



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103387572 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 13

(21) 申请号 201310300574. 6

(22) 申请日 2013. 07. 17

(71) 申请人 成都雅途生物技术有限公司

地址 610000 四川省成都市高新区科园南路
88 号天府生命科技园 B7 号楼 6 楼

(72) 发明人 朱辉 范雪涛 杨益 韩晓彤
黄定均 陈冬芝 黎正伟 范洁瑜
陈嘉

(74) 专利代理机构 四川省成都市天策商标专利
事务所 51213

代理人 罗韬

(51) Int. Cl.

C07D 405/06 (2006. 01)

G01N 1/28 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

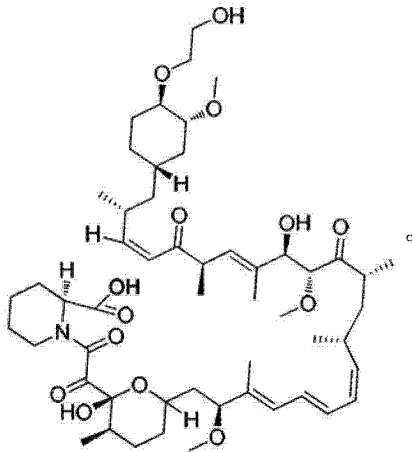
依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法,属一种依维莫司杂质检测技术,该参比标示物为依维莫司的一种降解产物,采用碱溶液溶解依维莫司固体,加热反应后利用有机酸中和过量的碱,将中和后的混合物浓缩成混合物固体;采用含水有机溶剂溶解混合物固体,采用含水有机溶剂作为解吸剂,解吸层析柱,分段收集含有目标产物的解吸剂,浓缩得到依维莫司杂质检测用参比标示物;本发明依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法的提供了一种结构与依维莫司杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物相同或相近的参比标示物及其制备方法,有效提高了依维莫司杂质检测的科学性和准确性。



1. 一种依维莫司杂质检测用参比标示物,其特征在于,该参比标示物为依维莫司的一种降解产物,其结构为:



2. 一种权利要求1所述依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法,其特征在于,采用碱溶液溶解依维莫司固体,加热反应后利用有机酸中和过量的碱,将中和后的混合物浓缩成混合物固体;采用含水有机溶剂溶解混合物固体,采用含水有机溶剂作为解吸剂,解吸层析柱,分段收集含有目标产物的解吸剂,浓缩得到依维莫司杂质检测用参比标示物;其中,

所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种,其溶液浓度为0.2至0.7mol/L;

所述加热反应温度为20至90℃;

所述有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种;

所述浓缩温度为30至60℃,并采用旋转蒸发器浓缩;

所述含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种,其含水量为20%至80%重量百分数;

所述硅胶柱为C1、C4、C8和C18反相硅胶中的一种;

所述解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种,含水量为30%至70%重量分数。

3. 根据权利要求2所述依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法,其特征在于,该制备方法,包括以下步骤:

S1、采用碱溶液溶解依维莫司固体,所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种,其溶液浓度为0.2至0.7mol/L;

S2、加热反应,其加热反应温度为20至90℃;

S3、采用有机酸中和上述依维莫司溶液,其有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种;

S4、浓缩混合物,采用旋转蒸发器在30至60℃浓缩,制成混合物固体;

S5、采用含水有机溶剂溶解步骤S4制成的混合物固体,其含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种,其含水量为20%至80%重量百分数;

S6、解吸层析柱,采用的硅胶柱为C1、C4、C8和C18反相硅胶中的一种,解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种,含水量为30%至70%重量分数;

S7、收集含有目标产物的解吸剂;

S8、浓缩含有目标产物的解吸剂得到依维莫司杂质检测用参比标示物。

依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及到一种依维莫司杂质检测技术,特别涉及到一种依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法。

背景技术

[0002] 依维莫司是由瑞士诺华公司研发的具有一定水溶性的雷帕霉素衍生物,临床上主要用来预防肾移植和心脏移植手术后的排斥反应,可以口服给药。其作用机制主要包括免疫抑制作用、抗肿瘤作用、抗病毒作用和血管保护作用,经常与环孢素等其他免疫抑制剂联合使用以降低毒性。此外,依维莫司还用于治疗晚期肾癌。

[0003] 众所周知,对于人类用药的活性药物成分产品,对其杂质的含量限制要求非常高。通常要求每种杂质含量的重量比低于 0.15%,对于未确证的毒性未定的杂质含量的重量比更是要求低于 0.1%。然而,对于活性药物成分中的杂质其来源较为广泛,可能由于产品自身的降解而产生(这与贮存过程中产品的稳定性有关),也可能来源于制备方法(包括化学合成)。来源于制备方法的杂质包括未反应的起始原料、起始原料中包含的杂质及其化学衍生物、合成副产物以及降解产物等。

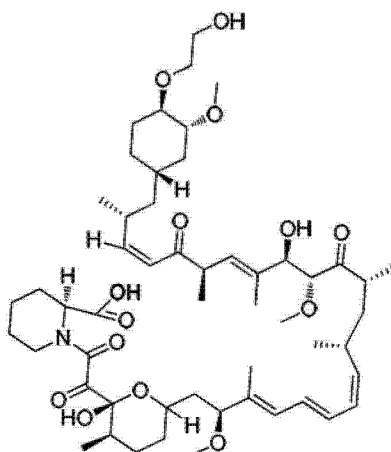
[0004] 在医药质量分析技术领域内,活性药物成分杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物可采用光谱或其它物理方法鉴别,上述杂质与色谱图中峰位置存在关联关系,因此,可以根据其在色谱图中的相对位置对杂质进行鉴别。在对化合物中的杂质进行分析前,需要采用纯度较高且与上述杂质具有相同或相近结构的物质作为参比标示物,采用相当于纯态的待检化合物作为参比标准物,然后,将参比标示物与参比标准物一同进行检测,并将参比标示物在色谱图中的相对位置视为杂质在色谱图中的相对位置,并以此对待检化合物的杂质检测进行指导。显然,参比标示物的选择和制备,对活性药物成分中杂质含量检测的科学性和准确性有着直接的影响。而对于依维莫司杂质含量的检测,就需要选择并制备一种结构与依维莫司杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物相同或相近、且具有较高纯度的物质参比标示物,以提高依维莫司杂质检测的科学性和准确性。

发明内容

[0005] 为提高依维莫司杂质检测的科学性和准确性,本发明提出一种依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法。

[0006] 本发明依维莫司杂质检测用参比标示物为依维莫司的一种降解产物,其结构为:

[0007]



[0008] 本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法采用碱溶液溶解依维莫司固体，加热反应后利用有机酸中和过量的碱，将中和后的混合物浓缩成混合物固体；采用含水有机溶剂溶解混合物固体，采用含水有机溶剂作为解吸剂，解吸层析柱，分段收集含有目标产物的解吸剂，浓缩得到依维莫司杂质检测用参比标示物；其中，

[0009] 所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种，其溶液浓度为 0.2 至 0.7mol/L；

[0010] 所述加热反应温度为 20 至 90℃；

[0011] 所述有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种；

[0012] 所述浓缩温度为 30 至 60℃，并采用旋转蒸发器浓缩；

[0013] 所述含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种，其含水量为 20% 至 80% 重量百分数；

[0014] 所述硅胶柱为 C1、C4、C8 和 C18 反相硅胶中的一种；

[0015] 所述解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种，含水量为 30% 至 70% 重量分数。

[0016] 进一步的，本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法，包括以下步骤：

[0017] S1、采用碱溶液溶解依维莫司固体，所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种，其溶液浓度为 0.2 至 0.7mol/L；

[0018] S2、加热反应，其加热反应温度为 20 至 90℃；

[0019] S3、采用有机酸中和上述依维莫司溶液，其有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种；

[0020] S4、浓缩混合物，采用旋转蒸发器在 30 至 60℃ 浓缩，制成混合物固体；

[0021] S5、采用含水有机溶剂溶解步骤 S4 制成的混合物固体，其含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种，其含水量为 20% 至 80% 重量百分数；

[0022] S6、解吸层析柱，采用的硅胶柱为 C1、C4、C8 和 C18 反相硅胶中的一种，解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种，含水量为 30% 至 70% 重量分数；

[0023] S7、收集含有目标产物的解吸剂；

[0024] S8、浓缩含有目标产物的解吸剂得到依维莫司杂质检测用参比标示物。

[0025] 本发明依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法的提供了一种结构与依维莫司杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物相同或相近的参比标示物及其制备方法,有效提高了依维莫司杂质检测的科学性和准确性。

附图说明

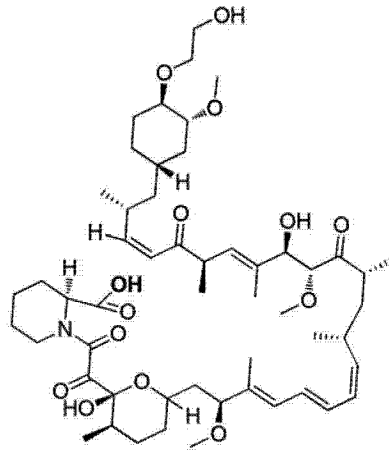
[0026] 附图 1 是本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法的流程示意图。

[0027] 下面结合附图和具体实施方式对本发明依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法作进一步的说明。

具体实施方式

[0028] 附图 1 是本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法的流程示意图,由图可知,本发明依维莫司杂质检测用参比标示物为依维莫司的一种降解产物,其结构为:

[0029]



[0030] 本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法采用碱溶液溶解依维莫司固体,加热反应后利用有机酸中和过量的碱,将中和后的混合物浓缩成混合物固体;采用含水有机溶剂溶解混合物固体,采用含水有机溶剂作为解吸剂,解吸层析柱,分段收集含有目标产物的解吸剂,浓缩得到依维莫司杂质检测用参比标示物;其中,

[0031] 所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种,其溶液浓度为 0.2 至 0.7mol/L;

[0032] 所述加热反应温度为 20 至 90°C;

[0033] 所述有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种;

[0034] 所述浓缩温度为 30 至 60°C,并采用旋转蒸发器浓缩;

[0035] 所述含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种,其含水量为 20% 至 80% 重量百分数;

[0036] 所述硅胶柱为 C1、C4、C8 和 C18 反相硅胶中的一种;

[0037] 所述解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种,含水量为 30% 至 70% 重量分数。

[0038] 本发明依维莫司杂质检测用参比标示物制备方法,包括以下步骤:

[0039] S1、采用碱溶液溶解依维莫司固体,所述碱溶液为氢氧化钠、磷酸二氢钠、磷酸氢

二钠、氢氧化钾、磷酸氢二钾和磷酸二氢钾中的一种,其溶液浓度为 0.2 至 0.7mol/L;

[0040] S2、加热反应,其加热反应温度为 20 至 90℃;

[0041] S3、采用有机酸中和上述依维莫司溶液,其有机酸为甲酸、乙酸、乙二酸、苯甲酸和丁二酸中的一种;

[0042] S4、浓缩混合物,采用旋转蒸发器在 30 至 60℃浓缩,制成混合物固体;

[0043] S5、采用含水有机溶剂溶解步骤 S4 制成的混合物固体,其含水有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃的水溶液中的一种,其含水量为 20% 至 80% 重量百分数;

[0044] S6、解吸层析柱,采用的硅胶柱为 C1、C4、C8 和 C18 反相硅胶中的一种,解吸剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙腈和四氢呋喃含水有机溶剂的一种,含水量为 30% 至 70% 重量百分数;

[0045] S7、收集含有目标产物的解吸剂;

[0046] S8、浓缩含有目标产物的解吸剂得到依维莫司杂质检测用参比标示物。

[0047] 实施例 1

[0048] 将 10.00g 依维莫司利用 50ml 浓度为 0.5mol/L 的磷酸二氢钠溶液溶解,加热到 35℃,加热 30min 后,利用乙酸调整 PH 值至中性,利用旋转蒸发器在 40℃浓缩,得到 10.23g 混合物固体。

[0049] 实施例 2

[0050] 将 12.00g 依维莫司利用 60ml 浓度为 0.6mol/L 的磷酸氢二钠溶液溶解,加热到 40℃,加热 45min 后,利用乙酸调整 PH 值至中性,利用旋转蒸发器在 45℃浓缩,得到 12.13g 混合物固体。

[0051] 实施例 3

[0052] 将 10.00g 依维莫司利用 50ml 浓度为 0.5mol/L 的磷酸氢二钠溶液溶解,加热到 40℃,加热 40min 后,利用甲酸调整 PH 值至中性,利用旋转蒸发器在 45℃浓缩,得到 10.17g 混合物固体。

[0053] 实施例 4

[0054] 将 5g 浓缩后得到的混合物固体(其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为 35.77%,采用高效液相色谱面积归一化法检测),利用 100ml 浓度为 60% 重量比的丙酮溶解,上 1000ml 反相 C4 硅胶层析柱,利用浓度为 73% 重量比的丙酮作解吸剂,解吸层析柱,分段收集,液相监控,合并浓缩得到依维莫司杂质检测用参比标示物 1.6g,其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为 95.33%,依维莫司含量为 2.31%,其他杂质含量为 2.36%。

[0055] 实施例 5

[0056] 将 3g 浓缩后得到的混合物固体(其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为 44.28%,采用高效液相色谱面积归一化法检测),利用 100ml 浓度为 65% 重量比的异丙醇溶解,上 1000ml 反相 C8 硅胶层析柱,利用浓度为 76% 重量比的异丙醇作解吸剂,解吸层析柱,分段收集,液相监控,合并浓缩干得到依维莫司杂质检测用参比标示物 0.83g,其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为 96.18%,依维莫司含量为 2.17%,其他杂质含量为 1.65%。

[0057] 实施例 6

[0058] 将 5g 浓缩后得到的混合物固体(其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为

48.97%，采用高效液相色谱面积归一化法检测)，利用 100ml 浓度为 45% 重量比的乙腈溶解，上 1000ml 反相 C8 硅胶层析柱，利用浓度为 58% 重量比的乙腈作解吸剂，解吸层析柱，分段收集，液相监控，合并浓缩干得到依维莫司杂质检测用参比标示物 1.34g，其依维莫司杂质检测用参比标示物含量为 97.02%，依维莫司含量为 1.31%，其他杂质含量为 1.67%。

[0059] 从上述实施例可以看出，本发明依维莫司杂质检测用参比标示物为依维莫司的一种降解产物，其结构与依维莫司杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物相同或相近，能够有效提高了依维莫司杂质检测的科学性和准确性。

[0060] 显然，本发明依维莫司杂质检测用参比标示物及其制备方法的提供了一种结构与依维莫司杂质中的化学衍生物、合成副产物以及降解产物相同或相近的参比标示物及其制备方法，有效提高了依维莫司杂质检测的科学性和准确性。

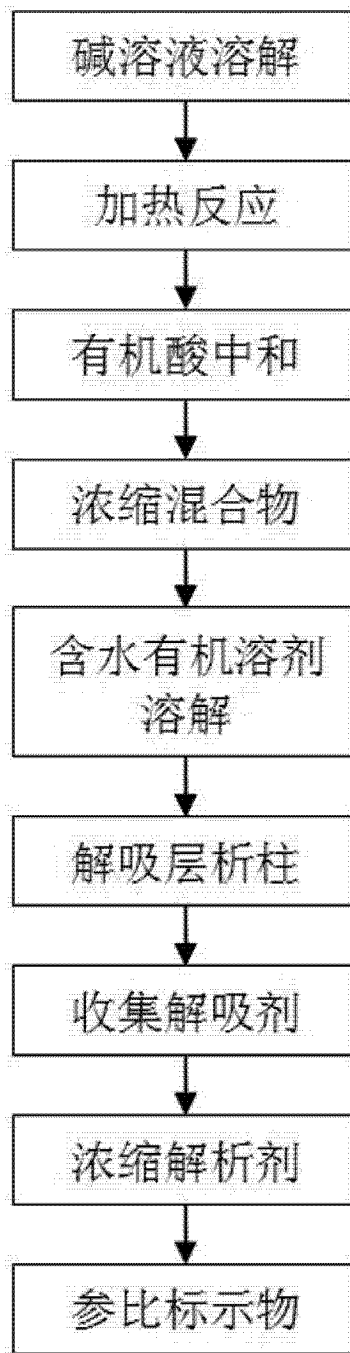


图 1