



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104177333 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 03

(21) 申请号 201310197211. 4

(22) 申请日 2013. 05. 24

(71) 申请人 四川海思科制药有限公司

地址 611130 四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路 136 号

(72) 发明人 汪东海 万华 冯卫 李杰
林凡程 王海平

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书11页 附图2页

(54) 发明名称

一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 主要涉及一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑化合物。本发明涉及具有抗溃疡作用的光学活性亚磺化合物及其制备方法, 通过本发明的实施, 其稳定性显著提高, 与在先技术方法得到的化合物相比, 具有特别良好的保存稳定性和物理属性。本发明晶体制备方法得到的化合物显示出优异的抗溃疡活性、胃酸分泌抑制作用、黏膜保护作用、抗幽门螺旋杆菌作用等。

1. 一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑化合物,其特征在于 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 约为 7.55 ± 0.2 , 13.04 ± 0.2 , 13.55 ± 0.2 , 15.14 ± 0.2 , 15.43 ± 0.2 , 20.01 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 21.45 ± 0.2 , 21.68 ± 0.2 , 22.54 ± 0.2 , 22.78 ± 0.2 , 24.04 ± 0.2 , 26.09 ± 0.2 , 28.60 ± 0.2 , 31.15 ± 0.2 , 36.19 ± 0.2 处有特征吸收峰。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于具有与附图 1 类似图谱。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于具有与附图 2 类似图谱。

4. 权利要求 1-3 任一所述化合物的制备方法,其特征在于在约 0°C ~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL ~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H 苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中结晶得到。

5. 权利要求 1-3 任一所述化合物的制备方法,其特征在于在约 0°C ~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL ~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H 苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中,滴加 C_{5-8} 烷烃或 C_{5-6} 醚或石油醚结晶得到。

6. 根据权利要求 5 所述方法,其特征在于所述 C_{5-8} 烷烃选自戊烷、己烷、庚烷或辛烷中的一种或多种。

7. 根据权利要求 5 所述方法,其特征在于所述 C_{5-6} 醚为异丙醚或甲基叔丁基醚。

8. 一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于是在约 0°C ~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL ~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H 苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中结晶得到。

9. 一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,其特征在于是在约 0°C ~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL ~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H 苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中,滴加 C_{5-8} 烷烃或 C_{5-6} 醚或石油醚结晶得到。

一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种适用于工业化生产的、理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑。

背景技术

[0002] 本发明所述的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,即为右旋兰索拉唑, CAS :138530-94-6。武田公司原研右旋兰索拉唑,其外观为白色或类白色。

[0003] 专利文献 CN1478086 提供了右旋兰索拉唑的结晶方法:一种制备 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑或 (S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑晶体的方法,包括在约 0℃~约 35℃温度下,从包含约 0.1g/mL~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑或 (S)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的 C₁₋₄ 烷基乙酸酯溶液中结晶。

[0004] 当前的右旋兰索拉唑,在其结晶过程中,往往存在结晶外观颜色不符合规定,常温放置的不稳定的问题,这都是药品安全性的重要隐患。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(即右旋兰索拉唑),其 X-射线粉末衍射图在反射角 2θ 约为 7.55±0.2, 13.04±0.2, 13.55±0.2, 15.14±0.2, 15.43±0.2, 20.01±0.2, 20.95±0.2, 21.45±0.2, 21.68±0.2, 22.54±0.2, 22.78±0.2, 24.04±0.2, 26.09±0.2, 28.60±0.2, 31.15±0.2, 36.19±0.2 处有特征吸收峰。

[0006] 上述的化合物,具有与附图 1 类似图谱。

[0007] 上述的化合物,具有与附图 2 类似图谱。

[0008] 本发明的目的在于提供一种上述化合物的制备方法,于在约 0℃~约 65℃温度下,从包含约 0.05g/mL~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中结晶得到。

[0009] 本发明的目的在于提供一种上述化合物的制备方法,在于在约 0℃~约 65℃温度下,从包含约 0.05g/mL~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中,滴加 C₅₋₈ 烷烃或 C₅₋₆ 醚或石油醚结晶得到。

[0010] 上述方法中所述 C₅₋₈ 烷烃选自戊烷、己烷、庚烷或辛烷中的一种或多种。

[0011] 上述方法中所述 C₅₋₆ 醚为异丙醚或甲基叔丁基醚。

[0012] 本发明的目的在于提供一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,于在约 0°C~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中结晶得到。

[0013] 本发明的目的还在于提供一种理化性质稳定的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,该化合物是在于在约 0°C~约 65°C 温度下,从包含约 0.05g/mL~约 0.5g/mL 的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的甲基异丁基酮溶液中,滴加 C₅₋₈ 烷烃或 C₅₋₆ 醚或石油醚结晶得到。

[0014] 上述化合物中所述 C₅₋₈ 烷烃选自戊烷、己烷、庚烷或辛烷中的一种或多种。

[0015] 上述化合物中所述 C₅₋₆ 醚为异丙醚或甲基叔丁基醚。

附图说明

[0016] 图 1 化合物 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的粉末 X 射线衍射图。

[0017] 图 2 化合物 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑的 DSC 图。

具体实施方式

[0018] 以下结合具体实施例和实验例对本发明作进一步的详细说明,但不应被理解为对本发明保护范围的限制。本发明中起始溶解温度的区间为 0-65°C 之内均可实施。

[0019] 实施例 1

[0020] (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(即右旋兰索拉唑,100g,0.27mol),在约 60°C 下溶解于甲基异丁基酮(400ml)中,溶液在与 25°C 下搅拌 6 小时。分离出沉淀的晶体,用甲基异丁基酮-庚烷(甲基异丁基酮:庚烷=1:5,100ml)洗涤,干燥,得到目标化合物(65g,产率 65%)。产品外观为白色。所得化合物 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑晶体的粉末 X 射线衍射图如附图 1。晶体的熔解起始温度为 137°C。

[0021] 实施例 2

[0022] (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(100g,0.27mol),溶解于甲基异丁基酮(2000ml)中,在外温约 60°C 下,减压浓缩至 400ml。在约 25°C 下搅拌约 5 小时。分离出沉淀的晶体,干燥,得到目标化合物(73g,产率 73%),产品外观为白色。晶体的熔解起始温度为 137°C。

[0023] 实施例 3

[0024] (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑(100g,0.27mol),在约 60°C 下溶解于甲基异丁基酮(400ml)中。混合物在甲基异丁基酮中搅拌约 5 小时,确定晶体沉淀后,用约 15 分钟滴加己烷(2000ml)。分离出沉淀的晶体,用甲基异丁基酮-己烷(甲基异丁基酮:己烷=1:5,100ml)洗涤,干燥,得到目标化合物(93g,产率 93%),产品外观为白色。晶体的熔解起始温度为 136°C。

- [0025] 实施例 4 ~ 44、参照实施例 3 方法或专利文献 CN1478086 实施。
- [0026] 各实施例产品及 40°C 下 1 个月稳定性数据见下表 1。
- [0027] 表 1 右旋兰索拉唑实施例产品及稳定性数据
- [0028]

实施例	结晶溶剂		稳定性数据					
	良溶剂	反溶剂	0 天			40°C/1 月		
			色泽	熔解起始温度 (°C)	含量 (%)	色泽	熔解起始温度 (°C)	含量 (%)
实施例 1	甲基异丁基酮	/	白色	137	99.2	白色	138	99.3
实施例 2	甲基异丁基酮	/	白色	137	99.2	白色	137	99.4
实施例 3	甲基异丁基酮	正己烷	白色	136	99.6	白色	136	99.5
实施例 4	甲基异丁基酮	正庚烷	类白色	136	99.6	类白色	137	99.7
实施例 5	甲基异丁基酮	异辛烷	类白色	137	99.8	类白色	137	99.6
实施例 6	甲基异丁基酮	石油醚	白色	136	99.5	白色	136	99.4
实施例 7	甲基异丁基酮	异丙醚	白色	137	99.6	白色	138	99.5
实施例 8	甲基异丁基酮	甲基叔丁基醚	白色	137	99.2	白色	137	98.4
实施例 9	丙酮	异丙醚	类白色	136	99.5	黄色	134	92.5
实施例 10	丙酮	甲基叔丁基醚	类白色	137	99.7	黄色	135	93.2
实施例 11	丙酮	正己烷	类白色	135	99.4	红褐色	136	93.1
实施例 12	丙酮	正庚烷	类白色	136	99.5	红褐色	134	93.7

[0029]

实施例 13	丙酮	异辛烷/甲基叔丁基醚 (1:1)	类白色	136	99.5	黄色	136	93.8
实施例 14	丙酮	正庚烷/甲基叔丁基醚 (1:1)	类白色	135	99.4	淡黄色	138	92.6
实施例 15	丙酮	异辛烷	类白色	136	99.8	红褐色	135	92.5
实施例 16	丙酮	石油醚	类白色	136	99.8	黄色	136	93.2
实施例 17	二氯甲烷	正己烷	浅灰色	137	99.2	粉色	136	93.8
实施例 18	二氯甲烷	正庚烷	浅灰色	136	99.5	红褐色	136	92.6
实施例 19	二氯甲烷	异丙醚	类白色	135	99.4	棕色	135	92.1
实施例 20	二氯甲烷	甲基叔丁基醚	浅灰色	136	99.3	棕色	137	92.5
实施例 21	二氯甲烷	异辛烷	浅灰色	135	99.2	红褐色	136	93.2
实施例 22	二氯甲烷	石油醚	浅灰色	136	99.5	棕色	136	93.6
实施例 23	甲醇	异丙醚	类白色	136	99.5	棕色	136	93.7
实施例 24	甲醇	甲基叔丁基醚	类白色	137	99.1	淡黄色	134	93.8
实施例 25	甲醇	正己烷	类白色	135	99.4	淡黄色	136	92.6
实施例 26	甲醇	正庚烷	类白色	137	99	淡黄色	135	92.1
实施例 27	甲酸乙酯	正己烷	类白色	137	99.2	灰色	137	93.1
实施例 28	甲酸乙酯	正庚烷	类白色	137	99.6	灰色	135	93.7

[0030]

实施例 29	甲酸乙酯	异丙醚	类白色	136	99.6	灰色	136	93.7
实施例 30	甲酸乙酯	甲基叔丁基醚	类白色	137	99.1	灰色	135	93.5
实施例 31	甲酸乙酯	异辛烷	类白色	136	99.1	灰色	136	93.1
实施例 32	甲酸乙酯	石油醚	类白色	136	99.4	灰色	135	93.7
实施例 33	乙醇	异丙醚	类白色	137	99.4	土黄色	136	93.7
实施例 34	乙醇	甲基叔丁基醚	类白色	135	99.4	土黄色	135	93.7
实施例 35	乙醇	正己烷	类白色	136	99.6	土黄色	134	93.5
实施例 36	乙醇	正庚烷	类白色	135	99.8	土黄色	135	93.1
实施例 37	乙酸乙酯	异丙醚	类白色	135	99.4	浅灰色	136	97.2
实施例 38	乙酸乙酯	甲基叔丁基醚	类白色	136	99.6	浅灰色	135	97.5
实施例 39	乙酸乙酯	正己烷	类白色	135	99.5	类白色	134	96.6
实施例 40	乙酸乙酯	正庚烷	类白色	135	99.3	浅灰色	135	97.1
实施例 41	乙酸乙酯	异辛烷/甲基叔丁基醚 (1:1)	类白色	135	99.7	浅褐色	136	96.3
实施例 42	乙酸乙酯	正庚烷/甲基叔丁基醚 (1:1)	类白色	136	99.6	浅灰色	134	98.2
实施例 43	乙酸乙酯	异辛烷	类白色	137	99.6	浅灰色	136	97.5
实施例 44	乙酸乙酯	石油醚	类白色	136	99.3	浅褐色	138	97.4

[0031] 通过本发明的实施,提供了一种新的右旋兰索拉唑结晶和和结晶方法,解决其往往存在结晶外观颜色不符合规定,常温放置的不稳定的问题,为药品安全性的提供了保障。

[0032] 实验例 1- 右旋兰索拉唑对大鼠基础胃酸分泌的影响

[0033] 选用 SD 大鼠 110 只, 体重 180 - 200g, 随机分为 11 组, 每组 10 只, 雌雄各半。在造模后按 2.5ml/kg 的给药体积分别尾静脉注射生理盐水、右旋兰索拉唑(实施例 1)及兰索拉唑, 给药组的剂量设计为 :6.4mg/kg、3.2mg/kg、1.6mg/kg、0.8mg/kg、0.4mg/kg。

[0034] 造模方法 :动物禁食不禁水 24 小时, 乙醚麻醉, 仰位固定, 腹部剃毛, 常规消毒, 于剑突下沿正中中线剪一约 1.5cm 切口, 轻取胃, 在胃幽门与十二指肠结合部用手术线结扎胃幽门, 缝合切口, 术后尾静脉注射给药一次。术后禁食、禁水。4 小时后用 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 剖开切口, 结扎胃贲门, 取出胃, 沿胃大弯剖开, 收集胃液, 3000 转离心 10 分钟, 吸取上清液, 测量胃液体积。取胃液 0.5ml 置入小锥形瓶中, 加入酚酞指示剂一滴, 以 0.01mol/L 氢氧化钠滴定至出现红色(颜色不再加深)为终点, 按下面公式计算胃酸总量, 将各给药组与对照组的平均胃液分泌量、胃液总酸量进行统计学 t 检验。

[0035]

$$\text{胃液总酸量}(\mu\text{mol}) = \frac{\text{NaOH 浓度} \times \text{NaOH 毫升数}}{\text{滴定所取胃液量}} \times 1000 \times \text{胃液总量}$$

[0036]

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{供试品组胃液总酸量}}{\text{模型对照组胃液总酸量}} \times 100\%$$

[0037] 结果(见表 2、3)显示, 静脉注射右旋兰索拉唑和兰索拉唑后, 右旋兰索拉唑 6.4、3.2mg/kg 剂量和兰索拉唑 6.4mg/kg 剂量均能够显著抑制胃液分泌量($P < 0.05$); 除兰索拉唑 0.4mg/kg 剂量组外, 2 种供试物各剂量组均对胃液总酸量有明显抑制作用($P < 0.05$), 尤其是右旋兰索拉唑 6.4、3.2mg/kg 和兰索拉唑 6.4mg/kg 剂量组的抑制作用更为显著($P < 0.01$); 通过对剂量和胃酸抑制率做回归方程, 计算 ID_{50} , 右旋兰索拉唑和兰索拉唑抑制大鼠基础胃酸分泌的 ID_{50} 分别为 0.564mg/kg 和 1.215mg/kg。结果表明, 大鼠静脉注射右旋兰索拉唑后, 抑制胃酸分泌的效果不低于静脉注射兰索拉唑, 达到 50% 的抑制率所需的右旋兰索拉唑剂量约为兰索拉唑的 1/2。

[0038] 表 2. 右旋兰索拉唑及兰索拉唑对大鼠胃液分泌的影响 ($\bar{x} \pm S$) $n=10$

[0039]

组别	剂量 (mg /kg)	胃液量 (ml)	胃液总酸量 (μ mol)	抑制率 (%)
模型对照组	—	3.64 \pm 1.99	420.6 \pm 258.5	—
右旋兰索拉唑	6.4	1.77 \pm 0.47*	115.0 \pm 36.3**	72.65
右旋兰索拉唑	3.2	2.17 \pm 0.71*	142.9 \pm 65.7**	66.03
右旋兰索拉唑	1.6	2.11 \pm 1.41	171.0 \pm 145.3*	59.34
右旋兰索拉唑	0.8	2.77 \pm 0.75	199.0 \pm 67.6*	52.70
右旋兰索拉唑	0.4	2.87 \pm 0.85	220.7 \pm 77.4*	47.53
兰索拉唑	6.4	2.18 \pm 0.66*	129.7 \pm 67.4**	69.16
兰索拉唑	3.2	2.23 \pm 0.67	159.4 \pm 53.0*	62.11
兰索拉唑	1.6	2.55 \pm 0.80	195.7 \pm 85.2*	53.48
兰索拉唑	0.8	2.69 \pm 1.28	204.3 \pm 100.1*	51.43
兰索拉唑	0.4	3.39 \pm 1.04	290.4 \pm 119.1	30.95

[0040] 与模型对照组比较 *P<0.05, **P<0.01

[0041] 表 3 右旋兰索拉唑和兰索拉唑对大鼠基础胃酸分泌 ID₅₀ 参数的显著性检验

[0042]

药物	ID ₅₀	95%可信限	平均可信限 (L ₉₅)	log ID ₅₀	S _{E(50)}	T	P
右旋兰索拉唑	0.564	0.289-1.10	0.41	-0.25	0.16	1.86	>0.05
兰索拉唑	1.215	0.85-1.73	0.44	0.08	0.08		

[0043] 备注:平均可信限(L₉₅)=(95%可信限高限-95%可信限低限)/2

[0044] $S_{E(50)}=L_{95}/(4.5*ID_{50})$

[0045] $T=ABS(\log(ID_{50})_1-\log(ID_{50})_2)/((S_{E(50)1}^2+S_{E(50)2}^2)^{0.5})$

[0046] $T_{0.05}=2.306$ $T_{0.01}=3.355$

[0047] 实验例 2- 右旋兰索拉唑在人、大鼠及犬肝微粒体中的稳定性

[0048] 将人、大鼠、犬肝微粒体与受试化合物共同孵育(终浓度为 1 μ M),参照物为酮色林,检测内标为奥美拉唑。采用 LC-MS/MS17:API-4000(购自美国 AB 公司)测定肝微粒体中化合物含量,计算受试化合物的半衰期与内在清除率。通过右旋兰索拉唑在不同孵育时间的含量进行对比,计算其半衰期及内在清除率。

[0049] 试验结果显示(表 4),参照物酮色林在人,大鼠,犬肝微粒体中的半衰期分别为 47.80min,13.19min,30.00min,该结果与历史数据一致,说明本次实验模型有效。受试化合物右旋兰索拉唑(实施例 2)在参照物酮色林在人,大鼠,犬肝微粒体中的半衰期分别为 92.46min,18.32min,206.7min。

[0050] 表 4. 参照物及化合物在不同时间点的代谢情况(每个时间点 2 个复孔取平均值)

[0051]

化合物	种属	指标	相对百分含量 (%)					半衰期 (分钟)	内在清除率 (mL/min/kg)
			0 分钟	5 分钟	15 分钟	30 分钟	45 分钟		
酮色林	人	相对含量平均值	100	104.5	85.0	64.6	47.6	47.80	36.37
		峰面积比相对标准偏差	0.04	0.00	0.00	0.03	0.02		
	大鼠	相对含量平均值	100	83.7	41.5	18.3	13.1	13.19	188.30
		峰面积比相对标准偏差	0.04	0.04	N/A	0.03	0.29		
	犬	相对含量平均值	100	96.7	69.6	48.4	35.5	30.00	115.17
		峰面积比相对标准偏差	0.02	0.01	0.01	0.01	0.04		
右旋兰索拉唑	人	相对含量平均值	100	90.6	85.3	82.9	71.7	92.46	18.80
		峰面积比相对标准偏差	0.06	0.05	0.06	0.03	0.01		
	大鼠	相对含量平均值	100	82.7	58.7	32.2	16.1	18.32	135.57
		峰面积比相对标准偏差	0.04	0.02	0.02	0.11	0.05		
	犬	相对含量平均值	100	102.8	95.5	90.7	85.1	206.7	16.72
		峰面积比相对标准偏差	0.00	0.03	0.06	0.01	0.01		

[0052] N/A: 无法获得 (Not Acquired)

[0053] 附注:

[0054] 酮色林的历史数据:

[0055] 半衰期(分钟)=42.30±6.59 分钟(人肝微粒体);

[0056] 半衰期(分钟)=16.54±3.71 分钟(大鼠肝微粒体);

[0057] 半衰期(分钟)=42.20±7.98 分钟(犬肝微粒体)。

[0058] 酮色林的验收标准:平均值±2×标准偏差。在本实验中,酮色林的半衰期符合历史数据。

[0059] 综上所述,右旋兰索拉唑在人,犬肝微粒体中较为稳定,而在大鼠肝微粒体中呈现出较为明显代谢特征。查阅原研厂家资料,大鼠因代谢速度较快,生物利用度仅为犬的约 1/10 (2.7%/22%),与本次试验的结果基本吻合。

[0060] 实验例 3- 右旋兰索拉唑犬药代动力学研究

[0061] 12 条比格犬,雌雄各半,体重 7-10kg,购自北京 Marshall 生物技术有限公司。每组 6 只比格犬(3 雌 3 雄),给药剂量分别为 3mg/kg 和 7.5mg/kg,给药体积均为 2ml/kg。给药第一天,6 只比格犬分别单次静脉注射 3mg/kg 右旋兰索拉唑(实施例 3)和消旋兰索拉唑,经过 7 天清洗期后,分别再次静脉注射 7.5mg/kg 右旋兰索拉唑和消旋兰索拉唑,试验设计见表 5。

[0062] 表 5 动物分组、给药剂量和采血时间

[0063]

给药组	受试物	n	给药途径	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	药液浓度 (mg/ml)	采血时间点
1	右旋兰索拉唑	6	i. v.	3	2	1.5	给药前及给药后, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8和24 hr (10个时间点)
2	消旋兰索拉唑	6	i. v.	3	2	1.5	
7天清洗期							
3	右旋兰索拉唑	6	i. v.	7.5	2	3.75	
4	消旋兰索拉唑	6	i. v.	7.5	2	3.75	

[0064] 采集血样并分离血浆后,向 50 μ l 血浆中分别加入 100 μ l 内标溶液(20.0ng/ml 奥美拉唑碳酸钠溶液),涡旋混合 2min,加入 1.0ml 乙酸乙酯,涡旋混合 10min,离心 5min (12000rpm),分取 850 μ l 上清液 40° C 氮气下吹干,残留物加入 1000 μ l 含 0.2% 氨水的流动相溶解,涡旋混合,进行 LC/MS/MS 分析。

[0065] 采用 WinNonlin(版本 6.2) 软件,按非房室模型计算主要药动学参数,结果见表 6。

[0066] 表 6 比格犬静脉注射 3mg/kg 及 7.5mg/kg 供试品后右旋兰索拉唑药动学参数
[0067]

Parameters	3mg/kg		7.5mg/kg	
	右旋兰索拉唑	兰索拉唑	右旋兰索拉唑	兰索拉唑
CL (l/hr/kg)	0.747±0.208	0.662±0.260	0.589±0.211	0.418±0.107
V _{ss} (l/kg)	0.437±0.0537	0.458±0.117	0.390±0.0893	0.315±0.0740
t _{1/2} (hr)	0.427±0.0589	0.439±0.0473	0.436±0.0815	0.426±0.0457
MRT _{INF} (hr)	0.613±0.132	0.724±0.111	0.697±0.152	0.770±0.123
AUC _{last} (hr*ng/ml)	4276±1152	2542±906	14129±4827	9530±2694
AUC _{INF} (hr*ng/ml)	4281±1153	2555±901	14139±4828	9535±2692

[0068] 注:消旋兰索拉唑溶液中两种兰索拉唑对映体的峰面积比约为 1:1,因此 3mg/kg 和 7.5mg/kg 消旋兰索拉唑给药组分别折算为 1.5mg/kg 和 3.75mg/kg 的右旋兰索拉唑进行药动学参数计算。

[0069] 比格犬静脉注射 3mg/kg 右旋兰索拉唑和 3mg/kg 消旋兰索拉唑(相当于 1.5mg/kg 右旋兰索拉唑)后,血浆中右旋兰索拉唑平均消除半衰期 t_{1/2} 相当,均约为 0.43hr;血浆中右旋兰索拉唑的平均清除率 CL 和平均表观稳态分布容积也非常接近。相同剂量的右旋体和消旋对映体 3mg/kg 给药后,血浆中的右旋兰索拉唑暴露水平 AUC_{INF} 前者是后者的 1.68 倍。

[0070] 比格犬静脉注射 7.5mg/kg 右旋兰索拉唑和 7.5mg/kg 消旋兰索拉唑后(相当于 3.75mg/kg 右旋兰索拉唑),血浆中右旋兰索拉唑平均消除半衰期 t_{1/2} 相当,约为 0.43hr;

血浆中右旋兰索拉唑的平均清除率 CL 分别为 0.59 和 0.42L/h/kg, 平均表观稳态分布容积 V_{ss} 分别为 0.39 和 0.32L/kg。相同剂量的右旋体和消旋对映体 7.5mg/kg 给药后, 血浆的右旋兰索拉唑暴露水平 AUC_{INF} 前者是后者的 1.48 倍。

[0071] 综上所述, 比格犬静脉给予右旋兰索拉唑和消旋兰索拉唑后, 血浆中右旋兰索拉唑水平呈剂量相关性升高, 并以线性方式消除。在相同给药剂量下, 右旋兰索拉唑组血浆中右旋兰索拉唑的暴露量高于消旋兰索拉唑组大约 50%, 提示前者可能发挥更强的药效作用。

[0072] 本发明涉及具有抗溃疡作用的光学活性亚砷化合物及其制备方法, 通过本发明的实施, 其稳定性显著提高, 与在先技术方法得到的化合物相比, 具有特别良好的保存稳定性和物理属性。本发明晶体制备方法得到的化合物显示出优异的抗溃疡活性、胃酸分泌抑制作用、黏膜保护作用、抗幽门螺旋杆菌作用等。

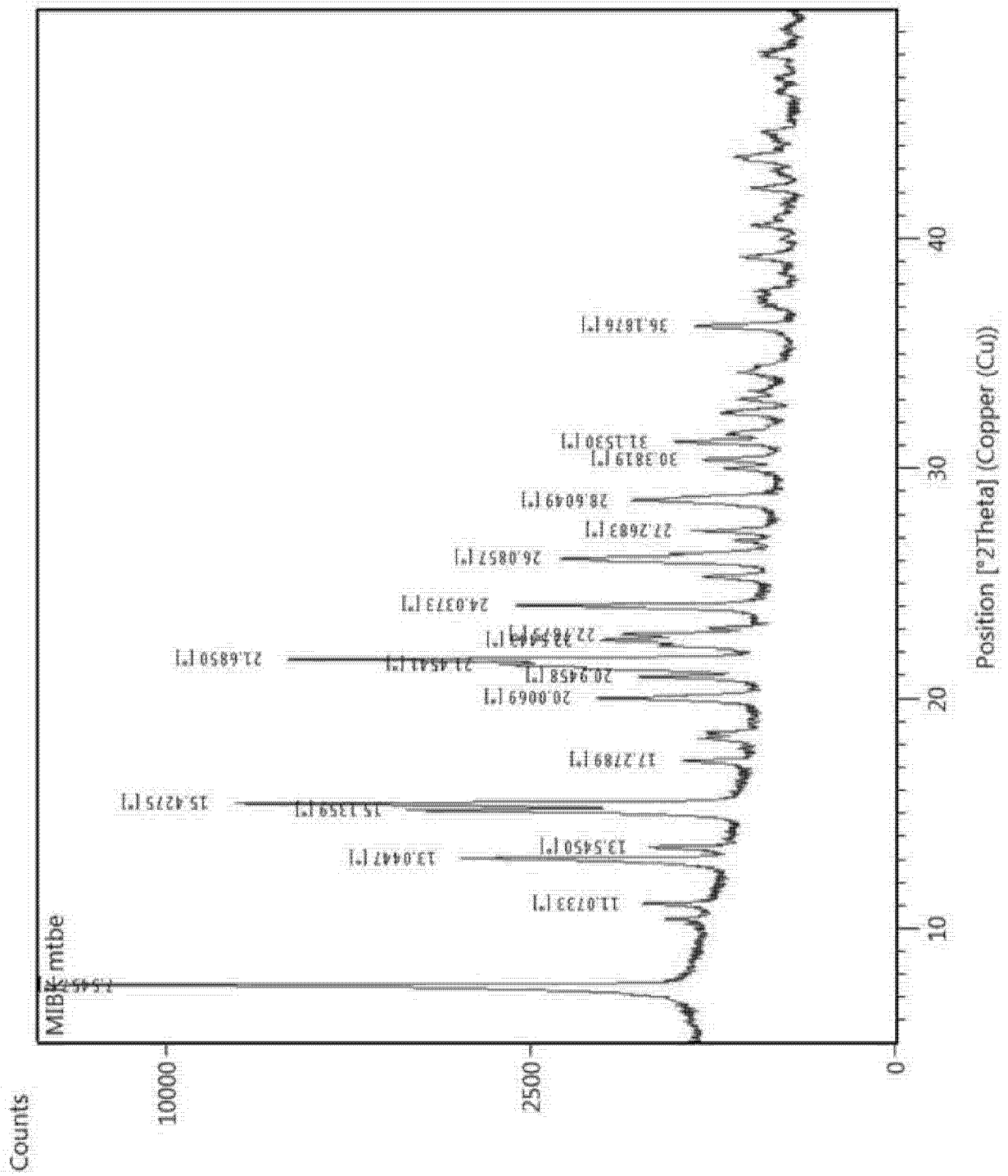


图 1

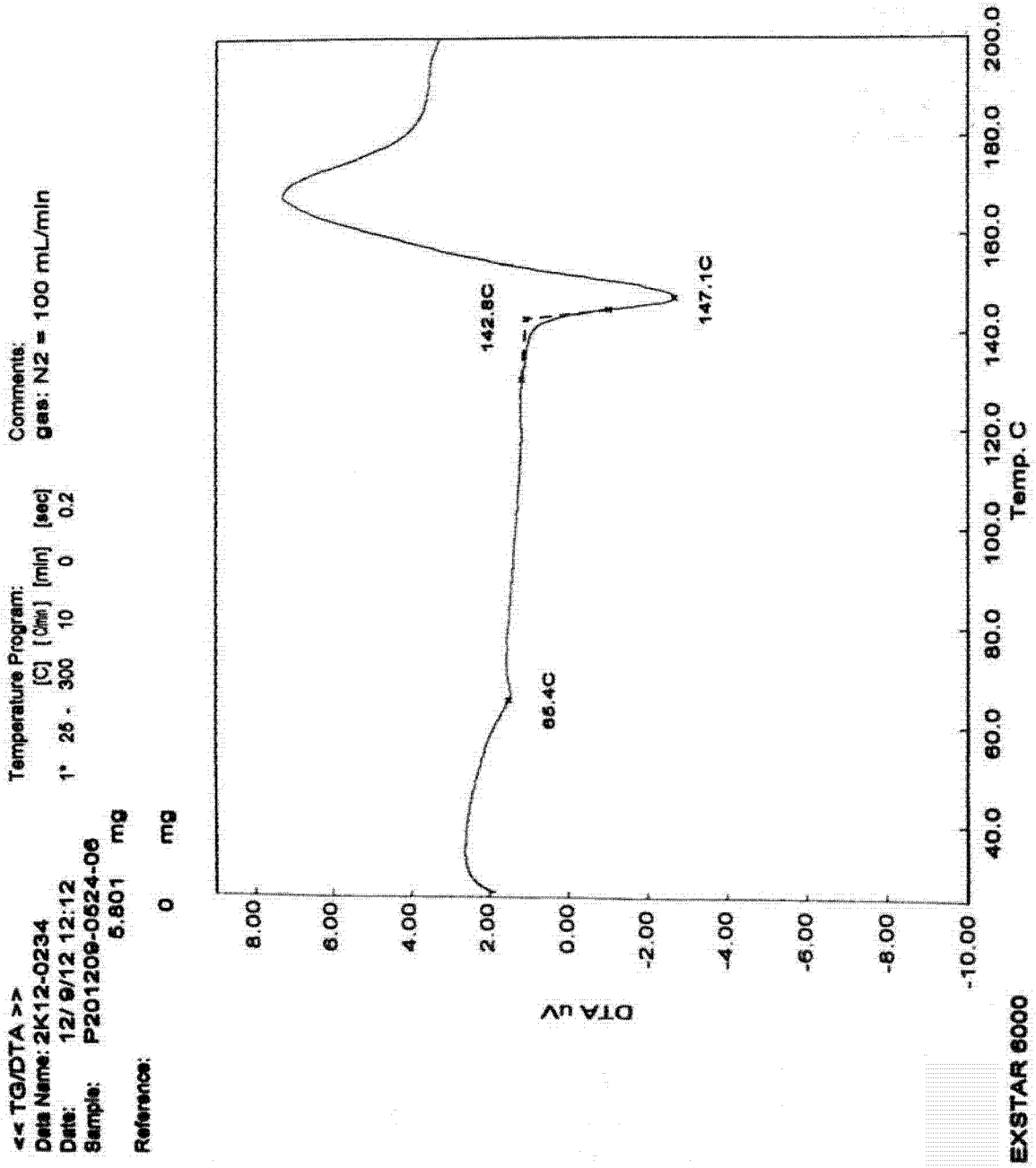


图 2