



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110041320 A

(43)申请公布日 2019.07.23

(21)申请号 201910334815.6

(22)申请日 2019.04.24

(71)申请人 浙江天宇药业股份有限公司

地址 318020 浙江省台州市黄岩江口开发  
区

(72)发明人 王波 邵龙 李磊 王臻 朱国荣  
屠勇军

(74)专利代理机构 北京信诺创成知识产权代理  
有限公司 11728

代理人 王宇

(51)Int.Cl.

C07D 413/10(2006.01)

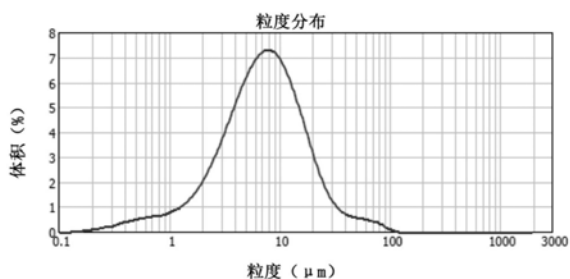
权利要求书1页 说明书5页 附图4页

(54)发明名称

一种阿齐沙坦的结晶的制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种阿齐沙坦的结晶的制备方法,包括以下步骤:将阿齐沙坦溶解于醇与水的混合溶剂中;蒸馏出一部分混合溶剂;加入水,降温析晶;分离固体,干燥,得到阿齐沙坦的结晶。本发明制备得到的阿齐沙坦的结晶为高纯度的微粉化的阿齐沙坦,其粒径分布可控且符合药物制剂的要求。与机械粉碎法制备得到的微粉化的阿齐沙坦相比,本发明制备得到的微粉化的阿齐沙坦存放稳定性更好。



1. 一种制备阿齐沙坦的结晶的方法,包括以下步骤:

- (1) 将阿齐沙坦溶解于醇与水的混合溶剂中;
- (2) 蒸馏出所述混合溶剂总重量的5%-30%的混合溶剂;
- (3) 加入水,降温至0-5℃析晶;
- (4) 分离固体,干燥,得到阿齐沙坦的结晶。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,步骤(1)中所述阿齐沙坦的纯度 $\geq 98\%$ ;步骤(1)中所述混合溶剂中的醇是甲醇和/或乙醇,优选乙醇;步骤(1)中所述混合溶剂中的醇和水的重量比为4:1-20:1,优选9:1-10:1;步骤(1)中所述混合溶剂与阿齐沙坦的重量比为30:1-80:1,优选40:1-50:1;步骤(1)在35-60℃的温度下进行,优选在40-60℃的温度下进行。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,步骤(2)中蒸馏出所述混合溶剂总重量的10%-20%的混合溶剂;步骤(2)中控制搅拌转速为100-150转/分钟。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中,步骤(3)中加入的水为0-5℃的水;步骤(3)中加入的水与阿齐沙坦的重量比为10:1-40:1,优选20:1-30:1;步骤(3)中以1-4℃/分钟的速率降温,优选以1-2℃/分钟的速率降温;步骤(3)中控制搅拌转速为100-150转/分钟。

5. 根据权利要求2或3所述的方法,其中,步骤(4)中得到的阿齐沙坦的结晶的粒度分布为 $3\mu\text{m} \leq D_{50} \leq 20\mu\text{m}$ ,其纯度大于99.8%。

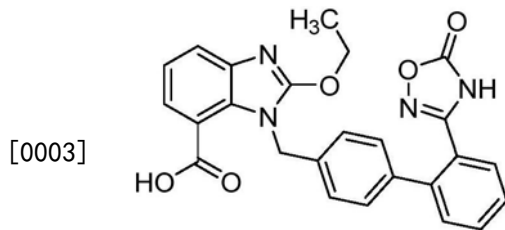
## 一种阿齐沙坦的结晶的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种阿齐沙坦的结晶的制备方法。

### 背景技术

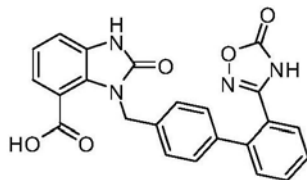
[0002] 阿齐沙坦(Azilsartan)是一种选择性血管紧张素II受体拮抗剂(简称ARB),具有降压和中枢神经作用,可以单独使用或者与其它降血压药物一起使用,由日本武田制药公司(Takeda)研发,于2012年1月在日本获得批准上市,商品名为AZILVA®。阿齐沙坦的化学名称为2-乙氧基-1-[[2'-(2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]苯并咪唑-7-羧酸,其结构式如式I所示。



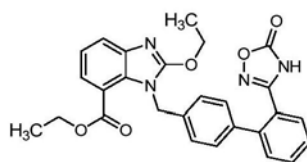
式 I

[0004] 阿齐沙坦属于难溶性药物,在水中几乎不溶。对于此类难溶性药物,为了促使药物颗粒快速溶解,提高生物利用率,需要减小药物颗粒粒径。因此,阿齐沙坦的药用形式是微粉化颗粒。传统的制备微粉化的阿齐沙坦的方法是采用机械粉碎的手段,但是阿齐沙坦粉碎时热稳定性不好,在粉碎过程中会产生杂质。阿齐沙坦在粉碎过程中主要产生三种杂质(在本文中称为杂质A、杂质B和杂质F),分别如下式II、式III、式IV所示。

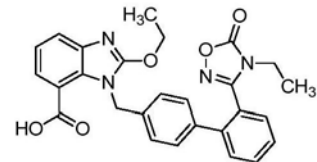
[0005]



式 II 杂质 A



式 III 杂质 B



式 IV 杂质 F

[0006] 为了得到纯度高的微粉化的阿齐沙坦,中国专利CN103831159A中将液氮与阿齐沙坦混合进行粉碎。然而,该方法需液氮超低温条件,操作条件苛刻,且该方法不适合工业化大规模生产。

[0007] 因此,有必要开发一种操作条件温和,适合工业化生产的制备高纯度的微粉化的阿齐沙坦的方法。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种阿齐沙坦的结晶的制备方法,该方法操作简单,易于工业化应用,且所得到的微粉化的阿齐沙坦的结晶的纯度高,热稳定性好,粒径分布可控且符

合药物制剂的要求。

[0009] 本发明的制备阿齐沙坦的结晶的方法包括以下步骤：

[0010] (1) 将阿齐沙坦溶解于醇与水的混合溶剂中；

[0011] (2) 蒸馏出所述混合溶剂总重量的5%–30%的混合溶剂；

[0012] (3) 加入水，降温至0–5℃析晶；

[0013] (4) 分离固体，干燥，得到阿齐沙坦的结晶。

[0014] 根据本发明的方法，其中，步骤(1)中所述阿齐沙坦的纯度 $\geq 98\%$ 。

[0015] 根据本发明的方法，其中，步骤(1)中所述混合溶剂中的醇可以是甲醇和/或乙醇，优选乙醇。

[0016] 根据本发明的方法，其中，步骤(1)中所述混合溶剂中的醇和水的重量比(g/g,或者, Kg/Kg)为4:1–20:1, 优选9:1–10:1。

[0017] 根据本发明的方法，其中，步骤(1)中所述混合溶剂与阿齐沙坦的重量比(g/g,或者, Kg/Kg)为30:1–80:1, 优选40:1–50:1。

[0018] 根据本发明的方法，其中，步骤(1)在35–60℃的温度下进行，优选在40–60℃的温度下进行。

[0019] 根据本发明的方法，其中，步骤(2)中蒸馏出所述混合溶剂总重量的10%–20%的混合溶剂。

[0020] 根据本发明的方法，其中，步骤(2)中控制搅拌转速为100–150转/分钟。

[0021] 根据本发明的方法，其中，步骤(3)中加入的水为0–5℃的水。

[0022] 根据本发明的方法，其中，步骤(3)中加入的水与阿齐沙坦的重量比(g/g,或者, Kg/Kg)为10:1–40:1, 优选20:1–30:1。

[0023] 根据本发明的方法，其中，步骤(3)中以1–4℃/分钟的速率降温，优选以1–2℃/分钟的速率降温。

[0024] 根据本发明的方法，其中，步骤(3)中控制搅拌转速为100–150转/分钟。

[0025] 根据本发明的方法，其中，步骤(4)中得到的阿齐沙坦的结晶的粒度分布为 $3\mu\text{m} \leq D_{50} \leq 20\mu\text{m}$ , 其纯度大于99.8%。

[0026] 非限制性地，根据本发明的方法制得的阿齐沙坦的结晶的X射线粉末衍射(XRPD)图谱如图2所示。

[0027] 非限制性地，根据本发明的方法制得的阿齐沙坦的结晶的差示扫描量热(DSC)图谱如图3所示。

[0028] 非限制性地，根据本发明的方法制得的阿齐沙坦的结晶的热重分析(TGA)图谱如图4所示。

[0029] 本发明制备阿齐沙坦的结晶的方法操作简单，易于工业化应用。本发明制备得到的阿齐沙坦的结晶为高纯度的微粉化的阿齐沙坦，其粒径分布可控且符合药物制剂的要求。与机械粉碎法制备得到的微粉化的阿齐沙坦相比，本发明制备得到的微粉化的阿齐沙坦存放稳定性更好。

## 附图说明

[0030] 图1是实施例1得到的阿齐沙坦的结晶的粒度分布图。

- [0031] 图2是实施例1得到的阿齐沙坦的结晶的XRPD图谱。  
 [0032] 图3是实施例1得到的阿齐沙坦的结晶的DSC图谱。  
 [0033] 图4是实施例1得到的阿齐沙坦的结晶的TGA图谱。  
 [0034] 图5是实施例2得到的阿齐沙坦的结晶的粒度分布图。  
 [0035] 图6是实施例3得到的阿齐沙坦的结晶的粒度分布图。  
 [0036] 图7是对比例1得到的粉碎的阿齐沙坦的粒度分布图。

### 具体实施方式

[0037] 下列实施例进一步解释说明本发明,但是,它们并不构成对本发明范围的限制或限定。

[0038] 本发明中使用的设备信息如下:

[0039]

仪器名称	设备型号	设备生产厂家
X 射线衍射仪	X'Pert Powder	荷兰帕纳科
差示扫描量热仪	DSC1	瑞士梅特勒托利多
热重分析仪	TGA-2	瑞士梅特勒托利多
气流式粉碎机	FMS	台湾弘荃机械企业有限公司

[0040] 本发明实施例中使用的主要原料的信息如下:

物料名称	规格/级别	生产厂家
阿齐沙坦	纯度 98.5%	浙江天宇药业股份有限公司
[0041] 乙醇	工业级	安徽安特食品股份有限公司
甲醇	工业级	台州时进工贸有限公司
纯化水	\	浙江天宇药业股份有限公司

[0042] 实施例1:搅拌速度150转/分钟,结晶得微粉化的阿齐沙坦

[0043] 在1000L反应釜中加入400Kg乙醇和40Kg纯化水,搅拌升温至45-55℃,加入10Kg纯度为98.5%的阿齐沙坦,保温搅拌5-20分钟溶解,控制搅拌速度150转/分钟,在水浴温度60-70℃,减压脱溶出约60Kg溶剂,加入200Kg冰水,控制降温速率1-2℃/分钟,降温至0-5℃,保温10分钟,过滤得湿品,于40-50℃真空干燥得8.6Kg阿齐沙坦的结晶,收率86%,纯度99.9%。

[0044] 取样检测粒径分布,见图1;取样检测XRPD、DSC和TGA,分别见图2至图4。

[0045] 实施例1制得的阿齐沙坦的结晶与专利文献CN201110158635.0中报道的阿齐沙坦的结晶的XRPD的2 $\theta$ 比对如下表1中所示。

[0046] 表1

[0047]

本发明	CN201110158635.0
9.02°	9.01°
12.80°	12.60°

[0048]

18.23°	18.21°
19.41°	19.21°
21.38°	21.37°
23.42°	23.42°
25.31°	25.25°
26.72°	26.58°

[0049] 实施例2:搅拌速度110转/分钟,结晶得微粉化阿齐沙坦

[0050] 在1000L反应釜中加入360Kg乙醇,40Kg纯化水,搅拌升温至50-60℃,加入10Kg纯度为98.5%的阿齐沙坦,保温搅拌5-20分钟,过滤,滤液控制搅拌速度110转/分钟,在水浴温度50-60℃,减压脱溶出约80Kg溶剂,加入300Kg冰水,控制降温速率1-2℃/分钟,降温至0-5℃,保温10分钟,离心得湿品,于40-50℃真空干燥得8.1Kg阿齐沙坦的结晶,收率81%,纯度99.9%。

[0051] 取样检测粒径分布,见图5;取样检测XRPD、DSC和TGA,其图谱与图2至图4一致,在此不再重复提供。

[0052] 实施例3:超声波中,结晶得微粉化阿齐沙坦

[0053] 在1L四口瓶中加入500g甲醇,50g纯化水,搅拌升温至50-60℃,加入10g阿齐沙坦,保温搅拌5-20分钟,过滤,滤液控制搅拌速度400转/分钟,在水浴温度60-70℃,减压脱溶出约60g溶剂,将四口瓶放入超声波水浴中,在四口瓶中加入200g冰水,降温至0-5℃,保温10分钟,过滤得湿品,于40-50℃真空干燥得8.3g阿齐沙坦的结晶,收率83%,纯度99.9%。

[0054] 取样检测粒径分布,见图6。取样检测XRPD、DSC和TGA,其图谱与图2至图4一致,在此不再重复提供。

[0055] 对比例1:气流式超微粉碎机制备阿齐沙坦微粉

[0056] 在3L反应釜中加入1.4Kg乙醇,150g纯化水,升温至60-65℃,加入50g阿齐沙坦,保温30分钟,过滤;滤液控制搅拌速度35-45转/分钟,在水浴温度40-50℃,减压脱溶出约700g溶剂,降温至0-5℃,保温1h,离心得湿品,于40-50℃真空干燥得46.6g阿齐沙坦,收率93.2%,纯度99.8%。取10g阿齐沙坦,使用FMS气流式超微粉碎机,缓慢加料粉碎,得6g粉碎的阿齐沙坦。

[0057] 取样检测粒径分布,见图7。

[0058] 试验例1有关物质稳定性试验

[0059] 取实施例1制得的阿齐沙坦的结晶,分别于20-30℃存放1个月和60℃存放1周后检

测有关物质,详见表2。

[0060] 表2

[0061]

试验样品	颗粒度分布 (D50)	有关物质			
		杂质 A	杂质 B	杂质 F	总杂质
阿齐沙坦的结晶	7.1 $\mu$ m	0.040%	0.009%	未检出	0.105%
阿齐沙坦的结晶 20-30 $^{\circ}$ C 存放 1 月		0.048%	0.015%	0.004%	0.128%
阿齐沙坦的结晶 60 $^{\circ}$ C 存放 1 周		0.046%	0.010%	未检出	0.134%

[0062] 取对比例1中制得的粉碎前的阿齐沙坦和粉碎后的阿齐沙坦,分别于20-30 $^{\circ}$ C 存放1月和60 $^{\circ}$ C 存放1周后检测有关物质,详见表3。

[0063] 表3

[0064]

试验样品	颗粒度分布 (D50)	有关物质			
		杂质 A	杂质 B	杂质 F	总杂质
粉碎前的阿齐沙坦	60-100 $\mu$ m	0.060%	0.034%	未检出	0.18%
粉碎后的阿齐沙坦	7.3 $\mu$ m	0.058%	0.039%	0.028%	0.22%
粉碎后的阿齐沙坦 20-30 $^{\circ}$ C 存放 1 月	7.3 $\mu$ m	0.11%	0.078%	0.025%	0.28%
粉碎后的阿齐沙坦 60 $^{\circ}$ C 天存放 1 周	7.3 $\mu$ m	0.23%	0.17%	0.038%	0.56%

[0065] 通过上面的稳定性试验可知,本发明制备得到的阿齐沙坦的结晶的有关物质含量低,稳定性更好。

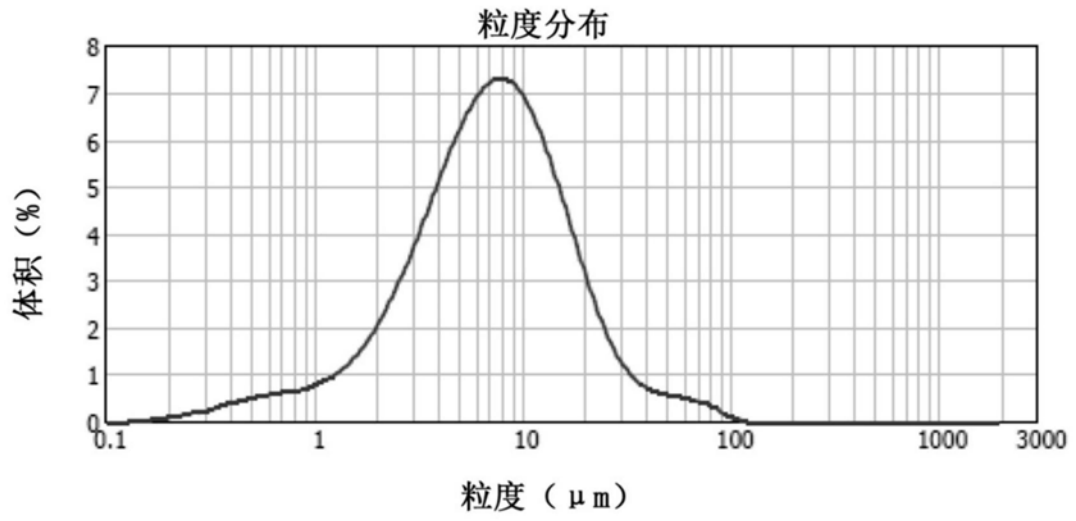


图1

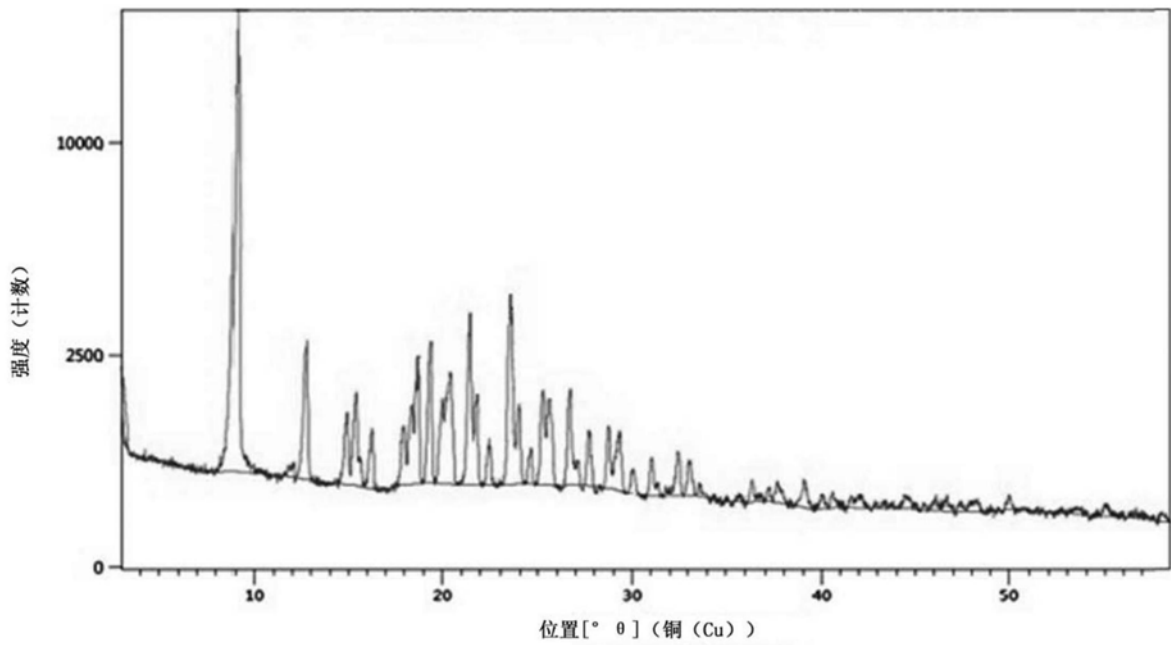


图2



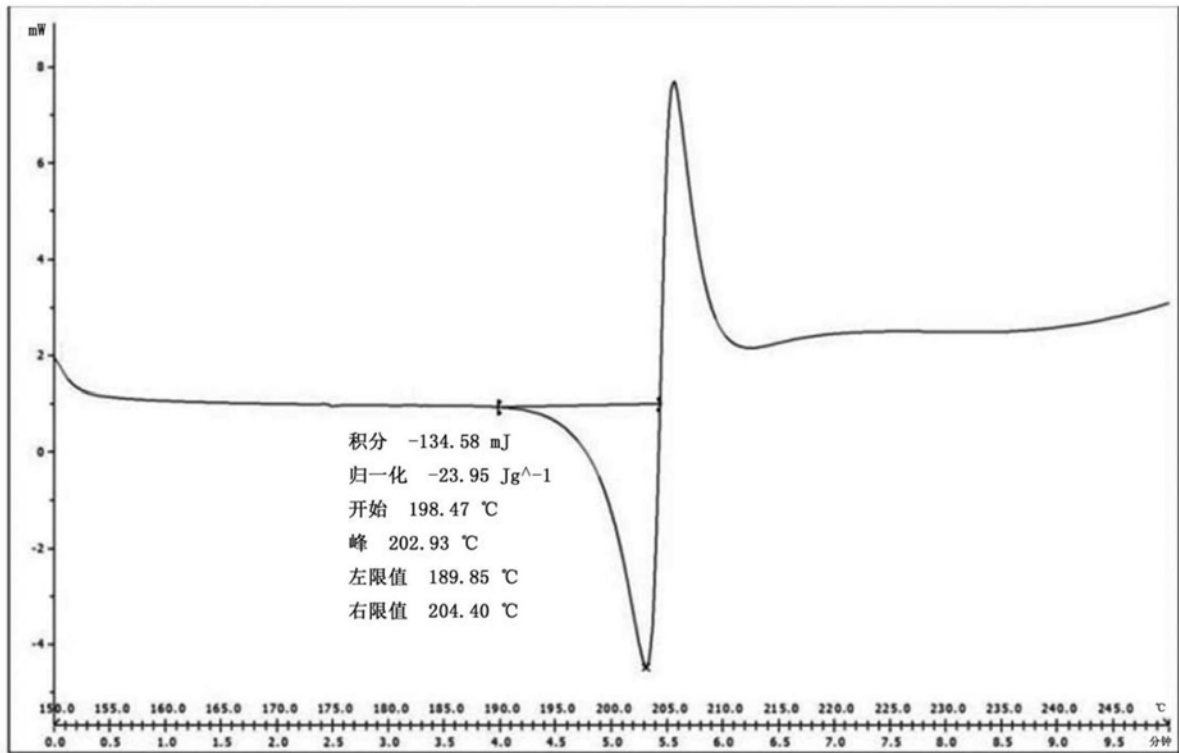


图3

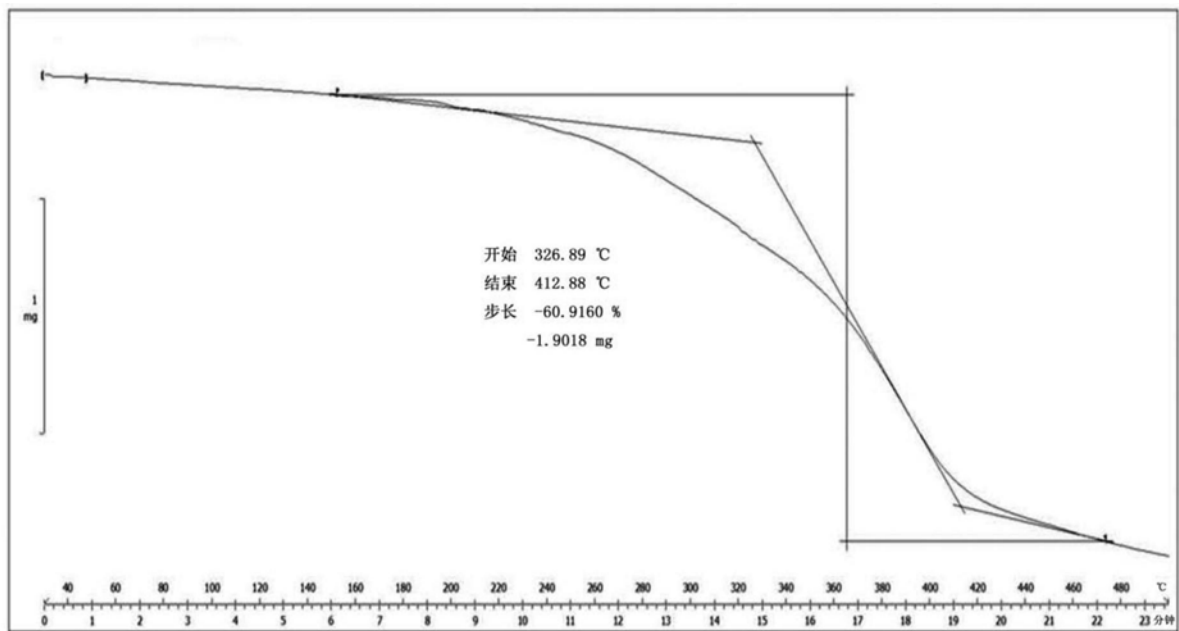


图4

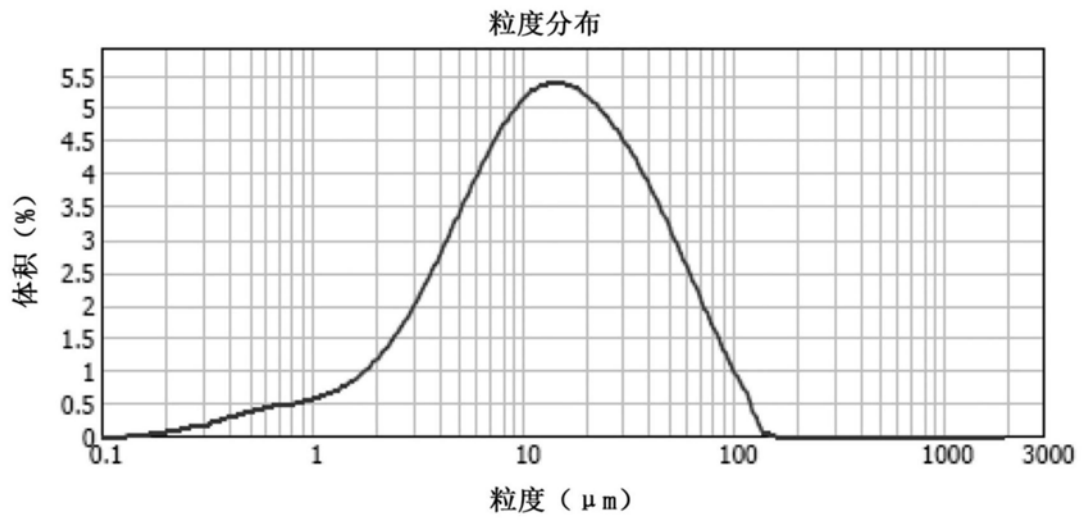


图5

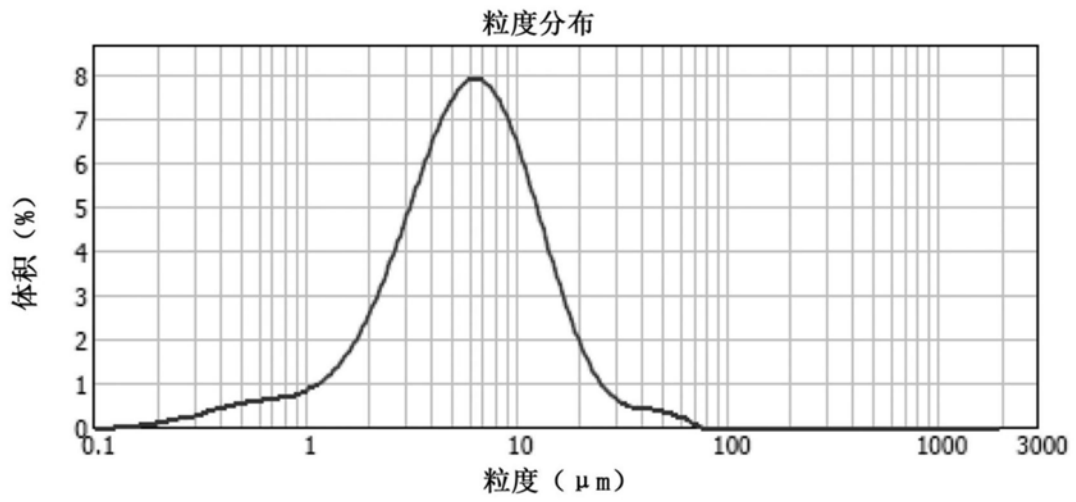


图6

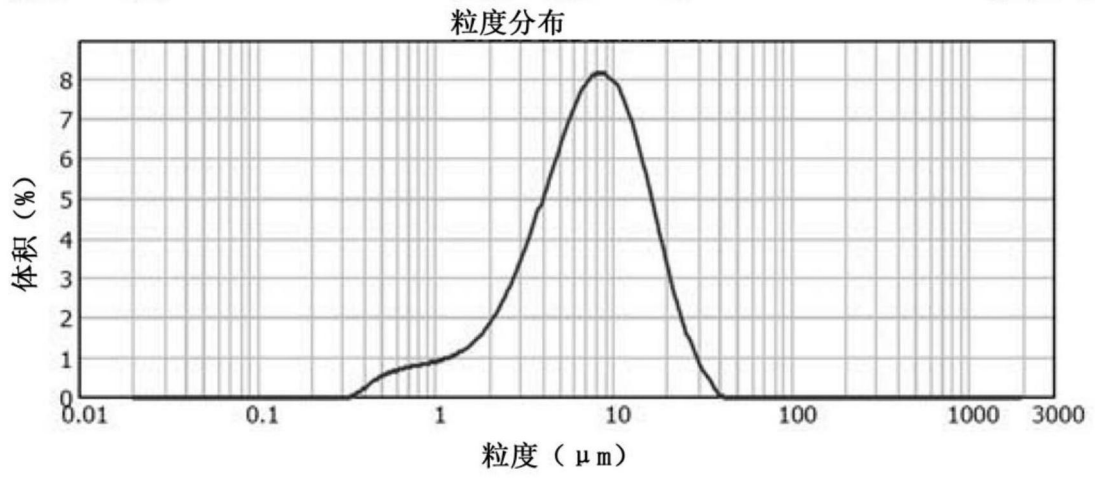


图7