



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111978333 B

(45) 授权公告日 2021.06.18

(21) 申请号 202010928295.4

(22) 申请日 2020.09.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111978333 A

(43) 申请公布日 2020.11.24

(66) 本国优先权数据
201910944941.3 2019.09.30 CN

(73) 专利权人 常州制药厂有限公司
地址 213000 江苏省常州市天宁区劳动东
路518号

(72) 发明人 于立国 孙光祥 顾斌 张云然
王兵 孙海江 邵梁 都瑜峰
金生华

(74) 专利代理机构 常州市权航专利代理有限公
司 32280

代理人 黄晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

审查员 张倩

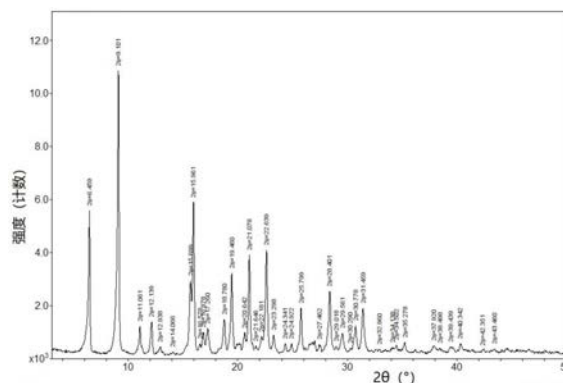
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54) 发明名称

Bictegravir钠盐的晶型A、制备方法及应用

(57) 摘要

本发明涉及生物医药技术领域,具体涉及Bictegravir钠盐的晶型A、制备方法及应用。本发明提供的Bictegravir钠盐的晶型A相比现有晶型具有更低的引湿性;在模拟生物介质和纯水中具有良好的溶解度;具有更好的流动性;具有更优的可压性;具有更小的黏附性。



1. 一种Bictegravir钠盐的晶型A,其特征在于,所述晶型的X射线粉末衍射光谱在 2θ 值为6.46、9.10、15.96、21.08、 $22.64\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

2. 如权利要求1所述的Bictegravir钠盐的晶型A,其特征在于,所述Bictegravir钠盐晶型A的X射线粉末衍射光谱在 2θ 值为6.46、9.10、11.06、12.14、15.70、15.96、19.46、21.08、22.64、 $28.40\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

3. 如权利要求1所述的Bictegravir钠盐的晶型A,其特征在于,上述晶型的X射线粉末衍射图基本上如图1所示。

4. 一种制备如权利要求1或2或3所述的Bictegravir钠盐的晶型A的方法,其特征在于包括以下步骤:将碱溶液滴加到Bictegravir溶液中,搅拌下析晶,抽滤,干燥制得Bictegravir钠盐晶型A;

所述碱为醇钠或胺类钠盐;溶解碱的溶剂为醇类;溶解Bictegravir的溶剂为二氯甲烷;

所述Bictegravir与碱的摩尔比为1:1~5;

所述滴加和析晶的温度为 $-20\sim 50^\circ\text{C}$;干燥的温度为 $20\sim 100^\circ\text{C}$ 。

5. 如权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述滴加和析晶的温度为 $0\sim 10^\circ\text{C}$;干燥的温度为 $40\sim 60^\circ\text{C}$ 。

6. 如权利要求1或2或3所述的Bictegravir钠盐的晶型A在制备治疗艾滋病药物中的用途。

7. 一种药物组合物,其包括治疗量的如权利要求1或2或3所述的Bictegravir钠盐的晶型A,以及其他药学上可接受的辅料。

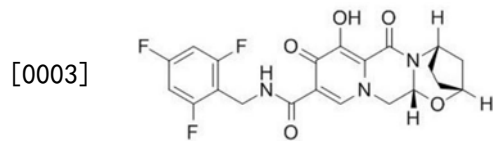
Bictegravir钠盐的晶型A、制备方法及用途

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,具体涉及Bictegravir钠盐的晶型A、制备方法及用途。

背景技术

[0002] Bictegravir是由Gilead公司研制的一类新型整合酶抑制剂,与之前研制的整合酶抑制剂不同,Bictegravir只需每日使用一次,且无需增效剂cobicistat。



[0004] 目前在欧洲和美国的指南中,Bictegravir被推荐作为艾滋病一线治疗的首选方案。Bictegravir是Gilead自TAF后,在HIV药物领域又一即将投入市场的重磅药,预计将为Gilead稳住HIV药物市场占有率的垄断地位。

[0005] 专利CN106459085A公开了一种Bictegravir钠盐的晶型I。晶型I的溶解度很低,溶解度差会导致生物利用度降低。此外,该晶型粉体学性质差,这些不利性质可能降低制剂中压片和填充的生产效率,同时对药品质量的控制带来较大的困难。

[0006] 为克服现有技术的缺点,本申请的发明人在尝试不同晶型的制备方法中,意外发现本发明提供的Bictegravir钠盐的晶型A相比于原研晶型,流动性好、可压性优、黏附性小,溶解度符合药用要求,为该药物的制备提供了新的更好的选择,对于药物开发具有非常重要的意义。

发明内容

[0007] 本发明的第一目的在于提供Bictegravir钠盐晶型A,所述Bictegravir钠盐晶型A的X射线粉末衍射光谱在 2θ 值为 6.46 、 9.10 、 15.96 、 21.08 、 $22.64 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0008] 进一步的,所述Bictegravir钠盐晶型A的X射线粉末衍射光谱在 2θ 值为 6.46 、 9.10 、 11.06 、 12.14 、 15.70 、 15.96 、 19.46 、 21.08 、 22.64 、 $28.40 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0009] 更进一步的,Bictegravir钠盐晶型A的X射线粉末衍射光谱在 2θ 值为 6.46 、 9.10 、 11.06 、 12.14 、 15.70 、 15.96 、 18.78 、 19.46 、 21.08 、 22.64 、 25.80 、 28.40 、 29.56 、 30.78 、 $31.46 \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0010] 进一步的,上述Bictegravir钠盐的晶型A,X射线粉末衍射图基本上如图1所示。

[0011] 本发明的第二目的在于提供Bictegravir钠盐晶型A的制备方法,具体包括如下步骤:

[0012] 将碱溶液添加到Bictegravir溶液中,搅拌下析晶,抽滤,干燥制得Bictegravir钠盐晶型A。

[0013] 优选的,所述碱为醇钠或胺类钠盐;溶解碱的溶剂为醇类或醚类;溶解Bictegravir的溶剂为二氯甲烷、氯仿、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜。

- [0014] 优选的,所述溶解碱的溶剂可以选自甲醇、乙醇、异丙醇或四氢呋喃。
- [0015] 优选的,所述Bictegravir与碱的摩尔比为1:1~10;进一步的,所述Bictegravir与碱的摩尔比为1:1~3;进一步的,所述Bictegravir与碱的摩尔比为1:1~1.5;更进一步的,所述Bictegravir与碱的摩尔比为1:1~1.1。
- [0016] 优选的,所述滴加和析晶的温度为-20~50℃;干燥的温度为20~100℃。
- [0017] 进一步的,所述滴加和析晶的温度为0~10℃;干燥的温度为40~60℃。
- [0018] 在本发明的一个优选实施方式中,将甲醇钠的甲醇溶液滴加到Bictegravir的二氯甲烷溶液中,搅拌析晶,抽滤,干燥制得Bictegravir钠盐晶型A。
- [0019] 本发明的第三方面在于提供Bictegravir钠盐晶型A在制备治疗艾滋病药物中的用途。
- [0020] 本发明的第四方面在于提供一种药物组合物,其包括治疗量的Bictegravir钠盐晶型A,以及其他药学上可接受的辅料。
- [0021] 优选的,所述药物组合物还包含一种到三种附加治疗剂。
- [0022] 优选的,所述附加治疗剂各自是抗HIV药物。
- [0023] 优选的,所述附加治疗剂各自独立地选自HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷逆转录酶逆转录酶抑制剂、HIV核苷逆转录酶抑制剂、HIV核苷酸逆转录酶抑制剂、药代动力学增强剂,以及用于治疗HIV的其他药物。
- [0024] 本发明的有益效果在于:
- [0025] 1. 本发明晶型A相比于现有技术晶型具有更好的流动性。在具体的流动评价实验中,实验结果表明晶型A流动性好,而原研流动性较差。晶型具备更好的流动性可以有效提升压片和充填的生产速度,提升生产效率;此外,可以提高直接压片和粉末直接充填的可行性,大大简化生产工艺,降低生产成本。晶型A更好的流动性能保证制剂的混合均匀度及含量均匀度、降低剂型的重量差异,提升产品质量;
- [0026] 2. 本发明晶型A相比于现有技术晶型可具有更优的可压性。在具体的可压性评价实验中,本发明晶型A的抗张强度远远高于现有技术晶型;晶型A可压性好可以有效改善原料药加工过程中的硬度、脆碎度不合格等问题,降低对前续产品工艺处理的要求,使工艺更为稳健,改善产品外观,提升产品质量。另外,晶型A制剂直接加工的工艺可行性高,大大简化了制剂工艺过程,降低了研发和生产的成本;
- [0027] 3. 本发明晶型A相比于现有技术晶型可具有更小的黏附性;晶型A的粘附性低可有效改善或者避免干法制粒和片剂压片等环节引起的黏轮、黏冲等现象,有利于改善产品外观、重量差异等。此外,晶型A的粘附性低还能有效减少原料等团聚现象,减少物料和器具之间的吸附,利于原料的分散及其他辅料的混合,增加物料混合时的混合均匀度及最终产品含原料药量的均匀度。

附图说明

- [0028] 图1为本发明提供的Bictegravir钠盐晶型的X射线粉末衍射图;
- [0029] 图2为Bictegravir钠盐晶型的TGA图;
- [0030] 图3为Bictegravir钠盐晶型的DSC图;
- [0031] 图4为按照文献方法制备得到的原研晶型的X射线粉末衍射图。

具体实施方式

[0032] 以下结合实施例对本发明作进一步作具体描述,但不局限于此。

[0033] 实施例1 Bictegravir钠盐的制备

[0034] 将10g Bictegravir加入100mL二氯甲烷中,搅拌溶清,降温到0-10℃;将1.26g甲醇钠加入12mL甲醇中,搅拌溶清,降温至0-10℃,缓慢滴加上述二氯甲烷溶液,20min滴完,滴毕,0-10℃搅拌析晶3h,抽滤,滤饼用适量二氯甲烷漂洗,50℃鼓风干燥16h,得9.8g类白色固体,即Bictegravir钠盐的晶型A。

[0035] Bictegravir钠盐的晶型A的XRPD峰数据如表1所示:

[0036] 表1

峰位置 (°2θ)	相对强度 100%
6.459	50.0
9.101	100.0
11.061	9.7
12.139	11.3

12.938	2.6
15.699	25.2
15.961	52.6
16.878	6.6
17.260	8.3
18.780	10.8
19.460	26.9
20.642	5.6
21.078	33.2
22.181	4.5
22.639	35.5
23.298	5.3
25.799	14.9
28.401	20.8
29.561	6.0
30.778	8.4
31.459	14.5

[0039] 实施例2流动性测试

[0040] 按照《美国药典》通过可压性系数对本发明制备得到晶型A的流动性进行研究,分别测定晶型A以及现有技术原研晶型的堆密度和振实密度,然后根据下面的公式计算可压性系数。可压性系数(%) = (振实密度-堆密度)/振实密度×100%。本发明中使用的对照原研晶型是按照CN106459085A公开的方法得到的晶型(即上述专利中的晶型I);根据测得的X射线粉末衍射图,与CN106459085A中的晶型I为相同晶型。

[0041] 晶型A及原研晶型的测定结果见表2:

[0042] 表2

晶型	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	可压性系数 (%)
晶型A	0.2363	0.3515	32.77
原研晶型	0.2957	0.5717	48.28

[0044] 结果表明,本发明晶型A的可压性系数为32.77%,而原研晶型的可压性系数48.28%,说明本发明晶型A与原研晶型相比具有更好的流动性。

[0045] 实施例3可压性测试

[0046] 采用手动压片机进行压片,压片时,选择可以压制成圆柱体片剂的圆形平冲(保证片剂的同向性)。分别取一定量的原研晶型以及晶型A,采用一定的压力压制成圆形片剂,放置于干燥器中24h,待完全弹性恢复后采用片剂硬度测定仪测试其径向破碎力(硬度,N)。采用游标卡尺测量片剂的直径(D)和厚度(L),利用公式 $T=2N/\pi DL$ 计算出不同硬度下粉体的抗张强度。在一定的压力下,抗张强度越大,表示其可压性越好。筛选阶段样品量较少时,可采用下表中的推荐参数进行测试。抗张强度测试推荐参数如下:模具为 $\Phi 6\text{mm}$ 圆形平冲,样品量80mg,压力10kN。

[0047] 晶型A和原研晶型的实验测定结果如表3所示:

[0048] 表3

晶型	厚度 (mm)	直径 (mm)	硬度 (N)	抗张强度 (MPa)
晶型A	1.84	5.98	49.9	2.89
原研晶型	2.05	5.95	11.7	0.61

[0050] 结果表明,晶型A的抗张强度为2.89MPa,而原研晶型的抗张强度为0.61MPa,本发明晶型A的可压性相较于原研晶型具有明显的优势。

[0051] 实施例4黏附性测试

[0052] 将适量的晶型A以及原研晶型加入到合适的模具中,采用一定的压力进行压片处理,压片后停留约半分钟,称量冲头吸附的粉末量。采用该方法连续进行数次压制后,记录冲头累计的最终吸附量、压制过程中的最高吸附量和平均吸附量。实验数据见表4:

[0053] 表4

晶型	累计最终吸附量 (mg)	最高吸附量 (mg)	平均吸附量 (mg)
晶型A	0.14	0.10	0.028
原研晶型	0.21	0.17	0.042

[0055] 结果表明,本发明晶型A和原研晶型相比,平均吸附量仅为0.028mg,远远低于原研晶型的吸附量,有明显的黏附性优势。

[0056] 本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。

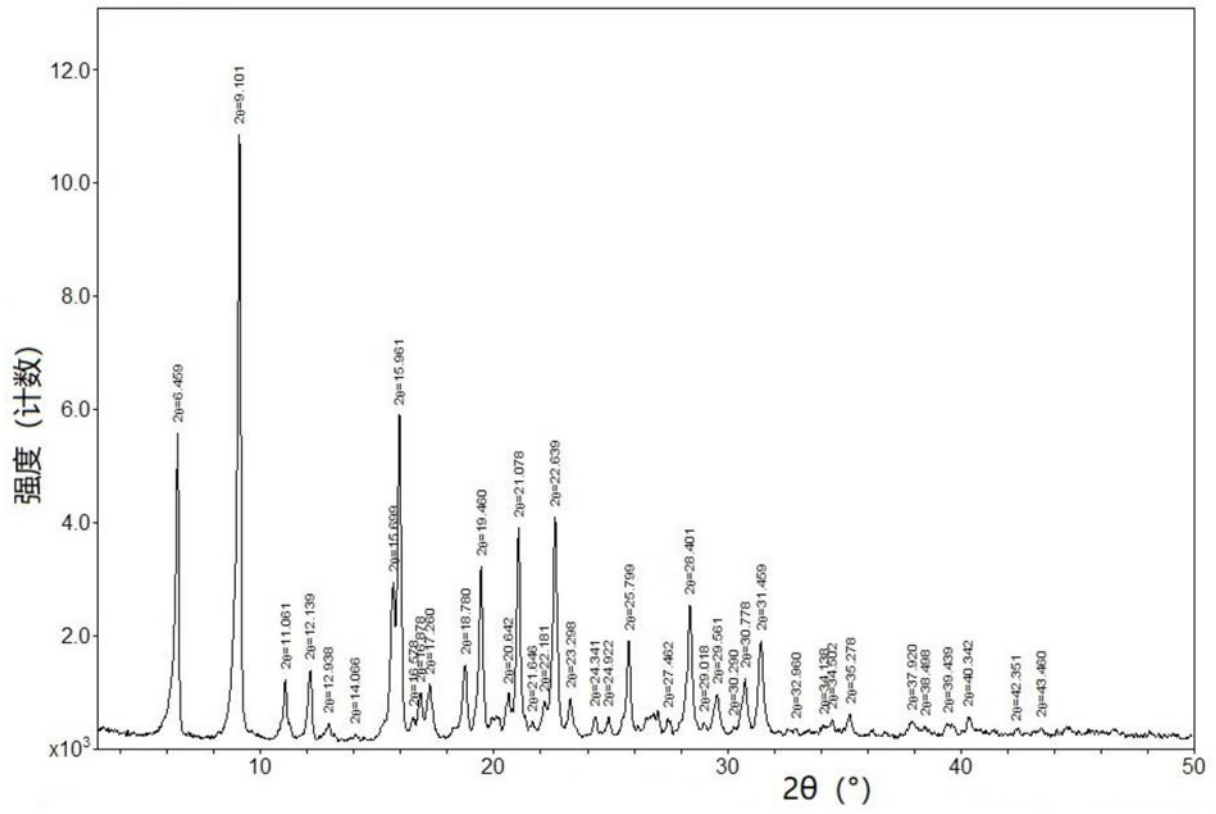


图1

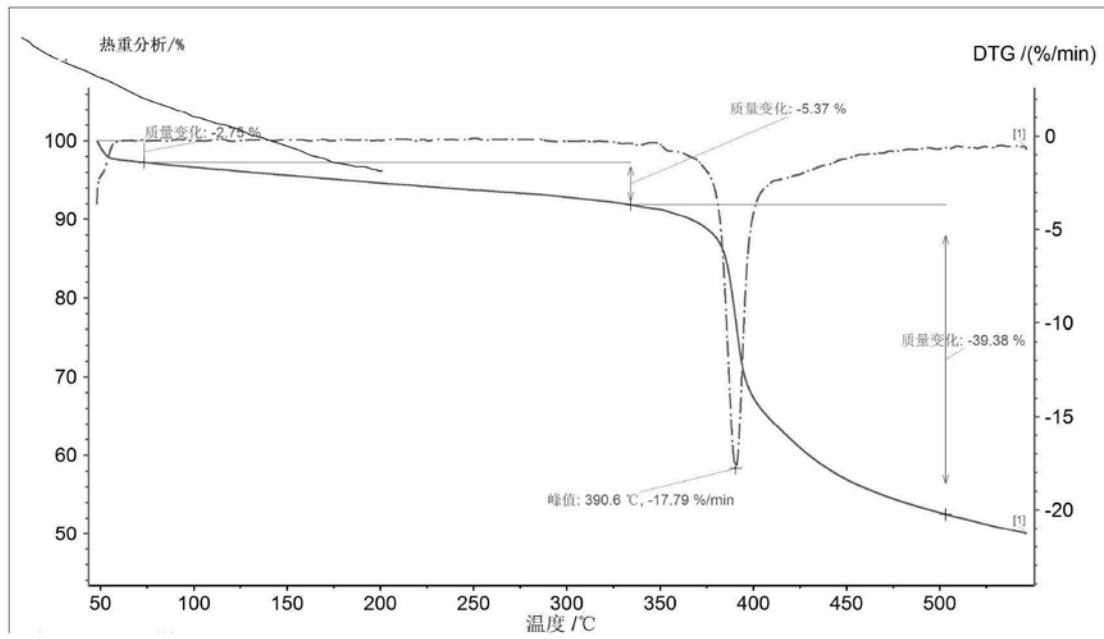


图2

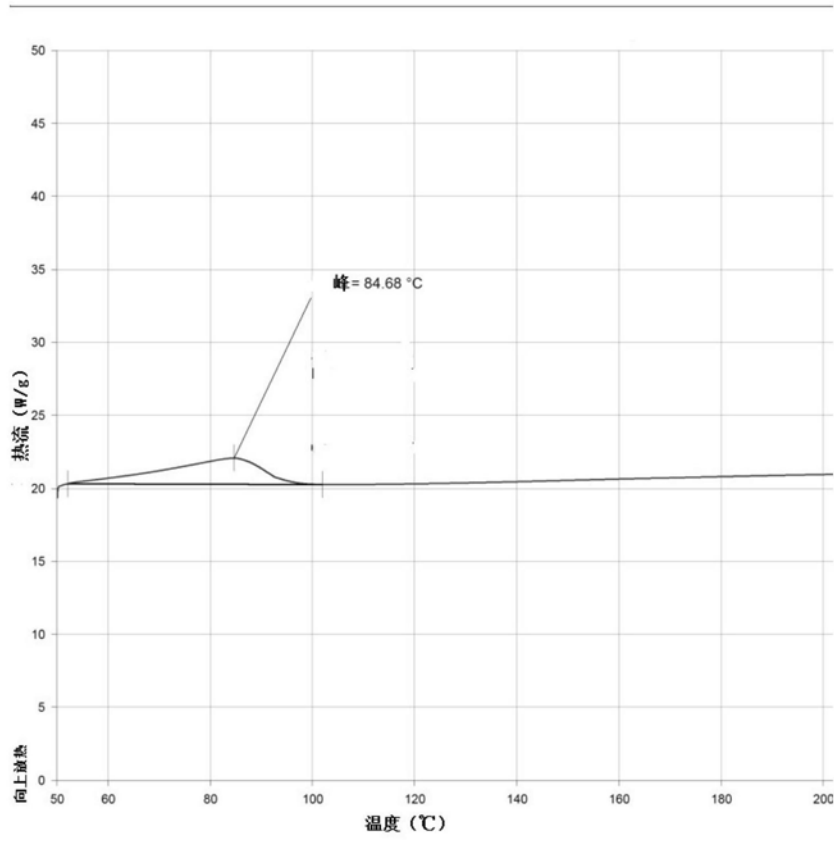


图3

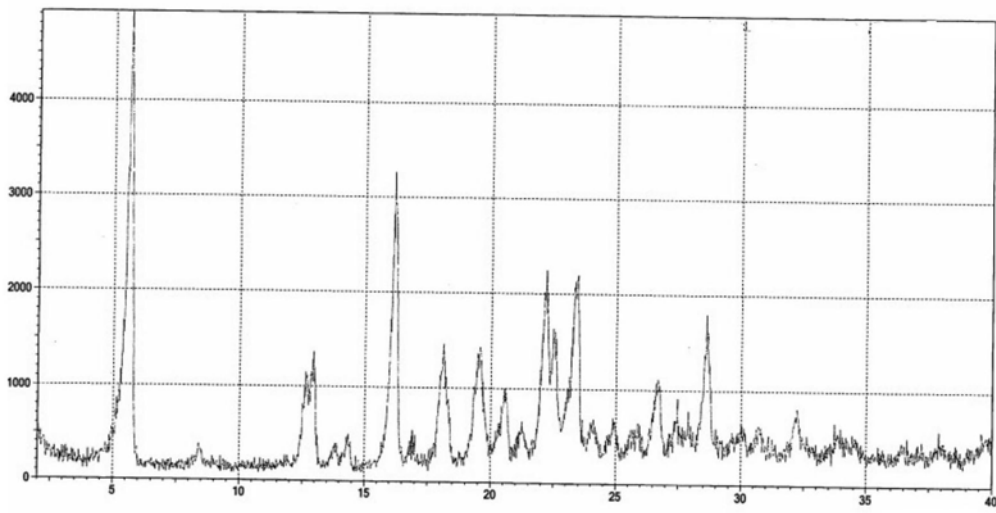


图4