



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103193659 A

(43) 申请公布日 2013.07.10

(21) 申请号 201310084349.3

(22) 申请日 2013.03.15

(71) 申请人 北京润德康医药技术有限公司

地址 100070 北京市丰台区富丰路4号工商  
联大厦16层16A04

(72) 发明人 魏海南 王晓丹

(51) Int. Cl.

*C07C 215/54* (2006.01)

*C07C 213/10* (2006.01)

*A61K 31/137* (2006.01)

*A61P 25/04* (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐新晶型及其制备方法

(57) 摘要

(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐新晶型及其制备方法, 盐酸他喷他多化学名是(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐, 用于制备缓解中度及重度急性疼痛药物中的用途。

1. 一种(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐晶型, 其特征在于 Cu-K  $\alpha_1$  辐射, 以  $2\theta$  角度和晶面间距(d 值)表示的 X-射线粉末衍射在约 10.1 (8.7), 14.4 (6.1), 18.2 (4.8), 20.3 (4.3), 25.4 (3.4), 30.7 (2.9) 处有特征吸收峰。

2. 权利要求 1 的(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)苯酚盐酸盐晶型的制备方法, 通过将盐酸他喷他溶解于乙腈中加热溶解, 加入甲基叔丁基醚, 缓慢搅拌析晶。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于, 优选乙腈的用量为 10-500 倍, 甲基叔丁基醚的用量为乙腈用量的 0.1-10 倍。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 优选乙腈的用量为 50-200 倍, 甲基叔丁基醚的用量为乙腈用量的 0.2-5 倍。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于, 优选乙腈的用量为 80-120 倍, 甲基叔丁基醚的用量为乙腈用量的 0.4-0.6 倍。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法, 其特征在于, 优选乙腈的用量为 100 倍, 甲基叔丁基醚的用量为乙腈用量的 0.5 倍。

7. 根据权利要求 1 ~ 6 所述的任一晶型, 其特征在于: 用于制备缓解中度及重度急性疼痛药物中的用途。

(-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)

苯酚盐酸盐新晶型及其制备方法

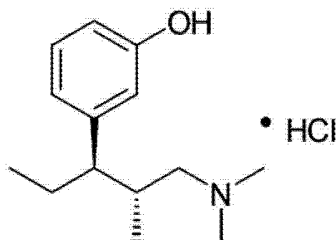
技术领域

[0001] 本发明涉及盐酸他喷他多新晶型及其制备方法

背景技术

[0002] 盐酸他喷他多, 化学名: (-)-(1R, 2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基) 苯酚盐酸盐, 化学结构式如下:

[0003]



[0004] 盐酸他喷他多是一种新颖的作用于中枢神经系统的口服止痛药物, 其能够激活阿片受体, 尤其是  $\mu 2$  受体, 可用来缓解中度及重度急性疼痛。2008 年首次上市, 用于缓解中度及重度急性疼痛。

[0005] 专利 US 7994364B2 中报道了盐酸他喷他多的两种晶型, 分别为 A 晶型和 B 晶型, 本发明人在研究结晶过程中, 发现了一种稳定的新晶型。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种盐酸他喷他多的新晶型。本发明的盐酸他喷他多的新晶型, 其 X-射线粉末衍射图在反射角  $2\theta$  约为 10.1 (8.7), 14.4 (6.1), 18.2 (4.8), 20.3 (4.3), 25.4 (3.4), 30.7 (2.9) 处有特征吸收峰。

[0007] 本发明中,  $2\theta$  值的测定使用 Cu-K $\alpha$  光源, 精度为  $\pm 0.2^\circ$ , 因此, 上述“X-射线粉末衍射图在反射角  $2\theta$  约为”中的“约”应定义为  $2\theta \pm 0.2^\circ$ , 代表上述所取的  $2\theta$  值允许有一定合理的误差范围, 其误差范围为  $\pm 0.2^\circ$ 。

[0008] 本发明的另一目的是公开了盐酸他喷他多的新晶型的制备方法。

[0009] 本发明的盐酸他喷他多的新晶型的制备方法, 其过程包括将盐酸他喷他多溶解于乙腈中加热溶解, 加入甲基叔丁基醚, 缓慢搅拌析晶。其特征在于, 乙腈的用量为 10-500 倍, 甲基叔丁基醚的用量为乙腈用量的 0.1-5 倍。

附图说明

[0010] 图 1 是盐酸他喷他多新晶型的 X-射线粉末衍射图

具体实施方式

[0011] 通过下面实施例可以对本发明进行进一步的描述, 然而, 本发明的发明并不限于

下面的实验例,这些实施例不以任何方式限制本发明的范围。本领域的技术人员在权力要求的范围内所作出的某些改变和调整也应属于本发明的范围。

[0012] 实施例 1

[0013] 在 3L 反应瓶中,加入 15g 盐酸他喷他多,室温下加入 1.5L 乙腈,加热回流溶解,加入甲基叔丁基醚 750mL,置于冰浴下缓慢搅拌 30 ~ 60min,过滤,用少量 30% 甲基叔丁基醚 - 乙腈洗涤,35-45℃真空干燥过夜。即得盐酸他喷他多新晶型。

[0014] 实施例 2 盐酸他喷他多新晶型的 X- 射线粉末衍射的测定

[0015] 通过 X- 射线粉末衍射方法将新晶型的盐酸他喷他多粉末置于粉末衍射仪上,以 4 度 /min 的扫描速率在 3-50 度  $2\theta$  角之间进行扫描,使用 Cu-K $\alpha$ , 50Kv ~ 30mA X 射线辐射,所用步长按  $2\theta$  为 0.02 度。以  $2\theta$  角度和晶面间距(d 值)表示的 X- 射线粉末衍射在约 10.1 (8.7),14.4 (6.1),18.2 (4.8),20.3 (4.3),25.4 (3.4),30.7 (2.9)处有特征吸收峰,如附图 1 所示。所述晶型的 X- 射线粉末衍射图的具体数据于表 1。

[0016] 表 1:

[0017] 峰位, d 值以及相对强度表

[0018]

峰序位	$2\theta$	d 值	I/II
1	9.094	9.7163	5.2
2	10.132	8.7231	14.8
3	14.490	6.1079	16.9
4	15.093	5.8652	6.0
5	15.954	5.5505	8.6
6	16.980	5.2174	11.6
7	18.252	4.8566	100
8	18.841	4.7060	7.1
9	20.359	4.3584	42.0
10	21.682	4.0954	23.5
11	22.533	3.9426	8.5
12	24.249	3.6674	7.4
13	25.457	3.4960	20.2
14	26.604	3.3478	4.7
15	27.599	3.2293	7.6
16	30.729	2.9072	23.9
17	34.387	2.6058	5.3

[0019]

[0020] 实施例 3

[0021] 他喷他多对小鼠的镇痛作用

[0022] 取 KM 种小鼠 30 只,雌雄各半,体重 18—22g,随机分为 3 组,每组 10 只。分别为模型对照、他喷他多(上市样品:商品名 NUCYNTA)组、他喷他多新晶型(实施例 1 所述新晶型)组。各组均灌胃给药,两治疗组均给予相同剂量他喷他多活性成分,约 20.55mg/kg 小鼠体重,模型对照组灌胃给予相同体积的生理盐水。给药 45min 后,各鼠腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.1mL/10g。观察 15min 内出现的小鼠扭体反应次数,计算镇痛抑制率,进行组间比较。结果表明,相对于模型对照组,各治疗组均有明显的镇痛作用,差异显著( $P < 0.01$ ),两给药组比较,本发明所述的新晶型的他喷他多能更大程度的发挥他喷他多的镇痛作用,在相同剂量下,其镇痛强度明显优于上市的他喷他多。见表 1

[0023] 表 1 药物对小鼠醋酸性扭体反应的抑制作用 ( $\bar{X} \pm S$ , N=10)

[0024]

组别	剂量 (mg/kg)	扭体次数	抑制度 (%)
模型对照	等容积生理盐水	51.4±9.5	—
NUCYNTA组	20.55	22.3±6.5	56.6
实施例1新晶型组	20.55	13.6±7.9	73.5

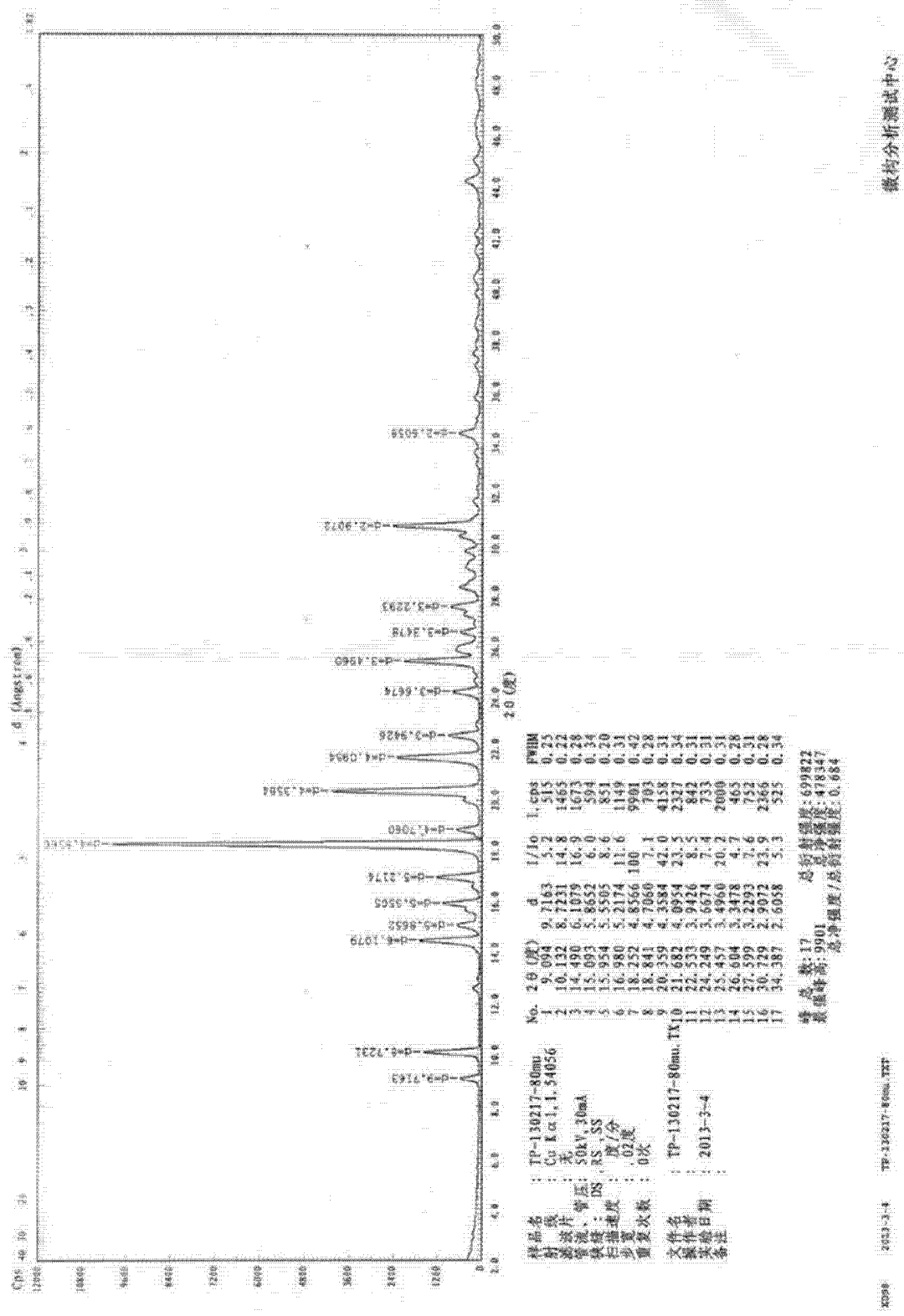


图 1