



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116969970 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 31

(21) 申请号 202310741447.3

(22) 申请日 2023.06.21

(71) 申请人 山东大学

地址 250100 山东省济南市历城区山大南路27号

(72) 发明人 王蕾 王洪帅 陶绪堂 宋舒虹
李慧敏 曲亚倩 韩培卓

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司 37221

专利代理师 张晓鹏

(51) Int. Cl.

C07D 498/14 (2006.01)

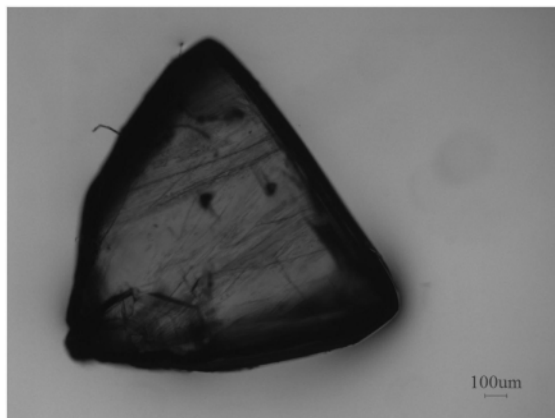
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

巴洛沙韦酯晶型B1及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种巴洛沙韦酯晶型B1及其制备方法,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图谱中,其具有 $8.24^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.24^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.76^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.58^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.38^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.28^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $33.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 的位置处的特征峰。具有块状的晶习,相较于已知的具有细针状晶习的Form I,过滤阻力更小,并且研磨后的颗粒样品休止角也更小,具有更优的颗粒流动性,更有利于后续的制剂工艺处理。



1. 一种巴洛沙韦酯晶型B1,其特征在於:使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图谱中,其具有 $8.24^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.80^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.24^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.76^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.50^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.80^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.08^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.44^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.60^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.18^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.46^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.58^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.38^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.28^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.18^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 和 $33.42^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$ 的位置处的特征峰。

2. 根据权利要求1所述的巴洛沙韦酯晶型B1,其特征在於:其红外光谱图在 3642cm^{-1} 、 3073cm^{-1} 、 2975cm^{-1} 、 2864cm^{-1} 、 1755cm^{-1} 、 1674cm^{-1} 、 1613cm^{-1} 、 1532cm^{-1} 、 1500cm^{-1} 、 1464cm^{-1} 、 1439cm^{-1} 、 1385cm^{-1} 和 1301cm^{-1} 处有特征峰。

3. 根据权利要求1所述的巴洛沙韦酯晶型B1,其特征在於:所述巴洛沙韦酯晶型B1在 $105-130^{\circ}\text{C}$ 附近有吸热峰。

4. 权利要求1-3任一所述巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:包括如下步骤:
将巴洛沙韦酯溶于乙酸甲酯中,加热至 $45-55^{\circ}\text{C}$ 溶解,然后降温至 $0-30^{\circ}\text{C}$ 静置,析出晶体B1。

5. 根据权利要求4所述的巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:每毫升乙酸甲酯中加入 $20-60\text{mg}$ 巴洛沙韦酯。

6. 根据权利要求4所述的巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:加热溶解的温度为 $50-55^{\circ}\text{C}$;

优选的,加热溶解的温度为 55°C 。

7. 根据权利要求4所述的巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:降温静置的温度为 $0-10^{\circ}\text{C}$ 。

8. 根据权利要求7所述的巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:降温静置的温度为 $3-8^{\circ}\text{C}$;

进一步优选的,降温静置的温度为 5°C 。

9. 根据权利要求1-3任一所述巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:包括如下步骤:

将巴洛沙韦酯固体加入乙酸甲酯,在 $20-30^{\circ}\text{C}$ 搅拌溶解,然后在 $0-30^{\circ}\text{C}$ 挥发溶剂,析出晶体B1。

10. 根据权利要求9所述巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,其特征在於:每毫升乙酸甲酯中加入 $20-60\text{mg}$ 巴洛沙韦酯。

巴洛沙韦酯晶型B1及其制备方法

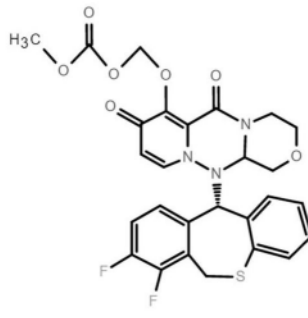
技术领域

[0001] 本发明属于药物晶型技术领域,具体涉及巴洛沙韦酯晶型B1及其制备方法。

背景技术

[0002] 这里的陈述仅提供与本发明相关的背景技术,而不必然地构成现有技术。

[0003] 巴洛沙韦酯(Baloxavir Marboxil)化学名(12AR)-12-[(11S)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[B,E]硫杂环庚因-11-YL]-3,4,6,8,12,12,12A-六氢-6,8-二氧化-1H-[1,4]恶嗪基[3,4-C]吡啶基[2,1-F][1,2,4]三嗪-7-基]氧基]碳酸甲基甲酯,分子式 $C_{27}H_{23}F_2N_3O_7S$,分



子量571.55,结构如下式所示:

[0004] 巴洛沙韦酯是Shionogi&Co.,Ltd.(日本盐野义制药)设计和合成的一种新型Cap依赖性核酸内切酶抑制剂,用于治疗甲型和乙型流感的抗病毒药物。其作用机制为通过抑制它从宿主细胞中获得宿主mRNA 5端的CAP结构,从而抑制流感病毒自身mRNA的转录,在非临床和临床研究中表现出显著的抗流感病毒疗效。

[0005] 巴洛沙韦酯一般具有细针状晶习,流动性差,过滤阻力更大,容易在制剂工艺中堵塞聚结,并会影响压片性能。

发明内容

[0006] 针对现有技术存在的不足,本发明的目的是提供一种巴洛沙韦酯晶型B1及其制备方法。

[0007] 为了实现上述目的,本发明是通过如下的技术方案来实现:

[0008] 第一方面,本发明提供一种巴洛沙韦酯晶型B1,使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射图谱中,其具有 $8.24^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.24^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.76^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.60^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.58^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.38^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.28^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $33.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 的位置处的特征峰。

[0009] 在一些实施例中,所述巴洛沙韦酯晶型B1的红外光谱图在 3642cm^{-1} 、 3073cm^{-1} 、 2975cm^{-1} 、 2864cm^{-1} 、 1755cm^{-1} 、 1674cm^{-1} 、 1613cm^{-1} 、 1532cm^{-1} 、 1500cm^{-1} 、 1464cm^{-1} 、 1439cm^{-1} 、 1385cm^{-1} 和 130cm^{-1} 处有特征峰。

[0010] 在一些实施例中,所述巴洛沙韦酯晶型B1在 $105-130^\circ\text{C}$ 附近有吸热峰。

[0011] 第二方面,本发明提供所述巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,包括如下步骤:

[0012] 将巴洛沙韦酯溶于乙酸甲酯中,加热至45-55℃溶解,然后降温至0-30℃静置,析出晶体B1。

[0013] 该晶型的制备过程中,关键参数是溶剂乙酸甲酯的选择,其次是在特定的温度范围快速降温,析出晶型B1。

[0014] 在一些实施例中,每毫升乙酸甲酯中加入20-60mg巴洛沙韦酯。

[0015] 在一些实施例中,加热溶解的温度为50-55℃。

[0016] 优选的,加热溶解的温度为55℃。

[0017] 在一些实施例中,降温静置的温度为0-10℃。

[0018] 优选的,降温静置的温度为3-8℃。

[0019] 进一步优选的,降温静置的温度为5℃。

[0020] 第三方面,本发明提供另一个所述巴洛沙韦酯晶型B1的制备方法,包括如下步骤:

[0021] 将巴洛沙韦酯固体加入乙酸甲酯,在20-30℃搅拌溶解,然后在0-30℃挥发溶剂,析出晶体B1。

[0022] 在一些实施例中,每毫升乙酸甲酯中加入20-60mg巴洛沙韦酯。

[0023] 这些晶型可以用本文所述的方法产生,并且基本不含其它晶型。术语“基本不含”是指另一晶型的含量为10%或更少,优选另一晶型为8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少。

[0024] 上述本发明的一种或多种实施例取得的有益效果如下:

[0025] 本发明的巴洛沙韦酯晶型B1具有块状的晶习,相较于细针状晶习,具有更优的流动性,过滤阻力小,更有利于后续的制剂工艺处理。

[0026] 本发明提供了一种巴洛沙韦酯的新晶型,为制剂生产提供了更多选择。

附图说明

[0027] 构成本发明的一部分的说明书附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。

[0028] 图1为本发明制备的巴洛沙韦酯晶型B1的粉末衍射图谱;

[0029] 图2为本发明制备的巴洛沙韦酯晶型B1的DSC图谱;

[0030] 图3为本发明制备的巴洛沙韦酯晶型B1的红外光谱;

[0031] 图4为本发明制备的巴洛沙韦酯晶型B1的晶习图片;

[0032] 图5为对比例1制备的巴洛沙韦酯晶型Form I的晶习图片。

具体实施方式

[0033] 应该指出,以下详细说明都是例示性的,旨在对本发明提供进一步的说明。除非另有指明,本发明使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解相同含义。

[0034] 实施例1

[0035] 检测仪器:

[0036] 1. 粉末X射线衍射仪

[0037] 型号:布鲁克公司生产的D8 Advance X射线粉末衍射仪。

[0038] 测试条件:铜靶,电压为40kV,电流40mA,扫描方式为连续,扫描范围5-40°,步长0.1。

[0039] 2.DSC热分析仪

[0040] 型号:德国耐驰DSC 214Polyma热分析仪。

[0041] 测试条件:氮气吹扫,升温速率为10°C/min。

[0042] 3.傅里叶变换红外光谱仪(IR)

[0043] 型号:美国尼高力公司NicoletNexus670傅里叶红外光谱仪。

[0044] 测试条件:扫描范围:4000cm⁻¹-500cm⁻¹;分辨率:0.09cm⁻¹。

[0045] 一种制备巴洛沙韦酯晶型B1的方法,包括如下步骤:180mg巴洛沙韦酯加入到3ml乙酸甲酯溶剂中,升温至55°C以500rpm的转速搅拌至溶清,将溶液通过0.22μm过滤器过滤到玻璃瓶中,用封口膜密封并打孔,置于5°C下快速降温得到晶体,其晶型为B1。其PXRD图谱如图1所示,DSC图谱如图2所示。巴洛沙韦酯晶型B1的红外光谱如图3所示。巴洛沙韦酯晶型B1的晶习图片如图4所示,从图中可以看出,该晶型的晶习成明显的块状。

[0046] 对比例1

[0047] 与实施例1的区别在于:将乙酸甲酯替换为乙醇,重结晶后得到晶体。制备得到的晶体为具有细针状晶习的Form I,见图5。该晶习呈现明显的细针状,长径比可达100:1。

[0048] 实施例2

[0049] 一种制备巴洛沙韦酯晶型B1的方法,包括如下步骤:180mg巴洛沙韦酯加入到3ml乙酸甲酯溶剂中,升温至55°C以500rpm的转速搅拌至溶清,将溶液通过0.22μm过滤器过滤到玻璃瓶中,用封口膜密封并打孔,置于5°C下快速降温得到晶体,其晶型为B1。

[0050] 实施例3

[0051] 一种制备巴洛沙韦酯晶型B1的方法:120mg巴洛沙韦酯加入到3ml乙酸甲酯溶剂中,室温下以500rpm的转速搅拌至溶清,将溶液通过0.22μm过滤器过滤到玻璃瓶中,用封口膜密封并打孔,置于25°C下缓慢挥发得到晶体,其晶型为B1。

[0052] 实施例4

[0053] 一种制备巴洛沙韦酯晶型B1的方法:60mg巴洛沙韦酯加入到3ml乙酸甲酯溶剂中,室温下以500rpm的转速搅拌至溶清,将溶液通过0.22um过滤器过滤到玻璃瓶中,用封口膜密封并打孔,置于5°C下缓慢挥发得到晶体,其晶型为B1。

[0054] 对于晶体形态来说,从高倍显微镜中可以看到,本发明晶型B1具有块状晶习,而已知的Form I具有针状晶习,长径比可达100:1。针状晶习相比块状晶习,由于其本身的形态因素,极易堵塞聚结,导致过滤阻力更大,并且针状团聚容易产生空腔包裹溶剂,致使溶剂残留超标。

[0055] 对于研磨后的粉体颗粒来说,休止角是一种与颗粒间摩擦力或颗粒间相对运动阻力相关的特性参数,休止角越小,流动性越好。为了定量评估本发明的颗粒流动性能,测定了本发明实施例1-4制备的晶型B1与对比例1中制备的具有针状晶习的Form I的休止角,以比较不同固体的颗粒流动特性。

[0056] 晶体样品研磨成粉末后,预先通过孔径为1.0mm的筛网。然后使用休止角测定仪进行休止角的测定。样品通过休止角测定仪后会形成一个粉体圆锥体。休止角α可通过测量粉体圆锥体的高度来计算,计算公式如下:tan(α)=圆锥高度/底盘半径。

[0057] 表1休止角实验结果

| [0058] | | 圆锥高度(mm) | 底盘半径(mm) | 休止角(°) |
|--------|-------|----------|----------|--------|
| | 实施例 1 | 5.0 | 6.0 | 39.8 |
| | 实施例 2 | 6.0 | 6.5 | 42.7 |
| [0059] | 实施例 3 | 5.5 | 6.0 | 42.5 |
| | 实施例 4 | 5.5 | 6.2 | 41.7 |
| | 对比例 1 | 15 | 5.8 | 68.4 |

[0060] 测试结果表明,本发明晶型B1休止角均小于 43° ,远小于Form I对应的 68.4° 休止角。根据研究表明,休止角在 40° 至 50° 范围内能够满足生产过程对粉体流动性的要求。当休止角超过 50° 时,粉体流动性很难满足生产需求。因此相比Form I,晶型B1显著提升了颗粒流动性,更有利于后续的工业生产与加工工艺处理。

[0061] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

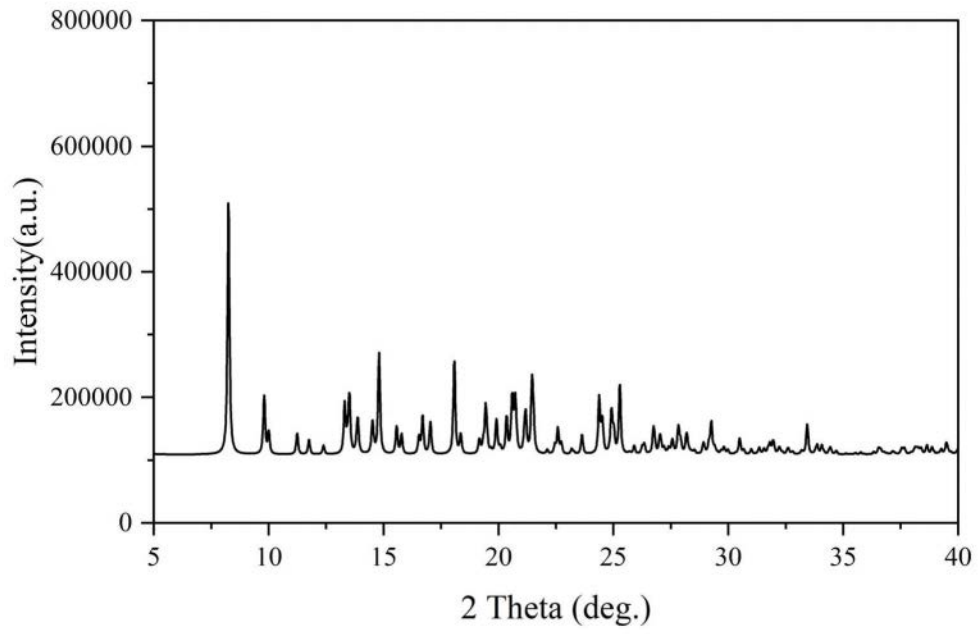


图1

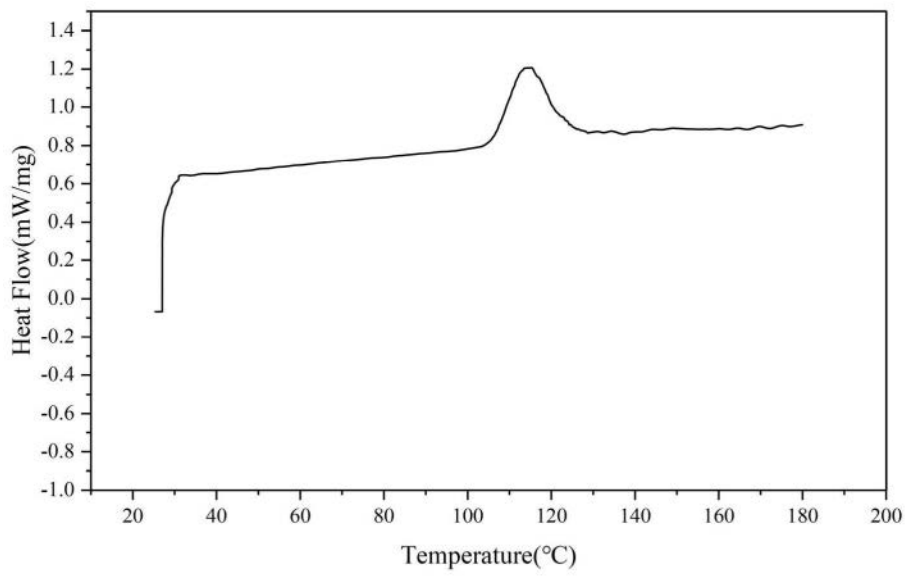


图2

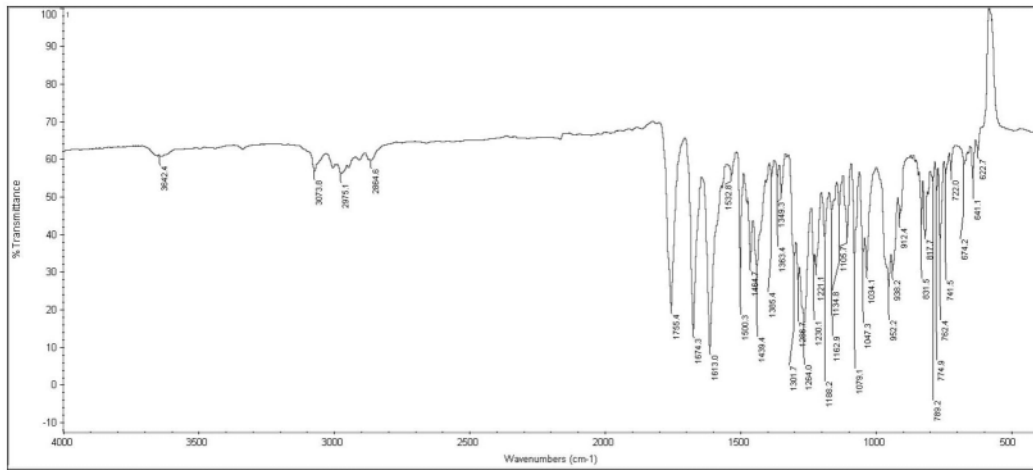


图3

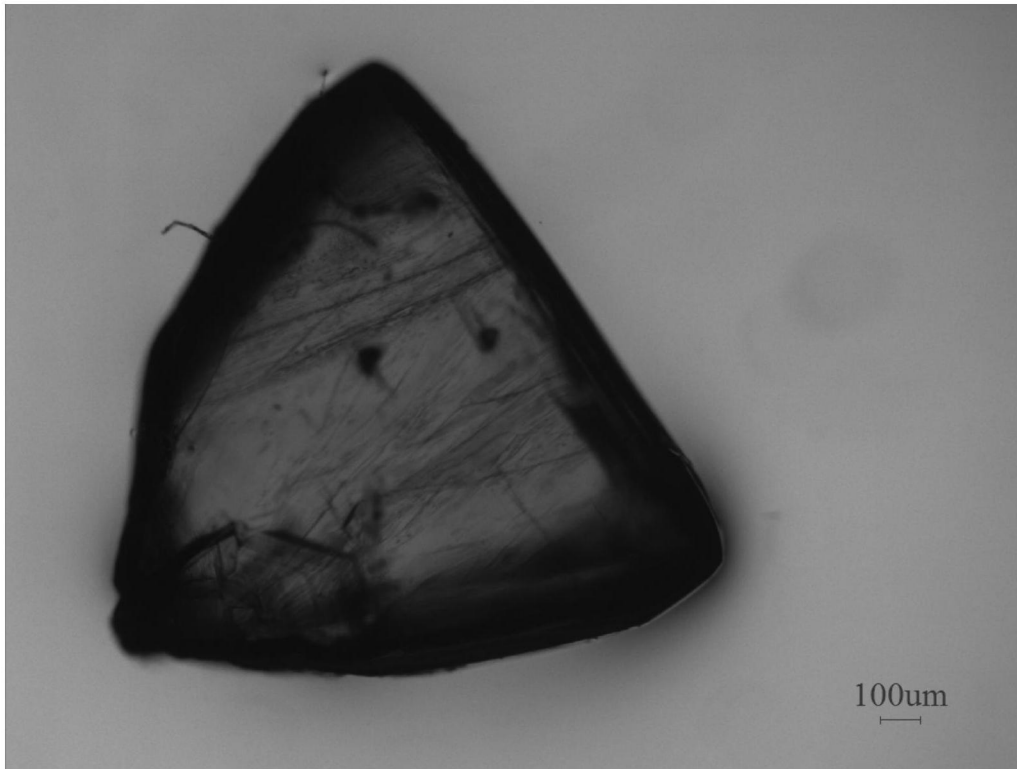


图4

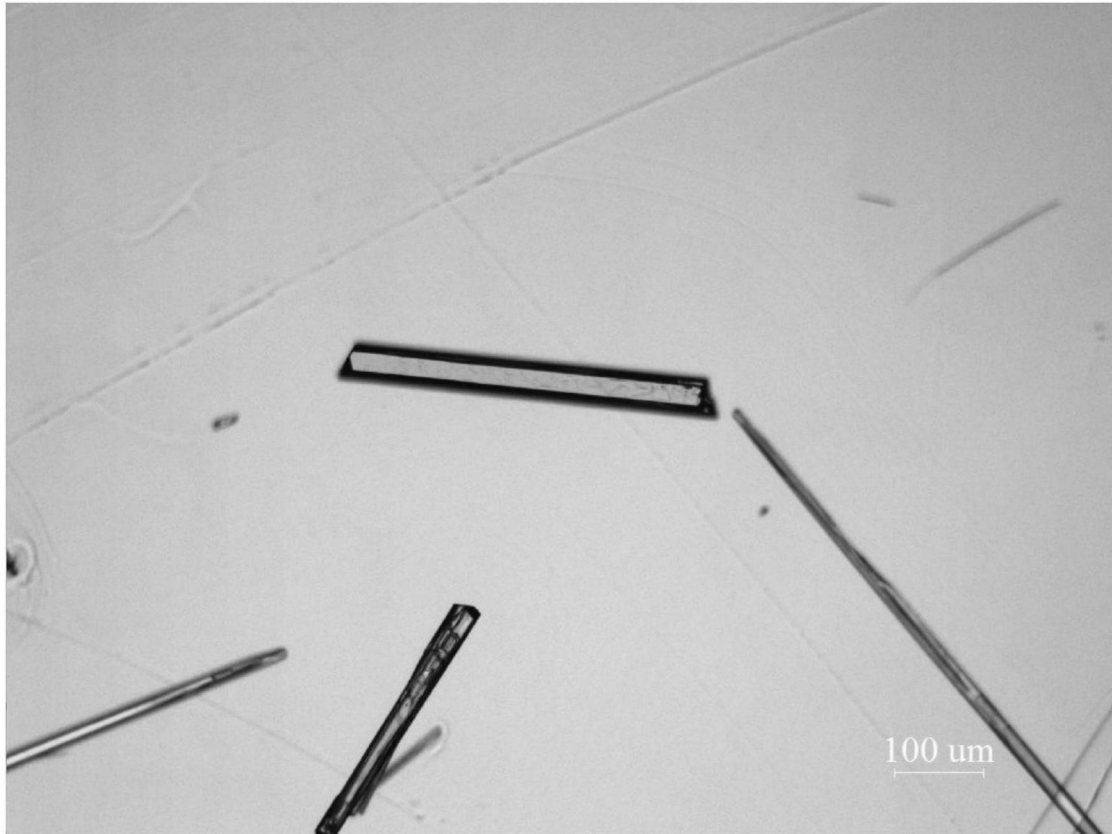


图5