



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103087048 A

(43) 申请公布日 2013.05.08

(21) 申请号 201310058923.8

(22) 申请日 2013.02.26

(71) 申请人 四川尚锐生物医药有限公司

地址 610064 四川省成都市高新区天府大道
中段1号-103幢1楼9号

(72) 发明人 刘超 吴昆 叶子峥 彭显峰
戴萍

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种埃索美拉唑钠的纯化方法

(57) 摘要

本发明涉及一种埃索美拉唑钠的纯化方法，所述方法是将埃索美拉唑钠粗品用0.5~10倍醇类溶剂溶解后，加入不良溶剂，过滤，得到固体再用0.5~10倍量的丙酮进行溶解析晶，待体系混浊后，加入不良溶剂，过滤，干燥最后得到样品。该方法能够除去现有技术难以除去的大量残留溶剂，得到高纯度、低残溶、高收率的产品，适宜工业化生产。

1. 一种埃索美拉唑钠的纯化方法,包含以下步骤:

a) 将埃索美拉唑钠粗品于 0.5 ~ 10 倍体积量的醇类溶剂中加热溶解,加入活性炭,搅拌,热过滤,向滤液中加入一种埃索美拉唑钠晶种,再加入不良溶剂,析晶,过滤,得到固体;

b) 将得到的固体溶解在 0.5 ~ 10 倍体积量的酮类溶剂中,析晶,溶液变浊后加入不良溶剂,过滤,真空干燥;

其中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和它们的任意混合物,所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、甲基异丁酮、环己酮、2-丁酮、环丙酮和它们任意混合物,所述不良溶剂选自石油醚、异丙醚、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、正己烷、环己烷和它们任意混合物。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或二者的混合物。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,所述不良溶剂为异丙醚或甲基叔丁基醚。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,所述酮类溶剂为丙酮。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,所述醇类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的 1 ~ 5 倍,所述酮类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的 0.8 ~ 5 倍。

6. 根据权利要求 1、2、3 或 5 所述的方法,醇类溶剂与不良溶剂的体积比为 1 : 0.5 ~ 3。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,所述醇类溶剂与不良溶剂的体积比为 1 : 1 ~ 3。

8. 根据权利要求 1、3、4 或 5 所述的方法,酮类溶剂与不良溶剂的体积比为 1 : 0.5 ~ 3。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,所述酮类溶剂与不良溶剂的体积比为 1 : 1 ~ 3。

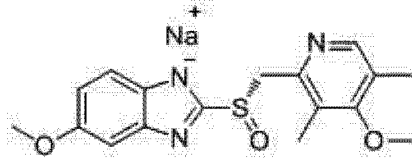
一种埃索美拉唑钠的纯化方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域，具体涉及一种埃索美拉唑钠的纯化方法。

背景技术

[0002] 埃索美拉唑钠是埃索美拉唑的钠盐形式，是一种质子泵抑制剂，其结构如下：



埃索美拉唑是奥美拉唑的 S- 异构体，是世界上第一个可用于临床的静脉途径给药的异构体质子泵抑制剂，其作用较强。临床前试验显示埃索美拉唑的抗胃酸分泌、抗溃疡作用和抗幽门螺杆菌活性均明显强于奥美拉唑；临床试验显示埃索美拉唑钠的抑酸效果明显强于奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。同时，埃索美拉唑钠的安全性也较为良好，临床前试验未见致畸、致突变作用，其降解产物不会产生额外的毒副作用；临床试验显示注射用埃索美拉唑钠的安全性与口服制剂和安慰剂无异。

[0003] 目前，有关埃索美拉唑钠的合成方法报道较多，如 US2007/0259921 A1 甲醇与丙酮共馏结晶，或乙酸乙酯作溶剂结晶；W02008/152462 A1、W02009/47775 A2、US2010/125142 A1 乙酸乙酯结晶；W02010/58409 A2、CN101323609 A、CN102633776 A 均公开了埃索美拉唑钠的合成方法，合成中的收率、纯度及对映体纯度均较高，但是对于所得样品的残留溶剂均未提及，也未过多说明残留溶剂具体含量。CN102089296 A 和 EP2143722 A1 公开了一种通过在甲醇溶剂中重结晶制备埃索美拉唑钠晶型的方法，得到的埃索美拉唑钠的样品含有甲醇的量约占 10%(w/w)，而且要使甲醇含量降低至 0.5%，需要用水饱和的氮气在 40℃ 吹至少 6 小时，还要在 35℃ 下真空干燥 10 ~ 16 小时，并重复至少 2 次，可见除去残留溶剂是相当困难和复杂。而专利 CN1237167 A 通过乙醇-水混合溶剂结晶，再用水重结晶，40℃ 下真空干燥 10 小时，才基本除去乙醇。本发明发现埃索美拉唑钠含有的醇类溶剂很难通过真空干燥脱去，这也说明了包含甲醇溶剂的埃索美拉唑钠可能不是以溶剂化物的形式存在，而是以加成物的形式，甲醇是保持晶型结构的必要因素，且不能通过常规干燥形式除去。

发明内容

[0004] 本发明提供一种埃索美拉唑钠的纯化方法，该方法具有获得的埃索美拉唑钠纯度高、收率高、对映体纯度高、残留溶剂低，操作简单，成本低等优点。

[0005] 本发明一种埃索美拉唑钠的纯化方法，包含以下步骤：

a) 将埃索美拉唑钠粗品于 0.5 ~ 10 倍体积量的醇类溶剂中加热溶解，加入活性碳，搅拌，热过滤，向滤液中加入一种埃索美拉唑钠晶种，再加入不良溶剂，析晶，过滤，得到固体；

b) 将得到的固体溶解在 0.5 ~ 10 倍体积量的酮类溶剂中，析晶，溶液变浊后加入不良

溶剂,过滤,真空干燥;

其中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和它们的任意混合物,所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、甲基异丁酮、环己酮、2-丁酮、环丙酮和它们任意混合物,所述不良溶剂选自石油醚、异丙醚、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、正己烷、环己烷和它们任意混合物。

[0006] 在上述实施方案中,优选的,所述醇类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的1~5倍,所述酮类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的0.8~5倍。

[0007] 在上述实施方案中,所述醇类溶剂与不良溶剂的体积比为1:0.5~3,优选1:1~3,所述酮类溶剂与不良溶剂的体积比为1:0.5~3,优选1:1~3;所述醇类溶剂优选甲醇、乙醇或二者的混合物,更优选甲醇;所述酮类溶剂优选为丙酮;所述不良溶剂优选为异丙醚或甲基叔丁基醚。

[0008] 本发明的埃索美拉唑钠的纯化方法中,该晶种可以是现有技术中的任一种埃索美拉唑钠的晶型,通过现有技术制备而得,如 Tetrahedron Asymmetry, Volume 11, Issue 18, 22 September 2000, Pages 3819-3825,可全文引入参考,也可以通过商业途径购得。

[0009] 本发明中,所谓“体积量”是指每 Kg 埃索美拉唑钠所需溶剂或不良溶剂的体积 L 量,即 L/Kg,或 ml/g;比如醇类溶剂或酮类溶剂的 0.5~10 倍体积量 L(ml) 是溶质埃索美拉唑钠质量 kg(g) 的 0.5~10 倍。

[0010] 在一具体实施方案中,本发明包含以下步骤:

a) 将埃索美拉唑钠粗品于 0.5~10 倍体积量的醇类溶剂中加热溶解,加入活性炭,搅拌,热过滤,向滤液中加入一种埃索美拉唑钠晶种,待溶液体系混浊后,再加入不良溶剂,析晶,过滤,得到固体,所述醇类溶剂与不良溶剂的体积比为 1:0.5~3,优选 1:1~3;

b) 将得到的固体溶解在 0.5~10 倍体积量的酮类溶剂中,析晶,溶液变浊后加入不良溶剂,过滤,真空干燥即得,所述酮类溶剂与不良溶剂的体积比为 1:0.5~3,优选 1:1~3;

其中,所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和它们的任意混合物,所述酮类溶剂选自丙酮、丁酮、甲基异丁酮、环己酮、2-丁酮、环丙酮和它们任意混合物,所述不良溶剂选自石油醚、异丙醚、乙醚、甲基叔丁基醚、正庚烷、正己烷、环己烷和它们任意混合物。

[0011] 在上述实施方案中,优选的,所述醇类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的1~5倍,所述酮类溶剂的体积量为埃索美拉唑钠质量的0.8~5倍,所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或二者的混合物,更优选甲醇;所述酮类溶剂为丙酮;所述不良溶剂为异丙醚或甲基叔丁基醚。

[0012] 在一优先实施方案中,本发明包含以下步骤:

a) 将埃索美拉唑钠粗品于 1~5 倍体积量的溶剂甲醇或乙醇中加热溶解,加入活性炭,搅拌,热过滤,向滤液中加入一种埃索美拉唑钠晶种,待溶液体系混浊后,再加入不良溶剂异丙醚,析晶,过滤,得到固体;

b) 将得到的固体溶解在 0.8~5 倍体积量的溶剂丙酮中,析晶,溶液变浊后加入不良溶剂异丙醚或甲基叔丁基醚,过滤,真空干燥即得。

[0013] 其中,步骤 a) 中,所述溶剂甲醇或乙醇与不良溶剂异丙醚或甲基叔丁基醚的体积比为 1:0.5~3,优选 1:1~3,步骤 b) 中,所述酮类溶剂与不良溶剂异丙醚或甲基叔丁基

醚的体积比为 1:0.5~3, 优选 1:1~3。

[0014] 本发明所述的纯化方法, 在步骤 a) 中, 将埃索美拉唑钠粗品于醇类溶剂中加热溶解, 加热的温度为 50℃至该溶剂的沸点, 优选温度为 65±5℃。

[0015] 依据本发明的纯化方法得到的埃索美拉唑钠, 如下述实施例得到的埃索美拉唑钠, HPLC 检测埃索美拉唑钠纯度(面积归一法)大于或等于 99.5%, 最大杂质≤0.04%, 总杂质≤0.10%, 对映体纯度≥99.95%; 含量≥99.0%, 溶剂残留: 甲醇≤0.1%, 乙醇≤0.1%, 丙酮≤0.1%。

[0016] 据文献报道, 采用醇类溶剂结晶对于除去埃索美拉唑钠中的杂质较为有效, 但是对于残留溶剂的除去方法无过多研究。本发明人在实际的研究中也发现, 采用醇类溶剂对埃索美拉唑钠进行结晶, 可以很好的除去其中的杂质, 但是残留的醇类溶剂很难通过常规方法除去。但本发明人意外的发现, 酮类溶剂对进行醇类结晶的埃索美拉唑钠有特殊的溶解性, 室温条件下, 埃索美拉唑钠加入一定量的酮类溶剂, 固体马上溶解, 搅拌后, 固体即可重新析出。按照本发明的方法纯化埃索美拉唑钠, 不仅可以得到高纯度、高收率、高对映体纯度的样品, 而且其中的溶剂残留均控制在 0.1% 以下; 该方法操作简单, 成本低, 适合工业化生产。

[0017]

具体实施方式

[0018] 实施例仅对发明内容做进一步的说明, 并不限制本发明的范围。

[0019] 实施例 1

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入甲醇 9.0L, 温度升至 65±5℃加热溶解, 加入活性炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.03kg, 待体系混浊后, 加入异丙醚 9.0L, 降温至 0±5℃, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 2.5L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入异丙醚 2.5L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.5kg。经 HPLC 检测, 含量 99.5%, 单个最大杂质 0.03%, 总杂质 0.06%, 对映体纯度 99.9%。

[0020] 实施例 2

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入乙醇 12.0L, 温度升至 65±5℃加热溶解, 加入活性炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.03kg, 待体系混浊后, 加入异丙醚 9.0L, 降温至 0±5℃, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 2.5L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入异丙醚 2.5L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.3kg。经 HPLC 检测, 含量 99.7%, 单个最大杂质 0.02%, 总杂质 0.07%, 对映体纯度 99.8%。

[0021] 实施例 3

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入甲醇 9.0L, 温度升至 65±5℃加热溶解, 加入活性炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.03kg, 待体系混浊后, 加入异丙醚 9.0L, 降温至 0±5℃, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 1.5L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入异丙醚 3.0L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.5kg。经 HPLC 检测, 含量 99.2%, 单个最大杂质 0.04%, 总杂质 0.09%, 对映体纯度 99.7%。

[0022] 实施例 4

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入甲醇 30.0L, 温度升至 65±5℃加热溶解, 加入活性

炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.03kg, 待体系混浊后, 加入异丙醚 30.0L, 降温至 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 3L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入异丙醚 9.0L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.0kg。经 HPLC 检测, 含量 99.8%, 单个最大杂质 0.03%, 总杂质 0.08%, 对映体纯度 99.9%。

[0023] 实施例 5

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入乙醇 1.5L, 温度升至 $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 加热溶解, 加入活性炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.03kg, 待体系混浊后, 加入异丙醚 4.5L, 降温至 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 30L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入异丙醚 30.0L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.6kg。经 HPLC 检测, 含量 99.5%, 单个最大杂质 0.04%, 总杂质 0.08%, 对映体纯度 99.7%。

[0024] 实施例 6

称取埃索美拉唑钠粗品 3.0kg, 加入甲醇 15L, 温度升至 $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 加热溶解, 加入活性炭 0.1kg 脱色 10min, 热过滤, 加入埃索美拉唑钠晶种 0.3kg, 待体系混浊后, 加入甲基叔丁基醚 30L, 降温至 $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌 1h, 过滤, 滤饼加入丙酮 15L, 室温搅拌溶解, 待体系混浊, 加入甲基叔丁基醚 15.0L, 过滤, 滤饼真空干燥, 得埃索美拉唑钠精制品 2.5kg。经 HPLC 检测, 含量 99.8%, 单个最大杂质 0.02%, 总杂质 0.07%, 对映体纯度 99.8%。

[0025] 溶剂残留

下表是实施例 1-6 的精制埃索美拉唑钠样品的残留溶剂的检测结果：

残留溶剂	残留溶剂含量 (%)					
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
甲醇	未检出		未检出	未检出		未检出
丙酮	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02
异丙醚	0.01	0.01	未检出	0.02	0.02	
乙醇		0.01			0.01	
甲基叔丁基醚						0.02

从上表的结果表明, 本发明的方法, 有效除去埃索美拉唑钠中的残留溶剂。