

比卡鲁胺晶型 I 的制备方法

张辉¹, 张洁², 解晓冬¹, 王志华¹, 李建伟¹, 赵建斌¹, 王永宏¹, 李小彦¹

(1. 山西振东制药股份有限公司, 山西 长治 047100; 2. 河南师范大学化学化工学院, 河南 新乡 453007)

摘要:目的 建立比卡鲁胺晶型 I 稳定的制备方法。方法 在多种溶剂体系下, 以不同的加入方式、溶剂比例和温度等, 采用单溶剂法、复合溶剂正滴加法、复合溶剂反滴加法, 对比卡鲁胺晶型 I 的制备进行研究。结果 以丙酮和水(或乙醚)作为溶剂, 通过复合溶剂正滴加法, 比卡鲁胺晶型 I 的收率为 99%(或 97%), 并经粉末 X 射线衍射图谱和熔点数据进行了晶型确认。结论 该方法操作简便、收率高, 可用于比卡鲁胺晶型 I 的工业生产。

关键词:比卡鲁胺; 晶型; 制备; 表征

中图分类号: TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)03-0022-03

Preparation Method of Bicalutamide Form I

Zhang Hui¹, Zhang Jie², Xie Xiaodong¹, Wang Zhihua¹, Li Jianwei¹, Zhao Jianbin¹, Wang Yonghong¹, Li Xiaoyan¹

(1. Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhi, Shanxi, China 047100; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan, China 453007)

Abstract: Objective To establish the stable preparation method for bicalutamide form I. **Methods** In various solvent systems, with different solvent adding methods, solvent ratio, temperature and so on were taken as the conditions, the single solvent method, compound solvent normal dropping method, compound solvent reverse dropping method were used for researching the preparation of bicalutamide form I. **Results** With acetone and water (or diethyl ether) as the solvent, the compound solvent normal dropping method could provide bicalutamide form I with up to 99% (or 97%) yield, and the bicalutamide form I was identified by X-ray power diffraction (XRPD) and melting point. **Conclusion** The method is simple with high yield, which is suitable for industrial production of bicalutamide form I.

Key words: bicalutamide; crystalline form; preparation; characterization

比卡鲁胺是抗雄激素药物^[1], 多用于晚期前列腺癌的联合治疗^[2-4], 还可应用于某些雄激素依赖性疾病的治疗^[5-7]。其晶型分为结晶型和无定型^[8], 其中结晶型又分为 I 型和 II 型^[9]。部分市售比卡鲁胺原料药为晶型 I 和 II 的混合物^[10-11], 但原研药阿斯利康比卡鲁胺(康士得)的晶型为 I 型^[12], 稳定性最好, 药效最好, 因此通过可控制备过程制得稳定的 I 型比卡鲁胺具有重要意义。研究发现, 多种比卡鲁胺 I 型的制备方法或采用二类溶剂^[13], 或收率很低^[14], 或对设备要求极高^[15], 工业化生产难以实现。基于此, 本研究中通过对一系列制备方法的比较, 拟开发出收率高, 操作、处理简单, 适合比卡鲁胺 I 晶型工业生产的新方法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); GZX-9076 MBE 型电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂); MSA225S-000-DU 型电子天平(德国赛多利斯公司); XRD-D8 Advance 型粉末 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司)。

1.2 试剂

比卡鲁胺原料药(山西振东制药股份有限公司, 批号为 20151008); 丙酮、四氢呋喃、乙醚、正己烷、甲醇、

二氯甲烷、异丙醇、叔丁醇、乙腈、二甲基亚砜均为分析纯, 购于国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 单溶剂法

将 2 g 比卡鲁胺加入一定量的溶剂中, 加热回流至完全溶解, 搅拌降温至室温, 有白色固体析出, 继续搅拌, 析晶 8 h, 过滤, 滤饼于 80 ℃ 干燥, 得比卡鲁胺晶型 I。结果见表 1。

表 1 单溶剂法制备结果

编号	溶剂	溶解温度(℃)	收率(%)
1	丙酮(12 mL)	58	28
2	乙腈(10 mL)	82	54
3	甲醇(25 mL)	65	79
4	乙醇(40 mL)	78	72
5	异丙醇(45 mL)	83	88
6	叔丁醇(60 mL)	83	89

2.2 复合溶剂正滴加法

将 2 g 比卡鲁胺加入一定量的第 1 溶剂中, 加热至溶解温度, 完全溶解, 降温, 向体系中缓慢滴加一定量的第 2 溶剂, 有白色固体析出, 冷却溶液至室温, 继续搅拌, 析晶 1 h, 过滤, 滤饼于 80 ℃ 干燥, 得比卡鲁胺晶型 I。结果见表 2。

表2 复合溶剂正滴加法制备结果

编号	第1溶剂		第2溶剂		收率 (%)
	溶剂	溶解温度(℃)	溶剂	加入温度(℃)	
1	丙酮(18 mL)	50	水(30 mL)	50	93
2	丙酮(18 mL)	58	水(48 mL)	50	90
3	丙酮(12 mL)	58	水(15 mL)	50	88
4	丙酮(12 mL)	58	水(48 mL)	50	99
5	丙酮(12 mL)	58	乙醚(60 mL)	室温	97
6	丙酮(15 mL)	58	正己烷(150 mL)	50	61
7	四氢呋喃(15 mL)	66	水(75 mL)	50	82
8	四氢呋喃(15 mL)	66	乙醚(75 mL)	30	84
9	甲醇(30 mL)	65	二氯甲烷(100 mL)	室温	71

2.3 复合溶剂反滴加法

将2 g 比卡鲁胺加入一定量的第1溶剂中,加热至溶解温度,完全溶解,室温下,将此溶液滴加入一定量的第2溶剂中,搅拌,有白色固体析出,室温下继续搅拌,析晶6 h,过滤,滤饼于80℃干燥,得比卡鲁胺晶型I。结果见表3。

表3 复合溶剂反滴加法制备结果

编号	第1溶剂		第2溶剂		收率 (%)
	溶剂	溶解温度(℃)	溶剂	加入温度(℃)	
1	乙腈(40 mL)	82	水(500 mL)	50	78
2	丙酮(12 mL)	58	水(48 mL)	50	93
3	二甲基亚砜(5 mL)	80	水(100 mL)	50	27
4	乙腈(10 mL)	82	乙醚(50 mL)	室温	90
5	乙腈(10 mL)	82	正己烷(50 mL)	50	53
6	四氢呋喃(15 mL)	66	水(75 mL)	50	79
7	四氢呋喃(15 mL)	66	正己烷(75 mL)	50	79
8	四氢呋喃(15 mL)	66	乙醚(75 mL)	室温	83

2.4 比卡鲁胺晶体的表征

粉末X射线衍射(XRPD)的方法参数:工作电压电流为40 kV/40 mA;X光波长为1.5406 Å;步长为0.02°;扫描速度为每步0.1 s;扫描范围为5°~60°。

比卡鲁胺晶型I典型的XRPD展现在下组衍射角处具有最大的衍射峰:(6.06±0.12)°, (9.43±0.12)°, (11.74±0.12)°, (12.21±0.12)°, (13.86±0.12)°, (14.04±0.12)°, (16.88±0.12)°, (17.24±0.12)°, (18.32±0.12)°, (19.82±0.12)°, (23.12±0.12)°, (23.82±0.12)°, (24.74±0.12)°, (29.50±0.12)°, (31.42±0.12)°。XRPD图谱见图1,且本研究中比卡鲁胺晶型I的熔点为193℃,均与文献[5,16]报道结果一致。

3 讨论

由表1可知,单溶剂法中以丙酮或乙腈作为溶剂重结晶时,收率较低;以醇类溶剂重结晶时,收率相对较好,其中,以叔丁醇为溶剂时,比卡鲁胺晶型I的收率为89%。

由表2可知,复合溶剂正滴加法中,甲醇作为第1

线性强度/光子数

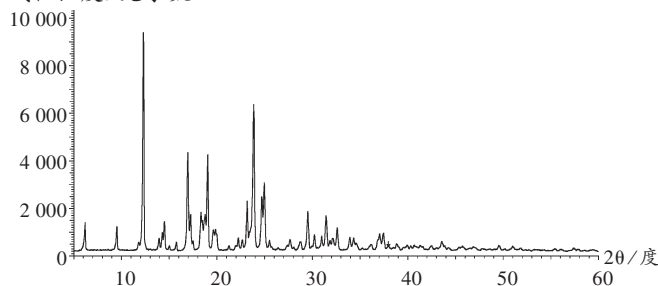


图1 粉末X射线衍射图谱

溶剂效果较差,只能以低收率(71%)得到晶型I,四氢呋喃为第1溶剂收率较好。以丙酮为第1溶剂时,若选择恰当的第2溶剂及比例,可得到很好的收率,其中,选择比卡鲁胺:丙酮:水(1:6:24)时收率为99%,选择比卡鲁胺:丙酮:乙醚(1:6:30)时收率为97%;且上述方法所用到的溶剂均为三类有机溶剂或水,是对人体低毒的溶剂,可考虑用于工业化生产。

由表3可知,复合溶剂反滴加法中,乙腈/乙醚、四氢呋喃/水、四氢呋喃/乙醚溶剂体系均能得到较好的收率,但由于乙腈、四氢呋喃为二类溶剂,是具有动物致癌性的溶剂,故不推荐在工业生产中使用。

由表2和表3可知,采用12 mL丙酮和15 mL四氢呋喃时,复合溶剂正滴加法比复合溶剂反滴加法的收率稍高,这可能是由反滴加法的析晶过程不够均匀造成的。

通过比较以上3种方法发现,采用复合溶剂正滴加法制备,通过不同的溶剂组合,均得到比卡鲁胺晶型I。其中,将比卡鲁胺加入丙酮($M/V=1:6$),加热至58℃,完全溶解,降温至50℃,并向体系中缓慢加入水($V_{\text{水}}/V_{\text{丙酮}}=4/1$),继续搅拌,析晶1 h,过滤,干燥,其收率为99%。而将比卡鲁胺加入丙酮($M/V=1:6$),加热至58℃,完全溶解,降至室温,并向体系中缓慢加入乙醚($V_{\text{乙醚}}/V_{\text{丙酮}}=5/1$),继续搅拌,析晶1 h,过滤,干燥,其收率为97%。2种方法的收率都很高,且所用溶剂均为三类有机溶剂或水,是对人体有低毒的溶剂,可用于工业化生产。

参考文献:

- [1] Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer[J]. European Urology, 2006, 51(2): 306-314.
- [2] Thurlow RJ. Treatment options for benign prostatic hyperplasia[J]. Emerging Drugs, 1998, 3(1): 225-246.
- [3] Laura SL, Susan S. Prostate Cancer: Therapeutic Patent Review[J]. Exp Opin Ther Patents, 2000, 10(12): 1833-1842.
- [4] Schellhammer P. An update on bicalutamide in the treatment of prostate cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 1999, 8(6): 849-860.
- [5] 刘键,李健和,黎银波,等. 非甾体类抗雄激素比卡鲁胺的研究进展[J]. 中南药学, 2008, 6(1): 88-92.