

一种含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物、其制备方法和用途

技术领域

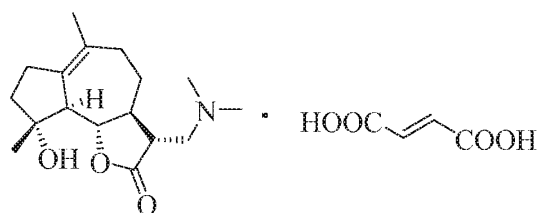
本发明属于药物结晶技术领域，具体涉及一种含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物、其制备方法和用途。

背景技术

小白菊内酯（Parthenolide）是一种从菊科植物草药野甘菊和艾菊中提取的主要活性成分，是一种天然的倍半萜内酯类化合物，传统上的小白菊主要用于发热、类风湿关节炎和偏头痛及牙痛等疾病的治疗，近年来国内、国外研究发现小白菊内酯也具有抗肿瘤作用，但是这种化合物在酸性或碱性条件下性质不稳定。

为了提高其稳定性，对化合物小白菊内酯进行修饰得到含笑内酯，英文名称为 Micheliolide(MCL)，属于愈创木烷型倍半萜内酯类化合物，已有相关文献及专利报道含笑内酯具有治疗癌症疾病的作用，但是水溶性较差。为了提高水溶性与生物活性，在三乙胺作为催化剂条件下甲醇溶剂中，通过加热反应得到含笑内酯衍生物，即含笑内酯二甲基胺，分子式为 $C_{17}H_{27}NO_3$ ，结构式如下，英文名称为 Dimethylaminomicheliolide(DMAMCL)，DMAMCL 相比于 MCL 在水溶性方面有一定程度上的提高，但是长时间放置会发生降解，不稳定。为了进一步提高其水溶性与稳定性，通常将其制备成盐的形式，发明人已发现由小白菊内酯衍生制备得到的含笑内酯二甲基胺富马酸盐。同时，专利 WO2011/131103A1 公开了包括含笑内酯二甲基胺富马酸盐在内的含笑内酯衍生物或其盐、其药物组合物的制备方法及其在用于制备治疗癌症药物的用途。

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的分子式 $C_{21}H_{31}NO_7$ ，相对分子质量 409，为白色结晶性粉末，无味无臭，溶于水、甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环、丙酮、乙腈、乙酸异丙酯，几乎不溶于环己烷、正己烷、正庚烷、二氯甲烷、异丙醚、甲苯。化学结构式如下：



多晶型是指同一物质在其晶格中存在不同的分子排列或者是构象,从而导致形成的晶体结构不同,据统计市售 80% 的药物中存在多晶型现象。同一药物不同的晶型在颜色、溶解度、熔点、密度、硬度、晶体形态等理化性质方面有显著差异,进而造成药物的稳定性、溶出度、生物利用度等的质量差异,影响产品后续加工和处理,并且在一定程度上影响药物的疗效和安全性。在药品质量控制及新药剂型的设计过程中,药物多晶型的研究已经成为不可缺少的重要组成部分。

中国专利 CN103724307B 公开了含笑内酯二甲基胺富马酸盐晶型 A 及其制备方法,该专利通过使用 XRPD 来表征晶型 A,用 2θ 表示在 7.10° 、 7.58° 、 11.72° 、 12.26° 、 13.30° 、 14.24° 、 15.70° 、 16.38° 、 17.04° 、 19.02° 、 19.86° 、 20.14° 、 20.66° 、 21.20° 、 21.78° 、 22.64° 、 23.58° 、 23.8° 、 24.48° 、 25.08° 、 26.24° 、 27.08° 、 27.60° 、 28.40° 、 28.94° 、 34.48° 、 34.82° 、 36.12° 、 38.72° 、 45° 处有特征峰,通过在乙酸乙酯溶剂中重结晶制备晶型 A,该方法中采用自然冷却的方式来制备产品,而结晶过程受到热力学和动力学同时控制,自然冷却结晶条件受环境影响波动大,降温速率难以控制,产品粒度较小,主粒度为 $35.8\mu\text{m}$,堆密度较小,仅达到 0.270 g/mL ,休止角为 62° ,流动性差,晶体产品质量在不同批次之间差异性较大。同时,晶型 A 稳定性较差,易发生晶型转化,并且固体粉末还存在很强的静电作用,导致生产过程中存在扬尘现象,会给后期的加工和处理带来很多问题。

发明内容

为解决上述问题,本发明提供了含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物、其制备方法和用途,采用反应结晶的方法制备得到一种结晶度高、堆密度高、流动性好、颗粒粒度大、晶体表面光洁无聚结、稳定性好的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物晶体产品,该制备方法简单,产品收率较高,重现性好,有利于大规模生产。

本发明提供一种含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物为晶型 D，含笑内酯二甲基胺富马酸盐与水的摩尔比为 1:1，分子式为 $C_{17}H_{27}NO_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$ ，如热重分析/差式扫描量热分析图所示，热重分析中在分解前会有 3.97%~4.22% 的失重；所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，差示扫描量热分析图谱在 $75 \pm 5^\circ\text{C}$ 有脱水吸热峰，在 $148 \pm 5^\circ\text{C}$ 有特征熔融峰。

本发明提供的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物使用 Cu-K α 辐射，如附图 2 所示以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，其中 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 为起始峰， $20.6 \pm 0.2^\circ$ 处特征峰的相对强度为 100%，所述晶型 D 为正交晶系，空间群为 P212121，晶胞参数为 $a=8.8346(18) \text{ \AA}$ ； $b=14.796(3) \text{ \AA}$ ； $c=16.385(3) \text{ \AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=90^\circ$ ， $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积为 $2141.8(8) \text{ \AA}^3$ 。

本发明提供的含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物，其特征在于，所述水合物使用 Cu-K α 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射还在 $10.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.1 \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

本发明还提供了含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备方法，可以通过反应结晶的方法实现：在搅拌作用下，将二甲胺含笑内酯与富马酸加入到温度恒定在 30°C - 70°C 的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中，溶剂 S2 与溶剂 S1 的质量比为 (0-3):1，二甲胺含笑内酯与富马酸摩尔比为 (1-1.6):1，反应 5-10h，过滤， 25 - 45°C 常压条件下干燥 6-10h 得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐晶型 D。

所述溶剂 S1 是丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲基异丁基酮中的任意一种溶剂和水的混合溶剂

所述溶剂 S2 是酯类和醚类溶剂的混合溶剂。

所述酯类溶剂选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸己酯、乙酸异丙酯中的任意一种或两种。

所述醚类溶剂选自乙醚、甲基乙基醚、甲基叔丁基醚、二丙醚、二丁醚、乙二醇二甲醚、乙二醇单甲醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃中任意的一种或两种。

所述溶剂 S1 是丙酮、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、甲基异丁基酮中的任意一种溶剂和水的混合溶剂。

所述溶剂 S2 中酯类溶剂与醚类溶剂的质量比为 (1-3):1。

所述二甲胺含笑内酯固体原料与 S1 质量比为 1: (6-10)。

本发明对含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的晶习进行了研究，其扫描电镜图见附图 3，晶体为规整的块状晶习，颗粒表面光洁且无聚结，晶体平均粒度大，可以达到 300 μ m，堆密度为 0.65 g/mL，休止角为 32°，产品堆密度高，流动性好。相比于采用专利 CN103724307B 公开的自然冷却重结晶方法制备的晶型 A，产品主粒度为 35.8 μ m，堆密度只达到 0.270 g/mL，休止角为 62°，其扫描电镜图见附图 4，本发明提供的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物晶型 D 产品明显提高了颗粒粒度，解决了晶型 A 产品堆密度小、流动性差的问题。

本发明对含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的稳定性进行了考察，将所述无水晶型化合物产品均匀分摊在敞口的培养皿中，控制温度在 45℃，湿度为 75%，样品厚度小于 5mm，密封置于干燥器内放置 30 天，然后对放置 7 天、14 天、30 天的样品分别进行 XRD 检测，并与第 0 天的检测结果进行对比。具体图谱见附图 5，结果显示 XRD 图谱并没有明显变化，同时，对放置 7 天、14 天、30 天的样品分别进行纯度分析，和第 0 天的纯度检测结果对比，发现第 7 天的样品纯度只变化了 0.015%，第 14 天的样品纯度只变化了 0.027%，第 30 天的样品纯度只变化了 0.046%，显示样品的纯度没有发生明显变化。综合 XRD 图谱和纯度分析结果，证明含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物稳定性较好。

本发明提供的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物，可以用于制备含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型 B，晶型 B 的制备方法如下：将含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物在 80℃-120℃恒温加热 10min-30min，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型 B，其 X 射线粉末衍射图谱见附图 6，以 2 θ 角度表示在 8.1 $\pm$ 0.2°、10.7 $\pm$ 0.2°、11.5 $\pm$ 0.2°、11.9 $\pm$ 0.2°、13.0 $\pm$ 0.2°、13.3 $\pm$ 0.2°、14.7 $\pm$ 0.2°、15.9 $\pm$ 0.2°、16.1 $\pm$ 0.2°、16.7 $\pm$ 0.2°、17.1 $\pm$ 0.2°、19.0 $\pm$ 0.2°、19.9 $\pm$ 0.2°、

20.3±0.2°、21.2±0.2°、21.5±0.2°、22.1±0.2°、23.0±0.2°、23.5±0.2°、24.4±0.2°、26.0±0.2°、26.6±0.2°、26.9±0.2°、27.4±0.2°、27.9±0.2°、28.6±0.2°、29.4±0.2°、30.2±0.2°、31.0±0.2°处有特征峰。其扫描电镜照片和附图 5 相似，说明晶习和水合物保持一致，为块状，并且颗粒粒度大。

本发明所述的含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物还提供一种药物组合物，包含药学上可接受的辅料，还可包含含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物之外的其他一种、两种或更多种药理活性成分。

所述药用辅料包括但不限于除活性成分如结晶形式的二甲胺含笑内酯富马酸盐之外的其他非药理活性成分，例如可用于本发明所述药物组合物的非药理活性成分，其包括载体或赋形剂，例如填充剂、助流剂、润滑剂、粘合剂、稳定剂和/或其他辅料。

所述填充剂包括但不限于玉米淀粉、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、二氧化硅、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、复合淀粉、预胶化淀粉中的至少一种。

所述助流剂包括但不限于二氧化硅、水合二氧化硅、轻质无水硅酸、干燥氢氧化铝凝胶、硅酸铝、硅酸镁中的至少一种。

所述润滑剂包括但不限于小麦淀粉、水稻淀粉、玉米淀粉、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、水合二氧化硅、轻质无水硅酸、合成硅酸铝、干燥氢氧化铝凝胶、滑石、偏硅酸铝镁、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、蔗糖脂肪酸酯、石蜡类、氢化植物油、聚乙二醇中的至少一种。

根据本发明的所述的药物组合物制备药物制剂，其特征在于，该药物制剂包含药物组合物的片剂、胶囊或颗粒剂剂型。更优选为胶囊剂。

本发明还提供了所述含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物或所述药物组合物在制备用于治疗或预防疾病或病症药物中的用途，所述疾病或病症优选癌症，所述癌症选自白血病、乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌、大肠癌、肺癌、肝癌、食道癌、胃癌、肠道癌、肾癌、口腔癌、何杰金淋巴瘤、胰腺癌、直肠结肠癌、子宫颈癌、非何杰金淋巴瘤、神经胶质瘤、黑瘤、膀胱癌、卵巢癌、甲状腺癌或卡波西肉瘤。

有益效果

本发明所述水合物具有较好的流动性，更适于后期制备成药。众所周知，

通常活性成分本身流动性难以满足胶囊剂或微囊剂的灌装条件，需要加入辅料，如预胶化淀粉、二氧化硅和硬脂酸镁，才可满足灌装条件对流动性的要求，实现期望的剂型质量和生产效率。以 100 mg 胶囊规格为例，如以其他形态如晶型 A 为活性成分，添加辅料后，将导致胶囊内容物的重量达到 310mg 左右，必须使用最大的 0#胶囊壳，而且无法制备更大规格如含活性成分 200mg 的胶囊。为此，患者服药时将不得不通过增加胶囊服用量或给药次数来实现高剂量给药，这将显著降低患者的依从性。然而，发明人发现，含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物晶型 D 优异的流动性使得其在即使不加入辅料的情况下，也可达到 32° 休止角，为此可以在显著降低辅料用量，甚至不添加任何辅料的情况下，达到胶囊或微囊剂灌装条件需要的流动性。而且，辅料用量的降低使得生产高剂量规格的胶囊成为可能，显著改善患者的依从性。

更进一步地，由于含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物晶型 D 能够降低辅料的加入量，甚至不添加辅料。而晶型 A 需添加大量辅料才能和水合物晶型 D 具有相同的流动性，稳定性较差，因此水合物晶型 D 还改善了制剂的稳定性。

此外，含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物晶型 D 的制备方法操作步骤简单，产物收率较高，重现性好，结晶度高，颗粒表面光洁无聚结，颗粒之间无静电，堆密度高，更有利于大规模生产。

附图说明

图 1 本发明含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物的热重分析/差式扫描量热分析图。

图 2 本发明含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物的 X-射线衍射图。

图 3 本发明含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物扫描电镜图（放大 40 倍）。

图 4 按照专利 CN103724307B 公开方法制备出的 A 晶型产品的扫描电镜图（放大 200 倍）。

图 5 本发明含笑内酯二甲基胺富马酸盐水合物的稳定性试验图谱比较，其中从下到上依次为放置 0 天、7 天、14 天、30 天的样品的 XRD 谱图。

图 6 本发明含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物 B 晶型的 X-射线衍射图。

具体实施方式

以下将通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明，但不应该将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

实施例 1

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下，将0.293g二甲胺含笑内酯与0.116g富马酸加入到温度恒定在30℃的溶剂S1与溶剂S2的混合溶剂体系中，溶剂S1的质量与溶剂S2的质量相同，其中溶剂S1由1.598g丙酮溶剂与0.16g水组成，溶剂S2由0.879g乙酸乙酯和0.879g乙醚组成，反应5h后，过滤，25℃下常压干燥6h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐D晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图1一致，热重分析显示在分解前会有4.22%的失重，差示扫描量热分析显示在75℃有脱水吸热峰，在148℃有特征熔融峰。产品的X射线粉末衍射图谱和附图2一致，以衍射角 2θ 表示在7.8°、11.1°、11.4°、12.6°、12.9°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、20.6°、21.0°、22.5°、23.7°、24.3°、25.5°、26.2°处有特征峰，其中7.8°为起始峰，20.6°处特征峰的相对强度为100%。产品的X射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 $10.5\pm 0.2^\circ$ 、 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $12.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $15.9\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $21.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $26.4\pm 0.2^\circ$ 、 $27.2\pm 0.2^\circ$ 、 $28.2\pm 0.2^\circ$ 、 $28.6\pm 0.2^\circ$ 、 $29.3\pm 0.2^\circ$ 、 $30.4\pm 0.2^\circ$ 、 $31.1\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。晶体形貌SEM照片和附图4一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到300 μm ，测试其堆密度为0.646g/mL，休止角为32.5°。

实施例 2

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下，将1.758 g二甲胺含笑内酯与0.58 g富马酸加入到温度恒定在50℃的溶剂S1与溶剂S2的混合溶剂体系中，溶剂S2的质量是溶剂S1的质量的2倍，其中溶剂S1由12.306 g四氢呋喃溶剂与1.758 g水组成，溶剂S2由21.096g乙酸异丙酯和7.032 g甲基叔丁基醚组成，反应8h后，过滤，30℃下常压干燥10h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐D晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图1一致，热重分析显示在分解前会有4.20%的失重，差示扫描量热分析显示在78℃

有脱水吸热峰,在150℃有特征熔融峰。产品的X射线粉末衍射图谱和附图2一致,以衍射角 2θ 表示在8.0°、11.2°、11.5°、12.7°、12.9°、14.5°、15.4°、17.1°、18.8°、19.8°、20.6°、21.1°、22.5°、23.7°、24.5°、25.6°、26.3°处有特征峰,其中7.8°为起始峰,20.6°处特征峰的相对强度为100%。产品的X射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在10.6°、11.8°、12.2°、15.1°、15.7°、16.0°、21.4°、22.0°、22.3°、23.1°、27.3°、28.2°、28.7°、29.4°、30.5°、30.6°、31.3°处有特征峰。晶体形貌SEM照片和附图4一致,为块状晶体,颗粒平均粒度大,可以达到300 μm ,测试其堆密度为0.655g/mL,休止角为32°。

实施例 3

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下,将4.688 g 二甲胺含笑内酯与1.16 g 富马酸加入到温度恒定在70℃的溶剂S1与溶剂S2的混合溶剂体系中,溶剂S2的质量是溶剂S1的质量的3倍,其中溶剂S1由39 g 1,4-二氧六环溶剂与7.88 g 水组成,溶剂S2由93.76g 乙酸甲酯和46.88g 甲基乙基醚组成,反应10h后,过滤,45℃下常压干燥8h,得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐D晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图1一致,热重分析显示在分解前会有3.97%的失重,差示扫描量热分析显示在75℃有脱水吸热峰,在145℃有特征熔融峰。产品的X射线粉末衍射图谱和附图2一致,以衍射角 2θ 表示在7.8°、11.0°、11.4°、12.5°、12.8°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、20.6°、21.0°、22.4°、23.7°、24.3°、25.4°、26.2°处有特征峰,其中7.8°为起始峰,20.6°处特征峰的相对强度为100%。产品的X射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在10.5°、11.7°、12.0°、15.6°、15.9°、16.2°、21.3°、22.2°、22.9°、26.4°、27.3°、28.2°、28.6°、29.3°、30.4°、31.1°处有特征峰。晶体形貌SEM照片和附图4一致,为块状晶体,颗粒平均粒度大,可以达到300 μm ,测试其堆密度为0.65g/mL,休止角为32°。

实施例 4

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下,将4.102 g 二甲胺含笑内酯与1.16 g 富马酸加入到温度恒定在60℃的溶剂S1与溶剂S2的混合溶剂体系中,溶剂S2的质量是溶剂S1的质量的3倍,其中溶剂S1由35.8925 g 乙腈溶剂与5.1275 g 水组成,溶剂S2由87.9

g 乙酸己酯和 35.16 g 乙二醇二甲醚组成，反应 10h 后，过滤，45℃下常压干燥 9h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致，热重分析显示在分解前会有 4.10% 的失重，差示扫描量热分析显示在 80℃有脱水吸热峰，在 150℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致，以衍射角 2θ 表示在 7.8°、11.1°、11.4°、12.6°、12.9°、14.4°、15.4°、17.0°、18.8°、19.8°、20.6°、21.0°、22.5°、23.7°、24.4°、25.5°、26.2°处有特征峰，其中 7.8°为起始峰，20.6°处特征峰的相对强度为 100%。产品的 X 射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 10.6°、11.8°、12.1°、15.9°、16.3°、21.4°、22.2°、23.0°、26.5°、27.3°、28.7°、29.3°、30.4°、31.1°处有特征峰。晶体形貌 SEM 照片和附图 4 一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到 300 μm ，测试其堆密度为 0.659g/mL，休止角为 32.2°。

实施例 5

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下，将 0.293g 二甲胺含笑内酯与 0.116g 富马酸加入到温度恒定在 30℃的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中，溶剂 S1 的质量与溶剂 S2 的质量相同，其中溶剂 S1 由 1.598g 乙腈溶剂与 0.16g 水组成，溶剂 S2 由 0.879g 乙酸异丙酯和 0.879g 乙二醇单甲醚组成，反应 5h 后，过滤，25℃下常压干燥 6h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致，热重分析显示在分解前会有 4.22% 的失重，差示扫描量热分析显示在 75℃有脱水吸热峰，在 148℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致，以衍射角 2θ 表示在 7.8°、11.1°、11.4°、12.6°、12.9°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、20.6°、21.0°、22.5°、23.7°、24.3°、25.5°、26.2°处有特征峰，其中 7.8°为起始峰，20.6°处特征峰的相对强度为 100%。产品的 X 射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 10.5 $\pm$ 0.2°、11.7 $\pm$ 0.2°、12.0 $\pm$ 0.2°、15.6 $\pm$ 0.2°、15.9 $\pm$ 0.2°、16.2 $\pm$ 0.2°、21.3 $\pm$ 0.2°、22.1 $\pm$ 0.2°、23.0 $\pm$ 0.2°、26.4 $\pm$ 0.2°、27.2 $\pm$ 0.2°、28.2 $\pm$ 0.2°、28.6 $\pm$ 0.2°、29.3 $\pm$ 0.2°、30.4 $\pm$ 0.2°、31.1 $\pm$ 0.2°处有特征峰。晶体形貌 SEM 照片和附图 4 一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到 300 μm ，测试其堆密度为 0.645g/mL，休止角为 32°。

实施例 6

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下,将 4.688 g 二甲胺含笑内酯与 1.16 g 富马酸加入到温度恒定在 70℃的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中,溶剂 S2 的质量是溶剂 S1 的质量的 3 倍,其中溶剂 S1 由 39 g 甲基异丁基酮溶剂与 7.88 g 水组成,溶剂 S2 由 46.88g 乙酸甲酯、46.88g 乙酸异丙酯、23.44g 四氢呋喃和 23.44g 二丁醚组成,反应 10h 后,过滤,45℃下常压干燥 8h,得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致,热重分析显示在分解前会有 3.97%的失重,差示扫描量热分析显示在 75℃有脱水吸热峰,在 145℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致,以衍射角 2θ 表示在 7.8°、11.0°、11.4°、12.5°、12.8°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、20.6°、21.0°、22.4°、23.7°、24.3°、25.4°、26.2°处有特征峰,其中 7.8°为起始峰,20.6°处特征峰的相对强度为 100%。产品的 X 射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 10.5°、11.7°、12.0°、15.6°、15.9°、16.2°、21.3°、22.2°、22.9°、26.4°、27.3°、28.2°、28.6°、29.3°、30.4°、31.1°处有特征峰。晶体形貌 SEM 照片和附图 4 一致,为块状晶体,颗粒平均粒度大,可以达到 300 μm ,测试其堆密度为 0.65g/mL,休止角为 32.3°。

实施例 7

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下,将 1.758 g 二甲胺含笑内酯与 0.58 g 富马酸加入到温度恒定在 50℃的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中,溶剂 S2 的质量是溶剂 S1 的质量的 2 倍,其中溶剂 S1 由 12.306 g 甲基异丁基酮溶剂与 1.758 g 水组成,溶剂 S2 由 21.096g 乙酸甲酯和 7.032 g 2-甲基四氢呋喃组成,反应 9h 后,过滤,30℃下常压干燥 10h,得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致,热重分析显示在分解前会有 4.20%的失重,差示扫描量热分析显示在 78℃有脱水吸热峰,在 150℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致,以衍射角 2θ 表示在 8.0°、11.2°、11.5°、12.7°、12.9°、14.5°、15.4°、17.1°、18.8°、19.8°、20.6°、21.1°、22.5°、23.7°、24.5°、25.6°、26.3°处有特征峰,其中 7.8°为起始峰,20.6°处特征峰的相对强度为 100%。产品的 X 射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 10.6°、11.8°、12.2°、15.1°、15.7°、16.0°、21.4°、22.0°、22.3°、23.1°、27.3°、28.2°、28.7°、29.4°、30.5°、30.6°、31.3°处有特征峰。晶体形貌

SEM照片和附图4一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到300 μ m，测试其堆密度为0.65g/mL，休止角为32°。

实施例 8

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下，将 4.102 g 二甲胺含笑内酯与 1.16 g 富马酸加入到温度恒定在 60℃的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中，溶剂 S2 的质量是溶剂 S1 的质量的 3 倍，其中溶剂 S1 由 35.8925 g 四氢呋喃溶剂与 5.1275 g 水组成，溶剂 S2 由 87.9 g 乙酸甲酯和 35.16 g 1,4-二氧六环组成，反应 10h 后，过滤，45℃下常压干燥 9h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致，热重分析显示在分解前会有 4.10%的失重，差示扫描量热分析显示在 80℃有脱水吸热峰，在 150℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致，以衍射角 2θ 表示在 7.8°、11.1°、11.4°、12.6°、12.9°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、20.6°、21.0°、22.5°、23.7°、24.3°、25.5°、26.2°处有特征峰，其中 7.8°为起始峰，20.6°处特征峰的相对强度为 100%。产品的 X 射线粉末衍射图谱以 2θ 角度表示还在 10.5 $\pm$ 0.2°、11.7 $\pm$ 0.2°、12.0 $\pm$ 0.2°、15.6 $\pm$ 0.2°、15.9 $\pm$ 0.2°、16.2 $\pm$ 0.2°、21.3 $\pm$ 0.2°、22.1 $\pm$ 0.2°、23.0 $\pm$ 0.2°、26.4 $\pm$ 0.2°、27.2 $\pm$ 0.2°、28.2 $\pm$ 0.2°、28.6 $\pm$ 0.2°、29.3 $\pm$ 0.2°、30.4 $\pm$ 0.2°、31.1 $\pm$ 0.2°处有特征峰。晶体形貌 SEM 照片和附图 4 一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到 300 μ m，测试其堆密度为 0.654g/mL，休止角为 32.1°。

实施例 9

含笑内酯二甲基胺富马酸盐的水合物的制备

在搅拌作用下，将 0.293g 二甲胺含笑内酯与 0.116g 富马酸加入到温度恒定在 30℃的溶剂 S1 与溶剂 S2 的混合溶剂体系中，溶剂 S1 的质量与溶剂 S2 的质量相同，其中溶剂 S1 由 1.598g 丙酮溶剂与 0.16g 水组成，溶剂 S2 由 0.879g 乙酸异丙酯和 0.879g 二丙醚组成，反应 7h 后，过滤，25℃下常压干燥 6h，得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐 D 晶型产品。产品的热重分析/差式扫描量热分析和附图 1 一致，热重分析显示在分解前会有 4.22%的失重，差示扫描量热分析显示在 75℃有脱水吸热峰，在 148℃有特征熔融峰。产品的 X 射线粉末衍射图谱和附图 2 一致，以衍射角 2θ 表示在 7.8°、11.0°、11.4°、12.5°、12.8°、14.4°、15.3°、17.0°、18.7°、19.7°、

20.6°、21.0°、22.4°、23.7°、24.3°、25.4°、26.2°处有特征峰，其中7.8°为起始峰，20.6°处特征峰的相对强度为100%。产品的X射线粉末衍射图谱以2θ角度表示还在10.5°、11.7°、12.0°、15.6°、15.9°、16.2°、21.3°、22.2°、22.9°、26.4°、27.3°、28.2°、28.6°、29.3°、30.4°、31.1°处有特征峰。晶体形貌SEM照片和附图4一致，为块状晶体，颗粒平均粒度大，可以达到300μm，测试其堆密度为0.645g/mL，休止角为32.3°。

实施例 10

含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物 B 晶型的制备

称取实施例 1 中产品 0.1 g 放置在变温 X 射线衍射仪中，在 80℃恒温加热 30min，取样分析 XRD 图谱和附图 6 一致，证明得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型 B，固体的扫描电镜照片和附图 5 形貌一致，仍然保持块状晶习。

实施例 11

含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物 B 晶型的制备

称取实施例 3 中产品 0.15 g 放置在变温 X 射线衍射仪中，在 120℃恒温加热 10min，取样分析 XRD 图谱和附图 6 一致，证明得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型 B，固体的扫描电镜照片和附图 5 形貌一致，仍然保持块状晶习。

实施例 12

含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物 B 晶型的制备

称取实施例 4 中产品 0.1 g 放置在变温 X 射线衍射仪中，在 100℃恒温加热 20min，取样分析 XRD 图谱和附图 6 一致，证明得到含笑内酯二甲基胺富马酸盐无溶剂化合物晶型 B，固体的扫描电镜照片和附图 5 形貌一致，仍然保持块状晶习。

实施例 13

晶型A胶囊剂1的制备处方如下：

处方	mg/粒
晶型A（制备例1）	100
预交化淀粉（善达®Starch®1500）	200

二氧化硅	15
硬脂酸镁	4.5
总计	319.5

工艺：（1）晶型A过100目筛，发现过筛困难，残留多，过筛后静电大；（2）预交化淀粉和二氧化硅过80目筛后与晶型A自封袋混合5分钟；（3）硬脂酸镁过80目筛后与上述混粉自封袋混合1分钟；（4）手工灌装0#明胶胶囊。

检测结果表明，本实施例胶囊剂的休止角为32.91°，与实施例1测得的水合物晶型D流动性数据接近。

实施例 14

晶型A胶囊剂2的制备

重复采用实施例13处方，使用如下工艺：（1）晶型A和预交化淀粉一起过80目筛，过筛效果有所改善，但仍不理想，静电较大；（2）二氧化硅过80目筛后与上述混粉在自封袋中混合3分钟；（3）硬脂酸镁过80目筛后与上述混粉在自封袋中混合1分钟；（4）手工灌装0#明胶胶囊。

检测结果表明，本实施例胶囊剂的休止角为32.88°，与实施例5水合物晶型D的流动性接近，进一步进行影响因素实验。

实施例 15

水合物晶型D胶囊剂的制备处方如下，无其他辅料：

处方	mg/粒
晶型D（实施例1）	100

工艺：（1）取处方量的实施例1制备的水合物晶型D，过80目筛；（2）灌装3#明胶胶囊，轻轻将原料铺平，盖上胶囊盖，进行影响因素实验。

实施例 16

影响因素实验

A. 高温试验

取实施例 14 和 15 的胶囊剂产品 100 粒，置敞口培养皿中，在 60℃的恒温箱中放置，于 5 天、10 天分别取样。观察性状，检查有关物质，测定含量。

B. 高湿试验

取实施例 14 和 15 的胶囊剂产品 100 粒，置敞口培养皿中，放置在相对湿度

90±5%（硝酸钾饱和溶液）的密闭容器中放置，于 5 天、10 天分别取样。观察性状，检查有关物质，测定含量。

C. 强光照射试验

取实施例 14 和 15 的胶囊剂产品 100 粒，置敞口培养皿中，于 4500±500LX 的日光灯下照射，于 5 天、10 天分别取样。观察性状，检查有关物质，测定含量。

实验结果汇总如下：

实施例 14 的晶型 A 胶囊剂影响因素实验结果

时间/条件		外观 (内容物)	有关物质	
			MCL%	其他杂质%
0 天		类白色细粉	0.00991	0.00846
5 天	强光	类白色细粉	0.01179	0.00873
	高湿	类白色细粉	0.01617	0.01136
	60℃	类白色细粉	0.01725	0.00934
10 天	强光	类白色细粉	0.04447	0.00977
	高湿	类白色细粉	0.04271	0.08056
	60℃	类白色细粉	0.13410	0.01245

实施例 15 的水合物晶型 D 胶囊剂影响因素实验结果

时间/条件		外观 (内容物)	有关物质		含量%
			MCL%	其他杂质%	
0 天		类白色固体	0.00300	0.01989	合格
5 天	高湿	类白色固体	0.00250	0.01814	合格
	60℃	类白色固体	0.00912	0.01977	合格

	强光	类白色固体	0.00253	0.02020	合格
10 天	高湿	类白色固体	0.00253	0.01918	合格
	60℃	类白色固体	0.01154	0.02050	合格
	强光	类白色固体	0.00856	0.02046	合格

上述结果表明，在相近的流动性下，水合物晶型 D 胶囊剂的各影响因素实验中，5 天内的 MCL（含笑内酯）含量无显变化，而在晶型 A 胶囊剂的实验中，5 天以上的 MCL 含量均显著增加。因此，水合物晶型 D 优异的流动性使得其无需添加辅料即可制备为胶囊剂，并应用于临床。相反，即使通过增加辅料和优化工艺改善晶型 A 胶囊剂的流动性，其稳定性也明显劣于水合物晶型 D。因此，水合物晶型 D 无论在制备工艺、稳定性和依从性方面，都优于晶型 A 的胶囊剂。