



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111995582 B

(45) 授权公告日 2021.12.03

(21) 申请号 202010654160.3

(22) 申请日 2020.07.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111995582 A

(43) 申请公布日 2020.11.27

(73) 专利权人 天津理工大学
地址 300384 天津市西青区宾水西道391号

(72) 发明人 陈嘉媚 廖政 郭肖杨 吕文婷

(51) Int. Cl.

C07D 237/32 (2006.01)

C07C 275/02 (2006.01)

C07C 273/16 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105753789 A, 2016.07.13

CN 105439961 A, 2016.03.30

CN 105254572 A, 2016.01.20

EP 3184513 A1, 2017.06.28

CN 101528714 A, 2009.09.09

US 10703728 B1, 2020.07.07

王义成等. 药物共晶的最新研究进展.《药学进展》.2013,第37卷(第3期),120-130.

审查员 刘健颖

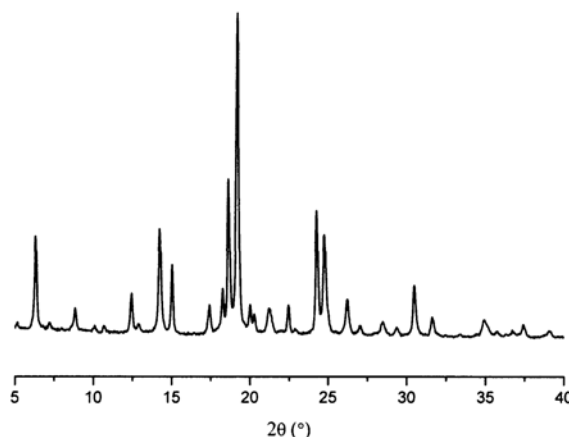
权利要求书1页 说明书9页 附图4页

(54) 发明名称

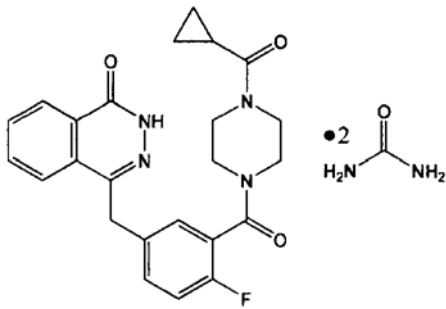
一种奥拉帕尼与尿素的共晶及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种奥拉帕尼与尿素共晶及其制备方法。该共晶中奥拉帕尼与尿素的摩尔比为1:2,该共晶X射线粉末衍射图在2theta值为 $6.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。本发明提供的共晶制备方法工艺简单,结晶过程易于控制,重现性好,适用于工业化生产。这种共晶较奥拉帕尼自由碱具有较大的表观溶解度,有利于提高奥拉帕尼的口服吸收效率。



1. 一种奥拉帕尼与尿素共晶,其特征在于:所述共晶的结构式如式(I)所示:



所述共晶中,奥拉帕尼与尿素的摩尔比为1:2;所述共晶以Cu K α 射线测得的X射线粉末衍射图谱在2theta值为 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的共晶,其特征在于:所述共晶的X射线粉末衍射图谱还在2theta值为 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 、 $30.5\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。

3. 一种权利要求1~2中任一项所述共晶的制备方法,其特征在于:包括如下步骤,将奥拉帕尼与尿素按照摩尔比1:2投料,加入适量溶剂,然后通过搅拌或研磨得到共晶。

4. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:所述溶剂为醇类溶剂、酯类溶剂、酮类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂、烷烃类溶剂中的至少一种。

5. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:所述搅拌时,奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g:(4~20) mL。

6. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于:所述研磨时,奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g:(100~200) μ L。

7. 一种药物组合物,其特征在于:包括权利要求1~2任一项所述的共晶和药学上可接受的赋形剂。

8. 权利要求1~2任一项所述共晶在制备 治疗癌症药物中的应用。

一种奥拉帕尼与尿素的共晶及其制备方法

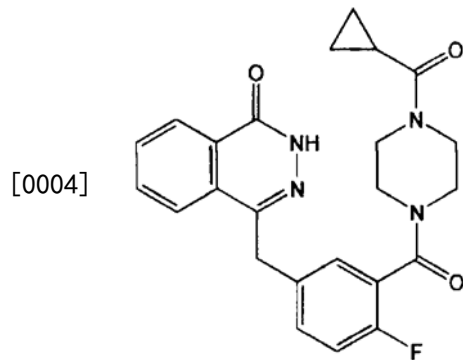
技术领域

[0001] 本发明涉及医药化学技术领域,特别是涉及一种奥拉帕尼与尿素的共晶及其制备方法。

背景技术

[0002] 药物活性成分通常以结晶形式存在,如多晶型、水合物、溶剂化物、盐和共晶等。对同一种药物活性成分而言,不同的结晶形式具有不同的理化性质。因此,在制药行业中,获得适宜的药物结晶形式具有重要意义。药物以共晶的形式存在,可以提高药物活性成分的稳定性、溶解性和加工性等,具有显著的优势。所以,药物共晶是一种改善药物活性成分的理化性质的有效手段。

[0003] 奥拉帕尼(Olaparib)的化学名1-(环丙甲酰基)-4-[5-[(3,4-二氢-4-氧代-1-咪唑基)甲基]-2-氟苯甲酰]哌嗪,其化学结构式为:



[0005] 奥拉帕尼首先由英国生物技术公司KuDOS(库多斯)药物有限公司研发,是一种首创口服多聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,能够利用DNA修复途径的缺陷,优先杀死癌细胞。2005年阿斯利康将KuDOS公司收购后,继续开发奥拉帕尼,用于治疗卵巢癌。2014年奥拉帕尼在美国获得FDA批准上市,是首款专门用于BRCA突变的卵巢癌患者的靶向药物,适用于先前经历过化疗治疗的患者。KuDOS(库多斯)药物有限公司在专利CN 101528714B中公开了奥拉帕尼的晶型A,在CN 101821242B中公开了奥拉帕尼的晶型L。除此之外,专利CN 105439961A 中公开了奥拉帕尼的晶型I,专利CN 105777651A中公开了奥拉帕尼的晶型B。目前奥拉帕尼上市的是晶型A,其溶解度低,限制了药物的口服吸收效率。专利CN 105753789B公开了一种摩尔比为1:1的奥拉帕尼与尿素的共晶晶型A,然而本发明的发明人根据专利105753789B 实施例的制备方法,未能得到专利所述的奥拉帕尼与尿素的共晶晶型A。我们进行了大量的试验研究,获得了一种摩尔比为1:2的奥拉帕尼与尿素共晶的新晶型,并显著提高了奥拉帕尼的溶解度。

发明内容

[0006] 本发明的目的之一在于提供一种奥拉帕尼与尿素共晶;本发明的目的之二在于提供这种奥拉帕尼与尿素共晶的制备方法;本发明的目的之三在于提供这种奥拉帕尼与尿素

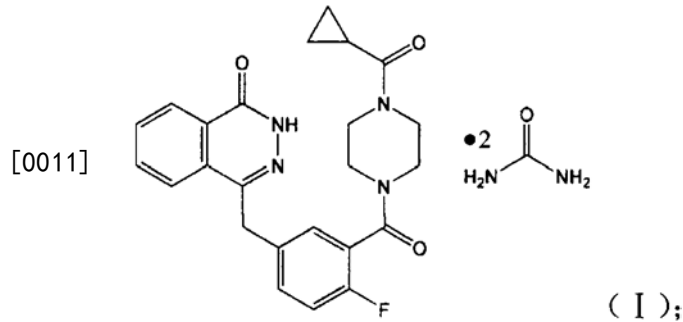
共晶的应用。

[0007] 本发明人经过大量的试验研究,尝试将奥拉帕尼与草酸、丁二酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、富马酸、尿素等进行共晶筛选实验,最终成功发现了奥拉帕尼与草酸、富马酸、尿素的共晶,可以有效提高奥拉帕尼的溶解度,为提高奥拉帕尼的口服吸收效率提供了物质基础。

[0008] 本发明所采取的技术方案是:

[0009] 本发明提供了一种奥拉帕尼与尿素共晶。

[0010] 一种奥拉帕尼与尿素共晶,该共晶的结构式如式(I)所示:



[0012] 这种共晶中,奥拉帕尼与尿素的摩尔比1:2;这种共晶以Cu K α 射线测得的X射线粉末衍射图谱在2theta值为 $6.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0013] 优选的,这种奥拉帕尼与尿素共晶以Cu K α 射线测得的X射线粉末衍射图谱还在2theta 值为 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $20.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.4\pm 0.2^\circ$ 、 $26.3\pm 0.2^\circ$ 、 $30.5\pm 0.2^\circ$ 中的一处或多处具有特征峰。

[0014] 本发明提供了这种奥拉帕尼与尿素共晶的制备方法。

[0015] 一种奥拉帕尼与尿素共晶的制备方法,包括如下步骤:将奥拉帕尼与尿素按照摩尔比1:2 投料,加入适量溶剂,然后通过搅拌或研磨得到共晶。

[0016] 优选的,这种共晶的制备方法中,溶剂为醇类溶剂、酯类溶剂、酮类溶剂、醚类溶剂、腈类溶剂、烷烃类溶剂中的至少一种。其中,醇类溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、丁醇;酯类溶剂包括但不限于乙酸乙酯、乙酸异丙酯;酮类溶剂包括但不限于丙酮;醚类溶剂包括但不限于异丙醚、甲基叔丁基醚;腈类溶剂包括但不限于乙腈;烷烃类溶剂包括但不限于正庚烷;进一步优选的,溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、异丙醚、正庚烷中的一种或多种。

[0017] 优选的,这种共晶的制备方法中,搅拌时奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g: (4~20) mL;研磨时奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g: (100~200) μ L。

[0018] 在本发明一些优选的实施方式中,这种共晶的制备方法具体是:将奥拉帕尼与尿素按照摩尔比1:2投料,加入溶剂后搅拌,过滤,将所得的固体产物干燥,得到共晶。

[0019] 在本发明另一些优选的实施方式中,这种共晶的制备方法具体是:将奥拉帕尼与尿素按照摩尔比1:2投料,加入溶剂后研磨,得到共晶。

[0020] 优选的,这种共晶的制备方法中,搅拌时奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g: (4~20) mL。

[0021] 优选的,这种共晶的制备方法中,研磨时奥拉帕尼与尿素的总质量与溶剂的用量比为1g:(100~200) μ L。

[0022] 本发明提供了一种药物组合物,这种药物组合物,包括这种奥拉帕尼与尿素共晶和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本发明中,药学上可接受的赋形剂是指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料、混合物或溶媒。合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。

[0024] 优选的,药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。

[0025] 本发明还提供了这种奥拉帕尼与尿素共晶在制备预防和/或治疗癌症的药物中的应用。

[0026] 本发明的有益效果是:

[0027] 本发明首次将奥拉帕尼转化为一种全新的奥拉帕尼与尿素共晶,该奥拉帕尼与尿素共晶较奥拉帕尼晶型A具有较高的表观溶解度,为提高奥拉帕尼的口服吸收效率提供了物质基础。

[0028] 本发明公开的奥拉帕尼与尿素共晶的制备方法工艺简单,结晶过程易于控制,重现性好,适用于工业化生产。

[0029] 本发明这种奥拉帕尼与尿素共晶在制备预防和/或治疗癌症的药物中具有广阔的应用前景。

附图说明

[0030] 图1是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的X射线粉末衍射图;

[0031] 图2是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的差示扫描量热分析图;

[0032] 图3是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的热失重分析图;

[0033] 图4是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的傅里叶变换红外谱图;

[0034] 图5是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的核磁共振氢谱图;

[0035] 图6是实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶、奥拉帕尼晶型A的粉末溶出曲线图;

具体实施方式

[0036] 以下通过具体的实施例对本发明的内容作进一步详细的说明。实施例中所用的原料如无特殊说明,均可从常规商业途径得到。

[0037] 实施例1

[0038] 称取1000mg奥拉帕尼与276mg尿素,加入15mL乙酸乙酯中得混悬液,将该混悬液置于室温搅拌1h,过滤,所得白色固体在40 $^{\circ}$ C干燥,获得奥拉帕尼和尿素共晶的固体样品,产率为84%。

[0039] 实施例2

[0040] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入1mL乙酸异丙酯中得混悬液,将该混悬液置

于室温搅拌12h,过滤,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼和尿素共晶的固体样品。

[0041] 实施例3

[0042] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入球磨罐中,然后加入20μL乙醇,在20Hz频率下研磨30min,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品。

[0043] 实施例4

[0044] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入1mL丙酮中得混悬液,将该混悬液置于室温搅拌12h,过滤,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼和尿素共晶的固体样品。

[0045] 实施例5

[0046] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入球磨罐中,然后加入20μL甲醇,在20Hz频率下研磨30min,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品。

[0047] 实施例6

[0048] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入球磨罐中,然后加入20μL正丁醇,在20Hz频率下研磨30min,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品。

[0049] 实施例7

[0050] 称取120mg奥拉帕尼与33mg尿素,加入1mL乙酸乙酯中得混悬液,将该混悬液置于室温搅拌1h,过滤,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼和尿素共晶的固体样品。

[0051] 实施例8

[0052] 称取60mg奥拉帕尼与16.5mg尿素,加入1mL异丙醚中得混悬液,将该混悬液置于室温搅拌12h,过滤,所得白色固体在40℃干燥,获得奥拉帕尼和尿素共晶的固体样品。

[0053] 表征分析

[0054] 本发明提供的一种奥拉帕尼与尿素共晶,通过X射线粉末衍射、差示扫描量热分析、热失重分析、傅里叶变换红外光谱、核磁共振氢谱等方法表征。

[0055] 对实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品进行X射线粉末衍射分析,其采用日本理学有限公司Rigaku MiniFlex 600型的衍射仪,Cu K α 射线1.5418Å,,电压为40千伏,电流为15毫安,步长0.01°,扫描速度20°/min,扫描范围5.0~40.0°,测试温度为室温。其分析结果见附图1的X射线粉末衍射图,X射线粉末衍射数据如表1所示。

[0056] 表1实施例1的奥拉帕尼与尿素共晶X射线粉末衍射数据

	2theta (°)	D (Å)	相对强度 (%)
	6.35	13.91	30.6
	8.86	9.97	7.5
	12.46	7.10	13.0
	14.25	6.21	32.0
	15.04	5.89	22.0
	17.44	5.08	8.9
	18.26	4.85	14.1
[0057]	18.64	4.76	48.2
	19.22	4.61	100.0
	20.02	4.43	7.6
	21.29	4.17	7.9
	22.44	3.96	9.4
	24.32	3.66	38.8
	24.80	3.59	31.6
	26.26	3.39	11.3
	30.49	2.93	16.0

[0058] 基于与实施例1相同的X射线粉末衍射测试方法,实施例2制得的奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品的X射线粉末衍射数据如表2所示。

[0059] 表2实施例2的奥拉帕尼与尿素共晶X射线粉末衍射数据

	2theta (°)	D (Å)	相对强度 (%)
[0060]			

	6.43	13.74	20.4
	8.93	9.89	6.6
	12.50	7.08	13.6
	14.35	6.17	34.2
	15.11	5.86	15.4
	17.46	5.08	7.2
	18.32	4.84	14.1
[0061]	18.71	4.74	47.8
	19.29	4.60	100.0
	20.06	4.42	5.5
	21.33	4.16	5.2
	24.39	3.65	37.9
	24.85	3.58	29.5
	26.30	3.39	10.3
	30.55	2.92	16.1

[0062] 基于与实施例1相同的X射线粉末衍射测试方法,实施例3制得的奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品的X射线粉末衍射数据如表3所示。

[0063] 表3实施例3的奥拉帕尼与尿素共晶X射线粉末衍射数据

2theta (°)	D (Å)	相对强度 (%)
6.41	13.78	27.6
8.88	9.95	11.4
12.52	7.06	14.0
14.33	6.18	43.8
15.08	5.87	57.9
17.47	5.07	21.5
18.33	4.84	12.7
[0064] 18.71	4.74	49.2
19.26	4.60	100.0
20.07	4.42	25.5
21.27	4.17	20.6
22.50	3.95	21.3
24.33	3.66	49.9
24.83	3.58	32.4
26.29	3.39	15.6
30.57	2.92	17.6

[0065] 本领域技术人员公知,结晶物质可以用X射线衍射技术表征,但是X射线衍射图通常会随着仪器的测试条件而有所改变。特别需要指出的是,X射线衍射图的相对强度可能随着实验条件的变化而变化,所以X射线衍射峰的相对强度顺序不能作为结晶物质表征的唯一或决定性因素。另外,峰角度通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差,由于样品高度、测试温度等实验因素的影响,会造成峰角度的整体偏移,通常允许一定的偏移。因而,本领域技术人员可以理解的是,本发明所述的奥拉帕尼与尿素共晶的X射线衍射图不必和本实施例中的X射线衍射图完全一致,任何具有和这个图谱中的特征峰相同或相似的情况均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知物质的图谱相比较,以证实未知物质是或不是本发明所述的奥拉帕尼与尿素共晶。

[0066] 对实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品进行差示扫描量热分析,其采用德国耐驰科学仪器有限公司DSC 214型差示量热仪检测,气氛为氮气,升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。其分析结果见附图2的差示扫描量热分析图。如图2所示,奥拉帕尼与尿素共晶在热分解之前未发现明显的吸热或放热现象。

[0067] 对实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶的固体样品进行热失重分析,其采用德国耐驰科学仪器有限公司TG209 F3型热重分析仪,气氛为氮气,升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。其分析结果见附图3的热失重分析图。如图3所示,奥拉帕尼与尿素共晶被加热至 170°C 附近开始分解,并且在此温度之前无重量损失。

[0068] 对实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶样品进行红外光谱分析,其采用Bruker公司的ALPHA II傅里叶变换红外光谱仪检测,检测范围为 $4000\sim 500\text{cm}^{-1}$,其分析结果见附图4的傅里叶变换红外谱图。从图4中可以看出,其红外光谱特征峰位置为(cm^{-1}):3452、3404、

3350、3197、2898、2868、1662、1617、1464、1444、1359、1342、1290、1217、1198、1173、1034、1013、941、848、826、808、791、771、744、684、646、606、582、562、536、509。

[0069] 对实施例1制得的奥拉帕尼与尿素共晶样品进行核磁共振氢谱分析,采用德国Bruker公司Avance III 400M核磁共振波谱仪检测,其分析结果见附图5的核磁共振氢谱谱图。如图5所示,奥拉帕尼的峰为: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.64 (dd, $J=59.8, 25.7\text{Hz}$, 5H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (d, $J=26.3\text{Hz}$, 2H), 1.95 (d, $J=36.4\text{Hz}$, 1H), 0.73 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 4H)。尿素的峰为: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.72-5.17 (m, 8H)。根据特征峰的积分结果可知,共晶中奥拉帕尼和尿素的化学计量比为 1:2。

[0070] 溶解性评价

[0071] 将奥拉帕尼与尿素共晶、奥拉帕尼晶型A的粉末溶出数据进行对比研究。

[0072] 受试样品来源:奥拉帕尼与尿素共晶由本发明实施例1提供的方法制备;奥拉帕尼晶型A购买于上海升德医药科技有限公司,纯度99%。

[0073] 粉末溶出实验方法:将奥拉帕尼与尿素共晶及奥拉帕尼晶型A研磨后分别过100和200目筛,控制粉末粒径在75~150 μm 。分别称量90mg奥拉帕尼晶型A、115mg奥拉帕尼与尿素共晶,加入30mL溶出介质中,每隔一段时间取0.2mL溶液,经0.45 μm 微孔滤膜过滤,并稀释到适当倍数,用高效液相色谱监测各个时间点的药物浓度,最终得到各样品的粉末溶出曲线。

[0074] 粉末溶出条件:

[0075] 溶出介质:pH 6.8的磷酸氢二钠-磷酸二氢钠缓冲溶液;

[0076] 搅拌速度:100转/分钟;

[0077] 溶出温度:37 \pm 0.5 $^{\circ}\text{C}$;

[0078] 取样时间:0.5,1,2,5,10,15,30,45,60,75,90,120,180分钟;

[0079] 液相条件:

[0080] 仪器:SHIMADZU LC-2030C 3D;

[0081] 色谱柱:Inertsil ODS C18柱(4.6mm \times 150mm,5 μm);

[0082] 紫外检测波长:276nm;

[0083] 流动相:乙腈:水=30:70;

[0084] 柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;

[0085] 流速:1mL/min;

[0086] 进样量:10 μL 。

[0087] 实验结果见附图6的粉末溶出曲线图。如图6所示,奥拉帕尼晶型A和奥拉帕尼与尿素共晶的最大表观溶解度分别为69.14 \pm 4.85和170.69 \pm 35.38 $\mu\text{g/mL}$ 。可见,奥拉帕尼与尿素共晶的表观溶解度出乎意料地显著优于奥拉帕尼晶型A,其值达到奥拉帕尼晶型A的2.5倍。

[0088] 本发明提供的这种奥拉帕尼与尿素共晶可应用于制备预防和/或治疗癌症的药物,具有广阔的应用前景。

[0089] 上述实施例为本发明效果较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施

例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

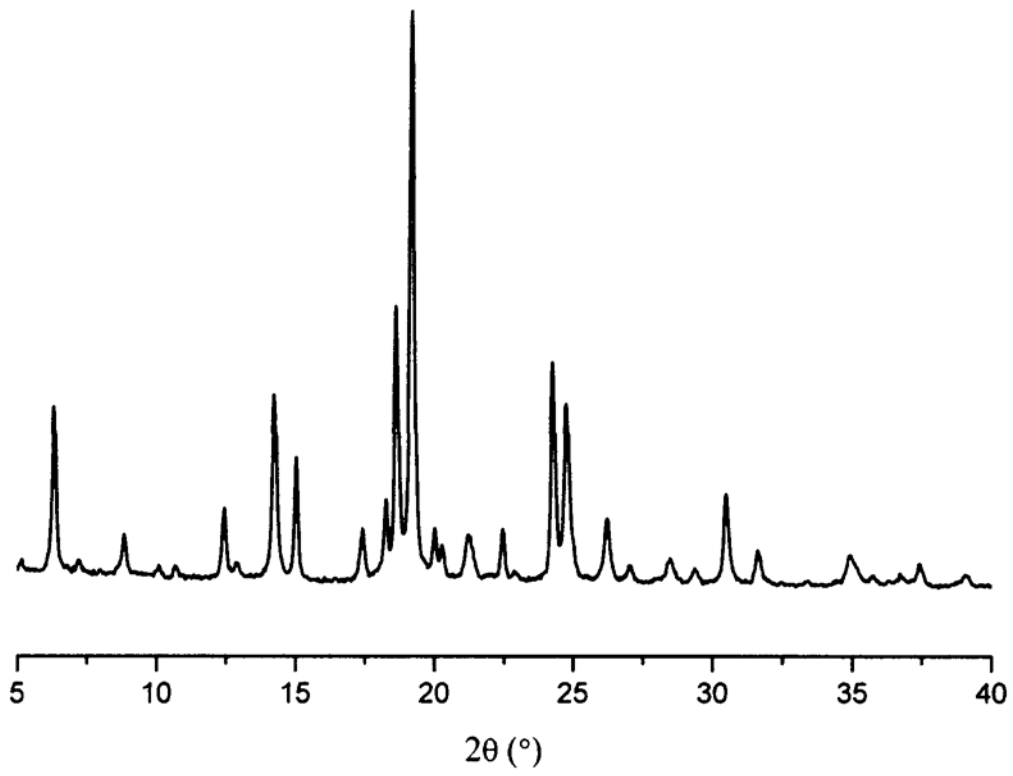


图1

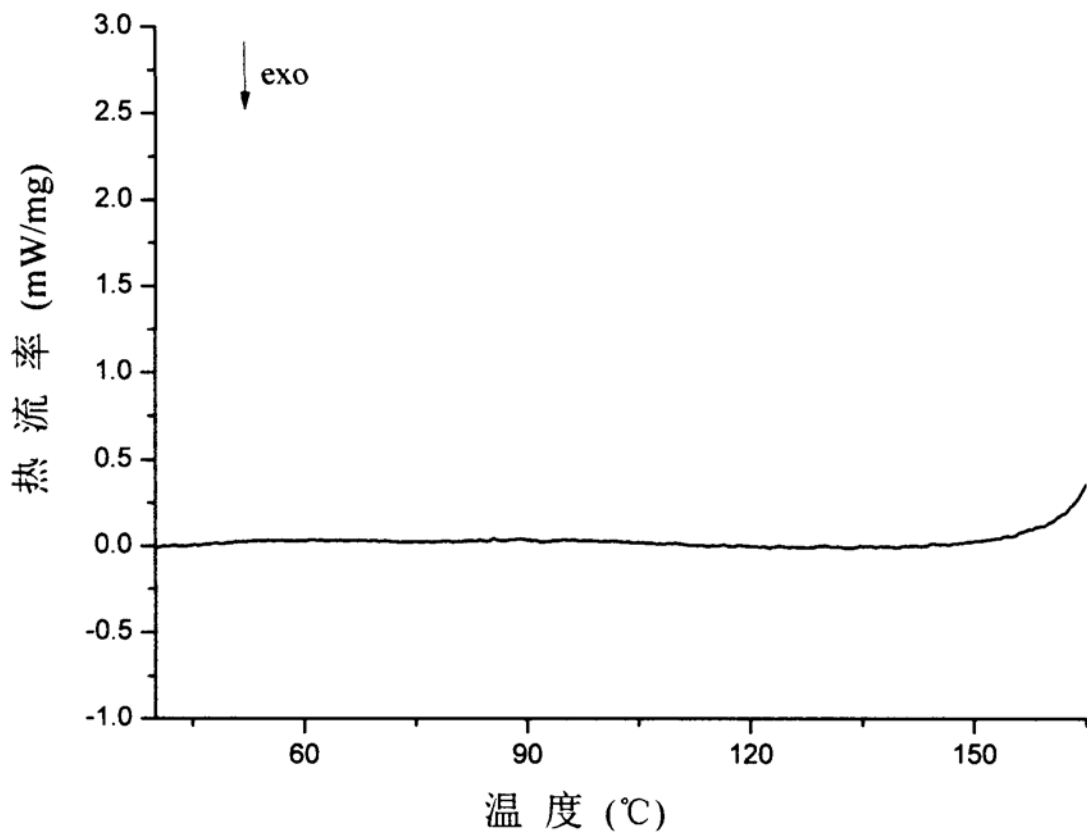


图2

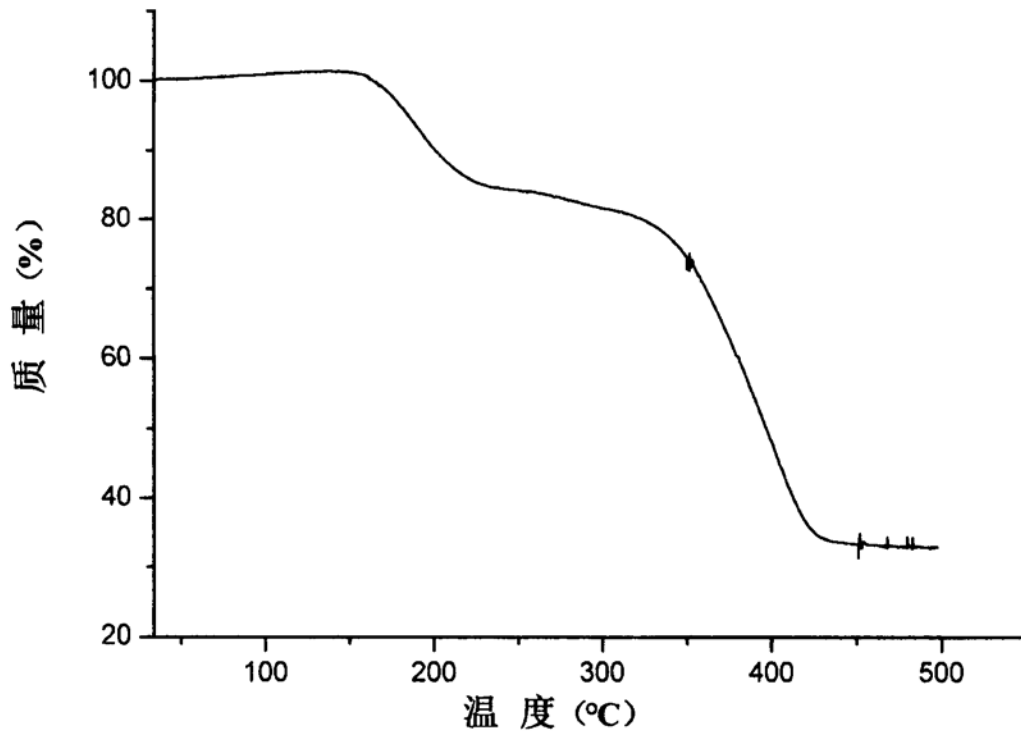


图3

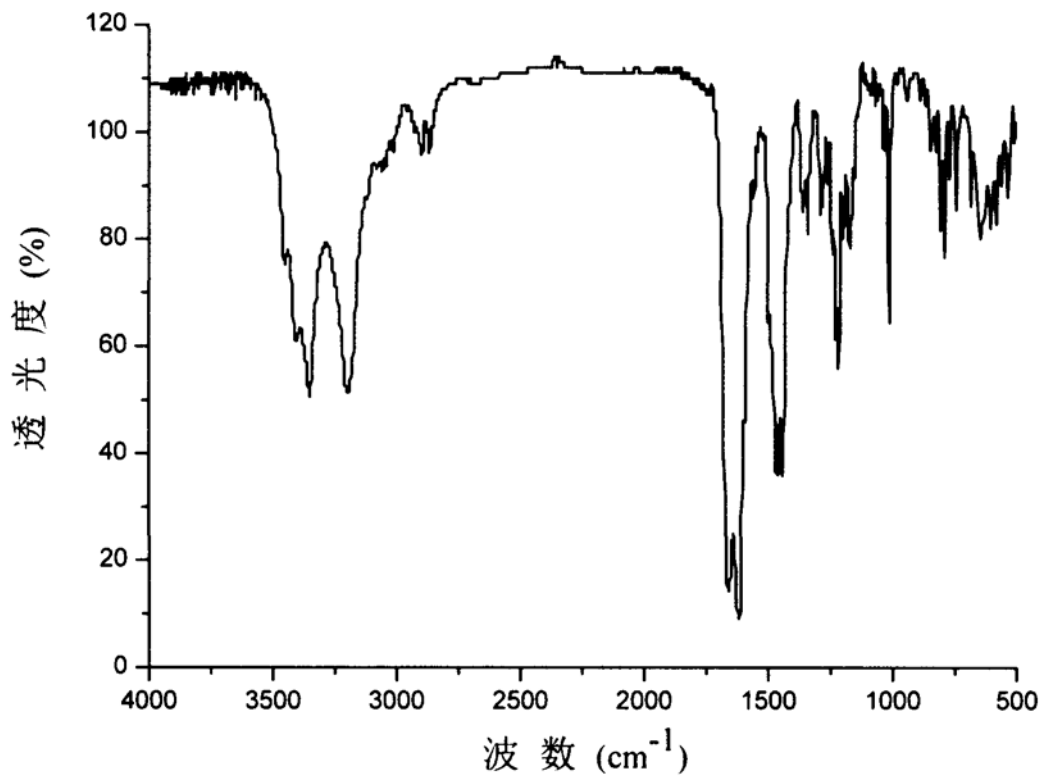


图4

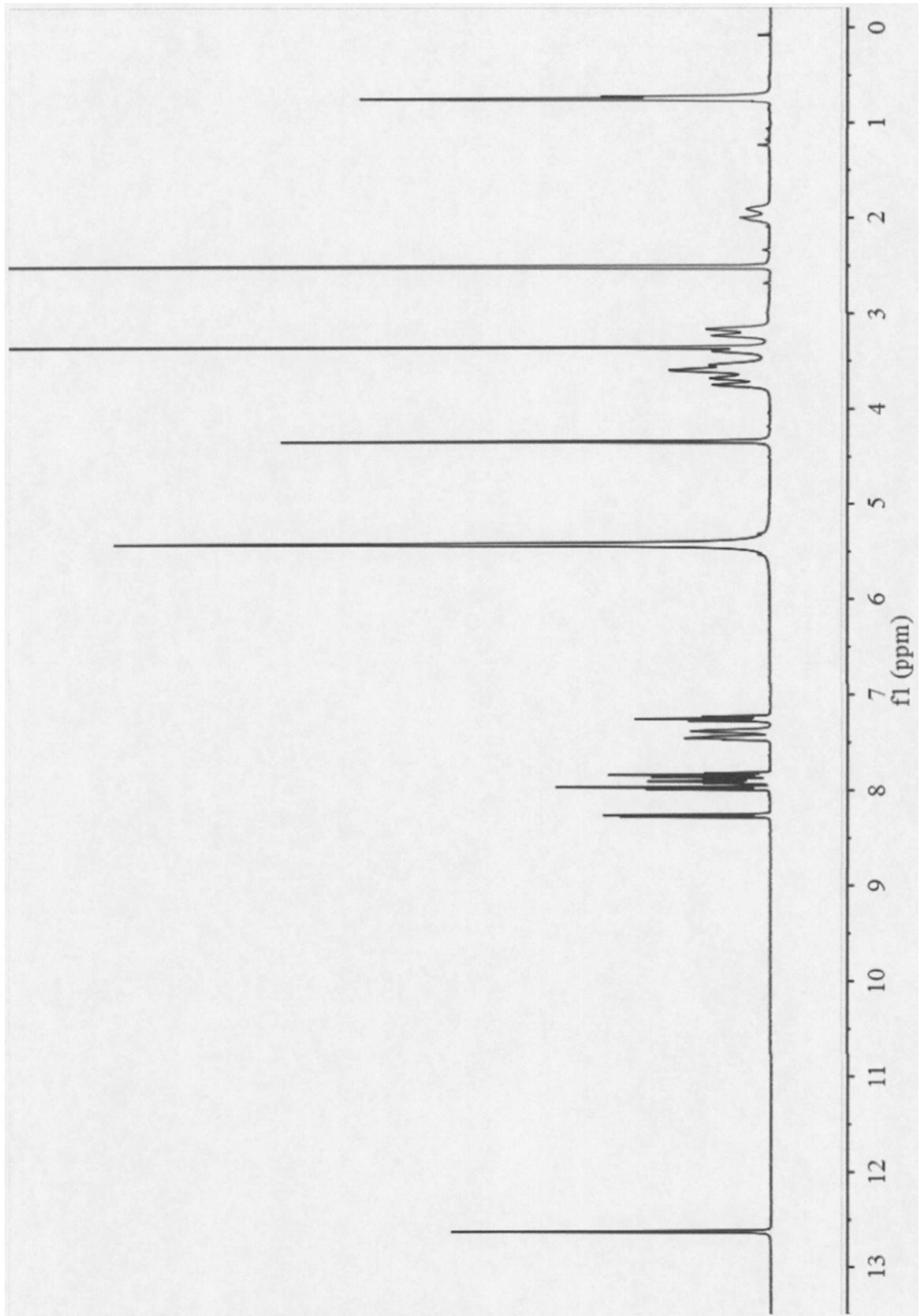


图5

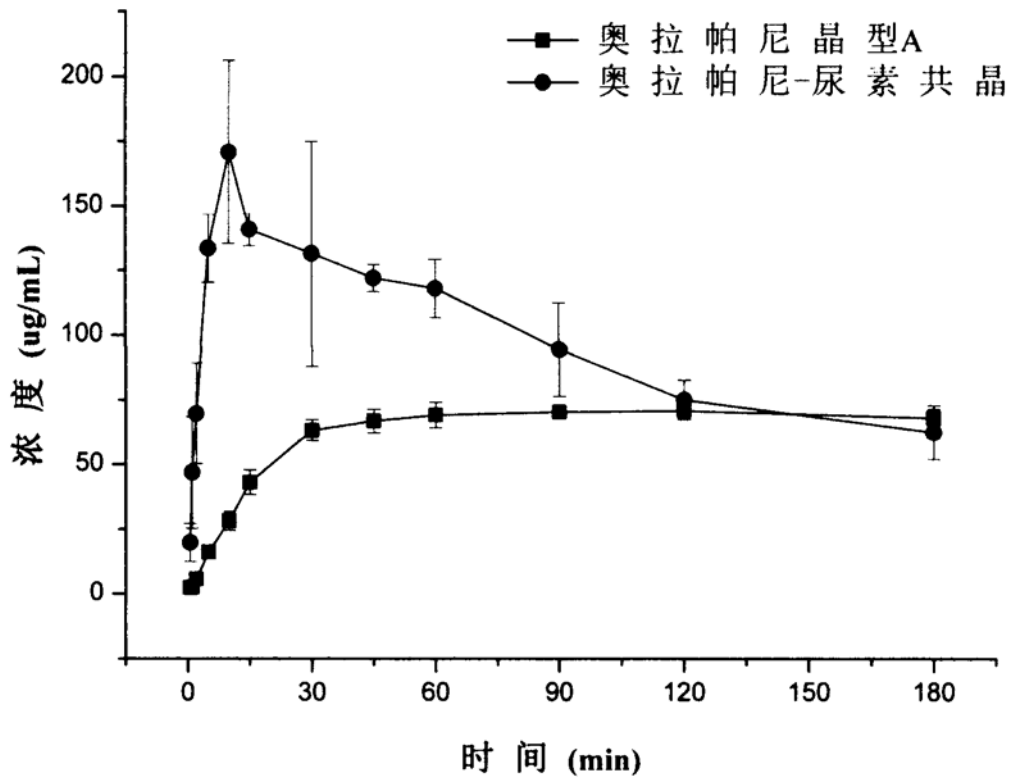


图6