



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106432033 B

(45)授权公告日 2018.07.27

(21)申请号 201610916667.5

审查员 占跃晨

(22)申请日 2016.10.21

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106432033 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(73)专利权人 江苏阿尔法药业有限公司

地址 223800 江苏省宿迁市生态化工科技  
产业园燕山路9号

(72)发明人 石利平 蔡进 陈峻青 吉民

叶银梅 徐春涛 龚仕荣

(74)专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242

代理人 王纪营

(51)Int.Cl.

C07D 207/34(2006.01)

权利要求书1页 说明书2页

(54)发明名称

一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法,将任意晶型的阿托伐他汀钙溶解于有机溶剂中,搅拌至溶解完全后,使用蒸馏干燥的方法蒸馏出部分有机溶液后,加入无水乙醚继续蒸馏,直至除去所有溶剂,得到无定形阿托伐他汀钙。本发明方法极大缩短了工艺时间,对减压蒸馏的真空度要求较低,工业设备要求不高,适合工业化生产。

1. 一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法, 步骤如下:

(1) 将任意晶型的阿托伐他汀钙溶解于有机溶剂中, 搅拌至溶解完全, 所述的有机溶剂选自甲醇与四氢呋喃的混合溶剂或者丙酮与乙酸乙酯的混合溶剂, 甲醇与四氢呋喃的体积比为1:1, 丙酮与乙酸乙酯的体积比为1:1;

(2) 将步骤(1)的溶液使用蒸馏干燥的方法蒸馏出部分有机溶剂后, 加入无水乙醚继续蒸馏, 直至除去所有溶剂, 得到无定形阿托伐他汀钙。

2. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于步骤(2)中将步骤(1)的溶液使用蒸馏干燥的方法蒸馏出50%-90%的有机溶剂后, 加入无水乙醚继续蒸馏。

3. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于步骤(2)无水乙醚与减压蒸馏后余下溶液的体积比为3-1:1。

4. 根据权利要求1所述的制备方法, 其特征在于步骤(2)采用减压蒸馏的方法去除溶剂。

5. 根据权利要求4所述的制备方法, 其特征在于步骤(2)先采用30-50℃减压蒸馏出有机溶剂, 待溶液降至室温后加入无水乙醚, 常温减压去除混合后的溶剂。

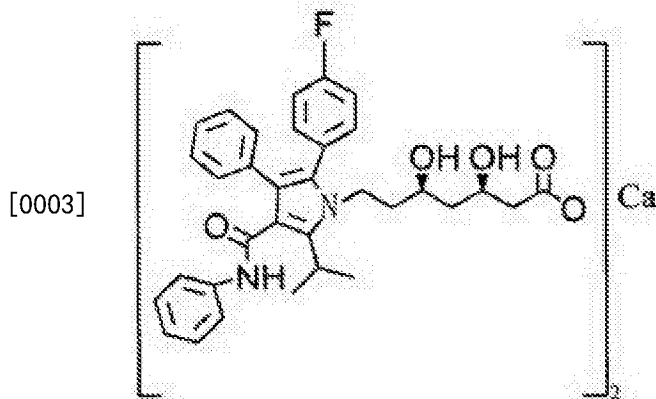
## 一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域。具体涉及一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法。

### 背景技术

[0002] 阿托伐他汀钙是HMG-CoA还原酶的选择性、竞争性抑制剂,化学名称:[R-(R<sup>[sup]</sup>\*)<sup>[/sup]</sup>,R<sup>[sup]</sup>\*)<sup>[/sup]</sup>]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯胺基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)三水合物。化学结构式如下:



[0004] 阿托伐他汀钙能够通过抑制肝脏内HMG-CoA还原酶和胆固醇的合成从而降低血浆中胆固醇和脂蛋白水平,并通过增加细胞表面的肝脏LDL受体以增强LDL的摄取和代谢。

[0005] 阿托伐他汀钙盐可以晶体和无定形固态2种形式存在,研究发现无定形阿托伐他汀钙固体溶出度和口服吸收效果都优于晶体阿托伐他汀钙。为此,科学家们致力于开发制备无定形阿托伐他汀钙的方法。现有技术下,人们多使用甲醇、四氢呋喃等溶剂溶解后,进行减压蒸馏的方法。中国专利文献200810198803.7公开了一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法,将任意晶型的阿托伐他汀钙溶于四氢呋喃或甲醇中,再经过真空蒸发、喷雾干燥或加热鼓风干燥后得到无定形阿托伐他汀钙。然而该法在真空蒸发大部分溶剂后,需要继续使用真空蒸发、喷雾干燥或加热鼓风干燥10-24小时,耗时较长,对于工业化生产来说,存在能耗较大的缺点。

### 发明内容

[0006] 本发明针对现有技术不足,提供了一种耗时小,能耗低的无定形阿托伐他汀钙的制备方法。

[0007] 本发明具体技术方案如下:

[0008] 一种无定形阿托伐他汀钙的制备方法,步骤如下:

[0009] (1) 将任意晶型的阿托伐他汀钙溶解于有机溶剂中,搅拌至溶解完全;

[0010] (2) 将步骤(1)的溶液使用蒸馏干燥的方法蒸馏出部分有机溶液后,加入无水乙醚继续蒸馏,直至除去所有溶剂,得到无定形阿托伐他汀钙。

[0011] 步骤(1)所述的有机溶剂选自C1-C6的低级醇、C3-C6的酮、C3-C7的酯、四氢呋喃、

2-甲基四氢呋喃中的一种或几种。优选甲醇与四氢呋喃的混合溶剂或者丙酮与乙酸乙酯的混合溶剂。更优选甲醇与四氢呋喃的体积比为1:0.1-10,丙酮与乙酸乙酯的体积比为1:0.1-10。

[0012] 本发明的一个优选方案,步骤(2)中将步骤(1)的溶液使用蒸馏干燥的方法蒸馏出初始溶液体积50%-90%的有机溶剂后,再加入无水乙醚继续蒸馏,优选无水乙醚与蒸馏出初始溶液体积50%-90%的有机溶剂后余下溶剂的体积比为3-1:1。

[0013] 优选步骤(2)采用减压蒸馏的方法去除溶剂,进一步优选先采用30-50℃减压蒸馏出有机溶剂,待溶液降至室温后加入无水乙醚,常温减压去除混合后的溶剂。

[0014] 本发明优点:

[0015] 现有技术下采用甲醇、四氢呋喃等溶剂溶解后,溶剂除去耗时相对较长,本发明采用两步法,先快速蒸去大部分溶剂,再加入无水乙醚,利用无水乙醚沸点低的特点,在常温下快速去除剩余溶剂。本发明方法极大缩短了工艺时间,对减压蒸馏的真空度要求较低,工业设备要求不高,适合工业化生产。

### 具体实施方式

[0016] 以下通过实施例说明本发明的具体步骤,但不受实施例限制。

[0017] 在本发明中所使用的术语,除非另有说明,一般具有本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0018] 下面结合具体实施例并参照数据进一步详细描述本发明。应理解,该实施例只是为了举例说明本发明,而非以任何方式限制本发明的范围。

[0019] 在以下实施例中,未详细描述的各种过程和方法是本领域中公知的常规方法。

[0020] 下面结合具体实施例对本发明进一步说明。

[0021] 下述实例中所用的材料、试剂、装置、仪器、设备等,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0022] 将100g阿托伐他汀钙溶于1L四氢呋喃与甲醇的混合溶液(四氢呋喃与甲醇的体积比为1:1),搅拌,使其完全溶解,得到澄清透明的溶液。在40℃,减压蒸馏至溶液体积500ml,将溶液降至室温,加入500ml无水乙醚,减压蒸馏3-5小时,得到99.4g无定形阿托伐他汀钙,收率99.4%。溶剂残留量0.01%w/w。

[0023] 实施例2

[0024] 将100g阿托伐他汀钙溶于1L丙酮与乙酸乙酯的混合溶液(丙酮与乙酸乙酯的体积比为1:1),搅拌,使其完全溶解,得到澄清透明的溶液。在50℃,减压蒸馏至溶液体积300ml,将溶液降至室温,加入300ml无水乙醚,减压蒸馏2-4小时,得到98.8g无定形阿托伐他汀钙,收率98.9%。溶剂残留量0.03%w/w。

[0025] 实施例3

[0026] 将100g阿托伐他汀钙溶于1L四氢呋喃与甲醇的混合溶液(四氢呋喃与甲醇的体积比为1:1),搅拌,使其完全溶解,得到澄清透明的溶液。在40℃,减压蒸馏至溶液体积100ml,将溶液降至室温,加入100ml无水乙醚,减压蒸馏1-2小时,得到98.7g无定形阿托伐他汀钙,收率98.7%。溶剂残留量0.02%w/w。