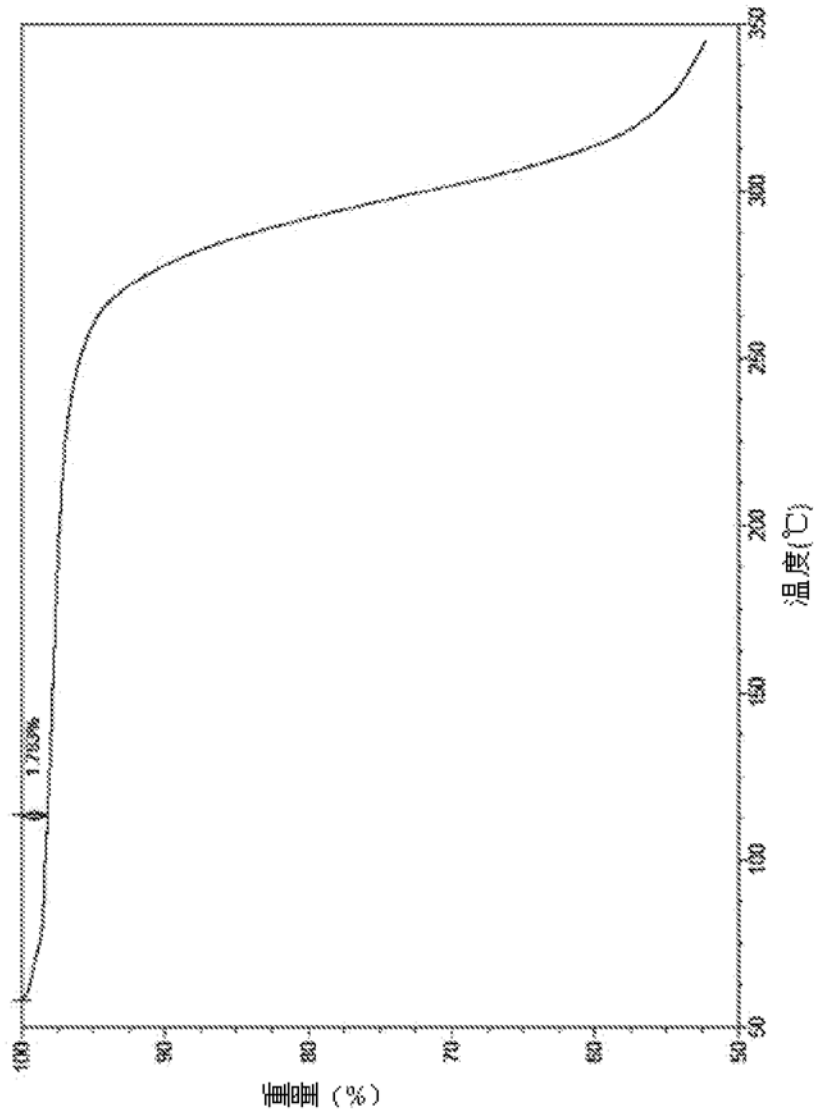


图6

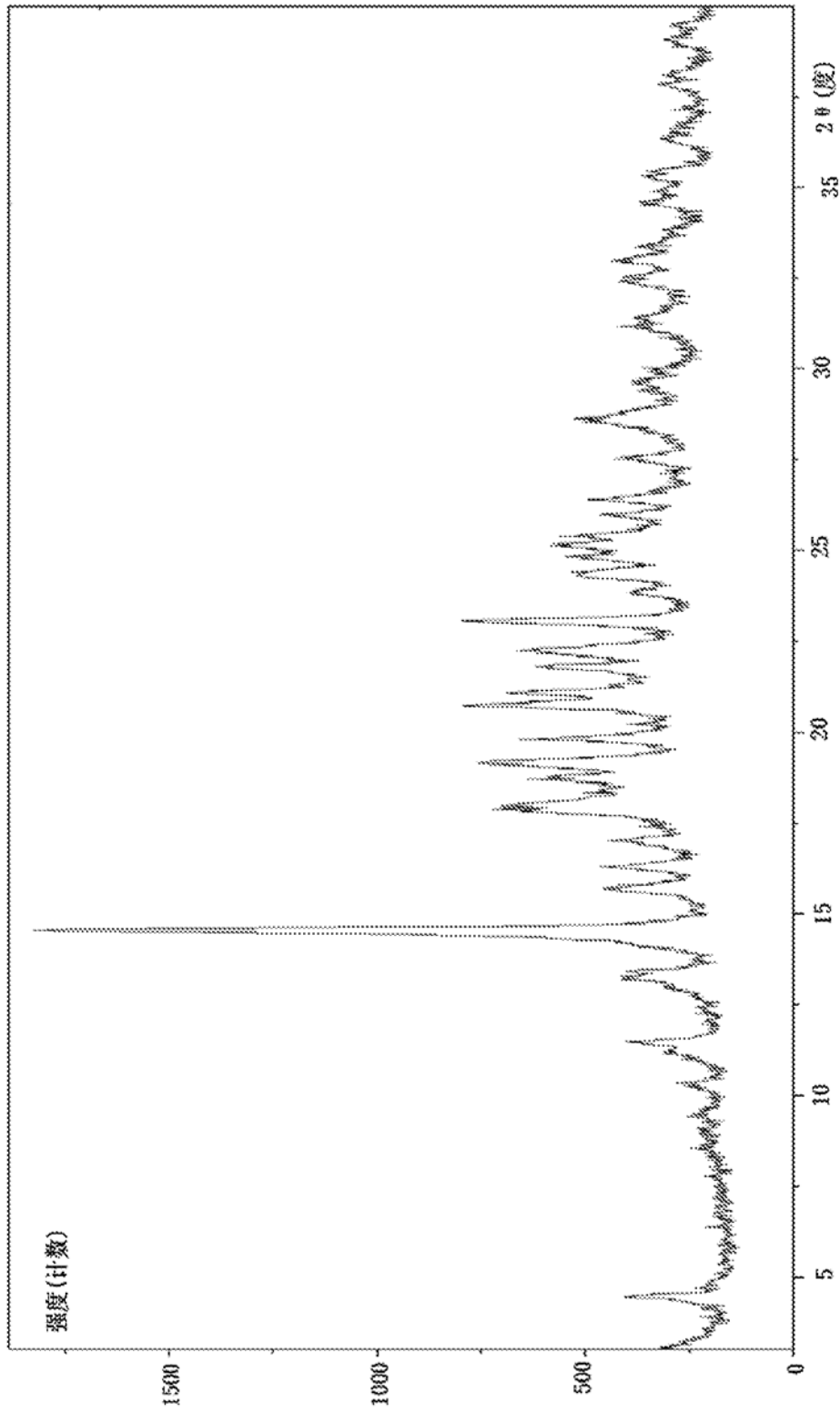


图7

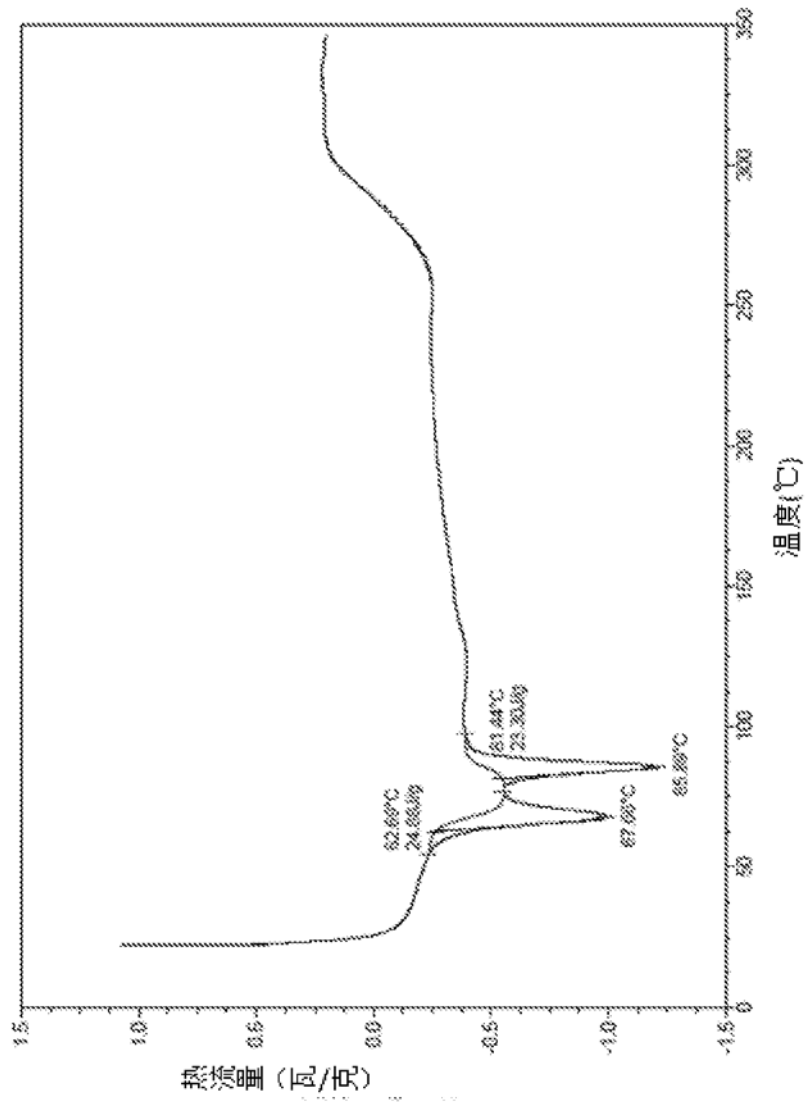


图8

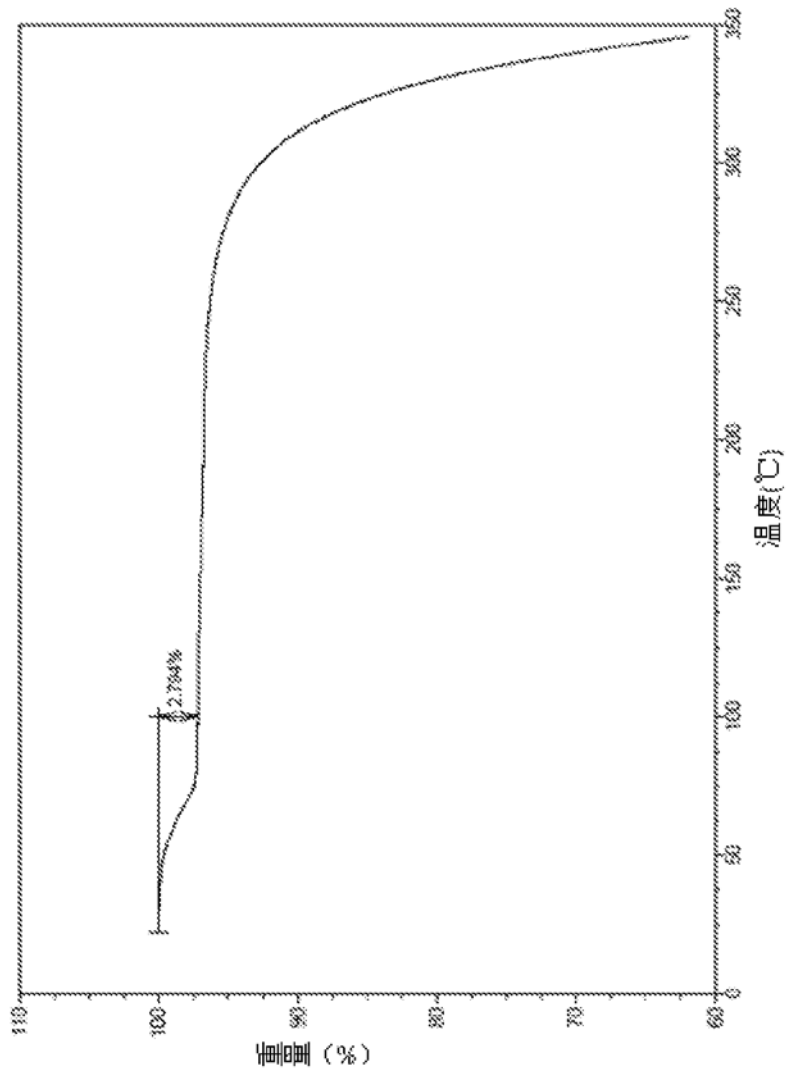


图9

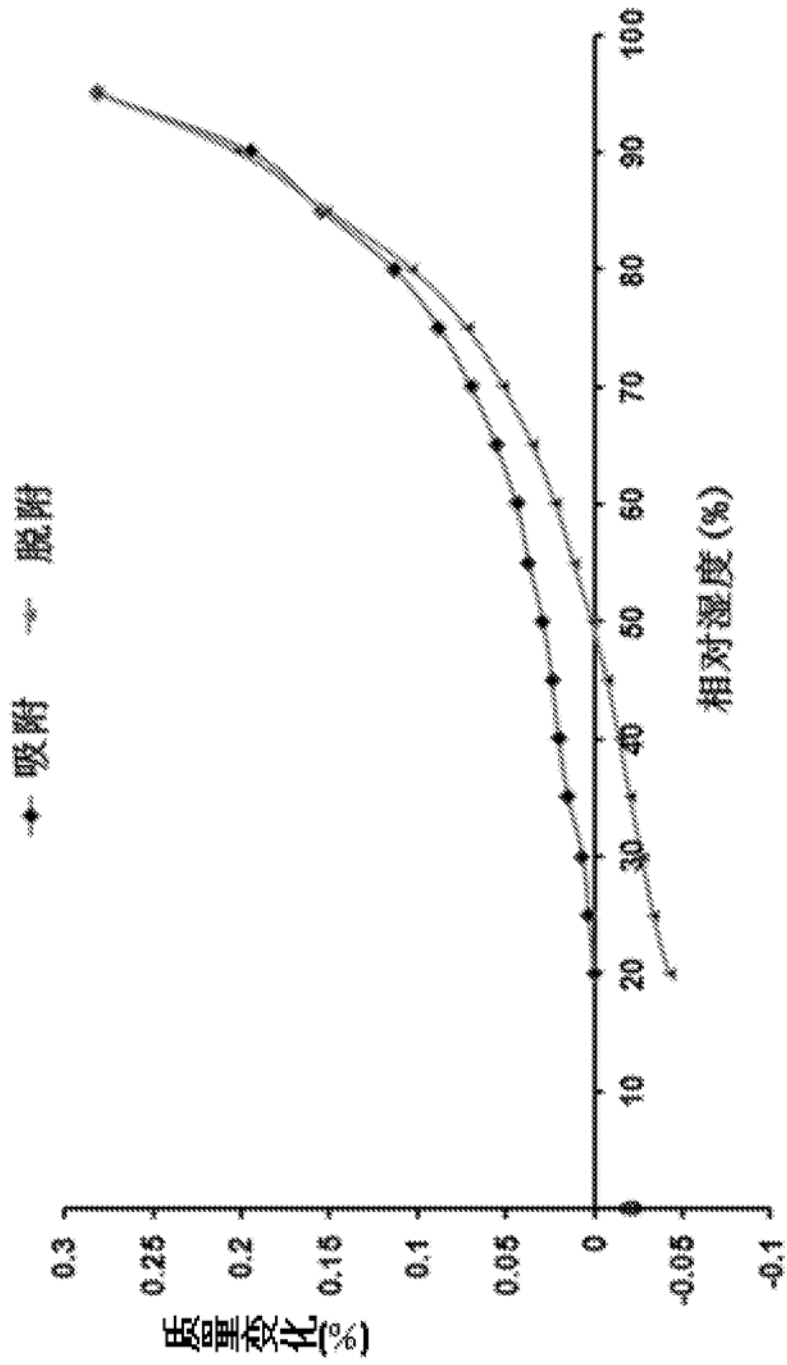


图10