



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104736526 B

(45) 授权公告日 2016.04.20

(21) 申请号 201480002670.5

A61P 25/00(2006.01)

(22) 申请日 2014.06.06

审查员 徐建国

(66) 本国优先权数据

201310415148.7 2013.09.12 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2014/079346 2014.06.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/035802 ZH 2015.03.19

(73) 专利权人 杭州普晒医药科技有限公司

地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术开发区6号大街452号1幢2B12室

(72) 发明人 宋小叶 盛晓霞 盛晓红

(51) Int. Cl.

C07D 295/096(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

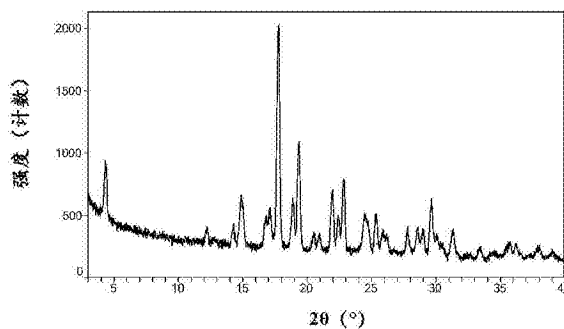
权利要求书2页 说明书40页 附图6页

(54) 发明名称

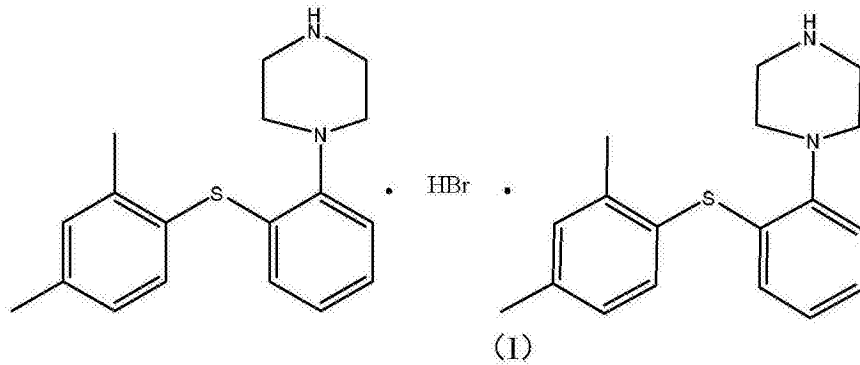
沃替西汀盐及其晶体、它们的制备方法、药物组合物和用途

(57) 摘要

本发明涉及新型的沃替西汀盐、溶剂化物及其晶型,特别是沃替西汀半氢溴酸盐及其晶型、沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物及其晶型。与已知的沃替西汀氢溴酸盐相比,本发明的沃替西汀盐、溶剂化物及其晶型在稳定性、吸湿性、纯度等方面具有改进特性。本发明还涉及所述沃替西汀盐、溶剂化物及其晶型的制备方法、其药物组合物及其在制备抗抑郁药物中的用途。



1. 结构式(I)所示的沃替西汀半氢溴酸盐晶体,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰: $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 和 $22.8\pm 0.2^\circ$ 。

2. 根据权利要求1所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体,其特征在于,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰: $4.3\pm 0.2^\circ$ 、 $14.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $24.4\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 和 $29.7\pm 0.2^\circ$ 。

3. 根据权利要求2所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体,其特征在于,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及其相对强度:

衍射角 2θ	相对强度%
$4.3\pm 0.2^\circ$	25.6
$14.9\pm 0.2^\circ$	23.3
$16.8\pm 0.2^\circ$	11.2
$17.1\pm 0.2^\circ$	17.6
$17.8\pm 0.2^\circ$	100.0
$18.9\pm 0.2^\circ$	22.5
$19.4\pm 0.2^\circ$	49.5
$22.0\pm 0.2^\circ$	24.5
$22.4\pm 0.2^\circ$	16.7
$22.8\pm 0.2^\circ$	31.8
$24.4\pm 0.2^\circ$	17.7
$25.4\pm 0.2^\circ$	15.6
$25.9\pm 0.2^\circ$	10.1
$27.8\pm 0.2^\circ$	11.8
$28.6\pm 0.2^\circ$	11.1
$29.0\pm 0.2^\circ$	10.3
$29.7\pm 0.2^\circ$	24.0
$31.3\pm 0.2^\circ$	12.9

4. 根据权利要求1所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体,其特征在于,所述晶体的傅里叶红外光谱在波数为3171、2952、2916、2828、2808、2733、1580、1474、1439、1146、1053、924、861

和 735cm^{-1} 处具有特征峰。

5. 一种权利要求1~4中任一项所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的制备方法,其包括以下步骤:分别形成沃替西汀和氢溴酸在溶剂中的溶液体系,其中所述溶剂选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_4\sim\text{C}_5$ 酯、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 酮或其混合物,两个溶液体系中沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为 $10:1\sim 2:1$,混合两个溶液体系形成悬浮液并搅拌,在 $-10\sim 50^\circ\text{C}$ 的析晶温度下析晶 $1\sim 48$ 小时,然后除去溶剂,得到所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。

6. 根据权利要求5所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的制备方法,其特征在于,所述沃替西汀在所述溶剂中的浓度为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的 $0.1\sim 1$ 倍。

7. 根据权利要求6所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的制备方法,其特征在于,所述沃替西汀在所述溶剂中的浓度为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的 $0.5\sim 1$ 倍。

8. 根据权利要求5所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的制备方法,其特征在于,所述氢溴酸在所述溶剂中的浓度为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的 $0.5\sim 1$ 倍。

9. 根据权利要求5所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的制备方法,其特征在于,所述溶剂选自乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或丙酮;所述沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为 $4:1\sim 2:1$;所述析晶温度为室温;析晶时间为 $2\sim 4$ 小时。

10. 一种药物组合物,其包含治疗和/或预防有效量的选自权利要求1~4中所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体,以及至少一种药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求10所述药物组合物,其特征在于,所述药物组合物选自适合经口给药的片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、糖浆剂、混悬剂,或者适合肠胃外给药的水性或非水性的注射用溶液或乳液。

12. 根据权利要求11所述药物组合物,其特征在于,所述药物组合物选自适合经口给药的片剂、胶囊剂或混悬剂。

13. 根据权利要求12所述药物组合物,所述适合经口给药的片剂或胶囊剂通过湿法制粒工艺制备。

14. 权利要求1~4中任一项所述沃替西汀半氢溴酸盐的晶体在制备治疗和/或预防选自情感障碍、重度抑郁病症、常规焦虑症、强迫症、恐慌病症、外伤后的精神紧张性障碍,与认知缺陷、阿尔茨海默氏疾病和焦虑症相关的抑郁症、带有残留症状的抑郁症,慢性疼痛、进食障碍、饮食紊乱、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾,药物滥用、酒精或毒品滥用的疾病的药物中的用途。

沃替西汀盐及其晶体、它们的制备方法、药物组合物和用途

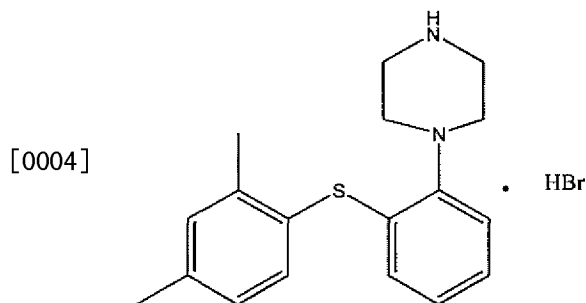
技术领域

[0001] 本发明涉及抗抑郁药沃替西汀的盐及其晶体或晶型,还涉及所述盐及其晶体或晶型的制备方法、其药物组合物及其在制备治疗重度抑郁症等疾病的药物中的用途以及治疗重度抑郁症等疾病的方法。

背景技术

[0002] 沃替西汀是由武田制药公司(Takeda)和灵北公司(Lundbeck)共同研发的一种新型的抗抑郁药,用于重度抑郁症的治疗。该药被认为通过两种作用机制的联合发挥作用:受体活性调节和再摄取抑制(reuptake inhibition)。体外研究表明,沃替西汀是5-HT₃和5-HT₇受体拮抗剂、5-HT_{1B}受体部分激动剂、5-HT_{1A}受体激动剂、5-羟色胺转运蛋白(SERT)抑制剂。体内非临床研究表明,沃替西汀能增强大脑特定区域神经递质——血清素、去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、组胺的水平。沃替西汀的多模式作用属性(multimodal activity profile),有望能够为那些使用现有药物未能充分控制的重度抑郁症患者带来临床益处。该药于2013年9月获美国FDA批准上市,商品名为Brintellix,其片剂含沃替西汀氢溴酸盐作为药物活性成分,片剂的规格有5mg、10mg、15mg和20mg。

[0003] 沃替西汀氢溴酸盐的化学名称为1-[2-(2,4-二甲基苯基硫烷基)苯基]哌嗪氢溴酸盐,英文名为Vortioxetine hydrobromide或LU AA21004,分子式为C₁₈H₂₂N₂S·HBr,分子量379.36,化学结构式如下所示:



[0005] 专利文献W02003/029232A1公开了沃替西汀游离碱及其制备方法,还提及了沃替西汀的溶剂化物、异构体、其医药上可接受的盐以及用于治疗情感障碍的用途,但没有提及溶剂化物、异构体和医药上可接受的盐的制备方法或其表征数据。

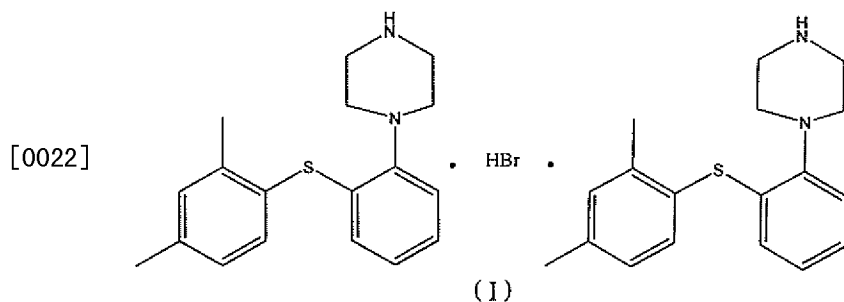
[0006] 专利文献W02007/144005A1和W02008/113359A2公开了呈晶体形态的沃替西汀的氢溴酸盐、盐酸盐、盐酸盐一水合物、甲磺酸盐、富马酸盐、马来酸盐、内消旋酒石酸盐、L-(+)-酒石酸盐、D-(-)-酒石酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐以及它们的制备方法和表征。具体地,W02007/144005A1实施例4a~4i公开了多种晶体形态的沃替西汀氢溴酸盐,包括其 α 晶体、 β 晶体、 γ 晶体、水合物和乙酸乙酯溶剂化物。同时,该专利文献指出上述公开的晶体中沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体最稳定,具有高熔点、较低的溶解度和良好的非吸湿性,特别适用于制备片剂。

[0007] 本发明人研究发现,W02007/144005A1公开的多种结晶形态的沃替西汀氢溴酸盐存在下列缺陷:

- [0008] 沃替西汀氢溴酸盐的 α 晶体不稳定,在室温条件下会转变成 β 晶体。
- [0009] 沃替西汀氢溴酸盐的 β 晶体,通过稳定性竞争实验不能维持其原有的结晶形态。
- [0010] 沃替西汀氢溴酸盐的 γ 晶体极不稳定,易吸湿,低湿度情况下吸湿为2.0%。
- [0011] 沃替西汀氢溴酸盐的水合物不稳定,易吸湿,高温下脱水。
- [0012] 沃替西汀氢溴酸盐的乙酸乙酯溶剂化物不稳定,高温下脱溶剂,高湿度下转变为水合物。
- [0013] 专利文献W02009/062517A1和W02012/025123A1公开了沃替西汀氢溴酸盐治疗情绪病症例如抑郁症、焦虑症以及治疗认知缺陷和疼痛等的用途,其中W02012/025123A1报道了沃替西汀氢溴酸盐用于治疗长期治疗患者的中枢神经系统(CNS)疾病的方法。
- [0014] 因此,为了满足药物固体制剂对于活性物质形态的严格要求,扩大制剂开发所选用的原料形态,本领域需要开发新的沃替西汀的盐及其晶体或晶型。

发明内容

- [0015] 本发明的第一目的是针对现有技术的不足,提供一种具有更好热力学稳定性和良好非吸湿性的沃替西汀半氢溴酸盐及其晶体、以及它们的制备方法。
- [0016] 本发明的第二目的是提供一种具有更高纯度的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物及其晶体、以及它们的制备方法。
- [0017] 本发明的第三目的是提供含有上述沃替西汀半氢溴酸盐或其晶体或上述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物或其晶体的药物组合物。
- [0018] 本发明的第四目的是提供上述沃替西汀半氢溴酸盐或其晶体或上述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物或其晶体的制药用途。
- [0019] 本发明的第五目的是提供上述沃替西汀半氢溴酸盐或其晶体或上述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物或其晶体或上述药物组合物用于治疗疾病的方法。
- [0020] 本发明的目的是通过如下技术方案实现的:
- [0021] 一种沃替西汀半氢溴酸盐,所述沃替西汀半氢溴酸盐是沃替西汀和溴化氢以摩尔比2:1形成的化合物,其结构式如式(I)所示:



- [0023] HPLC表征显示,沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成半氢溴酸盐。
- [0024] Childs等人(J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 13335-13342)报道了通过结晶方法形成多元氨盐酸盐与有机酸(苯甲酸、琥珀酸、富马酸)的共晶体,单晶结构显示,在共晶体结构中,氯离子同时和两个分子(一个多元氨和一个有机酸)形成氢键,因此推测在本发明的沃替西汀半氢溴酸盐中,溴离子也是通过类似的方式同两个沃替西汀分子结合。
- [0025] 此外,本发明提供所述沃替西汀半氢溴酸盐的制备方法,其包括以下步骤:分别形成沃替西汀和氢溴酸在溶剂中的溶液体系,两个溶液体系中沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为

10:1~2:1,混合两个溶液体系形成悬浮液并搅拌,然后采用旋干法除去溶剂,得到所述沃替西汀半氢溴酸盐。

[0026] 优选地,所述溶剂选自醇、酯、酮或其混合物。

[0027] 更优选地,所述溶剂选自乙醇、乙酸异丙酯或丙酮。

[0028] 优选地,所述旋干法的温度为10°C~60°C。

[0029] 优选地,所述沃替西汀在所述溶剂中的浓度为室温下其在所述溶剂中溶解度的0.1~1倍,优选为0.5~1倍;所述氢溴酸在所述溶剂中的浓度为室温下其在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍。

[0030] 优选地,所述形成沃替西汀在溶剂中的溶液体系的方法为:将所述溶剂加入沃替西汀中或将沃替西汀加入所述溶剂中,可选地进行搅拌和/或超声形成溶液。

[0031] 优选地,所述形成氢溴酸在溶剂中的溶液体系的方法为:将氢溴酸与所述溶剂混合均匀,可选地进行搅拌和/或超声处理得到。

[0032] 所述形成沃替西汀溶液体系使用的溶剂与所述形成氢溴酸溶液体系使用的溶剂可以相同或不同,优选使用相同的溶剂。

[0033] 进一步地,本发明提供一种所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体(以下称作“半氢溴酸盐晶体”),使用Cu-K α 辐射,所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰:4.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.4 \pm 0.2 $^\circ$ 和22.8 \pm 0.2 $^\circ$ 。

[0034] 更优选地,所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰:4.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、14.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、18.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、22.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、25.4 \pm 0.2 $^\circ$ 和29.7 \pm 0.2 $^\circ$ 。

[0035] 进一步优选地,所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及相对强度:

	衍射角 2 θ	相对强度%
[0036]	4.3 \pm 0.2 $^\circ$	25.6
	14.9 \pm 0.2 $^\circ$	23.3
	16.8 \pm 0.2 $^\circ$	11.2
	17.1 \pm 0.2 $^\circ$	17.6
	17.8 \pm 0.2 $^\circ$	100.0
	18.9 \pm 0.2 $^\circ$	22.5
	19.4 \pm 0.2 $^\circ$	49.5
	22.0 \pm 0.2 $^\circ$	24.5
	22.4 \pm 0.2 $^\circ$	16.7
	22.8 \pm 0.2 $^\circ$	31.8
[0037]	24.4 \pm 0.2 $^\circ$	17.7
	25.4 \pm 0.2 $^\circ$	15.6
	25.9 \pm 0.2 $^\circ$	10.1
	27.8 \pm 0.2 $^\circ$	11.8
	28.6 \pm 0.2 $^\circ$	11.1
	29.0 \pm 0.2 $^\circ$	10.3
	29.7 \pm 0.2 $^\circ$	24.0
	31.3 \pm 0.2 $^\circ$	12.9

[0038] 非限制性地,所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体的一个典型实例具有如图2所示的

XRPD图谱。

[0039] 所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体为无水晶体,其熔点约为213℃,分解温度约为216℃。

[0040] 所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体的傅里叶红外光谱在波数为3171、2952、2916、2828、2808、2733、1580、1474、1439、1146、1053、924、861和735 cm^{-1} 处具有特征峰。

[0041] 本发明的沃替西汀半氢溴酸盐及其晶体具有以下有益效果:

[0042] ①通过稳定性竞争实验对比,专利文献W02007/144005A1报道的最稳定的晶体(沃替西汀氢溴酸盐 β 晶型)在水或乙醇中的晶浆,不能维持原有的结晶形态,而是转变成本发明的半氢溴酸盐晶体,说明本发明的半氢溴酸盐晶体在水或乙醇中具有更好的稳定性。这一性质使得本发明的半氢溴酸盐晶体更适合固体制剂的湿法制粒工艺或制成口服悬浮液剂型,在药物制造和/或存储等过程中能够保持稳定。

[0043] ②通过吸湿性实验对比,本发明的半氢溴酸盐晶体比已知的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体的吸湿性小。说明本发明的半氢溴酸盐晶体不易吸湿,能够更好地对抗药物制造和/或存储等过程中由环境湿度等外来因素所引起的含量不均匀以及纯度降低等问题,更有利于单位制剂制备中的准确定量、倾倒和后期的运输储存,生产重现性好,并降低由活性物质含量不稳定及杂质含量增加所带来的疗效下降风险和安全风险。

[0044] ③与已知的沃替西汀氢溴酸盐相比,本发明的沃替西汀半氢溴酸盐含0.5个溴化氢分子,相对毒性低且有效成分含量更高,在制剂中应用更安全、更有效,也更适用于高剂量药物的临床应用。

[0045] ④与已知的沃替西汀氢溴酸盐相比,本发明的沃替西汀半氢溴酸盐更适合制成缓释制剂。

[0046] 进一步地,本发明提供所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体的制备方法,包括如下步骤:分别形成沃替西汀和氢溴酸在溶剂中的溶液体系,其中所述溶剂选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 醇、 $\text{C}_4\sim\text{C}_5$ 酯、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 酮或其混合物,两个溶液体系中沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为10:1~2:1,混合两个溶液体系形成悬浮液并搅拌,在-10~50℃的析晶温度下析晶1~48小时,然后除去溶剂,得到所述沃替西汀半氢溴酸盐晶体。

[0047] 优选地,所述溶剂选自乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或丙酮。

[0048] 优选地,所述沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为4:1~2:1。

[0049] 优选地,所述析晶温度为室温;析晶时间为2~4小时。

[0050] 优选地,所述沃替西汀在所述溶剂中的浓度为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的0.1~1倍,优选为0.5~1倍;所述氢溴酸在所述溶剂中的浓度为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍。

[0051] 更优选地,当所述溶剂为乙醇时,所述沃替西汀在室温下在乙醇中的浓度为7~67 mg/mL ,最优选为54~67 mg/mL 。

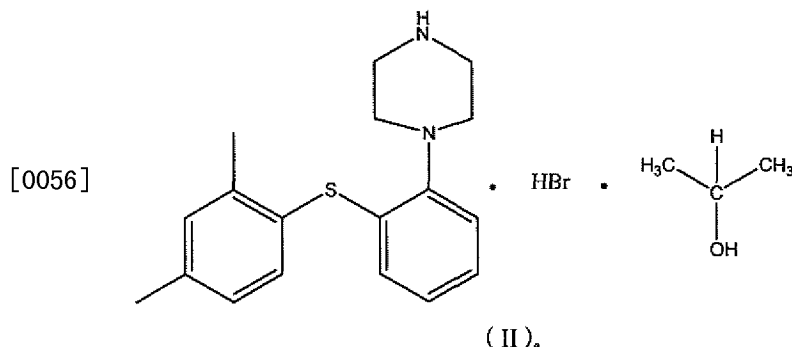
[0052] 优选地,所述形成沃替西汀在溶剂中的溶液体系的方法为:将溶剂加入沃替西汀中或将沃替西汀加入溶剂中,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0053] 优选地,所述形成氢溴酸在溶剂中的溶液体系的方法为:将氢溴酸与溶剂混合均匀,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0054] 所述形成沃替西汀溶液体系使用的溶剂与所述形成氢溴酸溶液体系使用的溶剂

可以相同或不同,优选使用相同的溶剂。

[0055] 根据本发明的目的,本发明提供一种沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物,且每分子沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物中含有约合一分子异丙醇,其结构式如式(II)所示:



[0057] 热重分析(TGA)图谱显示:所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物在150°C之前失重约13.6%,约合一分子沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物含一分子异丙醇。

[0058] 此外,本发明提供所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的制备方法,其包括以下步骤:分别形成沃替西汀和氢溴酸在溶剂中的溶液体系,其中所述溶剂选自异丙醇或异丙醇的水溶液,两个溶液体系中沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为1:1~1:2且异丙醇的总的摩尔量不小于沃替西汀的摩尔量,混合两个溶液体系形成悬浮液并搅拌,除去溶剂,得到所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物。

[0059] 优选地,所述异丙醇的水溶液中异丙醇与水的体积比为5:1~2:1。

[0060] 优选地,采用旋干法除去溶剂,且所述旋干法的温度为10°C~50°C。

[0061] 优选地,所述沃替西汀在溶剂中的溶液体系的浓度为室温下其在所述溶剂中溶解度的0.1~1倍,优选为0.5~1倍。

[0062] 优选地,所述氢溴酸在溶剂中的溶液体系的浓度为室温下其在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍。

[0063] 优选地,所述形成沃替西汀在溶剂中的溶液体系的方法为:将所述溶剂加入沃替西汀中或将沃替西汀加入所述溶剂中,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0064] 优选地,所述形成氢溴酸在溶剂中的溶液体系的方法为:将氢溴酸与所述溶剂混合均匀,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0065] 进一步地,本发明提供一种所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,使用Cu-K α 辐射,所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰:6.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、10.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.0 \pm 0.2 $^\circ$ 和19.4 \pm 0.2 $^\circ$ 。

[0066] 更优选地,所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰:6.5 \pm 0.2 $^\circ$ 、8.1 \pm 0.2 $^\circ$ 、10.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、12.6 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.0 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.4 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.3 \pm 0.2 $^\circ$ 、20.8 \pm 0.2 $^\circ$ 、23.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、24.3 \pm 0.2 $^\circ$ 和28.0 \pm 0.2 $^\circ$ 。

[0067] 进一步优选地,所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体以2 θ 角度表示的X-射线粉末衍射图在以下位置具有特征峰及相对强度:

	衍射角 2θ	相对强度%
	$6.5\pm 0.2^\circ$	55.7
	$8.1\pm 0.2^\circ$	19.6
	$10.4\pm 0.2^\circ$	31.9
	$12.6\pm 0.2^\circ$	27.6
	$17.1\pm 0.2^\circ$	14.3
	$17.8\pm 0.2^\circ$	29.5
[0068]	$19.0\pm 0.2^\circ$	100.0
	$19.4\pm 0.2^\circ$	57.5
	$20.3\pm 0.2^\circ$	21.3
	$20.8\pm 0.2^\circ$	30.2
	$23.0\pm 0.2^\circ$	21.6
	$23.7\pm 0.2^\circ$	47.1
	$24.3\pm 0.2^\circ$	26.4
	$25.7\pm 0.2^\circ$	26.9
	$26.4\pm 0.2^\circ$	22.0
[0069]	$28.0\pm 0.2^\circ$	35.3
	$28.6\pm 0.2^\circ$	19.9

[0070] 非限制性地,所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的一个典型实例具有如图8所示的XRPD图谱。

[0071] 所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的傅里叶红外光谱在波数为3295、2967、2813、2716、2520、1615、1473、1378、1229、1126、1045、948、832、7621和730 cm^{-1} 处具有特征峰。

[0072] 进一步地,本发明提供所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的制备方法,采用下述制备方法中的任意一种:

[0073] 1)在40~70 $^\circ\text{C}$ 下,分别形成沃替西汀和氢溴酸在溶剂中的溶液体系,其中所述溶剂选自异丙醇或异丙醇的水溶液,两个溶液体系中沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为1:1~1:2且异丙醇的总的摩尔量不小于沃替西汀的摩尔量,混合两个溶液体系搅拌10~30分钟形成悬浮液,然后转至室温搅拌析晶1~48小时,除去溶剂,得到所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体。

[0074] 优选地,所述沃替西汀和氢溴酸的摩尔比为1:1~1:1.5。

[0075] 优选地,所述异丙醇的水溶液中异丙醇与水的体积比为5:1~2:1。

[0076] 优选地,所述析晶的时间为1~10小时。

[0077] 优选地,所述沃替西汀在溶剂中的溶液体系的浓度为40~70 $^\circ\text{C}$ 下其在所述溶剂中溶解度的0.1~1倍,更优选为0.5~1倍。

[0078] 优选地,所述氢溴酸在溶剂中的溶液体系的浓度为40~70 $^\circ\text{C}$ 下其在所述溶剂中溶解度的0.5~1倍。

[0079] 优选地,所述形成沃替西汀在溶剂中的溶液体系的方法为:将溶剂加入沃替西汀中或将沃替西汀加入溶剂中,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0080] 优选地,所述形成氢溴酸在溶剂中的溶液体系的方法为:将氢溴酸与溶剂混合均匀,可选地进行搅拌和/或超声处理形成溶液体系。

[0081] 所述形成沃替西汀溶液体系使用的溶剂与所述形成氢溴酸溶液体系使用的溶剂可以相同或不同,优选使用相同的溶剂。

[0082] 2)将沃替西汀氢溴酸盐在异丙醇或异丙醇的水溶液中形成混悬液,其中异丙醇的摩尔量不小于沃替西汀氢溴酸盐的摩尔量,搅拌析晶,除去溶剂,得到所述沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体。

[0083] 优选地,所述异丙醇的水溶液中异丙醇与水的体积比为5:1~2:1,更优选为5:1~3:1。

[0084] 优选地,所述析晶的温度为10~50°C,更优选为室温。

[0085] 优选地,所述析晶的时间为10~48小时,更优选为10~24小时。

[0086] 优选地,所述混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶的温度下其在所述异丙醇或异丙醇的水溶液中溶解度的2~10倍,更优选为2~5倍。

[0087] 本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物及其晶体具有以下有益性质及应用效果:

[0088] ①通过HPLC进行纯度检测,与已知的沃替西汀氢溴酸盐相比,本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物具有更高的纯度,而且由本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物脱溶剂得到的沃替西汀氢溴酸盐也具有更高的纯度,对样品中杂质的纯化起到了很好的作用。

[0089] ②本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体在室温、相对湿度10%~90%RH的干燥器中放置4个月,晶型不变。说明本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体具有较好的稳定性,适合制剂应用的要求,有利于对抗药物制造、储存、运输等过程中由各种外来因素引起的含量不均匀、纯度下降、制剂可加工性降低等问题,减少由此带来的疗效下降风险和安全风险。

[0090] 本发明所使用的氢溴酸是溴化氢的水溶液,来自市售,浓度为40%重量比。

[0091] 本发明人在研究中还开发了沃替西汀苯磺酸盐、沃替西汀柠檬酸盐、沃替西汀琥珀酸盐、沃替西汀对甲基苯磺酸盐、沃替西汀对氯苯磺酸盐、沃替西汀乙二磺酸盐、沃替西汀 α -酮戊二酸盐、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐、沃替西汀2-萘磺酸盐、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐、沃替西汀乙二酸盐及它们的晶型、以及它们的制备方法。

[0092] 与已知的沃替西汀的盐或其晶体或其晶型相比,上述沃替西汀苯磺酸盐、沃替西汀柠檬酸盐、沃替西汀琥珀酸盐、沃替西汀对甲基苯磺酸盐、沃替西汀对氯苯磺酸盐、沃替西汀乙二磺酸盐、沃替西汀 α -酮戊二酸盐、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐、沃替西汀2-萘磺酸盐、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐、沃替西汀乙二酸盐以及它们的晶型具有一种或多种改进的特性,例如:更高的结晶度、更好的溶解度、溶解速度、较佳的结晶形态、较好的热稳定性和贮存稳定性、较低的吸湿性、较好的可流动性和有利的加工与处理特性。

[0093] 所述沃替西汀苯磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀苯磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、烷烃或其混合物。

[0094] 进一步地,本发明提供沃替西汀苯磺酸盐晶型B,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为7.9 \pm 0.2 $^\circ$ 、15.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、16.2 \pm 0.2 $^\circ$ 、17.7 \pm 0.2 $^\circ$ 、19.6 \pm 0.2 $^\circ$ 和23.6 \pm

0.2°处具有特征峰。

[0095] 本发明还提供沃替西汀苯磺酸盐晶型B的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂选自C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、正庚烷或其混合物,沃替西汀和苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型B。

[0096] 所述沃替西汀柠檬酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和柠檬酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和柠檬酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀柠檬酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮或其混合物。

[0097] 进一步地,本发明提供沃替西汀柠檬酸盐晶型C,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为5.1 \pm 0.2°、13.7 \pm 0.2°、15.6 \pm 0.2°、16.4 \pm 0.2°、17.6 \pm 0.2°和20.2 \pm 0.2°处具有特征峰。

[0098] 本发明还提供沃替西汀柠檬酸盐晶型C的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和柠檬酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂选自C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮或其混合物,沃替西汀和柠檬酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型C。

[0099] 所述沃替西汀琥珀酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和琥珀酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和琥珀酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀琥珀酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚、烷烃或其混合物。

[0100] 进一步地,本发明提供沃替西汀琥珀酸盐晶型S,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为5.0 \pm 0.2°、11.4 \pm 0.2°、13.5 \pm 0.2°、18.2 \pm 0.2°、20.7 \pm 0.2°和27.2 \pm 0.2°处具有特征峰。

[0101] 本发明还提供沃替西汀琥珀酸盐晶型S的制备方法,所述方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和琥珀酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、甲基叔丁基醚、正庚烷或其混合物,沃替西汀和琥珀酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型S。

[0102] 所述沃替西汀对甲基苯磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和对甲基苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和对甲基苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀对甲基苯磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮醚或其混合物。

[0103] 进一步地,本发明提供沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为8.0 \pm 0.2°、15.8 \pm 0.2°、16.1 \pm 0.2°、17.6 \pm 0.2°、20.0 \pm 0.2°和20.8 \pm 0.2°处具有特征峰。

[0104] 本发明还提供沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和对甲基苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、甲基叔丁基醚或其混合物,沃替西汀和对甲基苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而

除去溶剂,得到所述晶型T。

[0105] 所述沃替西汀对氯苯磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和对氯苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和对氯苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀对氯苯磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮或其混合物。

[0106] 进一步地,本发明提供沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $15.7\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.7\pm 0.2^\circ$ 和 $23.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0107] 本发明还提供沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和对氯苯磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮或其混合物,沃替西汀和对氯苯磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型Ch。

[0108] 所述沃替西汀乙二磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和乙二磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和乙二磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀乙二磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮或其混合物。

[0109] 进一步地,本发明提供沃替西汀乙二磺酸盐晶型E,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $3.7\pm 0.2^\circ$ 、 $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 和 $20.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0110] 本发明还提供沃替西汀乙二磺酸盐晶型E的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和乙二磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮或其混合物,沃替西汀和乙二磺酸的摩尔比为1:1~1:2混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型E。

[0111] 所述沃替西汀 α -酮戊二酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和 α -酮戊二酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和 α -酮戊二酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀 α -酮戊二酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚、烷烃或其混合物。

[0112] 进一步地,本发明提供沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 和 $21.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0113] 本发明还提供沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和 α -酮戊二酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、甲基叔丁基醚、正庚烷或其混合物,沃替西汀和 α -酮戊二酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型G。

[0114] 所述沃替西汀1,5-萘二磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和1,5-萘二磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和1,5-萘二磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀1,5-萘二

磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、烷烃或其混合物。

[0115] 进一步地,本发明提供沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 和 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0116] 本发明还提供沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和1,5-萘二磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、正庚烷或其混合物,沃替西汀和1,5-萘二磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型N。

[0117] 所述沃替西汀2-萘磺酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和2-萘磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和2-萘磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀2-萘磺酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚或其混合物。

[0118] 进一步地,本发明提供沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.7\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 和 $24.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0119] 本发明还提供沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和2-萘磺酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、甲基叔丁基醚或其混合物,沃替西汀和2-萘磺酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型Na。

[0120] 所述沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和3-羟基-2-萘甲酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和3-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚、烷烃或其混合物。

[0121] 进一步地,本发明提供沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐晶型H,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $11.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.9\pm 0.2^\circ$ 、 $17.8\pm 0.2^\circ$ 、 $18.5\pm 0.2^\circ$ 和 $21.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0122] 本发明还提供沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐晶型H的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和3-羟基-2-萘甲酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂优选为C₁~C₄醇、C₄~C₅酯、C₃~C₄酮、甲基叔丁基醚、正庚烷或其混合物,沃替西汀和3-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在-10°C~50°C的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型H。

[0123] 所述沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和1-羟基-2-萘甲酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚、烷烃或其混合物。

[0124] 进一步地,本发明提供沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $6.1\pm 0.2^\circ$ 、 $7.2\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$

和 $22.4 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0125] 本发明还提供沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和1-羟基-2-萘甲酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂选自 $C_1 \sim C_4$ 醇、 $C_4 \sim C_5$ 酯、 $C_3 \sim C_4$ 酮、甲基叔丁基醚、正庚烷或其混合物,沃替西汀和1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在 $-10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型Hy。

[0126] 所述沃替西汀乙二酸盐,其制备方法包括以下步骤:分别形成沃替西汀和乙二酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中沃替西汀和乙二酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液进行反应,反应完成后除去溶剂,得到所述沃替西汀乙二酸盐。优选地,所述可溶溶剂选自醇、酯、酮、醚或其混合物。

[0127] 进一步地,本发明提供沃替西汀乙二酸盐晶型O,使用Cu-K α 辐射,其X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $3.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0128] 本发明还提供沃替西汀乙二酸盐晶型O的制备方法,包括以下步骤:分别形成沃替西汀和乙二酸在可溶溶剂中的溶液体系,其中所述可溶溶剂选自 $C_1 \sim C_4$ 醇、 $C_4 \sim C_5$ 酯、 $C_3 \sim C_4$ 酮、甲基叔丁基醚或其混合物,沃替西汀和乙二酸的摩尔比为1:1~1:2,混合两个体系形成悬浮液并搅拌,在 $-10^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 的搅拌温度下保持1~48小时,进而除去溶剂,得到所述晶型O。

[0129] 本发明上述各制备方法中:

[0130] 所述“搅拌”,可以采用本领域的常规方法,搅拌方式包括磁力搅拌、机械搅拌等,搅拌速度为50~1800转/分,优选为300~900转/分。

[0131] 所述“除去溶剂”,可以采用本领域的常规技术完成,例如过滤、离心、旋干、蒸发等。所述“过滤”一般是在室温条件下以小于大气压的压力进行抽滤,优选压力小于0.09MPa。所述“离心”的具体操作为:将欲分离的样品置于2mL离心管中,以6000转/分的速率进行离心,直至固体全部沉至离心管底部。所述“旋干法”,一般是在 $10 \sim 60^\circ\text{C}$ 以小于大气压的压力进行旋蒸,优选压力小于0.09MPa。

[0132] 任选地,本发明上述各制备方法得到的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型,可以采用本领域的常规方法进行洗涤,洗涤溶剂优选为该制备方法的溶液体系所用的溶剂。根据样品的实际情况,适当调整洗涤溶剂的用量和次数。

[0133] 本发明上述各制备方法得到的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或晶型,可以采用本领域的常规方法进行干燥,干燥条件包括常温干燥、减压干燥或鼓风干燥,干燥设备为通风橱、真空烘箱或鼓风烘箱。干燥温度为 $10 \sim 60^\circ\text{C}$,优选为 $10 \sim 40^\circ\text{C}$;干燥时间为10~72小时,优选为10~48小时,更优选为10~24小时。优选减压干燥,优选压力小于0.09Mpa。

[0134] 本发明的晶体或晶型是纯的、单一的,基本没有混合任何其他晶体或晶型,例如本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体中没有混合已知的沃替西汀氢溴酸盐晶体,或本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体中没有混合已知的沃替西汀氢溴酸盐晶体,所述已知的沃替西汀氢溴酸盐晶体例如其 α 晶体、 β 晶体、 γ 晶体、水合物或乙酸乙酯溶剂化物。本发明中,“基本没有”当用来指新晶体或晶型时,指这个新晶体或晶型含有少于20%(重量)的其他晶体或晶型,尤其指少于10%(重量)的其他晶体或晶型,更指少于5%(重量)的其他晶

体或晶型,更指少于1%(重量)的其他晶体或晶型。本发明所述晶体或晶型是否为单一晶体或晶型,是通过X-射线粉末衍射检测方法确定的。

[0135] 本发明中,“晶体”或“晶型”指的是被X射线衍射图表征所证实的。本发明的沃替西汀的盐、溶剂化物的晶体或晶型是以X-射线衍射图的峰的2 θ 角度表征,或者直接以X-射线衍射图表征的,本领域技术人员能够理解,由于受仪器的条件、样品的准备、样品的纯度等因素的影响,特别是仪器条件的影响,所述沃替西汀盐的晶体或晶型的X-射线衍射图的峰的2 θ 角度可以在一定误差范围内波动。特别需要指出的是,X射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化,所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。另外,峰的2 θ 角度的实验误差通常在5%或更少,这些角度的误差也应该被考虑进去,通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。另外,由于样品高度等实验因素的影响,会造成峰角度的整体偏移,因此通常允许一定的偏移。因而,本领域技术人员可以理解的是,任何具有和本发明图谱中的特征峰相同或相似的图的晶体或晶型均属于本发明范畴之内。

[0136] 除非特别说明,本发明中“无水产品或晶型”是指所述晶体或晶型经热重分析法(TGA)测量含有不多于1.5%(重量比),或不多于1.0%(重量比)的水。

[0137] 本发明中,所述“C₁~C₄醇”包括甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1-丁醇或2-丁醇。

[0138] 本发明中,所述“C₄~C₅酯”包括乙酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸异丙酯、丙酸甲酯、异丙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、丙酸乙酯或异丙酸乙酯。

[0139] 本发明中,所述“C₃~C₄酮”包括丙酮或丁酮。

[0140] 本发明中,所述“室温”是指10~30°C。

[0141] 本发明中,所述“超声”有利于样品的溶解,具体操作为:将装有悬浊液的容器置于超声波清洗器中,以20Khz~40Khz功率超声1~30分钟,通常超声5分钟。

[0142] 进一步地,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗和/或预防有效量的本发明的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型、或者由本发明制备方法得到的本发明的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型,以及至少一种药学上可接受的载体,其中所述本发明的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型包括沃替西汀半氢溴酸盐或其晶体、沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物或其晶体、沃替西汀苯磺酸盐或其晶型B、沃替西汀柠檬酸盐或其晶型C、沃替西汀琥珀酸盐或其晶型S、沃替西汀对甲基苯磺酸盐或其晶型T、沃替西汀对氯苯磺酸盐或其晶型Ch、沃替西汀乙二磺酸盐或其晶型E、沃替西汀 α -酮戊二酸盐或其晶型G、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐或其晶型N、沃替西汀2-萘磺酸盐或其晶型Na、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型H、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型Hy、沃替西汀乙二酸盐或其晶型O。任选地,所述药物组合物可以包含可药用的沃替西汀或沃替西汀其他盐、溶剂化物的晶体、晶型或无定形物,其中包括但不限于已知的沃替西汀氢溴酸盐的 α 晶体、 β 晶体、 γ 晶体、水合物或乙酸乙酯溶剂化物。任选地,所述药物组合物可以包含一种或多种其它可药用的药物活性组分,例如包括但不限于其他抗抑郁药、镇静药、安眠药、抗惊厥药、情绪稳定剂、抗精神病药、治疗阿尔茨海默症的药物、免疫调节剂等。

[0143] 上述药物组合物可制成一定的剂型,给药途径优选经口服给药、肠胃外给药(包括皮下、肌肉内和静脉内)、直肠给药等。例如,适合经口服药的剂型包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、粉剂、锭剂、糖浆剂或混悬剂;适合肠胃外给药的剂型包括水性或非水性的注射用溶液或乳液;适合直肠给药的剂型包括使用亲水性或疏水性载体的栓剂。根据需要,

上述剂型还可制成适于活性成分的快速释放、延迟释放或调节释放的剂型。

[0144] 所述药物组合物包含的药学上可接受的载体,例如固态载体包括但不限于:稀释剂,例如淀粉、改性淀粉、乳糖、粉状纤维素、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨醇、糖等;粘合剂,例如阿拉伯胶、瓜尔胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、共聚维酮等;崩解剂,例如淀粉、羧甲基淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅等;润滑剂,例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、苯甲酸钠、乙酸钠等;助流剂,例如胶体二氧化硅等;复合物形成剂,例如各种级别的环糊精和树脂;释放速度控制剂,例如羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯、蜡等。所述药学上可接受的载体还包括液态载体,具体包括但不限于:水性溶剂、醇类溶剂或油类例如无菌水、生理盐水溶液、葡萄糖溶液、甘露糖醇溶液、植物油、鱼肝油、乙醇、丙醇、甘油等,此外还可以使用聚乙二醇、聚丙二醇等载体。可供选择的的其他药学上可接受的载体包括但不限于成腹剂、增塑剂、着色剂、调味剂、粘度调节剂、防腐剂、抗氧化剂、渗透剂、缓冲剂等。每一种载体必须是可接受的,能与配方中的其他成分兼容并且对于患者无害。

[0145] 所述药物组合物可以使用现有技术中本领域技术人员公知的方法来制备。在制备药物组合物时,本发明的沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型作为药物活性成分与一种或多种药学上可接受的载体,任选的一种或多种的其他活性成分相混合。例如,固体制剂可以通过直接混合、制粒等工艺来制备,液体制剂可以通过混合、溶解等工艺来制备。

[0146] 特别提及的是片剂或胶囊,片剂或胶囊可以通过将药物活性成分与一种或多种前述的药学上可接受的载体混合,随后将所得的混合物在常规制片机中压制来制备片剂或装入胶囊壳中制成胶囊。所述载体的实例包括:无水磷酸氢钙、PVP、PVP-VA共聚物、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉、甘露醇、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等,还可以使用为达到上述目的而经常使用的载体,例如着色剂、调味剂、防腐剂等。

[0147] 特别提及的是固体制剂的湿法制粒工艺,以片剂的湿法制粒为例,制备工艺是:共混干固体(药物活性成分、填充剂、粘合剂等),用润湿剂例如水或醇(例如乙醇)润湿,并将该润湿的固体制成凝聚物或颗粒剂,继续湿法制粒,直到获得所要求的均匀粒径,随后干燥该颗粒产物。典型地,在高剪切机中将本发明的沃替西汀盐或其晶体或其晶型、乳糖、玉米淀粉和共聚维酮与水混合,颗粒形成后,将这些颗粒用合适目数的筛网过筛,并干燥,接着将得到的干燥颗粒与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合,然后压片。可选地,可以使用甘露醇、玉米淀粉和共聚维酮实现本发明化合物的湿法制粒,将该颗粒与微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合,然后压片。可选地,可以使用无水磷酸氢钙、玉米淀粉和共聚维酮实现本发明化合物的湿法制粒,将该颗粒与微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合,然后压片。共聚维酮是PVP-VA共聚物。或者,将活性成分、甘露醇和微晶纤维素在流化床造粒烘干机中混合,向该混合物喷洒羟丙基纤维素的水溶液,得到颗粒状细粉,然后将得到的颗粒与微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠和硬脂酸镁混合,然后压片。可选地,将片剂用适当的包衣材料包衣,例如将含包衣材料的溶液喷洒在片剂上。

[0148] 特别提及的是口服悬浮液,这种给药形式的一个优点是患者可以不必吞咽固体形式,尤其对于吞咽固体形式可能有困难的老年人、儿童或口腔、咽喉损伤的患者。悬浮液是将药物活性成分的固体颗粒分散在液体中形成的两相系统,例如本发明的沃替西汀盐、溶

剂化物或其晶体或其晶型在口服悬浮液的水、水性载体或含醇载体中仍保持其原有的固体形式。本领域技术人员公知的是,口服悬浮液中的其他组分可包括缓冲剂、表面活性剂、粘度调节剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂、调味剂、味道掩盖剂等。

[0149] 特别提及的是本发明的沃替西汀半氢溴酸盐及其晶体,由于具有优异的热力学稳定性,特别是对水和乙醇的稳定性,因而更适合采用湿法制粒工艺的固体制剂或制成口服悬浮液剂型,在药物制造和/或存储等过程中均能够保持稳定。

[0150] 进一步地,本发明提供了所述沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型在制备治疗和/或预防选自情感障碍、重度抑郁病症、常规焦虑症、强迫症、恐慌病症、外伤后的精神紧张性障碍,与认知缺陷、阿尔茨海默氏疾病和焦虑症相关的抑郁症、带有残留症状的抑郁症,慢性疼痛、进食障碍、饮食紊乱、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾,药物滥用、酒精或毒品滥用的疾病的药物中的用途。

[0151] 进一步地,本发明提供一种治疗和/或预防选自情感障碍、重度抑郁病症、常规焦虑症、强迫症、恐慌病症、外伤后的精神紧张性障碍,与认知缺陷、阿尔茨海默氏疾病和焦虑症相关的抑郁症、带有残留症状的抑郁症,慢性疼痛、进食障碍、饮食紊乱、酗酒、尼古丁或碳水化合物成瘾,药物滥用、酒精或毒品滥用的疾病的方法,所述方法包括给予需要的患者治疗和/或预防有效量的选自本发明沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型或者本发明的药物组合物。其中所述患者为包括人在内的哺乳动物。方便地,本发明沃替西汀的盐、溶剂化物或其晶体或其晶型以单位剂量给药,所述单位剂量中含有沃替西汀半氢溴酸盐或其晶体、沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物或其晶体、沃替西汀苯磺酸盐或其晶型B、沃替西汀柠檬酸盐或其晶型C、沃替西汀琥珀酸盐或其晶型S、沃替西汀对甲基苯磺酸盐或其晶型T、沃替西汀对氯苯磺酸盐或其晶型Ch、沃替西汀乙二磺酸盐或其晶型E、沃替西汀 α -酮戊二酸盐或其晶型G、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐或其晶型N、沃替西汀2-萘磺酸盐或其晶型Na、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型H、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型Hy、沃替西汀乙二酸盐或其晶型O(以游离碱计)的量约1~50mg。每日剂量通常为1~20mg,比如约1~10mg,约5~10mg,约10~20mg或约10~15mg,特别提及的是日剂量为2.5mg、5mg、10mg、15mg或20mg。

附图说明

[0152] 图1是根据专利文献W02007/144005A1实施例24制备的沃替西汀的XRPD图。

[0153] 图2是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的XRPD图谱。

[0154] 图3是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的DSC图谱。

[0155] 图4是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的TGA图谱。

[0156] 图5是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的等温吸附曲线图。

[0157] 图6是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体的IR图谱。

[0158] 图7是制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐的 β 晶体的XRPD图谱。

[0159] 图8是本发明沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的XRPD图谱。

[0160] 图9是沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的TGA图谱。

[0161] 图10是沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体的IR图谱。

[0162] 图11是本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体(◆)、沃替西汀氢溴酸盐的 β 晶体(■)

和含20%本发明沃替西汀半氢溴酸盐晶体的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体(▲)的溶出曲线比较图谱。

具体实施方式

[0163] 通过下述实施例将有助于进一步理解本发明,但是不用于限制本发明。所述实施例详细描述本发明的沃替西汀盐、溶剂化物及其晶体的制备方法和应用。对本领域技术人员显而易见的是,对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

[0164] 采集数据所用的仪器及方法:

[0165] X射线粉末衍射(XRPD)所使用的仪器为Bruker D8 Advance Diffractometer,配置有 θ - 2θ 测角仪、Mo单色仪、Lynxeye探测器。采集软件是Diffrac Plus XRPD Commander。仪器在使用前用仪器自带的标准品(一般为刚玉)校准。检测条件为: 2θ 扫描角度范围 $3\sim 40^\circ$,步长 0.02° ,速度 0.2 秒/步。检测过程:采用铜靶波长为 1.54nm 的 $K\alpha$ X-射线,在 40kV 和 40mA 的操作条件下,样品在室温条件下测试,把需要检测的样品放在SiP无反射板上。除非特别说明,样品在检测前未经研磨。

[0166] 差热分析(DSC)数据采自于TA Instruments Q200 MDSC,仪器控制软件是Thermal Advantage,分析软件是Universal Analysis。通常取 $1\sim 10\text{mg}$ 的样品放置于未加盖(除非特别说明)的铝坩埚内,以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的升温速度在 $40\text{mL}/\text{分钟}$ 干燥 N_2 的保护下将样品从 0°C 升至 250°C ,同时TA软件记录样品在升温过程中的热量变化。在本申请中,熔点是按起始温度来报告的。

[0167] 热重分析(TGA)数据采自于TA Instruments Q500 TGA,仪器控制软件是Thermal Advantage,分析软件是Universal Analysis。通常取 $5\sim 15\text{mg}$ 的样品放置于白金坩埚内,采用分段高分辨检测的方式,以 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的升温速度在 $40\text{mL}/\text{分钟}$ 干燥 N_2 的保护下将样品从室温升至 350°C ,同时TA软件记录样品在升温过程中的重量变化。

[0168] 动态水份吸附分析(DVS)数据采自于TA Instruments Q5000 TGA,仪器控制软件是Thermal Advantage,分析软件是Universal Analysis。通常取 $1\sim 10\text{mg}$ 的样品放置于白金坩埚内,TA软件记录样品在相对湿度从 20% 到 80% 到 20% 变化过程中的重量变化,绘制等温吸附曲线。根据样品的具体情况,也会对样品采用不同的吸附和脱吸附步骤。

[0169] 红外光谱分析(IR)数据采自于Bruker Tensor 27,仪器控制软件和数据分析软件都是OPUS,通常采用ATR设备,在 $600\sim 4000\text{cm}^{-1}$ 范围内采集红外吸收光谱,样品和空白背景的扫描时间均为 16 秒,仪器分辨率为 4cm^{-1} 。

[0170] 核磁共振氢谱(^1H NMR)数据采自于Bruker Avance II DMX 400M HZ核磁共振波谱仪。称量 $1\sim 5\text{mg}$ 样品,用 0.5mL 氘代二甲亚砜溶解,配成 $2\sim 10\text{mg}/\text{mL}$ 的溶液。

[0171] 有机元素分析(C、H、N、O、S)数据采集于CE-400,采用水平进样燃烧,热导检测器,样品体积: $1\sim 5$ 毫克,分析时间:分析C、H、N,少于 5 分钟,范围: 100ppm 到 100% 。

[0172] 高效液相分析(HPLC)数据采自于Waters 2487/2695。采用C8色谱柱, $250\text{mm}\times 4.6\text{mm}$,柱温 35°C ,波长 230nm ,流速 $1.5\text{mL}/\text{分钟}$,进样量 $80\mu\text{L}$,运行时间分钟。缓冲液为 8.7g 的十二烷基硫酸钠和 3.3mL 的磷酸溶液溶于 1L 水中,后用NaOH调pH至 2.5 ,流动相A为 48% 的乙腈和 52% 的缓冲液,流动相B为 70% 的乙腈和 30% 的缓冲液,梯度如表1:

[0173] 表1 HPLC梯度表

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	95	5
5	80	20
33	30	70
35	30	70
36	95	5
40	95	5

[0174] 除非特殊注明,实施例均在室温下操作。

[0175] 实施例中所用的各种试剂如无特别说明均为市售购买。

[0176] 除非特殊注明,实施例混合溶剂的组分比例为体积比。

[0177] 实施例中超声操作是采用40Khz功率超声5分钟。

[0178] 制备例1

[0179] 参照专利文献W02007/144005A1实施例24的制备方法合成沃替西汀。具体为:氮气保护下向500mL四口烧瓶中依次加入200mL甲苯、40.76g叔丁醇钠、0.33gPd(dba)₂[二(二亚苄基丙酮)钯]和0.68g rac-BINAP(2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘),开动搅拌,再加入19.54g2,4-二甲基苯硫酚,析出白色沉淀,加入42.00g2-溴碘代苯,升温回流反应5小时,冷却到室温,过滤,除去不溶物,滤液倒回500mL四口烧瓶中,加入42.20g无水哌嗪、40.76g叔丁醇钠、0.33gPd(dba)₂和0.68g rac-BINAP,回流反应2小时,反应完成。

[0180] 冷却到室温,加入100mL水萃取,有机相过滤,滤液用3×80mL饱和食盐水洗涤,有机相加热到70℃,加入16.50mL48%的氢溴酸(145.9mmol)和8.3mL水,搅拌30分钟,冷却到室温,保温2小时,过滤,甲苯洗涤,抽干,滤饼在50℃下真空干燥10小时,得到40.18g类白色固体1-[2-(2,4-二甲基苯基硫基)苯基]哌嗪氢溴酸盐,即沃替西汀氢溴酸盐,摩尔收率75%。其¹H-NMR:(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):2.24(s,3H),2.33(s,3H),3.18(m,4H),3.26(m,4H),6.41(d,1H,J=7.6Hz),6.95-6.99(m,1H),7.04-7.10(m,3H),7.25-7.35(m,1H),8.72(s,2H)。

[0181] 将上步所得的40.18g沃替西汀氢溴酸盐溶于200mL水中,加入200mL二氯甲烷,用15%的氢氧化钠水溶液调节pH9~10,保温30分钟,静置分层,水相用100mL二氯甲烷萃取一次,合并有机相,100mL水洗涤,有机相分离,加入5g无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩于溶剂,得到类白色晶体1-[2-(2,4-二甲基苯基硫基)苯基]哌嗪29.7g,即沃替西汀,摩尔收率94.0%。

[0182] 所得沃替西汀样品的X射线粉末衍射图谱如图1所示,与W02007144005A1提供的该化合物的X射线粉末衍射图谱基本相同;其¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)2.10-2.30(m,1H),2.34(s,3H),2.38(s,3H),3.11(m,8H),6.52-6.54(m,1H),6.87-6.90(m,1H),7.04-7.10(m,3H),7.17(s,1H),7.28(m,1H),显示为沃替西汀。

[0183] 制备例2

[0184] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入125mL乙酸乙酯后,升温至70℃溶清;维持温度70℃,搅拌条件下,将3.4g氢溴酸(浓度为40%重量比,16.8mmol)缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,逐渐呈粘稠状;再加入25mL的乙酸乙酯,溶液可流动,移至室温搅拌4小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到沃替西汀氢溴酸盐的β晶体。产量为2.00g(5.3mmol),产率31.5%。

[0185] XRPD图谱如图7所示。显示与W02007144005A1提供的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体的X射线粉末衍射图谱一致。

[0186] 实施例1

[0187] 取8.00g(26.8mmol)沃替西汀置于250mL的圆底烧瓶中,加入122mL乙醇后超声溶解;取2.70g氢溴酸(浓度为40%重量比,13.3mmol),加入16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,40°C旋干除去溶剂,40°C真空干燥24小时,得到8.91g(13.1mmol)白色固体沃替西汀半氢溴酸盐,产率98.5%。

[0188] HPLC表征显示,该白色固体为沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1形成的沃替西汀半氢溴酸盐。具体测定方法为:取制得的白色固体,精密称定,以沃替西汀为对照品,用HPLC法测定,得到所述白色固体中沃替西汀的质量,以白色固体的总质量减去沃替西汀的质量,得到溴化氢的质量,经计算,白色固体中沃替西汀与溴化氢的摩尔比为2:1。

[0189] 另对该白色固体进行元素分析验证,该白色固体中的元素组成为:63.53%C,6.59%N,8.42%H(沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成盐的理论值:63.68%C,6.63%N,8.25%H),确认该白色固体为沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1形成的沃替西汀半氢溴酸盐。

[0190] 实施例2

[0191] 取14.24g(47.7mmol)沃替西汀,加入148mL乙酸异丙酯后超声溶解;取2.40g氢溴酸(浓度为40%重量比,11.9mmol),加入16mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入60ml乙酸异丙酯,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到7.95g(11.7mmol)白色固体沃替西汀半氢溴酸盐,产率98.9%。

[0192] HPLC表征显示,沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成半氢溴酸盐。

[0193] 元素分析:63.74%C,6.44%N,8.32%H(沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成盐的理论值:63.68%C,6.63%N,8.25%H)。

[0194] 实施例3

[0195] 取47.80g(160.2mmol)沃替西汀,加入122mL丙酮后超声溶解;取3.23g氢溴酸(浓度为40%重量比,16.0mmol),加入16mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入70ml丙酮,搅拌10分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到10.59g(15.6mmol)白色固体沃替西汀半氢溴酸盐,产率97.8%。

[0196] HPLC表征显示,沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成半氢溴酸盐。

[0197] 元素分析:63.28%C,6.44%N,8.38%H(沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成盐的理论值:63.68%C,6.63%N,8.25%H)。

[0198] 实施例4

[0199] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的1倍);取1.70g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入10mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的1倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液

中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌2小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为5.31g(7.8mmol),产率93.2%。

[0200] XRPD图谱如图2所示。

[0201] DSC图谱如图3所示。显示:在213℃开始熔融分解。

[0202] TGA图谱如图4所示。显示:在150℃之前基本无失重,为无水物,分解温度约为216℃。

[0203] 等温吸附曲线图如图5所示。显示:20%~80%相对湿度范围内重量变化为0.28%。

[0204] IR图谱如图6所示。

[0205] HPLC表征显示,沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成沃替西汀半氢溴酸盐。

[0206] 实施例5

[0207] 取10.04g(33.6mmol)沃替西汀,加入150mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙醇中溶解度的1倍);取1.70g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入20mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙醇中溶解度的0.5倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃搅拌15小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为4.97g(7.3mmol),产率87.2%。

[0208] 实施例6

[0209] 取27.2g(91.1mmol)沃替西汀,加入408mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的1倍);取1.85g氢溴酸(浓度为40%重量比,9.1mmol),加入11mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的1倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌4小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为5.29g(7.8mmol),产率85.3%。

[0210] 实施例7

[0211] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入750mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度为析晶温度-10℃下其在乙醇中溶解度的0.1倍);取1.68g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.3mmol),加入13mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度为析晶温度-10℃下其在乙醇中溶解度的0.8倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌48小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为3.78g(5.6mmol),产率67.1%。

[0212] 实施例8

[0213] 取7.44g(24.9mmol)沃替西汀,加入91mL甲醇超声溶解(沃替西汀的甲醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在甲醇中溶解度的0.8倍);取1.68g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.3mmol),加入20mL甲醇超声溶解(氢溴酸的甲醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在甲醇中溶解度的0.6倍);搅拌下,将沃替西汀的甲醇溶液缓慢滴加至氢溴酸的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为4.95g(7.3mmol),产率87.9%。

[0214] 实施例9

[0215] 取7.25g(24.3mmol)沃替西汀,加入220mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的0.5倍);取2.45g氢溴酸(浓度为40%重量比,12.1mmol),加入18mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度是析晶温度为室温下其在乙醇中溶解度的0.8倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为7.28g(10.7mmol),产率88.7%。

[0216] 实施例10

[0217] 取5.03g(16.9mmol)沃替西汀,加入76mL异丙醇后超声溶解;取1.70g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入10mL异丙醇后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌2小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为4.95g(7.3mmol),产率86.9%。

[0218] 实施例11

[0219] 取5.11g(17.1mmol)沃替西汀,加入751mL乙酸乙酯后超声溶解(沃替西汀的乙酸乙酯溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙酸乙酯中溶解度的0.2倍);取1.73g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.6mmol),加入10mL乙酸乙酯后超声溶解(氢溴酸的乙酸乙酯溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙酸乙酯中溶解度的0.3倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃搅拌4小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为3.20g(4.7mmol),产率55.2%。

[0220] 实施例12

[0221] 取5.05g(16.9mmol)沃替西汀,加入408mL丙酮超声溶解(沃替西汀的丙酮溶液的浓度为析晶温度-10℃下其在丙酮中溶解度的0.4倍);取1.70g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入10mL丙酮超声溶解(氢溴酸的丙酮溶液的浓度为析晶温度-10℃下其在丙酮中溶解度的0.3倍);搅拌下,将氢溴酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌25小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为4.30g(6.3mmol),产率75.5%。

[0222] 实施例13

[0223] 取4.96g(16.6mmol)沃替西汀,加入94mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙醇中溶解度的0.8倍);取1.67g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.3mmol),加入20mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度为析晶温度50℃下其在乙醇中溶解度的0.5倍);搅拌条件下,将沃替西汀的乙醇溶液缓慢滴加至氢溴酸的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃搅拌4小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为4.56g(6.7mmol),产率81.5%。

[0224] 实施例14

[0225] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度为析晶温度室温下其在乙醇中溶解度的1倍);取1.69g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入10mL乙醇超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度为析晶温度室温下其在乙醇中溶解度的1倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴

加过程中有固体析出,室温下搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为5.19g(7.7mmol),产率91.6%。

[0226] 实施例15

[0227] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解(沃替西汀的乙醇溶液的浓度为析晶温度室温下其在乙醇中溶解度的1倍);取1.69g氢溴酸(浓度为40%重量比,8.4mmol),加入20mL乙醇后超声溶解(氢溴酸的乙醇溶液的浓度为析晶温度室温下其在乙醇中溶解度的0.5倍);搅拌条件下,将氢溴酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌48小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体。产量为5.00g(7.4mmol),产率88.3%。

[0228] 实施例5~15制备得到的样品,经HPLC表征显示沃替西汀和溴化氢以摩尔比为2:1成半氢溴酸盐,并且具有与实施例4的样品相同或相似的XRPD图谱、DSC图谱、TGA图谱和IR图谱(未示出),说明实施例5~15的样品与实施例4的样品是相同的晶体。

[0229] 实施例16

[0230] 取14.24g(47.7mmol)沃替西汀,加入100mL异丙醇后超声溶解;取9.6g氢溴酸(浓度为40%重量比,47.4mmol),加入16mL异丙醇:水(5:1)的混合溶液后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇的水溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入60ml异丙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到20.0g白色固体沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物,产率96.0%。

[0231] 其¹H-NMR:(400MH,DMSO-d₆)δ(ppm):1.03(d,6H,J=6.0Hz),2.24(s,3H),2.33(s,3H),3.18(m,4H),3.26(m,4H),3.76-3.79(m,1H),6.41(d,1H,J=7.6Hz),6.95-6.99(m,1H),7.04-7.10(m,3H),7.25-7.35(m,1H),8.72(s,2H)。

[0232] 实施例17

[0233] 取15.00g(50.4mmol)沃替西汀,加入125mL异丙醇后超声溶解;取20.24g氢溴酸(浓度为40%重量比,100.00mmol),加入异丙醇:水(2:1)的混合溶液后超声溶解;搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇的水溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入60ml异丙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到20.91g白色固体沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物,产率95.2%。

[0234] 其¹H-NMR与实施例16的一致。

[0235] 实施例18

[0236] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入18mL异丙醇后,70℃搅拌溶解(沃替西汀的异丙醇溶液的浓度为70℃下其在异丙醇中溶解度的1倍);取3.38g氢溴酸(浓度为40%重量比,16.7mmol),加入2mL异丙醇后,70℃搅拌溶解(氢溴酸的异丙醇溶液的浓度为70℃下其在异丙醇中溶解度的1倍);搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加完后保持温度在70℃并搅拌10分钟形成悬浮液,之后转至室温搅拌1小时,过滤,滤饼20℃真空干燥10小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为7.03g,产率为95.8%。

[0237] 其¹H-NMR与实施例16的一致。

[0238] XRPD图谱如图8所示。

[0239] TGA图谱如图9所示。显示:在150℃之前失重13.6%,约合每分子沃替西汀氢溴酸

盐异丙醇溶剂化物含一分子异丙醇。

[0240] IR图谱如图10所示。

[0241] 实施例19

[0242] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入35mL异丙醇:水(5:1)的混合溶液后,60℃超声溶解(沃替西汀的异丙醇溶液的浓度为60℃下其在异丙醇中溶解度的0.8倍);取4.05g氢溴酸(浓度为40%重量比,20.0mmol),加入3mL异丙醇:水(4:1)的混合溶液后,60℃超声溶解(氢溴酸的异丙醇溶液的浓度为60℃下其在异丙醇:水(4:1)中溶解度的0.8倍);搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇水溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇水溶液中,滴加完后保持温度在60℃并搅拌15分钟形成悬浮液,之后转至室温搅拌5小时,过滤,滤饼30℃真空干燥18小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为6.92g,产率为94.5%。

[0243] 实施例20

[0244] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL异丙醇后,50℃超声溶解(沃替西汀的异丙醇溶液的浓度为50℃下其在异丙醇中溶解度的0.5倍);取5.06g氢溴酸(浓度为40%重量比,25.0mmol),加入6mL异丙醇:水(2:1)的混合溶液后,50℃超声溶解(氢溴酸的异丙醇溶液的浓度为50℃下其在异丙醇:水(2:1)中溶解度的0.5倍);搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇水溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加完后保持温度在50℃并搅拌20分钟形成悬浮液,之后转至室温搅拌10小时,过滤,滤饼40℃真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为6.47g,产率为88.3%。

[0245] 实施例21

[0246] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入500mL异丙醇后,40℃超声溶解(沃替西汀的异丙醇溶液的浓度为40℃下其在异丙醇中溶解度的0.1倍);取6.76g氢溴酸(浓度为40%重量比,33.4mmol),加入18mL异丙醇后,40℃超声溶解(氢溴酸的异丙醇溶液的浓度为40℃下其在异丙醇中溶解度的0.1倍);搅拌条件下,将氢溴酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加完后保持温度在40℃并搅拌30分钟形成悬浮液,之后转至室温搅拌48小时,过滤,滤饼10℃真空干燥48小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为5.68g,产率为77.4%。

[0247] 实施例22

[0248] 称取10.00g制备例1制备的沃替西汀氢溴酸盐,添加50mL异丙醇形成混悬液(该混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的2倍),将此混悬液在室温搅拌10小时,过滤,40℃干燥10小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为11.02g,产率为95.1%。

[0249] 实施例23

[0250] 称取15.00g制备例1制备的沃替西汀氢溴酸盐,添加50mL异丙醇:水(5:1)的混合溶剂形成混悬液(该混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的3倍),将此混悬液在室温搅拌18小时,过滤,30℃干燥18小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为16.32g,产率为93.9%。

[0251] 实施例24

[0252] 称取24.00g制备例1制备的沃替西汀氢溴酸盐,添加50mL异丙醇:水(4:1)的混合溶剂形成混悬液(该混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶温度下其在所述溶剂中溶解

度的5倍),将此混悬液在40°C搅拌24小时,过滤,10°C干燥24小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为25.51g,产率为91.7%。

[0253] 实施例25

[0254] 称取41.20g制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐的β晶体,添加50mL异丙醇:水(3:1)的混合溶剂形成混悬液(该混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的8倍),将此混悬液在45°C搅拌32小时,过滤,50°C干燥48小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为39.35g,产率为82.4%。

[0255] 实施例26

[0256] 称取50.02g制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐的β晶体,添加50mL异丙醇:水(2:1)的溶剂形成混悬液(该混悬液中沃替西汀氢溴酸盐的用量为析晶温度下其在所述溶剂中溶解度的10倍),将此混悬液在50°C搅拌48小时,过滤,60°C干燥32小时,得到本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物的晶体,产量为47.01g,产率为81.1%。

[0257] 实施例19~26制备得到的样品具有与实施例18的样品相同或相似的XRPD图谱、TGA图谱和IR图谱(未示出),说明实施例19~26的样品与实施例18的样品是相同的晶体。

[0258] 实施例27

[0259] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入45mL乙酸乙酯后超声溶解;取2.65g苯磺酸,加入14mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将苯磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入20mL乙酸乙酯,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀苯磺酸盐,产量为7.21g。

[0260] 实施例28

[0261] 取10.02g(33.6mmol)沃替西汀,加入60mL丙酮后超声溶解;取5.28g苯磺酸,加入16mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将苯磺酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入30mL丙酮,搅拌30分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀苯磺酸盐,产量为13.80g。

[0262] 实施例29

[0263] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL甲醇后超声溶解;取2.65g苯磺酸,加入12mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将苯磺酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀苯磺酸盐的晶型B,产量为7.59g。

[0264] 该沃替西汀苯磺酸盐的晶型B的X射线粉末衍射图在2θ角度为7.9±0.2°、15.7±0.2°、16.2±0.2°、17.7±0.2°、19.6±0.2°和23.6±0.2°处具有特征峰。

[0265] 实施例30

[0266] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL甲醇后超声溶解;取4.06g苯磺酸,加入12mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将苯磺酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,40°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀苯磺酸盐的晶型B,产量为7.02g。

[0267] 实施例31

[0268] 取5.41g(18.1mmol)沃替西汀,加入350mL正庚烷后超声溶解;取5.70g苯磺酸,加入14mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将苯磺酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正

庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌10小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀苯磺酸盐的晶型B,产量为6.12g。

[0269] 实施例30和31制备得到的样品与实施例29的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0270] 实施例32

[0271] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL甲醇后超声溶解;取3.22g柠檬酸,加入14mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将柠檬酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃旋干除去溶剂,再加入20mL甲醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀柠檬酸盐,产量为8.11g。

[0272] 实施例33

[0273] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入30mL丙酮后超声溶解;取4.10g柠檬酸,加入8mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将柠檬酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入10mL丙酮,搅拌10分钟,过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀柠檬酸盐,产量为8.12g。

[0274] 实施例34

[0275] 取5.33g(17.8mmol)沃替西汀,加入90mL乙醇后超声溶解;取3.21g柠檬酸,加入12mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将柠檬酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀柠檬酸盐的晶型C,产量为8.22g。

[0276] 该沃替西汀柠檬酸盐的晶型C的X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $5.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0277] 实施例35

[0278] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入100mL乙酸乙酯后超声溶解;取5.3g柠檬酸,加入12mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将柠檬酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,30℃搅拌4小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀柠檬酸盐的晶型C,产量为7.96g。

[0279] 实施例36

[0280] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入200mL丁酮后超声溶解;取6.4g柠檬酸置于,加入14mL丁酮后超声溶解;搅拌条件下,将柠檬酸的丁酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丁酮溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌10小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀柠檬酸盐的晶型C,产量为6.20g。

[0281] 实施例35和36制备得到的样品与实施例34的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0282] 实施例37

[0283] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入45mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取2.11g琥珀酸,加入9mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将琥珀酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入50mL甲基叔丁基醚,搅拌30分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀琥珀酸盐,产量为6.81g。

[0284] 实施例38

[0285] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入90mL乙醇后超声溶解;取3.0g琥珀酸,加入

16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将琥珀酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入20mL乙醇,搅拌40分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀琥珀酸盐,产量为6.53g。

[0286] 实施例39

[0287] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL乙酸异丙酯后超声溶解;取3.21g琥珀酸,加入10mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将琥珀酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀琥珀酸盐的晶型S,产量为6.74g。

[0288] 该沃替西汀琥珀酸盐的晶型S的X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $5.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.2 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0289] 实施例40

[0290] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL甲醇后超声溶解;取2.30g琥珀酸,加入12mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将琥珀酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀琥珀酸盐的晶型S,产量为6.84g。

[0291] 实施例41

[0292] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入400mL正庚烷后超声溶解;取2.87g琥珀酸,加入14mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将琥珀酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌10小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀琥珀酸盐的晶型S,产量为6.02g。

[0293] 实施例40和41制备得到的样品与实施例39的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0294] 实施例42

[0295] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入200mL丁酮后超声溶解;取2.94g对甲基苯磺酸,加入16mL丁酮后超声溶解;搅拌条件下,将对甲基苯磺酸的丁酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丁酮溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40mL丁酮,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀对甲基苯磺酸盐,产量为7.51g。

[0296] 实施例43

[0297] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL乙酸乙酯后超声溶解;取3.8g对甲基苯磺酸,加入10mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将对甲基苯磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入40mL乙酸乙酯,搅拌20分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀对甲基苯磺酸盐,产量为7.33g。

[0298] 实施例44

[0299] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL甲醇后超声溶解;取3.79g对甲基苯磺酸,加入12mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将对甲基苯磺酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对甲基苯磺酸盐的晶型T,产量为7.59g。

[0300] 该沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T的X射线粉末衍射图在2 θ 角度为 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0301] 实施例45

[0302] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入300mL正丁醇后超声溶解;取3.71g对甲基苯磺酸,加入12mL正丁醇后超声溶解;搅拌条件下,将对甲基苯磺酸的正丁醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的正丁醇溶液中,滴加过程中有固体析出,45℃搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对甲基苯磺酸盐的晶型T,产量为6.30g。

[0303] 实施例46

[0304] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入350mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取5.74g对甲基苯磺酸加入18mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将对甲基苯磺酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌10小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对甲基苯磺酸盐的晶型T,产量为6.02g。

[0305] 实施例45和46制备得到的样品与实施例44的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0306] 实施例47

[0307] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL甲醇后超声溶解;取3.97g对氯苯磺酸,加入16mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将对氯苯磺酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入40mL甲醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀对氯苯磺酸盐,产量为7.89g。

[0308] 实施例48

[0309] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL乙醇后超声溶解;取4.00g对氯苯磺酸,加入10mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将对氯苯磺酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃旋干除去溶剂,再加入40mL乙醇,搅拌20分钟,过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀对氯苯磺酸盐,产量为7.60g。

[0310] 实施例49

[0311] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入100mL丙酮后超声溶解;取3.22g对氯苯磺酸,加入12mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将对氯苯磺酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对氯苯磺酸盐的晶型Ch,产量为7.01g。

[0312] 该沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0313] 实施例50

[0314] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸乙酯后超声溶解;取5.01g对氯苯磺酸,加入10mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将对氯苯磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,30℃搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对氯苯磺酸盐的晶型Ch,产量为6.11g。

[0315] 实施例51

[0316] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL异丙醇后超声溶解;取6.43g对氯苯磺酸,加入18mL异丙醇后超声溶解;搅拌条件下,将对氯苯磺酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌10小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀对氯苯磺酸盐的晶型Ch,产量为6.98g。

[0317] 实施例50和51制备得到的样品与实施例49的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0318] 实施例52

[0319] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解;取4.26g乙二磺酸,加入16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将乙二磺酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40mL乙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀乙二磺酸盐,产量为7.90g。

[0320] 实施例53

[0321] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL正丁醇后超声溶解;取5.01g乙二磺酸,加入10mL正丁醇后超声溶解;搅拌条件下,将乙二磺酸的正丁醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的正丁醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入40mL正丁醇,搅拌20分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀乙二磺酸盐,产量为7.65g。

[0322] 实施例54

[0323] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入90mL乙酸异丙酯后超声溶解;取4.00g乙二磺酸置于,加入12mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将乙二磺酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二磺酸盐的晶型E,产量为7.23g。

[0324] 该沃替西汀乙二磺酸盐晶型E的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $3.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $4.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.4 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0325] 实施例55

[0326] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL丙酮后超声溶解;取3.33g乙二磺酸,加入10mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将乙二磺酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,40°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二磺酸盐的晶型E,产量为6.79g。

[0327] 实施例56

[0328] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入200mL丁酮后超声溶解;取3.45g乙二磺酸,加入15mL丁酮后超声溶解;搅拌条件下,将乙二磺酸的丁酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丁酮溶液中,滴加过程中有固体析出,20°C搅拌10小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二磺酸盐的晶型E,产量为6.29g。

[0329] 实施例55和56制备得到的样品与实施例54的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0330] 实施例57

[0331] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入100mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取2.67g α -酮戊二酸,加入16mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将 α -酮戊二酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40mL甲基叔丁基醚,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀 α -酮戊二酸盐,产量为7.32g。

[0332] 实施例58

[0333] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入380mL正丁醇后超声溶解;取2.50g α -酮戊二酸,加入10mL正丁醇后超声溶解;搅拌条件下,将 α -酮戊二酸的正丁醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的正丁醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入40mL正丁醇,搅

拌20分钟,过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀 α -酮戊二酸盐,产量为6.89g。

[0334] 实施例59

[0335] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL乙酸乙酯后超声溶解;取3.34g α -酮戊二酸,加入12mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将 α -酮戊二酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌5小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀 α -酮戊二酸盐的晶型G,产量为6.74g。

[0336] 该沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $12.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $20.8\pm 0.2^\circ$ 和 $21.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0337] 实施例60

[0338] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL丙酮后超声溶解;取3.02g α -酮戊二酸,加入10mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将 α -酮戊二酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,35℃搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀 α -酮戊二酸盐的晶型G,产量为6.25g。

[0339] 实施例61

[0340] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入380mL正庚烷后超声溶解;取4.87g α -酮戊二酸,加入15mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将 α -酮戊二酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,-10℃搅拌48小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀 α -酮戊二酸盐的晶型G,产量为6.11g。

[0341] 实施例60和61制备得到的样品与实施例59的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0342] 实施例62

[0343] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL甲醇后超声溶解;取6.12g1,5-萘二磺酸,加入16mL甲醇后超声溶解;搅拌条件下,将1,5-萘二磺酸的甲醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10℃旋干除去溶剂,再加入20mL甲醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀1,5-萘二磺酸盐,产量为11.01g。

[0344] 实施例63

[0345] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL异丙醇后超声溶解;取4.18g1,5-萘二磺酸,加入15mL异丙醇后超声溶解;搅拌条件下,将1,5-萘二磺酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50℃旋干除去溶剂,再加入40mL异丙醇,搅拌20分钟,过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀1,5-萘二磺酸盐,产量为10.55g。

[0346] 实施例64

[0347] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL丁酮后超声溶解;取5.57g1,5-萘二磺酸,加入12mL丁酮后超声溶解;搅拌条件下,将1,5-萘二磺酸的丁酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丁酮溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌5小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1,5-萘二磺酸盐的晶型N,产量为10.49g。

[0348] 该沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $13.1\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 和 $23.4\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0349] 实施例65

[0350] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸乙酯后超声溶解;取8.01g1,5-萘二磺酸,加入10mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将1,5-萘二磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,40°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1,5-萘二磺酸盐的晶型N,产量为9.87g。

[0351] 实施例66

[0352] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入380mL正庚烷后超声溶解;取9.11g1,5-萘二磺酸,加入18mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将1,5-萘二磺酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,20°C搅拌7小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1,5-萘二磺酸盐的晶型N,产量为10.06g。

[0353] 实施例65和66制备得到的样品与实施例64的样品具有相同或相似的XRPD图谱,

[0354] 实施例67

[0355] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入100mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取4.10g2-萘磺酸,加入16mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将2-萘磺酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40mL甲基叔丁基醚,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀2-萘磺酸盐,产量为8.42g。

[0356] 实施例68

[0357] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL正丁醇后超声溶解;取6.13g2-萘磺酸,加入10mL正丁醇后超声溶解;搅拌条件下,将2-萘磺酸的正丁醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的正丁醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入30mL正丁醇,搅拌20分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀2-萘磺酸盐,产量为8.30g。

[0358] 实施例69

[0359] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL乙酸乙酯后超声溶解;取3.48g2-萘磺酸,加入12mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将2-萘磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀2-萘磺酸盐的晶型Na,产量为8.36g。

[0360] 该沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0361] 实施例70

[0362] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL丙酮后超声溶解;取4.18g2-萘磺酸,加入10mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将2-萘磺酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,30°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀2-萘磺酸盐的晶型Na,产量为8.01g。

[0363] 实施例71

[0364] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸乙酯后超声溶解;取4.01g2-萘磺酸,加入15mL乙酸乙酯后超声溶解;搅拌条件下,将2-萘磺酸的乙酸乙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸乙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C搅拌16小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀2-萘磺酸盐的晶型Na,产量为7.84g。

[0365] 实施例70和71制备得到的样品与实施例69的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0366] 实施例72

[0367] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解;取3.45g3-羟基-2-萘甲酸,加入16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将3-羟基-2-萘甲酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40ml乙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐,产量为6.90g。

[0368] 实施例73

[0369] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入200mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取6.01g3-羟基-2-萘甲酸,加入10mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将3-羟基-2-萘甲酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入40ml甲基叔丁基醚,搅拌20分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐,产量为6.71g。

[0370] 实施例74

[0371] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸异丙酯后超声溶解;取3.15g3-羟基-2-萘甲酸,加入12mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将3-羟基-2-萘甲酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐的晶型H,产量为6.29g。

[0372] 该沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐晶型H的X射线粉末衍射图在2 θ 角度为11.8 \pm 0.2°、15.2 \pm 0.2°、16.9 \pm 0.2°、17.8 \pm 0.2°、18.5 \pm 0.2°和21.4 \pm 0.2°处具有特征峰。

[0373] 实施例75

[0374] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入80mL丙酮后超声溶解;取5.00g3-羟基-2-萘甲酸,加入10mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将3-羟基-2-萘甲酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,30°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐的晶型H,产量为6.59g。

[0375] 实施例76

[0376] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入500mL正庚烷后超声溶解;取6.28g3-羟基-2-萘甲酸,加入15mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将3-羟基-2-萘甲酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,5°C搅拌10小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸盐的晶型H,产量为6.21g。

[0377] 实施例75和76制备得到的样品与实施例74的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0378] 实施例77

[0379] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解;取3.45g1-羟基-2-萘甲酸,加入16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将1-羟基-2-萘甲酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40ml乙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐,产量为6.91g。

[0380] 实施例78

[0381] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入60mL丁酮后超声溶解;取4.16g1-羟基-2-萘甲

酸,加入10mL丁酮后超声溶解;搅拌条件下,将1-羟基-2-萘甲酸的正丁醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的丁酮溶液中,滴加过程中有固体析出,31°C旋干除去溶剂,再加入40mL丁酮,搅拌20分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐,产量为6.80g。

[0382] 实施例79

[0383] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸异丙酯后超声溶解;取3.23g1-羟基-2-萘甲酸,加入12mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将1-羟基-2-萘甲酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌4小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型Hy,产量为6.52g。

[0384] 该沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy的X射线粉末衍射图在2 θ 角度为6.1 \pm 0.2°、7.2 \pm 0.2°、11.2 \pm 0.2°、14.3 \pm 0.2°、18.9 \pm 0.2°和22.4 \pm 0.2°处具有特征峰。

[0385] 实施例80

[0386] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入250mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取4.01g1-羟基-2-萘甲酸,加入10mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将1-羟基-2-萘甲酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,40°C搅拌1小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型Hy,产量为6.48g。

[0387] 实施例81

[0388] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入500mL正庚烷后超声溶解;取4.81g1-羟基-2-萘甲酸,加入15mL正庚烷后超声溶解;搅拌条件下,将1-羟基-2-萘甲酸的正庚烷溶液缓慢滴加至沃替西汀的正庚烷溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C搅拌36小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型Hy,产量为6.39g。

[0389] 实施例80和81制备得到的样品与实施例79的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0390] 实施例82

[0391] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入75mL乙醇后超声溶解;取2.18g乙二酸,加入16mL乙醇后超声溶解;搅拌条件下,将乙二酸的乙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,10°C旋干除去溶剂,再加入40mL乙醇,搅拌10分钟,过滤,室温真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀乙二酸盐,产量为6.51g。

[0392] 实施例83

[0393] 取5.02g(16.8mmol)沃替西汀,加入150mL异丙醇后超声溶解;取1.77g乙二酸,加入10mL异丙醇后超声溶解;搅拌条件下,将乙二酸的异丙醇溶液缓慢滴加至沃替西汀的异丙醇溶液中,滴加过程中有固体析出,50°C旋干除去溶剂,再加入40mL异丙醇,搅拌25分钟,过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明的沃替西汀乙二酸盐,产量为6.39g。

[0394] 实施例84

[0395] 取5.03g(16.8mmol)沃替西汀,加入450mL乙酸异丙酯后超声溶解;取2.36g乙二酸,加入12mL乙酸异丙酯后超声溶解;搅拌条件下,将乙二酸的乙酸异丙酯溶液缓慢滴加至沃替西汀的乙酸异丙酯溶液中,滴加过程中有固体析出,室温下搅拌3小时后,减压过滤,40°C真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二酸盐的晶型O,产量为6.33g。

[0396] 该沃替西汀乙二酸盐晶型0的X射线粉末衍射图在 2θ 角度为 $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 和 $20.7\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0397] 实施例85

[0398] 取5.00g(16.8mmol)沃替西汀,加入100mL丙酮后超声溶解;取1.51g乙二酸置于,加入10mL丙酮后超声溶解;搅拌条件下,将乙二酸的丙酮溶液缓慢滴加至沃替西汀的丙酮溶液中,滴加过程中有固体析出,32℃搅拌1小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二酸盐的晶型0,产量为6.31g。

[0399] 实施例86

[0400] 取5.01g(16.8mmol)沃替西汀,加入200mL甲基叔丁基醚后超声溶解;取2.20g乙二酸,加入15mL甲基叔丁基醚后超声溶解;搅拌条件下,将乙二酸的甲基叔丁基醚溶液缓慢滴加至沃替西汀的甲基叔丁基醚溶液中,滴加过程中有固体析出,8℃搅拌10小时后,减压过滤,40℃真空干燥24小时,得到本发明沃替西汀乙二酸盐的晶型0,产量为6.21g。

[0401] 实施例85和86制备得到的样品与实施例84的样品具有相同或相似的XRPD图谱。

[0402] 实施例87

[0403] 取实施例22的本发明制备的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化合物晶体12.5g,70℃真空干燥24小时,脱溶剂后得到沃替西汀氢溴酸盐10.8g。

[0404] 实施例88

[0405] 针对本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体与已知沃替西汀氢溴酸盐的 β 晶体,进行稳定性竞争实验和吸湿性的性能比较,结果见表2。

[0406] 所述稳定性竞争实验是:分别取等量(250mg)的实施例4制备的本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体及制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体的样品,分别置于3mL的乙醇或水中,形成悬浊液,样品在乙醇或水中均无溶剂化物生成,室温或60℃条件下搅拌7天后,进行XRPD表征。

[0407] 所述吸湿性比较:通过DVS等温吸附曲线检测获得,取20%~80%相对湿度范围内的重量变化值。

[0408] 表2本发明晶体与已知晶体的性能比较结果

[0409]

晶体	稳定性竞争实验	吸湿性比较
已知的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体	①室温下, β 晶体和本发明晶体在乙醇或水中竞争晶浆, β 晶体转变成本发明晶体; ②60℃下, β 晶体和本发明晶体在乙醇或水中竞争晶浆, β 晶体转变成本发明晶体。	0.60%
本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体		0.28%

[0410] 由表2结果可知:通过稳定性竞争实验,在室温或60℃条件下,已知的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体和本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体在乙醇或水中竞争晶浆,XRPD表明,已知的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体完全转变成为本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体,说明本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体比已知沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体稳定。通过20%~80%相对湿度范围内的吸湿性比较,可以看出本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体的吸湿性较已知 β 晶

体吸湿性更小。

[0411] 实施例89

[0412] 针对本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物、由本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物转化得到的沃替西汀氢溴酸盐与已知的沃替西汀氢溴酸盐进行HPLC纯度的比较。

[0413] 具体操作如下：

[0414] 参照制备例1，制备了已知的沃替西汀氢溴酸盐的两批样品，样品编号为1、2；

[0415] 参照实施例22，以上述样品1、2为原料，制备了本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体，两批产物样品的编号为3、4；

[0416] 参照实施例87，将上述样品3、4转化为沃替西汀氢溴酸盐，两批产物样品的编号为5、6；

[0417] 分别取样品1~6约5mg，进行HPLC纯度检测，结果见表3。

[0418] 表3 HPLC纯度比较结果

[0419]

样品编号	最大单杂含量 (%)	样品纯度 (%)
1	0.37	99.63
2	0.19	99.71
3	未检出	100.0
4	未检出	100.0
5	未检出	100.0
6	未检出	100.0

[0420] 由表3结果可知：已知的沃替西汀氢溴酸盐样品纯度偏低，最大单杂含量较高；将该已知的沃替西汀氢溴酸盐样品转化为本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体、再转化为沃替西汀氢溴酸盐后，样品的最大单杂未检出、纯度达到了100%，获得了高质量的产品。说明：通过形成本发明的沃替西汀氢溴酸盐异丙醇溶剂化物晶体，能够除去已知的沃替西汀氢溴酸盐样品中的最大单杂，对样品的纯化起到了很好的作用。

[0421] 实施例90

[0422] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的胶囊剂，规格为每粒重150mg，含11.3mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体（相当于10mg沃替西汀）。具体配方见表4。

[0423] 表4胶囊剂配方（10mg沃替西汀/粒）

[0424]

成分	质量 (mg/粒)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	11.3
乳糖	68.7
玉米淀粉	66
聚维酮	4

[0425] 该胶囊剂（一万粒规模）的制备步骤如下：

[0426] 1)将聚维酮K30溶于50%体积百分比的乙醇水溶液中备用。

[0427] 2)将上述沃替西汀半氢溴酸盐晶体过100目筛，后与乳糖和玉米淀粉混匀，将聚维酮K30溶液加入混合粉中制软材，过20~40目筛制粒，干燥。

[0428] 3)将干燥后颗粒整粒后充填胶囊。

[0429] 实施例91

[0430] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的胶囊剂,规格为每粒重150mg,含22.7mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于20mg沃替西汀)。具体配方见表5。

[0431] 表5胶囊剂配方(20mg沃替西汀/粒)

	成分	质量 (mg/粒)
[0432]	本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	22.7
	乳糖	61.8
	玉米淀粉	61.5
	聚维酮	4

[0433] 该胶囊剂的制备步骤如下。

[0434] 该胶囊剂(一万粒规模)的制备步骤如下:

[0435] 1)将聚维酮K30溶于乙醇溶液中备用。

[0436] 2)将上述沃替西汀半氢溴酸盐晶体过100目筛,后与乳糖和玉米淀粉混匀,将聚维酮K30溶液加入混合粉中制软材,过20~40目筛制粒,干燥。

[0437] 3)将干燥后颗粒整粒后充填胶囊。

[0438] 实施例92-104

[0439] 制备以本发明沃替西汀其他盐或溶剂化物的晶型作为药物活性成分的胶囊剂,规格为每粒重150mg,含10mg或20mg的沃替西汀。

[0440] 配方如下:将实施例90~91中的沃替西汀半氢溴酸盐晶体分别替换为本发明制备的沃替西汀氢溴酸盐的异丙醇溶剂化物晶体、沃替西汀苯磺酸盐晶型B、沃替西汀柠檬酸盐晶型C、沃替西汀琥珀酸盐晶型S、沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T、沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch、沃替西汀乙二磺酸盐晶型E、沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N、沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸晶型H、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy和沃替西汀乙二酸盐晶型O,各配方的晶型中沃替西汀的摩尔含量和实施例90~91中沃替西汀的摩尔含量相同,各配方中的填充剂和实施例90~91中的相同,。

[0441] 各胶囊剂的制备步骤与实施例90~91的制备步骤相同。

[0442] 实施例105

[0443] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含2.8mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于2.5mg沃替西汀)。具体配方见表6。

[0444] 表6片剂配方(2.5mg沃替西汀/片)

	成分	质量 (mg/片)
[0445]	本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	2.8
	乳糖	48.6
	玉米淀粉	23.8
	聚乙烯吡咯烷酮	3.4
	水	9.7
	微晶纤维素	18
	交联羧甲基纤维素钠	2.7
	硬脂酸镁	0.7

[0446] 该片剂(一万片规模)的制备步骤如下:

[0447] 1)将上述沃替西汀半氢溴酸盐晶体过100目筛,硬脂酸镁过60目筛,其余固体辅料

分别过80目筛。

[0448] 2)将过筛后的沃替西汀半氢溴酸盐晶体、乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮VA64和1/2量的交联羧甲基纤维素钠在混合机中混合均匀,用水作润湿剂制粒。

[0449] 3)湿颗粒在烘箱中干燥至水分在3%以下,向干颗粒中加入另外1/2量的交联羧甲基纤维素钠及硬脂酸镁,混合均匀,测定颗粒中主药成分,确定片重,压片。

[0450] 实施例106

[0451] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含14.2mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于12.5mg沃替西汀)。具体配方见表7。

[0452] 表7片剂配方(12.5mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	14.2
乳糖	38.2
玉米淀粉	23
聚乙烯吡咯烷酮	3.4
乙醇	9.3
微晶纤维素	17.8
交联羧甲基纤维素钠	2.7
硬脂酸镁	0.7

[0454] 该片剂(一万片规模)的制备步骤如下:

[0455] 1)将上述沃替西汀半氢溴酸盐晶体过100目筛,硬脂酸镁过60目筛,其余固体辅料分别过80目筛。

[0456] 2)将过筛后的沃替西汀半氢溴酸盐晶体、乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和1/2量的交联羧甲基纤维素钠在混合机中混合均匀,用乙醇作润湿剂制粒。

[0457] 3)湿颗粒在烘箱中干燥至水分在3%以下,向干颗粒中加入另外1/2量的交联羧甲基纤维素钠及硬脂酸镁,混合均匀,测定颗粒中主药成分,确定片重,压片。

[0458] 实施例107

[0459] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含22.7mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于20mg沃替西汀)。具体配方见表8。

[0460] 表8片剂配方(20mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	22.7
乳糖	39.2
玉米淀粉	18.8
聚乙烯吡咯烷酮	2.6
水	7.4
微晶纤维素	13.7
交联羧甲基纤维素钠	2.4
硬脂酸镁	0.6

[0462] 该片剂的制备步骤与实施例105的制备步骤相同。

[0463] 实施例108

[0464] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含22.7mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于20mg沃替西汀)。具体配方见表9。

[0465] 表9片剂配方(20mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	22.7
甘露醇	38.5
玉米淀粉	15
聚乙烯吡咯烷酮	2.4
乙醇	8.2
微晶纤维素	18.1
羧甲基淀粉钠	2.9
硬脂酸镁	0.4

[0467] 该片剂的制备步骤与实施例106的制备步骤相同。

[0468] 实施例109

[0469] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含11.3mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于10mg沃替西汀)。具体配方见表10。

[0470] 表10片剂配方(10mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	11.3
甘露醇	43
玉米淀粉	19.6
聚乙烯吡咯烷酮	3.2
乙醇	8.4
微晶纤维素	19.4
羧甲基淀粉钠	3.1
硬脂酸镁	0.4

[0472] 该片剂的制备步骤与实施例106的制备步骤相同。

[0473] 实施例110

[0474] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含5.7mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于5mg沃替西汀)。具体配方见表11。

[0475] 表11片剂配方(5mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	5.7
甘露醇	42.5
玉米淀粉	25.8
聚乙烯吡咯烷酮	3.2
水	8.8
微晶纤维素	19.3
羧甲基淀粉钠	3.1
硬脂酸镁	0.4

[0477] 该片剂的制备步骤与实施例105的制备步骤相同。

[0478] 实施例111

[0479] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含2.8mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于2.5mg沃替西汀)。具体配方见表12。

[0480] 表12片剂配方(2.5mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	2.8
甘露醇	46.5
玉米淀粉	24
[0481] 聚乙烯吡咯烷酮	3.3
水	9.2
微晶纤维素	20.0
羧甲基淀粉钠	3.0
硬脂酸镁	0.4

[0482] 该片剂的制备步骤与实施例105的制备步骤相同。

[0483] 实施例112

[0484] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的片剂,规格为每片重100mg,含4.5mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于4mg沃替西汀)。具体配方见表13。

[0485] 表13片剂配方(4mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	4.5
[0486] 无水磷酸氢钙	45.6
玉米淀粉	23.4
共聚维酮	3.1

[0487] 乙醇	9.3
微晶纤维素	20.0
羧甲基淀粉钠	3.0
硬脂酸镁	0.4

[0488] 该片剂的制备步骤与实施例106的制备步骤相同。

[0489] 实施例113~125

[0490] 以本发明沃替西汀其他盐或溶剂化物的晶型作为药物活性成分的片剂,参照实施例105~112的配方,规格为每片重100mg,分别含2.5mg、12.5mg、20mg、20mg、10mg、5mg、2.5mg、4mg的沃替西汀。

[0491] 配方如下:将实施例105~112中的沃替西汀半氢溴酸盐晶体分别替换为本发明制备的沃替西汀氢溴酸盐的异丙醇溶剂化物晶体、沃替西汀苯磺酸盐晶型B、沃替西汀柠檬酸盐晶型C、沃替西汀琥珀酸盐晶型S、沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T、沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch、沃替西汀乙二磺酸盐晶型E、沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N、沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸晶型H、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy和沃替西汀乙二酸盐晶型O,各配方中沃替西汀的摩尔含量和实施例105~112中沃替西汀的的摩尔含量相同,各配方中的填充剂和实施例105~112中的相同。

[0492] 各胶囊剂的制备步骤与实施例105~112的制备步骤相同。

[0493] 实施例126

[0494] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的口服混悬剂,规格为每瓶50mL,含113mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于100mg沃替西汀)。

[0495] 口服混悬剂的配方如下:

[0496] 本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体:2.2g(相当于2g沃替西汀)

[0497] 苍耳树胶:8g

[0498] 枸橼酸一钠:2g

[0499] 尼泊金甲酯:1.4g

[0500] 单糖浆:150mL

[0501] 橙香精:1mL

[0502] 水:加水至1000mL

[0503] 口服混悬剂的制备步骤如下:

[0504] 将本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体、苍耳树胶、枸橼酸一钠、尼泊金甲酯、单糖浆、橙香精混合,加水至1000mL即得50瓶。

[0505] 实施例127~139

[0506] 制备以本发明沃替西汀其他盐的晶型作为药物活性成分的口服混悬剂,规格为每瓶50mL,含相当于100mg沃替西汀。

[0507] 配方如下:参照实施例126的配方,将实施例126中的沃替西汀半氢溴酸盐晶体分别替换为本发明制备的沃替西汀氢溴酸盐的异丙醇溶剂化物晶体、沃替西汀苯磺酸盐晶型B、沃替西汀柠檬酸盐晶型C、沃替西汀琥珀酸盐晶型S、沃替西汀对甲基苯磺酸盐晶型T、沃替西汀对氯苯磺酸盐晶型Ch、沃替西汀乙二磺酸盐晶型E、沃替西汀 α -酮戊二酸盐晶型G、沃替西汀1,5-萘二磺酸盐晶型N、沃替西汀2-萘磺酸盐晶型Na、沃替西汀3-羟基-2-萘甲酸晶型H、沃替西汀1-羟基-2-萘甲酸盐晶型Hy和沃替西汀乙二酸盐晶型O,各配方中沃替西汀的摩尔含量和实施例126中沃替西汀的摩尔含量相同,各配方中的填充剂和实施例126中的相同。

[0508] 各口服混悬剂的制备步骤与实施例126的制备步骤相同。

[0509] 实施例140

[0510] 取本发明制备的沃替西汀半氢溴酸盐的晶体、制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体和含有20%本发明沃替西汀半氢溴酸盐晶体的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体,按照实施例105的方法进行压片,然后进行晶型稳定性的比较。

[0511] 参考《中国药典》2010版中“贝诺酯片”的溶出条件进行溶出度测定,采用浆法,以900ml的水作为溶出介质,温度37 $^{\circ}$ C,搅拌浆转速为50转/分钟,分别于2分钟、10分钟、20分钟、40分钟、60分钟时取样3ml,每次取样后用水补足,HPLC测定各时间点样品的浓度,绘制溶出曲线。

[0512] 本领域技术人员公知,在药物制剂开发和贮存过程中,保证单一晶型的稳定性是非常重要的。而由表14和图11示出的相关溶出数据和溶出曲线可以看出:混晶(如含20%本发明沃替西汀半氢溴酸盐晶体的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体)与纯的晶型(如本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体或沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体)相比,溶出度发生了变化,导致了产品质量不稳定。而根据实施例88可知,现有的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体在乙醇或水存在条件下,会完全转变成为本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体。因此,用已知的沃替西汀氢溴酸盐 β 晶体作为原料制备制剂和存贮时,因有乙醇或水的存在而发生晶型转变,从而使产品质量不稳定。而本发明制备的沃替西汀半氢溴酸盐晶体则比较稳定,在常规条件和含乙醇或水条件下均不发生晶型转变,因此,本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体更适合固体制剂的湿法制粒工艺或制成口服悬浮液剂型。

[0513] 表14溶出数据比较

[0514]

取样时间(分钟)	本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体		沃替西汀氢溴酸盐β晶体		含20%本发明沃替西汀半氢溴酸盐晶体的沃替西汀氢溴酸盐β晶体	
	浓度(mg/ml)	累积溶出百分比(%)	浓度(mg/ml)	累积溶出百分比(%)	浓度(mg/ml)	累积溶出百分比(%)
2	0.00227	8.2	0.01312	40.1	0.00758	24.6
10	0.00432	15.5	0.02805	85.8	0.01726	56.1
20	0.00772	27.7	0.03002	91.8	0.02565	83.4
40	0.01133	52.4	0.03166	96.8	0.02697	87.7
60	0.02786	100.0	0.03342	100.0	0.02786	100.0

[0515] 实施例141

[0516] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的缓释片剂。规格为每片重100mg,含2.8mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于2.5mg沃替西汀)。具体配方见表15。

[0517] 表15缓释片剂配方(2.5mg沃替西汀/片)

[0518]

成分	质量(mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	2.8
乳糖	48.6
羟丙甲纤维素	33.5
聚乙烯吡咯烷酮	3.4
微晶纤维素	18
交联羧甲基纤维素钠	2.7
硬脂酸镁	0.7

[0519] 该缓释片剂(一万片规模)的制备步骤如下:

[0520] 1)将上述沃替西汀半氢溴酸盐晶体过100目筛,硬脂酸镁过60目筛,其余固体辅料分别过80目筛。

[0521] 2)将过筛后的沃替西汀半氢溴酸盐晶体、乳糖、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁和交联羧甲基纤维素钠在混合机中混合均匀,混合均匀,测定颗粒中主药成分,确定片重,压片。

[0522] 实施例142

[0523] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的缓释片剂,规格为每片重100mg,含11.3mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于10mg沃替西汀)。具体配方见表16。

[0524] 表16缓释片剂配方(10mg沃替西汀/片)

[0525]

成分	质量(mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	11.3
甘露醇	43
羟丙甲纤维素	28
聚乙烯吡咯烷酮	3.2
微晶纤维素	19.4
羧甲基淀粉钠	3.1
硬脂酸镁	0.4

[0526] 该缓释片剂的制备步骤与实施例141的制备步骤相同。

[0527] 实施例143

[0528] 制备以本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体作为药物活性成分的缓释片剂,规格为每片重100mg,含22.7mg沃替西汀半氢溴酸盐晶体(相当于20mg沃替西汀)。具体配方见表17。

[0529] 表17缓释片剂配方(20mg沃替西汀/片)

成分	质量 (mg/片)
本发明的沃替西汀半氢溴酸盐晶体	22.7
乳糖	39.2
羟丙甲纤维素	26.2
聚乙烯吡咯烷酮	2.6
微晶纤维素	13.7
交联羧甲基纤维素钠	2.4
硬脂酸镁	0.6

[0531] 该缓释片剂的制备步骤与实施例141的制备步骤相同。

[0532] 实施例144

[0533] 缓释片剂的溶出度比较试验。

[0534] 取本发明制备的沃替西汀半氢溴酸盐的晶体、制备例2制备的沃替西汀氢溴酸盐β晶体,按照实施例141的方法进行压片,然后进行溶出度的比较。

[0535] 以水为溶出介质,溶出试验仪的参数设置为温度37℃,搅拌浆转速为50转/分钟,分别于0.5小时、1小时、2小时、6小时、12时取样3ml,每次取样后用水补足,HPLC测定各时间点样品的浓度。

[0536] 结果如表18,可以看出本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体缓释片剂在1小时溶出14.3%,6小时溶出58.5%,而沃替西汀氢溴酸盐β晶体片剂在0.5小时溶出达50.0%,有明显的突释现象。因此,与沃替西汀氢溴酸盐β晶体相比,本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体更适合制备缓释制剂,达到缓释效果。

[0537] 表18溶出数据比较

取样时间(小时)	本发明沃替西汀半氢溴酸盐的晶体		沃替西汀氢溴酸盐β晶体	
	浓度(mg/ml)	累积溶出百分比(%)	浓度(mg/ml)	累积溶出百分比(%)
0.5	0.00225	8.1	0.01637	50.0
1	0.00398	14.3	0.02971	90.9
2	0.00765	27.4	0.03081	94.2
6	0.01264	58.5	0.03156	96.5
12	0.02633	94.5	0.03342	100.0

[0539] 以上所述,仅为本发明具体实施方式,但本发明保护范围并不局限于此,本领域技术人员在本发明所公开的技术内容基础上,可经过创造性劳动想到的变化或替换,都应

涵盖在本发明保护范围之内。因此,本发明保护范围应该以权利要求书所限定的保护范围为准。

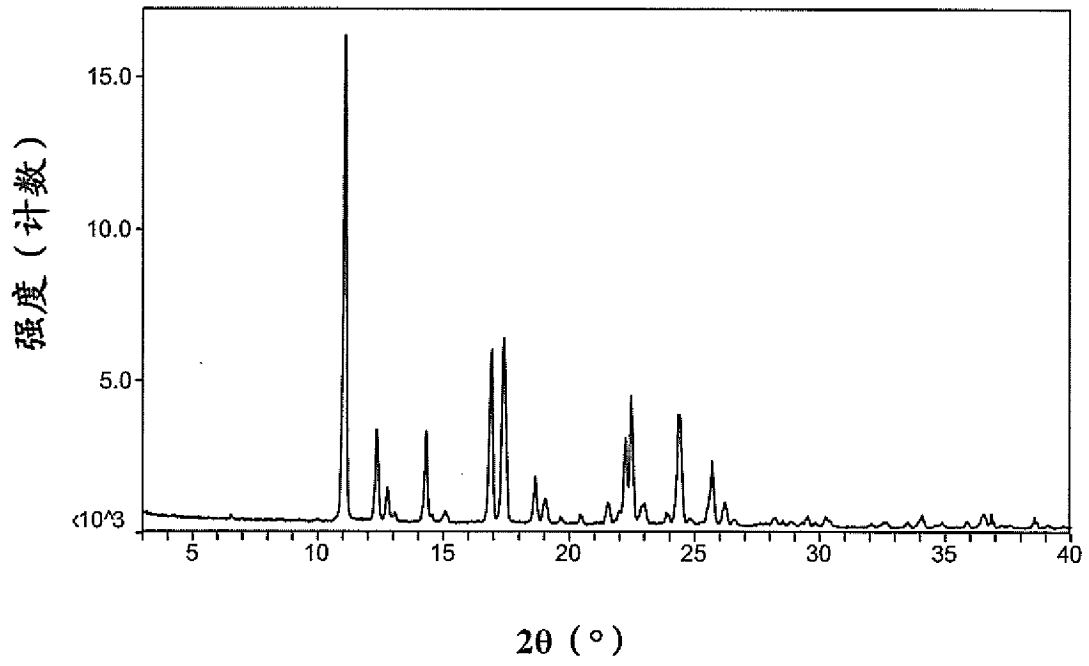


图1

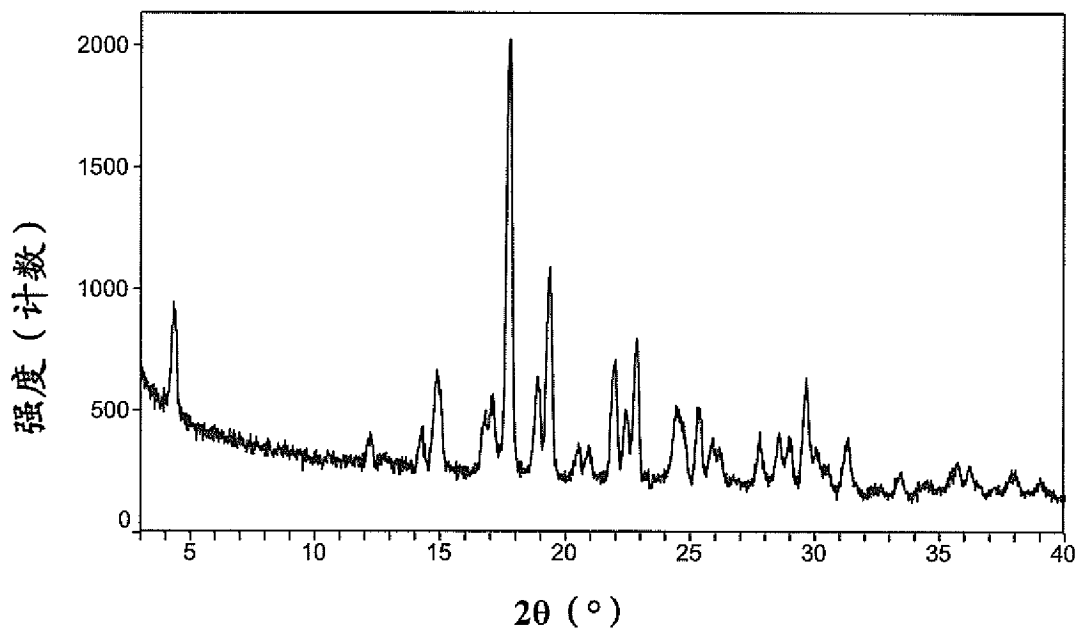


图2

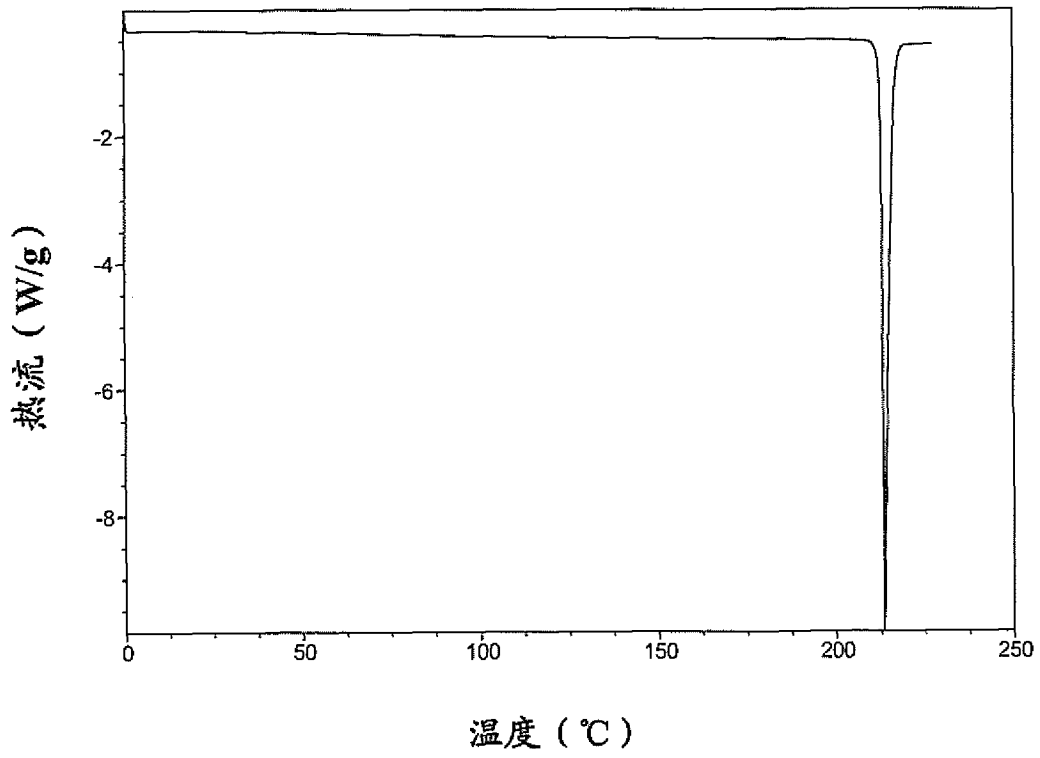


图3

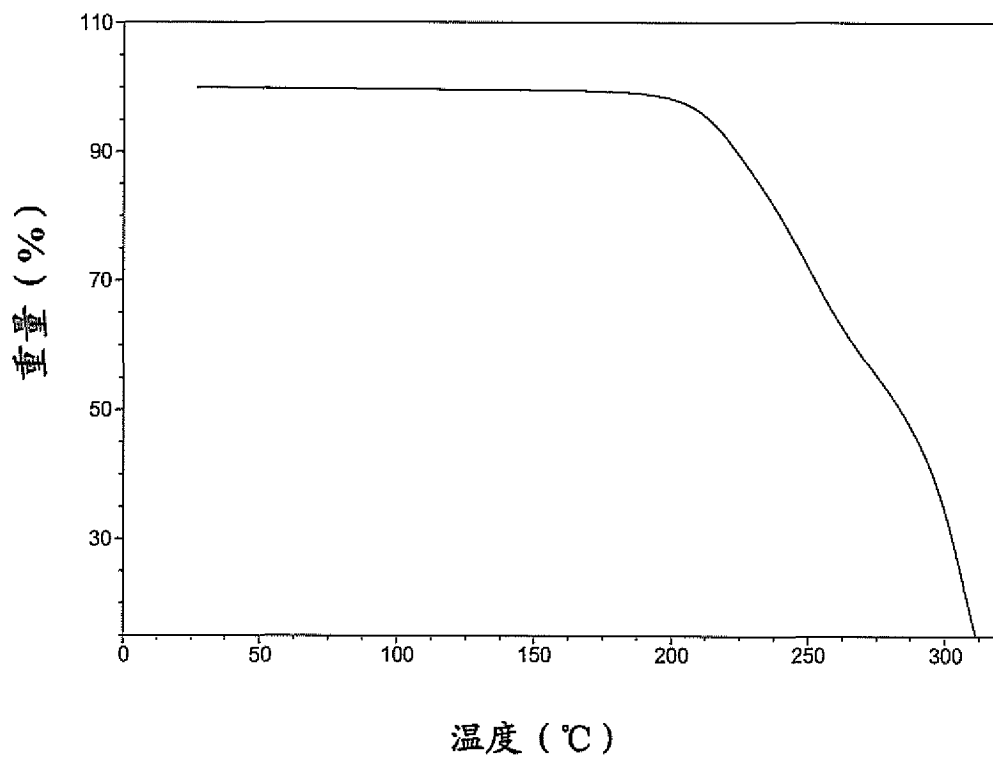


图4

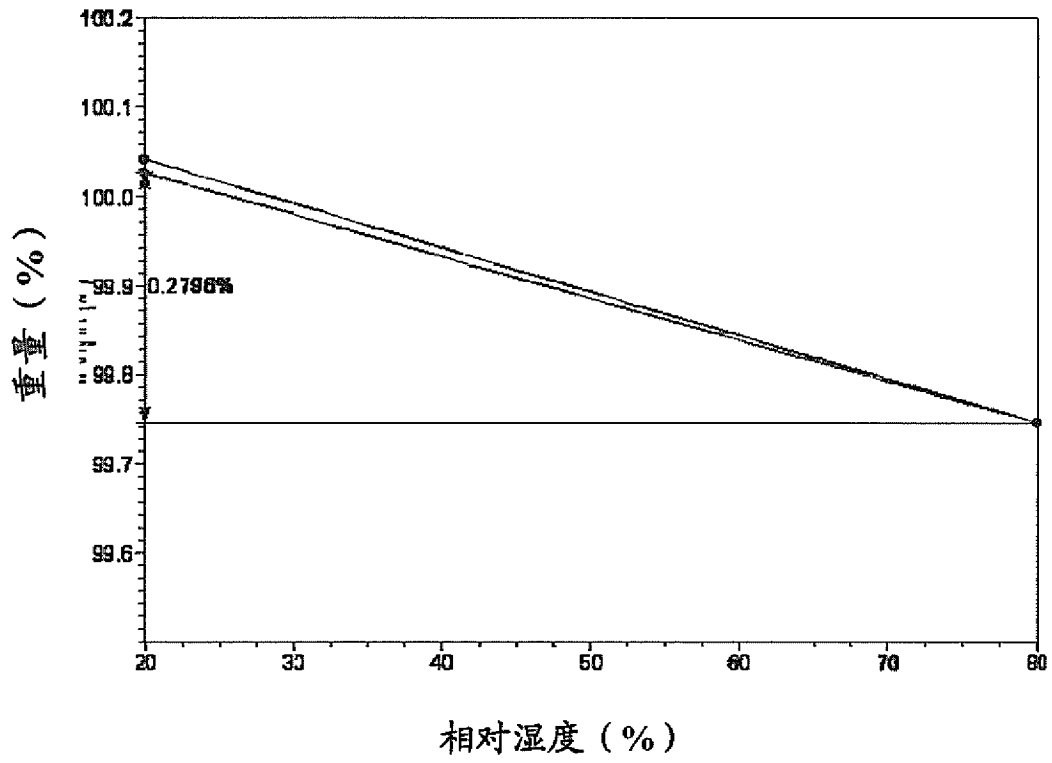


图5

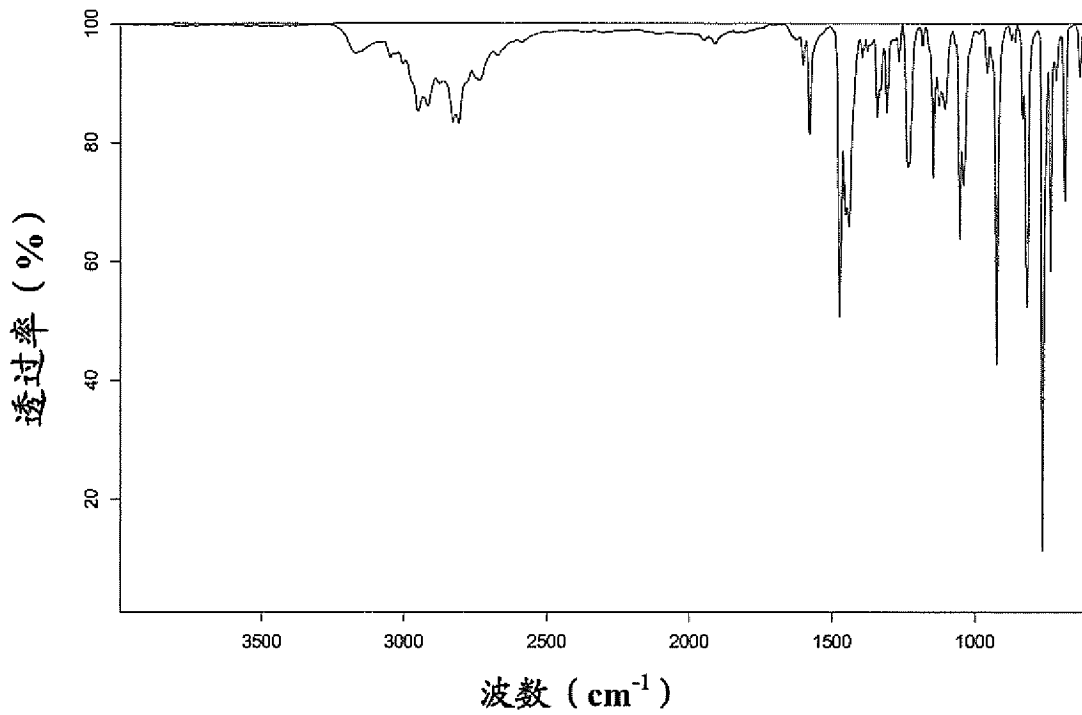


图6

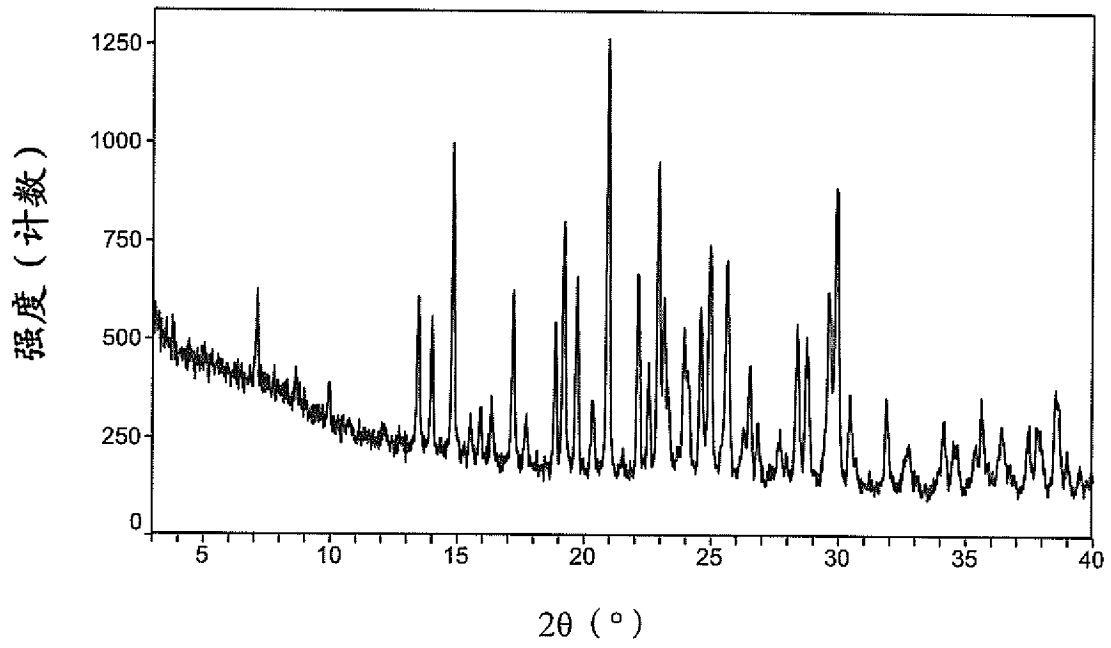


图7

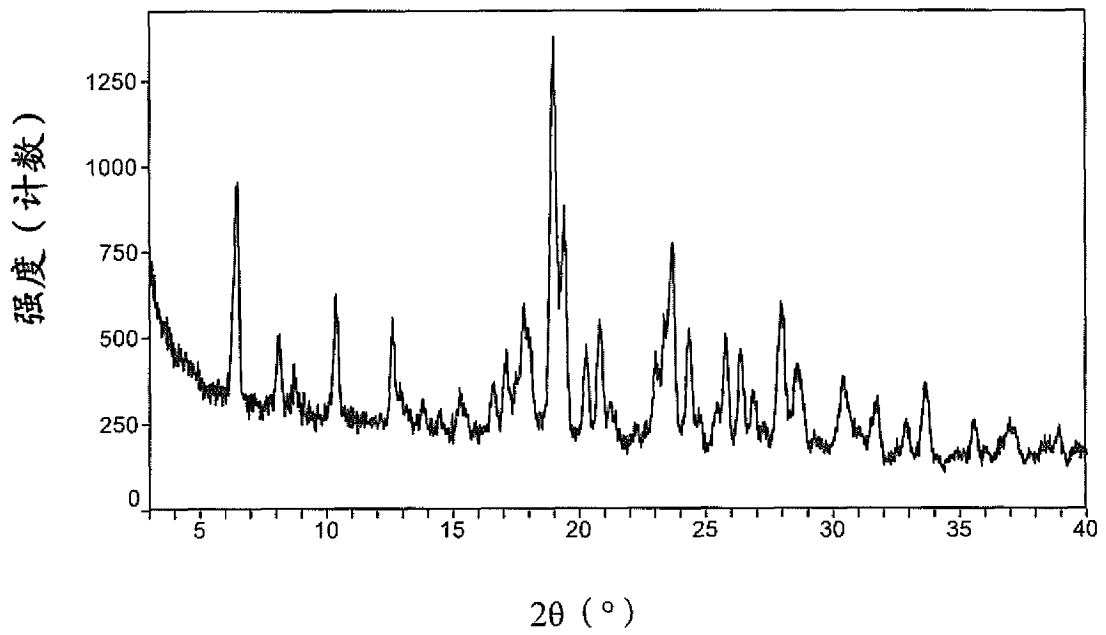


图8

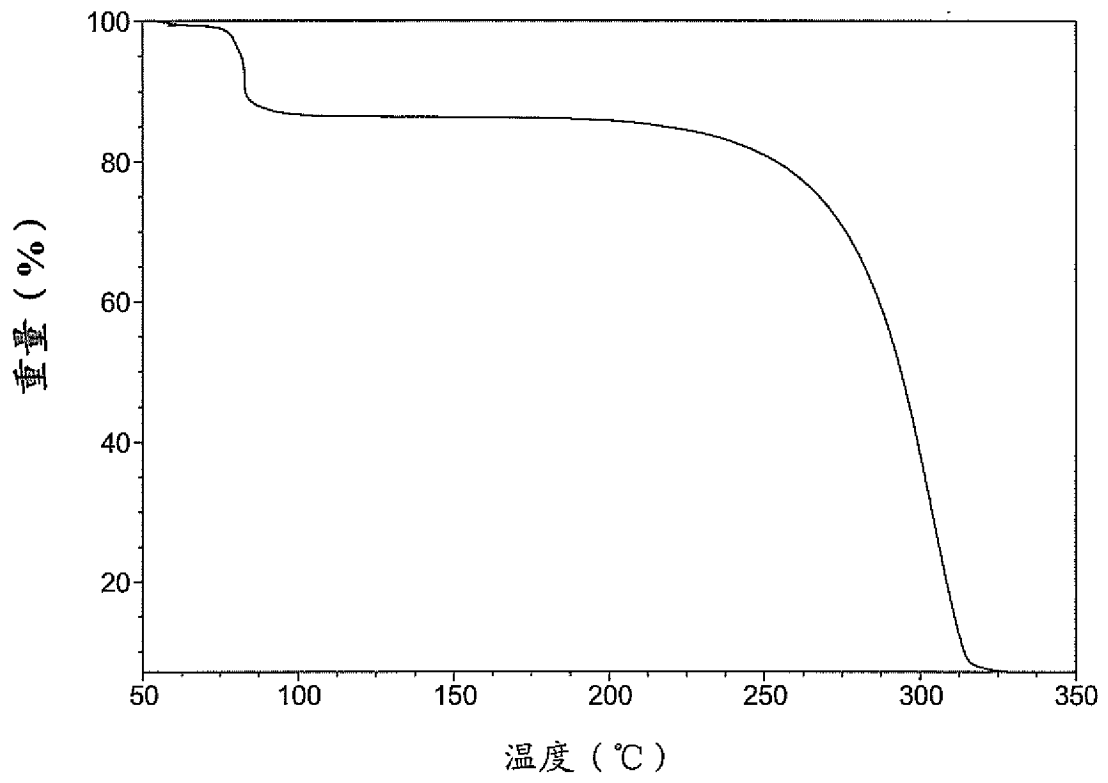


图9

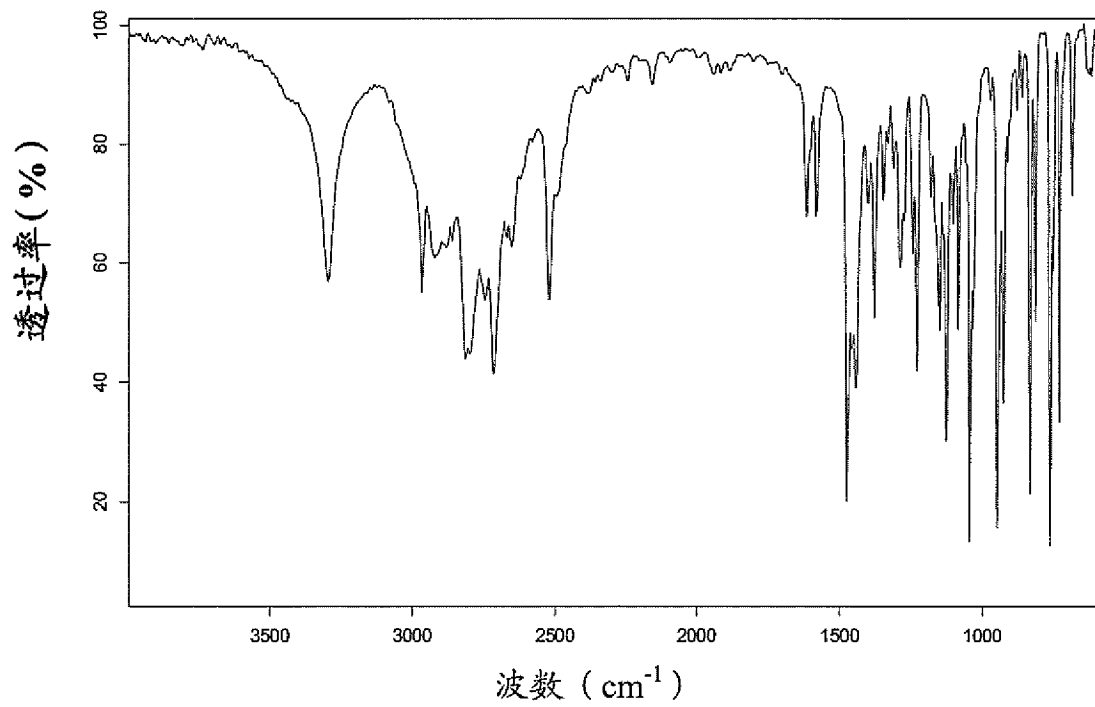


图10

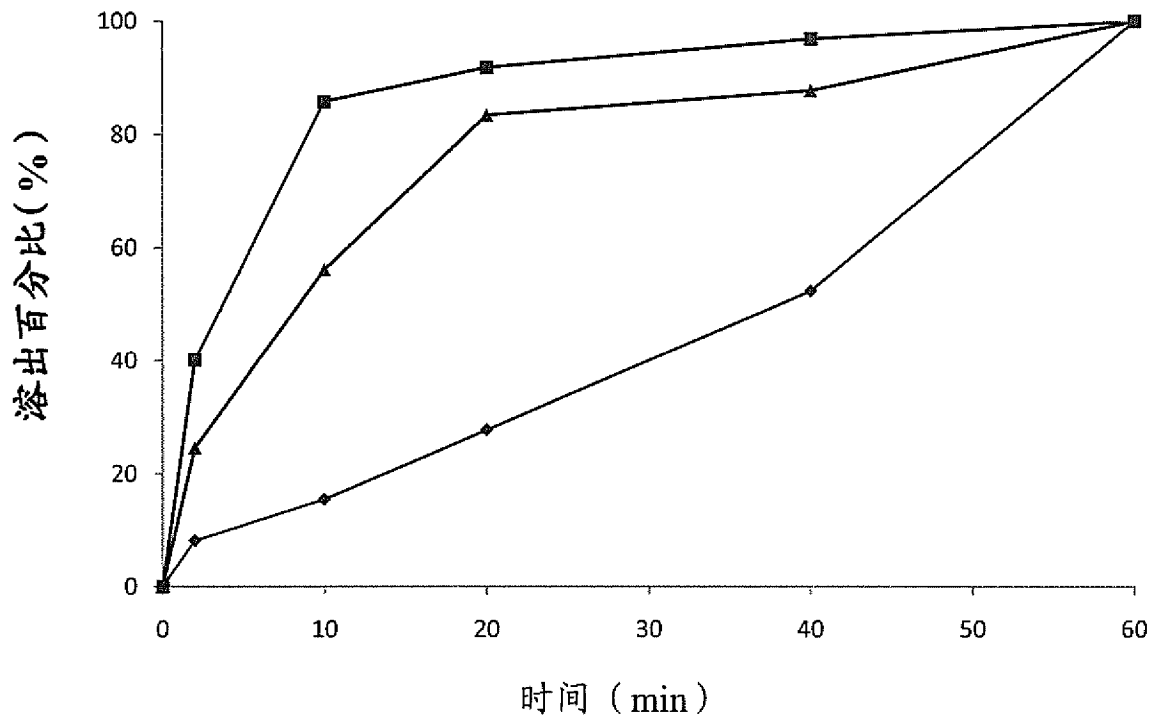


图11