



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105017176 B

(45)授权公告日 2017.08.01

(21)申请号 201510389271.5

(22)申请日 2015.07.03

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105017176 A

(43)申请公布日 2015.11.04

(73)专利权人 扬子江药业集团有限公司

地址 225321 江苏省泰州市高港区扬子江  
南路1号扬子江药业集团有限公司

(72)发明人 袁峰泉 徐浩宇 蔡伟 赵佳

杨婷婷 陈令武 金荣庆

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 牛利民 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 295/096(2006.01)

(56)对比文件

CN 104725335 A,2015.06.24,全文.

CN 104447621 A,2015.03.25,说明书第  
0027-0029段.

审查员 童瑶

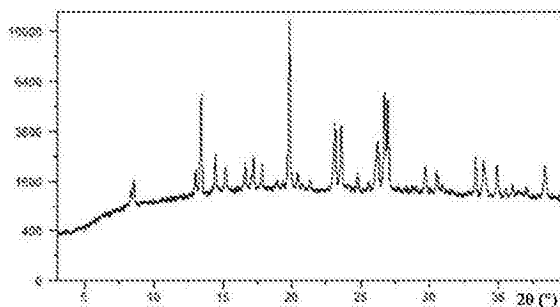
权利要求书2页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

一种氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种氢溴酸沃替西汀晶体,其以 $2\theta$ 表示的粉末X-射线衍射图在 $8.55\pm 0.2$ 、 $13.05\pm 0.2$ 、 $13.44\pm 0.2$ 、 $14.46\pm 0.2$ 、 $15.20\pm 0.2$ 、 $16.63\pm 0.2$ 、 $16.94\pm 0.2$ 、 $17.22\pm 0.2$ 、 $17.85\pm 0.2$ 、 $19.83\pm 0.2$ 、 $20.43\pm 0.2$ 、 $21.33\pm 0.2$ 、 $23.14\pm 0.2$ 、 $23.60\pm 0.2$ 、 $24.77\pm 0.2$ 、 $26.25\pm 0.2$ 、 $26.72\pm 0.2$ 、 $26.96\pm 0.2$ 、 $29.69\pm 0.2$ 、 $30.52\pm 0.2$ 、 $33.33\pm 0.2$ 、 $33.89\pm 0.2$ 、 $34.89\pm 0.2$ 、 $35.54\pm 0.2$ 、 $37.03\pm 0.2$ 、和 $38.33\pm 0.2$ 处有衍射峰。此外,本发明还公开了该晶型的制备方法。本发明的氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法,具有重复性好、操作简便、产物稳定性好,收率和纯度高,适合工业化生产。



1. 一种氢溴酸沃替西汀晶体,其使用Cu-K $\alpha$ 辐射,以 $2\theta$ 角度表示的粉末X-射线衍射谱图中,在 $8.55\pm 0.2$ 、 $13.05\pm 0.2$ 、 $13.44\pm 0.2$ 、 $14.46\pm 0.2$ 、 $15.20\pm 0.2$ 、 $16.63\pm 0.2$ 、 $16.94\pm 0.2$ 、 $17.22\pm 0.2$ 、 $17.85\pm 0.2$ 、 $19.83\pm 0.2$ 、 $20.43\pm 0.2$ 、 $21.33\pm 0.2$ 、 $23.14\pm 0.2$ 、 $23.60\pm 0.2$ 、 $24.77\pm 0.2$ 、 $26.25\pm 0.2$ 、 $26.72\pm 0.2$ 、 $26.96\pm 0.2$ 、 $29.69\pm 0.2$ 、 $30.52\pm 0.2$ 、 $33.33\pm 0.2$ 、 $33.89\pm 0.2$ 、 $34.89\pm 0.2$ 、 $35.54\pm 0.2$ 、 $37.03\pm 0.2$ 、和 $38.33\pm 0.2$ 处具有衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的氢溴酸沃替西汀晶体,其粉末X-射线衍射数据为:

序号	$2\theta$ ( $^{\circ}$ )	d 值	相对强度
1	8.55	10.34	7.48
2	13.05	6.78	8.60
3	13.44	6.59	46.28
4	14.46	6.12	14.51
5	15.20	5.83	10.38
6	16.63	5.33	11.54
7	16.94	5.23	3.97
8	17.22	5.15	14.28
9	17.85	4.97	10.81
10	19.83	4.48	100.00
11	20.43	4.35	7.78
12	21.33	4.17	5.05
13	23.14	3.84	29.59
14	23.60	3.77	28.79
15	24.77	3.59	7.42
16	26.25	3.40	21.78
17	26.72	3.34	47.26

18	26.96	3.31	42.45
19	29.69	3.01	9.95
20	30.52	2.93	8.55
21	33.33	2.69	13.49
22	33.89	2.65	12.33
23	34.89	2.57	10.66
24	35.54	2.53	2.49
25	37.03	2.43	3.20
26	38.33	2.35	10.05

3. 根据权利要求2所述的氢溴酸沃替西汀晶体,具有与图1本质上相同的粉末X-射线衍射图。

4. 权利要求1-3中任一项所述氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法,包括下列步骤:

(a) 将沃替西汀游离碱溶解于乙酸乙酯中,溶解温度为10-30℃;

(b) 过滤步骤(a)得到的溶液,并将滤液冷却至0-20℃后,保温滴加氢溴酸,滴毕后继续保温搅拌2-10小时;

(c) 过滤步骤(b)中搅拌后的混合物,得滤饼1,所述滤饼1用乙酸乙酯淋洗后,于乙酸乙酯中0-20℃下搅洗2-8小时;

(d) 过滤步骤(c)中搅拌后的混合物,得滤饼2,所述滤饼2于30-50℃下真空干燥,即得产品;

这里,所述步骤(a)中得到的沃替西汀游离碱乙酸乙酯溶液,为每1g沃替西汀游离碱溶于20-70mL乙酸乙酯中;

所述步骤(b)中沃替西汀游离碱与氢溴酸的摩尔比为1:1-1:1.5;所用氢溴酸以氢溴酸水溶液剂计,重量百分比浓度为40%-50%;

所述步骤(c)中滤饼1淋洗后,于乙酸乙酯中搅洗,搅洗所用的乙酸乙酯的用量按4-10mL/1g沃替西汀游离碱计。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其中,所述步骤(a)中得到的沃替西汀游离碱乙酸乙酯溶液,为每1g沃替西汀游离碱溶于30-50mL乙酸乙酯中。

6. 根据权利要求4所述的制备方法,其中,所述步骤(b)中所用氢溴酸以氢溴酸水溶液剂计,重量百分比浓度为42.3%。

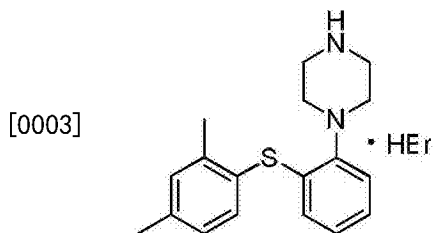
## 一种氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地涉及一种氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 氢溴酸沃替西汀(Vortioxetine Hydrobromide),化学名为1-[2-[(2,4-二甲基苯基) 硫基] 苯基] 哌嗪氢溴酸盐,其化学结构式如下:



[0004] 氢溴酸沃替西汀是5-羟色胺转运蛋白的抑制剂,并对其受体进行活性调节,由灵北(Lundbeck)和武田(Takeda)联合研发,2013年9月获美国FDA批准上市,商品名Brintellix,临床用于治疗重度抑郁症和广泛性焦虑症。

[0005] 中国专利CN101472906A公开了氢溴酸沃替西汀 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、半水合4种晶型及其稳定性,同时还公开了它们的制备方法。

[0006] 中国专利CN104119298A公开了一种氢溴酸沃替西汀的晶型B,该晶型的制备方法所用溶剂主要为甲苯、二甲苯等二类溶剂,对人体伤害较大。

[0007] 中国专利CN104447622A公开了氢溴酸沃替西汀 $\beta$ 晶型的制备方法,该方法需在氮气条件下成盐,而后重结晶,操作较为繁琐。

[0008] 因此,对于氢溴酸沃替西汀而言,开发一种新晶型且其制备方法重复性好、操作简便、产物收率和纯度高,适合工业化生产具有重要意义。

### 发明内容

[0009] 本发明人开发了一种氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法,该方法重复性好、操作简便、产物收率和纯度高,适合工业化生产。

[0010] 本发明的目的提供一种氢溴酸沃替西汀晶体。

[0011] 本发明的第二目的是提供上述氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法。

[0012] 具体地说,在本发明的实施方案中,本发明提供一种氢溴酸沃替西汀晶体,其使用Cu-K $\alpha$ 辐射,在以 $2\theta$ 角度表示的粉末X-射线衍射图谱中,在 $8.55 \pm 0.2$ 、 $13.05 \pm 0.2$ 、 $13.44 \pm 0.2$ 、 $14.46 \pm 0.2$ 、 $15.20 \pm 0.2$ 、 $16.63 \pm 0.2$ 、 $16.94 \pm 0.2$ 、 $17.22 \pm 0.2$ 、 $17.85 \pm 0.2$ 、 $19.83 \pm 0.2$ 、 $20.43 \pm 0.2$ 、 $21.33 \pm 0.2$ 、 $23.14 \pm 0.2$ 、 $23.60 \pm 0.2$ 、 $24.77 \pm 0.2$ 、 $26.25 \pm 0.2$ 、 $26.72 \pm 0.2$ 、 $26.96 \pm 0.2$ 、 $29.69 \pm 0.2$ 、 $30.52 \pm 0.2$ 、 $33.33 \pm 0.2$ 、 $33.89 \pm 0.2$ 、 $34.89 \pm 0.2$ 、 $35.54 \pm 0.2$ 、 $37.03 \pm 0.2$ 、和 $38.33 \pm 0.2$ 处具有衍射峰,更优选地在 $8.55 \pm 0.1$ 、 $13.05 \pm 0.1$ 、 $13.44 \pm 0.1$ 、 $14.46 \pm 0.1$ 、 $15.20 \pm 0.1$ 、 $16.63 \pm 0.1$ 、 $16.94 \pm 0.1$ 、 $17.22 \pm 0.1$ 、 $17.85 \pm 0.1$ 、 $19.83 \pm 0.1$ 、 $20.43 \pm 0.1$ 、 $21.33 \pm 0.1$ 、 $23.14 \pm 0.1$ 、 $23.60 \pm 0.1$ 、 $24.77 \pm 0.1$ 、 $26.25 \pm 0.1$ 、 $26.72$

$\pm 0.1$ 、 $26.96 \pm 0.1$ 、 $29.69 \pm 0.1$ 、 $30.52 \pm 0.1$ 、 $33.33 \pm 0.1$ 、 $33.89 \pm 0.1$ 、 $34.89 \pm 0.1$ 、 $35.54 \pm 0.1$ 、 $37.03 \pm 0.1$ 、和 $38.33 \pm 0.1$ 处具有衍射峰。

[0013] 在本发明的特别优选的实施方案中,本发明提供了一种氢溴酸沃替西汀晶体,其粉末X-射线衍射数据为:

[0014]

序号	$2\theta$ (°)	d值	相对强度
1	8.55	10.34	7.48
2	13.05	6.78	8.60
3	13.44	6.59	46.28
4	14.46	6.12	14.51
5	15.20	5.83	10.38
6	16.63	5.33	11.54
7	16.94	5.23	3.97
8	17.22	5.15	14.28

[0015]

9	17.85	4.97	10.81
10	19.83	4.48	100.00
11	20.43	4.35	7.78
12	21.33	4.17	5.05
13	23.14	3.84	29.59
14	23.60	3.77	28.79
15	24.77	3.59	7.42
16	26.25	3.40	21.78
17	26.72	3.34	47.26
18	26.96	3.31	42.45
19	29.69	3.01	9.95
20	30.52	2.93	8.55
21	33.33	2.69	13.49
22	33.89	2.65	12.33
23	34.89	2.57	10.66
24	35.54	2.53	2.49
25	37.03	2.43	3.20
26	38.33	2.35	10.05

[0016] 在本发明的特别优选实施方案中,本发明提供了一种氢溴酸沃替西汀晶体,具有与图1本质上相同的粉末X-射线衍射图。

[0017] 另一方面,本发明提供一种上述氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0018] (a) 将沃替西汀游离碱溶解于乙酸乙酯中,溶解温度为 $10-30^{\circ}\text{C}$ ;

[0019] (b) 过滤步骤(a)得到的溶液,并将滤液冷却至 $0-20^{\circ}\text{C}$ 后,保温滴加氢溴酸,滴毕后

继续保温搅拌2-10小时；

[0020] (c) 过滤步骤 (b) 中搅拌后的混合物，得滤饼1，滤饼1用乙酸乙酯淋洗后，于乙酸乙酯中0-20℃下搅洗2-8小时；

[0021] (d) 过滤步骤 (c) 中搅拌后的混合物，得滤饼2，滤饼2于30-50℃下真空干燥，即得产品。

[0022] 在本发明的优选实施方案中，本发明提供的一种氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法，其中，所述步骤 (a) 中得到的沃替西汀游离碱乙酸乙酯溶液，为每1g沃替西汀游离碱溶于20-70ml乙酸乙酯中，优选为30-50ml。

[0023] 在本发明的优选实施方案中，本发明提供的一种氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法，其中，所述步骤 (b) 中沃替西汀游离碱与氢溴酸的摩尔比为1:1-1:3，优选为1:1-1:2，更优选为1:1-1:1.5。

[0024] 在本发明的优选实施方案中，本发明提供的一种氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法，其中，所述步骤 (b) 中所用氢溴酸以氢溴酸水溶液剂计，重量百分比浓度为40%-50%，优选地为42.3%。

[0025] 在本发明的优选实施方案中，本发明提供的一种氢溴酸沃替西汀晶体的制备方法，其中，所述步骤 (c) 中滤饼1淋洗后，于乙酸乙酯中搅洗，这里，乙酸乙酯的用量按4-10ml/1g沃替西汀游离碱计。

[0026] 第三方面，本发明提供了上述氢溴酸沃替西汀晶体在高收率、高色谱纯度地制备为 $\alpha$ 晶型和 $\beta$ 晶型的用途。

[0027] 与现有技术相比，本发明上述方法制得的氢溴酸沃替西汀晶体具99%以上的色谱纯度，单杂小于0.1%，符合药用要求。

[0028] 因此，本发明提供了一种氢溴酸沃替西汀晶体及其制备方法，该方法具有重复性好、操作简便、产物收率和纯度高，适合工业化生产等优点。

## 附图说明

[0029] 图1为本发明的实施例1所制备的氢溴酸沃替西汀晶体的粉末X-射线衍射图(XRPD)。

[0030] 图2为本发明的实施例1所制备的氢溴酸沃替西汀晶体的典型红外谱图(IR)。

## 具体实施方式

[0031] 下面通过实施例来进一步说明本发明。应该正确理解的是：本发明的实施例仅仅是用于说明本发明而给出，而不是对本发明的限制，所以，在本发明的指导下对本发明的简单改进均属本发明要求保护的范畴。

[0032] 在以下制备本氢溴酸沃替西汀晶体时，使用的沃替西汀游离碱可以直接参考中国专利CN1561336A、CN101472906A的方法来制备，并且可使用先成盐后破盐的方法使其色谱纯度大于98%，以便用于接下来的成盐和结晶。

[0033] 本发明中，所涉及的粉末X-衍射测试仪器为：EMPYREAN；测试条件：采用Cu靶波长为1.54nm的Ka X-射线，波长1.5406Å，3°-40°，45kV，40mA，0.02°/step，0.3sec/step。

[0034] 本发明中，所涉及红外光谱测试仪器为：Nicolet IS5，厂家：Thermo Scientific。

用溴化钾压片,扫描范围400-4000 $\text{cm}^{-1}$ ,分辨率为4 $\text{cm}^{-1}$ 。

[0035] 实施例1氢溴酸沃替西汀晶体的制备

[0036] 将10g沃替西汀游离碱溶于300ml的乙酸乙酯,15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解后过滤,滤液控温在0 $^{\circ}\text{C}$ 。量取7g氢溴酸(以42.3重量%水溶液实际含量折算),匀速滴加到游离碱溶液中,控温0 $^{\circ}\text{C}$ ,加完后在0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下继续搅拌8小时。过滤,滤饼1用乙酸乙酯淋洗后于50ml乙酸乙酯中,0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅洗4小时。过滤,滤饼2于30 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体11.6g,摩尔收率91%,色谱纯度99.91%,XRPD、IR图分别见图1、图2。

[0037] 实施例2氢溴酸沃替西汀晶体的制备

[0038] 将10g沃替西汀游离碱溶于350ml的乙酸乙酯,25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解后过滤,滤液控温在5 $^{\circ}\text{C}$ 。量取6.4g氢溴酸(以42.3重量%水溶液实际含量折算),匀速滴加到游离碱溶液中,控温5 $^{\circ}\text{C}$ ,加完后在5 $^{\circ}\text{C}$ 条件下继续搅拌6小时。过滤,滤饼1用适量乙酸乙酯淋洗后于70ml乙酸乙酯中,5 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅洗5小时。过滤,滤饼2于40 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体11.8g,摩尔收率93%,色谱纯度99.90%,XRPD、IR图分别与图1、图2一致。

[0039] 实施例3氢溴酸沃替西汀晶体的制备

[0040] 将10g沃替西汀游离碱溶于400ml的乙酸乙酯,30 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌溶解后过滤,滤液控温在15 $^{\circ}\text{C}$ 。量取7.7g氢溴酸(以42.3重量%水溶液实际含量折算),匀速滴加到游离碱溶液中,控温15 $^{\circ}\text{C}$ ,加完后在15 $^{\circ}\text{C}$ 条件下继续搅拌8小时。过滤,滤饼1用适量乙酸乙酯淋洗后于90ml乙酸乙酯中,15 $^{\circ}\text{C}$ 条件下搅洗6小时。过滤,滤饼2于50 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体12.1g,摩尔收率95%,色谱纯度99.92%,XRPD、IR图分别与图1、图2一致。

[0041] 实施例4氢溴酸沃替西汀 $\alpha$ 晶型的制备

[0042] 将实施例1中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于40ml甲基叔丁基醚/乙酸乙酯(v/v=9/1)的混合溶液中,15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅洗3小时。过滤,滤饼于200ml甲基叔丁基醚中,10 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌15小时。过滤,滤饼用甲基叔丁基醚淋洗3次,每次20ml。滤饼于45 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体8.9g,摩尔收率89%,色谱纯度99.95%。

[0043] 实施例5氢溴酸沃替西汀 $\alpha$ 晶型的制备

[0044] 将实施例2中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于35ml甲基叔丁基醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)的混合溶液中,10 $^{\circ}\text{C}$ 下搅洗4小时。过滤,滤饼于250ml甲基叔丁基醚中,10 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12小时。过滤,滤饼用甲基叔丁基醚淋洗3次,每次20ml。滤饼于45 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体9.0g,摩尔收率90%,色谱纯度99.94%。

[0045] 实施例6氢溴酸沃替西汀 $\alpha$ 晶型的制备

[0046] 将实施例3中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于40ml甲基叔丁基醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)的混合溶液中,5 $^{\circ}\text{C}$ 下搅洗5小时。过滤,滤饼于200ml甲基叔丁基醚中,10 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。过滤,滤饼用甲基叔丁基醚淋洗3次,每次20ml。滤饼于45 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体9.2g,摩尔收率92%,色谱纯度99.96%。

[0047] 实施例7氢溴酸沃替西汀 $\beta$ 晶型的制备

[0048] 将实施例1中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于100ml乙酸乙酯中,25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅洗12小时。过滤,滤饼于50 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥,得类白色固体8.8g,摩尔收率88%,色谱纯度99.94%。

[0049] 实施例8氢溴酸沃替西汀 $\beta$ 晶型的制备

[0050] 将实施例2中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于100ml乙酸乙酯中,25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅洗14

小时。过滤，滤饼于50℃下真空干燥，得类白色固体8.9g，摩尔收率89%，色谱纯度99.95%。

[0051] 实施例9氢溴酸沃替西汀β晶型的制备

[0052] 将实施例3中制得的10g氢溴酸沃替西汀晶体于100ml乙酸乙酯中，25℃下搅洗16小时。过滤，滤饼于50℃下真空干燥，得类白色固体9.0g，摩尔收率90%，色谱纯度99.96%。

[0053] 对比例1氢溴酸沃替西汀α晶型的制备(重复CN101472906A的制备方法)

[0054] 将10.0克沃替西汀游离碱溶解于150ml热的乙酸乙酯中，加入3.65ml 48%的氢溴酸，另外加入50ml的乙酸乙酯，室温下搅拌1小时。过滤，滤饼于20℃真空干燥过夜，得类白色固体。

[0055] 对比例2氢溴酸沃替西汀β晶型的制备(重复CN101472906A的制备方法)

[0056] 将10.0克沃替西汀游离碱溶解于100ml乙酸乙酯中，加入3.74ml 48%的氢溴酸，室温下搅拌过夜。过滤，滤饼于50℃真空干燥过夜，得类白色固体。

[0057] 按实施例1-9及其对比例1-2方法制得样品进行各项检测，结果见表1。

[0058] 表1:实施例1-9及其对比例1-2方法制得样品检测结果

[0059]

样品来源	摩尔收率 (%)	氢溴酸沃替西汀 纯度 (%)	>0.1%的 杂质	晶型
实施例1	91	99.91	未检出	本发明晶体，见图1
实施例2	93	99.90	未检出	本发明晶体，见图1
实施例3	95	99.92	未检出	本发明晶体，见图1
实施例4	89	99.95	未检出	α晶型

[0060]

实施例5	90	99.94	未检出	α晶型	
实施例6	92	99.96	未检出	α晶型	
实施例7	88	99.94	未检出	β晶型	
实施例8	89	99.95	未检出	β晶型	
实施例9	90	99.96	未检出	β晶型	
对比例1	按对比例1方法重复10次	70%-80%	96%-98.5%	检出	5次得到α晶型、5次得到α晶型与乙酸乙酯溶剂化晶型的混合物
对比例2	按对比例2方法重复10次	65%-78%	95.5%-98.8%	检出	4次得到β晶型、6次得到α晶型与乙酸乙酯溶剂化晶型的混合物

[0061] 由表1中的数据可知，按实施例1-3、实施例4-6、实施例7-9制得氢溴酸沃替西汀产



品的摩尔收率分别为91%–95%、89%–92%、88%–90%，即由本发明方法制得 $\alpha$ 晶型、 $\beta$ 晶型的摩尔总收率(摩尔总收率为实施例1或2或3的摩尔收率乘以实施例4–9中相应的摩尔收率的乘积)分别为81%–87%、80%–86%，按照对比例1、对比例2(CN101472906A的制备方法，重复10次)方法制备所得氢溴酸沃替西汀的收率分别为70%–80%、65%–78%；按实施例1–9制得氢溴酸沃替西汀产品的色谱纯度高达99.9%，未检出大于0.1%的杂质，而按对比例1、对比例2制得氢溴酸沃替西汀的色谱纯度在分别在96%–98.5%、95.5%–98.8%，有大于0.1%的杂质检出；按实施例1–3制得氢溴酸沃替西汀产品的XRPD图皆为图1，按实施例4–6、实施例7–9制得氢溴酸沃替西汀的分别为 $\alpha$ 晶型、 $\beta$ 晶型，按对比例1制得的为氢溴酸沃替西汀为 $\alpha$ 晶型或乙酸乙酯溶剂化物与 $\alpha$ 晶型混合物，按对比例2制得的为氢溴酸沃替西汀为 $\beta$ 晶型或乙酸乙酯溶剂化物与 $\alpha$ 晶型混合物。

[0062] 本发明提供的氢溴酸沃替西汀晶体的具有纯度高、收率高等优点，其制备方法稳定、操作简便，适合工业化生产。更重要的是，该晶体可以在适当的条件下稳定、高收率、高色谱纯度地转化成 $\alpha$ 晶型和 $\beta$ 晶型，解决了现有技术重复性、产品收率和质量差等缺点。

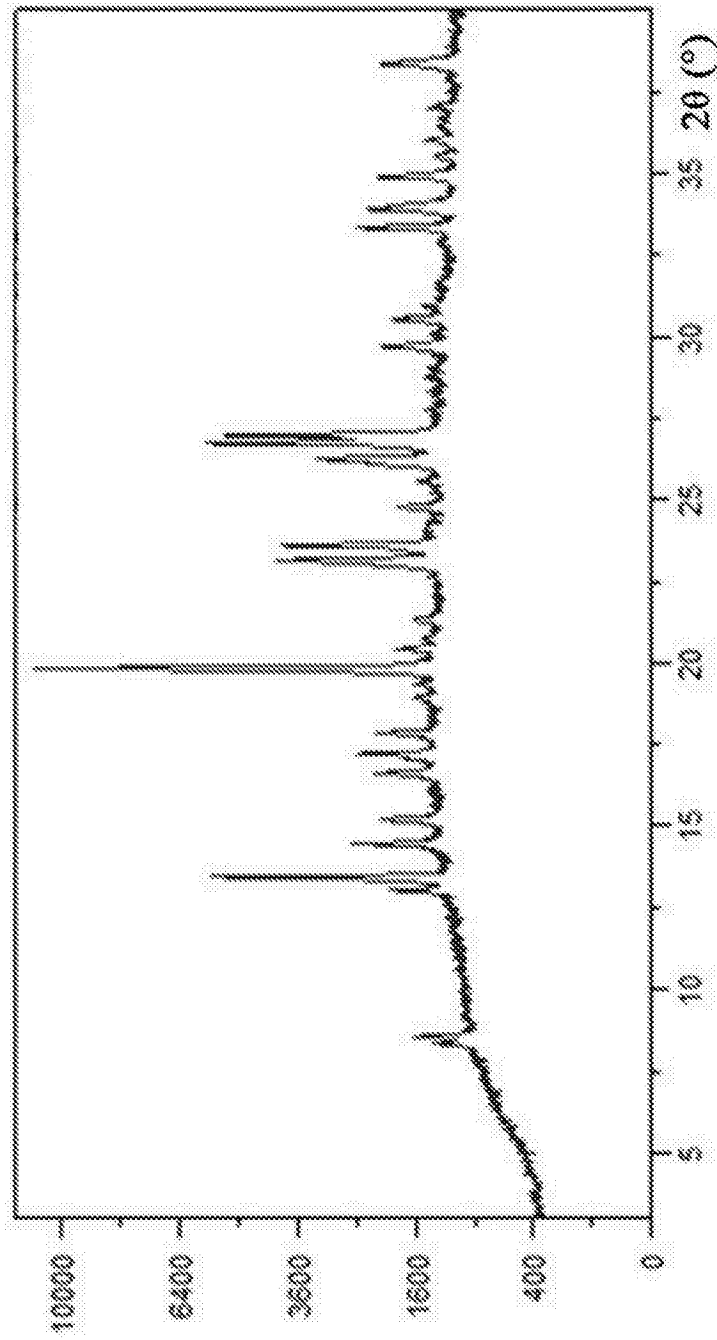


图1

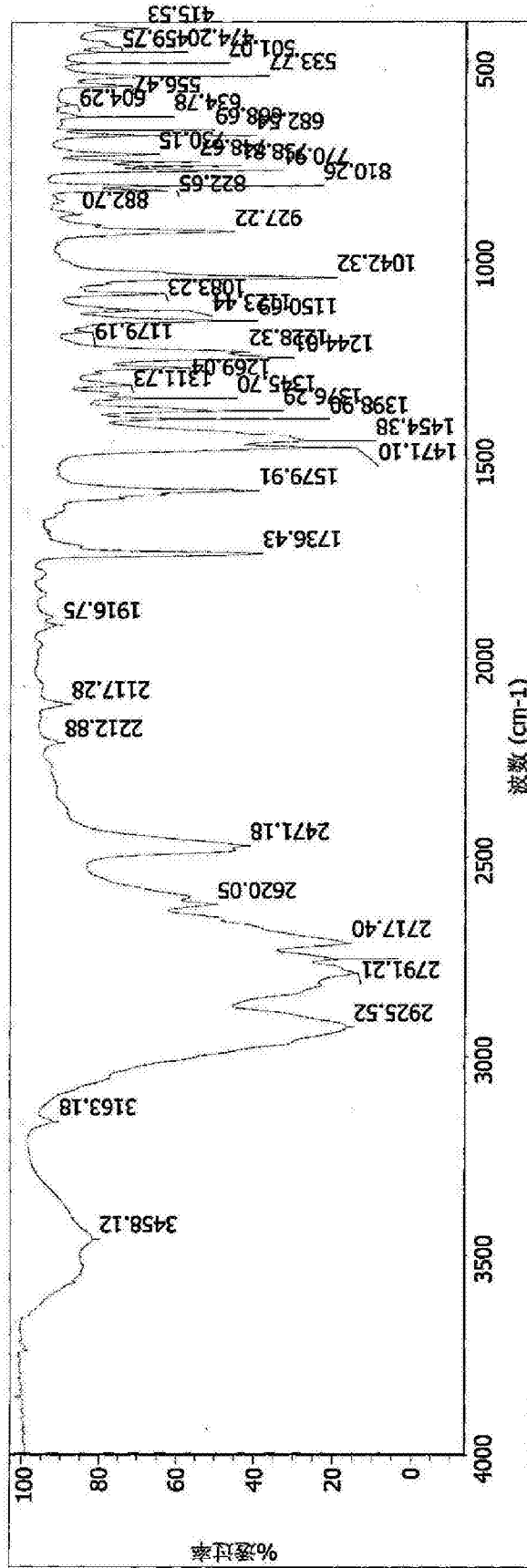


图2