



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104592009 B

(45)授权公告日 2017.02.22

(21)申请号 201510066977.8

C07C 51/43(2006.01)

(22)申请日 2015.02.09

C07D 241/20(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

审查员 李伟

申请公布号 CN 104592009 A

(43)申请公布日 2015.05.06

(73)专利权人 黑龙江大学

地址 150080 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路74号

(72)发明人 邓兆鹏 葛发源 高山 朱志彪  
霍丽华

(74)专利代理机构 哈尔滨市松花江专利商标事务所 23109

代理人 侯静

(51)Int.Cl.

C07C 59/64(2006.01)

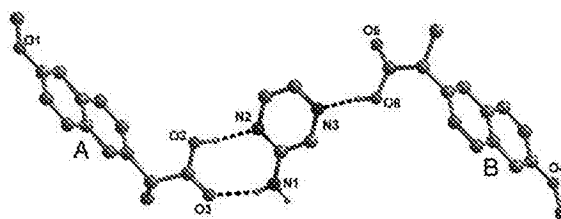
权利要求书1页 说明书5页 附图6页

(54)发明名称

萘普生药物共晶及其制备方法

(57)摘要

萘普生药物共晶及其制备方法,本发明涉及药物共晶领域,它为了解决萘普生药物在水溶液中的溶解度较小的问题。该萘普生药物共晶的结构式为 $[2(C_{14}H_{14}O_3) \cdot C_4H_5N_3]$ ,两个萘普生分子和一个2-氨基吡嗪分子通过氢键结合在一起形成基本结构单元,该萘普生药物共晶为单斜晶系。以萘普生与2-氨基吡嗪为原料,分别采用液相辅助研磨法和溶剂挥发法制备此萘普生药物共晶。本发明所述的萘普生药物共晶在水溶液中具有较大的溶解度,达到0.308g/L,由于共晶结构中不存在任何结晶的溶剂分子,因此室温条件下放置一年仍能保持其晶体的骨架结构,化学性质稳定。



1. 萘普生药物共晶, 该萘普生药物共晶的结构式为  $[2(C_{14}H_{14}O_3) \cdot C_4H_5N_3]$ , 两个萘普生分子和一个2-氨基吡嗪分子通过氢键结合在一起形成基本结构单元, 该萘普生药物共晶为单斜晶系, 空间群为  $P2_1$ , 晶胞参数为: 轴长  $a = 9.1645(18) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.9419(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 26.651(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.65(3)^\circ$ ,  $V = 1450.7(5) \text{ \AA}^3$ , 其XRD特征衍射峰出现在  $9.64^\circ$ 、 $11.84^\circ$ 、 $15.28^\circ$ 、 $16.68^\circ$ 、 $18.00^\circ$ 、 $19.02^\circ$ 、 $20.04^\circ$ 、 $22.33^\circ$ 、 $23.30^\circ$ 、 $24.74^\circ$ 、 $26.35^\circ$  处。

2. 如权利要求1所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实现:

按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中, 向玛瑙研钵中加入乙腈, 然后进行研磨, 在研磨的过程中再不断补加乙腈, 研磨30~60min, 得到萘普生药物共晶。

3. 根据权利要求2所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于在研磨的过程中再不断补加乙腈, 研磨40~50min。

4. 如权利要求1所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实现:

按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中进行研磨, 向研磨后的混合粉末中加入乙醇和乙腈, 室温下搅拌30~40min后过滤, 将滤液放置8~12天后收集固相物, 得到萘普生药物共晶。

5. 根据权利要求4所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于乙醇和乙腈的体积比为1:1。

6. 根据权利要求4所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于混合粉末与乙醇和乙腈的固液比为  $(0.550 \sim 0.555) \text{ g} : (8 \sim 10) \text{ mL}$ 。

7. 根据权利要求4所述的萘普生药物共晶的制备方法, 其特征在于在室温下将滤液放置10天后收集固相物。

## 萘普生药物共晶及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物共晶领域,具体涉及萘普生药物共晶及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 近年来,利用超分子化学和晶体工程学思想制备药物共晶成为化学和医药学领域的研究热点,药物共晶由于其独特的物理化学性质而倍受青睐。药物共晶是指药物活性组分(active pharmaceutical ingredients,API)与其他生理上可接受的酸、碱或非离子化合物等共晶形成物(co-crystal formers,CCFs),通过氢键、范德华力、 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用、卤键等非共价键作用力结合而成的晶体,其中API与CCFs的纯态在室温下均为固体。活性药物分子与适当的化合物形成的药物共晶具有诸多优点:(1)由于CCFs的引入,改变了药物活性分子本身的三维堆积结构,进而改变其溶解性和溶解速率,最终提高药物在生物体内的生物利用率;(2)由于药物共晶形成过程中的主要驱动力为氢键、范德华力等非共价作用,并未改变药物化合物本身的共价结构,因此,最大限度的保留了药物的生理活性;(3)根据研究发现,药物共晶的熔点往往介于药物活性组分及共晶形成物的熔点之间,因此,可以通过选择较高熔点的共晶形成物来适当地提高药物的稳定性;(4)某些具有手性的药物分子,其对映异构体在生理活性上具有较大的差别,通过选择适当的共晶形成物可以实现对映异构体的分离,大大简化了手性药物的生产制备流程。基于上述特点,药物共晶的合成与性质使其在药理学、生物医学领域显示出了诱人的应用前景。萘普生,作为一类解热镇痛非甾体抗炎药,目前已被用于药物共晶化合物的合成。

### 发明内容

[0003] 本发明目的是为了解决萘普生药物在水溶液中的溶解度较小的问题,而提供一种新型萘普生药物共晶及其制备方法。

[0004] 本发明萘普生药物共晶的结构式为 $[2(C_{14}H_{14}O_3) \cdot C_4H_5N_3]$ ,两个萘普生分子和一个2-氨基吡嗪分子通过氢键结合在一起形成基本结构单元,该萘普生药物共晶为单斜晶系,空间群为 $P2_1$ ,晶胞参数为:轴长 $a = 9.1645(18) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.9419(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 26.651(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.65(3)^\circ$ ,  $V = 1450.7(5) \text{ \AA}^3$ ,其XRD特征衍射峰出现在 $9.64^\circ$ 、 $11.84^\circ$ 、 $15.28^\circ$ 、 $16.68^\circ$ 、 $18.00^\circ$ 、 $19.02^\circ$ 、 $20.04^\circ$ 、 $22.33^\circ$ 、 $23.30^\circ$ 、 $24.74^\circ$ 、 $26.35^\circ$ 处。

[0005] 本发明萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实现:

[0006] 按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中,向玛瑙研钵中加入乙腈,然后进行研磨,在研磨的过程中再不断补加乙腈,研磨30~60min,得到萘普生药物共晶。

[0007] 本发明萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实现:

[0008] 按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中进行研磨,向研磨后的混合粉末中加入乙醇和乙腈,室温下搅拌30~40min后过滤,将滤液放置8~12天后收

集固相物,得到萘普生药物共晶。

[0009] 本发明涉及新型萘普生药物共晶的制备方法,选用原料药萘普生作为活性药物组

分API,萘普生的分子结构式为



2-氨基吡嗪为药物前驱体,2-氨基吡嗪

的分子结构式为



采用液相辅助研磨法和溶剂挥发法制备高质量的单晶,并进行了单

晶结构分析、红外、熔点、DSC、荧光、粉末XRD等相关表征及水溶液中溶解度的测定。结果表明,该萘普生药物共晶化合物的结构式为 $[2(C_{14}H_{14}O_3) \cdot C_4H_5N_3]$ ,两种方法制备的萘普生-2-氨基吡嗪粉末均拥有很高的纯度及结晶度,并且该共晶化合物在水溶液中具有较大的溶解度,达到0.308g/L,远远超过The Human Metabolome Database提供的纯态萘普生药物在水中的溶解度(0.0159g/L)。

[0010] 本发明采用液相辅助研磨法和溶剂挥发法制备了萘普生与2-氨基吡嗪的药物共晶。该共晶化合物所用合成方法制备工艺简单,产量及纯度较高,适用于大规模流水作业,成本低廉。

## 附图说明

[0011] 图1为本发明萘普生药物共晶的分子结构图,其中A和B代表萘普生分子;

[0012] 图2为萘普生、2-氨基吡嗪与实施例一得到的萘普生药物共晶的XRD谱图,其中1—萘普生药物共晶,2—萘普生,3—2-氨基吡嗪;

[0013] 图3为模拟及实施例一得到的萘普生药物共晶的XRD谱图,其中1—萘普生药物共晶,2—软件模拟;

[0014] 图4为实施例得到的萘普生药物共晶化合物的红外谱图;

[0015] 图5为实施例得到的萘普生药物共晶化合物的DSC曲线;

[0016] 图6为萘普生、2-氨基吡嗪与萘普生药物共晶的固态荧光曲线,其中1—萘普生;

[0017] 图7为图6中A处的放大图,其中2—2-氨基吡嗪,3—萘普生药物共晶;

[0018] 图8为溶解度实验的标准曲线;

[0019] 图9为萘普生药物共晶化合物的溶解度曲线。

## 具体实施方式

[0020] 具体实施方式一:本实施方式萘普生药物共晶的结构式为 $[2(C_{14}H_{14}O_3) \cdot C_4H_5N_3]$ ,两个萘普生分子和一个2-氨基吡嗪分子通过氢键结合在一起形成基本结构单元,该萘普生药物共晶为单斜晶系,空间群为 $P2_1$ ,晶胞参数为:轴长 $a = 9.1645(18) \text{ \AA}$ ,  $b = 5.9419(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 26.651(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 91.65(3)^\circ$ ,  $V = 1450.7(5) \text{ \AA}^3$ ,其XRD特征衍射峰出现在 $9.64^\circ$ 、 $11.84^\circ$ 、 $15.28^\circ$ 、 $16.68^\circ$ 、 $18.00^\circ$ 、 $19.02^\circ$ 、 $20.04^\circ$ 、 $22.33^\circ$ 、 $23.30^\circ$ 、 $24.74^\circ$ 、 $26.35^\circ$ 处。

[0021] 本实施方式所述的萘普生药物共晶通过两个萘普生分子和一个2-氨基吡嗪分子通过分子间 $O/N-H \cdots N/O$ 氢键结合在一起形成萘普生药物共晶的晶体学不对称单元,其中,

萘普生分子A与2-氨基吡嗪中的氨基氢(-NH<sub>2</sub>)和吡嗪环N<sub>2</sub>原子相连形成氢键环,而萘普生分子B则与吡嗪环上剩余的N<sub>3</sub>原子形成单一氢键,如图1所示。两个萘普生分子中的羧基键长分别为1.297(4)、1.205(4) Å(分子A)和1.326(4)、1.196(4) Å(分子B),表明两个萘普生分子中的羧基均未脱氢。此外,氨基中剩余的氢原子与下一个重复单元中萘普生分子B的羧基形成氢键,进而形成沿a轴方向的一维氢键链。

[0022] 具体实施方式二:本实施方式萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实施:

[0023] 按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中,向玛瑙研钵中加入乙腈,然后进行研磨,在研磨的过程中再不断补加乙腈,研磨30~60min,得到萘普生药物共晶。

[0024] 具体实施方式三:本实施方式与具体实施方式二不同的是在研磨的过程中再不断补加乙腈,研磨40~50min。其它步骤及参数与具体实施方式二相同。

[0025] 具体实施方式四:本实施方式萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实施:

[0026] 按摩尔比为2:1将原料药萘普生与2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中进行研磨,向研磨后的混合粉末中加入乙醇和乙腈,室温下搅拌30~40min后过滤,将滤液放置8~12天后收集固相物,得到萘普生药物共晶。

[0027] 本实施方式与具体实施方式二制备了一种具有良好化学稳定性、高纯度、高产率的萘普生药物共晶,且通过CCF的引入,在有效降低萘普生熔点的同时,提高其水溶性,为此类药物共晶的应用提供前期理论和实验依据。

[0028] 具体实施方式五:本实施方式与具体实施方式四不同的是乙醇和乙腈的体积比为1:1。其它步骤及参数与具体实施方式四相同。

[0029] 具体实施方式六:本实施方式与具体实施方式四或五不同的是混合粉末与乙醇和乙腈的固液比为(0.550~0.555)g:(8~10)mL。其它步骤及参数与具体实施方式四或五相同。

[0030] 具体实施方式七:本实施方式与具体实施方式四至六之一不同的是在室温下将滤液放置10天后收集固相物。其它步骤及参数与具体实施方式四至六之一相同。

[0031] 实施例一:本实施例萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实施:

[0032] 按摩尔比为2:1将原料药0.460g的萘普生与0.095g的2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中,向玛瑙研钵中加入3~5滴乙腈,然后进行研磨,在研磨的过程中再不断补加1mL乙腈,研磨40min,得到萘普生药物共晶。

[0033] 本实施例采用液相辅助研磨法制备萘普生药物共晶,共晶化合物[2(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)·C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>]具有良好的化学稳定性。由于该药物共晶结构中不存在任何结晶的溶剂分子,因此室温条件下放置一年仍能保持其晶体的骨架结构,且无任何变质现象。

[0034] 实施例二:本实施例萘普生药物共晶的制备方法按以下步骤实施:

[0035] 按摩尔比为2:1将原料药0.460g的萘普生与0.095g的2-氨基吡嗪置于玛瑙研钵中进行研磨,向研磨后的混合粉末中依次加入5mL的乙醇和5mL的乙腈,室温下搅拌30min后过滤,将滤液放置10天后收集固相物,得到萘普生药物共晶。

[0036] 本实施例采用溶剂挥发法制备的萘普生药物共晶为无色块状晶体,其化学式为C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>,产率为90%(以元素N计算)。

[0037] 萘普生药物共晶化合物的纯度测定:

[0038] 对实施例一液相辅助研磨法得到的粉末样品进行了粉末XRD衍射实验。粉末X-射线衍射数据是在德国BRUKER公司的D8型X-射线衍射仪上测定。测试条件：Cu-K $\alpha$ 靶( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ )，管电压40kV，管电流10mA，扫描速度为 $0.2^\circ/\text{min}$ 。通过对研磨之后的样品与纯态的两种原料物质相对比可知，其特征衍射峰位置及衍射强度均发生了显著的变化，该结果表明，研磨的作用促使物质发生了反应，且产生了新的物相，如图2所示。同时，对溶剂挥发法得到的单晶体进行了单晶X-射线衍射实验。单晶结构在美国Agilent公司的Xcalibur Eos衍射仪上测定，在293K温度下，采用经石墨单色器单色化的MoK $\alpha$ 射线( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )，扫描方式为 $\omega$ 扫描。设定衍射实验时所需电流电压为40mA和50kV。

[0039] 为了进一步确定研磨之后样品的物相及纯度，本实施例利用单晶衍射实验得到的晶体数据通过Mercury软件模拟出上述萘普生药物共晶的理论粉末XRD谱图，发现其特征衍射峰出现在 $9.64$ 、 $11.84$ 、 $15.28$ 、 $16.68$ 、 $18.00$ 、 $19.02$ 、 $20.04$ 、 $22.33$ 、 $23.30$ 、 $24.74$ 、 $26.35^\circ$ 处，这与研磨之后的样品峰基本吻合，说明通过研磨法制得的萘普生药物共晶具有很高的纯度(图3)。

[0040] 萘普生药物共晶化合物的红外表征：

[0041] 红外光谱是在德国BRUKER公司的Equinox 55型傅里叶变换红外光谱仪上完成。扫描波段为 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ ，样品采用KBr固体压片，分辨率： $1 \text{ cm}^{-1}$ 。其红外谱图中呈现氨基、羰基、羟基及芳香环的一系列特征吸收峰(图4)。共晶化合物的红外谱图在 $3420 \text{ cm}^{-1}$ 及 $3210 \text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰可认为羧基O-H、氨基N-H及氢键的振动吸收峰， $1697 \text{ cm}^{-1}$ 处强且尖锐的峰为C=O的振动吸收峰， $1633$ 和 $1420 \text{ cm}^{-1}$ 处为芳香骨架振动吸收峰。 $1275$ - $1020 \text{ cm}^{-1}$ 范围内一系列的吸收峰为萘普生分子中C-O单键的伸缩振动峰。

[0042] 萘普生药物共晶化合物的示差扫描量热法(DSC)测试：

[0043] 共晶化合物的DSC曲线是在美国PE公司DSC4000型差示扫描量热仪上测定。测试气氛为氮气，气体流速 $20.0 \text{ cm}^3/\text{min}$ ，升温速率为 $10.00^\circ\text{C}/\text{min}$ ，测试温度区间为 $30$ - $300^\circ\text{C}$ 。在 $30$ - $300^\circ\text{C}$ 的温度区间内，其DSC曲线仅在 $96$ - $109^\circ\text{C}$ 范围内出现一个尖锐的放热峰(图5)，对应该化合物的热分解过程。

[0044] 萘普生药物共晶化合物的熔点测定：

[0045] 共晶化合物的熔点测试是在巩义予华仪器公司的X-5型显微熔点测定仪上完成。测试结果表明，该共晶化合物的熔点在 $97.4$ - $99.7^\circ\text{C}$ ，熔程为 $2.3^\circ\text{C}$ ，表明通过研磨法制备的药物共晶具有很高的纯度。

[0046] 萘普生药物共晶化合物的荧光性能测试：

[0047] 原料药物及共晶化合物的荧光光谱是利用美国Perkin Elmer公司的LS-55型荧光光谱仪进行分析。测试利用固体样品架，分辨率： $0.5 \text{ nm}$ ，狭缝宽度：入射 $15 \text{ nm}$ ，出射 $2.5 \text{ nm}$ ，扫描速度： $700 \text{ nm}/\text{min}$ 。如图6和图7所示，相比于萘普生及2-氨基吡嗪，共晶化合物变现出较低的蓝紫色荧光发射。2-氨基吡嗪的荧光发射峰位于 $428 \text{ nm}$ 处。萘普生的荧光发射峰位于 $355 \text{ nm}$ 处，而共晶化合物的荧光发射峰位于 $382 \text{ nm}$ 处，且荧光强度与原料的荧光强度相比有着明显的降低。

[0048] 萘普生药物共晶化合物的溶解度测定：

[0049] 共晶化合物的溶解度采用标准曲线法确定，各个样品的吸光度值由日本岛津公司

的UV-2550紫外可见分光光度计测定。

[0050] (1) 最佳吸收波长的选择

[0051] 分别配制2-氨基吡嗪和萘普生的饱和水溶液,并在200-800nm波长范围内进行紫外吸收光谱扫描。结果表明,2-氨基吡嗪在228nm处出现较强的吸收峰,并且该波长下萘普生无明显吸收,相互之间无干扰,因此,选定该波长进行药物共晶的溶解度测定实验。

[0052] (2) 准曲线的绘制

[0053] 准确称取0.0478g的2-氨基吡嗪置于50mL容量瓶中,加水配制成10.00mmol/L贮备液,取10.00mL的贮备液置于100mL容量瓶中稀释成1mmol/L的使用液,分别移取0.50、1.00、2.00、3.00、4.00mL的使用液稀释成不同浓度梯次的标准液,分别测定其吸光光度值,进而求出其标准曲线方程为 $y=11.43377x+0.00176$ , $R^2=0.99994$ ,标准曲线如图8所示。

[0054]

使用液体积 V (mL)	0.0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0
标准液浓度 c (mmol/L)	0.0000	0.0100	0.0200	0.0400	0.0600	0.0800
吸光度值 A	0.00006	0.11358	0.23177	0.46275	0.69209	0.91139

[0055] (3) 共晶化合物的溶解度测定

[0056] 取0.16g共晶化合物加入至500mL去离子水中,置于磁力搅拌器上搅拌。当样品被搅拌至0、60、120、180、240、260、280、300及320min时,分别用注射器吸取20mL溶液,经微孔滤膜(0.45 $\mu$ m)过滤,移取10.00mL滤液于100mL容量瓶中,然后加水稀释至刻度,混合均匀后,在228nm处测定其吸光度值(A),共晶化合物的平衡时间为开始出现相邻样品测定的吸光度(A)值相差小于 $\pm 0.004$ 时所对应的时间,其溶解度曲线如图9所示。结果表明,该萘普生共晶化合物在240min时达到溶解平衡,其溶解度约为0.555mmol/L(约为0.308g/L)。

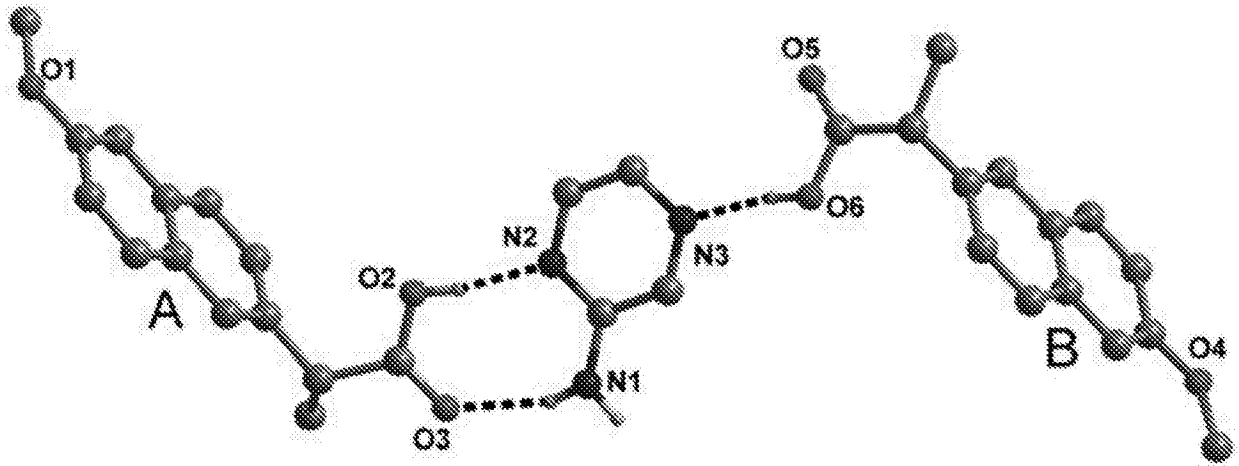


图1

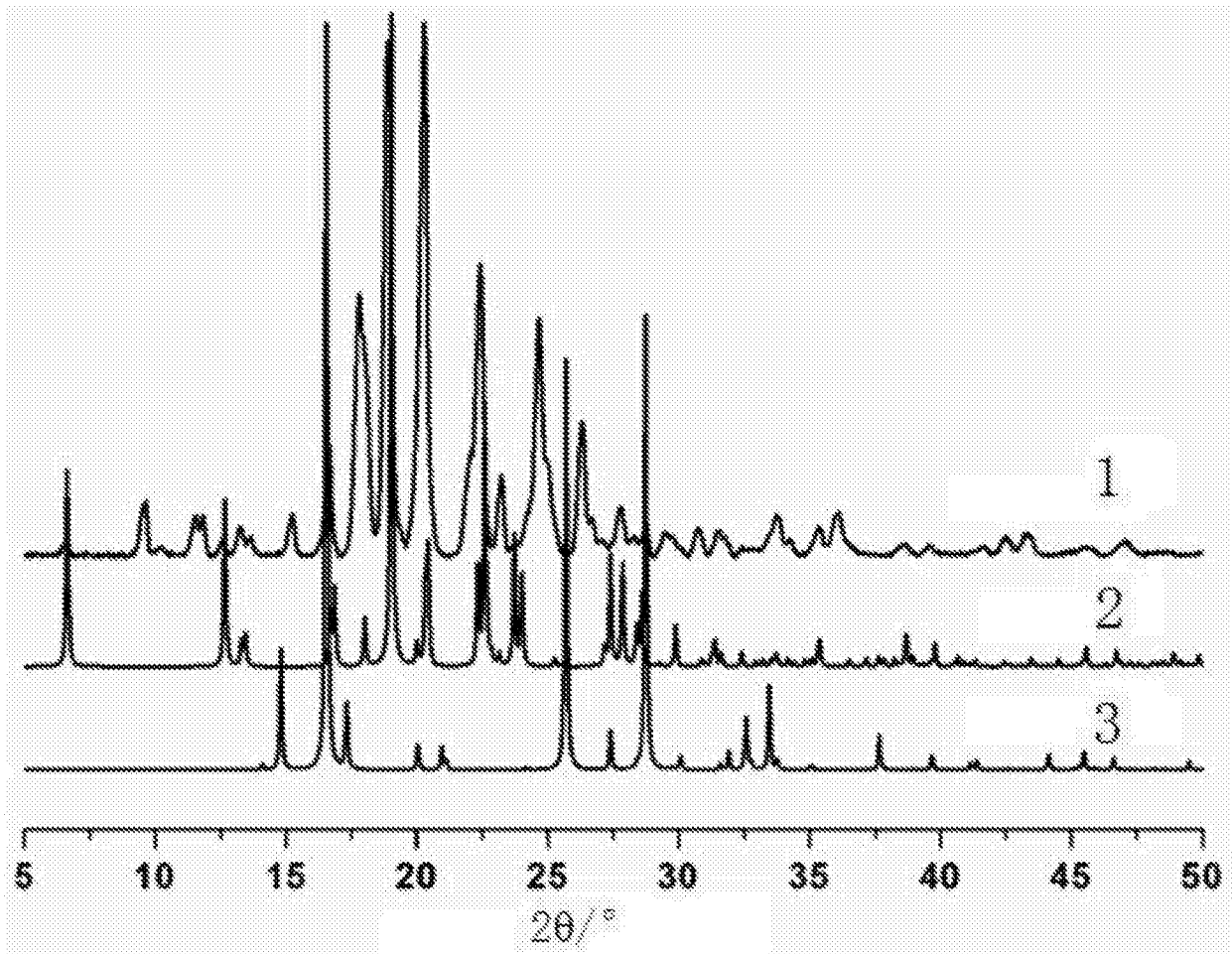


图2



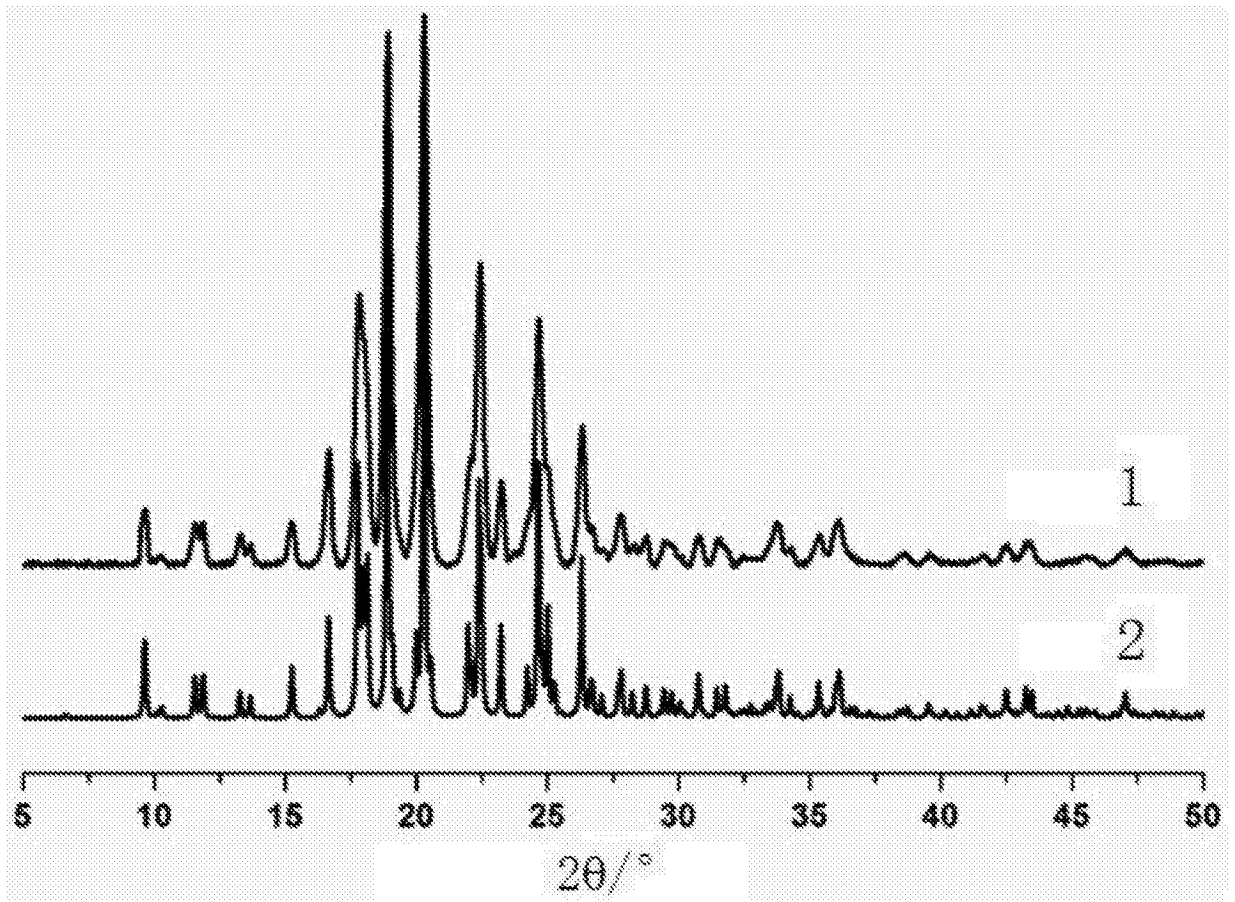


图3

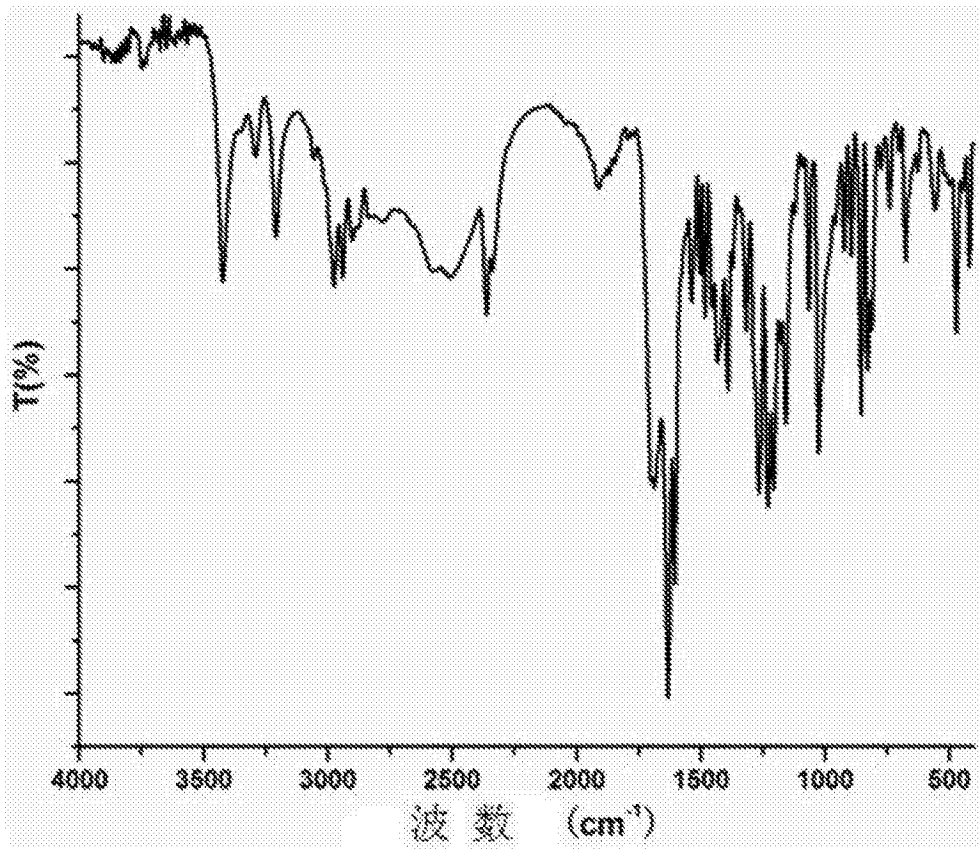


图4

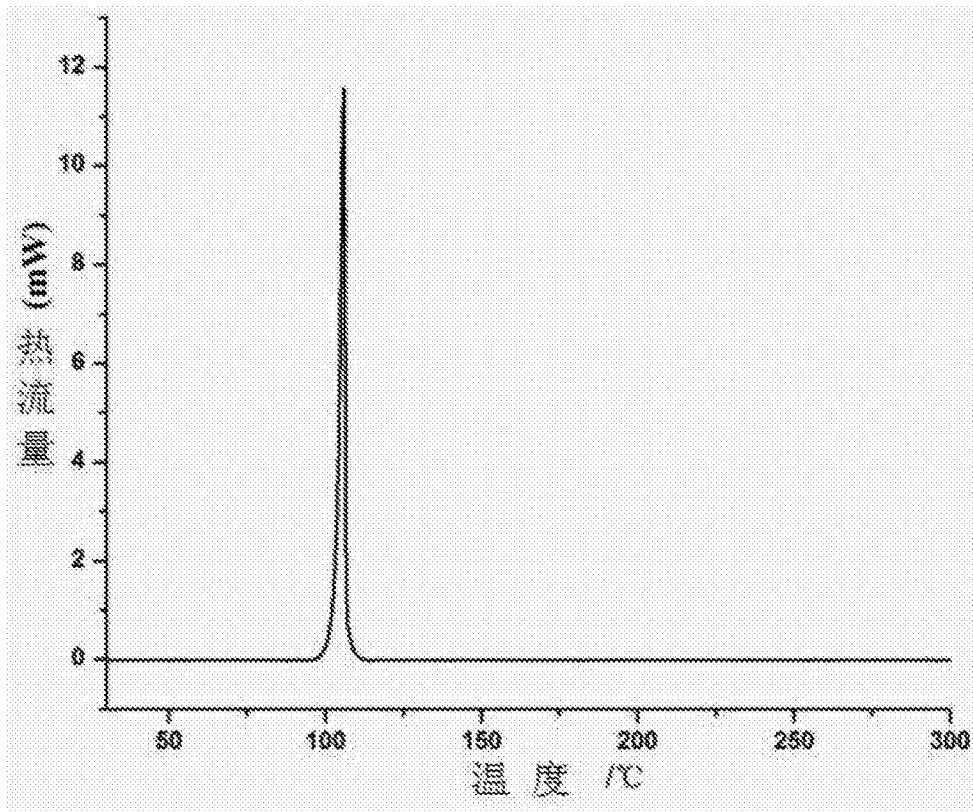


图5

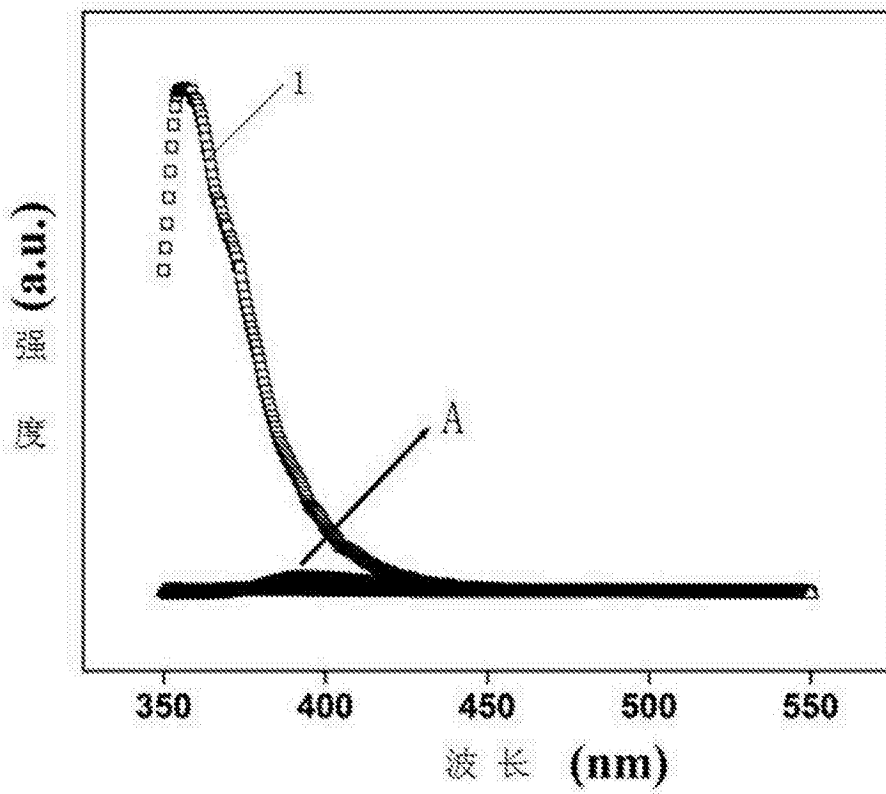


图6

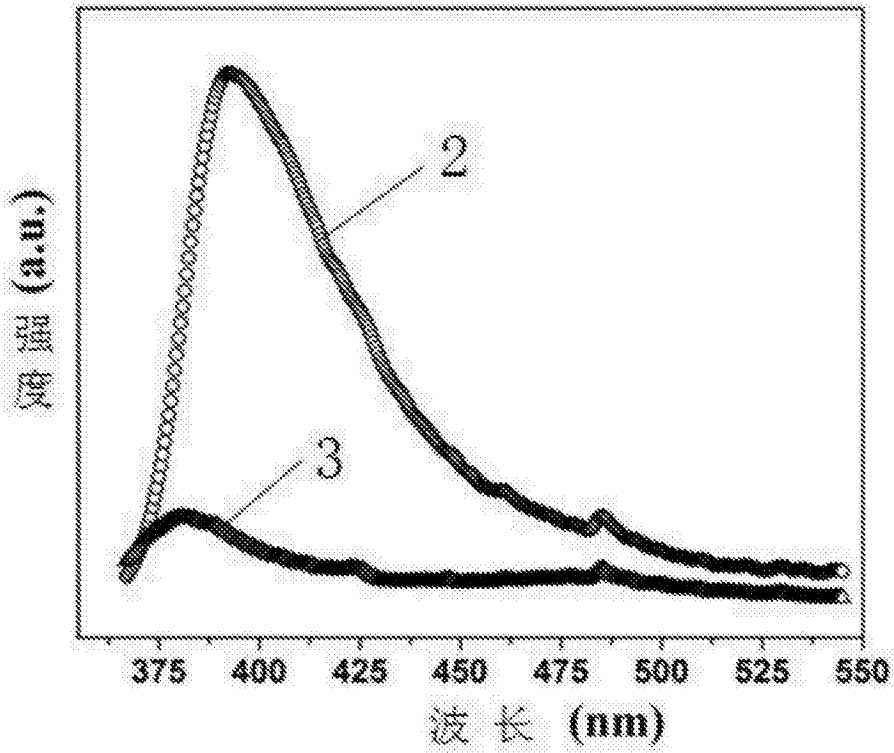


图7

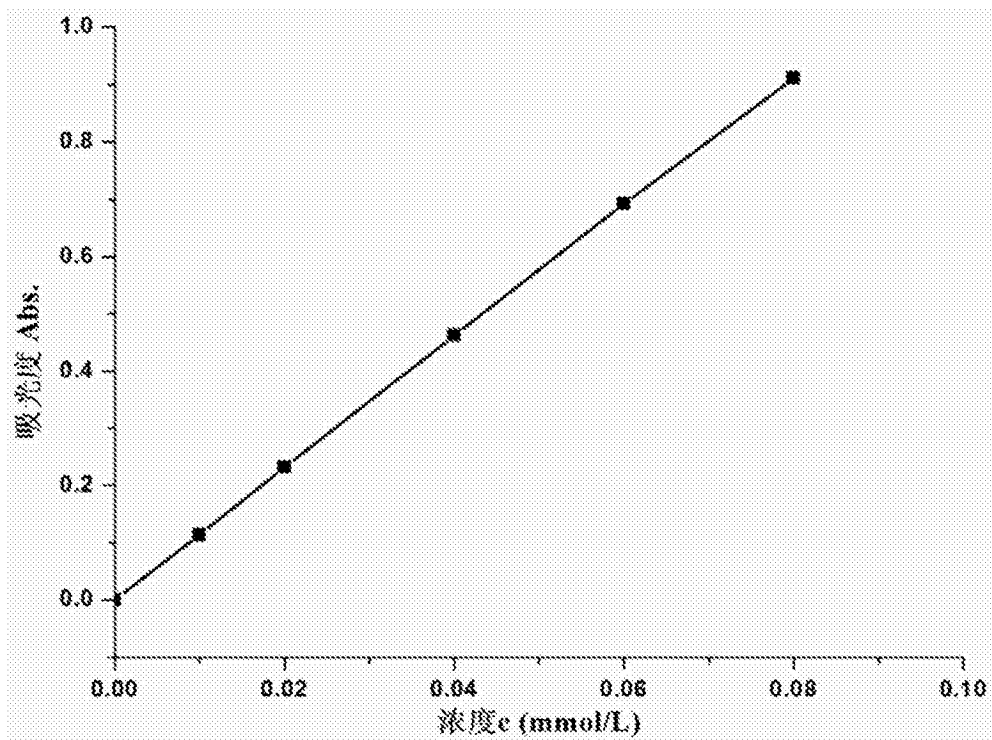


图8

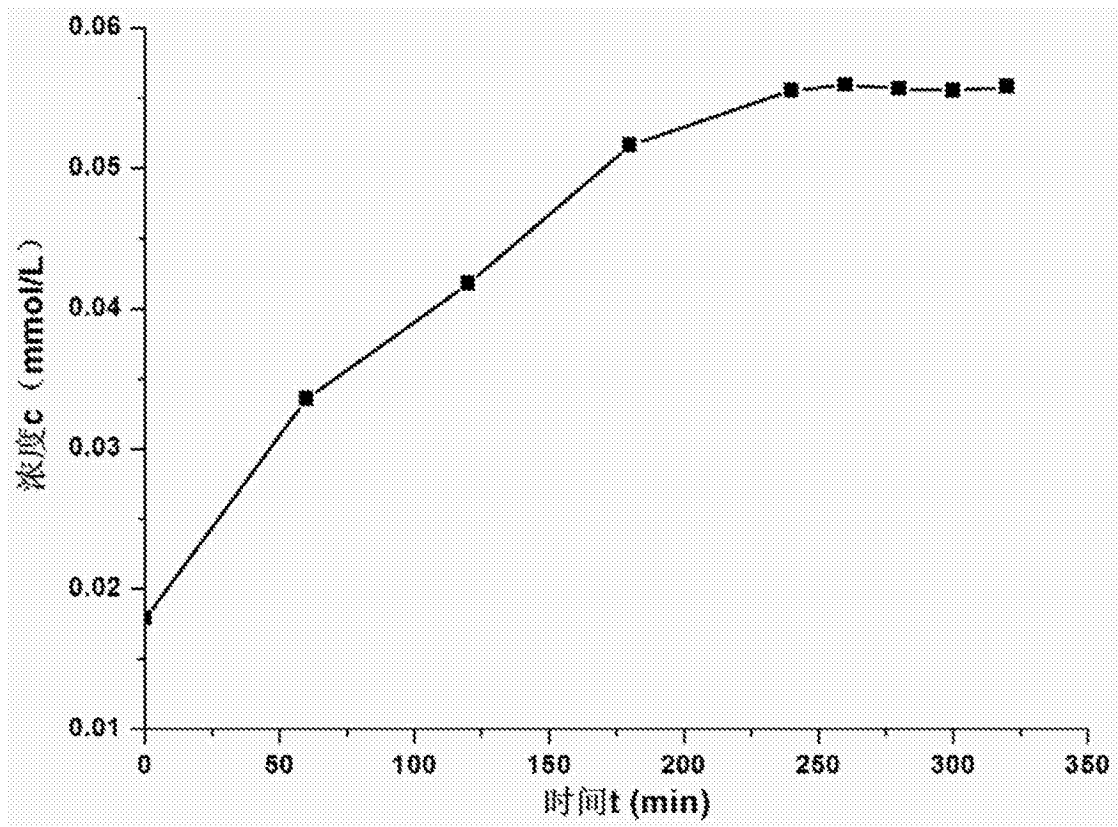


图9