



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107098862 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201710411524.3

(22)申请日 2017.06.05

(71)申请人 山东裕欣药业有限公司

地址 276017 山东省临沂市罗庄区罗七路
中段西侧

(72)发明人 张作芳 付艳肖 高瑞照

(51) Int. Cl.

C07D 237/32(2006.01)

A61K 31/502(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

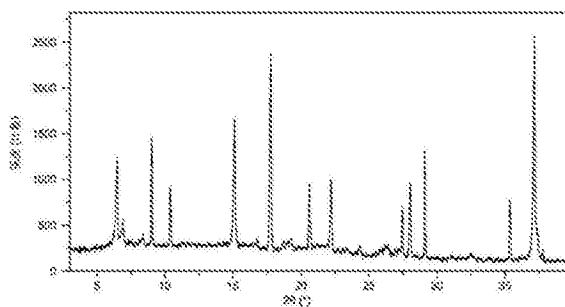
权利要求书1页 说明书17页 附图2页

(54)发明名称

一种奥拉帕尼二水合物及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种奥拉帕尼二水合物及其制备方法。本发明公开的奥拉帕尼二水合物以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在 6.75° 、 7.04° 、 9.16° 、 10.53° 、 15.20° 、 17.46° 、 20.68° 、 22.21° 、 27.43° 、 28.62° 、 29.30° 、 35.23° 、 37.14° 处显示有特征衍射峰,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图如图1所示,与现有技术完全不同。经实验惊喜地发现本发明得到的奥拉帕尼二水合物溶解性显著提高。本发明还公开了奥拉帕尼二水合物的制备方法,该制备方法简单易操作,收率及纯度高,反应条件温和,适合大规模生产。本发明的奥拉帕尼二水合物制成的胶囊溶出度及稳定性显著提高,非常适合临床应用。



1. 一种奥拉帕尼二水合物,其特征在于,其分子式为: $C_{24}H_{23}FN_4O_3 \cdot 2H_2O$,其以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在 6.75° 、 7.04° 、 9.16° 、 10.53° 、 15.20° 、 17.46° 、 20.68° 、 22.21° 、 27.43° 、 28.62° 、 29.30° 、 35.23° 、 37.14° 处显示有特征衍射峰。

2. 如权利要求1所述的奥拉帕尼二水合物,其特征在于,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示。

3. 如权利要求1或2所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

1) 将奥拉帕尼粗品溶于混合溶剂中,以220~250转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

2) 将上述得到的溶液缓慢降温,当降至 $-5 \sim 0^\circ\text{C}$ 时向溶液中按 $2.0 \sim 3.0\text{mL}/\text{min}$ 的流速加入预冷的纯化水至出品,继续降温至 $-20^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ 析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶;

3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,真空干燥,得白色结晶性粉末。

4. 如权利要求3所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述混合溶剂为二甲亚砜和水的混合溶剂;奥拉帕尼粗品和混合溶剂的质量体积比为 $1\text{g}:15 \sim 20\text{mL}$ 。

5. 如权利要求3所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述混合溶剂中,二甲亚砜和水的体积比为 $2 \sim 4:1$ 。

6. 如权利要求3所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于:步骤1)中所述混合溶剂与步骤2)中所述纯化水的体积比为 $1:3 \sim 4$ 。

7. 如权利要求3所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于:步骤2)中所述降温幅度为每10分钟 $1^\circ\text{C} \sim 3^\circ\text{C}$,养晶时间为 $2 \sim 4\text{h}$ 。

8. 如权利要求3所述的奥拉帕尼二水合物的制备方法,其特征在于:步骤3)中所述真空干燥是指 $40 \sim 50^\circ\text{C}$ 下真空干燥 $4 \sim 6\text{h}$ 。

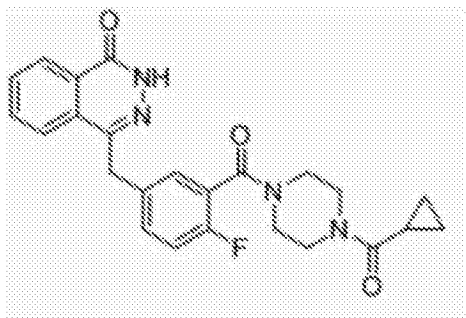
一种奥拉帕尼二水合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,公开了一种奥拉帕尼二水合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 奥拉帕尼,化学名为4-[3-(4-环丙烷羰基哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基]-2H-酞嗪-1-酮,英文名为Olaparib,结构式如式1所示:



[0003]

式 1。

[0004] 奥拉帕尼(Olaparib)是由阿斯利康(AstraZeneca)的全资子公司KuDOS制药公司研发的一种小分子,是一种强效PARP抑制剂,它通过抑制肿瘤细胞DNA损伤修复,促进肿瘤细胞凋亡,从而可增强放疗以及烷化剂和铂类药物化疗的疗效,主要用于治疗乳腺癌基因一号或二号(BRCA-1或BRCA-2)的基因突变癌(主要存在于乳腺癌,卵巢癌和前列腺癌)。奥拉帕尼可以选择性的作用于肿瘤细胞,正常细胞由于保留了双链修复功能而不被破坏。癌细胞由于两个等位基因都缺失或突变,双链修复功能丧失,细胞最终死亡,这一新型的药物给难治性肿瘤的治疗带来了希望。

[0005] CN101528714A公开了奥拉帕尼无溶剂化物的晶型A,其X-射线粉末衍射图(2 θ)在12.0°、17.8°、21.1°、22.3°、29.2°、10.5°、14.0°、21.7°、24.3°、26.1°存在特征峰,DSC显示在210.1°C \pm 1°C存在吸热峰,该晶型稳定性好,经检测其为无水合物。

[0006] 专利CN 105439961 A公开了奥拉帕尼的晶型I及其制备方法,本发明提供的晶型I,其特征在于,其X射线粉末衍射图在2 θ 值为6.4° \pm 0.2°、12.7° \pm 0.2°、15.1° \pm 0.2°处具有特征峰,经检测其含有1.5分子的结晶水。其制备方法为:将奥拉帕尼的固体置于纯水或含水溶剂中搅拌得到,所述含水溶剂,包括含水体积不小于80%的混合溶剂,所述含水溶剂,包括醇类、酮类、醚类、烷烃类、芳香类溶剂。该晶型稳定性比专利CN101528714A中的晶型A更好,在制备、储存以及制剂开发过程中都能够保持稳定,不会发生转晶;溶解度、引湿性符合药用要求,且制备方法所用溶剂无毒环保,对未来该药物的优化和开发具有重要价值,为药物固体制剂提供一个更好的选择。

[0007] 专利CN 105254572 A公开了一种奥拉帕尼的晶型及其制备方法,使用CuK α 辐射,以2 θ 角度表示的粉末X射线衍射在22.9 \pm 0.5,23.4 \pm 0.5,21.0 \pm 0.5,17.1 \pm 0.5,17.3 \pm 0.5,14.2 \pm 0.5,15.0 \pm 0.5,13.5 \pm 0.5,18.6 \pm 0.5,20.6 \pm 0.5,10.2 \pm 0.5,20.3 \pm 0.5,21.9 \pm 0.5,25.8 \pm 0.5,26.5 \pm 0.5有衍射峰,经检测其为无水合物。其表现为当升温速率为每分钟10°C的DSC图谱中存在1个吸热峰在175.3°C \pm 1°C处。本发明还提供了奥拉帕尼晶型

的制备方法,包括:1)将奥拉帕尼与溶剂混合回流,得到奥拉帕尼溶液,所述溶剂为正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇和叔丁醇中的一种或几种;2)将奥拉帕尼溶液过滤,自然冷却,得到所述的奥拉帕尼晶型。本发明提供的晶型奥拉帕尼的粒度小,溶出速度快。本发明所述的晶型奥拉帕尼的粒度为D50为2.45微米,粒度较小,进而使得其作为制剂时,溶出速度快,提高了产品的药效;且本发明提供的制备方法简单,得到的晶型奥拉帕尼性能也稳定。

[0008] CN101821242A公开了奥拉帕尼无溶剂化物的晶型L,其X-射线粉末衍射图(2 θ)在14.4°、17.2°、17.5°、18.8°、23.0°、10.4°、13.6°、25.1°存在特征峰,DSC显示在198.5°C \pm 1°C存在吸热峰,该晶型稳定性好,经检测其为无水合物。

[0009] CN106554315A公开了一种奥拉帕尼一水合物,其X-射线粉末衍射图(2 θ)在5.620°、6.420°、7.420°、9.340°、10.120°、11.240°、14.020°、16.880°、17.540°、18.120°、20.200°、22.460°、24.180°、26.720°、30.200°、33.100°、34.640°、37.340°、39.420°存在特征峰,其制备方法为奥拉帕尼加入4-5倍重量/体积比丙酮-水=3-4:2-1的混合液中,加热至70-75°C,趁热过滤,滤液自然冷却至室温,再保温5-10小时,析出结晶,过滤,经干燥得到。本发明的晶体具有的优点:纯度高,稳定性好,即使在高湿度条件下吸湿增重也不明显。

[0010] 奥拉帕尼属于难溶性药物,常常制备成固体制剂给药,而对于晶型药物的固体制剂来说,制剂的稳定性以及溶出度与原料药的晶型有很大的关系,奥拉帕尼在结晶时,如果采用不同的溶剂和工艺条件,则其分子在各晶型晶胞的排列数目和位置及点阵形式不一样,形成不同的晶体结构,奥拉帕尼多晶型的变化会改变其性质,质量和药效。因此,奥拉帕尼的稳定结晶,对于进一步研究该化合物的物理化学性质,研究其药物组合及临床应用,具有十分重要的意义。

[0011] 化合物多晶型是一种普遍现象,对于晶型的稳定性、吸湿性、溶解性等优良性能一直是一种长远的追求。发明经过大量的试验研究发现,现有晶型大多数从稳定性、吸湿性解决其制剂的稳定问题,而制剂的溶出则常常是通过制剂过程中辅料的添加及原料晶型的控制等角度解决。奥拉帕尼原料的难溶性一直是本领域的技术难点,一直无法突破。

[0012] 本发明经过大量的试验研究,采用新的结晶方法,得到了一种新的奥拉帕尼晶型,经检测其为二水合物,本发明提供的奥拉帕尼二水合物纯度高、稳定性好,经实验惊喜地发现本发明得到的奥拉帕尼二水合物溶解性显著提高。本发明还公开了奥拉帕尼二水合物的制备方法,该制备方法简单易操作,反应条件温和,收率及纯度高,适合大规模生产。本发明的奥拉帕尼二水合物制成的胶囊溶出度及稳定性显著提高,非常适合临床应用。

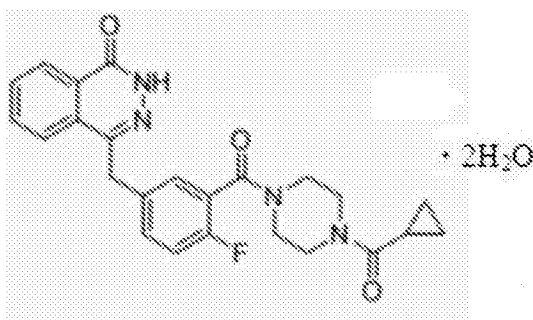
发明内容

[0013] 本发明的目的在于提供一种不同于现有技术的奥拉帕尼二水合物及其制备方法。

[0014] 为了实现本发明的目的,采用的技术方案为:

[0015] 一种奥拉帕尼二水合物,其特征在于,其分子式为:C₂₄H₂₃FN₄O₃•2H₂O,结构式如下(式II),其以2 θ \pm 0.2°衍射角表示的X-射线粉末衍射图谱在6.75°、7.04°、9.16°、10.53°、15.20°、17.46°、20.68°、22.21°、27.43°、28.62°、29.30°、35.23°、37.14°处显示有特征衍射峰。

[0016]



[0017] 优选地,本发明提供的奥拉帕尼二水合物,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示。

[0018] 本发明提供的奥拉帕尼二水合物,其制备方法包括如下步骤:

[0019] 1) 将奥拉帕尼粗品溶于混合溶剂中,以220~250转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0020] 2) 将上述得到的溶液缓慢降温,当降至-5~0 $^{\circ}$ C时向溶液中按2.0~3.0mL/min的流速加入预冷的纯化水至出品,继续降温至-20 $^{\circ}$ C~-10 $^{\circ}$ C析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶;

[0021] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,真空干燥,得白色结晶性粉末。

[0022] 优选地,步骤1)中所述混合溶剂为二甲亚砜和水的混合溶剂;奥拉帕尼粗品和混合溶剂的质量体积比为1g:15~20ml。

[0023] 优选地,步骤1)中所述混合溶剂中,二甲亚砜和水的体积比为2~4:1。

[0024] 优选地,步骤1)中所述混合溶剂与步骤2)中所述纯化水的体积比为1:3~4。

[0025] 优选地,步骤2)中所述降温幅度为每10分钟1 $^{\circ}$ C~3 $^{\circ}$ C,养晶时间为2~4h。

[0026] 优选地,步骤3)中所述真空干燥是指40~50 $^{\circ}$ C下真空干燥4~6h。

[0027] 本发明中,所述的奥拉帕尼二水合物粗品可以为待进一步纯化的奥拉帕尼二水合物固体混合物,也可以为市售原料或通过现有技术方法制备得到,所得的晶型结果均在误差范围内,均为本发明新晶型。

[0028] 晶体的形成机理很复杂,一个新晶体的获得也具有很大的偶然性,有时不同的溶剂、在不同的结晶条件下会产生相同的晶体结构。某些特定晶型也并非一定会获得更加有利的理化性质。药物的稳定性、吸湿性、溶解性、生物活性、毒性等性质会因晶型的不同而产生巨大的差异。

[0029] 本发明经过大量的试验筛选,通过选择不同的溶剂溶解及不同的溶剂析晶,得到了本发明的制备方法,通过对搅拌速度、溶剂用量、温度及养晶时间的控制,意外的得到了一种奥拉帕尼新晶型,经检测其为二水合物。本发明提供的奥拉帕二水合物尼纯度高、稳定性好,经实验惊喜地发现本发明得到的奥拉帕尼二水合物溶解性显著提高。本发明还公开了奥拉帕尼二水合物的制备方法,该制备方法简单易操作,反应条件温和,适合大规模生产。本发明的奥拉帕尼二水合物制成的胶囊溶出度及稳定性显著提高,非常适合临床应用。

[0030] 研究表明,在X-射线粉末衍射图谱中,由新晶型得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的,其中谱带(尤其是在低角度)的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其

它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此,衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非其特征性的,判断是否与已知的晶型相同时,更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。

[0031] 本发明所提供的奥拉帕尼二水合物结晶证实含有2分子的结晶水,其性状为白色结晶性粉末,在常温干燥条件下不会发生结晶水的流失。且其粉末X-射线衍射图谱与现有技术具有明显不同的峰的相对位置,可见其是一种与现有技术不同的新晶型。

[0032] 下面通过对本发明提供的奥拉帕尼二水合物晶型进行研究来解释和说明本发明技术方案:

[0033] 1、元素分析 $C_{24}H_{23}FN_4O_3 \cdot 2H_2O$

[0034] 仪器:VarioELcube元素分析仪;测量元素为C、H、O、N;

[0035] DIOENXDX-500型离子色谱仪;测量元素为F。

[0036] 元素分析(%)理论值为:H(5.78),C(61.27),N(11.91),O(17.00),F(4.04)。

[0037] 元素分析(%)测定值为:H(5.76),C(61.26),N(11.94),O(16.99),F(4.05)。

[0038] 与元素分析的理论值基本相符。

[0039] 2、晶型检测

[0040] 取本发明制备得到的奥拉帕尼二水合物,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示,其以 $2\theta \pm 0.2$ 衍射角表示的X-射线粉末衍射图在 6.75° 、 7.04° 、 9.16° 、 10.53° 、 15.20° 、 17.46° 、 20.68° 、 22.21° 、 27.43° 、 28.62° 、 29.30° 、 35.23° 、 37.14° 处显示有特征峰。

[0041] 3、差热分析及热重分析

[0042] 对本发明制备的奥拉帕尼二水合物进行热重和差热分析,结果如附图2和3所示;结果表明,本品在 115°C 左右快速失去约2个水分子的重量;本品在约 204.2°C 处有吸热峰,从侧面证明了其为一种不同的晶型。

[0043] 4、水分分析

[0044] 采用卡式水分测定仪测定,本发明的奥拉帕尼二水合物的水含量为7.67%,与二水合物的理论含水量7.66%一致,证明本发明含2分子的结晶水。

[0045] 5、纯度检测

[0046] 经HPLC纯度检测,本发明制备得到的奥拉帕尼二水合物的纯度可达到99.97~99.99%。

[0047] 6、熔点检测

[0048] 取本发明制备得到的奥拉帕尼二水合物进行检测,熔点为 $203\sim 205^\circ\text{C}$ 。

[0049] 与现有技术相比,本发明具有如下优点:

[0050] (1) 本发明所提供的奥拉帕尼二水合物是一种不同于现有技术的新晶型;本发明所提供的奥拉帕尼二水合物的制备方法简单易操作,反应条件温和,收率大于99.8%,纯度高,适合大规模生产。

[0051] (2) 本发明提供的奥拉帕尼二水合物纯度高、稳定性好,经实验惊喜地发现本发明得到的奥拉帕尼二水合物溶解性显著提高。本发明的奥拉帕尼二水合物制成的胶囊溶出度及稳定性显著提高,非常适合临床应用。

附图说明

[0052] 图1为本发明制备的奥拉帕尼二水合物的X-射线粉末衍射图谱。

[0053] 图2为本发明实施例1制备的奥拉帕尼二水合物的热重分析TGA图谱。

[0054] 图3为本发明实施例1制备的奥拉帕尼二水合物的DSC图谱。

具体实施例

[0055] 以下用实施例对本发明的技术方案进行详细说明,将有助于对本发明的技术方案的优点、效果有更进一步的了解,实施例不限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由权利要求来决定。

[0056] 实施例1、奥拉帕尼二水合物的制备

[0057] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于(1500ml)的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=2:1)的混合溶剂中,以220转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0058] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟3℃的速度缓慢降温,当降至0℃时向溶液中按2.0mL/min的流速加入预冷的纯化水6000ml至出晶,继续降温至-20℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶2h;

[0059] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,50℃下真空干燥4h,得白色结晶性粉末99.90g,收率99.90%,纯度99.98%。

[0060] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图见图1。

[0061] 实施例2、奥拉帕尼二水合物的制备

[0062] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于2000ml的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=3:1)的混合溶剂中,以250转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0063] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟1℃的速度缓慢降温,当降至-5℃时向溶液中按2.2mL/min的流速加入预冷的纯化水6000ml至出晶,继续降温至-15℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶4h;

[0064] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,45℃下真空干燥5h,得白色结晶性粉末99.91g,收率99.91%,纯度99.99%。

[0065] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0066] 实施例3、奥拉帕尼二水合物的制备

[0067] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于1800ml的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=3:1)的混合溶剂中,以240转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0068] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟2℃的速度缓慢降温,当降至-3℃时向溶液中按2.5mL/min的流速加入预冷的纯化水6300ml至出晶,继续降温至-15℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶3h;

[0069] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,45℃下真空干燥5h,得白色结晶性粉末99.94g,收率99.94%,纯度99.99%。

[0070] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0071] 实施例4、奥拉帕尼二水合物的制备

[0072] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于(1700ml)的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=4:1)的混合溶剂中,以230转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0073] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟3℃的速度缓慢降温,当降至-2℃时向溶液中按2.7mL/min的流速加入预冷的纯化水5950ml至出晶,继续降温至-10℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶2h;

[0074] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,40℃下真空干燥6h,得白色结晶性粉末99.89g,收率99.89%,纯度99.97%。

[0075] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0076] 实施例5、奥拉帕尼二水合物的制备

[0077] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于(1900ml)的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=3:1)的混合溶剂中,以250转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0078] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟2℃的速度缓慢降温,当降至-1℃时向溶液中按2.9mL/min的流速加入预冷的纯化水7600ml至出晶,继续降温至-18℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶3h;

[0079] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,50℃下真空干燥5h,得白色结晶性粉末99.93g,收率99.93%,纯度99.99%。

[0080] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0081] 实施例6、奥拉帕尼二水合物的制备

[0082] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于(1600ml)的二甲亚砷和水(二甲亚砷:水=2:1)的混合溶剂中,以220转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0083] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟1℃的速度缓慢降温,当降至-4℃时向溶液中按3.0mL/min的流速加入预冷的纯化水4800ml至出晶,继续降温至-12℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶4h;

[0084] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,40℃下真空干燥6h,得白色结晶性粉末99.90g,收率99.90%,纯度99.97%。

[0085] 所制得的白色结晶性粉末使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射谱图与实施例1相似。

[0086] 下面通过实验例进一步说明本发明:

[0087] 实验例1:溶剂筛选试验

[0088] 采用本发明的制备方法操作,具体如下:

[0089] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于1500ml的溶剂A和溶剂B的混合溶剂中,以240转/分钟的速度搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0090] 2) 将上述得到的溶液以每10分钟1℃的速度缓慢降温,当降至-5℃时向溶液中按3.0mL/min的流速加入预冷的溶剂C至出晶,继续降温至-15℃析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶3h;

[0091] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,45℃下真空干燥5h,得白色结晶性粉末。

[0092] 表1溶剂筛选实验结果

溶剂 A/溶剂 B	溶剂 C	收率 (%)	纯度 (%)
N,N-二甲基甲酰胺	水	77-79	98.3-98.5
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基乙酰胺	水	75-78	98.1-98.2
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基甲酰胺	N,N-二甲基甲酰胺	76-78	98.6-98.8
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基丙酰胺	水	76-78	98.2-98.3
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基甲酰胺	N,N-二甲基乙酰胺	76-79	98.0-98.1
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基丁酰胺	水	75-77	97.8-98.1
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基甲酰胺	N,N-二甲基丙酰胺	76-79	96.9-97.2
N,N-二甲基丙酰胺	水	74-76	97.8-98.2
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基丁酰胺	N,N-二甲基甲酰胺	75-78	97.8-98.0
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基丙酰胺	水	76-79	98.1-98.3
N,N-二甲基乙酰胺	水	75-77	98.2-98.5
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基丙酰胺	水	73-76	97.7-98.0
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基乙酰胺	N,N-二甲基丙酰胺	79-82	98.1-98.4
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基丁酰胺	水	82-84	98.5-98.8
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基乙酰胺	N,N-二甲基丁酰胺	78-80	97.5-97.9
N,N-二甲基甲酰胺/水	水	82-84	98.5-98.8
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基乙酰胺/水	水	80-82	98.8-99.1
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基甲酰胺/水	N,N-二甲基甲酰胺	73-75	97.8-98.1
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基丙酰胺/水	水	78-81	99.1-99.4
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基甲酰胺/水	N,N-二甲基乙酰胺	84-87	98.8-99.2
N,N-二甲基甲酰胺/N,N-二甲基丁酰胺/水	水	82-85	98.0-98.4
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基甲酰胺/水	N,N-二甲基丙酰胺	78-80	97.1-97.3
N,N-二甲基丙酰胺/水	水	78-81	99.1-99.4
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基丁酰胺/水	N,N-二甲基甲酰胺	79-80	98.3-98.6
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基丙酰胺/水	水	74-78	98.8-99.1
N,N-二甲基乙酰胺/水	水	80-82	98.9-99.3
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基丙酰胺/水	水	76-79	98.0-98.4
N,N-二甲基丙酰胺/N,N-二甲基乙酰胺/水	N,N-二甲基丙酰胺	77-81	98.0-98.4
N,N-二甲基乙酰胺/N,N-二甲基丁酰胺/水	水	78-81	98.4-98.7
N,N-二甲基丁酰胺/N,N-二甲基乙酰胺/水	N,N-二甲基丁酰胺	79-82	97.4-97.7
乙醇	水	74-76	81.4-81.8
乙醇	—	74-76	84.1-84.5
乙醇	水	74-77	84.3-84.5
水	—	80-84	89.3-89.7
水	水	82-85	89.4-89.8
水/乙醇	—	80-82	88.4-88.7
水/乙醇	水	81-83	78.3-78.7
水/甲醇	—	84-86	90.1-90.4
水/甲醇	水	73-75	90.4-90.7
水/甲醇	甲醇	87-89	89.1-89.4
水/乙腈	—	76-79	88.0-88.4
水/乙腈	水	81-83	87.5-87.8
水/丙酮	—	68-70	87.8-88.1
水/丙酮	水	79-82	78.4-78.7
水/硝基甲烷	—	81-84	89.2-89.4
水/硝基甲烷	水	86-88	90.6-90.9
乙酸乙酯	—	69-71	87.8-88.0

[0095]

乙酸乙酯	水	82-85	87.9-88.2
乙酸乙酯/水	—	75-78	85.3-85.6
乙酸乙酯/水	水	77-79	86.2-86.5
正丙醇	水	82-85	89.4-89.7
正丙醇	—	78-81	88.3-88.6
正丙醇/水	水	76-78	86.9-87.2
正丙醇/水	—	81-83	87.4-87.7
正丙醇/异丙醇	—	76-78	90.4-90.6
正丙醇/正丁醇	水	80-82	92.4-92.7
正丙醇/异丁醇	—	80-82	89.6-89.9
正丙醇/叔丁醇	水	87-89	90.4-90.6
异丙醇/正丁醇	—	76-79	91.4-91.7
异丙醇/异丁醇	水	80-83	90.1-90.4
异丙醇/叔丁醇	—	78-80	89.7-90.0
正丁醇/异丁醇	水	81-84	90.2-90.4
正丁醇/叔丁醇	水	78-80	81.7-82.0
正丁醇	水	69-71	83.0-83.2
异丁醇	水	74-77	86.4-86.7
异丁醇/叔丁醇	—	81-83	79.2-79.4
叔丁醇	水	76-78	87.4-87.7
水/异丙醇	—	74-77	83.8-84.0
水/异丙醇	水	71-74	89.4-89.6
正丙醇/异丙醇/水	—	81-84	90.0-90.3
正丙醇/正丁醇/水	水	84-86	91.8-92.0
正丙醇/异丁醇/水	—	87-89	89.4-89.7
正丙醇/叔丁醇/水	水	84-86	89.1-89.3
异丙醇/正丁醇/水	—	76-78	91.3-91.6
异丙醇/异丁醇/水	水	81-84	90.2-90.5
异丙醇/叔丁醇/水	—	79-80	90.0-90.2
正丁醇/异丁醇/水	水	84-85	90.8-91.1
正丁醇/叔丁醇/水	水	70-72	79.4-79.7
正丁醇/水	水	68-70	83.0-83.3
异丁醇/水	水	74-76	86.1-86.4
异丁醇/叔丁醇/水	—	76-78	79.4-79.7
叔丁醇/水	水	76-78	87.4-87.6
二甲亚砜+水=1:1	—	86.78	99.07
二甲亚砜+水=1:1	水	92.14	99.11
二甲亚砜+水=5:1	—	90.65	99.64

[0096]	二甲亚砷+水=5:1	水	93.18	99.38
	二甲亚砷+水=2~4:1	乙酸乙酯	80-81	92.1-92.3
	二甲亚砷+水=2~4:1	N,N-二甲基乙酰胺	82-84	93.2-93.5
	二甲亚砷+水=2~4:1	N,N-二甲基甲酰胺	84-87	93.6-93.9
	二甲亚砷+水=2~4:1	N,N-二甲基丙酰胺	83-85	92.4-92.7
	二甲亚砷+水=2~4:1	N,N-二甲基丁酰胺	76-79	90.4-90.7
	二甲亚砷+水=2~4:1	甲醇	78-81	92.0-92.3
	二甲亚砷+水=2~4:1	丙酮	78-80	93.4-93.6
	二甲亚砷+水=2~4:1	乙腈	84-87	91.4-91.7
	二甲亚砷+水=2~4:1	硝基甲烷	84-87	91.7-92.0
	二甲亚砷+水=2~4:1	正丙醇	81-83	91.3-91.6
	二甲亚砷+水=2~4:1	异丙醇	84-87	83.8-84.1
	二甲亚砷+水=2~4:1	正丁醇	81-83	90.1-90.4
	二甲亚砷+水=2~4:1	异丁醇	86-89	81.9-82.2
	二甲亚砷+水=2~4:1	叔丁醇	82-83	84.8-85.1
	二甲亚砷+水=2~4:1	二氯甲烷	78-79	87.3-87.6
	二甲亚砷+水=2~4:1	氯仿	80-81	83.1-83.4
	二甲亚砷+水=2~4:1	石油醚	81-82	89.3-89.7
	二甲亚砷+水=2~4:1	四氯化碳	78-79	90.5-90.7
	二甲亚砷+水=2~4:1	己烷	81-82	89.6-89.9
	二甲亚砷+水=2~4:1	环己烷	84-85	85.8-85.9
	二甲亚砷+水=2~4:1	乙醇	81-82	81.3-81.6
	二甲亚砷+水=2~4:1	水	大于99.8	大于99.96

[0097] 发明人在溶剂筛选过程中,对大多数有机溶剂进行了筛选,不同的组合结晶效果不同,在此仅列举部分筛选试验的数据。

[0098] 发明人在试验过程中惊喜地发现在二甲亚砷与水混合溶剂体系溶解奥拉帕尼粗品,并用水析晶,效果相对于单用其他溶剂体系更好。然后进一步对二甲亚砷与水的混合溶剂的比例进行了筛选,发现当二甲亚砷与水的体积比小于2:1或大于4:1时,其收率和纯度稍差一些。当二甲亚砷与水的体积比为2~4:1时,效果是最好的,不仅纯度高、收率高,而且通过实验惊喜地发现其溶解性显著提高。故最终确定选择以二甲亚砷:水2~4:1为溶解溶剂,加水析晶,以做进一步筛选。

[0099] 实验例2:结晶试验条件筛选

[0100] 1) 将奥拉帕尼粗品100g溶于二甲亚砷和水的混合溶剂中,搅拌加热使粗品完全溶解,至溶液澄清,过滤;

[0101] 2) 将上述得到的溶液缓慢降温,当降至-5~0℃时向溶液中加入预冷的纯化水至析晶,继续降温析晶,保温搅拌至析晶完全,养晶;

[0102] 3) 抽滤,收集晶体,少量纯化水洗涤,真空干燥,得白色结晶性粉末。

[0103] 表2-1结晶试验条件筛选结果

[0104]

	工艺参数	1	2	3	4	5	6	7
步骤(1)	二甲亚砜/水体积比	1.5:1	2:1	2.5:1	3:1	3.5:1	4:1	4.5:1
	二甲亚砜/水的混合溶剂 体积	1400ml	1500ml	1600ml	1800ml	1900ml	2000ml	2100ml
	搅拌速度(转/分钟)	210	220	230	240	250	250	260
步骤(2)	滴加纯化水的速度为 (mL/min)	1.5	2.0	2.3	2.5	2.8	3.0	3.5
	纯化水与步骤(1)混合溶 剂的体积比	2.5:1	3:1	3.2:1	3.5:1	3.8:1	4.0:1	4.5:1
	降温幅度为每10分钟	0.5℃	1℃	1.5℃	2℃	2.5℃	3℃	3.5℃
	继续降温至	-25℃	-20℃	-18℃	-15℃	-12℃	-10℃	-5℃
	养晶时间(h)	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5
步骤(3)	干燥温度(℃)	35	40	42	45	48	50	55
	干燥时间(h)	3	4	4.5	5	5.5	6	6.5
所得化合物 溶解性		微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶
收率(%)		99.58	99.83	99.85	99.94	99.84	99.85	99.74
纯度(%)		99.74	99.97	99.99	99.99	99.97	99.98	99.65

[0105] 表2-2结晶试验条件筛选结果

[0106]

	工艺参数	8	9	10	11	12	13	14
步骤(1)	二甲亚砜/水体积比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
	二甲亚砜/水的混合溶剂 体积	1450ml	2050ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml
	搅拌速度(转/分钟)	240	240	210	260	240	240	240

[0107]

步骤 (2)	滴加纯化水的速度为 (mL/min)	2.5	2.5	2.5	2.5	1.5	3.5	2.5
	纯化水与步骤 (1) 混合溶剂的体积比	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	2.5:1
	降温幅度为每 10 分钟	2℃	2℃	2℃	2℃	2℃	2℃	2℃
	继续降温至	-15℃	-15℃	-15℃	-15℃	-15℃	-15℃	-15℃
	养晶时间 (h)	3	3	3	3	3	3	3
步骤 (3)	干燥温度 (℃)	45	45	45	45	45	45	45
	干燥时间 (h)	5	5	5	5	5	5	5
所得化合物溶解性		微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶
收率 (%)		99.78	99.81	99.74	99.78	99.81	99.80	99.78
纯度 (%)		99.89	99.88	99.81	99.82	99.83	99.82	99.86

[0108] 表2-3结晶试验条件筛选结果

[0109]

工艺参数		15	16	17	18	19	20	21
步骤 (1)	二甲亚砜/水体积比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
	二甲亚砜/水的混合溶剂体积	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml
	搅拌速度 (转/分钟)	240	240	240	240	240	240	240
步骤 (2)	滴加纯化水的速度为 (mL/min)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	纯化水与步骤 (1) 混合溶剂的体积比	4.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1
	降温幅度为每 10 分钟	2℃	0.5℃	3.5℃	2℃	2℃	2℃	2℃
	继续降温至	-15℃	-15℃	-15℃	-25℃	-5℃	-15℃	-15℃
	养晶时间 (h)	3	3	3	3	3	1.5	4.5
步骤 (3)	干燥温度 (℃)	45	45	45	45	45	45	45
	干燥时间 (h)	5	5	5	5	5	5	5

[0110]

所得化合物 溶解性		微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶
收率 (%)		99.78	99.78	99.80	99.76	99.83	99.76	99.77
纯度 (%)		99.84	99.82	99.78	99.84	99.91	99.80	99.80

[0111] 表2-4结晶试验条件筛选结果

[0112]

工艺参数		22	23	24	25	26	27	28
步骤 (1)	二甲亚砜/水体积比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
	二甲亚砜/水的混合溶剂体积	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml	1800ml
	搅拌速度(转/分钟)	240	240	240	240	240	240	240
步骤 (2)	滴加纯化水的速度为 (mL/min)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	纯化水与步骤(1)混合溶剂的体积比	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1	3.5:1
	降温幅度为每10分钟	2°C	2°C	2°C	2°C	2°C	2°C	2°C
	继续降温至	-15°C	-15°C	-15°C	-15°C	-15°C	-15°C	-15°C
	养晶时间(h)	3	3	3	3	3	3	3
步骤 (3)	干燥温度(°C)	35	55	45	45	45	45	45
	干燥时间(h)	5	5	3.5	6.5	5	5	5
溶解性		微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶	微溶
收率 (%)		99.86	99.84	99.84	99.81	99.94	99.94	99.94
纯度 (%)		99.93	99.92	99.90	99.92	99.99	99.99	99.99

[0113] 关于结晶试验条件的筛选试验非常复杂,在此我们只列举其中的一部分试验结果。从上述试验结果可以看出,晶体的结晶过程中存在太多的变量,每一个工艺参数的变化都可能对结果产生影响。发明人经过大量试验,最终确定了本发明技术方案的工艺。

[0114] 实验例3:溶解度测定

[0115] 试验品:本发明实施例1-6所制备的样品;

[0116] 对照品1:参照专利CN 105439961 A实施例1、2制备的奥拉帕尼晶型I。

[0117] 对照品2:参照专利CN 105254572A实施例1-3制备的奥拉帕尼晶型。

[0118] 对照品3:参照专利101528714A实施例1、3、5制备的奥拉帕尼晶型A。

- [0119] 对照品4:参照专利CN101821242A实施例1-5制备的奥拉帕尼晶型L。
- [0120] 对照品5:参照专利CN106554315A实施例1制备的奥拉帕尼一水合物晶型化合物。
- [0121] 对照品6:参照专利CN 105985294 A实施例1-4制备的奥拉帕尼。
- [0122] 对照品7:参照专利CN 105061328 A实施例1-4制备的奥拉帕尼。
- [0123] 对照品8:参照专利CN 105085407 A实施例一、二、三制备的奥拉帕尼。
- [0124] 对照品9:参照专利CN 105503739 A实施例1-4制备的奥拉帕尼。
- [0125] 对照品10:参照专利CN 105820126 A实施例4-1、4-2、4-3制备的奥拉帕尼。
- [0126] 对照品11:参照文献J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 6142-6147制得的奥拉帕尼。
- [0127] 对照品12:参照文献J. Med. Chem., 2008, 51: 6581-6591制得的奥拉帕尼。
- [0128] 对照品13:参照南京工业大学2012年硕士论文《奥拉帕尼及其类似物合成研究》报道的方法制得的奥拉帕尼。
- [0129] 上述对照品均为经过多次重复实验制得的晶型,并多次进行X射线粉末衍射检测,待晶型稳定(检测结果基本一致)方可作为对照品(如原专利公开了附图,则将测定图与之对比,基本一致方可作为对照品使用)。
- [0130] 参照中国药典2015年版二部凡例测定其溶解性,方法:取本品适量,分别加入水,每隔5分钟强力振摇30秒钟,观察30分钟内的溶解情况,即得,结果见表3。
- [0131] 表3本发明的晶型和对照品在水中溶解性试验结果
- [0132]

样品	溶质量 (g)	溶剂量 (ml)	现象	结论
实施例 1	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	
实施例 2	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	
实施例 3	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	
实施例 4	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	
实施例 5	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	

[0133]

实施例 6	1.0	100	未完全溶解	微溶
	0.1	100	溶解	
对照品 1	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 2	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 3	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 4	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 5	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 6	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 7	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 8	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 9	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 10	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 11	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 12	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶
对照品 13	0.01	100	未完全溶解	几乎不溶

[0134] 将上述实施例1-6溶解的水溶液样品在25℃恒温搅拌72小时,取样5ml。样品经0.45μm微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液20μL测定药物含量即为水中溶解度(mg/ml)。结果见表4:

[0135] 表4本发明晶型与现有技术晶型在水中的溶解度对比

样品	溶解度 (mg/ml)
实施例 1	8.2
实施例 2	8.6
实施例 3	8.4
实施例 4	8.3
实施例 5	8.5
实施例 6	8.3

[0136] 从上表可以看出,25℃下,本发明奥拉帕尼新晶型的在水中的溶解度与现有技术相比,有显著提高,取得了意料不到的技术效果。

[0137] 实验例4:稳定性试验

[0138] 实验例通过加速试验和长期试验,考察本发明提供的奥拉帕尼结晶的稳定性。

[0140] 1、加速试验

[0141] 取实施例1-3制备的样品,于温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $75 \pm 5\%$ 的条件下放置6个月,分别于0、1、2、3、6个月末取样测定性状、有关物质、含量,结果见表5。

[0142] 表5加速试验结果(温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $75 \pm 5\%$)

[0143]

样品	时间(月)	性状	晶型	水分(%)	纯度(%)
实施例1	0	白色结晶性粉末	本发明新晶型	7.67	99.98
	1	白色结晶性粉末	无变化	7.68	99.98
	2	白色结晶性粉末	无变化	7.69	99.97
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.71	99.97
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.72	99.97
实施例2	0	白色结晶性粉末	本发明新晶型	7.66	99.98
	1	白色结晶性粉末	无变化	7.68	99.97
	2	白色结晶性粉末	无变化	7.68	99.96
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.70	99.96
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.72	99.96
实施例3	0	白色结晶性粉末	本发明新晶型	7.67	99.99
	1	白色结晶性粉末	无变化	7.68	99.98
	2	白色结晶性粉末	无变化	7.70	99.98
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.71	99.98
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.72	99.97

[0144] 从表5看出,本发明奥拉帕尼结晶在温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $75 \pm 5\%$ 的条件下放置6个月,有关物质含量没有明显升高,各指标均无明显变化,含水量稳定(二分子水),从另一方面证明了该化合物中的水是结晶水不是吸附水。

[0145] 2、长期试验

[0146] 取实施例1-3制备的样品,于温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $60 \pm 5\%$ 的条件下放置6个月,分别于0、3、6、9、12、18、24个月末取样测定性状、有关物质、含量,结果见表6。

[0147] 表6长期试验结果(温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $60 \pm 5\%$)

[0148]

样品	时间(月)	性状	晶型	水分(%)	纯度(%)
实施例 1	0	白色结晶性粉末	本发明新品型	7.70	99.98
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.70	99.98
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.71	99.98
	9	白色结晶性粉末	无变化	7.72	99.97
	12	白色结晶性粉末	无变化	7.73	99.97
	18	白色结晶性粉末	无变化	7.75	99.97
	24	白色结晶性粉末	无变化	7.76	99.96
实施例 2	0	白色结晶性粉末	本发明新品型	7.72	99.99
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.72	99.99
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.73	99.98
	9	白色结晶性粉末	无变化	7.73	99.98
	12	白色结晶性粉末	无变化	7.73	99.97
	18	白色结晶性粉末	无变化	7.75	99.97
	24	白色结晶性粉末	无变化	7.78	99.96
实施例 3	0	白色结晶性粉末	本发明新品型	7.72	99.99
	3	白色结晶性粉末	无变化	7.74	99.99
	6	白色结晶性粉末	无变化	7.74	99.98
	9	白色结晶性粉末	无变化	7.75	99.98
	12	白色结晶性粉末	无变化	7.76	99.97
	18	白色结晶性粉末	无变化	7.76	99.97
	24	白色结晶性粉末	无变化	7.79	99.96

[0149] 从表6看出,本发明奥拉帕尼结晶在温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $60 \pm 5\%$ 的条件下放置24个月稳定,各指标均无明显变化,含水量稳定(二分子水),从另一方面证明了该化合物中的水是结晶水不是吸附水。

[0150] 其他实施例加速和长期试验检测结果一致。

[0151] 实验例5:胶囊剂溶出度检测

[0152] 参照专利CN106551916A实施例1的处方及工艺制备胶囊剂,所不同的是选择不同的晶型化合物,分别制备得到胶囊剂,对得到的胶囊剂进行溶出度检测,结果见表7。

[0153] 溶出检测方法:采用篮法,在 37°C 和100rpm搅拌速度下,置于900ml的0.3%SDS溶液中。在90分钟后,取1ml样品,并通过HPLC检测奥拉帕尼含量。

[0154] 表7溶出度检测结果

[0155]

样品	溶出 (%)	样品	溶出 (%)
实施例1晶型制得的胶囊	99.3	对照品5晶型制得的胶囊	97.9
实施例2晶型制得的胶囊	99.1	对照品6晶型制得的胶囊	98.2
实施例3晶型制得的胶囊	99.4	对照品7晶型制得的胶囊	98.3
实施例4晶型制得的胶囊	99.2	对照品8晶型制得的胶囊	97.9
实施例5晶型制得的胶囊	99.6	对照品9晶型制得的胶囊	97.8
实施例6晶型制得的胶囊	99.4	对照品10晶型制得的胶囊	98.1
对照品1晶型制得的胶囊	98.1	对照品11晶型制得的胶囊	98.8
对照品2晶型制得的胶囊	97.9	对照品12晶型制得的胶囊	98.1
对照品3晶型制得的胶囊	97.0	对照品13晶型制得的胶囊	98.4
对照品4晶型制得的胶囊	98.4		

[0156] 由上述检测结果可以看出,采用本发明晶型制得的胶囊剂比现有晶型制得的胶囊剂溶出度显著提高。

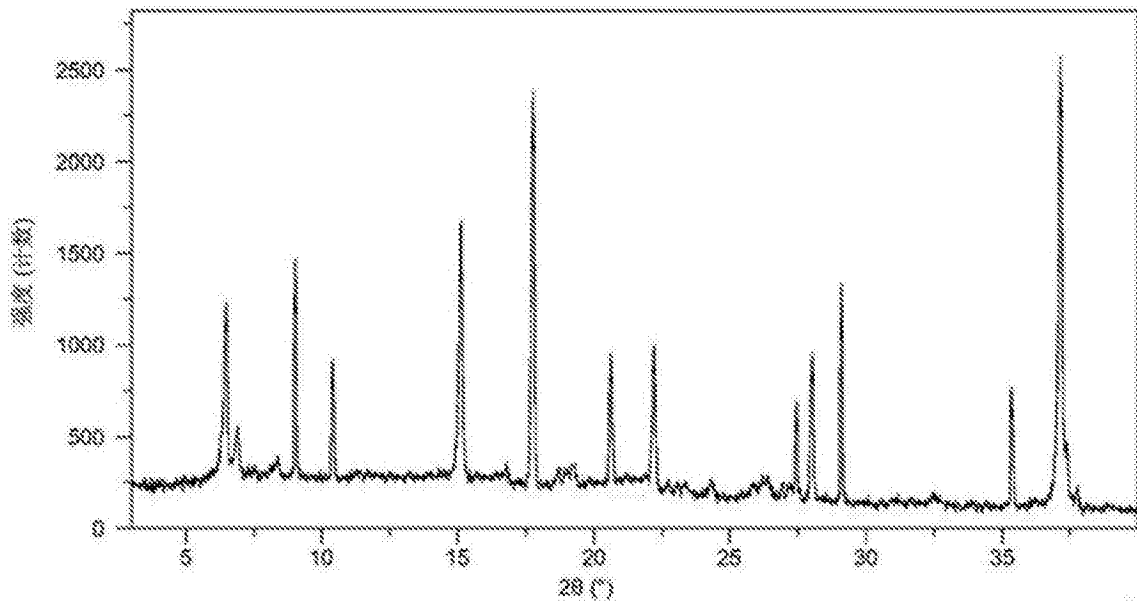


图1

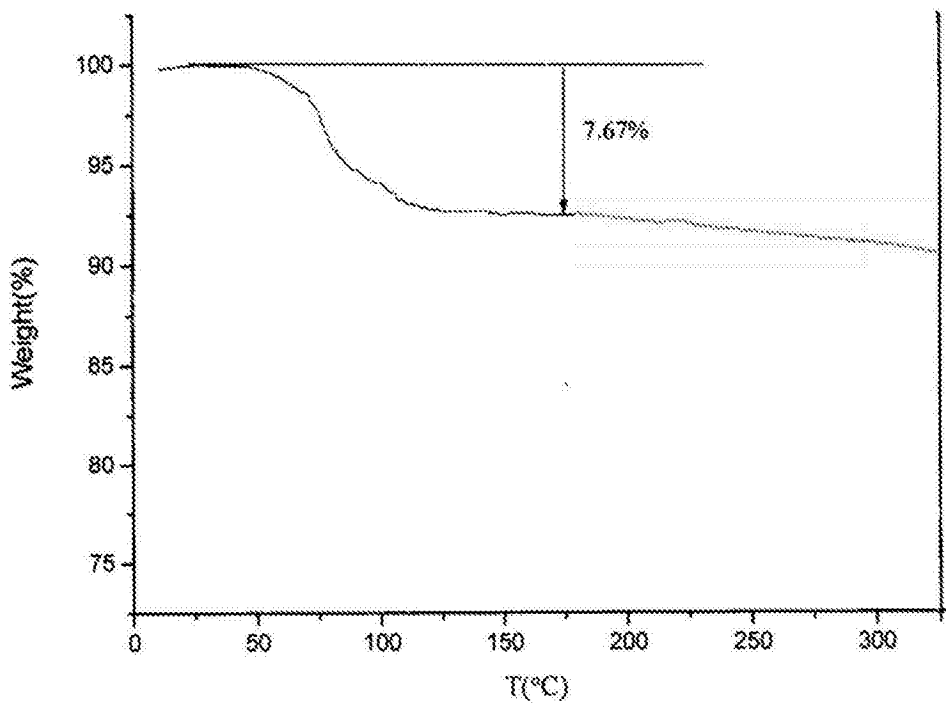


图2

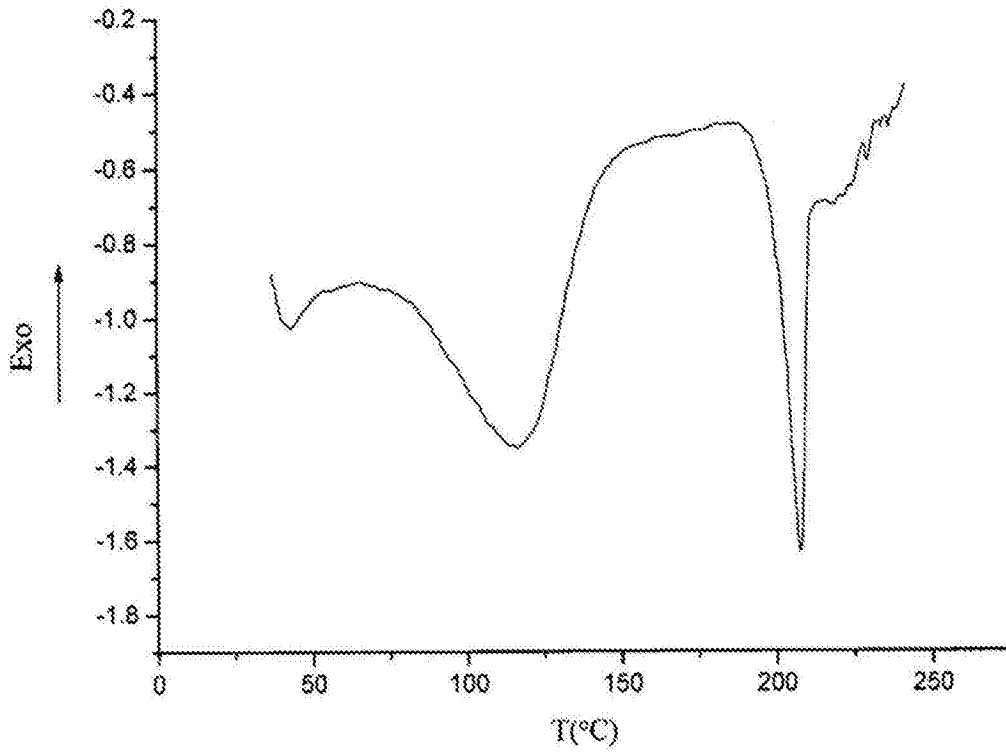


图3