



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102351812 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 18

(21) 申请号 201110268384. 1

页第 2 段 .

(22) 申请日 2008. 12. 01

审查员 刘广宇

(62) 分案原申请数据

200810227863. 7 2008. 12. 01

(73) 专利权人 北京四环制药有限公司

地址 101114 北京市通州区三间房机场院内

(72) 发明人 车冯升

(74) 专利代理机构 北京兆君联合知识产权代理

事务所 (普通合伙) 11333

代理人 胡敬红

(51) Int. Cl.

*C07D 295/185* (2006. 01)

*C07C 309/04* (2006. 01)

*C07C 303/44* (2006. 01)

*A61K 31/496* (2006. 01)

*A61P 9/00* (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101058566 A, 2007. 10. 24, 说明书第 8 页  
第 1 段到最后 1 段 .

CN 101058568 A, 2007. 10. 24, 说明书第 12

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 9 页

(54) 发明名称

甲磺酸桂哌齐特晶型 III 及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及“甲磺酸桂哌齐特晶型 III 及其制备方法”,属于化学制药领域。本发明制备得到甲磺酸桂哌齐特的晶型 II 在水中溶解度大于无定形原料,特别适用于注射剂,其晶型的化学稳定性较无定形原料要好,给药品生产、原料药的储藏和运输带来了便利,同时提高了药物的安全性,为药物临床应用提供了安全保障。

1. 甲磺酸桂哌齐特晶型 III, 其特征在于: 其为甲磺酸桂哌齐特二水合物, 其 XRD-粉末衍射图如图 7 所示。

2. 如权利要求 1 所述的甲磺酸桂哌齐特晶型 III, 其特征在于: 其 DSC 中融化吸热峰转变在 246°C。

3. 权利要求 1 或 2 所述的甲磺酸桂哌齐特晶型 III 的制备方法, 避光条件下, 将 2g 甲磺酸桂哌齐特加到 10ml 水中, 溶解, 并补加 5g 甲磺酸桂哌齐特, 搅拌 30min, 过滤, 静置保存 18 天, 有固体析出, 抽滤, 抽干, 常温放置 6h, 收集样品, 获得甲磺酸桂哌齐特的二水合物。

4. 权利要求 1-2 任一项所述的甲磺酸桂哌齐特晶型 III 在制备治疗和 / 或预防心脑血管疾病的药物中的应用。

5. 根据权利要求 4 所述的应用, 所述药物的剂型为药学上可接受的任一剂型。

## 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 及其制备方法

[0001] 该申请为发明名称为“甲磺酸桂哌齐特晶型及其制备方法”，申请号为 2008102278637 的发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于医药技术领域，具体涉及甲磺酸桂哌齐特晶型及其制备方法。

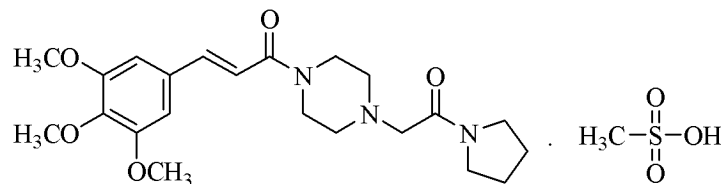
### 背景技术

[0003] 马来酸桂哌齐特是桂哌齐特的马来酸盐，在中国上市的剂型主要为注射液。马来酸桂哌齐特具有扩张脑血管和促进神经细胞营养代谢的双重作用，近两年在国内已开始应用于心脑血管的治疗。马来酸桂哌齐特为钙离子通道阻滞剂，通过阻止  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜进入平滑肌细胞内，使血管平滑肌松弛，脑血管、冠状血管和外周血管扩张，从而缓解血管痉挛、降低血管阻力、增加血流量，能增强腺苷和环磷酸腺苷 (cAMP) 的作用，降低氧耗，能抑制 cAMP 磷酸二酯酶，使 cAMP 数量增加，还能提高红细胞的柔韧性和变形性，提高其通过细小血管的能力，降低血液的粘性，改善微循环，可通过提高脑血管的血流量，改善脑的代谢。

[0004] 桂哌齐特的结构中有一顺反异构的双键，在长期的存放过程中，其顺式异构体含量会明显升高，而该顺式异构体具有较大的毒性，给药品生产、原料药的储藏和运输带来了极大的不便，且对药物安全性影响较大，给临床应用带来一定的风险。

[0005] 专利申请“桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法”（申请号：200710096248.2）中得到一种甲磺酸桂哌齐特，结构式如下：

[0006]



[0007] 其在水中的溶解度较马来酸桂哌齐特要大，其稳定性也比马来酸桂哌齐特要好，特别适合制成注射液，符合桂哌齐特的用药剂型，虽然上述提到的甲磺酸盐的药物安全性影响减小了，但药物安全性问题还是存在，原料甲磺酸桂哌齐特为无定形粉末，化学性质不稳定，它的结构中有一顺反异构的双键，在长期的存放过程中，其顺式异构体含量会明显升高，而该顺式异构体具有较大的毒性，给临床应用带来一定的风险。因此，有必要进一步提高甲磺酸盐的稳定性，使药物安全性影响降到最低限度。

### 发明内容

[0008] 本发明针对上述领域中的缺陷，提供甲磺酸桂哌齐特的不同晶型，其在水中的溶解度有所提高，原料稳定性好，提高了药物安全性。

[0009] 同时提供甲磺酸桂哌齐特晶型的制备方法。

[0010] 甲磺酸桂哌齐特晶型 I，其特征在于：使用 Cu-K $\alpha$  辐射，以  $2\theta$  角度表示的 X-射线

粉末衍射在  $5.3 \pm 0.2$ ,  $9.2 \pm 0.2$ ,  $22.8 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0011] 甲磺酸桂哌齐特晶型 I, 其特征还在于: 其 DSC 中熔化吸热峰转变在  $244^{\circ}\text{C}$ , 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $16.9 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$ ,  $17.7 \pm 0.2$ ,  $20.6 \pm 0.2$ ,  $21.2 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0012] 甲磺酸桂哌齐特晶型 II, 其特征还在于: 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $9.1 \pm 0.2$ ,  $17.1 \pm 0.2$ ,  $22.8 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0013] 甲磺酸桂哌齐特晶型 II, 其特征还在于: 其 DSC 中熔化吸热峰转变在  $245^{\circ}\text{C}$ , 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $16.7 \pm 0.2$ ,  $17.6 \pm 0.2$ ,  $18.6 \pm 0.2$ ,  $19.0 \pm 0.2$ ,  $25.7 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0014] 甲磺酸桂哌齐特晶型 III, 其特征还在于: 为甲磺酸桂哌齐特二水合物, 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $5.8 \pm 0.2$ ,  $11.5 \pm 0.2$ ,  $17.2 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0015] 甲磺酸桂哌齐特晶型 III, 其特征还在于: 为甲磺酸桂哌齐特二水合物, 其 DSC 中熔化吸热峰转变在  $246^{\circ}\text{C}$ , 使用 Cu-K $\alpha$  辐射, 以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $16.4 \pm 0.2$ ,  $18.0 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $21.7 \pm 0.2$ ,  $23.6 \pm 0.2$  处有特征峰。

[0016] 甲磺酸桂哌齐特晶型 I 的制备方法, 将甲磺酸桂哌齐特加入到二氯甲烷、三氯甲烷、硝基甲烷、DMF 中的一种或多种溶剂中微热溶解, 溶剂挥发后得到晶体, 其中溶质与溶剂的比例为  $1\text{g} : 40\text{--}80\text{mL}$ , 或者将甲磺酸桂哌齐特加入到二氯甲烷、三氯甲烷、硝基甲烷、DMF、甲醇、乙二醇单甲醚中微热溶解, 再将溶液滴加到乙醚、甲基叔丁基醚、乙腈中, 析出晶体, 其中溶质与溶剂的比例为  $1\text{g} : 10\text{--}40\text{mL}$ , 溶液滴加时, 溶液与溶剂的比例为  $1\text{mL} : 30\text{--}60\text{mL}$ 。

[0017] 甲磺酸桂哌齐特晶型 II 的制备方法, 将甲磺酸桂哌齐特溶解于甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、乙腈溶剂中的一种或几种, 静置, 溶剂挥发后得晶体, 其中溶质与溶剂的比例为  $2\text{g} : 3\text{--}10\text{mL}$ , 或者将甲磺酸桂哌齐特溶解于硝基甲烷, 再将溶液滴加到乙腈中, 或者将甲磺酸桂哌齐特溶解于 DMSO 溶剂, 再将溶液滴加到四氯化碳和乙醚的混合溶剂中, 析出晶体, 其中溶质与溶剂的比例为  $1\text{g} : 5\text{--}20\text{mL}$ , 溶液滴加时, 溶液与溶剂的比例为  $1\text{mL} : 10\text{--}20\text{mL}$ 。

[0018] 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 的制备方法, 将甲磺酸桂哌齐特溶解于水中, 静置或加入丙酮后静置, 析出晶体, 其中溶质与水的比例  $1\text{g} : 4\text{--}10\text{mL}$ , 丙酮与水的比例为  $1 : 5$ 。

[0019] 甲磺酸桂哌齐特晶型 I、II、III 在制备治疗和 / 或预防心脑血管疾病的药物中的应用。

[0020] 所述药物的剂型为药学上可接受的任一剂型。

[0021] 本发明采用专利申请“桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法”(申请号: 200710096248.2) 所述的方法制备得到的甲磺酸桂哌齐特, 对其进行晶型检测为无定形晶体, 见附图 1。通过单一溶剂以及混合溶剂培养单晶, 并且采用液液和气液扩散扩散的方法培养单晶及其粉末, 通过粉末 XRD、单晶 XRD 测试、热重-热差分析 (TGA-DSC)、元素分析等测试结果分析, 发现制得多种晶型, 较无定形晶体稳定性较好的有晶型 I、晶型 II 和晶型 III, 其中晶型 III 带有两个溶剂分子。

[0022] 本发明将该产物作为起始原料, 在溶剂二氯甲烷、三氯甲烷、硝基甲烷、DMF、甲醇 / 乙醚、二氯甲烷 / 乙醚、甲醇 / 甲基叔丁基醚、DMF / 乙醚、乙二醇单甲醚 / 乙醚、乙二醇单甲

醚/乙腈中的结晶均为晶型 I。以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $5.3\pm 0.2$ ,  $9.2\pm 0.2$ ,  $16.9\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $17.7\pm 0.2$ ,  $20.6\pm 0.2$ ,  $21.2\pm 0.2$ ,  $22.8\pm 0.2$  处有特征峰,且  $2\theta$  角度在  $5.3\pm 0.2$ ,  $9.2\pm 0.2$ ,  $22.8\pm 0.2$  三处的特征峰是三强峰。溶解度和稳定性考察实验证明,晶型 I 的溶解度较原料稍大,稳定性好于原料,其 DSC-TGA 和元素分析表明,该晶型不含有结晶水。

[0023] 本发明将该产物作为起始原料,在溶剂甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、乙腈、硝基甲烷/乙腈、DMSO/四氯化碳/乙醚中的结晶为晶型 II。以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $9.1\pm 0.2$ ,  $16.7\pm 0.2$ ,  $17.1\pm 0.2$ ,  $17.6\pm 0.2$ ,  $18.6\pm 0.2$ ,  $19.0\pm 0.2$ ,  $22.8\pm 0.2$ ,  $25.7\pm 0.2$ , 处有特征峰,且  $2\theta$  角度  $9.1\pm 0.2$ ,  $17.1\pm 0.2$ ,  $22.8\pm 0.2$  三处的特征峰是三强峰。溶解度和稳定性考察实验证明,晶型 II 的溶解度较原料稍大,稳定性好于原料,其 DSC-TGA 和元素分析表明,该晶型不含有结晶水。

[0024] 本发明将该产物作为起始原料,在溶剂水,水/丙酮中的结晶为晶型 III。以  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射在  $5.8\pm 0.2$ ,  $11.5\pm 0.2$ ,  $16.4\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$ ,  $18.0\pm 0.2$ ,  $20.2\pm 0.2$ ,  $21.7\pm 0.2$ ,  $23.6\pm 0.2$  处有特征峰,且  $2\theta$  角度  $5.8\pm 0.2$ ,  $11.5\pm 0.2$ ,  $17.2\pm 0.2$  三处的特征峰是三强峰,其 DSC-TGA 和元素分析表明,该晶型含有两个结晶水。溶解度和稳定性考察实验证明,晶型 II 的溶解度较原料稍大,稳定性好于原料。

[0025] 本发明得到的晶型 I、晶型 II、晶型 III,可用于做成各类制剂,由于其溶解度较无定型的甲磺酸桂哌齐特要大,上述晶型尤其适合于制备冻干剂型、口崩溶液剂型等。

[0026] 通过大量的实验证明,本发明甲磺酸桂哌齐特晶型 I、晶型 II 和晶型 III 的化学稳定性比无定形的甲磺酸桂哌齐特要好,在高温、高湿、光照条件下,其顺式异构体的转化率比无定形的甲磺酸桂哌齐特要少,提高了药物的安全性特别是晶型 II,其高温、高湿下的顺式异构体还相应的减少,为药物临床应用提供了安全保障。

## 附图说明

[0027] 图 1 甲磺酸桂哌齐特原料 XRD-粉末衍射图,

[0028] 图 2 甲磺酸桂哌齐特晶型 I 的 XRD-粉末衍射图(在二氯甲烷中析出晶体),

[0029] 图 3 甲磺酸桂哌齐特晶型 I 的 DSC-TGA 图(在二氯甲烷中析出晶体),

[0030] 图 4 甲磺酸桂哌齐特晶型 II 的 XRD-粉末衍射图(在甲醇中析出晶体),

[0031] 图 5 甲磺酸桂哌齐特晶型 II 的 DSC-TGA 图(在甲醇中析出晶体)

[0032] 图 6 甲磺酸桂哌齐特晶型 II 单晶衍射图(在甲醇中析出晶体)

[0033] 图 7 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 的 XRD-粉末衍射图(在水中析出晶体),

[0034] 图 8 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 的 DSC-TGA 图(在水中析出晶体)

[0035] 图 9 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 单晶衍射图(在水中析出晶体)

## 具体实施方式

[0036] 下面结合实施例对本发明做进一步的详细说明。

[0037] 仪器型号及测试条件

[0038] XRD:各种多晶型物的粉末 X-射线衍射图用 Cu  $K\alpha$ -线束( $1.541 \text{ \AA}$ ),通过 D/MAX-RB 型 X 射线衍射仪测得。

[0039] TG/DSC :日本导津 DSC-40M, DTA-40M Thermal Analysis, 升温速率  $10^{\circ}$  /min, 氮气气氛, 流量 40mL/min。

[0040] 元素分析 :德 ELEMENTAR VarioELIII。

[0041] 单晶衍射仪 :Bruker SMART APEX2

[0042] 实施例 1 甲磺酸桂哌齐特原料

[0043] 1.1 原料制备

[0044] 按照专利申请“桂哌齐特的新的药用盐及其制备方法”(申请号: 200710096248.2) 的制备方法, 采用冷却方式析出自色结晶性粉末。

[0045] 1.2 XRD- 粉末衍射图

[0046] 见图 1, 表明按上述专利制备得到的原料为无定型晶体粉末。

[0047] 1.3 溶解度实验

[0048] 能够溶解甲磺酸桂哌齐特的溶剂有 : 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、DMF、水、乙二醇单甲醚、二氯甲烷、氯仿、乙腈、硝基甲烷、DMSO。其中水、甲醇、硝基甲烷、乙二醇单甲醚、DMSO 溶解性极好, 其他一般。不能溶解甲磺酸桂哌齐特的溶剂有 : 叔丁醇、丙酮、丁酮、甲酸乙酯、乙酸乙酯、苯、甲苯、一氯代苯、四氯化碳、正己烷、环己烷、乙醚、甲基叔丁醚、石油醚、四氢呋喃、1,4- 二氧六环。

[0049] 实施例 2 甲磺酸桂哌齐特晶型 I

[0050] 2.1 制备方法

[0051] 甲磺酸桂哌齐特在二氯甲烷、三氯甲烷、硝基甲烷、DMF、甲醇 / 乙醚、二氯甲烷 / 乙醚、甲醇 / 甲基叔丁基醚、DMF / 乙醚、乙二醇单甲醚 / 乙醚、乙二醇单甲醚 / 乙腈中的结晶均为晶型 I。

[0052] 方法一 (以二氯甲烷为例) : 避光条件下, 将 0.5g 甲磺酸桂哌齐特加到 25mL 二氯甲烷中, 微热使其溶解, 搅拌 1h, 过滤, 静置保存, 三天后溶剂挥发干掉, 将固体压碎, 常温放置干燥 6h, 收集样品, 获得甲磺酸桂哌齐特晶型 I。

[0053] 方法二 (以 DMF / 乙醚为例) : 避光条件下, 将 0.7g 甲磺酸桂哌齐特加到 20mL DMF 中, 溶解, 搅拌 30min, 将溶液滴加到 100mL 乙醚中, 析出白色固体结晶, 抽滤, 抽干,  $55^{\circ}\text{C}$  条件下烘干 30min, 收集样品, 获得甲磺酸桂哌齐特晶型 I。

[0054] 其他方法 : 硝基甲烷、DMF、甲醇 / 乙醚、甲醇 / 甲基叔丁基醚、乙二醇单甲醚 / 乙醚、DMF / 乙醚、乙二醇单甲醚 / 乙腈中样品参考以上两种方法获得甲磺酸桂哌齐特晶型 I。

[0055] 2.2 XRD- 粉末衍射测试 :

[0056] 见图 2。

[0057] 甲磺酸桂哌齐特在二氯甲烷中析出晶体粉末的 XRD 粉末衍射的 2-Theta 以及 I%

[0058]

2-Theta	5.281	9.218	12.282	16.818	17.181	17.723	19.017	20.158	20.571	21.239
I%	89.5	81.7	19.5	61	47.4	30.3	14.8	13.9	26.8	21.7

[0059]

2-Theta	21.723	22.769	23.4	23.936	24.395	24.962	25.711	26.524	28.324	29.08
I%	17	100	7.1	7	8.6	19	21.2	14.6	7.8	15.2

[0060] 2.3 DSC-TGA 测试：

[0061] 见图 3, DSC :存在 244.00℃ 的单峰, 是熔化吸热峰 ;TGA :分解前无明显失重。

[0062] 2.4 元素分析：

[0063] 原料甲磺酸桂哌齐特的理论计算值 :N, 8.18% ;H, 6.87% ;C, 53.78% ;S, 6.24% ;  
实际测量值 :N, 8.21% ;H, 6.88% ;C, 53.86% ;S, 6.74%。甲磺酸桂哌齐特在二氯甲烷中析  
出晶体粉末的测量值 :N, 8.05% ;H, 6.84% ;C, 53.62% ;S, 6.44%。

[0064] 实施例 3 甲磺酸桂哌齐特晶型 II

[0065] 3.1 制备方法

[0066] 甲磺酸桂哌齐特在甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、乙腈、硝  
基甲烷 / 乙腈、DMSO / 四氯化碳 / 乙醚中的结晶为晶型 II。

[0067] 方法一 (以甲醇为例) :避光条件下, 将 2g 甲磺酸桂哌齐特加到 5mL 甲醇中, 微热  
助溶, 搅拌 0.5h, 过滤, 静置保存, 放置约 23 天, 溶剂挥发干掉, 收集样品, 获得甲磺酸桂哌  
齐特晶型 II。

[0068] 方法二 (以 DMSO / 四氯化碳 / 乙醚为例) :避光条件下, 将 1g 甲磺酸桂哌齐特加  
到 15mLDMSO 中, 溶解, 搅拌 30min, 将溶液滴加到 150mL 四氯化碳和 100mL 乙醚的混合溶剂  
中, 析出白色固体结晶, 抽滤, 抽干, 55℃ 条件下烘干 2h, 收集样品, 获得甲磺酸桂哌齐特晶  
型 II。

[0069] 其他方法 :乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、仲丁醇、乙腈、硝基甲烷 / 乙腈  
的样品参考以上两种方法获得甲磺酸桂哌齐特晶型 II。

[0070] 3.2 XRD- 粉末衍射测试：

[0071] 见图 4。

[0072] 甲磺酸桂哌齐特在甲醇中析出晶体粉末的 XRD 粉末衍射的 2-Theta 以及 I%

[0073]

2-Theta	9.121	14.051	16.618	17.087	17.634	18.567	18.955	20.101	21.202
I%	100	9.8	40.2	52.7	32.8	28.7	39.4	18.8	11.3
2-Theta	21.965	22.772	24.329	24.876	25.38	25.657	27.034	28.835	
I%	11.4	44.9	21.8	18.9	14.9	25.2	11.3	10.4	

[0074] 3.3 DSC-TGA 测试：

[0075] 见图 5, DSC :存在 244.59°C 的单峰,是熔化吸热峰 ;TGA :分解前无明显失重。

[0076] 3.4 元素分析：

[0077] 甲磺酸桂哌齐特在甲醇中析出晶体粉末的测量值 :N,7.97% ;H,6.89% ;C,53.58% ;S,6.25%。

[0078] 4 单晶 ( 甲醇 ) 衍射 :见图 6。

[0079] 实施例 4 甲磺酸桂哌齐特晶型 III ( 二水化合物 )

[0080] 4.1 制备方法

[0081] 甲磺酸桂哌齐特在水、水 / 丙酮中的结晶均为甲磺酸桂哌齐特的二水合物。

[0082] 方法一 ( 以水为例 ) :避光条件下,将 2g 甲磺酸桂哌齐特加到 10mL 水中,溶解,并补加 5g 甲磺酸桂哌齐特,搅拌 30min,过滤,静置保存 18 天,有固体析出,抽滤,抽干,常温放置 6h,收集样品,获得甲磺酸桂哌齐特的二水合物。

[0083] 方法二 ( 以水 / 丙酮为例 ) :避光条件下,将 0.3g 甲磺酸桂哌齐特加到 2mL 水中,并加入 10mL 丙酮,补加 0.6g 甲磺酸桂哌齐特,常温搅拌 0.5h,过滤,静置保存 18 天,析出固体,抽滤,抽干,常温放置 6h,获得甲磺酸桂哌齐特晶型 III。

[0084] 4.2 XRD- 粉末衍射测试：

[0085] 见图 7。

[0086] 甲磺酸桂哌齐特在水、水 / 丙酮中析出晶体粉末的 XRD 粉末衍射的 2-Theta 以及 I%

[0087]

2-Theta	5.763	10.937	11.491	11.857	16.402	17.239
I%	94.7	18.1	100	21.6	29.1	52.2
2-Theta	20.22	20.725	21.716	22.596	23.615	26.858
I%	36.7	18.3	48.7	21.7	30.1	13.4

[0088] 4.3 DSC-TGA 测试：

[0089] 见图 8。DSC :存在 125.01°C,246.08°C 两个双峰,前一个峰是结晶水离去吸热峰,后一个峰是晶体熔化吸热峰 ;TGA :失重 6.502%,计算值 :6.555%,说明水合物晶型结合 2 个水分子。

[0090] 4.4 元素分析：

[0091] 甲磺酸桂哌齐特在水中析出晶体粉末的测量值 :N,7.28% ;H,7.09% ;C,50.35% ;S,5.74% ;理论计算值 :N,7.64% ;H,7.15% ;C,50.26% ;S,5.83%。

[0092] 4.5 单晶 ( 水 ) 衍射：

[0093] 见图 9。单晶测试表明水合物中含有 2 个水分子。

[0094] 总结

[0095] 通过上述实验得到甲磺酸桂哌齐特的三种晶型 ( 晶型 I、晶型 II、晶型 III)。晶型 I 与晶型 II 相比在 2-Theta 为 5.3° 左右处多出一个衍射峰,晶型 III 是甲磺酸桂哌齐特



的二水化合物, XRD-粉末衍射与晶型 I、II 明显不同。

[0096] TGA-DSC 测试、元素分析、单晶测试表明:晶型 I、II 均未结合溶剂分子;晶型 III 结合了 2 个水分子。

[0097] 制剂实施例 1 本发明化合物无菌粉针的制备

[0098] 1、处方

[0099] 处方 1

[0100] 甲磺酸桂哌齐特晶型 I 500g

[0101] 共制备 1000 支

[0102] 处方 2

[0103] 甲磺酸桂哌齐特晶型 II 500g

[0104] 共制备 1000 支

[0105] 处方 3

[0106] 甲磺酸桂哌齐特晶型 III 100g

[0107] 右旋糖酐 400g

[0108] 共制备 1000 支

[0109] 2、制备工艺:

[0110] 先将制备制剂所用的抗生素玻璃瓶和胶塞等进行无菌处理;再按上述配方称取原料(折算后投料)和辅料。将所得物置于分装机中分装,并随时检测装入玻璃瓶中的所得物的量。在玻璃瓶之上进行加塞和压盖,并进行成品全检,随后包装入库。

[0111] 制剂实施例 2 本发明化合物分散片的制备

[0112] 1、处方:

[0113] 处方 1:

甲磺酸桂哌齐特晶型 I 125 g

微晶纤维素 200 g

羧甲基淀粉钠 25 g

[0114] 淀粉 100 g

水 适量

微粉硅胶 3 g

硬脂酸镁 3 g

---

共制备 1000 片

[0115] 处方 2:

甲磺酸桂哌齐特晶型 II 125 g

[0116] 微晶纤维素 200 g

羧甲基淀粉钠 25 g

	淀粉	100 g
	水	适量
[0117]	微粉硅胶	3 g
	硬脂酸镁	3 g

---

共制备 1000 片

[0118] 处方 3 :

甲磺酸桂哌齐特晶型 I 125 g

微晶纤维素 200 g

羧甲基淀粉钠 25 g

[0119] 淀粉 100 g

水 适量

微粉硅胶 3 g

硬脂酸镁 3 g

---

共制备 1000 片

[0120] 2、制备工艺 :

[0121] 按照处方称取微晶纤维素 100g 和淀粉 100g, 放入沸腾制粒机混合均匀, 向其中喷入水适量, 搅拌 15 分钟, 制成颗粒, 将所得颗粒再置于整粒机中进行整粒。称取微晶纤维素 100g、羧甲基淀粉钠 25g、主药 125g, 混合均匀后过 100 目筛。取经整粒的颗粒、过筛后的粉末与处方量的微粉硅胶、硬脂酸镁置于混合器中充分混匀, 取混匀后的物料进行含量检测; 按照含量测定结果确定的片重压片; 成品全检, 包装入库。

[0122] 制剂实施例 3 本发明化合物口崩溶液片的制备

[0123] 1、处方 :

[0124] 处方 1 :

甲磺酸桂哌齐特晶型 I 125 g

甘露醇 100 g

微晶纤维素 25 g

[0125] 羧甲基淀粉钠 20 g

低取代羟丙基纤维素 5 g

硬脂酸镁 3 g

---

共制备 1000 片

[0126] 处方 2 :

	甲磺酸桂哌齐特晶型 II	125 g
	山梨醇	100 g
	微晶纤维素	25 g
[0127]	羧甲基淀粉钠	20 g
	低取代羟丙基纤维素	5 g
	硬脂酸镁	3 g
	共制备	1000 片
[0128]	处方 3 :	
	甲磺酸桂哌齐特晶型 III	125 g
	甘露醇	100 g
	微晶纤维素	25 g
[0129]	羧甲基淀粉钠	20 g
	低取代羟丙基纤维素	5 g
	硬脂酸镁	3 g
	共制备	1000 片

[0130] 2、制备工艺：

[0131] 按照处方称取主药和微晶纤维素、甘露醇（或山梨醇）、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素，将原料粉碎过 100 目筛，加入处方量的硬脂酸镁置于混合器中充分混匀，取混匀后的物料进行含量检测；按照含量测定结果确定的片重压片；成品全检，包装入库。

[0132] 实验例 1 甲磺酸桂哌齐特晶型的化学稳定性实验

[0133] 1 试验用样品

[0134] 试验用样品：甲磺酸桂哌齐特原料，晶型 1，晶型 2，晶型 3

[0135] 来源：上述实施例 1-4 制得产品

[0136] 2 试验条件

[0137] 2.1 高温试验

[0138] 取供试品适量，置温度为 60℃ 条件下放置 10 天，于第 10 天取样测定，比较外观后，测试各项指标并将结果与 0 天比较。

[0139] 2.2 光照试验

[0140] 取供试品适量，置照度为 4500LX 条件下放置 10 天，于第 10 天取样测定，比较外观后，测试各项指标并将结果与 0 天比较。

[0141] 2.3 高湿试验

[0142] 取供试品适量，置相对湿度为 75% 条件下放置 10 天，于第 10 天取样测定，比较外观后，测试各项指标并将结果与 0 天比较。

[0143] 3 试验结果及评价

[0144] 化学稳定性 采用影响因素试验的条件，探讨在高温、光照、高湿件的下稳定性。

## [0145] 1 高温稳定性的评价

[0146]

名称	时 间 (天)	性状	熔点	失重%	有关物质%		含量%
					异 构 体 %	其 他 %	
甲磺酸桂哌 齐特原料	0 天	类白色粉 末	238~242℃ 熔解并变黑	0.610	0.038	0.068	100.52
	10 天	类白色粉 末	238~242℃ 熔解并变黑	0.251	0.063	0.103	100.04
甲磺酸桂哌 齐特晶型 I	0 天	类白色粉 末	238~240℃ 熔解并变黑	0.524	0.018	0.088	100.68
	10 天	类白色粉 末	240~242℃ 熔解并变黑	0.240	0.018	0.101	100.52
甲磺酸桂哌 齐特晶型 II	0 天	类白色粉 末	239~241℃ 熔解并变黑	0.783	0.073	0.091	99.63
	10 天	类白色粉 末	242~245℃ 熔解并变黑	0.459	0.058	0.056	99.02
甲磺酸桂哌 齐特晶型 III	0 天	类白色粉 末	240~242℃ 熔解并变黑, 110℃时潮解	6.196	0.015	0.032	100.85
	10 天	类白色粉 末	242~245℃ 熔解并变黑, 102℃时潮解	5.467	0.018	0.027	101.68

## [0147] 2 光照稳定性试验

[0148]

名称	时 间 (天)	性状	熔点	失重%	有关物质%		含量%
					异 构 体 %	其他%	
甲磺酸桂哌 齐特原料	0 天	类白色粉末	238~242℃ 熔解并变黑	0.610	0.038	0.068	100.52
	10 天	类白色粉末	238~242℃ 熔解并变黑	0.364	0.089	0.107	100.03
甲磺酸桂哌 齐特晶型 I	0 天	类白色粉末	238~240℃ 熔解并变黑	0.524	0.018	0.088	100.68
	10 天	类白色粉末	239~242℃ 熔解并变黑	0.528	0.139	0.086	100.53
甲磺酸桂哌 齐特晶型 II	0 天	类白色粉末	239~241℃ 熔解并变黑	0.783	0.073	0.091	99.63
	10 天	类白色粉末	241~243℃ 熔解并变黑	0.793	0.086	0.151	100.00
甲磺酸桂哌 齐特晶型 III	0 天	类白色粉末	240~242℃ 熔解并变黑, 110℃时潮解	6.196	0.015	0.032	100.85
	10 天	类白色粉末 颜色稍变深	238~242℃ 熔解并变黑, 106℃时潮解	6.481	0.433	0.055	100.60

[0149] 3 高湿稳定性评价

[0150]

名称	时 间 (天)	性状	熔点	失 重 %	有关物质%		含量%
					异 构 体 %	其 他 %	
甲磺酸桂哌 齐特原料	0 天	类白色粉末	238~242℃	0.610	0.038	0.068	100.52
	10 天	类白色粉末 颜色稍变深 明显结块	239~243℃ 熔解并变黑, 103℃时潮解	5.46	0.079	0.095	100.01
甲磺酸桂哌 齐特晶型 I	0 天	类白色粉末	238~240℃	0.524	0.018	0.088	100.68
	10 天	类白色粉末 颜色稍变深 明显结块	240~243℃ 熔解并变黑, 103℃时潮解	5.19	0.025	0.104	100.94
甲磺酸桂哌 齐特晶型 II	0 天	类白色粉末	239~241℃	0.783	0.073	0.091	99.63
	10 天	类白色粉末 明显结块	240~243℃ 熔解并变黑, 102℃时潮解	5.89	0.070	0.077	103.06
甲磺酸桂哌 齐特晶型 III	0 天	类白色粉末	240~242℃ 熔解并变黑, 110℃时潮解	6.196	0.015	0.032	100.85
	10 天	类白色粉末 明显结块	241~243℃ 熔解并变黑, 105℃时潮解	6.22	0.031	0.043	98.94

[0151] 各指标变化率比较：

名称	条件	有关物质%		含量%
		异构体 %	总杂质 %	
甲磺酸桂哌齐特原料	60℃	0.025	0.035	-0.48
	光照	0.051	0.039	-0.49
	75%	0.041	0.027	-0.51
甲磺酸桂哌齐特晶型 I	60℃	0	0.013	-0.15
	光照	0.121	-0.002	-1.37
	75%	0.007	0.016	0.26
甲磺酸桂哌齐特晶型 II	60℃	-0.015	-0.035	-0.61
	光照	0.013	0.060	0.37
	75%	-0.003	-0.014	3.43
甲磺酸桂哌齐特晶型 III	60℃	0.003	-0.005	0.83
	光照	0.418	0.023	-0.15
	75%	0.016	0.011	-1.91

[0153] 结论：

[0154] 高温考察：晶型 I, II, III 异构体变化均比无定形原料要少，各项指标无明显变化，且晶型 II 呈现异构体反向转化减少的趋势。

[0155] 光照考察：晶型 III 异构体变化比晶型 I、晶型 II 明显，晶型 I、III 的异构体变化较无定形原料明显，其他指标无明显变化。

[0156] 高湿考察：晶型 I, II, III 异构体变化均比无定形原料要少，且晶型 II 呈现异构体反向转化减少的趋势。晶型 I, II 吸湿约 5%，晶型 III 吸湿不明显，3 种晶型均有结块现象。

[0157] 综合来看，晶型 I, II, III 稳定性比无定形原料要好，特别是晶型 II，在高温、光照、高湿条件下的稳定性表现更优。

[0158] 实验例 2 甲磺酸桂哌齐特晶型溶解度评价

[0159] 甲磺酸桂哌齐特原料与三种晶型的溶解度

[0160]

化合物	水 (1mL, 25℃)	乙醇 (1mL, 25℃)
甲磺酸桂哌齐特原料	1.320g	—
甲磺酸桂哌齐特晶型 I	1.3469g	0.0042g

甲磺酸桂哌齐特晶型 II	1.3683g	0.0015g
甲磺酸桂哌齐特晶型 III	1.3956g	0.0078g

[0161] 上述实验数据看出,本发明得到的三种晶型其溶解度均大于无定形原料。



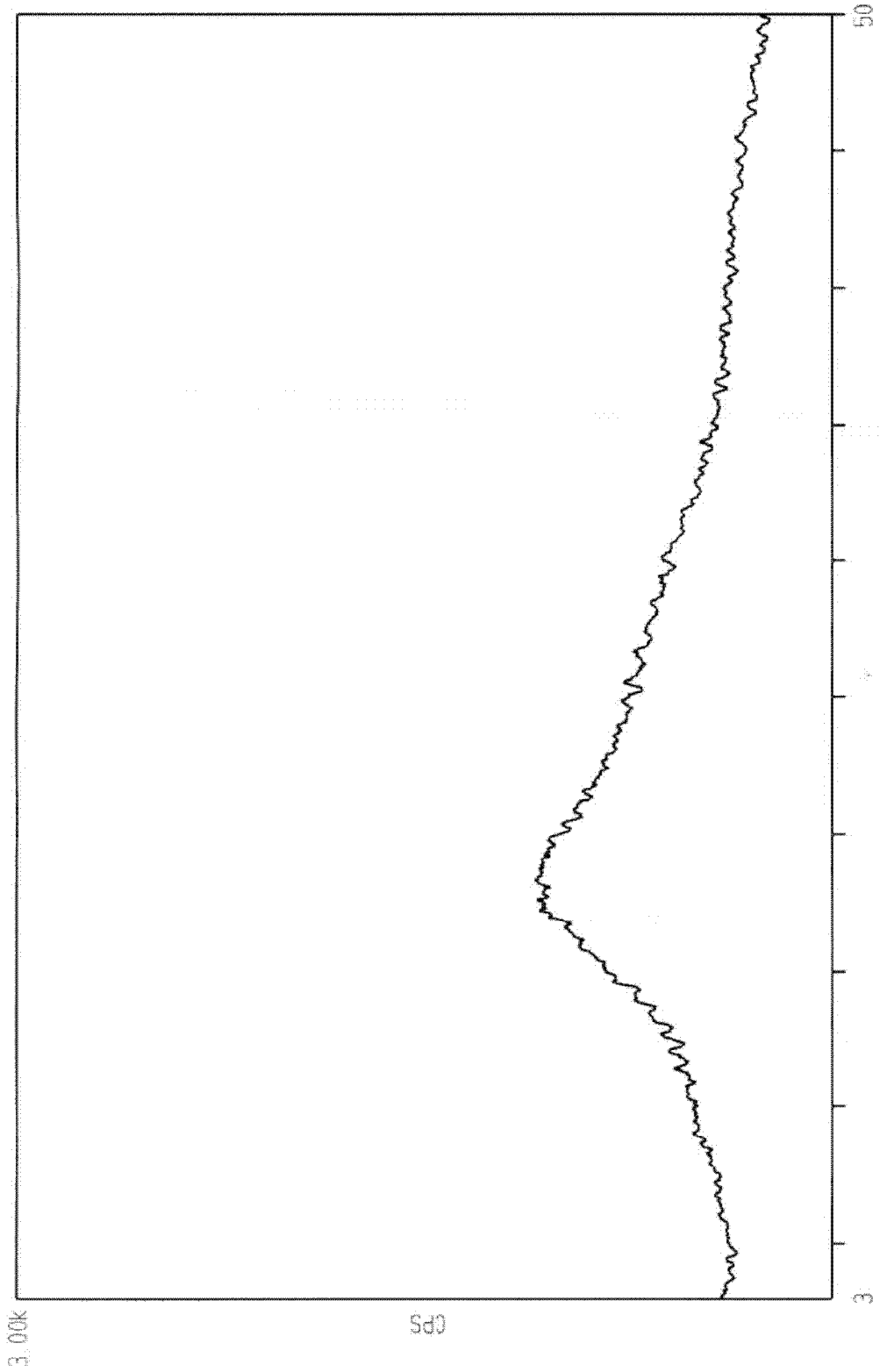


图 1

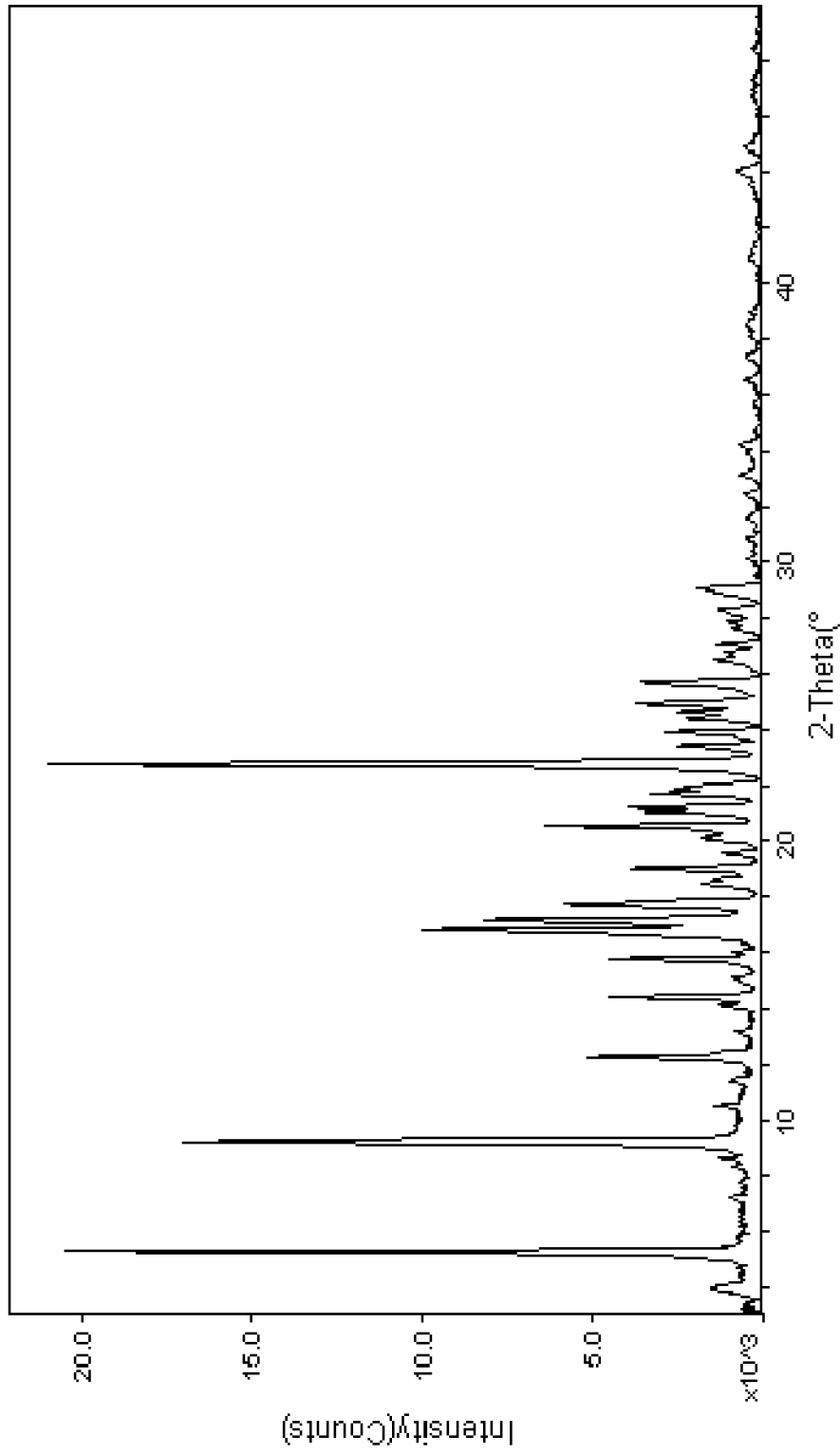


图 2

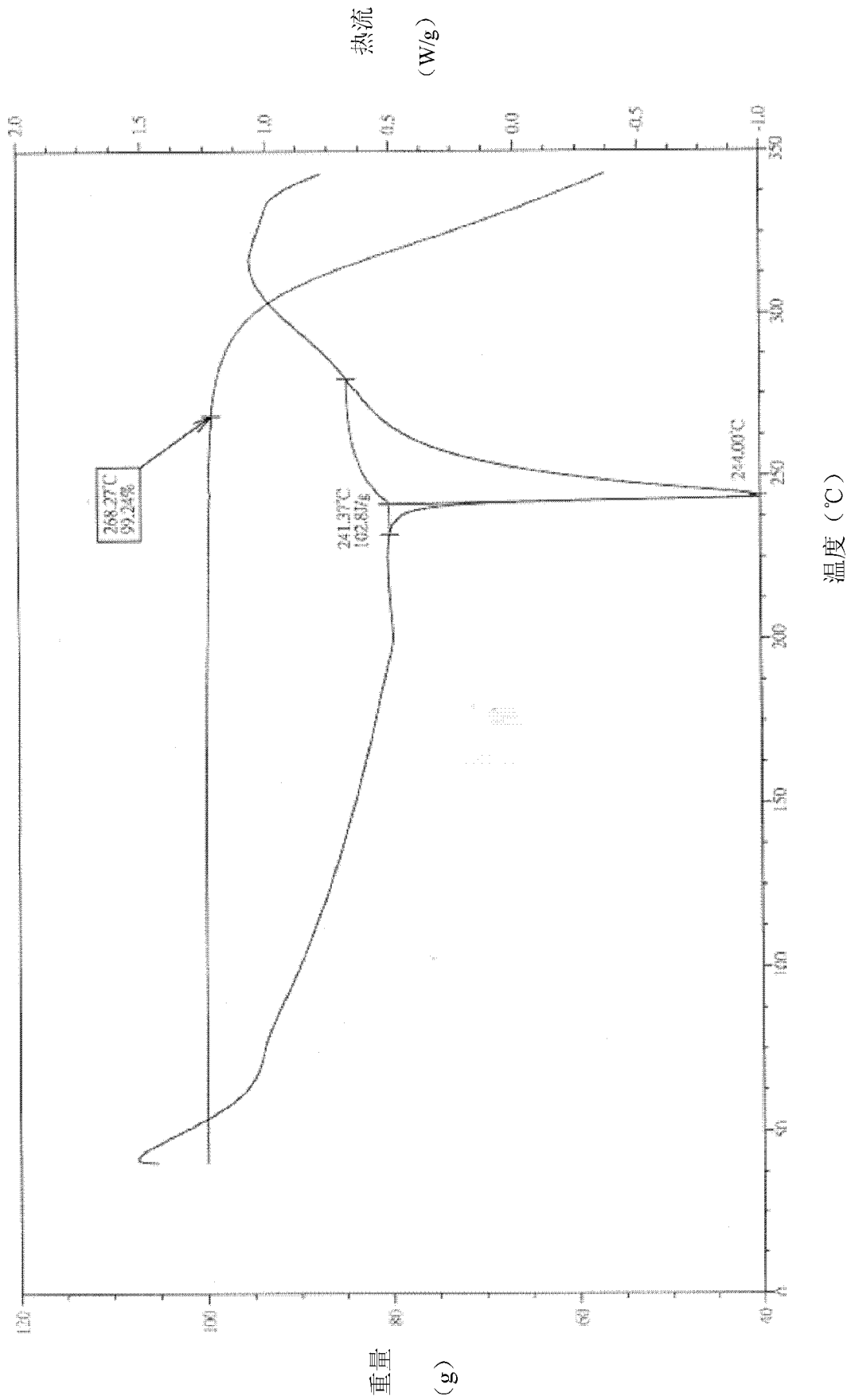


图 3

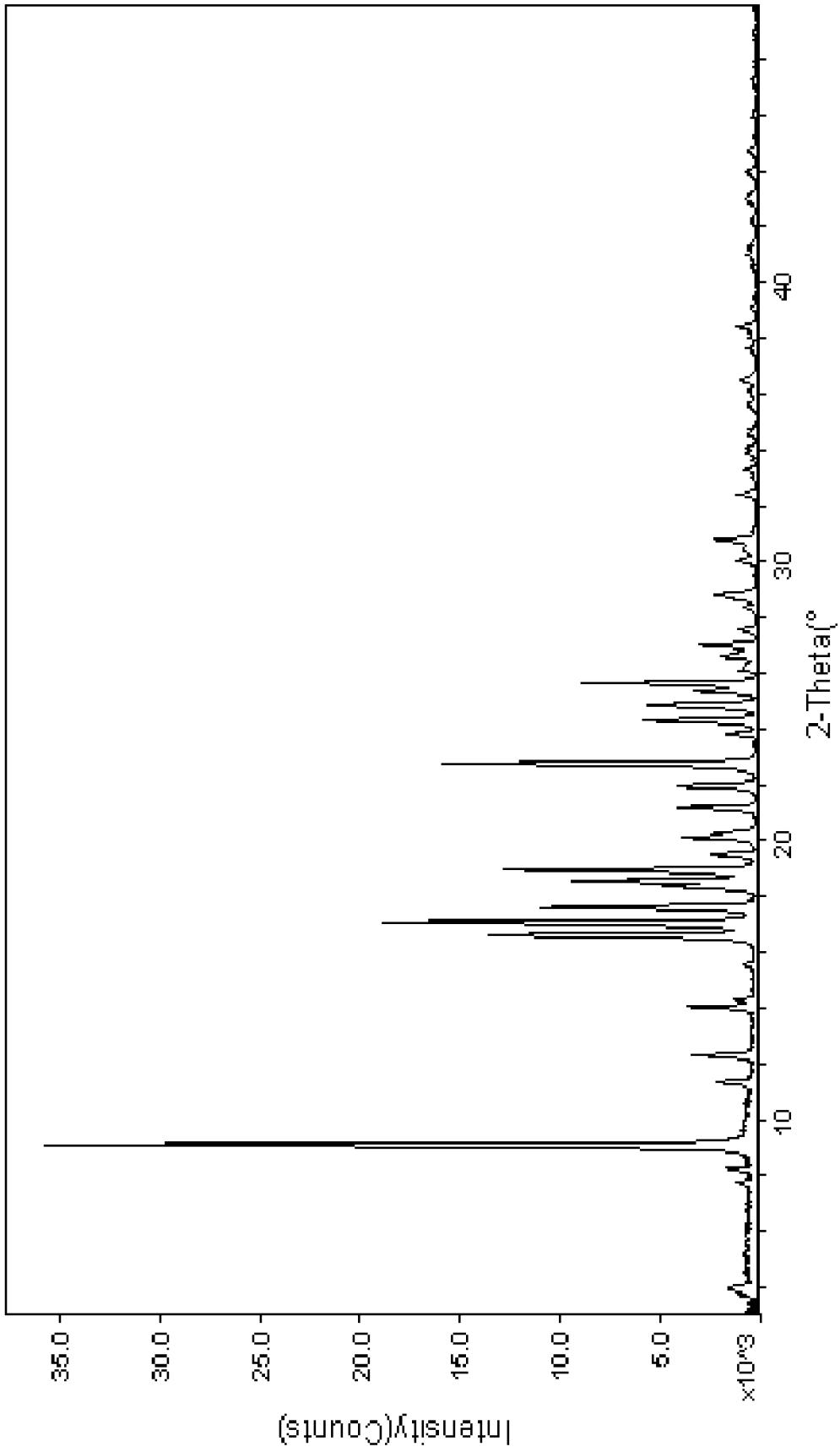


图 4

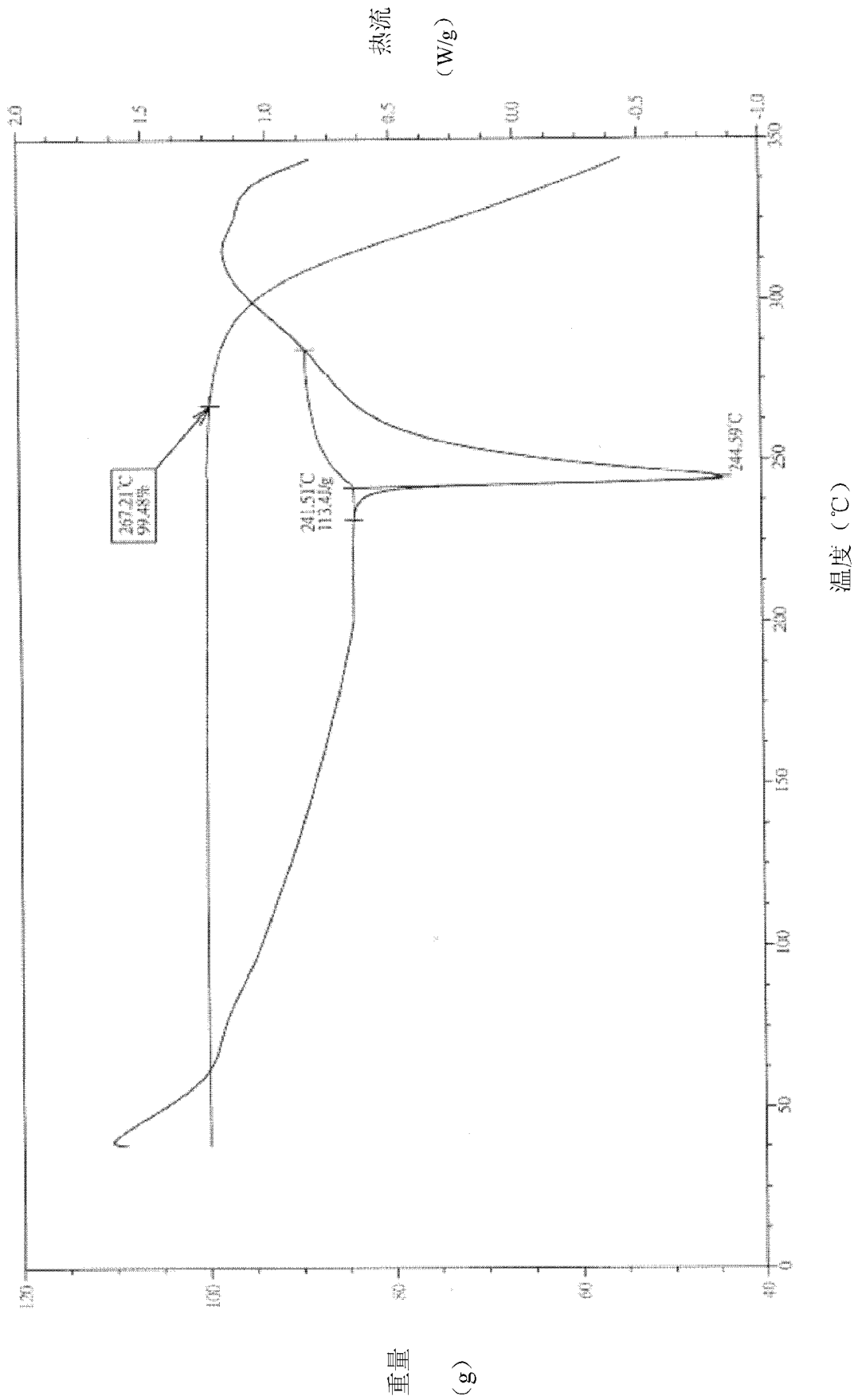


图 5

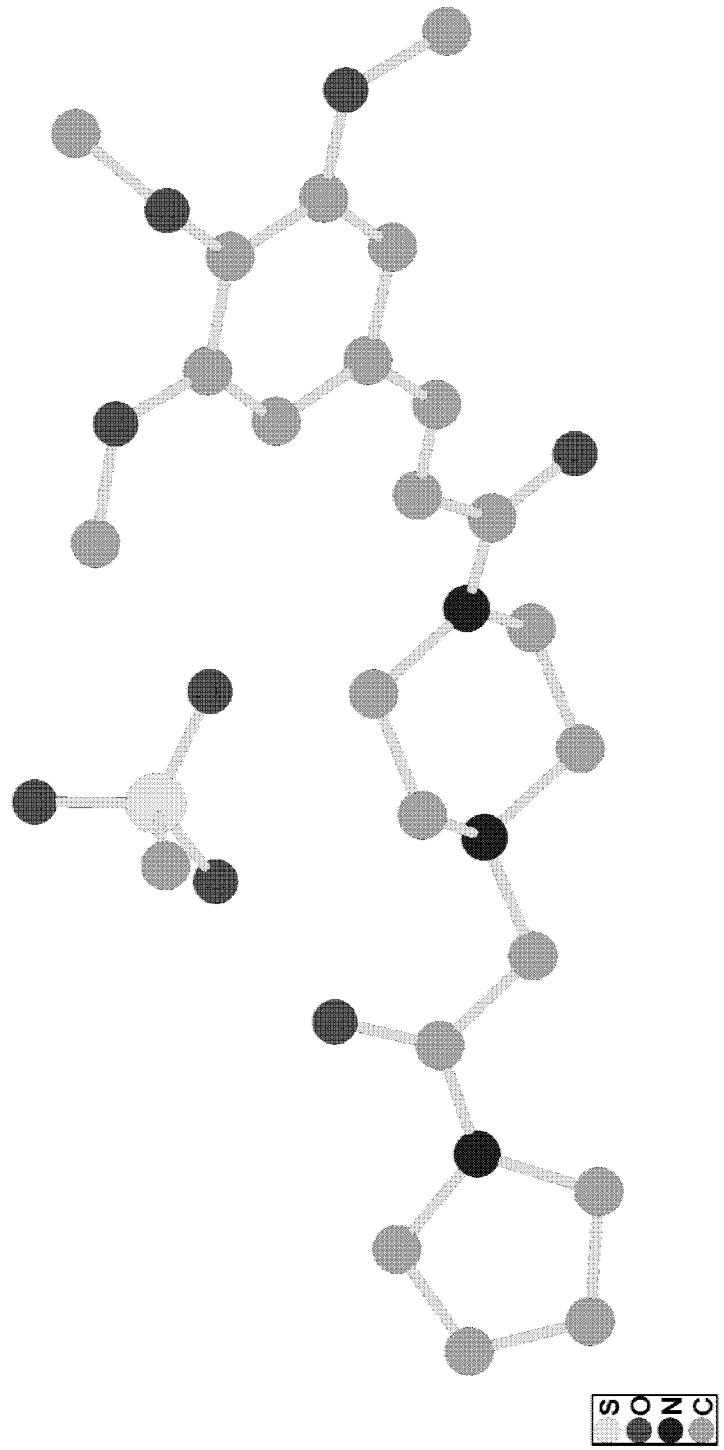


图 6

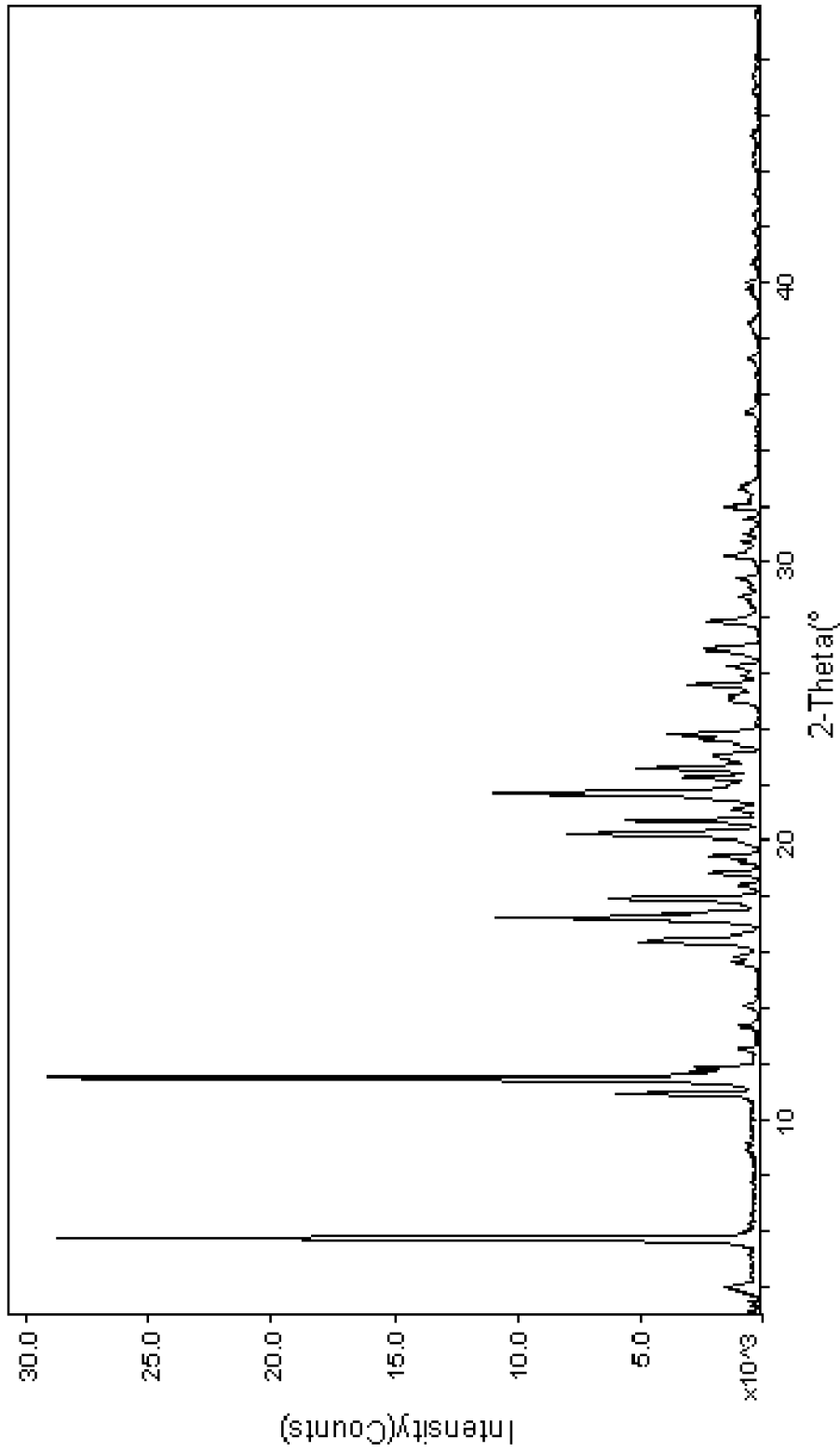
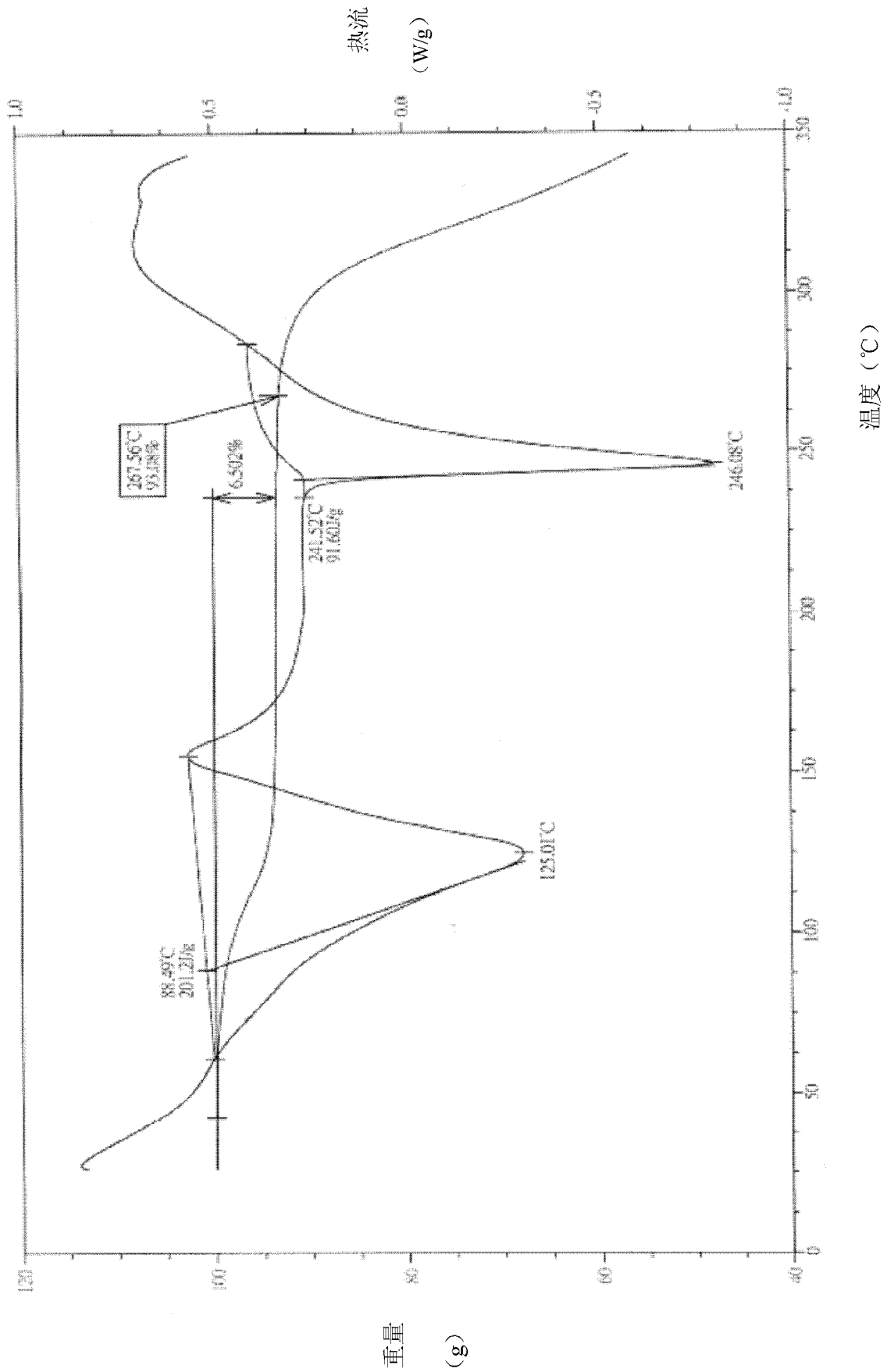


图 7



重量 (g)

图 8



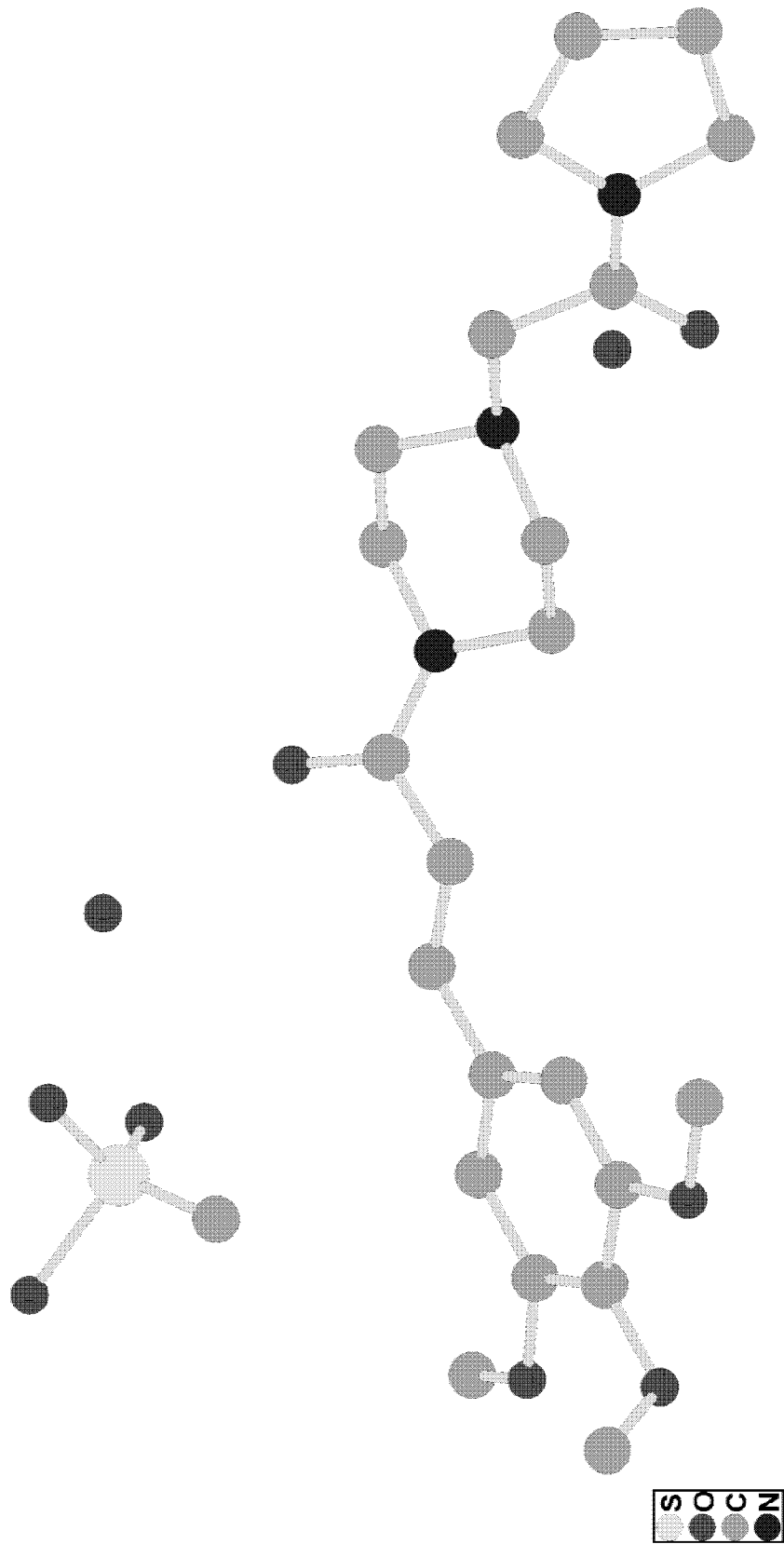


图 9