



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105111167 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201510477480. 5

(22) 申请日 2015. 08. 06

(71) 申请人 华南理工大学

地址 510006 广东省广州市番禺区广州大学
城华南理工大学

(72) 发明人 张雷 何赛飞 张硕 李晶 关溯

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 宫爱鹏

(51) Int. Cl.

C07D 295/096(2006. 01)

A61K 31/495(2006. 01)

A61P 25/22(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

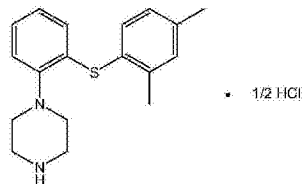
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

一种沃替西汀半盐酸盐及其制备方法和药物
组合物

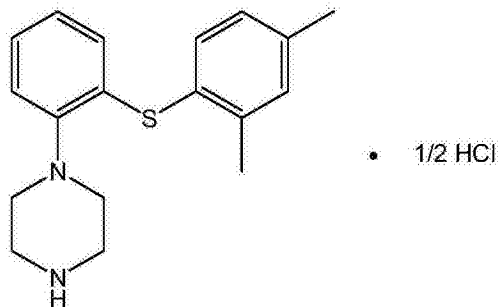
(57) 摘要

本发明公开了一种沃替西汀半盐酸盐及其
制备方法和药物组合物,沃替西汀半盐酸盐如
I 所示,该盐空间群为单斜晶系,两个沃替西汀
分子共享一个质子,并通过 N-H···Cl 氢键
与沃替西汀结合在一起构成基本结构单元。本
发明所提供的沃替西汀半盐酸晶型稳定,结晶
度高;制备方法操作简单,晶体中不含有溶剂。



I

1. 一种沃替西汀半盐酸盐, 其特征在于, 其化学式如 I 所示:



2. 根据权利要求 1 所述的沃替西汀半盐酸盐, 其特征在于, 其晶体的空间群为单斜晶系, 轴长 $a = 20.922 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.730 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 10.594 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.63 \pm 0.2^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的沃替西汀半盐酸盐, 其特征在于, 使用 Cu-k α 辐射, 在以 2θ 角度表示的粉末 XRD 图谱中, 在 $4.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰; 更进一步地, 使用 Cu-k α 辐射, 在以 2θ 角度表示的粉末 XRD 图谱中, 在 $4.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.3 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

4. 根据权利要求 1 或 2 或 3 所述的沃替西汀半盐酸盐, 其特征在于, 其晶体的结构单元中, 两个沃替西汀分子的 N 原子共享一个氢离子, 形成 $N \cdots H^+ \cdots N$ 结构, 两个沃替西汀分子 N 原子上的氢原子与一个 Cl 离子形成两个 $N-H \cdots Cl$ 氢键, 通过两种模式交替排布, 沃替西汀半盐酸盐形成了一维链状结构。

5. 根据权利要求 1 或 2 或 3 或 4 所述的沃替西汀半盐酸盐, 其特征在于, 其晶体在 $214 \pm 2^\circ\text{C}$ 开始分解; 其 KBr 压片测定的红外光谱如图 4 所示。

6. 权利要求 1 ~ 5 任一项所述沃替西汀半盐酸盐的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

(1) 将沃替西汀在有机溶剂中溶解, 形成均相溶液;

(2) 将氯化氢气体通入或者将稀盐酸溶液滴加到上述溶液中, 搅拌, 析晶, 得到沃替西汀半盐酸盐晶体; 所述稀盐酸溶液是将浓盐酸用醇类或者腈类稀释。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 (1) 中所述有机溶剂与沃替西汀的体积质量比为 (5-50):1, 所述有机溶剂为 C1-C4 的低碳醇、乙醚、乙酸乙酯或乙腈。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 (1) 中所述有机溶剂与沃替西汀的体积质量比为 (20-40):1; 步骤 (2) 所述稀释的倍数为 5-20 倍。

9. 根据权利要求 6 或 7 或 8 所述的制备方法, 其特征在于, 通入氯化氢气体的量至液体不再增重为止; 所述稀盐酸和沃替西汀的摩尔比为 (0.3 ~ 0.5):1。

10. 一种药物组合物, 其特征在于, 包含权利要求 1 ~ 5 任一项所述的沃替西汀半盐酸盐。

一种沃替西汀半盐酸盐及其制备方法和药物组合物

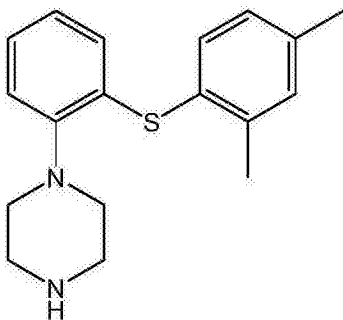
技术领域

[0001] 本发明属于医药化工技术领域,更具体的说是涉及沃替西汀半盐酸盐及其制备方法。

背景技术

[0002] 沃替西汀氢溴酸盐 (vortioxetine hydrobromide), 化学名为 1-[2-[(2, 4- 二甲基苯基) 巯基] 苯基]- 哌嗪氢溴酸盐, 是由丹麦灵北 (Lundbeck) 制药公司和日本武田 (Takeda) 制药公司联合研发的用于治疗重度抑郁症和广泛性焦虑症的药物。该药物于 2013 年 9 月获美国 FDA 批准上市, 商品名 Brintellix。该药物也于 2013 年 12 月 27 日在欧盟获得了最终批准。沃替西汀氢溴酸盐的活性成分为沃替西汀 (vortioxetine), 它是 5-羟色胺转运蛋白的抑制剂, 并同时对其受体进行活性调节, 也是 5-HT_{3A} 受体抑制剂、5-HT₇ 受体抑制剂和部分 5-HT_{1B} 受体激动剂, 通过再摄取抑制和受体活性调节两种机制联合发挥作用。沃替西汀的 CAS 登录号为 508233-74-7, 其化学名为: 1-[2-(2, 4- 二甲基苯基硫烷基) 苯基] 哌嗪, 化学结构式如下所示:

[0003]



[0004] WO 03029232 首次公开了沃替西汀, 合成方法及其应用于抑郁症的治疗。WO 2007144005A1 和 WO 2008113359A2 公开了可以药用的沃替西汀盐的形式, 均公开了沃替西汀、沃替西汀氢溴酸盐、沃替西汀氢溴酸盐半水合物、沃替西汀马来酸盐、沃替西汀盐酸盐、沃替西汀盐酸盐水合物、沃替西汀甲磺酸盐、沃替西汀酒石酸氢盐、沃替西汀硫酸氢盐、沃替西汀磷酸二氢盐、沃替西汀硝酸盐等的晶型, 其中主要公开了沃替西汀氢溴酸盐有 α 、 β 、 γ 三种晶体形式。

[0005] 目前常用的沃替西汀溴酸盐有晶型易相互转化、吸湿等问题, 尤其是不同晶型的沃替西汀氢溴酸盐具有不同的溶解度, 以沃替西汀碱计算, α 型的溶解度为 2.0mg/mL, β 型的溶解度为 1.2mg/mL, 由于晶型的转化可能造成制剂在药物溶出和生物利用度方面具有明显的差异性。沃替西汀氢溴酸盐易形成溶剂化物, 而溶剂化物的存在常常造成药物的稳定性差, 不适合制剂的开发。

[0006] 活性物质形态对于药物固体制剂有着巨大影响, 并且药物与酸结合形成盐可在一定程度上改善药物活性成分的理化性质和生物利用度, 扩大活性药物原料形态范围, 因此开发新的可药用的沃替西汀盐、晶体或已知盐的新晶型, 是目前制药工业所必需的。

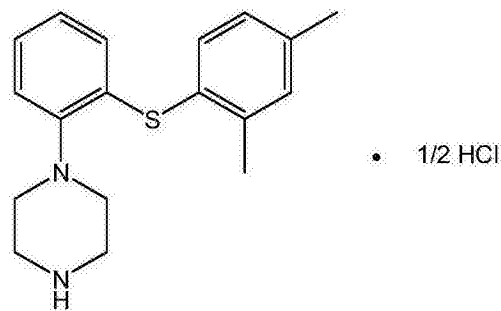
发明内容

[0007] 市售商品 Brintellix 是一种含有 β 晶型沃替西汀氢溴酸盐的口服片剂。本发明的第一目的是针对现有沃替西汀药物原料形态的不足,提供一种可以药用的沃替西汀半盐酸盐及其晶体。

[0008] 本发明的目的之二在于提供一种操作简单制备沃替西汀半盐酸的方法。

[0009] 本发明所述的沃替西汀半盐酸盐化学式如式 I 所示:

[0010]



I

[0011] 所述的沃替西汀半盐酸盐,其晶体的空间群为单斜晶系,轴长 $a = 20.922 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $b = 7.730 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $c = 10.594 \pm 0.2 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.63 \pm 0.2^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 。

[0012] 所述的沃替西汀半盐酸盐,使用 Cu-k α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 XRD 图谱中,在 $4.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

[0013] 更进一步地,所述的沃替西汀半盐酸盐,使用 Cu-k α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 XRD 图谱中,在 $4.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.3 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰,如图 2 所示。

[0014] 所述的沃替西汀半盐酸盐,其晶体的结构单元中,两个沃替西汀分子的 N 原子共享一个氢离子,形成 $N \cdots H^+ \cdots N$ 结构,两个沃替西汀分子 N 原子上的氢原子与一个 Cl 离子形成两个 $N-H \cdots Cl$ 氢键,通过两种模式交替排布,沃替西汀半盐酸盐形成了一维链状结构,如图 1 所示。

[0015] 所述沃替西汀半盐酸盐晶体,在 $214 \pm 2^\circ\text{C}$ 开始分解,相应的热重分析如图 3 所示。

[0016] 所述沃替西汀半盐酸盐晶体,其 KBr 压片测定的红外光谱如图 4 所示。

[0017] 所述沃替西汀半盐酸盐的制备方法,包括如下步骤:

[0018] (1) 将沃替西汀在有机溶剂中溶解,形成均相溶液;

[0019] (2) 将氯化氢气体通入或者将稀盐酸溶液滴加到上述溶液中,搅拌,析晶,得到沃替西汀半盐酸盐晶体;所述稀盐酸溶液是将浓盐酸用醇类或者腈类稀释。

[0020] 步骤 (1) 中所述有机溶剂与沃替西汀的体积质量比为 (5-50):1,所述有机溶剂为 C1-C4 的低碳醇、乙醚、乙酸乙酯或乙腈。

[0021] 步骤 (1) 中所述有机溶剂与沃替西汀的体积质量比为 (20-40):1;步骤 (2) 所述

稀释的倍数为 5-20 倍。

[0022] 通入氯化氢气体的量至液体不再增重为止；所述稀盐酸和沃替西汀的摩尔比为 (0.3 ~ 0.5):1。

[0023] 优选地,步骤 (2) 所述的析晶温度为 0-50℃,更优选为室温。

[0024] 一种药物组合物,包含所述的沃替西汀半盐酸盐。

[0025] 本发明沃替西汀半盐酸盐晶体是以沃替西汀在合适的有机溶剂中与氯化氢气体或者稀盐酸反应成盐制备,与现有沃替西汀盐相比,本发明具有如下优点:

[0026] (1) 本发明提供了一种新的沃替西汀半盐酸盐药用形式;

[0027] (2) 本发明所提供的沃替西汀半盐酸晶型稳定,结晶度高;

[0028] (3) 本发明所提供的沃替西汀半盐酸的制备方法操作简单,晶体中不含有溶剂;

[0029] (4) 本发明提供的一种所述沃替西汀半盐酸盐晶体,在相对湿度为 80% 的环境下放置 24 小时,吸水量小于 0.3%,有利于制剂过程中的准确定量以及对抗因环境因素而造成的含量不均匀。

附图说明

[0030] 图 1 为本发明沃替西汀半盐酸晶体结构单元示意图。

[0031] 图 2 为实施例 1 沃替西汀半盐酸盐的粉末 XRD 图。

[0032] 图 3 为实施例 1 沃替西汀半盐酸盐的 TG 图。

[0033] 图 4 为实施例 1 沃替西汀半盐酸盐的 IR 图。

[0034] 图 5 为实施例 1 沃替西汀半盐酸盐的 ¹H-NMR 图。

[0035] 图 6 为实施例 3 沃替西汀半盐酸盐的粉末 XRD 图。

具体实施方式

[0036] 下面结合具体实施例对本发明作进一步具体详细描述,但本发明的实施方式不限于此,对于未特别注明的参数,可参经常规技术进行。

[0037] 晶体结构由 X 射线单晶衍射仪测定,全称为:Bruker Apex II CCD 单晶衍射仪。

[0038] 核磁谱采用瑞士 Bruker 公司 Avance III 400MHz 核磁共振仪测定,氘代二甲亚砜做溶剂。

[0039] 粉末 XRD 图谱由采用德国 Bruker 公司生产的型号为 D8 ADVANCE 衍射仪测定。

[0040] 热重分析采用德国 NETZSCH 公司 STA449 F3 同步热分析仪测定,采用氮气气氛,升温速度 10℃ /min。

[0041] 红外光谱采用德国 Bruker 公司 VERTEX 33 FT-IR 仪器测定,KBr 压片。

[0042] 实施例 1

[0043] 在互通的 H 管的一侧加入含有 0.1g 沃替西汀的乙醇溶液 4mL;H 管另一侧加入质量分数 38% 浓盐酸 1mL,继续加入乙醇 3mL。封闭 H 管使氯化氢气体在 H 管内缓慢扩散,72 小时后得到白色晶体。

[0044] 该晶体的结构单元示意图如图 1 所示,粉末 XRD 图如图 2 所示,TG 图如图 3 所示,IR 图如图 4 所示,¹H-NMR 如图 5 所示(* 代表溶剂的特征峰)。

[0045] 实施例 2

[0046] 取 10g 沃替西汀加入 350mL 乙腈中, 加热搅拌使其完全溶解, 搅拌下再向容器中通入氯化氢气体至不再增重, 室温下抽滤固体物, 用 10mL 乙腈洗涤并干燥至恒重, 得沃替西汀半盐酸盐白色粉末 9.8g, 该固体的粉末衍射与式 (I) 沃替西汀半盐酸盐一致。

[0047] $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, δ ppm): 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 3H), 6.87-7.01 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.04 (s, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0048] 实施例 3

[0049] 取 10g 沃替西汀加入 250mL 甲醇中, 搅拌使其完全溶解, 搅拌下再向容器中通入氯化氢气体至不再增重, 室温下抽滤固体物, 用 10mL 甲醇洗涤并干燥至恒重, 得沃替西汀半盐酸盐白色粉末 9.3g, 该固体的粉末衍射和热重分析与式 (I) 沃替西汀半盐酸盐一致。

[0050] 实施例 4

[0051] 稀盐酸乙醇溶液的配制: 取质量分数 38% 浓盐酸 10mL, 用乙醇稀释成 100mL, 称之为稀盐酸乙醇溶液。

[0052] 取 10g 沃替西汀加入 300mL 乙酸乙酯中, 加热使其完全溶解, 搅拌下再向其中滴加 13mL 稀盐酸乙醇溶液, 析出沃替西汀半盐酸盐白色粉末, 搅拌 40 分钟后抽滤固体物, 用 10mL 乙酸乙酯洗涤并干燥, 得沃替西汀半盐酸盐白色粉末 8.4g。该固体的红外光谱图与式 (I) 沃替西汀半盐酸盐一致。

[0053] 元素分析 (沃替西汀半盐酸盐的分子量按照 316.7 计算): Cl: 5.58 (计算值: 5.61)。

[0054] 实施例 5

[0055] 取 10g 沃替西汀加入 450mL 乙醚中, 搅拌使其完全溶解, 搅拌下再向其中滴加 10mL 稀盐酸乙醇溶液, 析出沃替西汀半盐酸盐白色粉末, 搅拌 30 分钟后抽滤固体物, 用 20mL 乙醚洗涤抽干, 得沃替西汀半盐酸盐白色粉末 7.4g。该固体的粉末衍射和热重分析与式 (I) 沃替西汀半盐酸盐一致。

[0056] 实施例 6

[0057] 取 10g 沃替西汀加入 450mL 乙醚中, 搅拌使其完全溶解, 搅拌下再向容器中通入氯化氢气体至不再增重, 室温下抽滤固体物, 用 20mL 乙醚洗涤并干燥至恒重, 得沃替西汀半盐酸盐白色粉末 10.2g, 该固体的粉末衍射和红外光谱与式 (I) 沃替西汀半盐酸盐一致。

[0058] 实施例 7

[0059] 稳定性试验

[0060] 取实施例 3 的沃替西汀半盐酸盐晶体, 分别取适量于编号为 1、2 和 3 的平面皿中, 分别置于下述条件 (贮存条件 1: $4500 \pm 5001x$ 光照; 贮存条件 2: 60°C 高温; 贮存条件 3: 相对湿度 92.5 高湿) 进行稳定性试验。测试结果如表 1 所示。

[0061] 表 1 沃替西汀半盐酸盐稳定性考察

[0062]

存储条件	测试时间/天	含量/%	最大单杂含量/%	粉末 XRD
4500±500 lx 光照	0	99.46	0.12	原图
	10	99.50	0.14	未发生改变
	30	99.50	0.12	未发生改变
60 °C	10	99.47	0.10	未发生改变
	30	99.51	0.10	未发生改变
相对湿度 92.5	10	99.40	0.15	未发生改变
	30	99.47	0.12	未发生改变

[0063] 与实验开始的样品相比,在整个实验期间,沃替西汀半盐酸盐的含量和最大单杂含量没有发生变化,沃替西汀半盐酸盐未发生晶型转化,证明本发明的沃替西汀半盐酸盐是相当稳定的,适合长期存储。粉末 XRD 分析表明,沃替西汀半盐酸盐晶型稳定好,未发生晶型转化。

[0064] 实施例 8

[0065] 沃替西汀半盐酸盐片(含沃替西汀 10mg)的处方:

[0066]

沃替西汀半盐酸盐	10.6 g
预胶化淀粉	120.0 g
低取代羟丙基甲基纤维素	12.4 g
乳糖	5.0 g
硬脂酸镁	2.0 g

制成 1000 片(片重 150 mg)

[0067] 沃替西汀半盐酸盐片的溶出度的测定:取片剂 6 片,按照溶出度测定法[中国药典 2010 年版二部附录 XC 第二法]进行测定。测定介质:pH 7.0 磷酸缓冲溶液;浆法;转速 50rpm,依法操作。分别于 5、10、15、20、30、40、60min 取样,采用高效液相色谱方法测定,结果见表 2。

[0068] 表 2 沃替西汀半盐酸盐片的溶出度测定 (n = 6)

[0069]

时间/min	5	10	15	20	30	40	60
溶出度/%	28.3	62.6	83.4	91.3	94.7	96.3	99.9

[0070] 结果说明:沃替西汀半盐酸盐片经 15min 溶出度超过 80%,在 60min 内完全溶出。与沃替西汀氢溴酸盐片相比,含有本发明沃替西汀半盐酸盐为原料的制剂在 10 分钟时累积溶出度为 62.6%,是以沃替西汀氢溴酸盐为原料的制剂的累积溶出度的 73%,在 40 分钟时两者基本一致,说明本发明的沃替西汀半盐酸盐为原料的制剂可以避免突释现象,又能保持很好的药物浓度,适合于药剂的开发与制造。

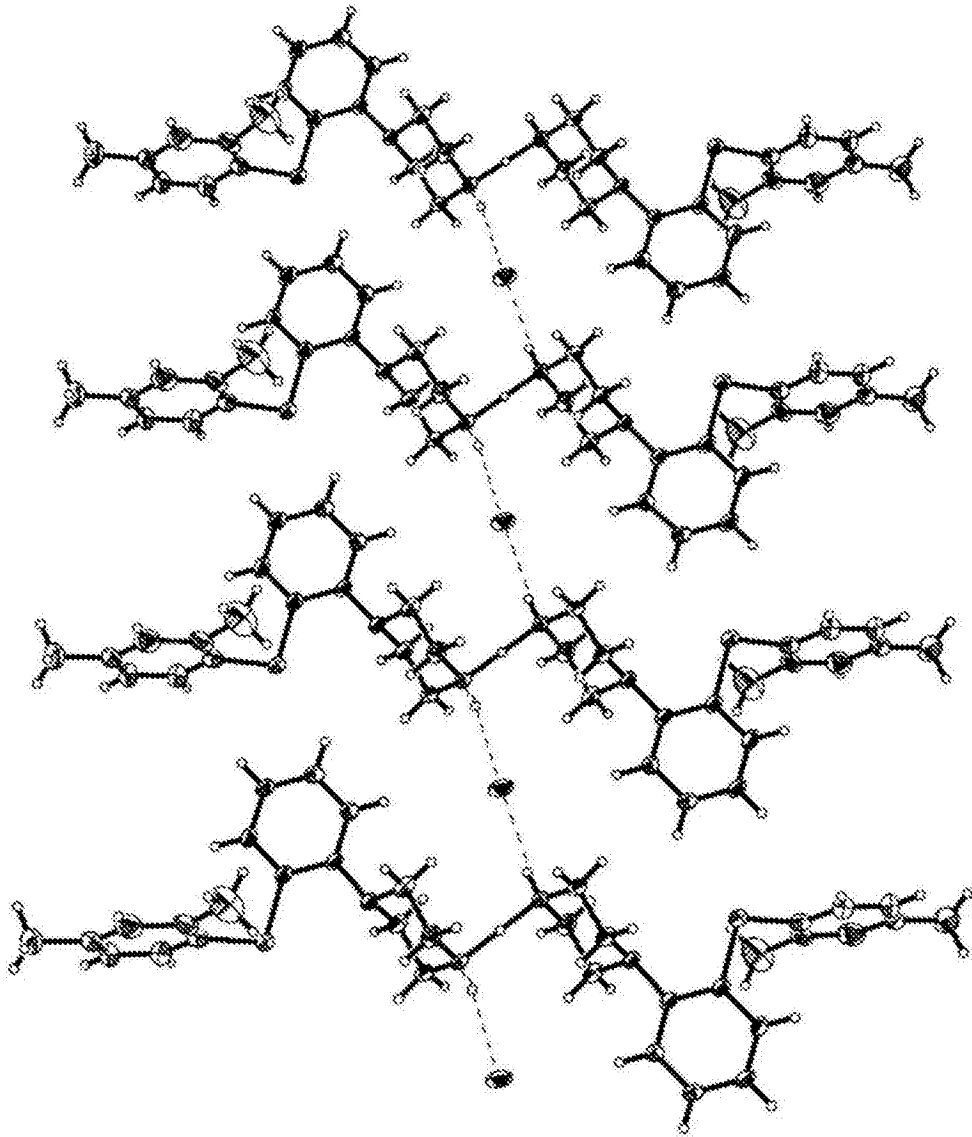


图 1

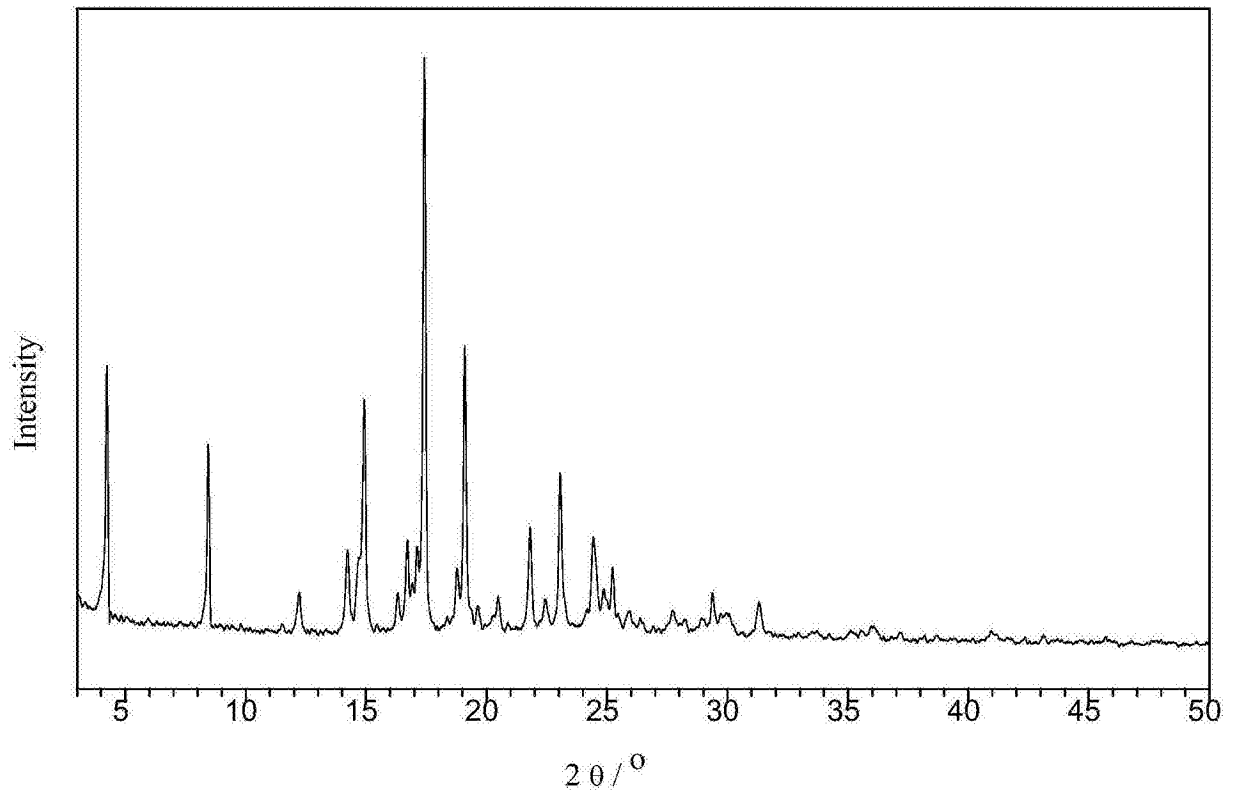


图 2

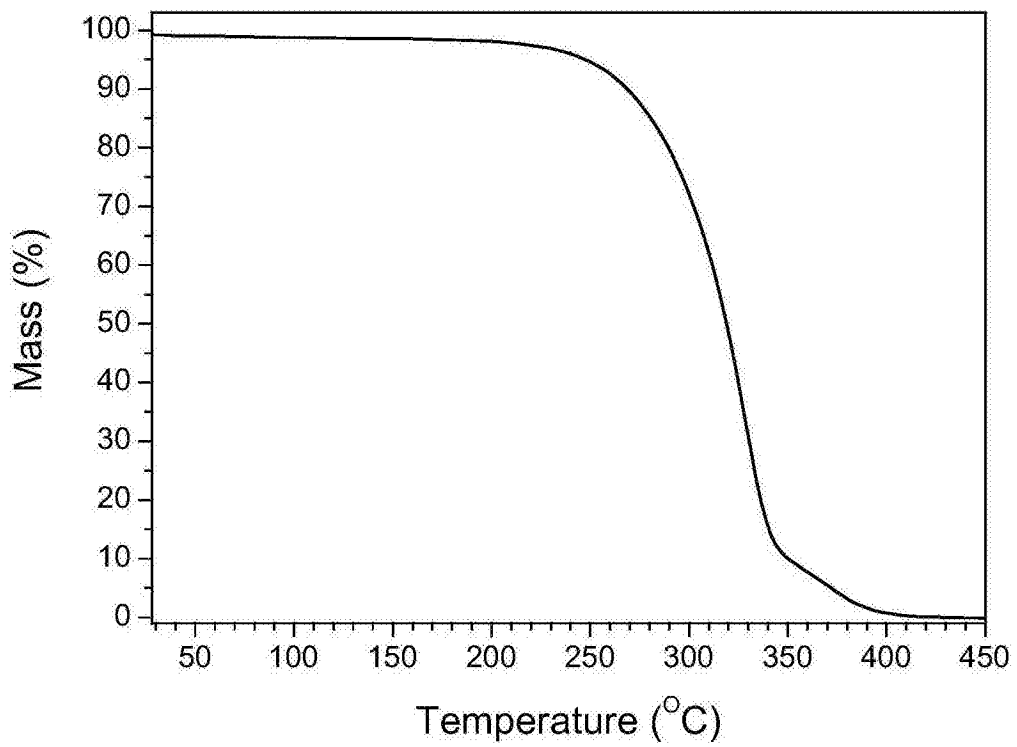


图 3

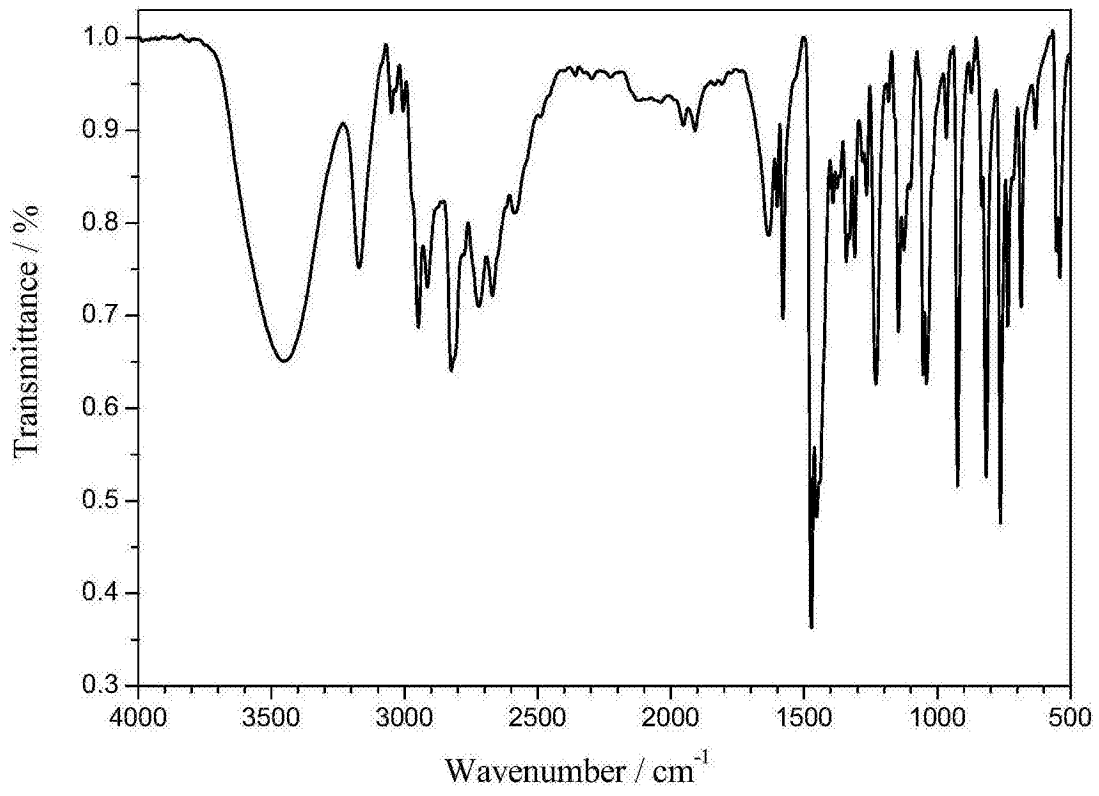


图 4

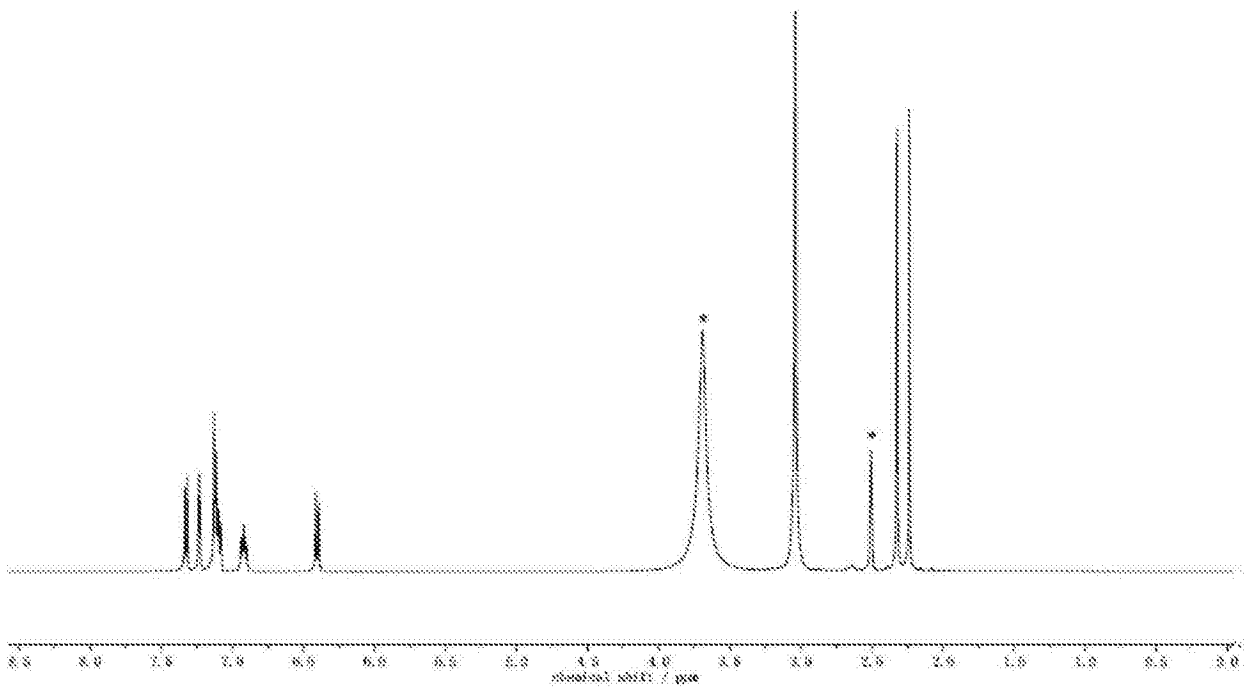


图 5

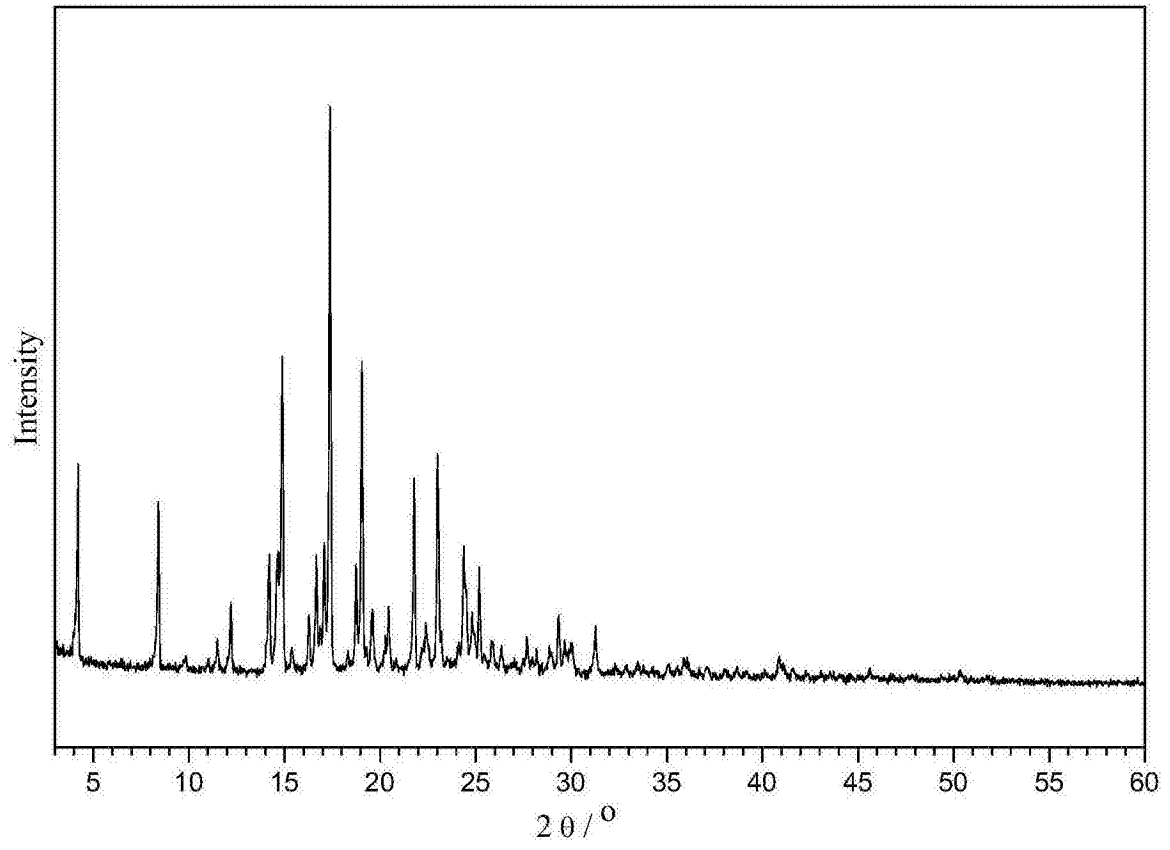


图 6