



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101693713 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 09

(21) 申请号 200910236408. 8

CN 1747959 A, 2006. 03. 15,

(22) 申请日 2009. 10. 28

李荣东, 乔娟, 王福东, 黄萍. 抗乙型肝炎药物恩替卡韦的合成. 《中南药学》. 2008, 第 6 卷 (第 3 期),

(73) 专利权人 福建广生堂药业有限公司  
地址 350003 福建省福州市鼓楼区五四路  
158 号环球广场 32 层

审查员 原悦

(72) 发明人 康惠燕 陈国华

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所  
11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

C07D 473/18(2006. 01)

A61K 31/522(2006. 01)

A61P 31/20(2006. 01)

(56) 对比文件

- CN 101182322 A, 2008. 05. 21,
- CN 101050216 A, 2007. 10. 10,
- WO 9809964 A1, 1998. 03. 12,
- CN 101245068 A, 2008. 08. 20,
- CN 101210015 A, 2008. 07. 02,
- CN 1861602 A, 2006. 11. 15,

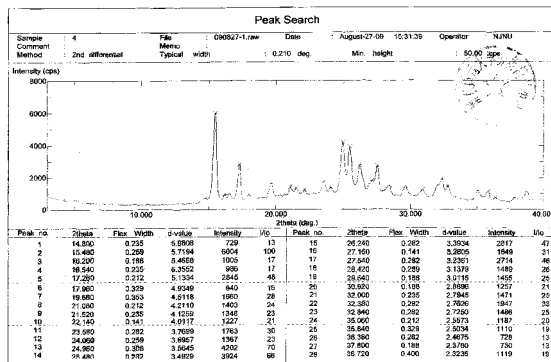
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种恩替卡韦的晶型及其制备方法和药物应用

(57) 摘要

本发明涉及一种恩替卡韦的晶型及其制备方法和药物应用, 该晶型在 75. 4℃ 开始出现一个脱水吸热熔融合峰, 在 138. 9℃ 出现一个吸热熔融合峰, 在 244. 6℃ 和 258. 5℃ 又出现两个尖锐的吸热熔融合峰。



1. 一种恩替卡韦晶型的制备方法,其特征在于,步骤如下:

取恩替卡韦,用 20 ~ 24 倍量的混合溶液加热溶解后,搅拌 30min,冷至 0°C 放置析晶,抽滤,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得;其中所述混合溶液为:体积比为 5.5 ~ 6 : 1 的无水甲醇与二甲基甲酰胺的混合溶液;

所述恩替卡韦晶型,其粉末 X- 射线衍射图如附图 1 所示;其红外吸收光谱图如附图 2 所示;其差热分析图如附图 3 所示。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,步骤如下:

在 50ml 反应瓶中,加入 1.0g 恩替卡韦,18.8ml 无水甲醇和 3.2ml 二甲基甲酰胺,加热至 70°C,搅拌 30min,冷至 0°C 放置 8hr,抽滤,得白色结晶性粉末,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得。

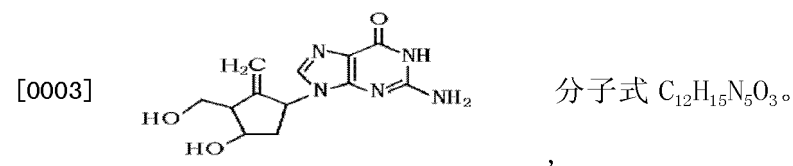
## 一种恩替卡韦的晶型及其制备方法和药物应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种恩替卡韦的新晶型及其制备方法和在药物中应用。

### 技术背景

[0002] 恩替卡韦 (Entecavir) 是一种 2, - 戊环脱氧鸟嘌呤核苷类似物,化学名称为 [1S-(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )]-2- 氨基 -1,9- 二氢 -9-[4- 羟基 -3-( 羟甲基)-2- 亚甲基环戊基]-6H- 嘌呤 -6- 酮,通常是一水合物,分子结构式如下:



[0004] 恩替卡韦是一种手性化合物, [1S-(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )] 旋光异构体具有极强的抗乙型肝炎病 (HBV) 毒作用。

[0005] 恩替卡韦是一种高效的抗病毒剂,临床研究已经显示了对乙肝病毒良好的抑制作用,由于恩替卡韦抗乙肝病毒的活性非常高,非常低的剂量就足以达到期望的治疗效果,一般成人每日口服 0.5mg 或 1mg 恩替卡韦即可达到很好的治疗作用。

[0006] 目前,公开号为 :CN101245068A 的中国专利已经公开了一种恩替卡韦的晶形,其结晶形态恩替卡韦是去溶剂化产物或含结晶水产物。

[0007] 本领域技术人员知道,药物的多晶形已经成为药物研究过程和药品成产质量控制及检测过程中必不可少的重要组成部分。对药物多晶形的研究有助于新药化合物生物活性的选择,有助于提高生物利用度,增进临床疗效,有助于药物给药途径的选择与设计,以及药物制剂工艺参数的确定,从而提高药品生产质量。同一药物晶形不同,其生物利用度可能差异显著。同一种药物,某些晶形可能比其他晶形具备更高的生物活性。

[0008] 我们经过不断的研究改进,发明了一种恩替卡韦的新晶型及其制备方法和在药物中应用。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种生物利用度高,稳定性好,收率高,纯度高的恩替卡韦的新晶型。

[0010] 通过以下实验和检测方法,详细的说明本发明所述的恩替卡韦的新晶型。

[0011] 一、粉末 X- 射线衍射 : ( 表 1)

[0012] 本发明所述的恩替卡韦的新晶型,其测定条件 :40KV, 50mA, 射线波长 CuK $\alpha$  1.5406 $\text{\AA}$ , DS = SS = 1 $^\circ$ , RS = 0.3mm, 扫描范围 0 ~ 35 $^\circ$ , 扫描速率 5 $^\circ$  /min 的条件下,具有以下特征的吸的峰 :表 1

[0013]

峰序	衍射角 $2\theta$ (约)	晶面距 $d$ (约)	相对强度 (约)
1	14.800	5.981	13
2	15.480	5.719	100
3	16.200	5.467	17
4	16.540	5.355	17
5	17.260	5.133	48
6	17.960	4.935	16
7	19.660	4.512	28
8	21.080	4.211	24
9	21.520	4.126	23
10	22.140	4.012	21
11	23.580	3.770	30
12	24.060	3.696	23
13	24.960	3.565	70
14	25.480	3.493	66
15	26.240	3.393	47
16	27.160	3.281	31
17	27.540	3.236	46
18	28.420	3.138	25
19	29.640	3.012	25
20	30.920	2.890	21
21	32.000	2.795	25
22	32.380	2.763	33
23	32.840	2.725	25

24	35.060	2.557	20
25	35.840	2.503	19
26	36.380	2.468	13
27	37.800	2.378	13
28	38.720	2.324	19

[0014] 红外吸收光谱:表 2

吸收峰 ( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
3446 , 3371 , 3301	羟基、氨基、仲酰胺及结晶水的-OH、 -NH
1723	羰基
1686	-NH <sub>2</sub>
1537	-NH
1166	C-N
1062, 1016	羟基
3184	碳碳双键的=C-H
1634	C=C
3184	嘌呤环的=C-H
1601, 1482	嘌呤环
2946, 2895, 2857	C-H
1398, 1327	C-H

[0016] 测定条件:以 KBr 压片法测定红外吸收光谱,根据红外吸收光谱数据,可作如下归属:

[0017] (1)  $3446\text{cm}^{-1}$ ,  $3371\text{cm}^{-1}$ ,  $3301\text{cm}^{-1}$ :为羟基、氨基、仲酰胺及结晶水的 -OH、-NH 伸缩振动;

[0018]  $1723\text{cm}^{-1}$  为仲酰胺的羰基伸缩振动;

[0019]  $1686\text{cm}^{-1}$  为 -NH<sub>2</sub> 的弯曲振动;

[0020]  $1537\text{cm}^{-1}$  为仲酰胺的 -NH 面内弯曲振动;

[0021]  $1166\text{cm}^{-1}$  为伯氨基的 C-N 伸缩振动;

[0022]  $1062\text{cm}^{-1}$ ,  $1016\text{cm}^{-1}$  为羟基的 C-O 伸缩振动,证明分子结构中存在结晶水、羟基、伯氨基、仲酰胺结构。

[0023] (2)  $3184\text{cm}^{-1}$ :为碳碳双键的 = C-H 伸缩振动;

- [0024] 1634 $\text{cm}^{-1}$  为碳碳双键的 C = C 伸缩振动,说明分子中存在碳碳双键结构。
- [0025] (3) 3184 $\text{cm}^{-1}$ ; 为嘌呤环的 = C-H 伸缩振动;
- [0026] 1601 $\text{cm}^{-1}$ , 1482 $\text{cm}^{-1}$  为嘌呤环的骨架碳碳双键、碳氮双键伸缩振动,因此,证明分子中存在嘌呤环结构。
- [0027] (4) 2946 $\text{cm}^{-1}$ , 2895 $\text{cm}^{-1}$ , 2857 $\text{cm}^{-1}$ ; 为亚甲基、次甲基的 C-H 伸缩振动;
- [0028] 1398 $\text{cm}^{-1}$ , 1327 $\text{cm}^{-1}$  为亚甲基、次甲基的 C-H 弯曲振动,说明分子中存在亚甲基、次甲基结构。
- [0029] 三、差热分析 (DSC) :
- [0030] 本发明所述的恩替卡韦新品型,其差热分析 (DSC) 结果表明,在 75.4 $^{\circ}\text{C}$  (onset) 开始出现一个脱水吸热熔融合峰,在 138.9 $^{\circ}\text{C}$  (onset) 出现一个吸热熔融合峰,在 244.6 $^{\circ}\text{C}$  (onset) 和 258.5 $^{\circ}\text{C}$  (onset) 又出现两个尖锐的吸热熔融合峰。
- [0031] 本发明的另一目的在于提供一种制备简单易于操作,适合大规模生产的恩替卡韦的新品型的制备方法。
- [0032] 所述恩替卡韦的新品型的制备方法,具体步骤如下:
- [0033] 取恩替卡韦,用 20 ~ 24 倍量的混合溶液加热溶解后,搅拌 30min,冷至 0 $^{\circ}\text{C}$  放置析晶,抽滤,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得;
- [0034] 其中所述混合溶液为:体积比为 (5.5 ~ 6) : 1 的无水甲醇与二甲基甲酰胺的混合溶液,如 5.5ml 至 6ml 的无水甲醇与 1ml 的二甲基甲酰胺配比混合所得的混合溶液。
- [0035] 本发明还进一步的提供了恩替卡韦新品型在药物制剂中的应用。
- [0036] 恩替卡韦新品型与药用载体制成药物制剂,所述制剂可制成任何可药用的剂型。这些剂型包括:片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂。本发明的制剂,优选为口服的固体制剂,如片剂、胶囊剂、颗粒剂等。
- [0037] 所述药用载体包括选自下述赋形剂中的一种或多种:葡甲胺、甘露醇、山梨醇、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、盐酸半胱氨酸、巯基乙酸、蛋氨酸、维生素 C、EDTA 二钠、EDTA 钙钠,一价碱金属的碳酸盐、醋酸盐、磷酸盐或其水溶液、盐酸、醋酸、硫酸、磷酸、氨基酸、氯化钠、氯化钾、乳酸钠、木糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、右旋糖苷、甘氨酸、淀粉、蔗糖、乳糖、甘露糖醇、乙醇、三氯蔗糖、柠檬酸,硅衍生物、纤维素及其衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甘油、土温 80、琼脂、碳酸钙、碳酸氢钙、表面活性剂、聚乙二醇、环糊精、 $\beta$ -环糊精、磷脂类材料、高岭土、滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、香精、微晶纤维素、甘露醇、羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠。
- [0038] 其中每单位制剂中含有本发明新品型恩替卡韦为 0.5 ~ 1mg。
- [0039] 上述制剂的制备方法通常是本领域内技术人员熟知常规的方法。
- [0040] 本发明的恩替卡韦的新品型具有生物利用度高,药效显著,稳定性好,收率高,纯度高等特点。本发明的恩替卡韦的新品型有助于药物给药途径的选择与设计,以及药物制剂工艺参数的确定,从而提高药品生产质量。
- [0041] 以下通过试验数据进一步说明本发明的优点:
- [0042] 用本发明实施例 1 的方法制备的晶型、和现有技术制备的晶型进行稳定性考察,

结果表明,

[0043] 本发明晶型的稳定性比现有技术更稳定。

[0044] 表 3 稳定性考察

[0045]

晶型		外观	有关物质	色级
本发明晶型 40℃稳定性	0 个月	类白色	0.3%	0.5#
	3 个月	类白色	0.4%	0.5#
	6 个月	类白色	0.4%	0.5#
现有技术晶型 40℃稳定性	0 个月	类白色	0.8%	0.5#
	3 个月	类白色	0.9%	0.6#
	6 个月	类白色	0.8%	0.6#

#### 附图说明

[0046] 附图 1 :恩替卡韦新晶型的 X- 射线衍射图 ;

[0047] 附图 2 :恩替卡韦新晶型的红外吸收光谱图 ;

[0048] 附图 3 :恩替卡韦新晶型的差热分析图。

#### 具体实施方式 :

[0049] 通过以下实施例对本发明作一步说明,但不作为本发明的限制。

[0050] 实施例 1. 恩替卡韦新晶型及其制备

[0051] 在 50ml 反应瓶中,加入 1.0g 恩替卡韦,18.8ml 无水甲醇和 3.2ml DMF,加热至 70℃,搅拌 30min,冷至 0℃放置 8hr,抽滤,得白色结晶性粉末,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得本发明恩替卡韦新晶型。

[0052] 其 X- 射线衍射图、红外吸收光谱图、差热分析图见附图 1,2 和 3。

[0053] 实施例 2. 恩替卡韦新晶型及其制备

[0054] 在 50ml 反应瓶中,加入 1.0g 恩替卡韦,18ml 无水甲醇和 3ml DMF,加热至 70℃,搅拌 30min,冷至 0℃放置 8hr,抽滤,得白色结晶性粉末,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得本发明恩替卡韦新晶型。

[0055] 实施例 3. 恩替卡韦新晶型及其制备

[0056] 在 50ml 反应瓶中,加入 1.0g 恩替卡韦,16.5ml 无水甲醇和 3ml DMF,加热至 70℃,搅拌 30min,冷至 0℃放置 8hr,抽滤,得白色结晶性粉末,用少量甲醇洗涤 2 次,真空干燥即得本发明恩替卡韦新晶型。

[0057] 实施例 4. 恩替卡韦片剂

[0058] 处方 :本发明的恩替卡韦新晶型 12g,羟丙基纤维素 100g,羧甲基淀粉钠 30g。

[0059] 制法 :上述中后两种物料分别粉碎过 100 目,于 100℃减压干燥 10 小时以上,冷至室温,与恩替卡韦新晶型混合均匀,干法制粒机制粒,压制 1000 片,即得。

[0060] 实施例 5. 恩替卡韦胶囊

[0061] 处方:本发明的恩替卡韦新晶型 8g,乳糖 55g,微晶纤维素 70g,羧甲基淀粉钠 25g,硬脂酸镁 1.5g。

[0062] 制法:上述中的乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠分别粉碎过 100 目,于 100℃减压干燥 10 小时以上,冷至室温,与恩替卡韦新晶型混合均匀,干法制粒机制粒,加入硬脂酸镁,混匀,灌装入 1000 粒空心胶囊中,即得恩替卡韦胶囊。

[0063] 实施例 6. 恩替卡韦颗粒

[0064] 处方:本发明的恩替卡韦新晶型 10g,乳糖 45g,微晶纤维素 50g,羧甲基淀粉钠 20g,硬脂酸镁 1.5g。按照制剂学上的常规方法制成颗粒。

[0065] 实施例 7. 恩替卡韦其他剂型

[0066] 按照制剂学上的常规方法制成其他剂型。



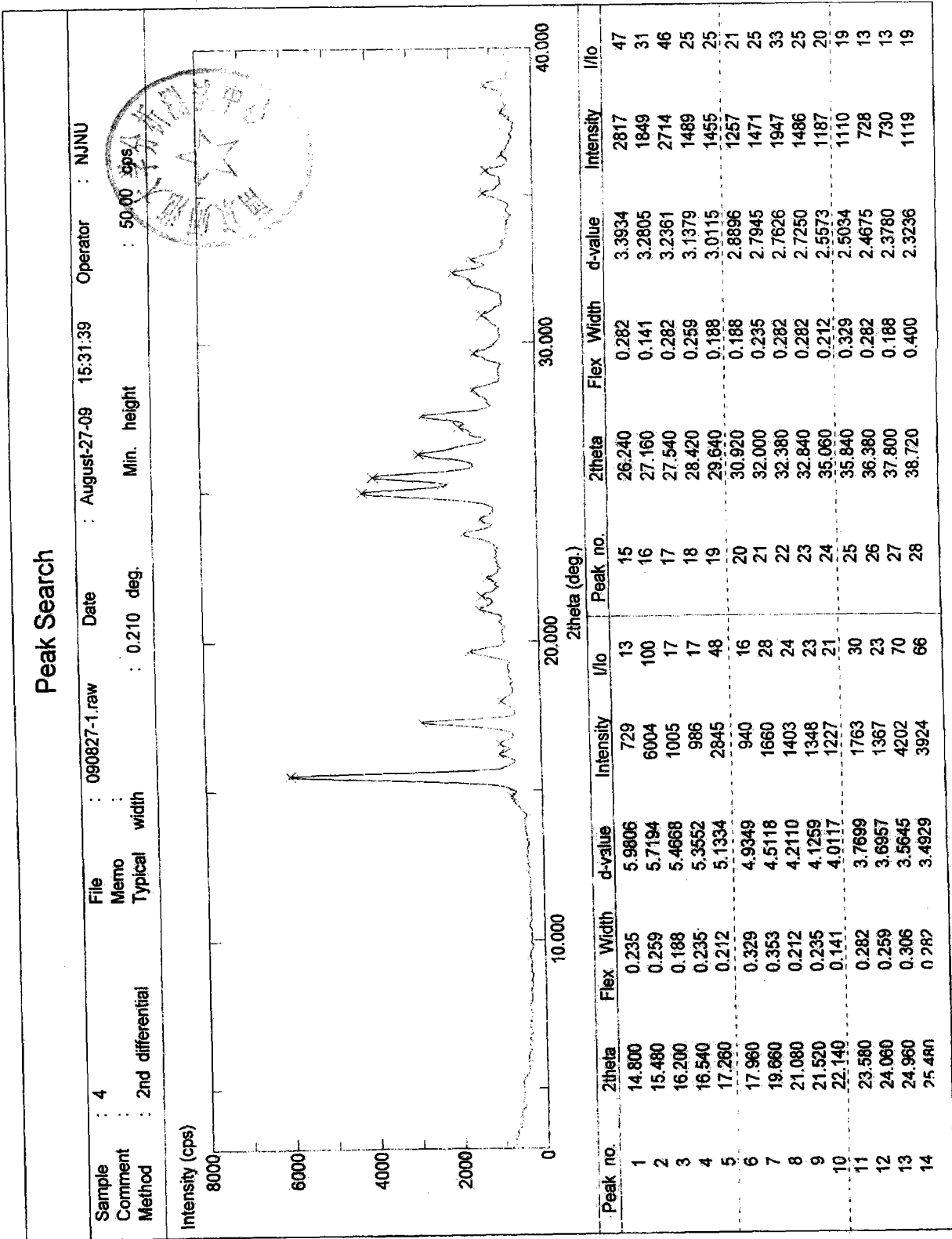


图 1

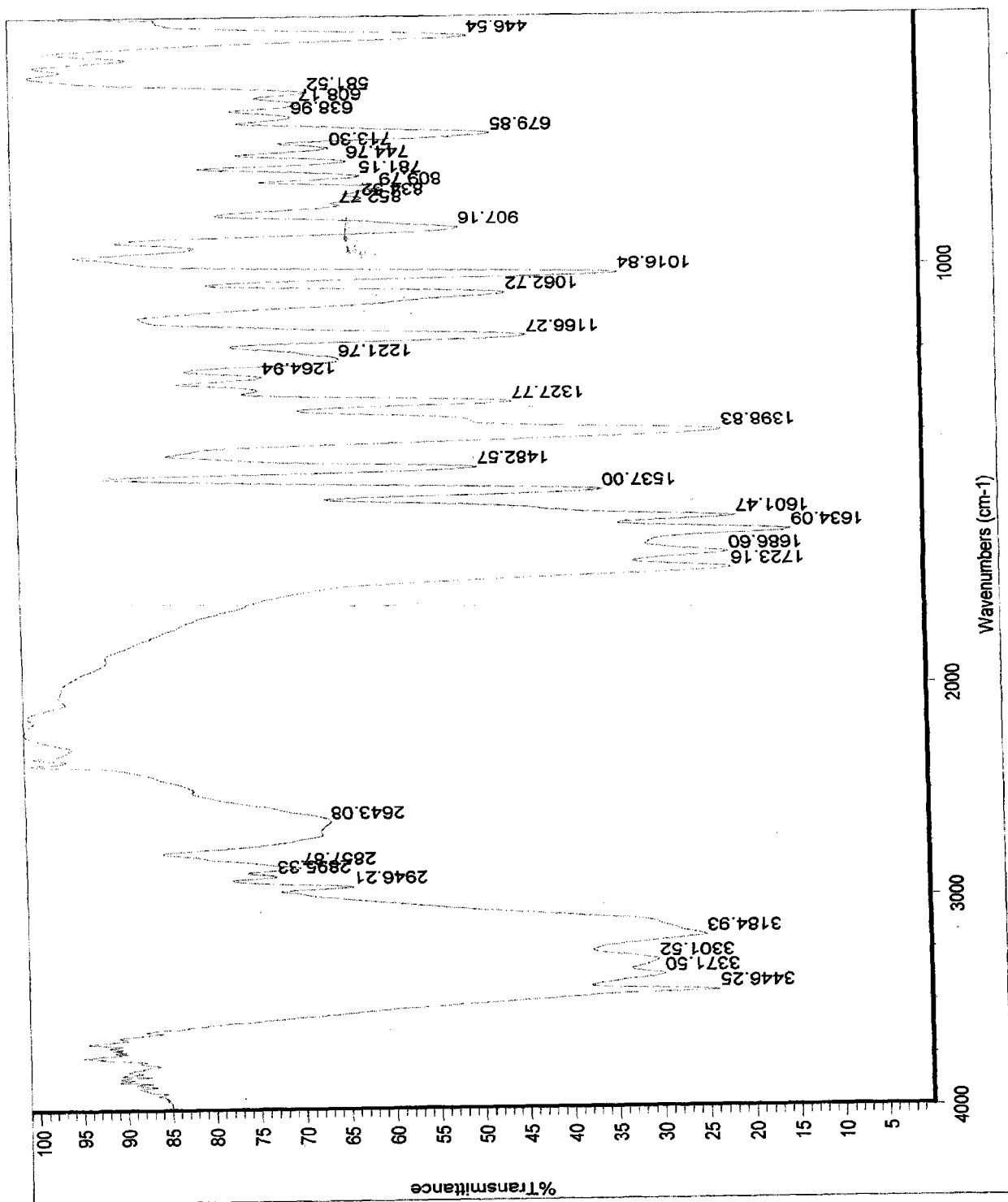


图 2

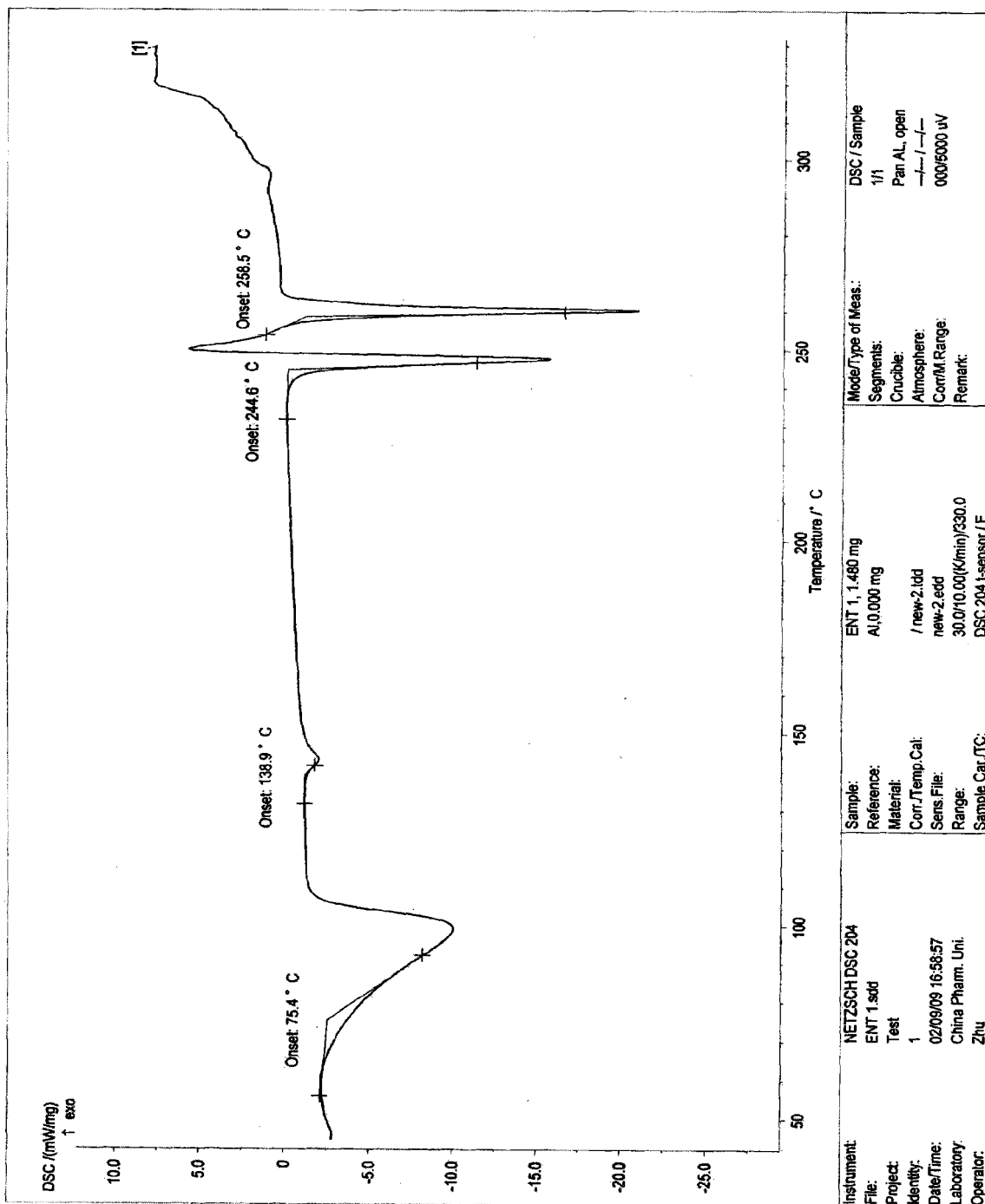


图 3