



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101768124 B

(45) 授权公告日 2012. 01. 04

(21) 申请号 200810246726. 8

审查员 陈炜梁

(22) 申请日 2008. 12. 30

(73) 专利权人 北京本草天源药物研究院
地址 100039 北京市丰台区靛厂村 795 号

(72) 发明人 顾群 孙学伟 徐春霞 米长江
阮爱华 李志刚 李学敏 孙德杰

(51) Int. Cl.

C07D 249/04 (2006. 01)

A61K 31/4192 (2006. 01)

A61P 25/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1225087 A, 1999. 08. 04, 实施例 17, 说明书第 7 页第 6 段.

CN 1225087 A, 1999. 08. 04, 实施例 17, 说明书第 7 页第 6 段.

CN 1217716 A, 1999. 05. 26, 说明书第 1 页第 1 段.

US 4789680 A, 1988. 12. 06, 实施例 30, 说明书 11 栏第 10 段, 12 栏第 2 段.

US 4789680 A, 1988. 12. 06, 实施例 30, 说明书 11 栏第 10 段, 12 栏第 2 段.

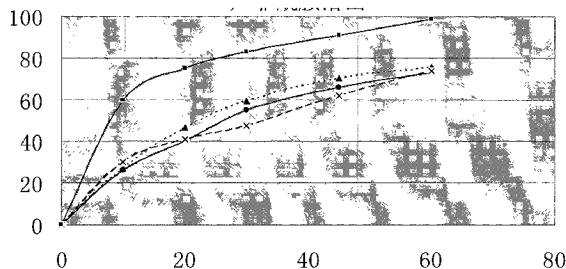
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 3 页

(54) 发明名称

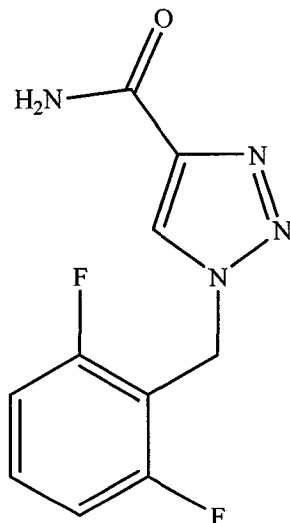
一种药物晶体及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了卢菲酰氨新晶体及其制备方法, 该新晶体经过 X-射线粉末图谱方法、KBr 压片-透射法测定红外光谱、在差示扫描量法热分析测定; 该新晶体制备的制剂具有更好的溶出度, 更加适合癫痫发作期的患者使用。



1. 下列化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶体,



其特征在于：

以 X-射线粉末图谱方法测定 2θ 角为 :8.28, 13.32, 15.56, 16.82, 18.14, 19.30, 20.30, 21.70, 24.06, 25.30, 27.32, 27.78, 28.94, 31.66, 34.24, 35.90, 39.56 度；

KBr 压片 - 透射法测定红外光谱具有下列吸收 :3411, 3189, 3093, 1634, 1560, 1474, 1398, 1325, 1285, 1236, 1126, 1081, 1052, 1037, 1014, 886, 840, 799, 780, 769, 723, 687 cm^{-1} ；

在差示扫描量法热分析图中, 在 230 $^{\circ}\text{C}$ -250 $^{\circ}\text{C}$ 范围内有吸热信号, 峰值温度 240-246 $^{\circ}\text{C}$ 。

2. 一种制备权利要求 1 所述晶体的方法, 其特征是按如下步骤进行：

将 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺加入二甲基亚砜中, 加热溶解完全, 将溶解液在搅拌下滴加入水中, 滴毕, 继续搅拌, 过滤, 水洗涤, 未滤过物质干燥, 得到晶体。

3. 根据权利要求 1 所述的晶体, 其纯度大于等于 95% 小于 100%。

4. 根据权利要求 1 所述的晶体制备的药物制剂。

5. 根据权利要求 1 所述的晶体在制备治疗癫痫或癫痫继发性药物中的应用。

一种药物晶体及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,具体涉及一种药物新品型及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 药物在结晶时由于受各种因素影响,使分子内或分子间键合方式发生改变,致使分子或原子在晶格空间排列不同,形成不同的晶体结构,同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同,从而影响了药物的稳定性、生物利用度及疗效,该种现象在口服固体制剂方面表现得尤为明显,药物不同晶型现象是影响药品质量与临床疗效的重要因素之一。因此,对药物晶型的研究是药物研究过程中的重中之重。

[0003] 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺是由瑞士诺华制药公司开发的新一代抗癫痫药,本品在我国尚未上市及销售;1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺属于难溶性药物,在水、甲醇、乙腈、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、氢氧化钠、盐酸中都不溶或仅仅微溶。中国专利 98800011.3(公开日为 1999 年 5 月 26 日)、98805675.5(公开日为 2000 年 7 月 5 日)、200410047367.5(公开日为 2007 年 2 月 7 日),对该药物四种不同晶型进行了研究,其中 A、B、C 三种晶型的溶出度比 A' 晶型好,但依然不是很理想,特别是在 0-15 分钟溶出度,因此,研究一种溶出度好的晶型势在必行。

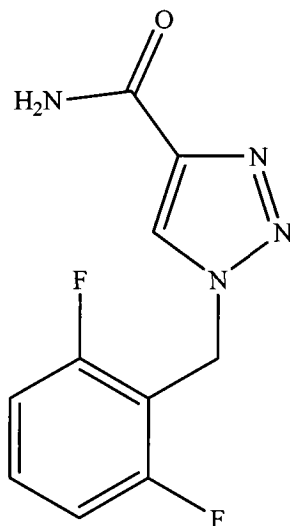
发明内容

[0004] 基于上述原因,我们的科研人员通过长期的科学实验,发现一种新的晶型,这种新晶型为原料制备的口服固体制剂有着比现有晶型(公开专利中 A、A'、B、C)更好的溶出度,特别是在 0-15 分钟内的溶出度是公开专利 A、B、C 三种晶型的 2 倍以上,更加适合癫痫患者在发作期内应用。

[0005] 本发明通过以下技术方案实现的。

[0006] 下列化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的晶体,

[0007]



[0008] 其特征在于：

[0009] 以 X-射线粉末图谱方法测定 2θ 角为：8.28, 13.32, 15.56, 16.82, 18.14, 19.30, 20.30, 21.70, 24.06, 25.30, 27.32, 27.78, 28.94, 31.66, 34.24, 35.90, 39.56 度；

[0010] 上述数值因为仪器、方法、环境等客观因素，可以由 ± 2 的误差。

[0011] KBr 压片 - 透射法测定红外光谱具有下列吸收：3411, 3189, 3093, 1634, 1560, 1474, 1398, 1325, 1285, 1236, 1126, 1081, 1052, 1037, 1014, 886, 840, 799, 780, 769, 723, 687cm^{-1} ；

[0012] 上述数值因为仪器、方法、环境等客观因素，可以由 ± 10 的误差。

[0013] 在差示扫描量法热分析图中，在 230°C - 250°C 范围内有吸热信号，峰值温度 240 - 246°C 。

[0014] 上述数值因为仪器、方法、环境等客观因素，可以由 ± 2 的误差。

[0015] 上述晶体，可以通过结晶法得到，也可以通过本申请的方法进行制备，包括但不限于下述制备方法：将 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺加入二甲基亚砜中，加热溶解完全，将溶解液在搅拌下滴加入水中，滴毕，继续搅拌，过滤，水洗涤，未滤过物质干燥，得到晶体。

[0016] 上述晶体，其纯度大于等于 95% 小于 100%。

[0017] 上述晶体制备的药物制剂。

[0018] 本发明所述的药物制剂包括但不限于片剂、胶囊剂、微丸剂、颗粒剂、滴丸剂等常规的口服制剂。

[0019] 上述晶体在制备治疗癫痫或癫痫继发性药物中的应用。

附图说明

[0020] 1、图 1 为本发明新晶体 X-射线粉末图谱；

[0021] 测定 2θ 角为：8.28, 13.32, 15.56, 16.82, 18.14, 19.30, 20.30, 21.70, 24.06, 25.30, 27.32, 27.78, 28.94, 31.66, 34.24, 35.90, 39.56 度。

[0022] 2、图 2 为本发明新晶体 KBr 压片 - 透射法测定红外光谱图；

[0023] 具有下列吸收：3411, 3189, 3093, 1634, 1560, 1474, 1398, 1325, 1285, 1236, 1126, 1081, 1052, 1037, 1014, 886, 840, 799, 780, 769, 723, 687cm^{-1} 。

[0024] 3、图 3 为差示扫描量法热分析图谱；

[0025] 在 230℃ -250℃ 范围内有吸热信号，峰值温度 240-246℃。

[0026] 4、图 4 为现有专利 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 A 晶体、B 晶体、C 晶体、本发明新晶体固体制剂的溶出曲线图；其中横坐标为时间，纵坐标为溶出度，不同曲线代表的晶型如下所示：

[0027] ---▲--- C 晶型

[0028] —●— A 晶型

[0029] --x-- B 晶型

[0030] —■— 本发明晶型

[0031] 实验结论：通过溶出曲线图，我们可以得知，本发明新晶体制备的制剂的溶出度要高于现有专利晶型的溶出度，特别是在 0-15 分钟内，本发明晶体比现有 A、B、C 晶型溶出度要高出 2 倍多，本发明新晶体制备的制剂更适合癫痫发作时患者的使用，充分说明本发明具有科学意义。

[0032] 药理试验

[0033] 本发明晶体制备得药物制剂能有效拮抗数种电刺激及化学性癫痫发作模型动物的强直相及阵挛相癫痫发作。本发明晶体制备得药物制剂抑制啮齿类动物最大电休克性强直-阵挛发作的口服 ED₅₀ 为 5 ~ 17mg/kg，但对戊四唑诱导的发作疗效较差。该药能有效抑制刺激实验猫大脑杏仁核引起的癫痫发作以及对非激动猫电刺激导致的海马和皮层的后释放。在皮层运动区埋植 rufinamide 可减轻或取消氢氧化铝埋植所致的恒河猴慢性复发型癫痫部分性发作，疗效通常强于其它抗惊厥药物。

[0034] 本发明晶体制备得药物制剂是通过抑制钠依赖性动作电位频率起作用，提示其药效源于膜稳定作用。实验表明，其浓度大于 10umol/L 时对单胺类、肾上腺素、组胺、乙酰胆碱、甘氨酸、AMPA-kainate、NMDA 或 GABA 神经递质-受体系统无明显影响。

[0035] 制备实施例

[0036] 实施例 1

[0037] 本发明新晶体

[0038] 以 X-射线粉末图谱方法测定 2θ 角为：8.17, 13.16, 15.20, 16.09, 18.13, 19.12, 20.880, 21.07, 23.50, 25.01, 27.64, 28.30, 29.79, 31.92, 35.23, 35.37, 39.30 度；

[0039] KBr 压片-透射法测定红外光谱具有下列吸收：3409, 3172, 3081, 1637, 1566, 1464, 1396, 1318, 1280, 1238, 1124, 1071, 1062, 1035, 1011, 889, 851, 793, 789, 761, 723, 686cm⁻¹；

[0040] 在差示扫描量法热分析图中，在 230℃ -252℃ 范围内有吸热信号，峰值温度 243-247℃。

[0041] 上述晶体，其纯度大于等于 95% 小于 100%。

[0042] 上述晶体制备的药物制剂。

[0043] 本发明所述的药物制剂包括但不限于片剂、胶囊剂、微丸剂、颗粒剂、滴丸剂等常规的口服制剂。

[0044] 上述晶体在制备治疗癫痫或癫痫继发性药物中的应用。

[0045] 实施例 2

[0046] 本发明新晶体

[0047] 以 X-射线粉末图谱方法测定 2θ 角为 :8.21, 13.19, 15.47, 16.15, 18.07, 19.10, 20.89, 21.04, 23.52, 25.11, 27.72, 28.35, 29.75, 32.04, 35.19, 35.04, 39.37 度 ;

[0048] KBr 压片 - 透射法测定红外光谱具有下列吸收 :3404, 3179, 3085, 1630, 1561, 1468, 1399, 1321, 1283, 1234, 1128, 1074, 1059, 1038, 1015, 881, 849, 794, 782, 765, 721, 685cm^{-1} ;

[0049] 在差示扫描量法热分析图中, 在 231°C - 249°C 范围内有吸热信号, 峰值温度 241 - 246°C 。

[0050] 上述晶体, 其纯度大于等于 95% 小于 100%。

[0051] 上述晶体制备的药物制剂。

[0052] 本发明所述的药物制剂包括但不限于片剂、胶囊剂、微丸剂、颗粒剂、滴丸剂等常规的口服制剂。

[0053] 实施例 3

[0054] 本发明新晶体

[0055] 以 X-射线粉末图谱方法测定 2θ 角为 :8.28, 13.32, 15.56, 16.82, 18.14, 19.30, 20.30, 21.70, 24.06, 25.30, , 27.32, 27.78, 28.94, 31.66, 34.24, 35.90, 39.56 度 ;

[0056] KBr 压片 - 透射法测定红外光谱具有下列吸收 :3411, 3189, 3093, 1634, 1560, 1474, 1398, 1325, 1285, 1236, 1126, 1081, 1052, 1037, 1014, 886, 840, 799, 780, 769, 723, 687cm^{-1} ;

[0057] 在差示扫描量法热分析图中, 在 230°C - 250°C 范围内有吸热信号, 峰值温度 240 - 246°C 。

[0058] 上述晶体, 其纯度大于等于 95% 小于 100%。

[0059] 上述晶体制备的药物制剂。

[0060] 本发明所述的药物制剂包括但不限于片剂、胶囊剂、微丸剂、颗粒剂、滴丸剂等常规的口服制剂。

[0061] 上述晶体在制备治疗癫痫或癫痫继发性药物中的应用。

[0062] 上述实施例 1、实施例 2、实施例 3 的新晶体可以通过结晶法得到, 也可以通过本申请的方法进行制备, 包括但不限于下述制备方法 : 将 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺加入二甲基亚砜中, 加热溶解完全, 将溶解液在搅拌下滴加入水中, 滴毕, 继续搅拌, 过滤, 水洗涤, 未滤过物质干燥, 得到晶体。

[0063] 注 : 本发明所要求保护的具体技术方案, 不限于上述实施例所表达的技术方案的具体组合。

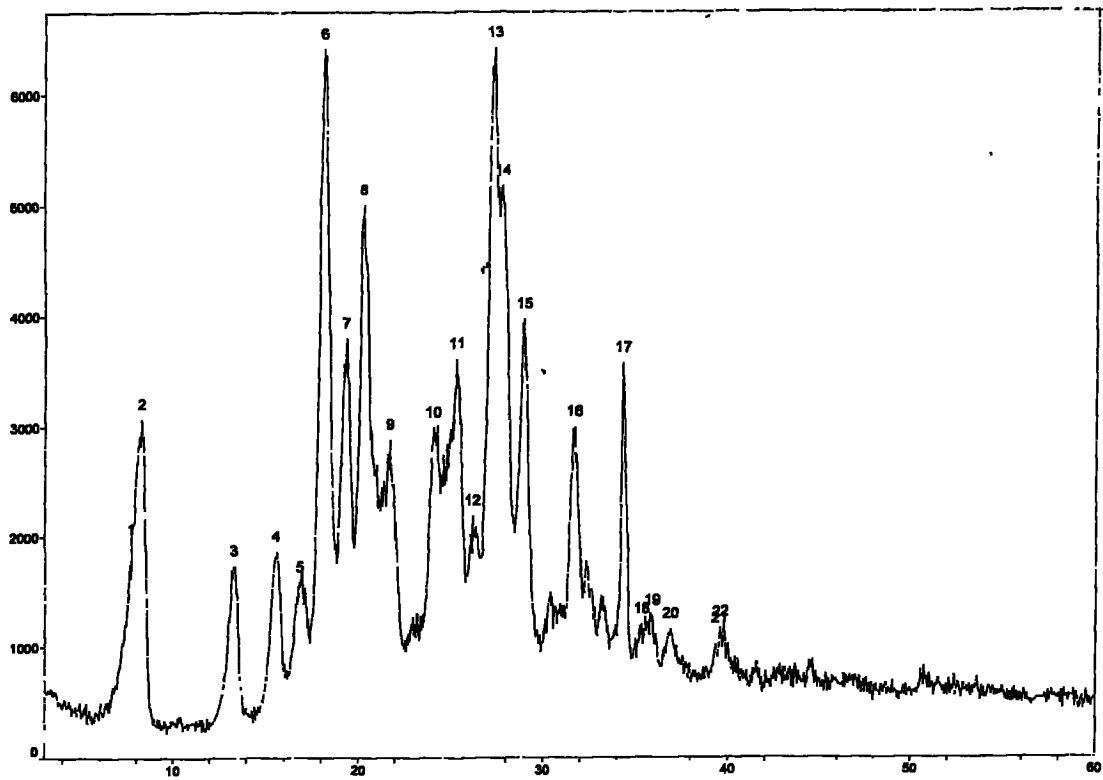


图 1

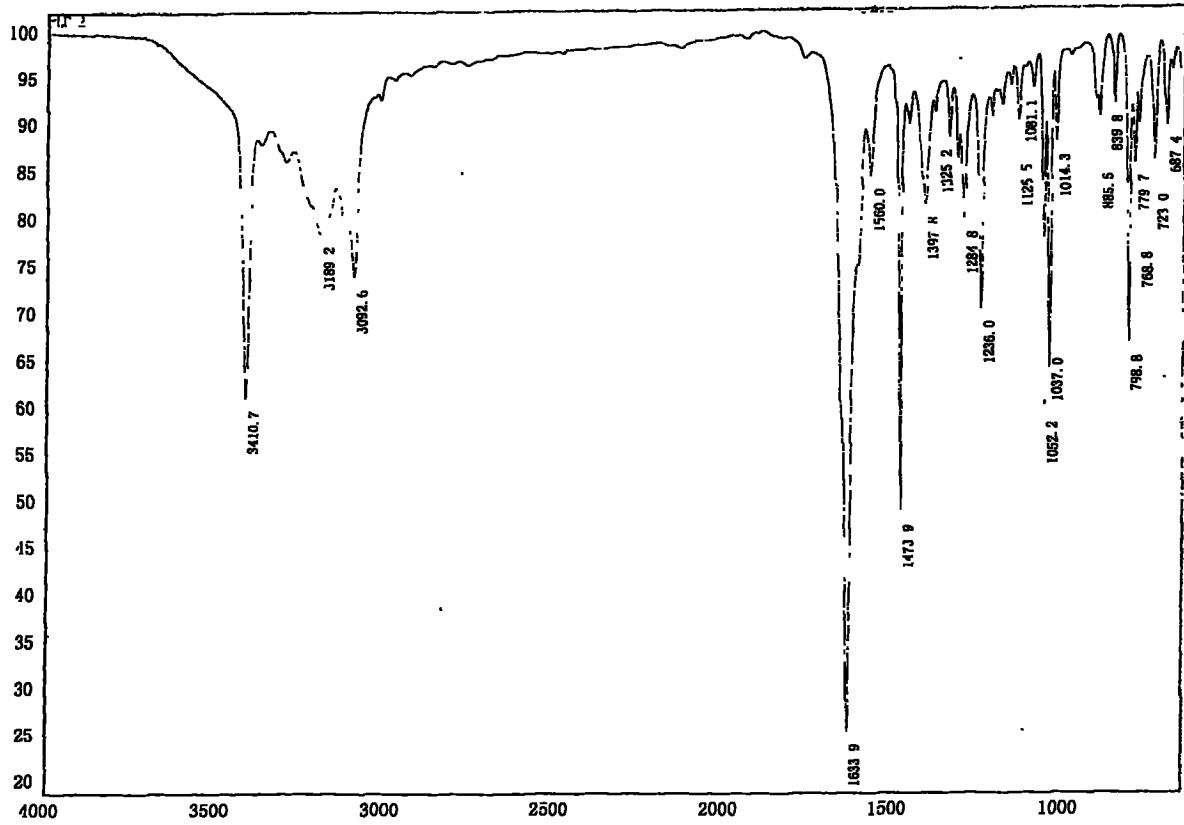


图 2

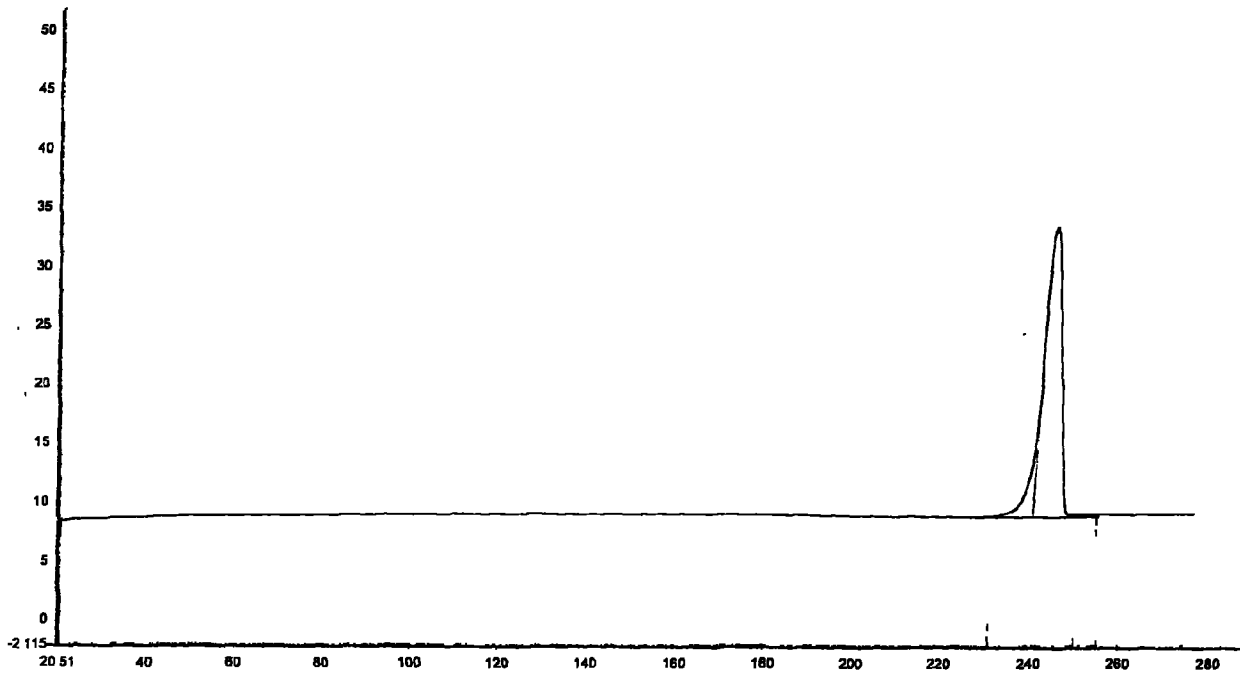


图 3

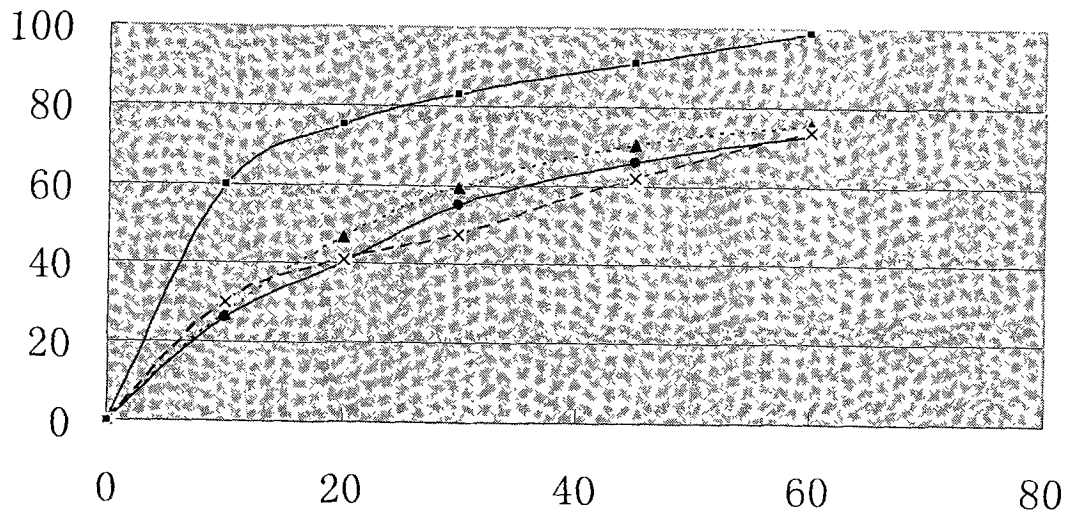


图 4