



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113698420 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202010441880.1

(22) 申请日 2020.05.22

(71) 申请人 上海迪赛诺生物医药有限公司

地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)

自由贸易试验区张衡路1479号1幢

申请人 上海迪赛诺化学制药有限公司

江西迪赛诺制药有限公司

(72) 发明人 安晓霞 赵楠 王锰 彭思情

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限

公司 31266

代理人 徐迅 马莉华

(51) Int. Cl.

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

权利要求书2页 说明书13页 附图5页

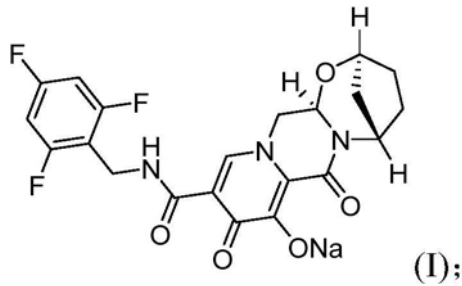
(54) 发明名称

比替替拉韦钠的新晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了比替替拉韦钠的新晶型及其制备方法。具体地,本发明提供了比替替拉韦钠的晶型L1和晶型L2以及它们的制备方法。比替替拉韦钠的晶型L1制备工艺简单,化学性质稳定,是一种具有优异工业化实施潜力的新晶型。

1. 一种如式I所示的比克替拉韦钠的晶型L1,其特征在于,



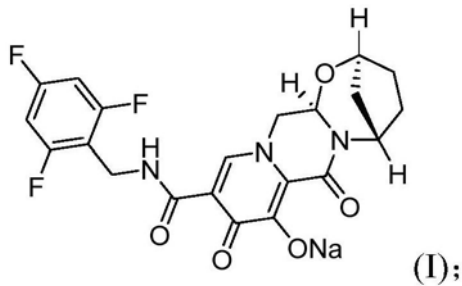
所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱在 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

2. 如权利要求1所述晶型L1,其特征在于,所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱基本如图1所示。

3. 如权利要求1所述的晶型L1,其特征在于,所述L1晶型的差示扫描量热法谱图在 $350 \sim 380^\circ\text{C}$ 范围内有两个吸热峰。

4. 如权利要求3所述晶型L1,其特征在于,所述晶型L1的差式扫描量热图谱第一个吸热峰在 $366 \pm 5^\circ\text{C}$ 且第二个吸热峰在 $375 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

5. 一种如式I所示的比克替拉韦钠的晶型L2,其特征在于,



所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱在 $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.6 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

6. 一种制备如权利要求1所述晶型L1的方法,其特征在于,所述的方法为方法1、方法2或方法3

其中,

所述方法1包括步骤:

将晶型L2在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1;

所述方法2包括步骤:

(2.1) 提供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液;和

(2.2) 向步骤(2.1)的溶液中加入含钠化合物,析晶,收集析出固体;和

(2.3) 将步骤(2.2)得到的固体在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1;

所述方法3包括步骤:

(3.1) 提供比克替拉韦钠于第二有机溶剂中的混合物;和

(3.2) 将步骤(3.1)混合物在搅拌温度下搅拌,收集所述混合中固体;和

(3.3) 将步骤(3.2)得到的固体在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1。

7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于,所述第一有机溶剂和第二有机溶剂各自独立

地选自下组:乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮,或其组合。

8. 一种制备如权利要求5所述的晶型L2的方法,其特征在于,所述的方法为方法A或方法B;

其中,

所述方法A包括步骤:

(A1) 提供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液;和

(A2) 向步骤(A1)的溶液中加入含钠化合物,析晶,收集析出固体,从而得到晶型L2;

所述方法B包括步骤:

(B1) 提供比克替拉韦钠于第二有机溶剂中的混合物;和

(B2) 将步骤(B1)混合物在搅拌温度下搅拌,收集所述混合中固体,从而得到晶型L2。

9. 一种药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物包括

(i) 如权利要求1所述的晶型L1,以及(ii) 药学上可接受的载体。

10. 如权利要求1所述晶型L1和如权利要求5所述晶型L2在制备用于治疗抗HIV药物中的用途。

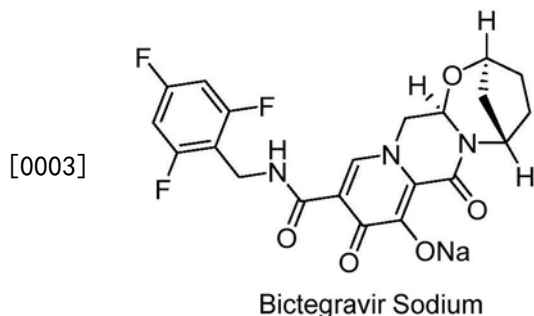
比克替拉韦钠的新晶型及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种比克替拉韦钠的新晶型及其制备方法。

背景技术

[0002] 比克替拉韦钠(Bictegravir Sodium)化学名称(2R,5S,13aR)-7,9-二氧代-10-((2,4,6-三氟苯甲基)氨基甲酰基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂-8-酚钠,是由美国吉利德公司研发的一种人类免疫缺陷病毒(HIV)整合酶抑制剂,2018年2月7日,美国FDA批准含比克替拉韦钠,恩曲他滨和富马酸丙酚替诺福韦的复方上市用于治疗人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1),此复方在2019年即取得全球市场47.38亿美元的销售份额。



[0004] 吉利德公司最早在专利W02014100323A1中公布了比克替拉韦的合成方法,但近年来,对其晶型的研究较少,仅有以下几篇专利。

[0005] 专利W02015196116A1中公布了比克替拉韦钠的晶体形式,其X射线粉末衍射(XRPD)图谱在 5.5° 、 16.1° 、 17.9° 、 19.5° 、 22.1° 、 22.5° 、 23.3° 、 26.6° 和 $28.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有峰,该晶型被命名为晶型I(Form I)。

[0006] 专利W02019154634A1中报道了比克替拉韦钠的另一种晶型即晶型II(Form II),其X射线粉末衍射图谱在 6.5° 、 7.5° 、 13.0° 、 14.6° 、 16.8° 、 18.1° 、 18.8° 、 19.4° 、 20.9° 、 23.5° 、 24.2° 、 24.7° 和 $26.5 \pm 0.1^\circ$ 。一方面,晶型II需要先在2,2,2-三氟乙醇体系中获得溶剂化物形式,再经过15小时 50°C 的真空干燥才能转变形成,三氟乙醇与比克替拉韦钠形式的溶剂化物,溶剂结合形式,使其不容易干燥,需要通过延长干燥时间和提高干燥温度,才能获得,不利于生产规模晶型控制;另一方面,比克替拉韦钠在2,2,2-三氟乙醇体系中具有较好的溶解度,产品损失较大,收率只有82.6%,不利于产品成本的控制。

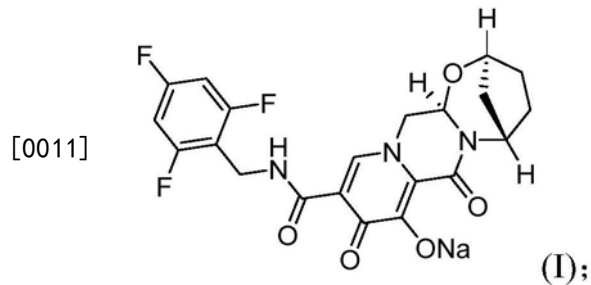
[0007] 专利W02019207602A1中公开了比克替拉韦的M1~M5五种晶型及其制备方法,同时公开比克替拉韦钠的无定型及其制备方法。其中比克替拉韦M1~M5晶型均是游离比克替拉韦结晶形式,溶解度差,不能直接作为药用晶型使用,而无定型的比克替拉韦钠的制备需要在含水的溶剂体系中,通过冻干或喷雾干燥的形式得到,对设备的要求较高,同时增加了生产成本。而且,无定型的比克替拉韦钠粉体的流动性较差,不利于制剂的生产。

[0008] 综上所述,本领域仍然迫切需要一种新的可作为最终药用形式、流动性好,且易于大规模工业化生产,对生产设备要求低的比克替拉韦钠的新晶型。

发明内容

[0009] 本发明的目的就是提供一种新的可作为最终药用形式、流动性好,且易于大规模工业化生产,对生产设备要求低的比克替拉韦钠的新晶型。

[0010] 在本发明的第一方面中,提供了一种如式I所示的比克替拉韦钠的晶型L1,其中,



[0012] 所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱在 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

[0013] 在另一优选例中,所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱还在 $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

[0014] 在另一优选例中,所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱在至少5个(较佳地所有)选自下组的 2θ 处具有特征峰: $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 。

[0015] 在另一优选例中,所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱基本如图1所示。

[0016] 在另一优选例中,所述L1晶型的差示扫描量热法谱图在 $350 \sim 380^\circ\text{C}$ 范围内有两个吸热峰。

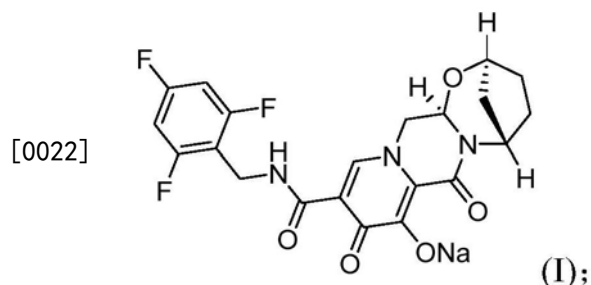
[0017] 在另一优选例中,所述晶型L1的差式扫描量热图谱第一个吸热峰在 $366 \pm 5^\circ\text{C}$ 且第二个吸热峰在 $375 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0018] 在另一优选例中,所述的晶型L1的差示扫描量热法谱图基本如图2所示。

[0019] 在另一优选例中,所述晶型L1的TGA图基本如图3所示。

[0020] 在另一优选例中,所述晶型L1的晶习为球形晶习。

[0021] 在本发明的第二方面中,提供了一种如式I所示的比克替拉韦钠的晶型L2,其特征在于,



[0023] 所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱在 $4.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.6 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

[0024] 在另一优选例中,所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱还在 $5.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.9 \pm 0.2^\circ$ 和/或 $28.8 \pm 0.2^\circ$ 的 2θ 处具有特征峰。

[0025] 在另一优选例中,所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱在至少5个(较佳地,至少7个,更佳地至少10个,最佳地,所有)选自下组的 2θ 处具有特征峰: $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 和 $28.8\pm 0.2^\circ$ 。

[0026] 在另一优选例中,所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱基本如图4所示。

[0027] 在另一优选例中,所述晶型L2的差示扫描量热法谱图在 $388\pm 5^\circ\text{C}$ 有吸热峰。

[0028] 在另一优选例中,所述晶型L2的差式扫描量热图谱基本如图5所示。

[0029] 在另一优选例中,所述晶型L2的TGA图基本如图6所示。

[0030] 在另一优选例中,所述晶型L2的晶习为球形晶习。

[0031] 在本发明的第三方面中,提供了一种用于制备晶型L1的晶型,所述的晶型为如第二方面所述的晶型L2。

[0032] 在本发明的第四方面中,提供了一种制备如第一方面所述晶型L1的方法,所述的方法为方法1、方法2或方法3。

[0033] 在另一优选例中,所述方法1包括步骤:将晶型L2在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1。

[0034] 在另一优选例中,所述方法2包括步骤:

[0035] (2.1) 提供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液;和

[0036] (2.2) 向步骤(2.1)的溶液中加入含钠化合物,析晶,收集析出固体;和

[0037] (2.3) 将步骤(2.2)得到的固体在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1。

[0038] 在另一优选例中,所述含钠化合物选自下组:氢氧化钠、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠,或其组合。

[0039] 在另一优选例中,所述第一有机溶剂选自下组:乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮,或其组合。

[0040] 在另一优选例中,所述含钠化合物水溶液中的浓度为 $0.5\sim 50\text{wt}\%$;较佳地, $5\sim 30\text{wt}\%$;更佳地, $10\sim 20\text{wt}\%$ 。

[0041] 在另一优选例中,步骤(2.1)的溶液与含钠化合物水溶液的体积比为 $(1\sim 20):1$;较佳地, $(2\sim 15):1$;更佳地, $(5\sim 10):1$ 。

[0042] 在另一优选例中,步骤(2.1)中,比克替拉韦与第一有机溶剂的质量体积(g:ml)比为 $1:(5\sim 20)$;较佳地, $1:(10\pm 1)$ 。

[0043] 在另一优选例中,步骤(2.1)的溶液中比克替拉韦的浓度为 $0.1\pm 0.05\text{g/ml}$ 。

[0044] 在另一优选例中,步骤(2.1)包括步骤:将比克替拉韦溶于第一有机溶剂中,从而得到供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液。

[0045] 在另一优选例中,所述的析晶在 $0\sim 70^\circ\text{C}$ 下进行;较佳地,在 $5\sim 50^\circ\text{C}$ 下进行;更佳地,在 $10\sim 40^\circ\text{C}$ 下进行;最佳地,在 $15\sim 30^\circ\text{C}$ 下进行。较佳地,所述的析晶在室温下进行。

[0046] 在另一优选例中,步骤(2.2)中通过过滤收集析出固体。

[0047] 在另一优选例中,所述方法3包括步骤:

[0048] (3.1) 提供比克替拉韦于第二有机溶剂中的混合物;和

[0049] (3.2) 将步骤(3.1)混合物在搅拌温度下搅拌,收集所述混合中固体;和

[0050] (3.3) 将步骤(3.2)得到的固体在干燥温度下干燥,从而得到晶型L1。

- [0051] 在另一优选例中,所述第二有机溶剂选自下组:乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮,或其组合。
- [0052] 在另一优选例中,所述搅拌温度为 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$;较佳地,为 $-5\sim 5^{\circ}\text{C}$ 。
- [0053] 在另一优选例中,步骤(3.1)中,比克替拉韦钠与第二有机溶剂的质量体积(g:ml)比为1:(5~20);较佳地,1:(10 \pm 1)。
- [0054] 在另一优选例中,所述比克替拉韦钠为克替拉韦钠的晶型和/或无定型。
- [0055] 在另一优选例中,所述比克替拉韦钠为W02015196116A1的晶型I。
- [0056] 在另一优选例中,步骤(3.1)包括步骤:将比克替拉韦钠悬浮于第二有机溶剂中,从而得到供比克替拉韦于第二有机溶剂中的混合物。
- [0057] 在另一优选例中,步骤(3.2)中所述搅拌的搅拌时间为10~50小时;较佳地,为15~40小时;更佳地,为20~30小时。
- [0058] 在另一优选例中,步骤(3.2)中通过过滤收集所述混合中固体。
- [0059] 在另一优选例中,方法1、方法2和/或方法3中,所述干燥温度为 $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。
- [0060] 在另一优选例中,方法1、方法2和/或方法3中,所述干燥的干燥时间为 ≤ 10 小时;较佳地,3~7小时;更佳地,3~6小时。
- [0061] 在另一优选例中,方法1、方法2和/或方法3中,所述的干燥在真空下进行。
- [0062] 在另一优选例中,方法1、方法2和/或方法3中,所述的真空干燥是指在 $0\sim -0.1\text{MPa}$ 下干燥。
- [0063] 在本发明的第五方面中,提供了一种制备如第二方面所述的晶型L2的方法,所述的方法为方法A或方法B。
- [0064] 在另一优选例中,所述方法A包括步骤:
- [0065] (A1) 提供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液;和
- [0066] (A2) 向步骤(A1)的溶液中加入含钠化合物,析晶,收集析出固体,从而得到晶型L2;
- [0067] 在另一优选例中,所述含钠化合物选自下组:氢氧化钠、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠,或其组合。
- [0068] 在另一优选例中,所述第一有机溶剂选自下组:乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮,或其组合。
- [0069] 在另一优选例中,所述含钠化合物以含钠物质水溶液的形式被加入。
- [0070] 在另一优选例中,方法A中,所述含钠化合物水溶液中的浓度为 $0.5\sim 50\text{wt}\%$;较佳地, $5\sim 30\text{wt}\%$;更佳地, $10\sim 20\text{wt}\%$ 。
- [0071] 在另一优选例中,方法A中,步骤(A1)的溶液与含钠化合物水溶液的体积比为(1~20):1;较佳地,(2~15):1;更佳地,(5~10):1。
- [0072] 在另一优选例中,步骤(A1)中,比克替拉韦与第一有机溶剂的质量体积(g:ml)比为1:(5~20);较佳地,1:(10 \pm 1)。
- [0073] 在另一优选例中,方法A中,步骤(A1)的溶液中比克替拉韦的浓度为 $0.1\pm 0.05\text{g/ml}$ 。
- [0074] 在另一优选例中,方法A中,步骤(A1)包括步骤:将比克替拉韦溶清于第一有机溶剂中,从而得到供比克替拉韦于第一有机溶剂中的溶液。

- [0075] 在另一优选例中,方法A中,步骤(A2)包括步骤:向步骤(A1)的溶液中滴加氢氧化钠水溶液,搅拌析晶,从而得到晶型L2。
- [0076] 在另一优选例中,方法A中,所述的析晶在0~70℃下进行;较佳地,在5~50℃下进行;更佳地,在10~40℃下进行;最佳地,在15~30℃下进行。
- [0077] 在另一优选例中,方法A中,所述的析晶在室温下进行。
- [0078] 在另一优选例中,步骤(A2)中通过过滤收集析出固体。
- [0079] 在另一优选例中,步骤(A1)同步骤(2.1)。
- [0080] 在另一优选例中,步骤(A2)同步骤(2.2)。
- [0081] 在另一优选例中,所述方法B包括步骤:
- [0082] (B1) 提供比克替拉韦钠于第二有机溶剂中的混合物;和
- [0083] (B2) 将步骤(B1)混合物在搅拌温度下搅拌,收集所述混合中固体,从而得到晶型L2。
- [0084] 在另一优选例中,所述第二有机溶剂选自下组:乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮,或其组合。
- [0085] 在另一优选例中,所述搅拌温度为-10~10℃;较佳地,为-5~5℃。
- [0086] 在另一优选例中,步骤(B1)中,比克替拉韦钠与第二有机溶剂的质量体积(g:ml)比为1:(5~20);较佳地,1:(10±1)。
- [0087] 在另一优选例中,方法B中,所述比克替拉韦钠为比克替拉韦钠的晶型和/或无定型。
- [0088] 在另一优选例中,方法B中,所述比克替拉韦钠为W02015196116A1的晶型I。
- [0089] 在另一优选例中,方法B中,步骤(B1)包括步骤:将比克替拉韦钠悬浮于第二有机溶剂中,从而得到供比克替拉韦于第二有机溶剂中的混合物。
- [0090] 在另一优选例中,方法B中,步骤(B2)中所述搅拌的搅拌时间为10~50小时;较佳地,为15~40小时;更佳地,为20~30小时。
- [0091] 在另一优选例中,步骤(B2)中通过过滤收集所述混合中固体。
- [0092] 在另一优选例中,步骤(B1)同步骤(3.1)。
- [0093] 在另一优选例中,步骤(B2)同步骤(3.2)。
- [0094] 在本发明的第六方面,提供了一种药物组合物,所述组合物包括
- [0095] (i) 如第一方面所述的晶型L1;以及(ii) 药学上可接受的载体。
- [0096] 在本发明的第七方面,提供了如第一方面所述晶型L1在制备用于治疗抗HIV药物中的用途。
- [0097] 在本发明的第八方面,提供了如第二方面所述的晶型L2在制备用于治疗抗HIV药物中的用途。
- [0098] 在本发明的第九方面,提供了如第二方面所述的晶型L2在制备如第一方面所述的晶型L1中的用途。
- [0099] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

- [0100] 图1显示了晶型L1的X-射线粉末衍射图谱 (XRPD),
 [0101] 图2显示了晶型L1差示扫描量热分析谱图 (DSC),
 [0102] 图3显示了晶型L1的热重分析数据 (TGA),
 [0103] 图4显示了晶型L2的X-射线粉末衍射图谱 (XRPD),
 [0104] 图5显示了晶型L2的差示扫描量热分析谱图 (DSC),
 [0105] 图6显示了晶型L2的热重分析数据 (TGA),
 [0106] 图7显示了晶型I的X-射线粉末衍射图谱 (XRPD),
 [0107] 图8显示了晶型L1的晶习,
 [0108] 图9显示了晶型I的晶习

具体实施方式

[0109] 经过广泛而深入地研究。发明人意外地在特殊的溶剂体系中获得了一种药用形式的比克替拉韦钠的新晶型。该新晶型本身具有优异的流动性、稳定性、高纯度。而且该新晶型的制备简单,十分适于工业化生产。基于此发明人完成了本发明。

[0110] 术语

[0111] 在本文中,“晶型L1”和“L1晶型”可以互换使用是指如第一方面所述的比克替拉韦钠的晶型。

[0112] 在本文中,“晶型L2”和“L2晶型”可以互换使用是指如第二方面所述的比克替拉韦钠的晶型。

[0113] 药物的晶型不同,在生物利用度,溶解度,溶解速率,化学物理稳定性,熔点,颜色,可滤性,密度,流动性等方面可能存在显著差异。对药物多晶型的研究,有利于寻找具有更好的理化特性或具有更好加工形式的药物形态,从而拓宽药物的制剂形式,开发有利用价值的制剂形式,方便各类人群使用。

[0114] 比克替拉韦钠是一种新的HIV整合酶抑制剂,也是治疗HIV的重磅产品。因此,对其进行多晶型的开发,发现稳定,具有药用价值的晶型,对于其制剂的开发,具有重要意义。

[0115] 因此,本发明的目的在于提供理化性质稳定,纯度高,重现性好,生产工艺简单且适合工业化生产的比克替拉韦钠的新晶型:晶型L1和晶型L2。

[0116] 比克替拉韦钠的晶型L1及其制备方法

[0117] 本发明提供了一种比克替拉韦钠的晶型L1。

[0118] 优选的,所述比克替拉韦钠晶型L1的X-射线粉末衍射图谱的 2θ 在 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.8\pm 0.2^\circ$ 、 $10.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 和 $25.7\pm 0.2^\circ$ 中的至少5处(较佳地,至少7处)有特征峰。

[0119] 进一步优选的,所述比克替拉韦钠晶型L1的X-射线粉末衍射图具有至少5个(较佳地所有)下表所示特征峰:

2- θ	I% (相对峰强)
5.329 ± 0.1	100
6.79 ± 0.1	24.2 ± 5
10.217 ± 0.1	7.7 ± 5

16.058±0.1	16.1±5
17.152±0.1	6.6±5
20.592±0.1	10.9±5
22.523±0.1	11.1±5
23.241±0.1	7.9±5
25.675±0.1	11.8±5

[0121] 更进一步优选的,所述比克替拉韦钠晶型L1的X-射线粉末衍射图具有下表所示特征峰:

2-θ	d (晶面间距)	I% (相对峰强)
5.329	16.5683	100
6.79	13.0072	24.2
10.217	8.6507	7.7
11.992	7.3742	2.9
12.611	7.0136	4.9
13.704	6.4566	7.6
16.058	5.515	16.1
17.152	5.1653	6.6
18.409	4.8154	3.4
19.054	4.6538	6
19.911	4.4554	5.9
20.592	4.3097	10.9
22.523	3.9443	11.1
23.241	3.824	7.9
25.675	3.4668	11.8
26.592	3.3493	3.8
28.399	3.1401	1.9
29.584	3.0171	4.7
32.098	2.7863	2.6

[0123] 进一步优选的,所述晶型L1的X-射线粉末衍射图谱基本与图1一致。

[0124] 进一步优选的,所述L1晶型的差示扫描量热法谱图在350~380℃范围内有两个吸热峰。

[0125] 进一步优选的,所述晶型L1的差式扫描量热图谱第一个吸热峰在366±5℃(较佳地,366±2℃,更佳地366±1℃)处,第二个吸热峰在375±5℃(较佳地,375±2℃)。

[0126] 进一步优选的,所述晶型L1的差式扫描量热图谱基本如图2所示。

[0127] 进一步优选的,所述晶型L1的TGA图基本如图3所示。

[0128] 本发明还提供了一种制备所述晶型L1的方法,包括以下步骤:

[0129] 将比克替拉韦溶于有机溶剂中,滴加氢氧化钠的水溶液,搅拌析晶;

[0130] 将得到的湿品在20~40℃条件下真空干燥,收集固体

[0131] 其中,所有有机溶剂选自乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮中的一种或多种;所述氢氧

化钠水溶液质量分数为0.5-50%，优选5%~30%，更优选10%~20%。

[0132] 本发明还提供了一种制备所述晶型L1的方法，包括以下步骤：将晶型L2在20~40℃条件下真空干燥，收集固体。

[0133] 比克替拉韦钠的晶型L2及其制备方法

[0134] 本发明还提供了一种比克替拉韦钠的晶型L2。

[0135] 优选的，所述比克替拉韦钠的晶型L2的X-射线粉末衍射图谱的 2θ 在 $4.8\pm 0.2^\circ$ 、 $5.3\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $11.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $16.1\pm 0.2^\circ$ 、 $17.1\pm 0.2^\circ$ 、 $20.9\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $25.6\pm 0.2^\circ$ 和 $28.8\pm 0.2^\circ$ 中的至少5处(较佳地，至少7处，更佳地，至少10处)有特征峰。

[0136] 进一步优选地，所述比克替拉韦钠晶型L2的X-射线粉末衍射图具有至少5个较佳地，至少7个，更佳地至少10个，最佳地，所有)下表所示特征峰：

	2- θ	I% (相对峰强)
[0137]	4.823 ± 0.1	100
	5.292 ± 0.1	35.6 ± 5
	6.677 ± 0.1	12.7 ± 5
	11.425 ± 0.1	4.5 ± 5
	12.537 ± 0.1	15.1 ± 5
[0138]	13.682 ± 0.1	8.6 ± 5
	14.482 ± 0.1	4.6 ± 5
	16.133 ± 0.1	24.6 ± 5
	17.089 ± 0.1	6.9 ± 5
	20.946 ± 0.1	4.6 ± 5
	22.813 ± 0.1	14.2 ± 5
	25.539 ± 0.1	12.3 ± 5
	28.812 ± 0.1	7.5 ± 5

[0139] 更进一步优选的，所述比克替拉韦钠晶型L2的X-射线粉末衍射图具有下表所示特征峰中：

[0140]	2- θ	d (晶面间距)	I% (相对峰强)
	4.823	18.3079	100
	5.292	16.6854	35.6
	6.677	13.2266	12.7
	9.694	9.1162	2.1
	10.202	8.6635	1.9
	11.425	7.7389	4.5
	12.537	7.0548	15.1
	13.682	6.4668	8.6
	14.482	6.1113	4.6
	16.133	5.4894	24.6

17.089	5.1844	6.9
17.98	4.9293	5.9
19.266	4.6032	5.1
20.318	4.3672	3.7
20.946	4.2375	4.6
22.171	4.0062	2.8
22.813	3.8949	14.2
23.357	3.8054	5.7
23.975	3.7086	3.5
24.486	3.6324	4.9
25.539	3.485	12.3
26.396	3.3737	2.5
27.363	3.2566	2.6
28.812	3.0961	7.5
32.117	2.7846	2.7

[0141] 进一步优选的,所述晶型L2的X-射线粉末衍射图谱基本与图4一致。

[0142] 进一步优选的,所述L2晶型的差示扫描量热法谱图在 $388 \pm 5^\circ\text{C}$ (较佳地, $388 \pm 2^\circ\text{C}$)处有吸热峰。

[0143] 进一步优选的,所述晶型L2的差式扫描量热图谱基本如图5所示。

[0144] 进一步优选的,所述晶型L2的TGA图基本如图6所示。

[0145] 本发明还提供了所述晶型L2的制备方法,包括以下步骤:将比克替拉韦溶于有机溶剂中,滴加氢氧化钠水溶液,搅拌析晶,过滤。其中所述有机溶剂选择乙二醇二甲醚、甲基异丁基酮中的一种或多种。

[0146] 药物组合物和施用方法

[0147] 由于本发明的晶型(如晶型L1或晶型L2)具有优异的对人类免疫缺陷病毒(HIV)整合酶的抑制能力,因此本发明的比克替拉韦钠的晶型以及含有本发明的晶型为主要活性成分的药物组合物可用于治疗和/或预防人类免疫缺陷病毒1型引起的疾病,或者本发明的晶型)可用于制备抗HIV药物。因此,本发明的晶型或由本发明的晶型(如晶型L1或晶型L2)可用于制备抗HIV药物。比克替拉韦可以通过本领域常用方法制得。本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明的晶型(晶型L1)或由本发明晶型(晶型L2)制得的比克替拉韦钠的晶型L1,及药学上可以接受的赋形剂或载体。

[0148] 其中,“安全有效量”指的是:化合物(或晶型)的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有1-2000mg本发明的晶型/剂,更佳地,含有10-200mg本发明的晶型/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

[0149] “药学上可以接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和,而不明显降低活性成分的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆

油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

[0150] 本发明的多晶型物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但并不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

[0151] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性成分与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

[0152] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性成分的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物和蜡类物质。必要时,活性成分也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0153] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性成分外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0154] 除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0155] 除了活性成分外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0156] 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0157] 用于局部给药的发明的多晶型物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要的推进剂一起混合。

[0158] 本发明的主要优点包括:

[0159] (a) 本发明的晶型(如晶型L1和晶型L2)是药用形式的晶型,且晶型稳定易于后续制剂开发。

[0160] (b) 本发明的晶型L1易于制备,易于工业化生产。制备本发明的晶型L1无需冻干或喷雾对设备要求低,且易于形成仅需较短时间(如3-6h)的真空干燥,而且能以收率高获得。

[0161] (c) 本发明的晶型(如晶型L1和晶型L2)具有优异的稳定性。特别地,现有技术的比

克替拉韦钠晶型(即W02015196116A1的晶型I)在溶剂打浆条件下将转化为本申请的晶型L2,因此可见本申请的晶型具有显著优于比克替拉韦钠晶型的稳定性。

[0162] (d) 本发明的晶型L1的纯度高(>99.9%),无溶剂残留,满足原料药的质量标准。

[0163] (e) 本发明的晶型(如晶型L1和晶型L2)为球形晶习,而现有技术中的晶型I为极小的片状晶习,因此本申请的晶型具有更优异的流动性。

[0164] (f) 本发明的晶型L2十分适于制备本发明的晶型L1。本发明的晶型L2仅需真空干燥3~6小时就能获得本发明的晶型L1。

[0165] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

[0166] 除非另有说明,所述的试验方法通常按照常规条件或制造厂商建议的条件实施,所示的原料、试剂均可通过市售购买的方式获得。

[0167] 测试方法

[0168] 除非另外说明,实施例中所制得固体按照下述方法测试:

[0169] X-射线粉末衍射的参数如下(XRPD):

[0170] X-射线粉末衍射仪器:Brucker D8advance X-射线粉末衍射仪。

[0171] X-射线反射参数:铜靶($\alpha=1.540600\text{\AA}$),在室温条件下扫描:

[0172] 电压:40千伏特(kv),

[0173] 电流:40毫安培(mA),

[0174] 扫描模式:连续,

[0175] 扫描范围:2.0~35.0度,

[0176] 步长:0.020°,

[0177] 每步测量时间:0.1秒/步;

[0178] 差示扫描量热(DSC)分析方法参数如下:

[0179] 差示扫描量热(DSC)仪器:TA Q2000型。

[0180] 温度范围:室温~400°C,

[0181] 扫描速度:10°C/分钟,

[0182] 保护气体:氮气,50毫升/分钟;

[0183] 热重分析(TGA)参数如下:

[0184] 热重分析(TGA)仪器:TGA55型。

[0185] 温度范围:室温~380°C

[0186] 扫描速度:10°C/分钟

[0187] 保护气体:氮气,60毫升/分钟

[0188] 实施例1

[0189] 称取2.0g比克替拉韦加入到20ml乙二醇二甲醚中室温溶清,然后再滴加10%氢氧化钠水溶液2ml,搅拌析晶,过滤得到比克替拉韦钠固体1,将固体1置于室温(20-25°C)条件下真空干燥箱中干燥5~6小时,得到比克替拉韦钠固体2,纯度99.95%,收率96%。

[0190] 经测试,所得的固体1的XRPD图、DSC图及TGA图分别如图4、5和6所示,为晶型L2;所

得的固体2的XRPD图、DSC图及TGA图分别如图1、2和3所示,为晶型L1。

[0191] 实施例2

[0192] 称取2g比克替拉韦加入到20ml乙二醇二甲醚中室温溶清,然后再滴加10%氢氧化钠水溶液4ml,搅拌析晶,过滤得到比克替拉韦钠固体1,将固体1置于室温(20-25℃)条件下真空干燥箱中干燥1~2小时,然后再升温到35~40℃干燥2~3小时,得到比克替拉韦钠固体2,纯度99.94%,收率95.8%。

[0193] 经测试,固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体1一致,为晶型L2;固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体2一致,为晶型L1。

[0194] 实施例3

[0195] 称取5g比克替拉韦加入到50ml甲基异丁基甲酮中加热溶清,冷却至室温(20-25℃)后,再滴加10%氢氧化钠水溶液10ml,搅拌析晶,过滤得到比克替拉韦钠固体1,将固体1置于30~35℃条件下真空干燥箱中干燥5~6小时,得到比克替拉韦钠固体2,纯度99.95%,收率96.3%。

[0196] 经测试,固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体1一致,为晶型L2;固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体2一致,为晶型L1。

[0197] 对比例1

[0198] 参考专利W02015196116A1实施例方法,制备比克替拉韦钠晶型I,其XRPD如图7所示。

[0199] 实施例4

[0200] 将按对比例1方法制备的比克替拉韦钠晶型I 5.0g(纯度99.3%),悬浮在50ml乙二醇二甲醚溶剂中,-5~5℃搅拌20~30小时,过滤,得到比克替拉韦钠固体1,将固体1置于20~25℃真空干燥箱中干燥5~6小时,得到比克替拉韦钠固体2,纯度99.4%,收率96.1%。

[0201] 经测试,固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体1一致,为晶型L2;固体1的XRPD图、DSC图及TGA图基本与实施例1的固体2一致,为晶型L1。

[0202] 测试例1

[0203] (1) 影响因素试验

样品晶型	晶型L1 (实施例1~3)	晶型I (对比例1)
高温(60℃, 5天)	晶型L1	晶型I
[0204] 高温(60℃, 10天)	晶型L1	晶型I
光照(5天)	晶型L1	晶型I
光照(10天)	晶型L1	晶型I
结论	晶型稳定	晶型稳定

[0205] (2) 加速稳定性试验(40℃±2℃、75%RH±5%RH,)

测试时间	晶型L1 (实施例1~3)	
	纯度	晶型
[0206] 0天	99.88%	晶型L1
1周	99.86%	晶型L1
2周	99.92%	晶型L1
结论	纯度稳定	晶型稳定

[0207] 在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。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

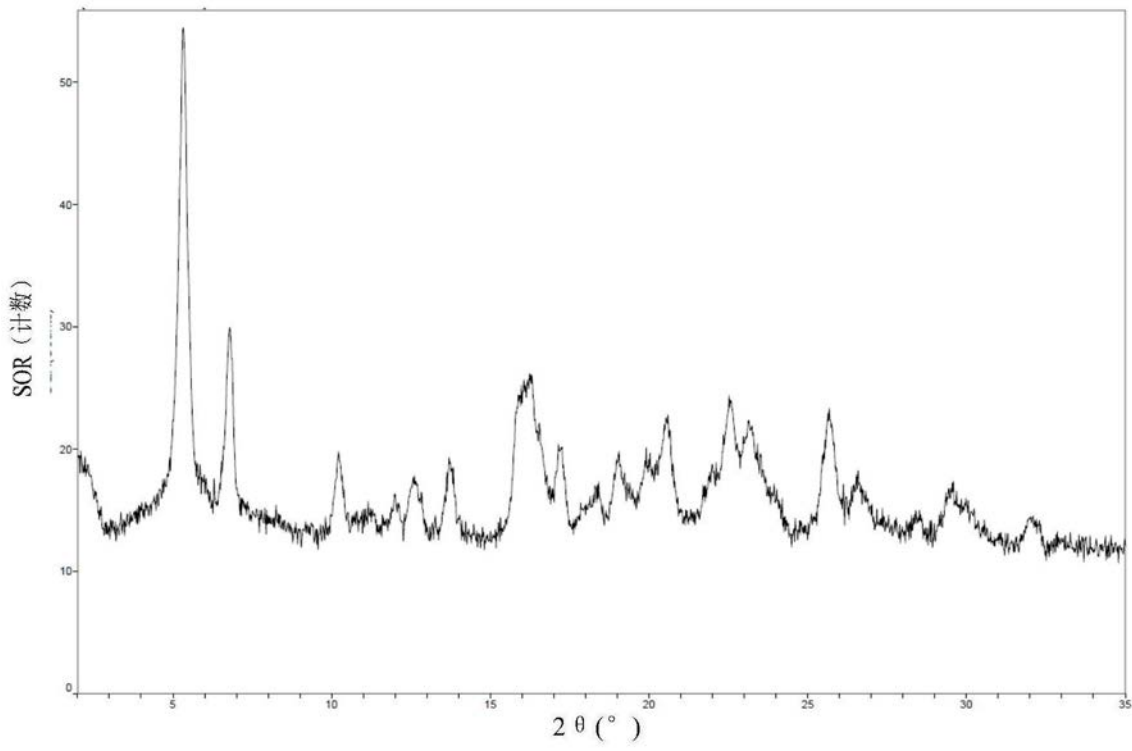


图1

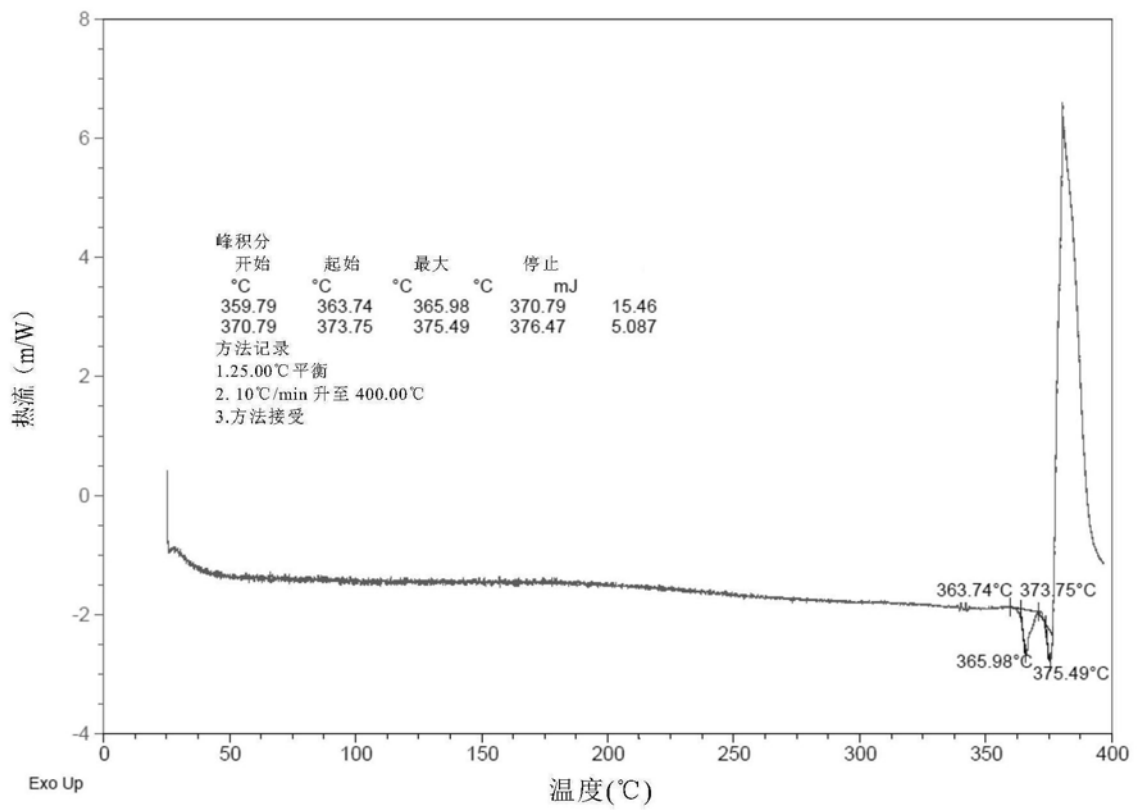


图2

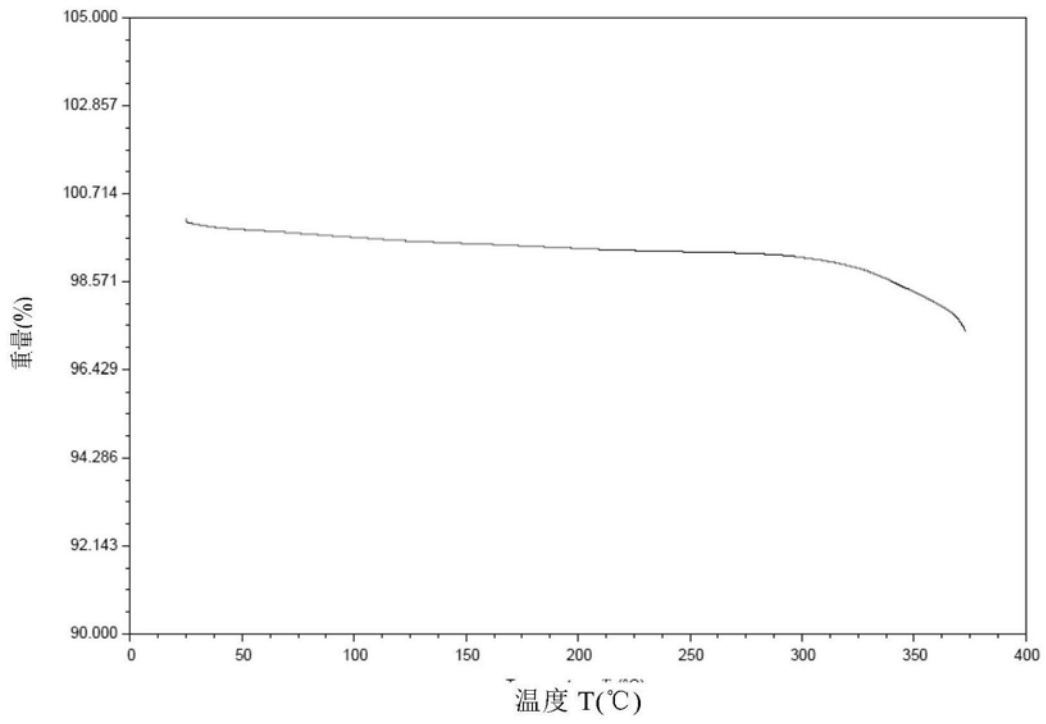


图3

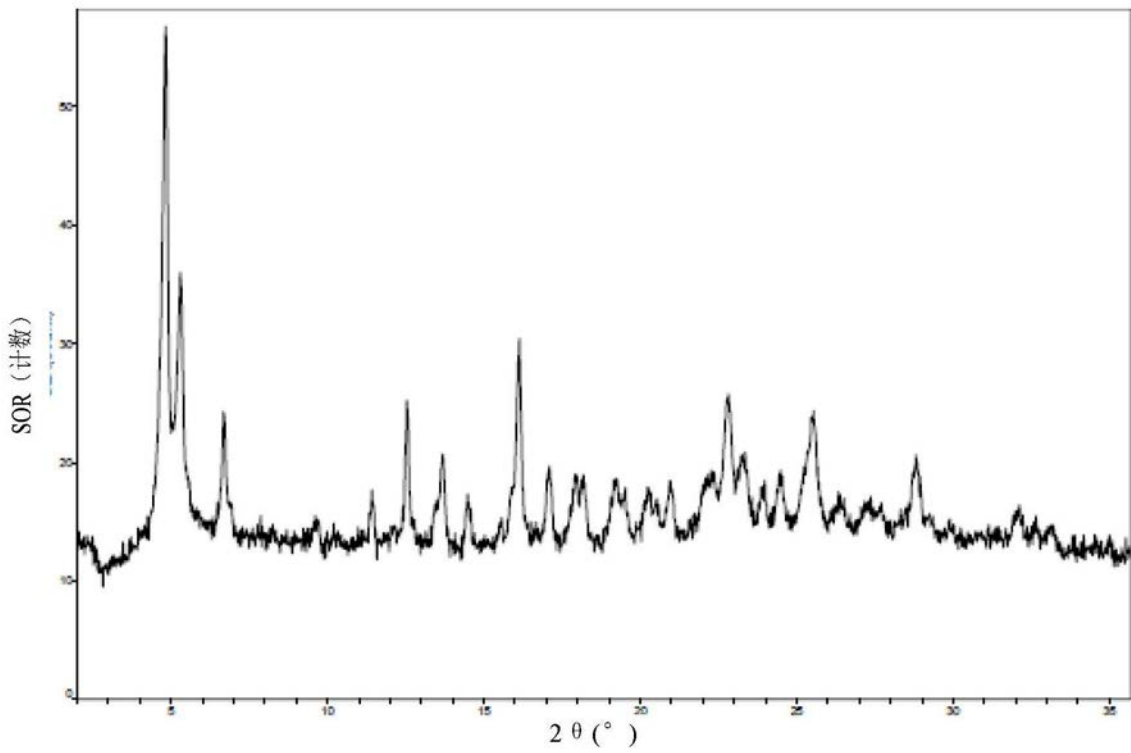


图4

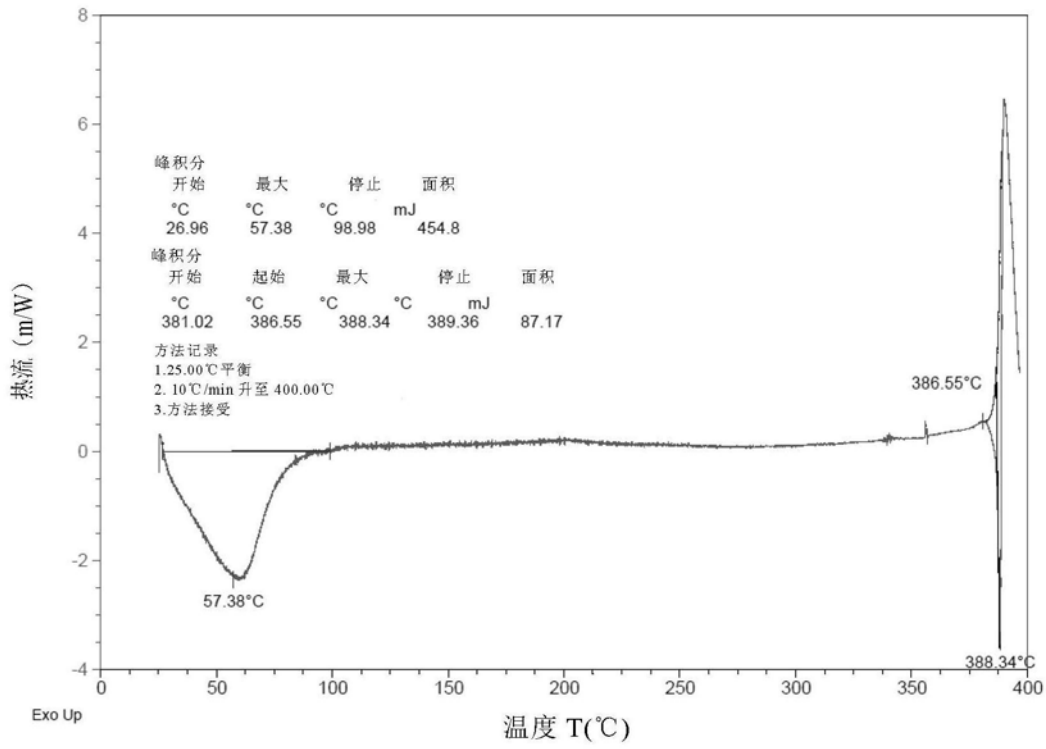


图5

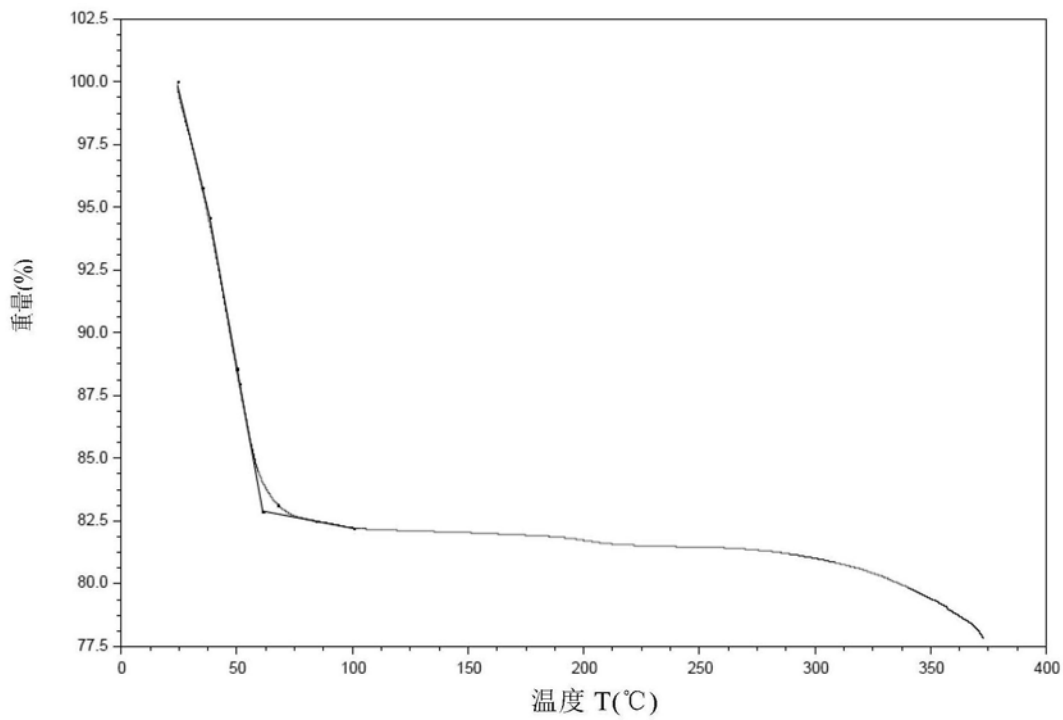


图6

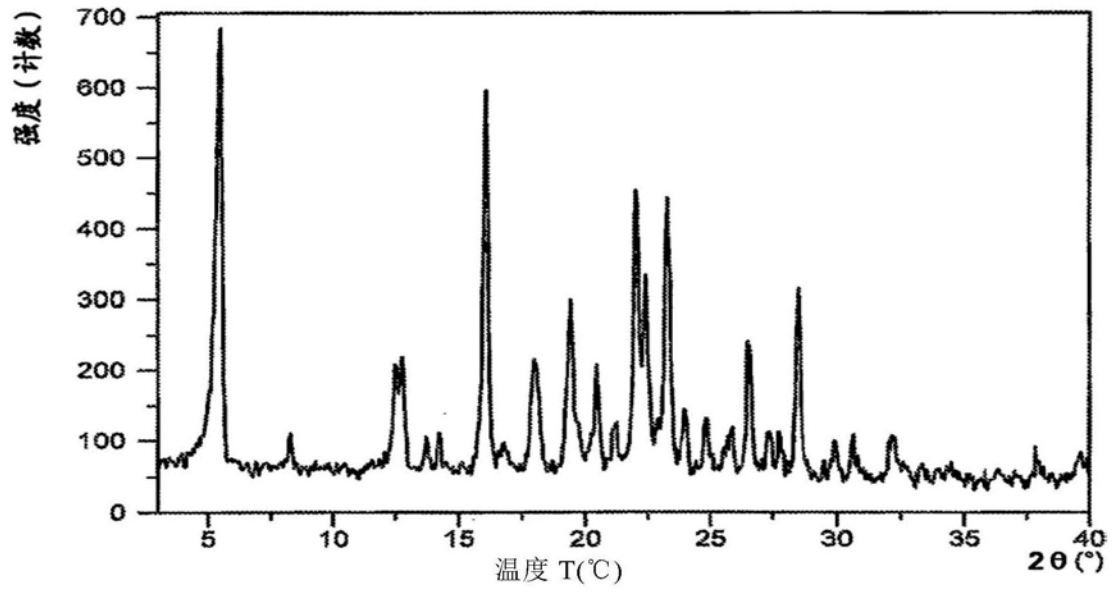


图7

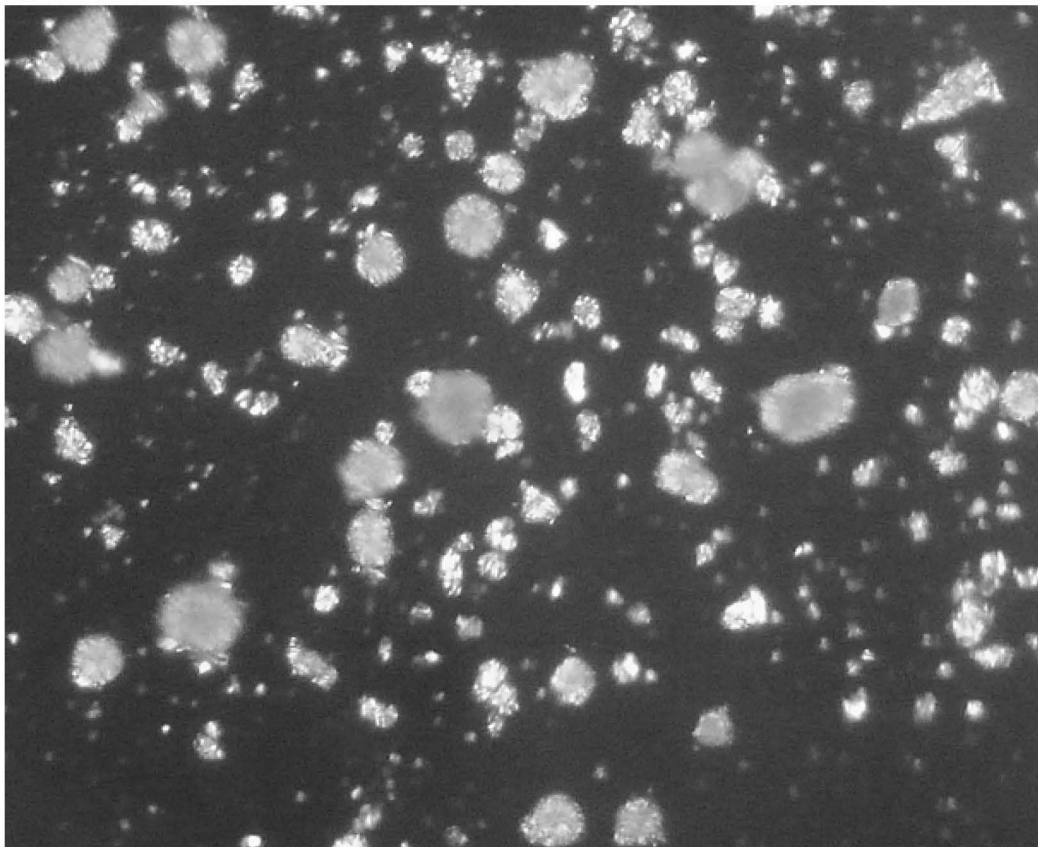


图8

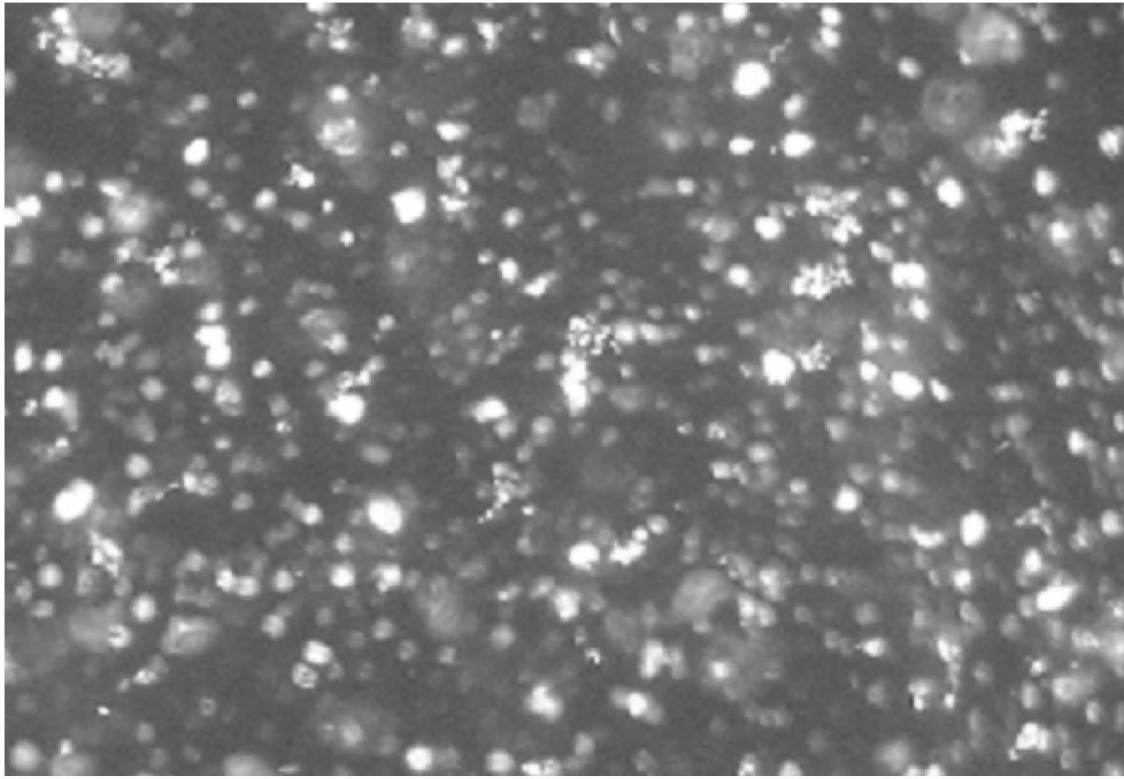


图9