



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110818816 A

(43)申请公布日 2020.02.21

(21)申请号 201810907529.X

(22)申请日 2018.08.10

(71)申请人 乳源东阳光药业有限公司

地址 512721 广东省韶关市乳源县乳城镇
侯公渡龙船湾下坝开发区

(72)发明人 王磊鑫 张鹏伟 张杰 姚加
雷正 陈勇 罗忠华 黄芳芳

(51)Int.Cl.

C08B 37/16(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图4页

(54)发明名称

一种舒更葡糖钠的精制结晶方法

(57)摘要

本发明涉及一种舒更葡糖钠的精制结晶方法,具体涉及一种分次滴加反溶剂来精制舒更葡糖钠的方法,属于药物化学领域。该方法工艺简单、重复性和稳定性好、对环境污染小、适合工业化生产并且产品收率和纯度都较高;另外通过该方法制得的舒更葡糖钠在水中的溶解速率也得到了极大的提高,为药物制剂过程提供了优质原料药。

1. 一种舒更葡糖钠的精制结晶方法,包括以下步骤:
 - a) 将舒更葡糖钠粗品在室温下搅拌溶解于纯化水中,过滤;
 - b) 调节步骤a) 中所得溶液的pH,升温;
 - c) 在步骤b) 所得溶液中分次加入醇溶剂;
 - d) 将步骤c) 所得溶液降温,过滤、真空干燥所得固体,获得舒更葡糖钠精制产品。
2. 根据权利要求1所述的方法,步骤a) 中所述纯化水的质量为舒更葡糖钠粗品质量的2倍~4倍。
3. 根据权利要求1所述的方法,步骤b) 中所述溶液的pH值为6-10。
4. 根据权利要求1所述的方法,步骤b) 中所述溶液升温至20℃~70℃。
5. 根据权利要求1所述的方法,步骤c) 中所述醇溶剂选自乙醇,甲醇,异丙醇和正丙醇中的至少一种。
6. 根据权利要求1所述的方法,步骤c) 中所述醇溶剂的温度为20℃~70℃。
7. 根据权利要求1所述的方法,步骤c) 中所述醇溶剂是分三次滴加的,第一次滴加的醇溶剂的质量为舒更葡糖钠粗品质量的4倍~12倍,滴加时间为0.5h~5h。
8. 根据权利要求7所述的方法,所述醇溶剂在第一次滴加完之后,养晶1h-3h。
9. 根据权利要求7所述的方法,所述醇溶剂第二次滴加的质量为舒更葡糖钠粗品质量的0.8倍~8倍,滴加时间为2h~8h。
10. 根据权利要求7所述的方法,所述醇溶剂第三次滴加的质量为舒更葡糖钠粗品质量的8倍~16倍,滴加时间为1h~10h。
11. 根据权利要求1所述的方法,步骤d) 中所述溶液降温至10℃~30℃。

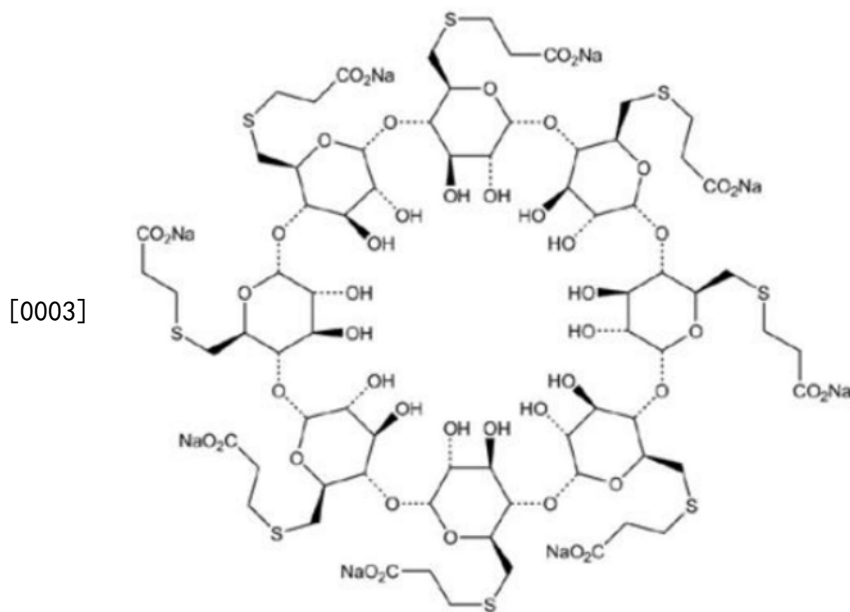
一种舒更葡糖钠的精制结晶方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种舒更葡糖钠的精制结晶方法。

背景技术

[0002] 舒更葡糖钠(Sugammadex Sodium,CAS号:343306-79-6),化学名称为6-全脱氧-6-全(2-羧基乙基)硫代- γ -环糊精钠盐,分子结构式如下所示。舒更葡糖钠是一种改良的 γ -环糊精,是首个用于逆转神经肌肉阻滞剂的选择性松弛拮抗剂,在临床上作为逆转罗库溴胺或维库溴胺的神经肌肉阻滞作用,具有良好的疗效和安全性。该药于2008年7月在欧盟获准上市,现已在日本、韩国、美国等国上市,并已在我国申报生产上市。



[0004] 舒更葡糖钠制剂剂型为注射液,制剂过程中需要将固体原料药溶解于水中。舒更葡糖钠粗品在重结晶过程中由于爆析容易形成针状晶体,精制得到的舒更葡糖钠普遍收率较低,外在形貌为针状、絮状,在溶解过程中大量漂浮在水面长时间无法溶解,给制剂过程造成较大困难。

[0005] CN106749771A公开了一种重结晶得到舒更葡糖钠的方法,将粗品溶于水中,然后一次性滴加甲醇溶剂来重结晶得到舒更葡糖钠。该方法虽然操作简单,得到的舒更葡糖钠纯度和收率相对于其它现有技术较高,但是用该方法制得的舒更葡糖钠为针状晶体,在溶解过程中大量漂浮在水面长时间无法溶解,给制剂过程造成较大困难。因此,找到一种新的精制方法,得到高收率、高纯度且溶解速率快的舒更葡糖钠至关重要。

发明内容

[0006] 本发明提供一种舒更葡糖钠的精制结晶方法,包括以下步骤:

[0007] a) 将舒更葡糖钠粗品在室温下搅拌溶解于纯化水中,过滤;

[0008] b) 调节步骤a)中所得溶液的pH,升温;

- [0009] c) 在步骤b) 所得溶液中分次加入醇溶剂;
- [0010] d) 将步骤c) 所得溶液降温, 过滤、真空干燥所得固体, 获得舒更葡萄糖钠精制产品。
- [0011] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤a) 中纯化水的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的2倍~4倍; 在一些实施例中, 所述纯化水的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的2倍~3倍。
- [0012] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤b) 中溶液的pH值为6-10; 在一些实施例中, 所述溶液的pH值为7-8。
- [0013] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤b) 中溶液升温至20℃~70℃; 在一些实施例中, 所述溶液升温至30℃~60℃。
- [0014] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂选自乙醇, 甲醇, 异丙醇和正丙醇中的至少一种; 在一些实施例中, 所述醇溶剂选自甲醇。
- [0015] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂的温度为20℃~70℃; 在一些实施例中, 所述醇溶剂的温度为20℃~50℃。
- [0016] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂是分三次滴加的, 第一次滴加的醇溶剂的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的4倍~12倍, 滴加时间为0.5h~5h; 在一些实施例中, 所述第一次滴加的醇溶剂的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的6.4倍~8倍; 在一些实施例中, 所述第一次滴加时间为0.5h~2h。
- [0017] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂在第一次滴加完之后, 养晶1h-3h。
- [0018] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂第二次滴加的的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的0.8倍~8倍, 滴加时间为2h~8h; 在一些实施例中, 所述醇溶剂第二次滴加的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的1.2倍~4倍; 在一些实施例中, 所述第二次滴加时间为3h~6h。
- [0019] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 步骤c) 中醇溶剂第三次滴加的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的8倍~16倍, 滴加时间为1h~10h; 在一些实施例中, 所述醇溶剂第三次滴加的质量为舒更葡萄糖钠粗品质量的8倍~12.8倍; 在一些实施例中, 所述第三次滴加时间为2h~6h。
- [0020] 所述舒更葡萄糖钠的精制结晶方法, 反应结束时, 步骤d) 中溶液降温至10℃~30℃。
- [0021] 本发明提供的一种分次滴加反溶剂来精制舒更葡萄糖钠的方法, 该方法工艺简单、重复性和稳定性好、对环境污染小、适合工业化生产并且产品收率和纯度都较高; 另外通过该方法制得的舒更葡萄糖钠晶体形貌也有良好的改善, 为球状大粒径颗粒, 流动性较好, 而且极大地提高了舒更葡萄糖钠在水中的溶解速率, 为药物制剂过程提供了优质原料药。

附图说明

- [0022] 图1示实施例3得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(4×);
- [0023] 图2示实施例3得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(10×);
- [0024] 图3示对比例1得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(4×);
- [0025] 图4示对比例1得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(10×);
- [0026] 图5示对比例2得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(4×);
- [0027] 图6示对比例2得到的舒更葡萄糖钠的显微镜图片(10×);

[0028] 图7示实施例6得到的舒更葡糖钠的粒径分布图。

具体实施方式

[0029] 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。

[0030] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

[0031] 本发明中,g表示克,mL表示毫升,L表示升,h表示小时,min表示分钟,mmol表示毫摩尔,℃表示摄氏度,HPLC表示高效液相色谱。

[0032] 实施例1

[0033] 称取舒更葡糖钠10g,加入20g水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为6.178,温度为20℃;将20℃的甲醇分3次滴加到溶液中:40g甲醇滴入溶液,滴加时间为30min,养晶1h;8g甲醇滴入溶液,滴加时间为2h;80g甲醇滴入溶液,滴加时间为1h;滴加结束后快速降温至10℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约9.35g产品,收率为93.5%,产品纯度为99.05%,产品形貌为球形,流动性好。

[0034] 实施例2

[0035] 称取舒更葡糖钠10g,加入40g水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为9.327,并升温至70℃;将70℃的甲醇分3次滴加到溶液中:120g甲醇滴入溶液,滴加时间为5h,养晶1h;80g甲醇滴入溶液,滴加时间为8h;160g甲醇滴入溶液,滴加时间为10h;滴加结束后快速降温至30℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约9.31g产品,收率为93.1%,产品纯度为99.02%,产品形貌为球形,流动性好。

[0036] 实施例3

[0037] 称取舒更葡糖钠10g,加入25g水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为7.574并升温至50℃;将25℃的甲醇分3次滴加滴加到溶液中:72g甲醇滴入溶液,滴加时间为100min,养晶1h;16g甲醇滴入溶液,滴加时间为5h;112g甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;滴加结束后快速降温至25℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约9.33g产品,收率为93.3%,产品纯度为99.07%,产品形貌为球形,流动性好。

[0038] 实施例4

[0039] 称取舒更葡糖钠30g,加入75g水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为7.657并升温至50℃;将25℃的甲醇分3次滴加滴加到溶液中:216g甲醇滴入溶液,滴加时间为100min;养晶1h;48g甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;336g甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;滴加结束后快速降温至30℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约27.99g产品,收率为93.3%,产品纯度为99.05%,产品形貌为球形,流动性好。

[0040] 实施例5

[0041] 称取舒更葡糖钠150g,加入375g水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为7.661并升温至50℃;将25℃的甲醇分3次滴加滴加到溶液中:1080g甲醇滴入溶液,滴加时间为100min;养晶1h;240g甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;1680g甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;滴加结束后快速降温至30℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约139.545g产品,收率为93.03%,产品纯度为99.06%,产品形貌为球形,流动性好。

[0042] 实施例6

[0043] 称取舒更葡萄糖钠0.8kg,加入2kg水在室温下完全溶解,机械搅拌速率为150rpm,过滤得到澄清溶液,调节溶液pH为7.764并升温至50℃;将25℃的甲醇分3次滴加滴加到溶液中:5.76kg甲醇滴入溶液,滴加时间为100min;养晶1h;1.28kg甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;8.96kg甲醇滴入溶液,滴加时间为3h;滴加结束后快速降温至30℃,过滤,90℃真空干燥24h,得到约748g产品,收率为93.5%,产品纯度为99.01%,产品形貌为球形,流动性好。

[0044] 对比例1

[0045] 参考专利申请CN106749771,称取舒更葡萄糖钠5g溶于蒸馏水中,加热至50℃,滴加5倍量体积的甲醇,析出白色固体,滴完后于室温继续搅拌2小时,过滤,烘干的纯品4.2g,产品形貌为细针状,流动性差。

[0046] 对比例2

[0047] 参考专利申请CN107400182,称取舒更葡萄糖钠5g,加入10mL的水,搅拌溶解后,加热升温至50℃,慢慢滴加甲醇60mL,加完后析出固体,自然冷却至室温,再进一步冷却至5℃,再保温1小时。过滤,干燥得到4.25g产品,产品形貌为细针状,流动性差。

[0048] HPLC测试

[0049] 表1 HPLC表征方法

[0050]

色谱柱	YMC-Pack ODS-AQ, 4.6*100mm, 3μm				
流速	1.0mL/min	检测波长	200 nm	进样体积	5μl
柱温	50℃	样品盘温度	控温 8℃	运行时间	约 53min
洗脱程序	梯度表				
	时间 (min)	A 相 (%)		B 相 (%)	
	0	90		10	
	15	82		18	
	28	79		21	
	34	60		40	
	38	40		60	
	42	40		60	
	43	5		95	
	48	5		95	
	48.1	90		10	
	53	90		10	
流动相	0.1%磷酸溶液: 取 1mL 磷酸, 加入水 1000mL 使溶解, 摇匀, 过滤, 超声 10min 脱气, 即得。 A 相: 0.1%磷酸溶液 B 相: 乙腈。				

[0051] 按照表1所述方法测得各实施例1-实施例6中舒更葡糖钠精品的纯度均为99.0%以上,由此可知由本发明所述方法精制的舒更葡糖钠纯度较高。

[0052] 休止角测试

[0053] 表2舒更葡糖钠晶体休止角比较

[0054]

实施例	休止角
实施例4	40.5°
实施例5	43.6°
实施例6	45.0°

[0055] 由表2可知,实施例4、实施例5和实施例6的精制舒更葡糖钠晶体的休止角均为45°及以下,从而说明由本发明所述方法精制的舒更葡糖钠具有良好的流动性;而对比例1和对比例2所述方法得到的舒更葡糖钠为针状产品,几乎没有流动性,无法测量休止角。

[0056] 溶解速率测试

[0057] 分别取20g实施例4-实施例6、对比例1和对比例2中得到舒更葡糖钠匀速加入200mL水中,搅拌速率为300rpm,温度为室温。以固体开始加入水中为起点,溶液中固体溶解完全为终点来记录溶解时间,从而得到溶解速率,结果见表三:

[0058] 表3溶解速率测定结果

[0059]

产品来源	溶解速率(g/min)
实施例4	8.1
实施例5	9.5
实施例6	8.8
对比例1	0.67
对比例2	0.71

[0060] 从表3可以看出,实施例4、实施例5和实施例6所述方法精制得到的舒更葡糖钠的溶解速率远远大于对比例1和对比例2所述方法得到的舒更葡糖钠的溶解速率。

[0061] 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。

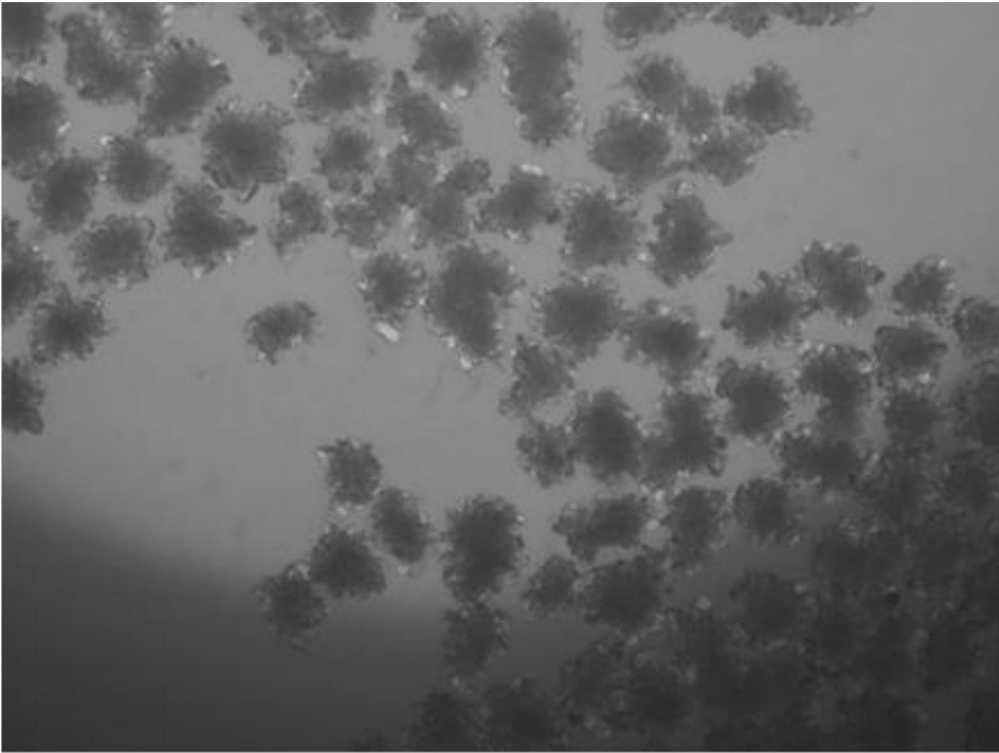


图1

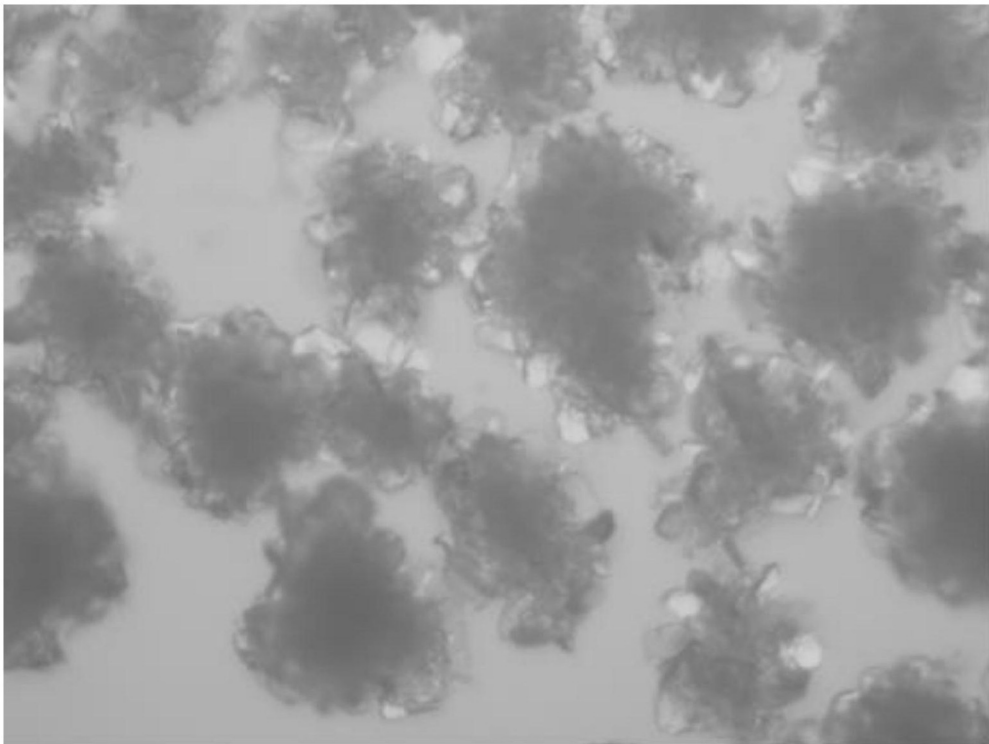


图2

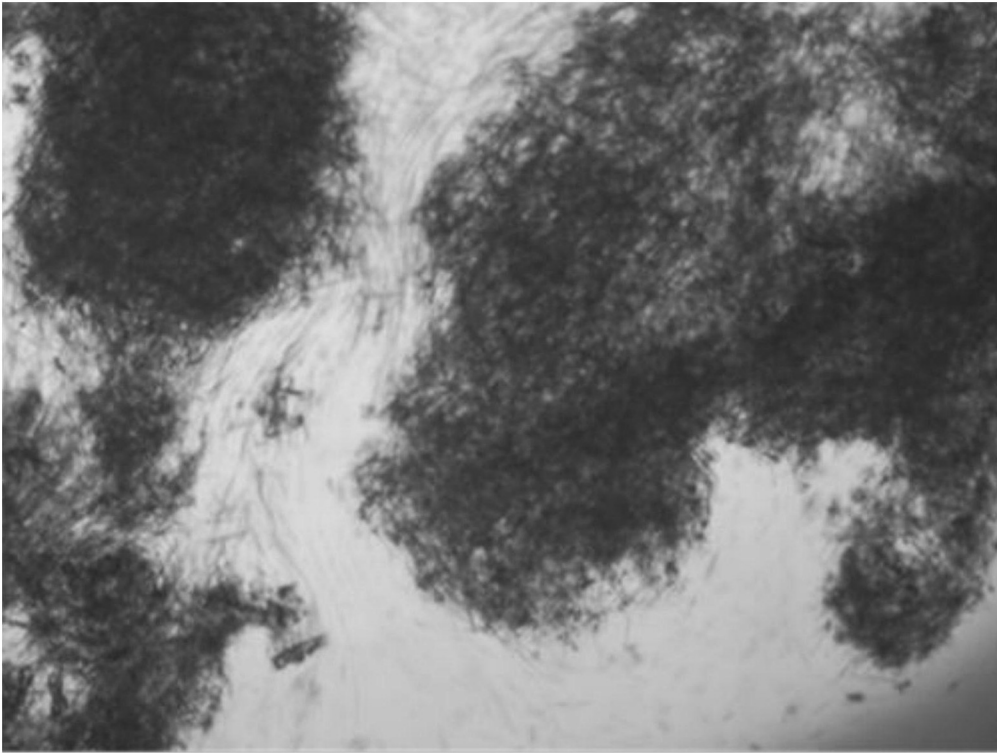


图3

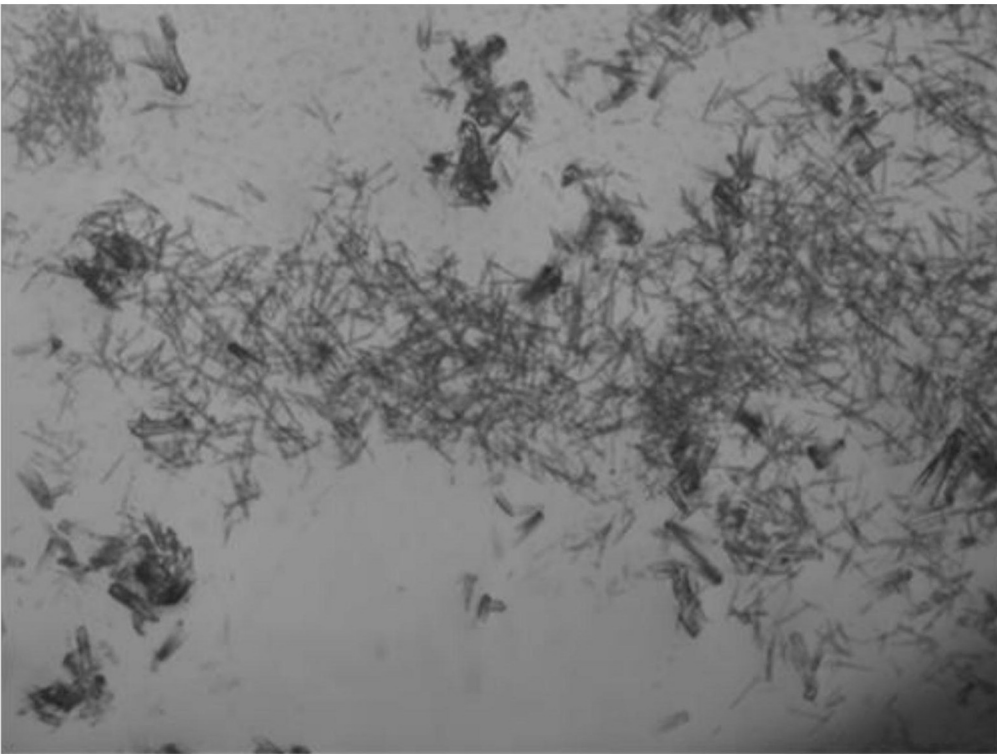


图4

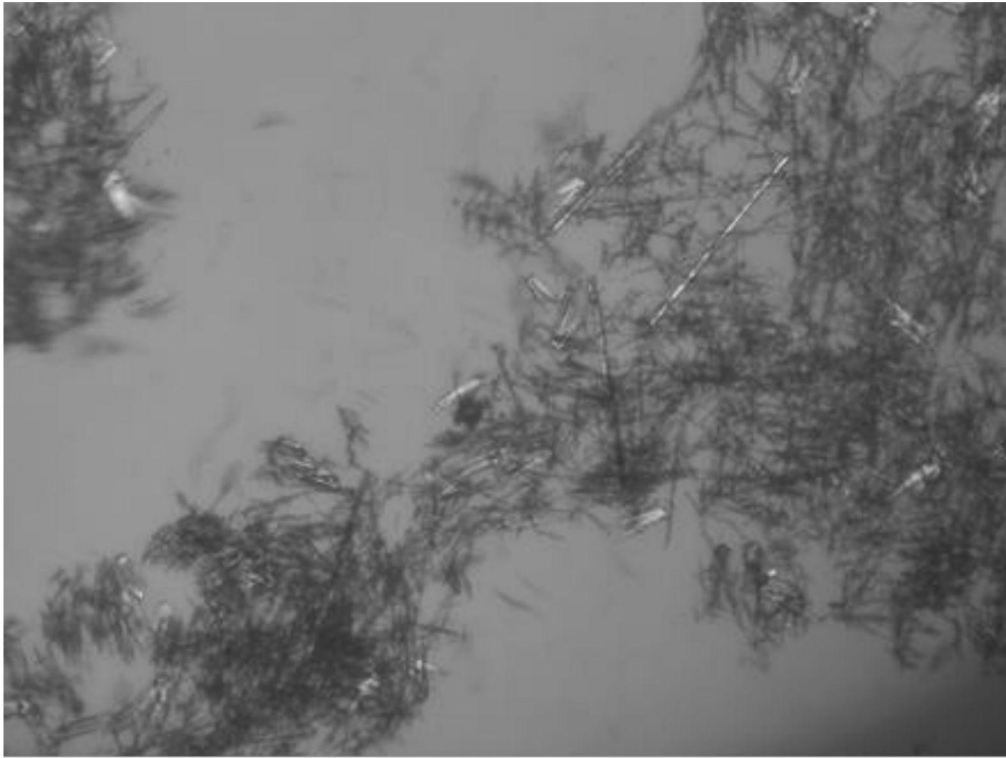


图5

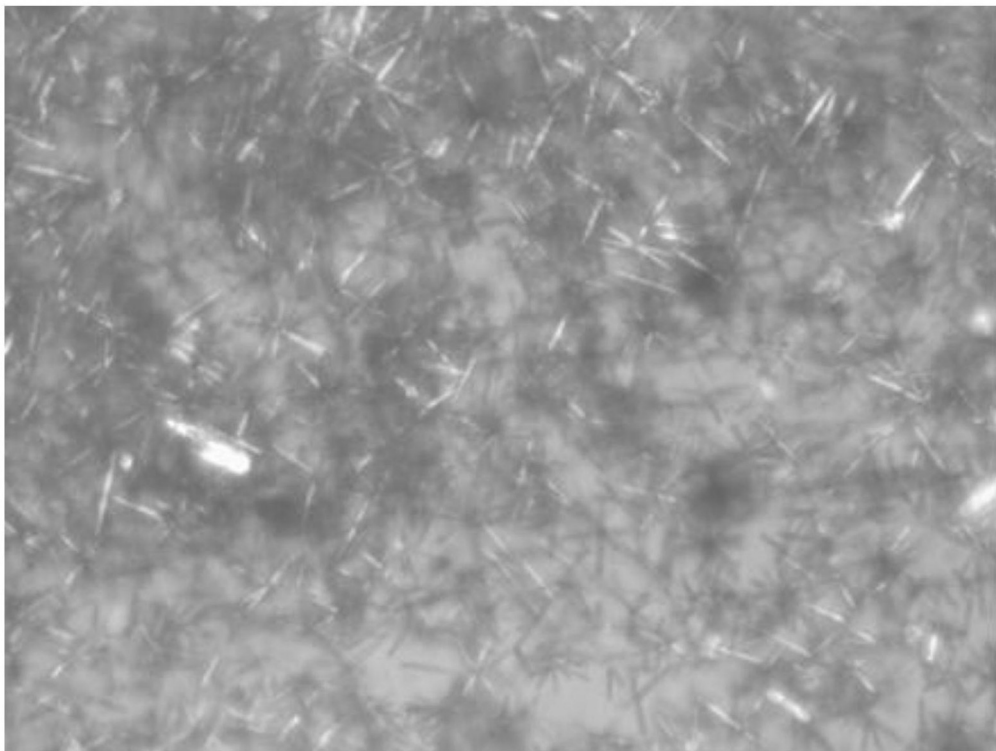


图6

d(0.1): 16.208 um d(0.5): 53.132 um d(0.9): 137.124 um
大于 100.00 μm 的百分数: 21.01% 大于 315.00 μm 的百分数: 0.00% 大于 40.00 μm 的百分数: 62.60%

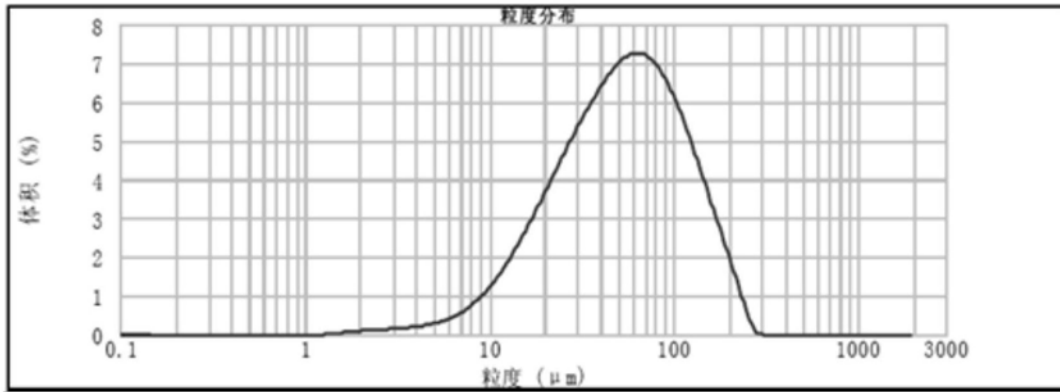


图7