



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103965164 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 06

(21) 申请号 201410202115. 9

(22) 申请日 2014. 05. 13

(71) 申请人 南京生命能科技开发有限公司

地址 210016 江苏省南京市黄浦路黄浦大厦
5F

(72) 发明人 胡良明 肖燕 郝红勋 鲍颖

汤传飞 方文

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任

公司 32218

代理人 徐冬涛 吕鹏涛

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006. 01)

C07C 309/04(2006. 01)

C07C 303/32(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

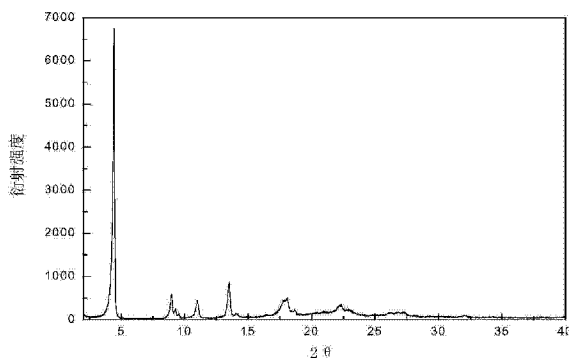
权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

甲磺酸达比加群酯的晶体VI及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及甲磺酸达比加群酯晶体VI及其制备方法,所述晶体用 X- 射线粉末衍射图谱在衍射角 $2\theta^\circ$ 和 DSC 的特征峰进行了定义。所述晶体的制备是将无定型或已知的任一晶型的甲磺酸达比加群酯固体加入二甲基亚砜中,配置成 200 ~ 300g/L 的悬浮液,在 30 ~ 45℃使固体完全溶解,再向混合溶液中滴加溶剂,溶剂用量是溶剂体积的 8 ~ 12 倍。抽滤所形成的悬浮液,干燥甲磺酸达比加群酯晶体产品至恒重即可。本发明提供的甲磺酸达比加群酯新晶体的制备方法具有工艺简单、耗时短,制备出的产品纯度高,溶解度高、热力学稳定性好等优点。



1. 甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $4.4\pm 0.2, 9.0\pm 0.2, 11.0\pm 0.2, 13.5\pm 0.2, 17.8\pm 0.2, 18.1\pm 0.2, 22.3\pm 0.2$ 度处有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $4.4\pm 0.2, 9.0\pm 0.2, 9.3\pm 0.2, 9.5\pm 0.2, 11.0\pm 0.2, 13.5\pm 0.2, 14.0\pm 0.2, 17.8\pm 0.2, 18.1\pm 0.2, 22.3\pm 0.2, 22.9\pm 0.2, 26.8\pm 0.2, 27.3\pm 0.2, 32.1\pm 0.2$ 度处有特征峰。

3. 根据权利要求2所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体具有如下X-射线衍射图谱:

衍射角 2θ (°)	d-间距 (Å)
4.437	19.8968
8.959	9.8621
9.259	9.5435
9.502	9.2998
11	8.0366
13.5	6.5535
14.079	6.2851
17.801	4.9787
18.098	4.8977
22.32	3.9798
22.937	3.8741
26.839	3.319
27.323	3.2613
32.119	2.7845

4. 根据权利要求3所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体具有基本上如图1所示的粉末X-射线衍射图谱。

5. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体在 $180\pm 2^\circ\text{C}$ 处有DSC吸热峰。

6. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体的红外光谱 $3255\pm 2\text{cm}^{-1}, 1732\pm 2\text{cm}^{-1}, 1643\pm 2\text{cm}^{-1}, 1581\pm 2\text{cm}^{-1}, 1531\pm 2\text{cm}^{-1}, 1369\pm 2\text{cm}^{-1}, 1319\pm 2\text{cm}^{-1}, 1199\pm 2\text{cm}^{-1}, 1161\pm 2\text{cm}^{-1}, 1045\pm 2\text{cm}^{-1}, 941\pm 2\text{cm}^{-1}, 829\pm 2\text{cm}^{-1}, 783\pm 2\text{cm}^{-1}$ 处有吸收峰。

7. 根据权利要求1所述的甲磺酸达比加群酯的晶体VI,其特征在于该晶体的拉曼光谱在 $1734\pm 2\text{cm}^{-1}, 1666\pm 2\text{cm}^{-1}, 1587\pm 2\text{cm}^{-1}, 1531\pm 2\text{cm}^{-1}, 1386\pm 2\text{cm}^{-1}, 1344\pm 2\text{cm}^{-1}, 1243\pm 2\text{cm}^{-1}, 1207\pm 2\text{cm}^{-1}, 1163\pm 2\text{cm}^{-1}, 1099\pm 2\text{cm}^{-1}, 1047\pm 2\text{cm}^{-1}, 994\pm 2\text{cm}^{-1}, 864\pm 2\text{cm}^{-1}, 756\pm 2\text{cm}^{-1}, 635\pm 2\text{cm}^{-1}, 618\pm 2\text{cm}^{-1}, 602\pm 2\text{cm}^{-1}, 558\pm 2\text{cm}^{-1}, 414\pm 2\text{cm}^{-1}, 349\pm 2\text{cm}^{-1}, 250\pm 2\text{cm}^{-1}$ 处有散射峰。

8. 一种权利要求1~7中任一项所述甲磺酸达比加群酯的晶体VI的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

a) 将甲磺酸达比加群酯粗品加入良溶剂中,配置成 $200\sim 300\text{g/L}$ 的悬浮液;

- b) 30 ~ 45℃下使固体完全溶解；
- c) 向混合溶液中缓慢加入溶析剂,溶析剂用量是溶剂体积的 8 ~ 12 倍；
- d) 抽滤所形成的悬浮液；
- e) 干燥甲磺酸达比加群酯晶体产品至恒重。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法,其特征在于所述甲磺酸达比加群酯粗品为无定型或已知的任一晶型固体粉末,其 HPLC 纯度 $\geq 95\%$;所述良溶剂选择乙二醇、正丁醇、异丁醇、二甲亚砜、二甲基甲酰胺中一种或者几种的混合物;所述溶析剂选自乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种的混合物;溶析剂的缓慢滴加速率是每分钟滴加溶析剂体积的 5% ~ 20%;所述的干燥条件是温度为 30-45℃、常压。

10. 一种药物组合物,其以权利要求 1 ~ 7 中任一项所述的甲磺酸达比加群酯的晶体 VI 为活性物质或主要活性物质,辅以药学上可接受的辅料,制成药物制剂。

甲磺酸达比加群酯的晶体VI及其制备方法

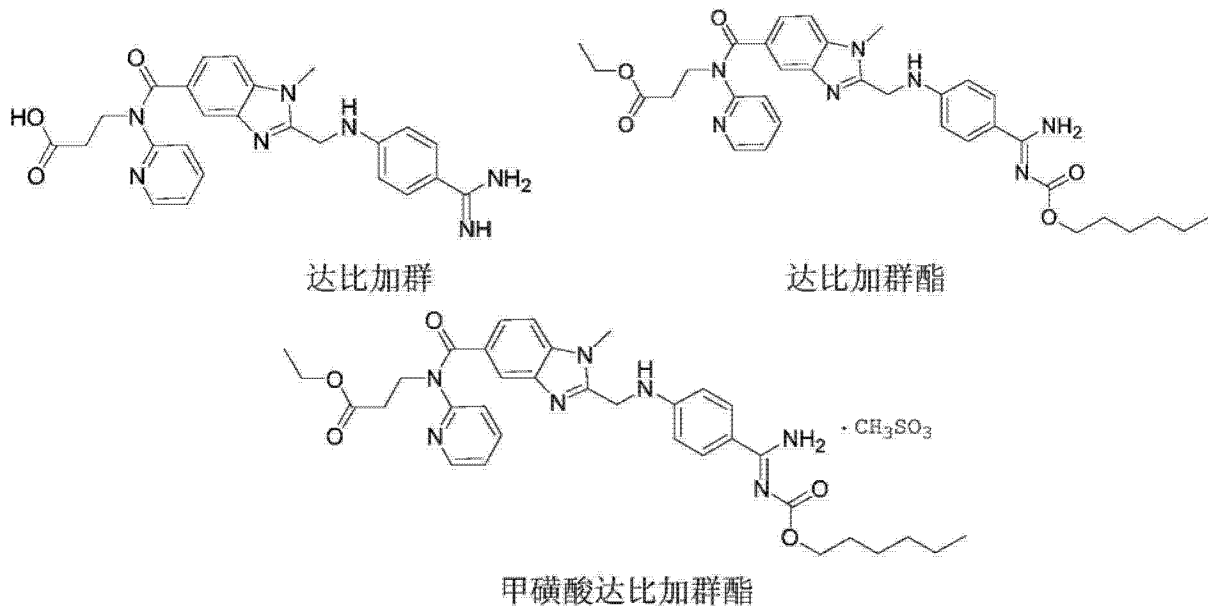
技术领域

[0001] 本发明属于药物结晶技术领域,特别涉及一种新的甲磺酸达比加群酯晶体其制备方法。

背景技术

[0002] 达比加群酯 (dabigatran etexilate) 是一种双前药,在体内转化为具有抗凝血活性的达比加群 (dabigatran)。为了提高药物的水溶性,通常制成达比加群酯加成盐的形式。目前市售胶囊的药用成分是甲磺酸达比加群酯 (dabigatran etexilate mesylate)。甲磺酸达比加群酯的中文化学名为 3-[[[2-[[[4-[[[(己氧基)羰基]氨基]亚氨基甲基]苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯甲磺酸盐,英文化学名为 ethyl 3-[[[2-[[[4-[[[(hexyloxy) carbonyl] amino] iminomethyl] phenyl] amino] methyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl] carbonyl] (pyridin-2-yl) amino] propionate methanesulfonate, 分子式为 $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$, 分子量为 723.86。达比加群、达比加群酯、甲磺酸达比加群酯的结构式分别如下所示。

[0003]



[0004] 达比加群 (dabigatran) 最早公开于 W098/37075 中,后由德国勃林格殷格翰公司 (Boehringer Ingelheim) 研制开发,于 2008 年 4 月首次在德国和英国上市,商品名 Pradaxa,药用成分为甲磺酸达比加群酯。该药是继华法林之后 50 年来首个上市的全新口服直接抗凝血药物,2008 年在欧盟获准用于全髌或全膝关节置换手术后静脉血栓的预防。该药口服后在体内释放出达比加群,与凝血酶的纤维蛋白特异位点结合,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。2010 年 10 月, FDA 又批准甲磺酸达比加群酯胶囊用于非瓣膜性房颤患者预防血栓和脑卒中的发生。甲磺酸达比加群酯的上市,是抗血凝治疗领域和潜在致死性血栓预防领域的一项重大突破,具有里程

碑意义。

[0005] 50 多年来,房颤抗凝治疗只能依赖华法林。但华法林存在治疗窗窄、出血风险较高、需频繁监测凝血功能并调整药物剂量、与多种食物药物有相互作用等先天“短板”。与华法林等维生素 K 拮抗剂相比,甲磺酸达比加群酯不但具有有效、可预测且一致的抗凝作用以及良好的卒中预防作用,而且具有出血风险较低,无需常规监测等优点,药物间相互作用的可能性较低,且不与食物发生相互作用。随着该药在中国问世,达比加群酯将为我国近千万心房颤动患者在预防卒中和全身性栓塞方面,提供新的治疗手段。

[0006] 活性药物成分除了在稳定性、吸湿性、可溶性需要满足一定的要求之外,其结晶变体形态也应该有严格的控制。同一种药物,由于结晶过程中物理场环境条件的差异,可以生成内部结构(即晶体中分子的排列方式)完全不同的晶体产品,称为多晶型现象。药物多晶型一般表现为药物原料在固体状态下的存在形式。一种药物可以多种晶型物质状态存在,同一种药物的不同晶型,在体内的溶解和吸收可能不同,从而会对制剂的溶出和释放产生影响。对药物多晶型的研究,可发现有利于发挥药物作用的药物优势晶型,同时根据晶型的特点确定制剂工艺,有效保证生产的批间药物等效性等。因此需要尽可能阐明以结晶形态存在的活性物质的多晶现象。若存在活性物质的不同多晶型变体形态,则必须确保该物质的结晶变体形态在随后的医药制备中不会改变。否则,这对于药物的可再生效能具有有害影响。

[0007] 达比加群酯与多种无机酸和有机酸形成的加成盐有多种晶型。专利 W02008043759A1 和 W02011110876A1 公开了 2,5-二羟基苯甲酸盐、苯磺酸盐、盐酸盐、富马酸盐、草酸盐、磷酸盐、水杨酸盐等盐的不同晶型的制备方法。

[0008] 甲磺酸达比加群酯的晶体有多种晶型,专利文献的报道中有如下晶型和无定型:

[0009] 专利 ZL200480024952.1 公开了甲磺酸达比加群酯的晶型 I、晶型 II 以及半水合物;

[0010] 专利 ZL201110249228.0 公开了甲磺酸达比加群酯的一水合物;

[0011] 专利 W02012027543A1 公开了甲磺酸达比加群酯晶型 A、B、C、D、G、H、III 以及无定形;

[0012] 专利 W02011110876A1 公开了甲磺酸达比加群酯晶型 IV。

[0013] 尽管已有上述多种晶型的报告,但仍有必要研究方便易得、热力学稳定性好,便于工业化的甲磺酸达比加群酯新晶型,以保证原料药及其制剂在制备和存储中的稳定性,提高甲磺酸达比加群酯的药物质量和临床疗效。

发明内容

[0014] 本发明的目的是在现有技术的基础上,提供一种纯度高、溶解度高、稳定性好的甲磺酸达比加群酯新晶体。

[0015] 本发明的另一目的是提供一种上述甲磺酸达比加群酯晶体的工艺简单、成本低廉、适于工业化生产的制备方法。

[0016] 本发明的目的可以通过以下措施达到:

[0017] 本发明公开了一种甲磺酸达比加群酯的晶体,即晶体 VI,该晶体的 X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 4.4 ± 0.2 , 9.0 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 ,

22.3±0.2 度处有特征峰,简称为 VI 晶型。

[0018] 在一种优选方案中,本 VI 晶型的 X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 4.4 ± 0.2 , 9.0 ± 0.2 , 9.3 ± 0.2 , 9.5 ± 0.2 , 11.0 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 14.0 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 22.3 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 26.8 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 32.1 ± 0.2 度处有特征峰。

[0019] 在一种优选方案中,本 VI 晶型具有如下 X-射线衍射图谱:

[0020]

衍射角 2θ (°)	d-间距 (Å)
4.437	19.8968
8.959	9.8621
9.259	9.5435
9.502	9.2998
11	8.0366
13.5	6.5535
14.079	6.2851
17.801	4.9787
18.098	4.8977
22.32	3.9798
22.937	3.8741
26.839	3.319
27.323	3.2613
32.119	2.7845

[0021] 更进一步的,本 VI 晶型具有基本上如图 1 所示的粉末 X-射线衍射图谱。

[0022] 进一步说,DSC 分析结果显示,本 VI 晶型只有一个吸热峰,在 $180\pm 2^\circ\text{C}$,具体如图 2 所示。

[0023] 进一步说,本 VI 晶型的红外光谱显示在 $3255\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1732\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1643\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1581\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1531\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1369\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1319\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1199\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1161\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1045\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $941\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $829\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $783\pm 2\text{cm}^{-1}$ 处有吸收峰,具体如图 3 所示。

[0024] 更进一步说,本 VI 晶型的拉曼光谱显示在 $1734\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1666\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1587\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1531\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1386\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1344\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1243\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1207\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1163\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1099\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1047\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $994\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $864\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $756\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $635\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $618\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $602\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $558\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $414\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $349\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $250\pm 2\text{cm}^{-1}$ 处有散射峰,具体如图 4 所示。

[0025] 本发明还提供了一种上述 VI 晶型的制备方法,具体包括如下步骤:

[0026] a) 将甲磺酸达比加群酯粗品加入良溶剂中,配置成 $200\sim 300\text{g/L}$ 的悬浮液;

[0027] b) $30\sim 45^\circ\text{C}$ 下使固体完全溶解;

[0028] c) 向混合溶液中缓慢加入溶析剂,溶析剂用量是溶剂体积的 $8\sim 12$ 倍;

[0029] d) 抽滤所形成的悬浮液;

[0030] e) 干燥甲磺酸达比加群酯晶体产品至恒重。

[0031] 在上述制备方法中,

[0032] 所述的甲磺酸达比加群酯粗品为无定型或已知的任一晶型固体粉末,HPLC 纯度 $\geq 95\%$ 。

[0033] 在上述制备方法中,良溶剂选择乙二醇、正丁醇、异丁醇、二甲亚砜、二甲基甲酰胺

中一种或者几种的混合物。在上述制备方法中,溶析剂选自乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸甲酯、乙酸丁酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种的混合物。

[0034] 在上述制备方法中,溶析剂采用缓慢加入的方式进行投加,一般采用滴加,其滴加速率是每分钟滴加溶析剂体积的 5%~20%。

[0035] 在上述制备方法中,干燥条件是在 30℃—45℃、常压的条件下进行。

[0036] 本发明还包括一种药物组合物,其以本发明的甲磺酸达比加群酯的晶体 VI 为活性物质或主要活性物质,辅以药学上可接受的辅料,制成药物制剂,特别是固体口服制剂,如胶囊、片剂等;其中所指的药学上可接受的辅料包括但不限于崩解剂、粘合剂、pH 调节剂、助溶剂、抗粘剂、溶剂、载体、分散剂、润湿剂、消泡剂等,可采用现有通用方法制备成各种具体制剂。本药物组合物主要用于急性和慢性血栓栓塞性疾病的预防及治疗。

[0037] 与现有技术相比,本发明提供的甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的制备方法具有工艺简单、耗时短、适于工艺化生产等优点,同时本发明提供的方法制备出的甲磺酸达比加群酯晶体 VI 具有纯度高、溶解度高、稳定性好的优点。

附图说明

[0038] 图 1:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的 X-射线粉末衍射图;

[0039] 图 2:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的 DSC 分析图;

[0040] 图 3:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的红外光谱图;

[0041] 图 4:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的拉曼光谱图;

[0042] 图 5:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的稳定性研究 X-射线粉末衍射图;

[0043] 图 6:甲磺酸达比加群酯晶体 VI 的稳定性研究 DSC 分析图。

[0044] 图中,自上而下分别为 16 周、9 周、4 周、3 周、1 周和 1 天的 DSC 分析图。

具体实施方式

[0045] 下面结合附图和实施例对本发明作进一步详细的说明。

[0046] 用于实施例中的甲磺酸达比加群酯粗品可以是无定性或已知的任一晶型,优选纯度 $\geq 95\%$,其具体制备方法参照 W098/37075、W02008043759A1、W02011110876A1、W02012027543A1、ZL200480024952.1、ZL201110249228.0 等文献所述。

[0047] X-射线粉末衍射的测定条件:在电流强度 100mA,电压 40kV,步长 0.02° ,扫描速度 $8^\circ/\text{min}$ 下,使用 X 射线粉末衍射仪 Rigaku D/MAX2500 测定,衍射角 2θ 的测量误差为 ± 0.2 。

[0048] DSC 测试条件:在 25–220℃,升温速率为 10K/min 下,使用差式热量扫描仪 METTLERTOLEDO 测定。

[0049] IR 测试条件:溴化钾压片。

[0050] 拉曼光谱测试条件:光谱测量范围 $150\text{--}1900\text{cm}^{-1}$ 。

[0051] 纯度测定方法:色谱柱:Symmetry shield RP18,250*4.6mm,5 μm ;流动相 A:称取 3.85g 醋酸铵,加 900ml 水溶解,并用醋酸调 PH 至 4.8,最终用水定量稀释至 1000ml。流动相 B:乙腈;流速:1ml/min;柱温:40℃;检测波长:292nm;进样体积:10 μL ,运行时间:45 分钟;测试液:取样品 40.0mg,精密称定,置 25ml 容量瓶中,用样品稀释液乙腈:水(1:1)溶

解,并定量稀释至刻度,摇匀,即得。

[0052] 梯度条件如下:

[0053]

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	80	20
40	20	80
45	20	80

[0054]

[0055] 溶解度的测量方法:等温动态法;参考文献:《Crystallization》第三版,作者:J. W. Mullin,出版社:世界图书出版公司,出版日期:1970-1-1。

[0056] 实施例 1:

[0057] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2066g 加入 1mL 二甲基亚砷中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 40℃,使固体全部溶解,恒定温度,10 分钟内向溶液中滴加 10mL 的乙酸乙酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0058] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.21%。

[0059] 本实施例制得的晶体的 X 射线粉末衍射如图 1 所示:其主要在衍射角 $2\theta = 4.44, 8.96, 11.00, 13.50, 17.80, 18.10, 22.32$ 度处有特征峰,更全面的特征峰为衍射角 2θ 为 $4.4 \pm 0.2, 9.0 \pm 0.2, 9.3 \pm 0.2, 9.5 \pm 0.2, 11.0 \pm 0.2, 13.5 \pm 0.2, 14.0 \pm 0.2, 17.8 \pm 0.2, 18.1 \pm 0.2, 22.3 \pm 0.2, 22.9 \pm 0.2, 26.8 \pm 0.2, 27.3 \pm 0.2, 32.1 \pm 0.2$ 度。

[0060] 本实施例制得的晶体的 DSC 图谱如图 2 所示:在 180℃ 处分别有吸热峰。

[0061] 本实施例制得的晶体的红外图谱如图 3 所示:在 $3255.3\text{cm}^{-1}, 1731.8\text{cm}^{-1}, 1643.1\text{cm}^{-1}, 1581.3\text{cm}^{-1}, 1531.2\text{cm}^{-1}, 1369.2\text{cm}^{-1}, 1319.1\text{cm}^{-1}, 1199.5\text{cm}^{-1}, 1160.9\text{cm}^{-1}, 1045.2\text{cm}^{-1}, 941.1\text{cm}^{-1}, 829.2\text{cm}^{-1}, 783.0\text{cm}^{-1}$ 等处有吸收峰。

[0062] 本实施例制得的晶体的拉曼图谱如图 4 所示: $1734\text{cm}^{-1}, 1666\text{cm}^{-1}, 1587\text{cm}^{-1}, 1531\text{cm}^{-1}, 1386\text{cm}^{-1}, 1344\text{cm}^{-1}, 1243\text{cm}^{-1}, 1207\text{cm}^{-1}, 1163\text{cm}^{-1}, 1099\text{cm}^{-1}, 1047\text{cm}^{-1}, 994\text{cm}^{-1}, 864\text{cm}^{-1}, 756\text{cm}^{-1}, 635\text{cm}^{-1}, 618\text{cm}^{-1}, 602\text{cm}^{-1}, 558\text{cm}^{-1}, 414\text{cm}^{-1}, 349\text{cm}^{-1}, 250\text{cm}^{-1}$ 等处有散射峰。

[0063] 本实施例所得晶体产品在给定的测试溶剂中具有更高的溶解度,结果如下:

[0064] 不同晶体产品溶解度对照表

[0065]

	溶解度 (g/100g 丙酮, 10℃)	溶解度(g/100g 水, pH=2.24, 20℃)
晶体 I	0.026	-
晶体 II	0.020	0.4728
半水合物	0.042	-
晶体 VI	0.060	0.6118
备注	晶体 I、晶体 II、半水合物制备方法 参见文献 ZL200480024952.1	

[0066] 稳定性研究数据显示,本实施例所得晶体产品稳定性良好,常温密封放置 1 天、1 周、3 周、4 周、9 周、16 周后,晶型 VI 产品晶型均并未发生变化。稳定性图谱参见附图 5、附图 6。

[0067] 实施例 2:

[0068] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2015g 加入 0.7mL 正丁醇中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 40℃,使固体全部溶解,恒定温度,10 分钟内向溶液中滴加 7mL 的乙酸丙酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0069] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.17%,表征数据与实施例 1 相同。

[0070] 实施例 3:

[0071] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2073g 加入 1mL 异丁醇中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 35℃,使固体全部溶解,恒定温度,20 分钟内向溶液中滴加 8mL 的乙酸甲酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0072] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.26%,表征数据与实施例 1 相同。

[0073] 实施例 4:

[0074] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2035g 加入 1mL 乙二醇中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 30℃,使固体全部溶解,恒定温度,10 分钟内向溶液中滴加 12mL 的乙酸乙酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0075] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.11%,表征数据与实施例 1 相同。

[0076] 实施例 5:

[0077] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2054g 加入 0.7mL 二甲基甲酰胺中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 45℃,使固体全部溶解,恒定温度,10 分钟内向溶液中滴加 7mL 的乙酸丙酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0078] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.14%,表征数据与实施例 1 相同。

[0079] 实施例 6:

[0080] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 0.2073g 加入 1mL 二甲基亚砷和正丁醇混合溶剂(质量百分比各 50%)中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 40℃,使固体全部溶解,恒定温度,5 分钟内向溶液中滴加 10mL 的乙酸乙酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 45℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0081] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.36%,表征数据与实施例 1 相同。

[0082] 实施例 7:

[0083] 将干燥的甲磺酸达比加群酯 10g 加入 50mL 二甲基亚砷中形成悬浮液,在搅拌下将该悬浮液加热到 35℃,使固体全部溶解,恒定温度,10 分钟内向溶液中滴加 500mL 的乙酸甲酯,得到悬浮液,真空抽滤晶浆,将产物在 35℃、常压下干燥至恒重,得到 VI 晶型甲磺酸达比加群酯。

[0084] 本实施例所得晶体的 HPLC 纯度为 99.33%,表征数据与实施例 1 相同。

[0085] 实施例 8

[0086] 制剂配方 :以 1000 粒胶囊计

[0087]

甲磺酸达比加群酯晶型 VI	172.95g(相当于 150mg 达比加群酯)
硫酸	20g
硫酸氢钠	20g
阿拉伯胶	10g
微晶纤维素	150g
滑石粉	35g
羟丙甲纤维素	40g
二甲硅油	0.08g
水	200g
96%乙醇	90g
异丙醇	90mg

[0088] 胶囊制备方法 :

[0089] 按处方,将硫酸、硫酸氢钠和阿拉伯胶溶解于水中,作为粘合剂,将微晶纤维素制成 0.5 ~ 0.8mm 的微丸;将处方量的二甲硅油和其中 5g 的羟丙甲纤维素、5g 的滑石粉用 96%乙醇溶解作为包衣液,包隔离衣;再将处方量的甲磺酸达比加群酯和剩余的 35g 羟丙甲纤维素溶解在异丙醇中,将上述含有甲磺酸达比加群酯的溶液喷在酒石酸微丸上,干燥后,与剩余的 30.00mg 滑石粉混合,灌装至 1 号胶囊,即得。

[0090] 按照上述方法制备的甲磺酸达比加群酯胶囊起效迅速,在 0.01mol/L 的盐酸溶液中 10 分钟溶出度可达到 95%以上,有助于保证本品的人体生物利用度

[0091] 实施例 1 晶体的 X 射线粉末衍射图谱。

[0092]

[0093]

2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM
4.437	19.8968	24	6716	100	71589	100	0.181
8.959	9.8621	35	554	8.2	7865	11	0.241
9.259	9.5435	39	209	3.1	5083	7.1	0.413
9.502	9.2998	43	92	1.4	1259	1.8	0.233
11	8.0366	37	403	6	6333	8.8	0.267
13.5	6.5535	59	806	12	11541	16.1	0.243
14.079	6.2851	67	76	1.1	1189	1.7	0.266
17.801	4.9787	121	323	4.8	13389	18.7	0.705
18.098	4.8977	132	372	5.5	12442	17.4	0.569
22.32	3.9798	169	185	2.8	5500	7.7	0.505
22.937	3.8741	184	56	0.8	801	1.1	0.243
26.839	3.319	104	79	1.2	3867	5.4	0.832
27.323	3.2613	112	78	1.2	1685	2.4	0.367
32.119	2.7845	51	48	0.7	987	1.4	0.35

[0094] 本发明公开和提出的甲磺酸达比加群酯晶型及其制备方法,本领域技术人员可通过借鉴本文内容,适当改变原料、工艺参数等环节实现。本发明的方法与产品已通过较佳实施例进行了描述,相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和产物进行改动或适当变更与组合,来实现本发明技术。特别需要指出的是,所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,他们都被视为包括在本发明精神、范围和内容中。

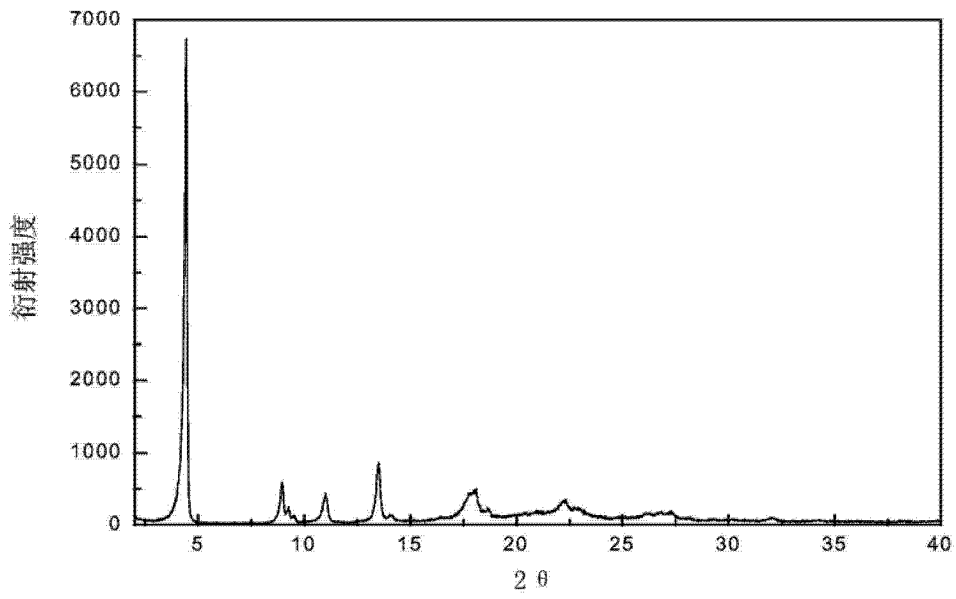


图 1

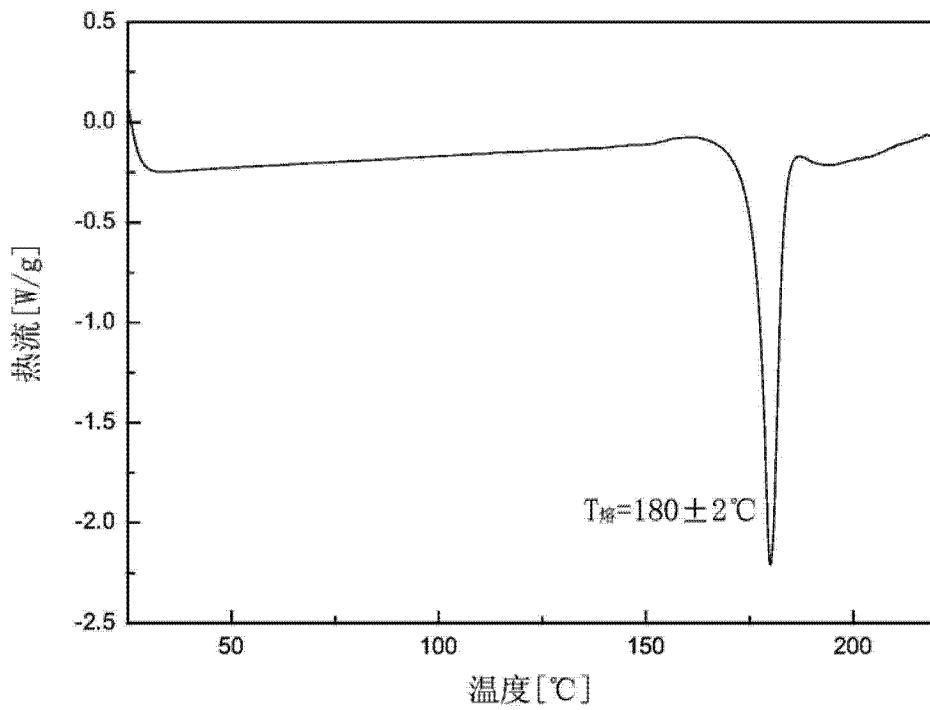


图 2

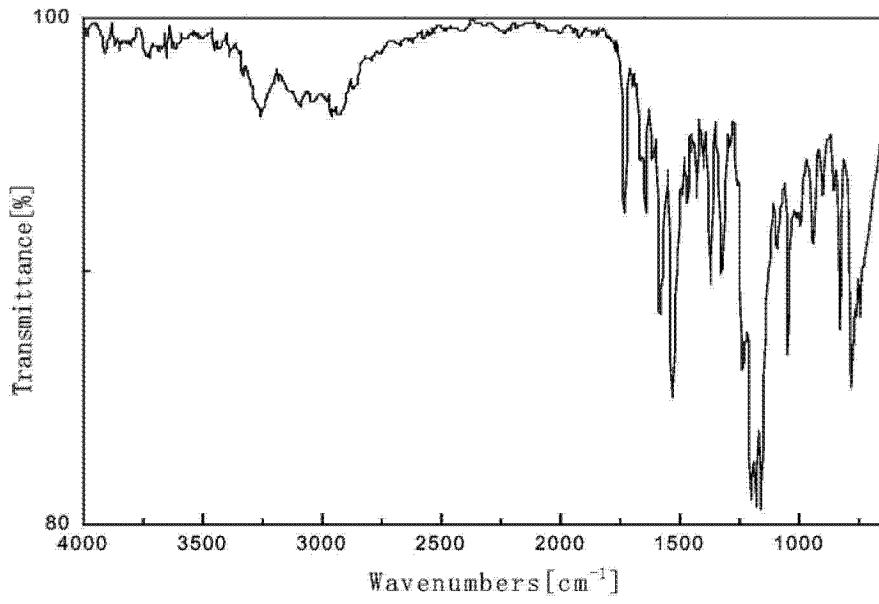


图 3

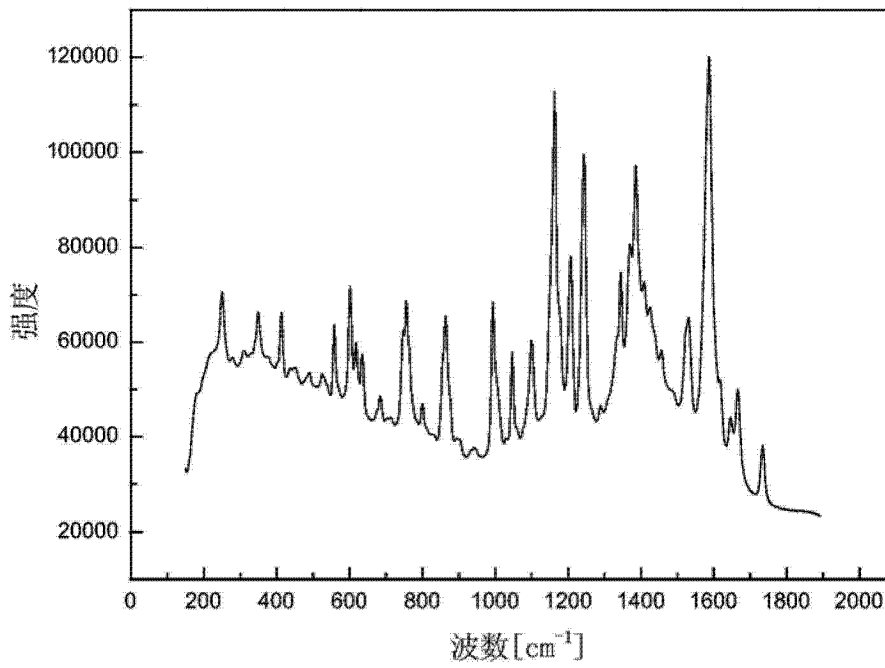


图 4

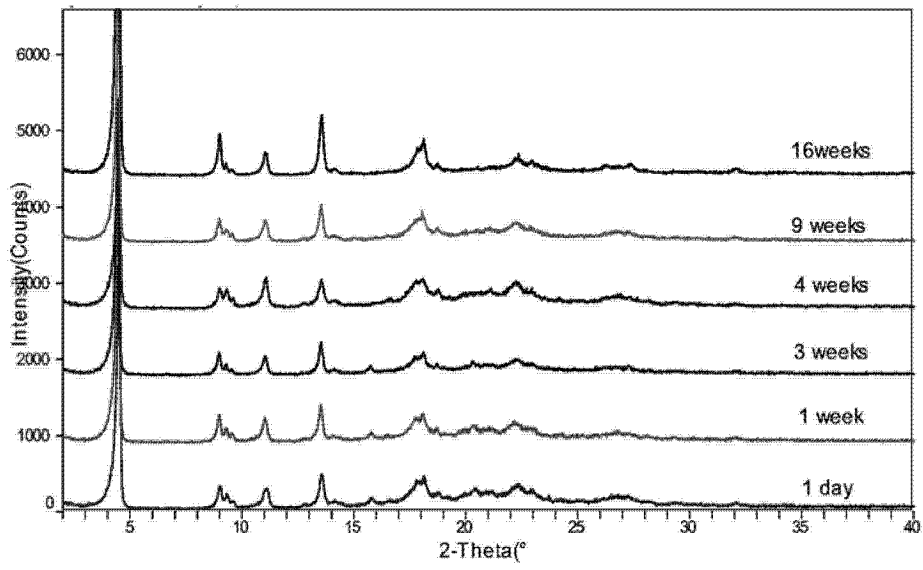


图 5

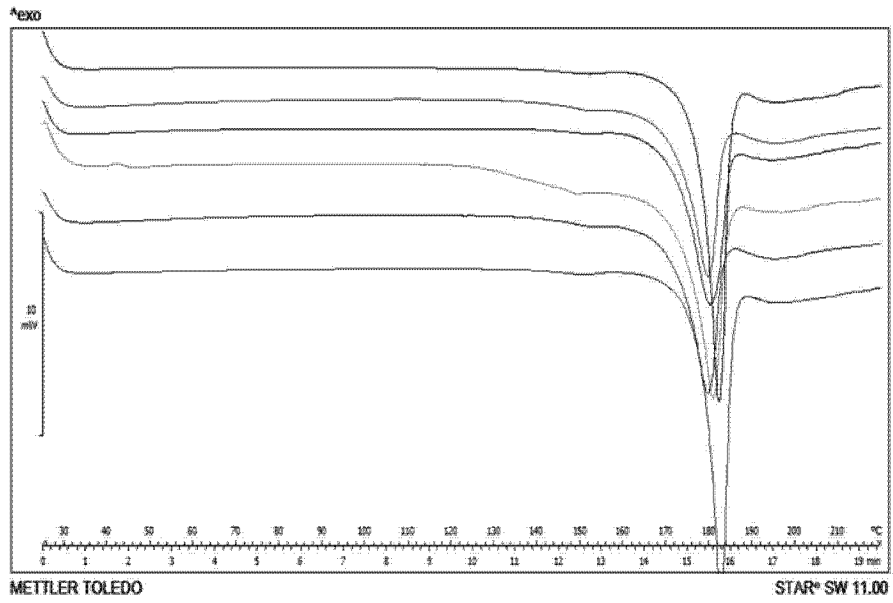


图 6