



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103193738 A

(43) 申请公布日 2013.07.10

(21) 申请号 201310130425.X

(22) 申请日 2013.04.16

(71) 申请人 成都天台山制药有限公司

地址 611531 四川省成都市邛崃市天兴大道
88 号天台山制药

(72) 发明人 赵东明 方专 王敬 江威

张莲莲 董国明

(51) Int. Cl.

C07D 307/58 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

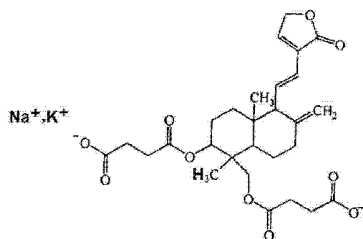
权利要求书2页 说明书14页 附图2页

(54) 发明名称

炎琥宁结晶及其用途

(57) 摘要

本发明涉及炎琥宁结晶及其用途。具体地说，本发明涉及下式化合物：其使用 Cu-K α 辐射，在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中，在约 10.60° 、约 12.76° 、约 14.58° 、约 15.66° 处有衍射峰。本发明化合物具有良好的药学性能。



5 倍量的 40 ~ 60% 乙醇溶解 ;(b) 加入碳酸氢钠溶液搅拌使反应 ;(c) 将反应完全后的溶液在 70 ~ 90° C 喷雾干燥,即得。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中 :

步骤 (a) 中乙醇是 45 ~ 55% 乙醇,例如 50% 乙醇 ;

步骤 (a) 中将穿琥宁用 3.5 ~ 4.5 倍量的乙醇溶解 ;

步骤 (b) 中穿琥宁与碳酸氢钠的摩尔比为 1 : (1.0 ~ 1.2), 例如二者的摩尔比为 1 : (1.0 ~ 1.1) ;

其中步骤 (b) 中碳酸氢钠溶液中的碳酸氢钠浓度为 5 ~ 15%, 例如 8 ~ 12% ;

步骤 (b) 中碳酸氢钠溶液系用 40 ~ 60% 乙醇为溶剂配制, 例如用 45 ~ 55% 乙醇, 例如 50% 乙醇配制 ; 和 / 或

步骤 (b) 反应完毕后, 还向反应液中添加乙酸, 所述穿琥宁与乙酸的摩尔比为 100 : (0.2 ~ 1)。

9. 一种药物组合物, 其中包含权利要求 1-6 任一项所述化合物和药学可接受的载体。

10. 权利要求 1-6 任一项所述化合物在制备用于治疗或预防病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染药物中的用途。

炎琥宁结晶及其用途

技术领域

[0001] 本发明属医药技术领域,涉及一种炎琥宁的结晶,该炎琥宁结晶的制法以及它的医药用途。

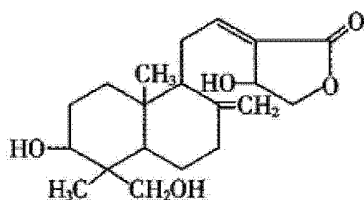
背景技术

[0002] 穿心莲为爵床科植物穿心莲 (*Andrographis paniculata* (Burm. F.) Nees) 的干燥地上部分,秋初茎叶茂盛时采割,晒干。穿心莲又名春莲秋柳,一见喜,榄核莲、苦胆草、金香草、金耳钩、印度草,苦草等。有清热解毒、消炎、消肿止痛作用。主治细菌性痢疾、尿路感染、急性扁桃体炎、肠炎、咽喉炎、肺炎和流行性感冒等,外用可治疗疮疖肿毒、外伤感染等。主产于广东、福建等省,华中、华北、西北等地也有引种。该品种已收载于中华人民共和国 2010 版药典一部。

[0003] 已知穿心莲中包含以下化学组成:穿心莲内酯(又名穿心莲乙素, Andrographolide)、脱氧穿心莲内酯(又名穿心莲甲素, deoxyandrographolide)、新穿心莲内酯(又名穿心莲丙素, Neoandrographolide)、脱水穿心莲内酯(又名穿心莲丁素, deoxydidehydroandrographolide)。此外人们还将这些化合物经结构改造制备成它们的衍生物,例如:

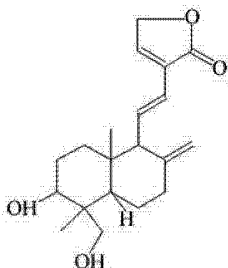
[0004] 穿心莲内酯—(脱羟、脱氢)—>脱水穿心莲内酯—(双琥珀酸酯化、成碱金属盐)—>穿琥宁(半 K 盐)或炎琥宁(K-Na 盐),它们的化学结构区别如下:

[0005]

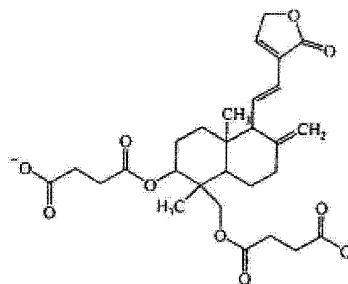


穿心莲内酯

Andrographolides



脱水穿心莲内酯



穿琥宁(半K盐)或炎琥宁(K-Na盐)

[0006] 以穿心莲内酯 (Andrographolide) 及其衍生物例如穿琥宁或炎琥宁为代表药物具有清热解毒、凉血消肿等功能。是治疗上呼吸道感染、急性菌痢、病毒性感冒等常用穿心莲制剂的主要有效成分。20 世纪 70 年代初,国内开始将穿心莲的茎叶或全草提取后,制成了穿心莲片等普通口服制剂。普通制剂对细菌、病毒虽然具有一定的抑制作用,但因其主要有效成分不溶于水而威力不足。

[0007] 由于穿心莲内酯是从穿心莲中提取的有效成分,单体纯度高,产品质量和药理作用较穿心莲更具有优势。目前 SFDA 已批准生产穿心莲内酯片剂、胶囊、软胶囊、滴丸等口服剂型。其缺点是穿心莲内酯为二萜类内酯化合物,难溶于水,通常仅能口服给药。针对临床上病毒感染急症的需求,将其结构中引入不同的亲水基团,增强其水溶性制备成注射剂,提

高疗效。在我国,自七十年代开始对穿心莲内酯水溶性衍生物进行研究,开发了一系列注射剂,其中最主要产品为穿琥宁和炎琥宁。

[0008] 穿琥宁是穿心莲内酯经酯化、脱水、成盐而制成的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐;炎琥宁则是由穿琥宁与氢氧化钠或碳酸(氢)钠的反应而得的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯钠钾盐,或者由脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯与碳酸(氢)钾和碳酸(氢)钠共同反应而得;临床上广泛用于治疗高热、呼吸道感染、儿童秋季腹泻、流行性腮腺炎等病毒性疾病,为中医院急诊科(室)必备纯中药制剂之一,打破了中药只能用来治疗慢性病的传统说法。

[0009] 目前炎琥宁已广泛应用于临床,与此同时其不良反应时有发生。据国家药品不良反应监测中心近几年通报,有关穿琥宁或炎琥宁注射剂的主要不良反应为过敏性反应和血小板减少。具体分析不良反应产生的主要原因有(1)个体差异(过敏性体质)造成;(2)穿心莲内酯稳定性差,容易发生内酯的水解、开环、异构化以及不饱和键的氧化。(3)初始原料(穿心莲内酯)的纯度不高,主要杂质为高分子植物蛋白、穿心莲内酯水解、氧化产物以及色素等,文献报道用活性炭脱色、用分子截流量 5000 的超滤膜进行超滤后可将小鼠单次静脉给药的 LD₅₀ 从 757mg/kg 提高到 910mg/kg;(4)穿心莲内酯在酯化、脱水的过程中因生产工艺不稳定而造成产品质量不稳定。综上所述,虽然中药注射剂这一特性决定了穿琥宁或炎琥宁等品种或多或少的不良反应是不可避免,但提高产品质量纯度即可大幅度提高产品临床安全性也是一个不争的事实。

[0010] 因此,本领域技术人员期待有新的方法为临床提供良好性能的穿心莲内酯衍生产品例如炎琥宁。

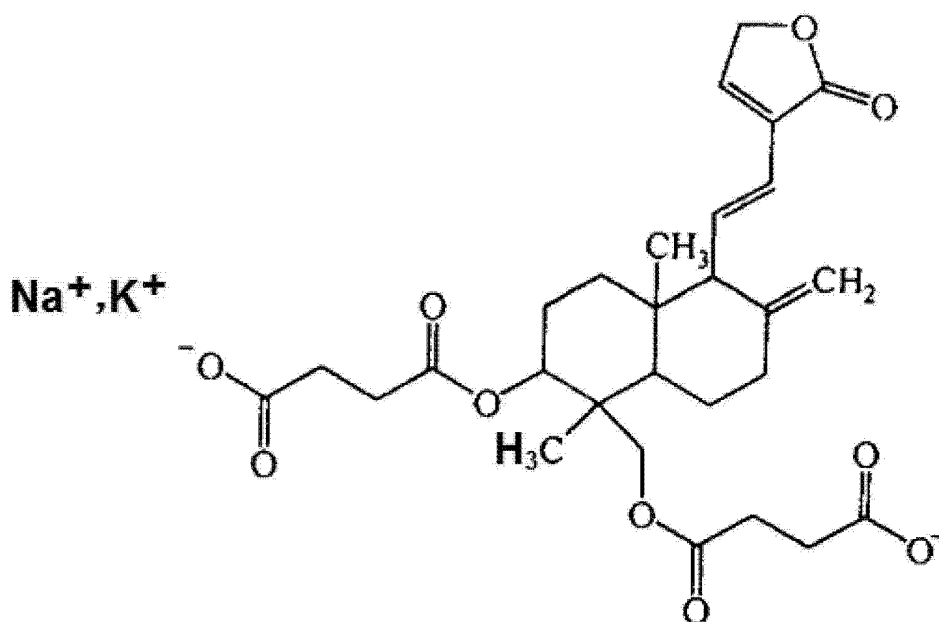
发明内容

[0011] 本发明的目的是提供一种新的方法为临床提供良好性能的穿心莲内酯衍生产品例如炎琥宁。

[0012] 具有良好性能的炎琥宁新晶型以便有利于制剂的制备,使所得制剂更有益的应用于临床,本发明是通过以下方式实现的。

[0013] 本发明第一方面提供了下式化合物:

[0014]



[0015] 其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在约 10.60° 、约 12.76° 、约 14.58° 、约 15.66° 处有衍射峰。

[0016] 根据本发明第一方面的化合物,该化合物为炎琥宁,其分子式 $C_{28}H_{34}KNaO_{10}$,分子量 592.7,化学名为:14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3,19-二琥珀酸半酯钾钠盐,例如其已由国家食品药品监督管理局批准上市,例如其已由国家食品药品监督管理局批准成都天台山制药有限公司生产其原料药(国药准字 H20046002)和粉针剂(例如国药准字 H20046005)。

[0017] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在约 10.60° 、约 12.76° 、约 14.58° 、约 15.66° 、约 25.24° 处有衍射峰。

[0018] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在约 10.60° 、约 12.76° 、约 14.58° 、约 15.66° 、约 18.70° 、约 20.34° 、约 25.24° 处有衍射峰。

[0019] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 10.60° 、 12.76° 、 14.58° 、 15.66° 各角度处的 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 、 $\pm 0.025^\circ$ 、或 $\pm 0.02^\circ$ 的范围有衍射峰。在一个实施方案中,所述化合物使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 $10.60^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $12.76^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $14.58^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $15.66^\circ \pm 0.1^\circ$ 处有衍射峰。

[0020] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 10.60° 、 12.76° 、 14.58° 、 15.66° 、 25.24° 各角度处的 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 、 $\pm 0.025^\circ$ 、或 $\pm 0.02^\circ$ 的范围有衍射峰。在一个实施方案中,所述化合物使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 $10.60^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $12.76^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $14.58^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $15.66^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $25.24^\circ \pm 0.1^\circ$ 处有衍射峰。

[0021] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 10.60° 、 12.76° 、 14.58° 、 15.66° 、 18.70° 、 20.34° 、 25.24° 各角度处的 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 、 $\pm 0.025^\circ$ 、或 $\pm 0.02^\circ$ 的范围有衍射峰。在一个实施

方案中,所述化合物使用 Cu-K α 辐射,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,在 $10.60^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $12.76^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $14.58^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $15.66^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $18.70^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $20.34^\circ \pm 0.1^\circ$ 、 $25.24^\circ \pm 0.1^\circ$ 处有衍射峰。

[0022] 根据本发明第一方面的化合物,其使用 Cu-K α 辐射,具有基本上如图 1 所示的粉末 X-射线衍射图谱。

[0023] 根据本发明第一方面的化合物,其基本上是具有本发明所述衍射特征的炎琥宁结晶。

[0024] 根据本发明第一方面的化合物,其为分子式 $C_{28}H_{34}KNaO_{10}$ 表示的炎琥宁即 14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3,19-二琥珀酸半酯钾钠盐或者是炎琥宁无水物。

[0025] 根据本发明第一方面的化合物,其经 60°C 干燥至恒重后,经容量滴定法测定的水分含量低于 1.5%、特别是低于 1.2%、特别是低于 1.0%。

[0026] 根据本发明第一方面的化合物,其钠钾离子比例在 0.95 ~ 1.25 范围内,特别是在 0.95 ~ 1.15 范围内。

[0027] 进一步地,本发明第二方面提供了制备本发明第一方面任一项所述化合物即炎琥宁结晶的方法,其包括如下步骤:(a) 将穿琥宁用 3 ~ 5 倍量的 40 ~ 60% 乙醇溶解;(b) 加入碳酸氢钠溶液搅拌使反应;(c) 将反应完全后的溶液在 $70 \sim 90^\circ\text{C}$ 喷雾干燥,即得。

[0028] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (a) 中乙醇是 45 ~ 55% 乙醇,例如 50% 乙醇。

[0029] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (a) 中将穿琥宁用 3.5 ~ 4.5 倍量的乙醇溶解。在此处,乙醇量以体积升表示的量,穿琥宁量用 kg 表示的量;或者乙醇量以体积 ml 表示的量,穿琥宁量用克表示的量,例如穿琥宁为 1kg,而乙醇用量为 4 升,则乙醇量是穿琥宁量的 4 倍。

[0030] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (b) 中穿琥宁与碳酸氢钠的摩尔比为 1:(1.0 ~ 1.2),例如二者的摩尔比为 1:(1.0 ~ 1.1)。

[0031] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (b) 中碳酸氢钠溶液中的碳酸氢钠浓度为 5 ~ 15%,例如 8 ~ 12%。

[0032] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (b) 中碳酸氢钠溶液系用 40 ~ 60% 乙醇为溶剂配制,例如用 45 ~ 55% 乙醇,例如 50% 乙醇配制。

[0033] 根据本发明第二方面的方法,其中步骤 (b) 反应完毕后,还向反应液中添加乙酸,所述穿琥宁与乙酸的摩尔比为 100:(0.2 ~ 1)。

[0034] 在本发明中提及乙醇时,如未特别说明其浓度,是指 98% 的乙醇。

[0035] 进一步地,本发明第三方面提供了一种药物组合物,其中包含本发明第一方面的具有特定晶性的化合物和药学可接受的载体。

[0036] 根据本发明第三方面的药物组合物,其是口服制剂或者注射制剂。

[0037] 根据本发明第三方面的药物组合物,其是片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂(包括注射液和冷冻干燥粉针剂)、混悬剂、丸剂。

[0038] 本发明第四方面提供了本发明第一方面的具有特定晶性的化合物炎琥宁在制备用于治疗或预防病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染的药物中的用途。

[0039] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不

会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0040] 下面对本发明作进一步的描述。

[0041] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0042] 在本发明中,“%”的含义可根据具体使用环境而定,特别是其具有如 2010 年版中国药典二部凡例中“计量”项下第二十八条(4)款所述含义。

[0043] 在本发明中,如未另外说明,确定各种物料中炎琥宁的含量时,采用以下【HPLC 法 A】进行测定;在确定各种物料中有关物质含量时,以及确定这些物料中的色谱纯度时,采用以下【HPLC 法 B】进行测定。

[0044] 【HPLC 法 A】:

[0045] 照中国药典 2010 年版二部附录 VD 高效液相色谱法测定;

[0046] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 0.05% 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH2.5±0.05)-甲醇(40:60)为流动相,检测波长为 251nm,理论板数按脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯计算不低于 3000;

[0047] 测定法:取供试品(例如炎琥宁或者相关物料例如包含炎琥宁的药物组合物)适量,精密称定,加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中含炎琥宁 0.1mg 的溶液,摇匀,精密量取 10 μl 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯对照品,同时测定,按外标法以峰面积计算供试品中脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯(C₂₈H₃₆O₁₀)的含量,与 1.1128 相乘,即得供试品中炎琥宁的含量。

[0048] 【HPLC 法 B】:

[0049] 照中国药典 2010 年版二部附录 VD 高效液相色谱法测定;

[0050] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,以 0.1% 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH2.5±0.05)为流动相 A,乙腈为流动相 B,流速为 1.0ml/min,柱温 35°C,检测波长为 251nm,按下表进行线性梯度洗脱:

[0051]

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	65	35
10	65	35
40	50	50
52	23	77
53	65	35

62	65	35
----	----	----

[0052] 供试品溶液的配制:取供试品(例如炎琥宁或者相关物料例如包含炎琥宁的药物组合物)适量,精密称定,加混合溶剂(流动相 A: 流动相 B=60:40)溶解并稀释制成每 1ml 中含炎琥宁 0.4mg 的溶液,作为供试品溶液;精密量取适量,用稀释剂制成每 1ml 中含炎琥宁 4 μg 的溶液,作为对照溶液;

[0053] 取对照溶液 10 μl 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分峰的峰高约为满量程的 20%;

[0054] 再精密量取供试品溶液与对照溶液各 10 μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图;

[0055] 读取对照溶液色谱图中主成分峰的峰面积,以及供试品溶液色谱图中主成分峰和各杂质峰的峰面积;

[0056] 计算单一杂质相对于主成分的含量以及总杂质相对于主成分的含量,各单一杂质相对于主成分的含量之和为总杂质含量,并用面积归一化法计算供试品的色谱纯度,其中用下式计算某一杂质相对于主成分的含量:

[0057]

$$\text{某一杂质的含量(\%)} = \frac{\text{供试品溶液色谱图中该杂质的峰面积}}{\text{对照溶液色谱图中主成分峰的峰面积} \times 100} \times 100\%$$

[0058] 一般而言,作为制药原料用的炎琥宁,其中炎琥宁的含量通常应在 98% 以上,而其中单个杂质的含量应小于 1.0%,总杂质的含量应小于 2.0%。

[0059] 一般而言,作为一种临床使用的药品,炎琥宁药物组合物例如其冷冻干燥粉针剂,其中炎琥宁的含量通常应在标示量的 90 ~ 110% 范围内,而其中单个杂质的含量应小于 2.0%,总杂质的含量应小于 4.0% (均相对于其中的炎琥宁的含量而言)。

[0060] 此外,在本发明中,如未另外说明,采用中国药典 2010 年版二部附录 VIIIM 水分测定法中的第一法 A 所述容量滴定法,测定炎琥宁原料中的水分含量。该方法系费休氏法,其可以测得样品中的结晶水和非结晶水。已有文献报道炎琥宁中含有一个结晶水,即分子式为 $C_{28}H_{34}KNaO_{10} \cdot H_2O$,结晶水的理论含量为 2.95%。通常而言,在经 60° C 干燥至恒重的样品中,如果经上述容量滴定法测定的水分含量为在 2.5 ~ 4% 范围内时,通常而言认为其为一个结晶水的炎琥宁,即分子式为 $C_{28}H_{34}KNaO_{10} \cdot H_2O$;而如果水分含量低于理论结晶水含量的约 50% 以下,例如低于 1.5%、例如低于 1.2%、低于 1.0% 时,通常而言认为其为无结晶水的炎琥宁,即分子式为 $C_{28}H_{34}KNaO_{10}$ 。已经发现,本发明的炎琥宁系无水物,其经 60° C 干燥至恒重后,经上述容量滴定法测定的水分含量低于 1.5%、特别是低于 1.2%、特别是低于 1.0%。因此,在本发明的任一实施方案中,本发明的化合物为分子式 $C_{28}H_{34}KNaO_{10}$ 表示的炎琥宁即 14-脱羟-11,12-二脱氢穿心莲内酯-3,19-二琥珀酸半酯钾钠盐。另外,在本发明的任一实施方案中,本发明的化合物经 60° C 干燥至恒重后,经容量滴定法测定的水分含量低于 1.5%、特别是低于 1.2%、特别是低于 1.0%。

[0061] 此外,在本发明中,如未另外说明,采用以下方法测定供试品(例如炎琥宁原料或其它物料例如药物组合物)中的钠钾离子比例:

[0062] 对照品溶液的配制:取经 105° C 干燥至恒重的氯化钾,精密称定,加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含氯化钾 18 μg 的溶液,作为对照品溶液 I;另取经 105° C 干燥至恒

重的氯化钠,精密称定,加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含氯化钠 $20\mu\text{g}$ 的溶液,作为对照品溶液 II;

[0063] 供试品溶液的配制:取供试品约 25mg,精密称定,置 100ml 量瓶中,加水使溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 3ml,置 25ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;

[0064] 测定法:分别精密量取 15ml、20ml、25ml 的对照品溶液 I,分别置 100ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,将此溶液与供试品溶液照原子吸收分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV D 第一法),在 767nm 波长处测定;另分别精密量取 10ml、15ml、20ml 的对照品溶液 II,分别置 100ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,将此溶液与供试品溶液照原子吸收分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV D 第一法),在 589nm 波长处测定,计算供试品中钠、钾离子的比例。

[0065] 在本发明中,已经发现,本发明获得的炎琥宁其钠钾离子比例在 0.95 ~ 1.25 范围内,特别是在 0.95 ~ 1.15 范围内。因此,在本发明的任一实施方案中,本发明的化合物中其钠钾离子比例在 0.95 ~ 1.25 范围内,特别是在 0.95 ~ 1.15 范围内。

[0066] 本发明药物组合物中使用的“药学可接受的载体”可以是药物制剂领域中任何常规的载体。特定载体的选择将取决于用于治疗特定患者的给药方式或疾病类型和状态。用于特定给药模式的合适药物组合物的制备方法完全在药物领域技术人员知识范围内。例如,可以作为药学可接受的载体包括药学领域常规的稀释剂、载体、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体和润滑剂等。必要时,还可以在药物组合物中加入香味剂、防腐剂和甜味剂等。

[0067] 本发明的药物组合物可以制成片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、口服液、膏剂、霜剂、注射乳剂(注射用无菌粉针)等多种形式。上述各种剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

[0068] 现已上市销售的穿心莲内酯药剂(例如,水针剂、粉针剂等),其具有抗病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染的效果,可用于治疗或预防病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染。本发明提供一种新的炎琥宁结晶,其中杂质含量低,而且出人意料的是其中的杂质在样品长期保存过程中增加缓慢,显示该结晶作为药物原料具有良好的稳定性。

[0069] 本文所用的术语“基峰”是指某一 X 射线衍射图中强度最大的峰,其峰强度可以用 I_0 表示,其它峰相对于该基峰的相对强度(%)可用 I/I_0 表示。

[0070] 本文所用的术语“约”,例如在用于修饰某一数值或数值范围时,是指包括该数值或数值范围以及该数值或数值范围的本领域技术人员可接受的误差范围,例如该误差范围为 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 等。例如在提及本发明化合物的结晶型具有 2θ 角“约 10.60° ”的衍射峰时,是指该衍射峰可以在该 10.60° 的本领域技术人员可接受的误差范围,例如 $\pm 1\%$ 的范围内,即该“ 10.60° ”的衍射峰”可以在 $10.60^\circ - 0.1060^\circ$ 至 $10.60^\circ + 0.1060^\circ$ 的范围内。

附图说明

[0071] 图 1:本发明实施例制备的炎琥宁结晶的粉末 X 射线衍射图,图中横坐标为 2θ ,以度($^\circ$)为单位,纵坐标为峰的强度(cps),图中各峰标示的是其 d 值,例如 d 值为 5.654 的峰为最强峰(可称为基峰)。需要说明的是,为与横坐标轴 2θ 角一致,在本发明说明书中,

提及各峰时通常可以用 2θ 表示。

[0072] 图 2 是制备本发明炎琥宁中使用到的喷雾干燥过程的程序性描述

具体实施方式

[0073] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。

[0074] 粉末 X 射线衍射分析方法:

[0075] 仪器型号:粉末 X 衍射仪,Rigaku Dmax/2400

[0076] 实验条件:CuK α 辐射,石墨单色器,40KV,100MA, 2θ 扫描范围:3.0-40°,扫描速度 4°/分,步长:0.01°

[0077] 扫描方式:连续扫描

[0078] 狭缝设置:出射 slit DS:1/2° 防散射 slit:SS1/2° ;RS:0.3mm。

[0079] 穿琥宁的制备:

[0080] 本发明制备炎琥宁所用的原料为穿琥宁,其可通过现有技术方法制备得到,例如:

[0081] 穿琥宁制备例 1:参照 CN102617527A(中国专利申请号 201210051312.6,湖北荷普)说明书 [0048] 至 [0050] 段的方法制备得到。

[0082] 穿琥宁制备例 2:参照 CN102617527A(中国专利申请号 201210051312.6,湖北荷普)说明书 [0054] 至 [0056] 段的方法制备得到。

[0083] 此外,还可使用市售穿琥宁原料,例如在本发明的下面的一些实例中,使用到的市售穿琥宁为成都天台山制药有限公司生产的穿琥宁(国药准字 H51023411)。

[0084] 以下制备炎琥宁的实例中,每批次投料量为 20mol 穿琥宁的量。

[0085] 实施例 1:制备炎琥宁

[0086] 制法:(a) 将穿琥宁制备例 1 所得穿琥宁用 4 倍量的 50% 乙醇溶解;(b) 加入用 50% 乙醇为溶剂配制的浓度为 10% 的碳酸氢钠溶液搅拌使反应(穿琥宁与碳酸氢钠的摩尔比为 1:1.05);(c) 向反应完全后的溶液中添加乙酸(其摩尔量为穿琥宁摩尔量的 0.5%),再在 80°C 喷雾干燥至水分含量低于 1.0,即得炎琥宁试样,记为 Ex1。

[0087] 该试样 Ex1 的粉末 X 射线衍射测试结果如图 1。结果显示,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,该结晶在约 10.60°、约 12.76°、约 14.58°、约 15.66° 处有衍射峰;特别地,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,该结晶在约 10.60°、约 12.76°、约 14.58°、约 15.66°、约 25.24° 处有衍射峰;特别地,在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,该结晶在约 10.60°、约 12.76°、约 14.58°、约 15.66°、约 18.70°、约 20.34°、约 25.24° 处有衍射峰。包括这些特征峰的主要衍射峰的 2θ 值和 d-值罗列如下:

[0088]

No.	2 θ (度)	d- 值
1	10.60	8.3390
2	12.76	6.9318
3	14.58	6.0704
4	15.66	5.6541
5	18.70	4.7412
6	20.34	4.3625
7	25.24	3.5256

[0089] 结合图 2 说明,以上喷雾干燥工艺描述如下:以正常的直流喷雾干燥模式使用工业规模喷雾干燥器(Niro 制药喷雾干燥器 FSD12.5CC)。使用压力喷嘴系统(Spraying Systems Maximum Free Passage SK-MFP 系列种类,孔口 54,中心 21)。具有溶剂兼容的/抗性的垫圈的高性能压力泵将原料溶液通过雾化器泵入喷雾干燥罐。惯性旋风分离器将产物与过程气体和溶剂蒸汽分离开。过滤袋然后收集未被旋风分离器分离的细颗粒。冷凝得到的气体,以去除过程溶剂,并再循环回加热器和喷雾干燥器(封闭循环)。图 2 是喷雾干燥过程的概要图。将得到的产物转移至双圆锥真空干燥器(S901,60 ~ 65℃),以干燥残余溶剂。将干燥的产物筛分进氮清扫手套箱(nitrogen swept glovebox),并包装。关键的过程控制和参数如下:

[0090]

变量	设置 / 范围
安装的雾化器	喷雾系统 SK-MFP
溶液进料速率	100-140kg/ 小时
进料压力	40-65bar
出口温度	22-29℃
旋风分离器压力差	10.0-12.5cmH ₂ O

[0091] 实施例 2:制备炎琥宁结晶

[0092] 制法:(a) 将穿琥宁制备例 1 所得穿琥宁用 3.5 倍量的 45% 乙醇溶解;(b) 加入用 45% 乙醇为溶剂配制的浓度为 12% 的碳酸氢钠溶液搅拌使反应,穿琥宁与碳酸氢钠的摩尔比为 1:1.0;(c) 向反应完全后的溶液中添加乙酸(其摩尔量为穿琥宁摩尔量的 0.2%),再在 90℃ 喷雾干燥至水分含量低于 1.0,即得炎琥宁试样,记为 Ex2。

[0093] 实施例 3:制备炎琥宁结晶

[0094] 制法:(a) 将穿琥宁制备例 1 所得穿琥宁用 4.5 倍量的 55% 乙醇溶解;(b) 加入用 55% 乙醇为溶剂配制的浓度为 8% 的碳酸氢钠溶液搅拌使反应,穿琥宁与碳酸氢钠的摩尔比为 1:1.1;(c) 向反应完全后的溶液中添加乙酸(其摩尔量为穿琥宁摩尔量的 0.1%),再在 70° C 喷雾干燥至水分含量低于 1.0,即得炎琥宁试样,记为 Ex3。

[0095] 实施例 4:制备炎琥宁结晶

[0096] 参照以上实施例 1 的方法,不同的是改用上穿琥宁制备例 2 所得穿琥宁为原料进行操作,得炎琥宁试样,记为 Ex4。

[0097] 实施例 5:制备炎琥宁结晶

[0098] 参照以上实施例 2 的方法,不同的是改用上穿琥宁制备例 2 所得穿琥宁为原料进行操作,得炎琥宁试样,记为 Ex5。

[0099] 实施例 6:制备炎琥宁结晶

[0100] 参照以上实施例 3 的方法,不同的是改用上穿琥宁制备例 2 所得穿琥宁为原料进行操作,得炎琥宁试样,记为 Ex6。

[0101] 以上实施例 2-6 各试样,测定粉末 X 射线衍射,结果在以 2 θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,这些结晶在 2 θ 角度、d-值方面与图 1 基本相同。

[0102] 具体地说,这些结晶在 10.60° \pm 0.1°、12.76° \pm 0.1°、14.58° \pm 0.1°、15.66° \pm 0.1° 处有衍射峰;特别地,这些结晶在 10.60° \pm 0.1°、12.76° \pm 0.1°、14.58° \pm 0.1°、15.66° \pm 0.1°、25.24° \pm 0.1° 处有衍射峰;特别地,这些结晶在 10.60° \pm 0.1°、12.76° \pm 0.1°、14.58° \pm 0.1°、15.66° \pm 0.1°、18.70° \pm 0.1°、20.34° \pm 0.1°、25.24° \pm 0.1° 处有衍射峰。

[0103] 另外,分别照以上实施例 1、2、3 的方法,但是使用以上市售穿琥宁(国药准字 H51023411)为原料进行操作,得到三种炎琥宁试样,分别记为 Ex7、Ex8、Ex9。这三种结晶粉末 X 射线衍射,结果在以 2 θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,这些结晶在 2 θ 角度、d-值方面与图 1 基本相同;特别地,这些结晶在 10.60° \pm 0.1°、12.76° \pm 0.1°、14.58° \pm 0.1°、15.66° \pm 0.1°、18.70° \pm 0.1°、20.34° \pm 0.1°、25.24° \pm 0.1° 处有衍射峰。

[0104] 对照例 1:制备炎琥宁

[0105] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (c) 中不加乙酸,得炎琥宁试样,记为 Co1。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0106] 对照例 2:制备炎琥宁

[0107] 参考实施例 2 的方法,不同的是其中步骤 (c) 中不加乙酸,得炎琥宁试样,记为 Co2。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0108] 对照例 3:制备炎琥宁

[0109] 参考实施例 3 的方法,不同的是其中步骤 (c) 中不加乙酸,得炎琥宁试样,记为 Co3。其无 Ex3 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0110] 对照例 4:制备炎琥宁

[0111] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (b) 中碳酸氢钠换成等摩尔量的氢氧化钠,得炎琥宁试样,记为 Co4。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0112] 对照例 5:制备炎琥宁

[0113] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (b) 中碳酸氢钠换成等钠摩尔量的碳酸钠,得炎琥宁试样,记为 Co5。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0114] 对照例 6:制备炎琥宁

[0115] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (a) 和 (b) 中使用的乙醇是 30% 乙醇,得炎琥宁试样,记为 Co6。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0116] 对照例 7:制备炎琥宁

[0117] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (a) 和 (b) 中使用的乙醇是 14% 乙醇,得炎琥宁试样,记为 Co7。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0118] 对照例 8:制备炎琥宁

[0119] 参考实施例 1 的方法,不同的是其中步骤 (a) 和 (b) 中使用水而不是乙醇溶液,得炎琥宁试样,记为 Co8。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。

[0120] 对照例 9:制备炎琥宁

[0121] 参照 CN102382082A(中国专利申请号 201110264481.3,周晓东)实施例 1 所述方法制备,得炎琥宁试样,记为 Co9。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。钠钾比为 0.59。

[0122] 对照例 10:制备炎琥宁

[0123] 参照 CN102643255A(中国专利申请号 201210085433.2,黄金秀)实施例 1 所述方法制备,得炎琥宁试样,记为 Co10。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。钠钾比为 0.58。

[0124] 对照例 11:制备炎琥宁

[0125] 参照 CN102617527A(中国专利申请号 201210051312.6,湖北荷普)说明书 [0051] 段的方法制备,得炎琥宁试样,记为 Co11。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。钠钾比为 0.98。

[0126] 对照例 12:制备炎琥宁

[0127] 参照 CN102617527A(中国专利申请号 201210051312.6,湖北荷普)说明书 [0057] 段的方法制备,得炎琥宁试样,记为 Co12。其无 Ex1 所述的典型 X 射线衍射图谱。钠钾比为 0.97。

[0128] 试验例 1:性能测试

[0129] 测定上述各实施例和对照例样品的钠钾比,结果 Ex1 至 Ex9 以及 Co1 至 Co8 均在 0.95 ~ 1.15 范围内,例如 Ex1 的钠钾比为 1.03。

[0130] 测试上述各实施例和对照例样品的水分含量,结果本发明 Ex1 至 Ex9 在较短的干燥操作下所得样品的水分含量均低于 1.2%、特别是大多数低于 1.0%,显示本发明化合物无结晶水,而且干燥较快;而各对照例样品在较长时间的干燥处理操作下水分含量均大于 3.0%,显示它们为典型的一水合物。结果见表 1。

[0131] 含量测定:各实施例和对照例样品的经含量测定,均在 98.85 ~ 99.75% 范围内,例如 Ex1 的含量为 99.45%。

[0132] 各实施例和对照例样品的经有关物质检查:最大单一杂质均在 0.09 ~ 0.23% 范围内,总杂质均在 0.30 ~ 0.65% 范围内,例如 Ex1 的最大单一杂质为 0.12%,总杂质为 0.37%。

[0133] 试验例 2、吸湿性测试

[0134] 精密称取各样品约 5 克,平铺于表面皿中,厚度小于 5mm,然后在室内环境(温度约 22 ~ 25 度,相对湿度约 55 ~ 65%)下放置 3 天,测定各份样品的增重百分数,即增加的

重量除以放样重量所得的百分数,结果见表1。从结果可见,出人意料的,本发明各试样增重百分数均在15%以下,而各对照例均在30~55%范围内,显示这些对照例试样的吸湿性不如本发明试样好,特别地,对照例9、10两种钠钾比低的试样其吸湿非常严重。

[0135] 试验例3:稳定性试验

[0136] 将以上各实施例和对照例所得炎琥宁原料用铝箔袋密封包装,置于40°C恒温箱中放置4月(可简称为“40°C-4月”或者“4月”),照上文【HPLC法A】和【HPLC法B】的方法,测定各试样,计算各试样(40°C-4月)的含量、有关物质检查中测定到的最大单一杂质含量(最大单杂)、以及有关物质检查中算得的总杂质含量(总杂)。针对每一试样,按如下式计算其相对于试验例1所得结果(0月)的高温处置4月后的最大单杂增加百分数(%)以及总杂增加百分数(%):

[0137]

$$\text{最大单杂增加百分数(\%)} = \frac{\text{4月最大单杂含量} - \text{0月最大单杂含量}}{\text{0月最大单杂含量}} \times 100\%$$

[0138]

$$\text{总杂增加百分数(\%)} = \frac{\text{4月总杂含量} - \text{0月总杂含量}}{\text{0月总杂含量}} \times 100\%$$

[0139] 结果见表1。

[0140] 表1

[0141]

试样	水分 %	增重 %	Δ 最大 单杂 %	Δ 总 杂%	试样	水分 %	增重 %	Δ 最大 单杂 %	Δ 总 杂%
Ex1	0.81	8	113	153	Co3	3.52	34	228	344
Ex2	0.92	6	98	141	Co4	3.22	40	246	351
Ex3	0.75	11	124	166	Co5	3.08	39	251	376
Ex4	0.11	11	105	150	Co6	3.43	41	232	347
Ex5	0.10	9	87	142	Co7	3.74	33	227	335
Ex6	0.89	7	95	138	Co8	3.94	37	196	326
Ex7	0.87	12	112	145	Co9	3.36	54	206	353
Ex8	0.96	8	108	153	Co10	3.24	52	214	342
Ex9	0.92	10	121	162	Co11	3.46	38	225	355
Co1	3.44	41	234	324	Co12	3.28	37	202	334
Co2	3.25	38	212	362					

[0142] 上表中,Ex1至Ex9是在双圆锥真空干燥器(S901,60~65°C)工艺中干燥3小时

所得水分结果,而各对照例在双圆锥真空干燥器(S901,60~65℃)工艺中干燥6-8小时所得水分结果。

[0143] 表中,“最大单杂”是指同一样品中在 HPLC 方法中显示的最大的单一杂质的含量,在本发明的这些实施例或者对照例的样品中以及这些样品经 40℃ C-4 月处理后的样品中,它们的最大单杂均为同一杂质(HPLC 图中保留时间均在同一位置)。“Δ 最大单杂”表示对于某一试样而言,其在经所述 40℃ C-4 月处置后的最大单杂含量与该样品 0 月时最大单杂含量的变化(增加)百分数,表示该最大单杂的增加程度,即上文计算式所得最大单杂增加百分数(%)和总杂增加百分数(%)。“Δ 总杂”表示对于某一试样而言,其在经所述 40℃ C-4 月处置后的总杂质含量与该样品 0 月时总杂质含量的变化(增加)百分数,表示总杂质含量的增加程度。

[0144] 结果显示,本发明方法获得的本发明结晶具有良好的化学稳定性,例如本发明实施例 1 的试样在经 40℃ C-4 月处置后的最大单杂含量和总杂质含量分别小于 0.4% 和小于 1.2%,仍然符合药典规定,而例如对照例 1 的 Co1 试样的总杂质含量大于 3.0%,已经远远超出通常可接受的 2% 以下的限度范围。

[0145] 另外,各实施例样品在经 40℃ C-4 月处置后活性成分的含量仍然大于 98.0%;Co1 至 Co12 的含量均在 92.0~94.5% 之间。

[0146] 此外,对经 40℃ C-4 月处置后的本发明 Ex1 至 Ex9 各样品测定其粉末 X 射线衍射,结果在以 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图谱中,这些结晶在 2θ 角度、d-值方面与图 1 基本相同,各典型衍射峰 2θ 值与 Ex1 典型衍射峰的各相应 2θ 值相差不超过 ±0.1°。显示本发明所得炎琥宁具有良好的物理稳定性。

[0147] 制剂例部分

[0148] 制剂例 1:制备包含炎琥宁的药物制剂

[0149] 配方:

[0150]

实施例 1 所得炎琥宁	100g,
甘露醇	100g,
注射用水(冻干后除去)	至 2000ml。

[0151] 制备方法:

[0152] (1) 称取处方量的主药和甘露醇,置于不锈钢桶中,加入处方量约 90% 的注射用水,使溶解,再按溶液体积加入 0.2%(w/v) 的活性炭,搅拌 30 分钟,过滤脱炭,补加注射用水至接近处方全量。

[0153] (2) 滤液取样,测定 pH 值(7.0),必要时用 pH 调节剂(1M 盐酸或者 1M 氢氧化钠)调节至规定值,再补加注射用水至处方全量。

[0154] (3) 药液先用 0.45um 微孔滤膜过滤,再用 0.22um 微孔滤膜过滤 2 次。

[0155] (4) 以每瓶灌装药液 2ml 灌装于 7ml 西林瓶中,半加胶塞。

[0156] (5) 冷冻干燥至水分低于 3%;冻干结束后,进行液压加塞;扎铝盖,得到呈粉针剂形式的药物组合物。

[0157] 制剂例 2:制备包含炎琥宁的药物制剂

[0158] 参照制剂例 1 的方法,不同的是使用实施例 2 所得炎琥宁结晶为原料。

[0159] 制剂例 3:制备包含炎琥宁的药物制剂

[0160] 参照制剂例 1 的方法,不同的是使用实施例 3 所得炎琥宁结晶为原料。

[0161] 制剂例 4:制备包含炎琥宁的药物制剂

[0162] 参照制剂例 1 的方法,不同的是使用对照例 12 制备的炎琥宁结晶为原料。

[0163] 测试以上各制剂例所得粉针剂的含量和杂质,结果显示含量均在标示量的 98 ~ 102% 范围内,总杂质相对于主成分量而言在 0.40 ~ 0.60% 范围内。

[0164] 照上文试验例 3 的稳定性试验方法,考察 4 个制剂例的粉针剂在经 40° C-4 月处置后样品中活性成分的含量变化以及有关物质的变化。结果显示,在经 40° C-4 月处置后,制剂例 1 ~ 3 的含量仍然在标示量的 95% 以上,而制剂例 4 的含量为标示量的 85%,已低于标准规定的水平。另外,在经 40° C-4 月处置后,制剂例 1 ~ 3 的总杂质在 1.2 ~ 1.6% 范围内,而制剂例 4 的总杂质为 4.2%,已经超出了制药行业一般可接受的水平。

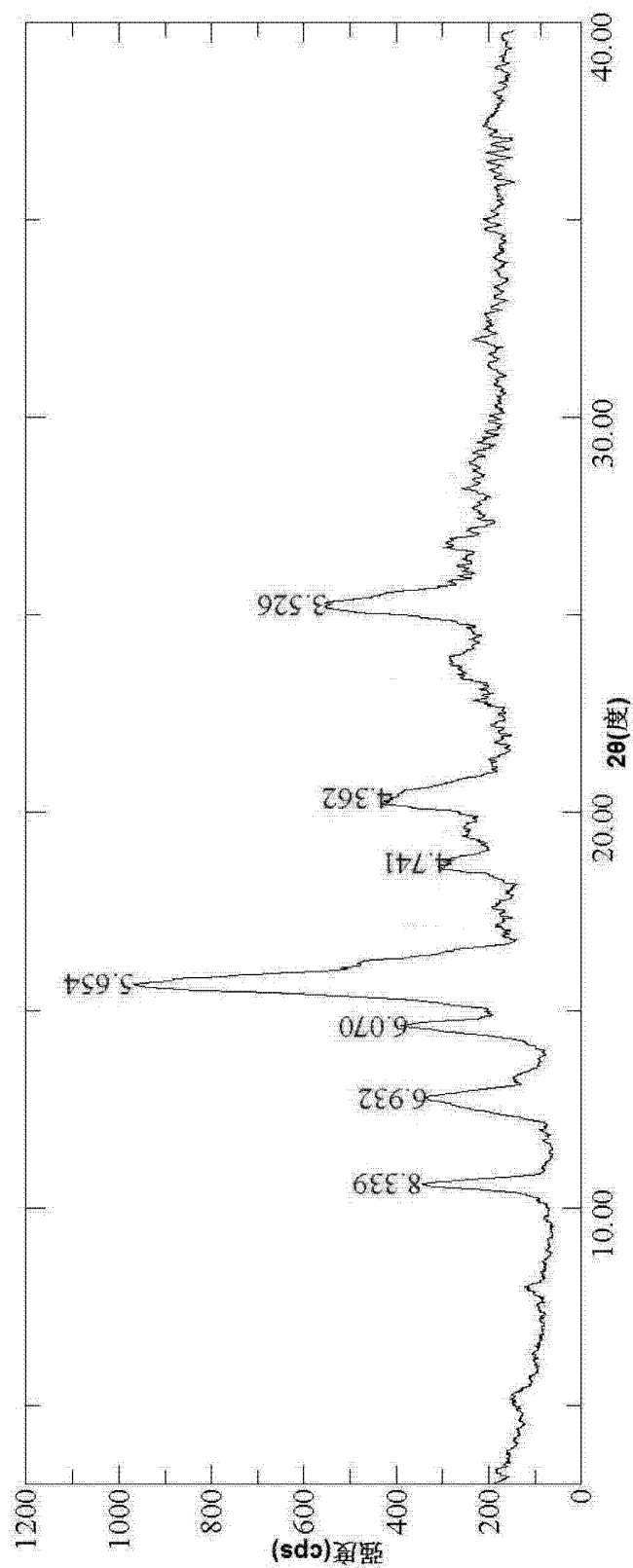


图 1

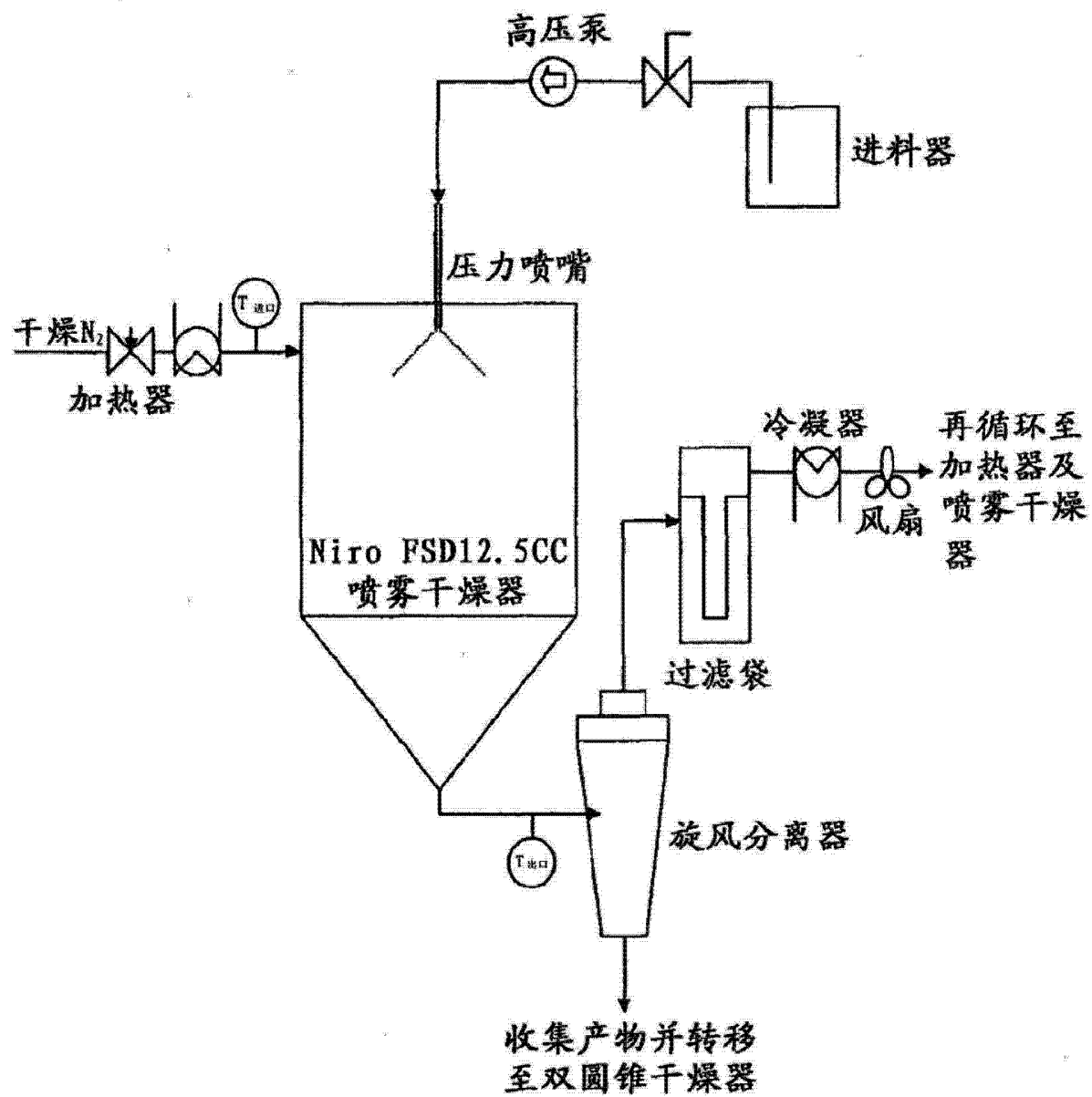


图 2