



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106336363 A

(43)申请公布日 2017.01.18

(21)申请号 201610705464.1

A61P 25/16(2006.01)

(22)申请日 2016.08.22

(71)申请人 上海医药集团股份有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江路92号

(72)发明人 毕光庆 黄建

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司

11225

代理人 刘锋 张晓丹

(51)Int.Cl.

C07C 231/12(2006.01)

C07C 237/06(2006.01)

C07C 45/64(2006.01)

C07C 47/575(2006.01)

C07C 309/04(2006.01)

C07C 303/32(2006.01)

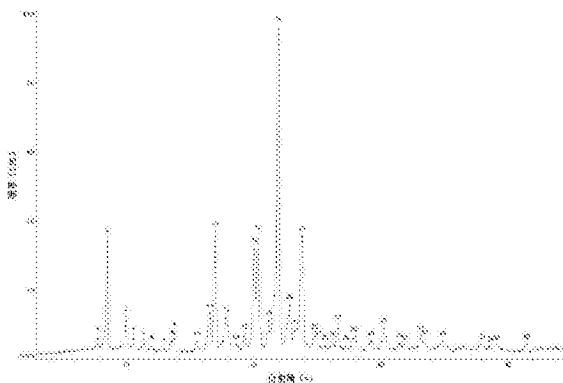
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

一种沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及沙芬酰胺甲磺酸盐的一种新晶型,命名为C型,及其制备方法。本发明公开的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C其X-射线粉末衍射图约在衍射角度 2θ 为 $8.503\pm 0.1^\circ$, $17.029\pm 0.1^\circ$, $20.087\pm 0.1^\circ$, $20.346\pm 0.1^\circ$, $21.965\pm 0.1^\circ$, $23.838\pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。该晶型稳定好,制备方法简单,重复性好。



1. 一种沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其特征在于,其X射线粉末衍射图谱,在衍射角度 2θ 为 $8.503 \pm 0.1^\circ$, $17.029 \pm 0.1^\circ$, $20.087 \pm 0.1^\circ$, $20.346 \pm 0.1^\circ$, $21.965 \pm 0.1^\circ$, $23.838 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

2. 如权利要求1所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其特征在于,其X射线粉末衍射图谱,还在衍射角度 2θ 为 $10.007 \pm 0.1^\circ$, $16.559 \pm 0.1^\circ$, $17.841 \pm 0.1^\circ$, $21.195 \pm 0.1^\circ$, $22.870 \pm 0.1^\circ$, $26.660 \pm 0.1^\circ$, $30.253 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

3. 如权利要求1所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其特征在于,其X射线粉末衍射图谱,还在衍射角度 2θ 为 $7.791 \pm 0.1^\circ$, $10.560 \pm 0.1^\circ$, $11.388 \pm 0.1^\circ$, $12.033 \pm 0.1^\circ$, $13.595 \pm 0.1^\circ$, $13.795 \pm 0.1^\circ$, $15.570 \pm 0.1^\circ$, $19.318 \pm 0.1^\circ$, $23.346 \pm 0.1^\circ$, $24.824 \pm 0.1^\circ$, $27.925 \pm 0.1^\circ$, $29.228 \pm 0.1^\circ$, $33.175 \pm 0.1^\circ$, $33.471 \pm 0.1^\circ$, $34.869 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

4. 如权利要求1所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其特征在于,其具有图1所示的X射线粉末衍射图谱。

5. 如权利要求1所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其特征在于,其具有基本上如附图2所示的傅立叶变换红外谱图;具有基本上如附图3所示的示差扫描量热法谱图;具有基本上如附图4所示的示差扫描量-热重热谱图。

6. 权利要求1-5中任一项所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

a) 将沙芬酰胺甲磺酸盐粗品置于水或者第一有机溶剂中,溶解,搅拌至澄清,得沙芬酰胺甲磺酸盐的溶液,向沙芬酰胺甲磺酸盐的溶液中加入活性炭,抽滤,得滤液;

b) 向步骤a)的滤液中滴加第二有机溶剂或者不滴加溶剂,缓慢降温,搅拌;

c) 晶体析出,过滤,加入第三溶剂淋洗滤饼,抽滤至干,取出滤饼,真空干燥至恒重。

7. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,

在步骤a)中,所述沙芬酰胺甲磺酸盐粗品与第一有机溶剂或水的料液比为1kg:(1~30)L;优选为1kg:(3~30)L;

所述的第一有机溶剂为醇类溶剂,优选为甲醇、乙醇或异丙醇;所述的溶解的温度优选为 $50^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$;

所述活性炭与所述沙芬酰胺甲磺酸盐粗品的质量比为(5~10)g:100g。

8. 如权利要求6所述的制备方法,其特征在于,

在步骤b)中,所述的缓慢降温为以 $10 \sim 30^\circ\text{C}/\text{h}$ 的降温速度降温至 $-10^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 下,所述搅拌为搅拌析晶9小时~12小时;

所述的第二有机溶剂为酮类溶剂,优选为丙酮、四甲基二戊酮、甲乙酮;

在步骤c)中,所述第三溶剂选自去离子水或水与醇溶剂形成的混合溶剂,优选为95%乙醇;

所述的淋洗的温度优选为 $-20^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$;所述的真空干燥的温度优选为 $45 \sim 65^\circ\text{C}$ 。

9. 一种药物组合物,其含有如权利要求1~5中任一项所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C和药学上可接受的辅料。

10. 如权利要求1~5中任一项所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C和如权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗帕金森有关疾病的药物中的用途。

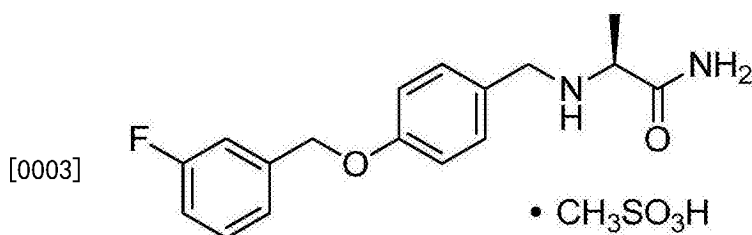
一种沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C,及其制备方法。

背景技术

[0002] 沙芬酰胺甲磺酸盐(Safinamide Mesilate,商品名Xadago)是由Newron和Zambon公司联合研发的帕金森病辅助治疗药物。沙芬酰胺甲磺酸盐是一种钠通道和钙通道复合阻断剂,释放谷氨酸,又是选择性单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂,能选择性影响放电不正常的神经元而不改变正常神经元的活动,2015年在欧盟获批上市,其结构式如式I所示:



I

[0004] 沙芬酰胺甲磺酸盐与其竞争品相比具有两个优点:

[0005] 第一,沙芬酰胺甲磺酸盐对MAO-B具有高度特异性,因此可以限制或消除饮食限制(dietary restrictions),这在同类的其它药品中仍然是一个很大的问题。

[0006] 第二,沙芬酰胺甲磺酸盐具有双重作用机制,更能满足市场上的关键而未得到满足的需求,目前的MAO-B抑制剂,特别是雷沙吉兰,也已经提出了具有神经保护作用,但临床数据并不能充分支持这一说法。

[0007] 中国专利CN104292128A公开了一种沙芬酰胺晶型A,以 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 9.018 、 11.575 、 13.988 、 14.553 、 15.239 、 15.611 、 17.235 、 17.491 、 18.859 、 19.671 、 20.915 、 21.349 、 22.074 、 23.663 、 24.311 、 27.468 、 28.432 、 30.302 处有特征峰。

[0008] 中国专利CN105399643A公开了一种沙芬酰胺甲磺酸盐A1晶型的制备方法,该专利表述其晶型纯度高,光学含量高,杂质小特点。本发明实施例制备的晶型在 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.0 \pm 0.2^\circ$ 处有衍射峰。

[0009] 中国专利CN105017060A公开了一种沙芬酰胺晶型B及制备方法,其 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 7.82 、 8.51 、 13.01 、 17.82 、 18.71 、 20.37 、 21.98 、 22.90 处有衍射峰,其中 2θ 值误差范围为 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0010] 原研公司在世界专利W02011047767A1公开了三种沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A1、H1和NF6,晶型A1其 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 7.8 、 9.6 、 12.0 、 13.0 、 15.6 、 17.4 、 17.7 、 18.6 、 19.3 、 20.3 、 20.6 、 22.8 、 29.0 处有衍射峰,晶型H1其 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在 8.5 、 10.0 、 10.5 、 11.4 、 16.3 、 16.5 、 17.0 、 17.1 、 17.9 、 18.2 、 20.0 、 20.4 、 21.6 、 21.9 、 23.7 、

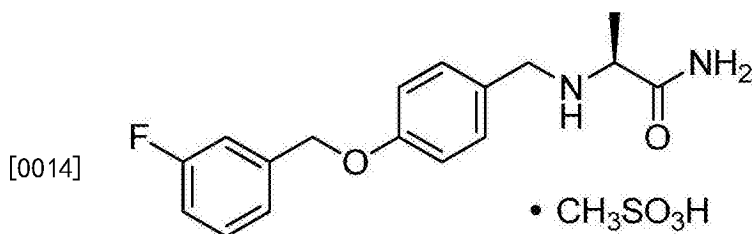
23.9处有衍射峰,晶型NF6其 2θ 角度表示的X-射线粉末衍射在4.4,7.9,12.1,15.9,17.9,18.8,19.6,19.7,20.1,20.7,20.8,21.2,23.0,23.2,23.4,23.5,24.8,28.1处有衍射峰。其中A1晶型与中国专利CN105399643A报道一致。

[0011] 由上可知,现有技术对沙芬酰胺甲磺酸的晶体晶型共报道了五种晶型,即晶型A、A1、B、H1、NF6。

[0012] 由于原研公司采用的工艺是直接压片的制剂工艺,所以沙芬酰胺甲磺酸盐活性药物成分(API)的稳定性至关重要。针对上述问题,本发明的发明人通过大量实验摸索和尝试,获得了一种性质稳定且便于压片的沙芬酰胺甲磺酸盐新晶型C。

发明内容

[0013] 针对现有技术晶型的报道,本发明的目的是提供一种稳定的、高纯度的如式I所示的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C。



I

[0015] 本发明的另一个目的是提供如式I所示的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的制备方法,为制备高纯度、质量稳定的沙芬酰胺甲磺酸盐奠定基础 and 保证。

[0016] 本发明的另一个目的是提供如式I所示的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C在制备治疗帕金森疾病的药物中的用途。

[0017] 本发明的另一个目的是提供如式I所示的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的药物组合物及用途。

[0018] 本发明一方面是提供了一种沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的结构如式I所示,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,其X射线粉末衍射图谱,在衍射角度 2θ 为 $8.503 \pm 0.1^\circ$, $17.029 \pm 0.1^\circ$, $20.087 \pm 0.1^\circ$, $20.346 \pm 0.1^\circ$, $21.965 \pm 0.1^\circ$, $23.838 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

[0019] 优选的,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的X射线粉末衍射图谱,还在衍射角度 2θ 为 $10.007 \pm 0.1^\circ$, $16.559 \pm 0.1^\circ$, $17.841 \pm 0.1^\circ$, $21.195 \pm 0.1^\circ$, $22.870 \pm 0.1^\circ$, $26.660 \pm 0.1^\circ$, $30.253 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

[0020] 优选的,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的X射线粉末衍射图谱,还在衍射角度 2θ 为 $7.791 \pm 0.1^\circ$, $10.560 \pm 0.1^\circ$, $11.388 \pm 0.1^\circ$, $12.033 \pm 0.1^\circ$, $13.595 \pm 0.1^\circ$, $13.795 \pm 0.1^\circ$, $15.570 \pm 0.1^\circ$, $19.318 \pm 0.1^\circ$, $23.346 \pm 0.1^\circ$, $24.824 \pm 0.1^\circ$, $27.925 \pm 0.1^\circ$, $29.228 \pm 0.1^\circ$, $33.175 \pm 0.1^\circ$, $33.471 \pm 0.1^\circ$, $34.869 \pm 0.1^\circ$ 处具有特征峰。

[0021] 优选的,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C具有如图1所示的X射线粉末衍射图谱。

[0022] 进一步,所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C,还具有基本上如图2所示的傅立叶变换红外(FT-IR)谱图、基本上如图3所示的示差扫描量热法(DSC)谱图及基本上如图4所示的

示差扫描量-热重热 (DSC-TG) 谱图。

[0023] 本发明的另一方面,提供了所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C的制备方法,包括如下步骤:

[0024] a) 将沙芬酰胺甲磺酸盐粗品置于水或者第一有机溶剂中,溶解,搅拌至澄清,得沙芬酰胺甲磺酸盐的溶液,向沙芬酰胺甲磺酸盐的溶液中加入活性炭,抽滤,得滤液;

[0025] b) 向步骤a)的滤液中滴加第二有机溶剂或者不滴加溶剂,缓慢降温,搅拌;

[0026] c) 晶体析出,过滤,加入第三溶剂淋洗滤饼,抽滤至干,取出滤饼,真空干燥至恒重。

[0027] 作为优选方案,在步骤a)中,所述沙芬酰胺甲磺酸盐粗品与第一有机溶剂或水的料液比约为1kg:(1~30)L;优选,约为1kg:(3~30)L;

[0028] 所述的第一有机溶剂为醇类溶剂,优选为甲醇、乙醇或异丙醇;所述的溶解的温度优选约为50℃~90℃;

[0029] 所述活性炭与所述沙芬酰胺甲磺酸盐粗品的质量比约为(5~10)g:100g。

[0030] 在步骤b)中,所述的缓慢降温为以约10~30℃/h的降温速度降温至约-10℃~0℃下,所述搅拌为搅拌析晶约9小时~12小时;

[0031] 所述的第二有机溶剂为酮类溶剂,优选为丙酮、四甲基二戊酮、甲乙酮。

[0032] 在步骤c)中,所述第三溶剂选自去离子水或水与醇溶剂形成的混合溶剂,优选约为95%乙醇;

[0033] 所述的淋洗的温度优选约为-20℃~-10℃;所述的真空干燥的温度优选约为45~65℃。

[0034] 本发明又一方面,还提供了一种药物组合物,所述的药物组合物含有如上所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C和药学上可接受的辅料,例如载体、赋形剂、佐剂和/或稀释剂。

[0035] 在本发明的另一方面,还提供了本发明所述的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C和所述的药物组合物在制备用于治疗帕金森有关疾病的药物中的用途。

[0036] 有益效果

[0037] 与现有技术相比,本发明得到的稳定性好、纯度高的沙芬酰胺甲磺酸盐的晶型C且本发明的制备方法简单,原料价廉易得,易于实现规模化,符合工业化生产要求,具有实用推广价值。

附图说明

[0038] 图1为本发明所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的粉末X射线衍射谱图;

[0039] 图2为本发明所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的傅立叶变换红外 (FT-IR) 谱图;

[0040] 图3为本发明所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的示差扫描量热法 (DSC) 谱图;

[0041] 图4为本发明所述的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的示差扫描量-热重热 (DSC-TG) 谱图。

具体实施方式

[0042] 下面结合附图和实施例对本发明作进一步详细的说明。

[0043] 在以下实施例中,沙芬酰胺甲磺酸盐的粗品参考中国专利申请CN101472880A文献

自制;所用原料及试剂均采购于国药集团化学试剂有限公司,商购的溶剂和试剂一般在不进一步纯化的情况下使用,试剂为市售分析纯。除非另有说明,所有温度以℃(摄氏度)表示,室温或环境温度是指20~25℃。

[0044] 实施例中所用的分析仪器型号及测定条件如下:

[0045] 1. 粉末X射线衍射分析

[0046] 仪器:Bruker D8 Advance X-射线衍射仪。

[0047] 扫描条件:辐射源 α_1 (波长1.5460 Å)、 α_2 (波长1.54439 Å),强度比 α_1/α_2 为0.5,Cu(40KV,40mA)。

[0048] 2. 傅立叶变换红外光谱(FT-IR)分析

[0049] 仪器:Perkin-Elmer,Spectrum型。

[0050] 测定条件:KBr压片。

[0051] 3. 差示扫描量热法(DSC)测定条件

[0052] 密闭的容器中,通50mL/min氮气流,于20~320℃之间温度下,加热速率为10℃/min,使用DSC Q 2000(美国TA公司)设备。

[0053] 4. 热重分析(TGA)测定条件

[0054] 密闭容器中,通100mL/min的氮气流,于20~320℃之间温度下,加热速率为10℃/min,在SDT Q600(美国TA公司)设备。

[0055] 5. 高效液相色谱法(HPLC)测定条件

[0056] 色谱仪器:Waters e2695HPLC

[0057] 色谱柱:迪马Platisil ODS 5 μ m,4.6×150mm

[0058] 色谱条件:

[0059] 流动相A:乙腈:0.02%氨水(10:90,v/v)

[0060] 流动相B:乙腈

[0061]

时间(分钟)	流动相 A (体积占比, %)	流动相 B (体积占比, %)
0	65	35
10	57	43
20	57	43
25	20	80
40	20	80

[0062] 进样量:20 μ L,流速:1.0mL/min,柱温:30℃,检测波长:220nm。

[0063] 实施例1

[0064] 在氩气保护下,将沙芬酰胺甲磺酸盐粗品10g溶解于30mL甲醇溶液中,温度控制在

50~55℃,搅拌至溶清加入1g活性炭搅拌20分钟,抽滤,缓慢向滤液中滴加500mL丙酮,搅拌1小时,以30℃/h的降温速度缓慢降温至-10℃~0℃,搅拌9小时,有大量白色固体析出。析晶毕,抽滤至干,用温度-10℃的95%乙醇洗涤滤饼。真空减压30℃下干燥滤饼,得8.2g沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C。HPLC纯度:99.5%,摩尔收率82%。

[0065] 实施例2

[0066] 在氩气保护下,将沙芬酰胺甲磺酸盐粗品10g与无水乙醇150mL回流搅拌至澄清,加入1g活性炭搅拌20分钟,趁热过滤,滤液保持在80℃搅拌澄清,以20℃/h的降温速度缓慢降温至20℃~25℃析晶10小时,析晶毕抽滤,用温度-10℃的95%乙醇洗涤,在真空减压40℃下干燥得白色固体7.1g,即沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C。HPLC纯度:99.8%,摩尔收率:71%。

[0067] 实施例3

[0068] 在氩气保护下,将沙芬酰胺甲磺酸盐粗品10g溶解于100mL去离子水中,温度控制在55~65℃搅拌溶清,加入1g活性炭搅拌20min,抽滤除碳,以20℃/h的降温速度降温至0℃搅拌11小时,有大量白色固体析出,析晶毕抽滤,用温度2℃~5℃去离子水洗涤。真空减压50℃干燥滤饼,得7.5g沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C。HPLC纯度:99.9%,摩尔收率:75%。

[0069] 本发明实施例1-3得到的沙芬酰胺晶型C具有图1所示的粉末X射线衍射谱图:在衍射角度 2θ 为17.2-17.3°处有峰,且峰强为100%;在衍射角度 2θ 为7.791±0.1°,8.503±0.1°,10.007±0.1°,10.560±0.1°,11.388±0.1°,12.033±0.1°,12.994±0.1°,13.595±0.1°,13.795±0.1°,15.570±0.1°,16.559±0.1°,17.029±0.1°,17.841±0.1°,18.650±0.1°,19.318±0.1°,20.087±0.1°,20.346±0.1°,21.195±0.1°,21.965±0.1°,22.870±0.1°,23.346±0.1°,23.838±0.1°,24.824±0.1°,25.099±0.1°,25.652±0.1°,26.211±0.1°,26.660±0.1°,27.274±0.1°,27.925±0.1°,29.228±0.1°,30.253±0.1°,31.496±0.1°,31.890±0.1°,33.175±0.1°,33.471±0.1°,34.869±0.1°,38.048±0.1°,38.633±0.1°,39.136±0.1°,41.442±0.1°处有特征峰。

[0070] 本发明实施例1-3得到的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C具有图2所示的红外(FT-IR)谱图:在(KBr, cm^{-1}) 3379, 3327, 3267, 3190, 3010, 2825, 1697, 1614, 1591, 1568, 1516, 1490, 1458, 1377, 1305, 1290, 1247, 1197, 1178, 1140.7, 1044, 1012, 993, 929, 857.8, 835, 775, 684, 630, 553, 536, 520.2, 493.4, 441处有吸收峰。

[0071] 本发明实施例1-3得到的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C具有图3所示的DSC谱图:在217~219℃之间有明显的吸收峰。

[0072] 本发明实施例1-3得到的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C具有图4所示的DSC-TG谱图:在24℃~350℃没有明显的失重台阶,说明该结晶产品为无溶剂化物。

[0073] 对比例1晶型A的制备

[0074] 本发明中使用的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A参考专利CN104292128A中实施例1制备。具体实施方式为将10g沙芬酰胺加入于100mL丙酮中,于搅拌下热至回流,并保持回流搅拌2h,热过滤,将溶液冷却至-10~-5℃,静置析晶,抽滤,收集获得的晶体颗粒,60℃下真空干燥至恒重,X射线衍射谱图显示得透明结晶的晶型A。

[0075] 对比例2晶型A1的制备

[0076] 本发明中使用的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A1参考专利CN105399643A中实施例1制备。具体实施方式为在 N_2 保护下,向50mL的三口瓶中加入45mL丙酮,然后降温至10℃,在搅拌作

用下加入甲磺酸3.85g,搅拌10mL后转移至100mL的恒压滴液漏斗待滴加。在N₂保护下,于室温下依次向250mL的四口瓶中加入11g沙芬酰胺(Base-SAF-4)及175mL的丙酮,然后在搅拌作用下升温至50℃,搅拌30min至完全溶解。控制温度50℃,将待用的丙酮甲磺酸溶液向澄清的Base-SAF-4的溶液中滴加,滴加时间约1~2h,滴加完毕后同温下保温搅拌1.5h,保温毕降至30℃析晶1h,抽滤,用丙酮35mL淋洗滤饼,抽滤至干,45℃真空干燥恒重,得14.2g白色固体,X射线衍射谱图显示得晶型A1。

[0077] 对比例3晶型B的制备

[0078] 本发明中使用的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型B参考专利CN105017060A中实施例1制备。具体实施方式为在温度45-50℃下,将沙芬酰胺甲磺酸盐10g,搅拌溶解于乙醇和水的混合溶剂中,其中,乙醇体积为沙芬酰胺甲磺酸盐重量的6倍,即60mL;水体积是沙芬酰胺甲磺酸盐重量的1倍,即10mL,溶解后趁热过滤,滤液降温至20-25℃,缓慢搅拌析晶,过滤出晶体,35-40℃真空干燥,即得9.6g,收率96%,X射线衍射谱图显示得晶型B。

[0079] 对比例4晶型H1的制备

[0080] 本发明中使用的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型H1参考专利W02011047767A1制备,X射线衍射谱图显示得晶型H1。

[0081] 对比例5晶型NF6的制备

[0082] 本发明中使用的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型NF6参考专利W02011047767A1制备,X射线衍射谱图显示得晶型NF6。

[0083] 测试例

[0084] 将制得的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6的样品与沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C开展影响因素试验、加速稳定性试验,试验方法参照《中国药典(2010)》第二部附录XIXC《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》。

[0085] 一、影响因素试验:

[0086] 1、高温试验:取制得的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6的样品与沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C,于60℃温度下放置10天,在第5天和第10天取样,测各项指标与0天样品比较,试验结果见表1。

[0087] 2、高湿试验:取制得的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6的样品与沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C,于相对湿度(RH)75%下放置10天,在第5天和第10天取样,测各项指标与0天样品比较,试验结果见表1。

[0088] 3、强光照射试验:取制得的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6的样品与沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C,于光照度为(4500±500)Lux的条件下放置10天,在第5天和第10天取样,测各项指标与0天样品比较,试验结果见表1。

[0089] 表1影响因素试验结果

[0090]

测试样品	试验条件	时间/天	含量 (%)	有关物质	XRPD
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 A	0 天	0	99.55%	0.15%	-----
	光照 4500Lux	5	99.30%	0.20%	无变化
		10	98.81%	0.25%	无变化
	高温 60℃	5	99.44%	0.16%	无变化
		10	99.33%	0.20%	无变化
	高湿 RH75%	5	98.55%	0.22%	发生变化
		10	98.22%	0.55%	发生变化
	沙芬酰胺	0 天	0	99.81%	0.08%

[0091]

甲磺酸盐 晶型 A1	光照 4500Lux	5	99.80%	0.07%	无变化
		10	99.81%	0.05%	无变化
	高温 60°C	5	99.75%	0.06%	无变化
		10	99.76%	0.07%	无变化
	高湿 RH75%	5	99.65%	0.08%	发生变化
		10	99.55%	0.08%	发生变化
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 B	0 天	0	99.85%	0.13%	----
	光照 4500Lux	5	99.81%	0.18%	无变化
		10	99.80%	0.20%	发生变化
	高温 60°C	5	99.82%	0.18%	无变化
		10	99.79%	0.19%	无变化
	高湿 RH75%	5	99.81%	0.16%	无变化
10		99.77%	0.22%	发生变化	
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 C	0 天	0	99.82%	0.05%	-----
	光照 4500Lux	5	99.83%	0.06%	无变化
		10	99.91%	0.05%	无变化
	高温 60°C	5	99.82%	0.06%	无变化
		10	99.81%	0.05%	无变化
	高湿 RH75%	5	99.81%	0.05%	无变化
10		99.79%	0.05%	无变化	
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 H1	0 天	0	99.89%	0.08%	-----
	光照 4500Lux	5	98.88%	0.12%	无变化
		10	98.55%	0.22%	无变化
	高温 60°C	5	99.91%	0.08%	无变化
		10	99.89%	0.08%	无变化
	高湿 RH75%	5	99.55%	0.12%	发生变化
10		99.45%	0.18%	发生变化	
沙芬酰胺 甲磺酸盐	0 天	0	99.89%	0.08%	无变化
	光照 4500Lux	5	99.88%	0.08%	无变化

[0092]	晶型 NF6		10	99.87%	0.09%	无变化
		高温 60°C	5	99.77%	0.12%	发生变化
			10	99.68%	0.18%	发生变化
	高湿 RH75%		5	99.87%	0.08%	无变化
			10	99.85%	0.08%	无变化

[0093] (二) 加速稳定性试验:

[0094] 将制得的沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6的样品和沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C在恒温恒湿箱中进行6个月的加速稳定性试验。试验条件是:40°C/75%相对湿度(RH),分别于0、1、2、3、6个月取样,用高效液相色谱法进行纯度和杂质检验以及XRD表征,结果见表2。

[0095] 表2加速稳定性试验结果

测试样品	试验条件	时间/月	含量 (%)	有关物质	XRPD
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 A	45°C/75%RH	0	99.81%	0.08%	----
		1	99.80%	0.09%	发生变化
		2	99.75%	0.15%	发生变化
		3	99.64%	0.18%	发生变化
		6	99.55%	0.29%	发生变化
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 A1	45°C/75%RH	0	99.91%	0.05%	无变化
		1	99.88%	0.06%	发生变化
		2	99.89%	0.05%	发生变化
		3	99.85%	0.05%	发生变化
		6	99.84%	0.05%	发生变化
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 B	45°C/75%RH	0	99.85%	0.13%	无变化
		1	99.80%	0.14%	发生变化
		2	99.70%	0.19%	发生变化
		3	99.50%	0.22%	发生变化

		6	98.50%	0.50%	发生变化	
[0097]	沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 C	45°C/75%RH	0	99.82%	0.05%	无变化
		1	99.81%	0.05%	无变化	
		2	99.81%	0.05%	无变化	
		3	99.82%	0.05%	无变化	
		6	99.79%	0.06%	无变化	
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 H1	45°C/75%RH	0	99.89%	0.09%	无变化	
		1	99.85%	0.10%	发生变化	
		2	99.75%	0.12%	发生变化	
		3	99.63%	0.23%	发生变化	
		6	99.50%	0.32%	发生变化	
沙芬酰胺 甲磺酸盐 晶型 NF6	45°C/75%RH	0	99.89%	0.08%	无变化	
		1	99.88%	0.09%	无变化	
		2	99.87%	0.09%	无变化	
		3	99.85%	0.10%	无变化	
		6	99.80%	0.11%	无变化	

[0098] 由上表结果可知,沙芬酰胺甲磺酸盐晶型C的稳定性强于沙芬酰胺甲磺酸盐晶型A、A1、B、H1、NF6,特别在高湿条件下,晶型C与NF6更加稳定。进一步比较发现,高温条件下,晶型C比NF6更稳定。

[0099] 最后应当说明的是:以上实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员根据本发明的上述内容作出的一些非本质的改进和调整均属于本发明的保护范围。

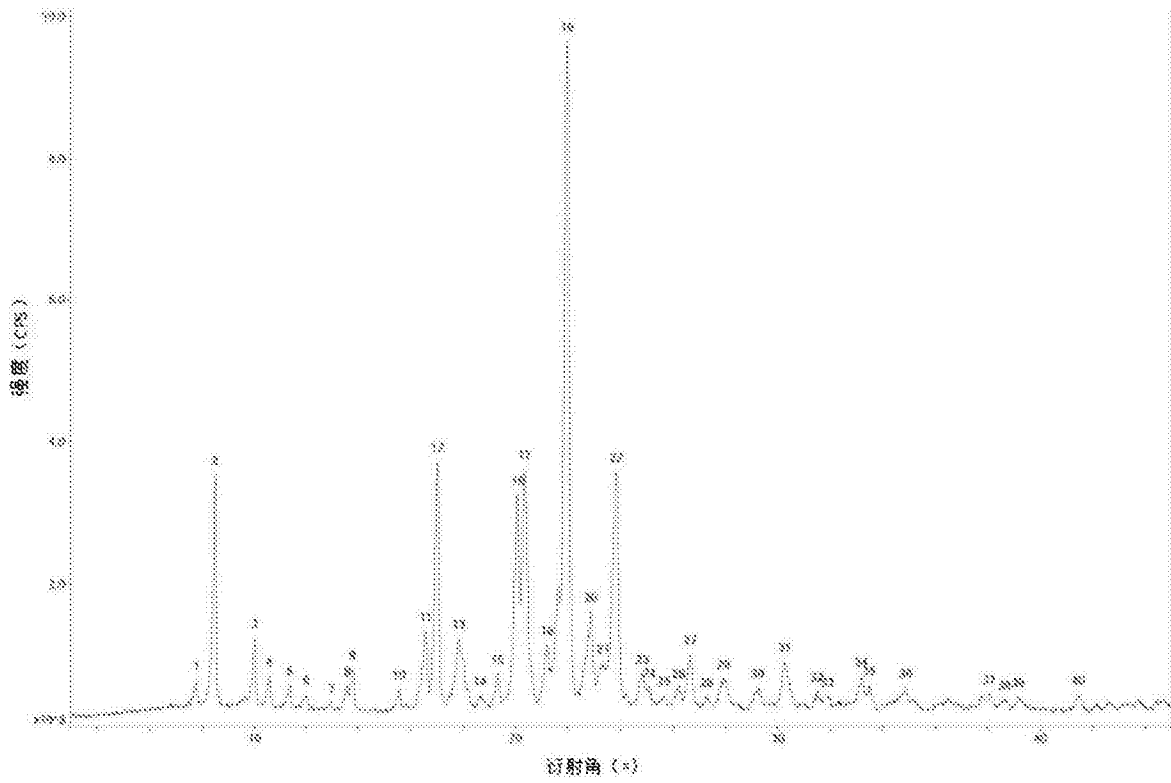


图1

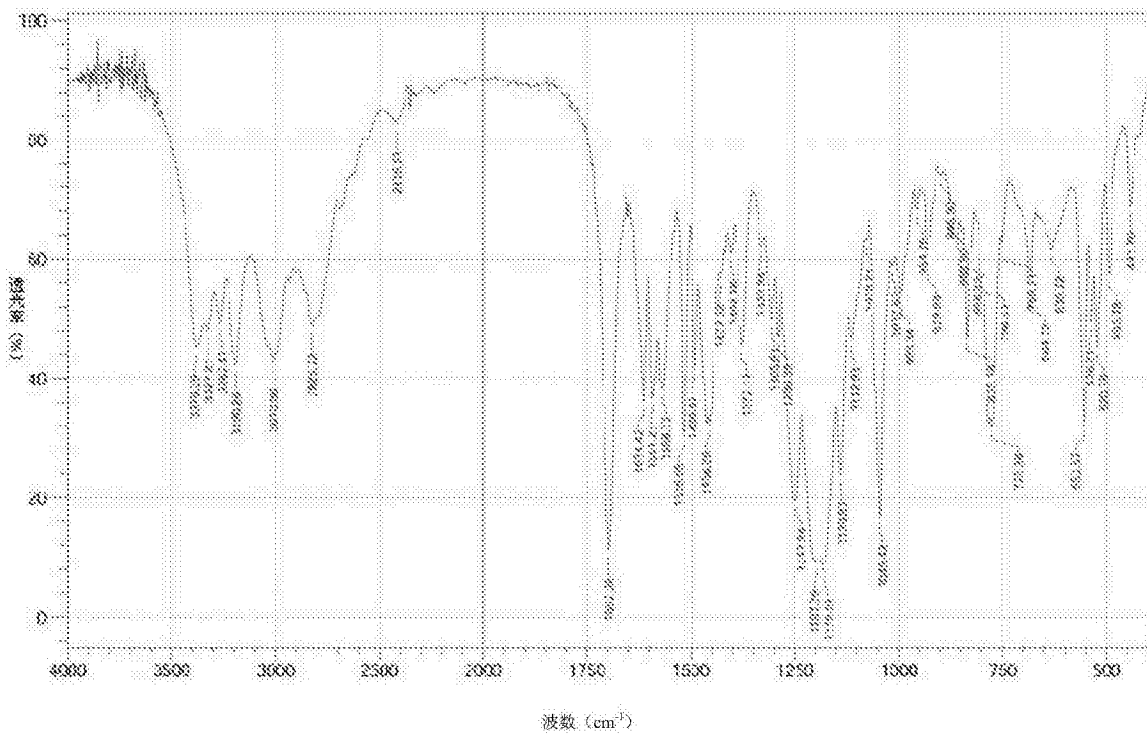


图2

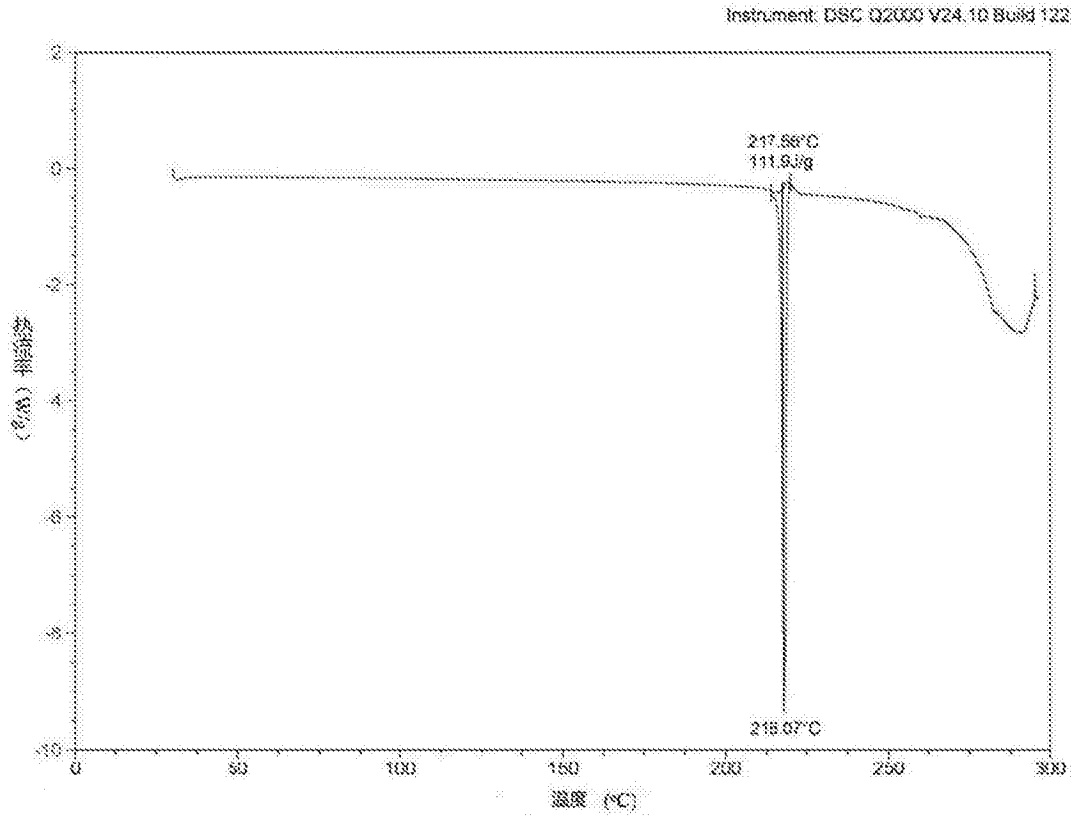


图3

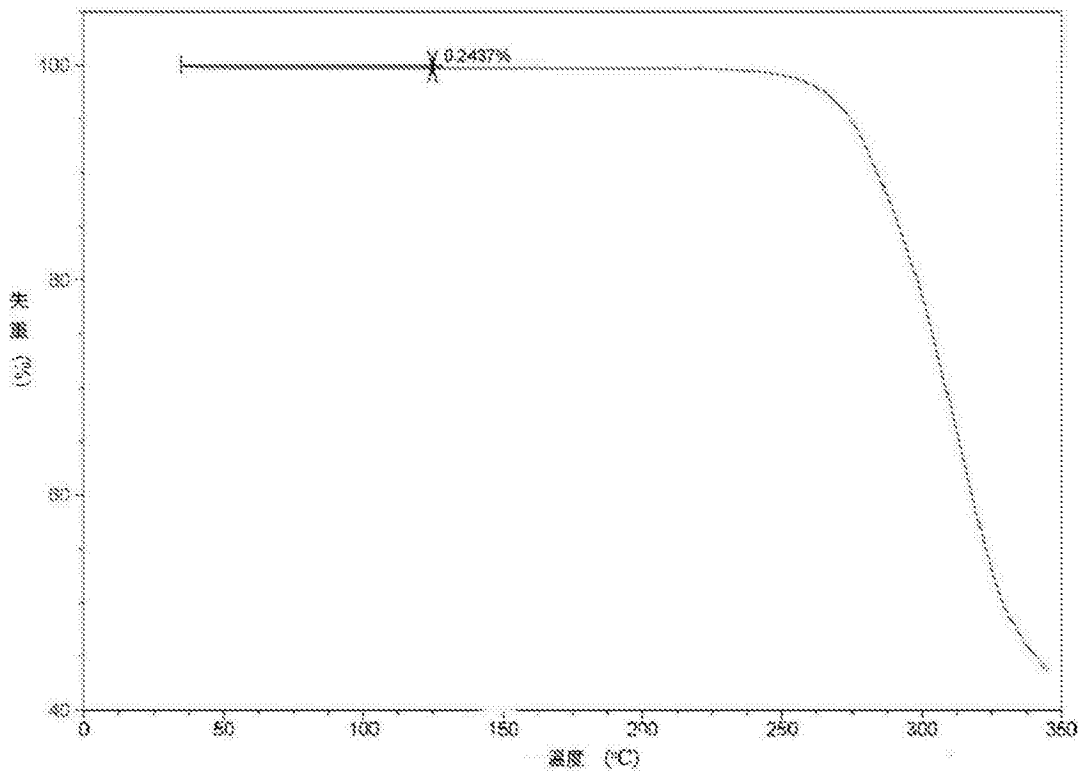


图4