



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103172563 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201110440811. X

(22) 申请日 2011. 12. 26

(73) 专利权人 北京京卫燕康药物研究所有限公  
司

地址 100070 北京市丰台区星火路 9 号七层

(72) 发明人 王德平 高大鹏 吴龙昊 刘紫薇  
张盈盈

(51) Int. Cl.

C07D 215/227(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1760183 A, 2006. 04. 19, 全文.

US 5006528 A, 1991. 04. 09, 全文.

CN 102060763 A, 2011. 05. 18, 全文.

US 20040058935 A1, 2004. 03. 25, 全文.

审查员 王瑞

权利要求书1页 说明书10页 附图8页

(54) 发明名称

小粒径的晶型 I 阿立哌唑的工业化制备

(57) 摘要

本发明披露了小粒径阿立哌唑晶型 I 的工业化制备方法, 通过本发明方法能够得到高纯度 I 型阿立哌唑且最大限度地降低成本, 所得高纯度 I 型阿立哌唑在后续操作中高度稳定。

1. 一种小粒径的晶型 I 阿立哌唑的工业化制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 通过常规方法将任意形式存在的阿立哌唑用乙醇重结晶,所述乙醇与阿立哌唑的质量比为 14.5 : 1 ~ 22 : 1,制备成乙醇溶剂化合物,并通过常规方法干燥所述乙醇溶剂化合物;

2) 将所述乙醇溶剂化合物进行微粉化处理,使其粒径  $D_{90}$  不大于  $60 \mu\text{m}$ ;

3) 将所述微粉化处理过的阿立哌唑在  $85 \sim 120^\circ\text{C}$  常压或真空干燥 0.5 ~ 30 小时,得到高纯度的晶型 I 阿立哌唑,

其中在步骤 3) 中的干燥温度为  $90 \sim 100^\circ\text{C}$ ,干燥时间为 0.5 ~ 6 小时,

其中在步骤 3) 中所述真空干燥时的真空度为  $-0.1 \sim -0.09\text{Mpa}$ ,

其中析晶的最低温度为  $-5 \sim 25^\circ\text{C}$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的小粒径晶型 I 阿立哌唑的工业化制备方法,其特征在于,在步骤 1) 中所述乙醇与阿立哌唑的质量投料比为 15.5 : 1 ~ 20 : 1。

3. 根据权利要求 1 所述的小粒径晶型 I 阿立哌唑的工业化制备方法,其特征在于,在步骤 3) 中的干燥温度为  $90 \sim 95^\circ\text{C}$ ,干燥时间为 0.5 ~ 6 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的小粒径晶型 I 阿立哌唑的工业化制备方法,其特征在于,在步骤 1) 中作为原料使用的阿立哌唑为公斤级阿立哌唑。

## 小粒径的晶型 I 阿立哌唑的工业化制备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及小粒径阿立哌唑晶型 I 的工业化制备方法。

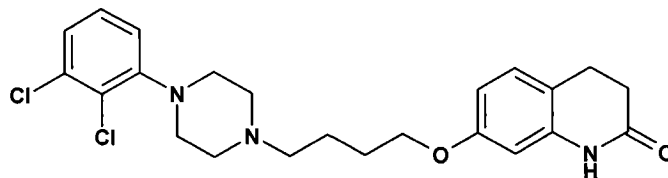
### 背景技术

[0002] 众所周知,阿立哌唑是由日本大冢公司发明,后与美国百时美施贵宝公司联合开发的一种用于治疗精神分裂症的非典型的精神病的喹啉酮类衍生物。专利 CN89108934.9 最早公开了阿立哌唑的结构和用于治疗精神分裂症的用途。

[0003] 阿立哌唑化学名为:7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮(CAS:129722-12-9)

[0004] 阿立哌唑结构如下:

[0005]



[0006] 阿立哌唑是一种难溶性药物,其存在状态有多种形式,通过不同的溶剂、结晶方式、微粉程序、干燥方式,可以得到不同的晶型状态。在第四届日本-韩国分离技术研讨会讨论集(1996年10月6~8日)指出,阿立哌唑存在晶型 I 和晶型 II;专利 CN02801754.4 报道了晶型 A、B、C、D、E、F、G7 种晶型;同时,有多种其他晶型及其络合物的报道。总之,阿立哌唑能形成多种晶型存在,如何通过简单工艺规模化制备小粒径、高纯度的晶型成为一个难题。

[0007] 在第四届日本-韩国分离技术研讨会讨论集(1996年10月6~8日)指出,阿立哌唑存在晶型 I 和晶型 II,并指出:I 型阿立哌唑可以通过乙醇重结晶得到,熔点:139.5℃。专利 CN1676517 指出:通过乙醇重结晶可以制备出半乙醇溶剂络合物;专利 CN1772738 指出通过乙醇重结晶,不同的制备方法可以得到熔点 138.5~140.5℃的晶型,和熔点 147.4~148.2℃的晶型。

[0008] 专利 CN102070763 公开了通过乙醇重结晶方法制备 I 型阿立哌唑:将阿立哌唑与乙醇的投料比为 1:3~1:50g/ml 进行投料,加热使阿立哌唑溶解,缓慢降温至室温,析出结晶;将结晶在 40~70℃干燥 4~10 小时;进行微粉至 90%的粒子粒径不超过 40 μm;再通过 90~120℃进行干燥 4~10 小时制备。该方法是建立在实验室数据的基础之上,为工业化提供了一种可能,但是并没有通过工业化进行验证。我们研究发现阿立哌唑用乙醇重结晶在阿立哌唑与乙醇的投料比为 1:3~1:8g/ml 时,需要长时间加热回流,甚至无法达到全部溶解;工艺操作过程需要两次长时间的加热处理;这给工业化增加大量的能耗和额外的费用投入。从该专利提供的 I 型阿立哌唑热分析图谱可以看出,该工艺条件下制备的晶型不是高纯度的 I 型,其在 149~150℃的吸收峰表明产品中存在 II 型阿立哌唑;同时,在 144℃附近的吸收峰表明其中还有其他晶型的存在。

[0009] 众所周知,晶型及晶型的纯度会影响到药品的稳定性、有效性,进而对药品的安全性会产生非常大的影响。晶型的纯度成为药品研究和生产关注的重点,也是药品审评所关注的重点。

[0010] 阿立哌唑是一个广泛存在多晶型的药物。据不完全统计,目前报道的晶型不下三十种。而且阿立哌唑的晶型受重结晶溶剂、溶剂比例、降温速率、搅拌方式、温度、压力等影响已有很多报道。因此,稳定地得到高纯度单一晶型的阿立哌唑是一个难题。

[0011] 已知 I 型阿立哌唑具有良好的药用性。如何制备出高纯度、低粒度的 I 型阿立哌唑,而不含其它晶型的阿立哌唑,进而真正能够进行工业化生产,成为一个难题。

## 发明内容

[0012] 结合专利 CN102070763、CN1772738 和 CN1676517 的报道,我们对 I 型阿立哌唑进行了大量的研究。研究发现:阿立哌唑在乙醇中进行结晶能形成半乙醇溶剂化合物、熔点为 138.5 ~ 140.0°C 的 I 型阿立哌唑和熔点为 148.5 ~ 150.0°C 的 II 型阿立哌唑。

[0013] 在实验室中,我们通过将乙醇与阿立哌唑按照质量比 8 : 1 ~ 12 : 1 进行重结晶;将结晶通过 95 ~ 100°C 进行干燥,得到 I 型阿立哌唑。

[0014] I 型阿立哌唑具有以下特征:

[0015] 热重分析(升温速率 10°C / 分钟)产品不含结晶溶剂;

[0016] 差热分析(升温速率 10°C / 分钟)曲线特征:在 139 ~ 141°C 有一个特征吸收峰;

[0017] 粉末衍射图谱特征峰:10.9 ± 0.2、16.5 ± 0.2、19.3 ± 0.2、20.3 ± 0.2、22.0 ± 0.2 度的 2θ 角峰。

[0018] 结合实验室研究,我们对工艺进行了产业化研究。在进行工业化生产过程中,我们意外地发现:当我们利用实验室工艺进行 I 型阿立哌唑制备,在对产品进行检测时发现,其差热分析(DSC)图谱中在约 150°C 增加了一个峰;熔点检测产品在 140°C 部分熔化,不熔的在温度升到 148.5°C 开始熔解,直至 150°C 熔解完全。实验结果表明:产业化产品的晶型是以 I 晶、II 晶混晶的形式存在。在此发现基础上,通过研究又发现,含有少量的 II 型的 I 型阿立哌唑很不稳定,受温度、压力等条件影响很大,换句话说,少量 II 型阿立哌唑的存在能够促使 I 型向 II 型转变,从而导致在随后的制剂、运输和贮存等过程中 I 型阿立哌唑纯度下降,所以,II 型阿立哌唑的含量越低,I 型阿立哌唑就越稳定。

[0019] 我们通过对重结晶乙醇的用量及产品的处理方法进行了系统的研究,同时对乙醇重结晶产品的干燥进行了研究。发现,干燥温度、干燥时间和压力对产品晶型也存在一定的影响,研究发现通过真空干燥可以在较低的温度和很短的时间内脱去乙醇络合物中的乙醇,进一步确保了晶型的纯度,同时缩短生产周期。

[0020] 本发明提供了一种工业化制备小颗粒高纯度 I 晶阿立哌唑的制备方法。

[0021] 所述方法包括:通过常规方法将任意形式存在的阿立哌唑通过一定比例的乙醇重结晶,通过常规方法干燥除去游离态的乙醇,但是不能脱掉与阿立哌唑结合的乙醇,然后将产品进行微粉化处理,接着在 85 ~ 120°C 进行 0.5 ~ 30 小时的干燥,得到 I 型阿立哌唑。该方法工艺操作简单,重现性好,无需长时间高温操作;任意形式的阿立哌唑都可以用该方法制备出高纯度的晶型 I 的阿立哌唑。

[0022] 发明中所述的常规重结晶方法是指目前所用的已知固体化合物重结晶纯化方法,

即,使固体与溶剂混合,根据温度对产品溶剂中的溶解性影响,通过改变温度(通常为升高温度)达到将产品溶解,然后再通过改变温度(通常为降低温度),促使产品从溶剂中析出,过滤并洗涤,从而进行重结晶。例如本发明中,将一定量阿立哌唑加入到反应瓶中,再加入一定比例的乙醇,在搅拌或不搅拌条件下,通过加热使阿立哌唑全部溶解,然后通过降温促使阿立哌唑析出,过滤并洗涤的过程。

[0023] 发明中所述的常规方法干燥除去游离态的乙醇是指,通过常温晾干或加热促使游离溶剂除去,过程中可以是常压或减压。

[0024] 在本发明的另一个实施方案中,所述在 85 ~ 120℃ 进行的干燥为减压干燥(真空: -0.1 ~ -0.09Mpa) 或常压干燥。

[0025] 上述任意形式存在的阿立哌唑为已知晶型的阿立哌唑,本发明包括溶剂化阿立哌唑,例如,阿立哌唑水合物、阿立哌唑乙醇络合物、阿立哌唑甲醇络合物等;非溶剂化阿立哌唑,例如无定形阿立哌唑, I 型阿立哌唑, II 型阿立哌唑等;也可以是各种晶型的阿立哌唑混合物。

[0026] 如果没有特别声明或者没有与上下文不符合,在实施例中使用的阿立哌唑均为无水阿立哌唑。

[0027] 重结晶所用的乙醇为含水质量比例不大于 5% 至无水乙醇,优选无水乙醇。

[0028] 重结晶所用乙醇的比例,按照乙醇与阿立哌唑的质量比为 14.5 : 1 ~ 22 : 1, 优选比例为 15.5 : 1 ~ 20 : 1。在本发明的乙醇与阿立哌唑的质量比范围内,能够得到高纯度 I 型阿立哌唑且最大限度地降低成本,所得高纯度 I 型阿立哌唑在后续操作中高度稳定。当该比例小于 14.5 : 1 时,所得 I 型阿立哌唑不稳定,在随后的制剂、运输和贮存中会逐渐转变为 II 型阿立哌唑。当该比例大于 22 : 1 时, I 型阿立哌唑纯度没有改变,但是由于溶剂量增加,导致需要更大的反应釜、更高的原料成本和更严重的环境破坏。

[0029] 重结晶通过加热和搅拌促使阿立哌唑溶于乙醇中。

[0030] 析晶时,降温速率没有特别限制。为了节约时间,优选 1.5 ~ 6℃ / 分钟。

[0031] 析晶时,对搅拌速度没有特别限制,一般选定为 50 ~ 200 转 / 分钟。

[0032] 析晶的最低温度对重结晶的收率存在影响,适合的范围为 -5 ~ 25℃, 优选 0 ~ 5℃。

[0033] 重结晶产物可以通过室温至 60℃ 干燥,优选室温晾干。

[0034] 本发明提供了小粒径高纯度 I 型阿立哌唑的工业化制备工艺。通过该工艺制备出的阿立哌唑具有低吸湿性、晶型及产品质量的稳定性好。在高温、高湿的条件下晶型都不发生转变,产品质量不发生变化;利用其制成的药品溶出好,生物利用度高。

[0035] 本发明人通过将任意形态存在的阿立哌唑通过一定比例的乙醇进行重结晶,制备成阿立哌唑乙醇络合物。

[0036] 对乙醇重结晶产物我们通过熔点检测、差热分析(DSC)、热重分析(TGA)、气相检测等方法对乙醇重结晶产物进行了检测。结果表明:乙醇重结晶得到的产品是以阿立哌唑与乙醇按照摩尔比 2 : 1 的形式结合存在,以下简称乙醇络合物,也称为半乙醇络合物。

[0037] 乙醇溶剂化合物具有以下特征:

[0038] DSC(升温速率: 10℃ / min) 在 100℃ 左右和 140℃ 左右有两个吸收峰);

[0039] TGA 检测表明络合的乙醇在一个大气压在约 80℃ 开始脱去;

- [0040] 粉末衍射图谱特征峰 : $17.2 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $23.1 \pm 0.2$ 、 $24.2 \pm 0.2$ 、 $27.7 \pm 0.2$ 、 $28.3 \pm 0.2$  度的  $2\theta$  角峰。
- [0041] 可以通过将乙醇络合物微粉化处理,以达到对粒径的控制。
- [0042] 微粉化的方式没有特别限制,例如气流微粉、共振磨、研磨等。
- [0043] 微粉的颗粒没有特别限制,优选在  $10 \sim 60 \mu\text{m}$ 。
- [0044] 通过将微粉化的乙醇络合物进行干燥处理,制备高纯度的 I 型阿立哌唑。
- [0045] 干燥以脱乙醇的温度范围为  $85 \sim 120^\circ\text{C}$ ,优选  $90 \sim 100^\circ\text{C}$ ,最佳温度为  $90 \sim 95^\circ\text{C}$ 。
- [0046] 干燥以脱乙醇的方式可以是常压或真空下,优选真空。
- [0047] 干燥以脱乙醇的真空度范围没有特别限制,优选在  $-0.1 \sim 0.09\text{Mpa}$ 。
- [0048] 干燥以脱乙醇的时间优选为  $0.5 \sim 6$  小时。
- [0049] 通过本发明方法制备的 I 型阿立哌唑结构稳定,在随后的制剂、运输和贮存等中的高温、高湿和高压等苛刻条件下不转变为 II 型阿立哌唑。
- [0050] 另外,本发明人结合专利 CN102070763、CN1772738 和 CN1676517,制备出 II 型阿立哌唑。
- [0051] II 型阿立哌唑具有以下特征 :
- [0052] 差热分析 (升温速率  $10^\circ\text{C} / \text{分钟}$ ) 曲线特征 :在  $149 \sim 151^\circ\text{C}$  有一个特征吸收峰
- [0053] 粉末衍射图谱特征峰 : $18.5 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $22.3 \pm 0.2$ 、 $28.8 \pm 0.2$  度的  $2\theta$  角峰。

#### 附图说明

- [0054] 图 1 为阿立哌唑乙醇络合物 DSC 图谱 ;
- [0055] 图 2 为阿立哌唑乙醇络合物 TGA 图谱 ;
- [0056] 图 3 为阿立哌唑乙醇络合物粉末衍射图谱 ;
- [0057] 图 4 为 I 型阿立哌唑粉末衍射图谱 ;
- [0058] 图 5 为 I 型阿立哌唑 DSC 图谱 ;
- [0059] 图 6 为 II 型阿立哌唑粉末衍射图谱 ;
- [0060] 图 7 为 II 型阿立哌唑 DSC 图谱 ;
- [0061] 图 8 为含  $0.5\%$  II 型阿立哌唑的 I 型 DSC 图谱。

#### 具体实施方式

- [0062] 下面参照实施例进一步描述本发明内容
- [0063] 实施例 1
- [0064] 高纯度 I 型阿立哌唑实验室制备工艺 :
- [0065] 我们通过对阿立哌唑乙醇重结晶及干燥方法的研究,确定了实验室制备高纯 I 型阿立哌唑的制备工艺。
- [0066] 将  $50$  克阿立哌唑与一定量的乙醇进行投料,加热使阿立哌唑溶解,冷却,析出结晶 ;将结晶通过  $95 \sim 100^\circ\text{C}$  进行真空 ( $-0.09\text{Mpa}$ ) 干燥  $1.5$  小时,得到 I 型阿立哌唑。
- [0067] 表 1 为实施例 1 重结晶阿立哌唑的相关数据和所得阿立哌唑的相关数据。
- [0068] 表 1

[0069]

编号	乙醇(g)	投料比(乙醇:阿立哌唑,以质量计)	粒径( $\mu\text{m}$ )	熔点
1	400	8	33.5	138.5 ~ 139.6°C, 无固体残留
2	500	10	41.7	138.5 ~ 139.7°C, 无固体残留
3	600	12	49.4	138.5 ~ 139.4°C, 无固体残留
4	700	14	53.8	138.5 ~ 139.6°C, 无固体残留

[0070] 在表 1 中, 四批产物的熔点都在 139°C 附近, 表明几乎不含 II 型阿立哌唑。

[0071] 表 1 的结果表明, 在阿立哌唑为 50 克时, 编号为 1、2、3 和 4 的实验均得到纯的 I 型阿立哌唑。结合实验室研究, 我们对工艺进行了产业化研究。在放大的过程中, 预料不到的是: 当我们将 12 : 1 的乙醇重结晶并干燥脱乙醇处理得到的产品进行熔点检测时发现, 产品的熔点为 148.7 ~ 149.9°C; 14 : 1 的乙醇重结晶并干燥脱乙醇处理得到的产品在 140°C 部分熔化, 不熔的在温度升到 148.5°C 开始熔解, 直至 150°C 熔解完全。实验结果表明: 产业化过程中 12 : 1 的乙醇重结晶并干燥脱乙醇处理得到的产品的晶型主要以 II 晶存在, 当乙醇的比例用到 14 : 1 时, 产品是以 I 晶、II 晶混晶的形式存在。

[0072] 实施例 2

[0073] 实验室工艺并不能在产业化中得到重现, 于是我们对 I 型阿立哌唑规模化制备进行了系统的研究。

[0074] 阿立哌唑晶型制备工艺研究

[0075] 阿立哌唑在不同比例乙醇中重结晶

[0076] 往反应釜中加入乙醇, 机械搅拌 (120 转 / 分钟), 加入阿立哌唑 1Kg, 加热至回流, 致使阿立哌唑全部溶解, 继续搅拌 15 ~ 20 分钟。反应釜用冷水进行冷却, 当温度降至  $75 \pm 2^\circ\text{C}$  时, 将搅拌调制 200 转 / 分钟, 快速冷却 (降温速率:  $5^\circ\text{C} / \text{分钟}$ ) 至室温, 用冰水冷却至  $0 \sim 5^\circ\text{C}$ , 继续搅拌 1 小时。过滤, 固体用少量乙醇洗涤, 固体在真空  $-0.09\text{Mpa}$  下,  $60^\circ\text{C}$  干燥 4 小时。进行熔点测定 (YRT-3 熔点仪,  $129^\circ\text{C}$  放入样品, 升温速率:  $0.5^\circ\text{C} / \text{分钟}$ )。

[0077] 表 2 为实施例 2 使用不同乙醇溶剂比例重结晶阿立哌唑并干燥后所得阿立哌唑乙醇络合物的熔点。

[0078] 表 2

编号	乙醇用量(Kg)	熔点
1	13.5	142°C 以上有少量固体残留, 150°C 全部溶解
[0079]	2	14
	3	14.5
	4	15
	5	15.5

[0080] 表 2 的结果表明: 乙醇重结晶形成乙醇络合物的状况受用于重结晶的乙醇与阿立哌唑的质量比例影响, 具体地, 当乙醇与阿立哌唑的质量比例小于 14 : 1 时, 表现为大部分在 I 型阿立哌唑的熔点熔化, 少部分在 II 型阿立哌唑的熔点熔化, 当乙醇与阿立哌唑的质量比例大于 14 : 1 时, 制得的产物熔点单一, 在 I 型阿立哌唑的熔点熔化。

[0081] 实施例 3

[0082] 重结晶样品干燥温度和干燥时间的考察

[0083] 取实施例 2 的 2 号样品,在真空  $-0.09\text{Mpa}$  下,在不同温度下进行干燥,并在不同的时间点取样进行熔点测定,和乙醇含量测定(乙醇测定方法:气相法)。

[0084] 表 3 为实施例 2 的 2 号样品在不同干燥温度和干燥时间脱乙醇后的乙醇残留和熔点数据。

[0085] 表 3

[0086]

干燥温度( $^{\circ}\text{C}$ )	干燥时间(h)	乙醇残留(%)	熔点检测
85 ~ 90	2	2.15	137.6 ~ 138.4 $^{\circ}\text{C}$
	4	1.33	137.6 ~ 138.5 $^{\circ}\text{C}$
	6	0.81	138.4 ~ 139.5 $^{\circ}\text{C}$
	8	0.57	140 $^{\circ}\text{C}$ 有少量固体残留, 149 $^{\circ}\text{C}$ 溶解
90 ~ 95	1	1.45	137.6 ~ 138.4 $^{\circ}\text{C}$
	2	0.15	138.5 ~ 139.6 $^{\circ}\text{C}$
	4	0.05	140 $^{\circ}\text{C}$ 有少量固体残留, 149 $^{\circ}\text{C}$ 溶解
95 ~ 100	0.5	0.61	138.4 ~ 139.7 $^{\circ}\text{C}$
	1	0.18	140 $^{\circ}\text{C}$ 有部分固体残留
	2	未检出	140 $^{\circ}\text{C}$ 潮湿, 148.4 ~ 149.6 $^{\circ}\text{C}$ 溶解

[0087] 表 3 的数据表明:当乙醇与阿立哌唑的质量比为 14 : 1 时,在 85 ~ 90 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,通过减压可以干燥掉乙醇,但是过程很慢,需要长时间的干燥处理,温度升高脱乙醇时间缩短,加热脱溶剂过程中长时间或升高温度,产物会向 II 型阿立哌唑转变。

[0088] 实施例 4:取实施例 2 的 4 号样品,在真空  $-0.09\text{Mpa}$  下,在不同温度下进行干燥以脱去乙醇,并在不同的时间点取样进行熔点测定,和乙醇含量测定(乙醇测定方法:气相法)。

[0089] 表 4 为实施例 2 的 4 号样品在不同干燥温度和干燥时间脱乙醇后的乙醇残留和熔点数据。

[0090] 表 4

干燥温度( $^{\circ}\text{C}$ )	干燥时间(h)	乙醇残留(%)	熔点测定
90 ~ 95	1	1.53	138.0 ~ 139.1 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留
	2	0.17	138.5 ~ 139.6 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留
	3	0.09	138.5 ~ 139.6 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留
95 ~ 100	0.5	0.68	138.5 ~ 139.4 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留

[0092]	1	0.22	138.4 ~ 139.6 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留
	1.5	未检出	138.6 ~ 139.7 $^{\circ}\text{C}$ , 无固体残留

[0093] 表 4 的实验数据表明:当乙醇与阿立哌唑的质量比为 15 : 1 时,通过加热脱去乙



醇能够得到单一熔点的 I 型阿立哌唑,而且在干燥时间为 1.5 小时时,乙醇无残留。

[0094] 实施例 5

[0095] 不同溶剂比例重结晶样品相同条件下干燥考察

[0096] 取实施例 2 中的 3、4、5 号样品,在真空 -0.09Mpa 下,90 ~ 95℃真空干燥 3 小时以脱去乙醇,取样进行进行熔点测定,和乙醇含量测定。

[0097] 表 5 为实施例 2 中的 3、4、5 号样品(在本实施例中的编号分别为 1、2、3)在干燥脱去乙醇后得到的乙醇残留数据和熔点数据。

[0098] 表 5

编号	乙醇用量(Kg)	乙醇残留(%)	熔点
1	14.5	0.06	138.5 ~ 139.6℃, 无固体残留
[0099] 2	15	0.10	138.6 ~ 139.5℃, 无固体残留
3	15.5	0.10	138.5 ~ 139.4℃, 无固体残留

[0100] 同时我们对这三批样品进行热重 / 差热分析(加热速率:10℃ / 分钟),检测图谱中均表现出一个接近大约 140.5℃的吸收峰,这表明这三批样品均是高纯的 I 型阿立哌唑。

[0101] 通过以上研究表明:当重结晶时乙醇与阿立哌唑的用量比不大于 14 : 1 时,在阿立哌唑乙醇络合物中会产生 II 型阿立哌唑。而且预料不到地发现,在加热制备 I 型阿立哌唑过程中(无论是在加热干燥乙醇络合物时,还是在加热脱乙醇时),少量 II 型阿立哌唑的存在会促进部分 I 型阿立哌唑转变为 II 型阿立哌唑,这会导致在加热时随时间推移越来越多的 I 型阿立哌唑转变为 II 型阿立哌唑,所以在乙醇络合物中不含 II 型阿立哌唑非常重要,在 kg 级的阿立哌唑重结晶中,乙醇与阿立哌唑的用量比大于 14 : 1 才能实现这一点;而且,II 型阿立哌唑的含量随加热的时间增加而增加,随加热的温度升高而增加。通过调整乙醇的比例和干燥温度、干燥时间,可以制备出高纯度的 I 型阿立哌唑。

[0102] 实施例 6

[0103] 温度和加热时间对高纯 I 型阿立哌唑的稳定性影响研究

[0104] 取实施例 5 中的 2 号产品,在 120℃,考察产品的晶型稳定性,通过在不同时间下取样进行熔点测定(YRT-3 熔点仪,129℃放入样品,升温速率:0.5℃ / 分钟)。

[0105] 表 6 为实施例 5 中的 2 号产品在不同加热时间后的熔点数据。

[0106] 表 6

编号	加热时间(h)	熔点
1	2	138.5 ~ 139.6℃, 无固体残留
2	4	138.6 ~ 139.4℃, 无固体残留
[0107] 3	6	138.6 ~ 139.7℃, 无固体残留
4	8	138.6 ~ 139.5℃, 无固体残留
5	30	138.5 ~ 139.5℃, 无固体残留

[0108] 表 6 的结果表明：本发明方法制备的高纯 I 型阿立哌唑在高达 120℃ 的温度长时间加热时，晶型稳定，由此可以极大地缩短加热时间，提高生产能力。

[0109] 实施例 7

[0110] II 型阿立哌唑的存在对 I 型阿立哌唑的影响

[0111] 取实施例 5 中的 2 号产品，按 0.5%、1%、1.5%、5%、10%、25% 加入不同比例的 II 型阿立哌唑，进行 DSC 检测，发现 II 型的存在，在加热过程中会导致 I 型阿立哌唑向 II 型转变（含 0.5% II 型的 I 型阿立哌唑检测结果见附图八）。

[0112] 实施例 8

[0113] 外压对高纯 I 型阿立哌唑的稳定性影响研究

[0114] 取实施例 5 中的 2 号产品，分别进行研钵中研磨 3 分钟和通过高速粉碎机粉碎 3 分钟，然后进行熔点测定。

[0115] 表 7

	编号	操作方式	熔点
[0116]	1	研磨	142℃ 以上固体残留，150℃ 溶解
	2	粉碎	142℃ 以上固体残留，150℃ 溶解

[0117] 表 7 中的结果表明：I 型阿立哌唑在受到外部压力（如：研磨、微粉等）会有部分转变成 II 型阿立哌唑。

[0118] 实施例 9

[0119] 粒径研究

[0120] 阿立哌唑为难溶性药物，原料药的粒径对制剂的溶出和生物利用度影响较大，在该药品的进口注册标准中将原料药的粒径订入了质量标准，要求原料药的粒径  $D_{90}$  不大于  $60 \mu\text{m}$ 。我们对操作实例 5 中的 1、2、3 号样品进行了粒度检测，检测结果表明：产品的粒径  $D_{90}$  超过  $60 \mu\text{m}$ 。

[0121] 我们对乙醇络合产物进行微粉化处理，考察在该阶段微粉化处理对最终产品晶型的影响。

[0122] 取实施例 2 的 2 号样品，进行微粉过程中，控制微粉温度不超过 75℃，控制其粒径达到  $D_{90}$  不大于  $60 \mu\text{m}$ 。微粉化之后，在真空  $-0.09\text{Mpa}$  下，90 ~ 95℃ 真空干燥，取不同时间点的样品进行检测。

[0123] 表 8

	编号	干燥时间(h)	乙醇残留(%)	熔点
[0124]	1	1	0.44	138.5 ~ 139.7℃，无固体残留
	2	1.5	0.23	138.4 ~ 139.5℃，无固体残留
	3	2	0.14	138.6 ~ 139.7℃，无固体残留
	4	4	未检出	138.6 ~ 139.5℃，无固体残留

[0125] 表 8 中的结果表明：阿立哌唑乙醇络合物经微粉化处理，然后进行干燥处理，可以

得到小粒径的高纯度 I 型阿立哌唑,因此,应该在脱乙醇之前进行微粉化。

[0126] 研究表明:工业化制备高纯度、低粒径的 I 型阿立哌唑,可以通过乙醇与阿立哌唑的质量比大于 14 : 1 的乙醇重结晶阿立哌唑,然后通过微粉化处理,在 85 ~ 120℃ 进行干燥处理制得。同时,我们对公斤级以上的阿立哌唑进行了多批次的工艺稳定性试验,结果证明该工艺能够充分重现。

[0127] 实施例 10 :II 型阿立哌唑的制备

[0128] 参照专利 CN02801754. 4,取阿立哌唑 80 克,用 1600 毫升 80% 乙醇加热溶解,冷却析晶,过滤。固体晾干,在 125 ~ 130℃ 干燥 20 小时。得到 II 型阿立哌唑 68 克。收率: 85%。熔点:149.2 ~ 150.3℃。

[0129] 实施例 11

[0130] 阿立哌唑乙醇重结晶:

[0131] 500 克阿立哌唑水合物中加入 7.5 公斤乙醇,搅拌加热至固体全部溶解。搅拌冷却至室温,冰水冷却,搅拌 1.5 小时。过滤,固体用少量乙醇洗涤,室温晾干。得阿立哌唑 1/2 乙醇络合物 410 克。熔点:137.5 ~ 138℃

[0132] 微粉化处理:

[0133] 400 克阿立哌唑半乙醇络合物,用超微粉碎机进行微粉,得粒径达到  $D_{90}$  不大于 60  $\mu\text{m}$  产品 350 克。

[0134] 干燥:

[0135] 350 克产品在 90 ~ 95℃,真空 -0.09Mpa 下,干燥 1.5 小时。熔点:138.5 ~ 139.5℃,各实施例为本发明最佳实施方式,但不限制本发明。

[0136] 实施例 12

[0137] 阿立哌唑乙醇重结晶:

[0138] 1.50 公斤半乙醇络合物中加入 22.5 公斤乙醇,搅拌加热至固体全部溶解。搅拌冷却至室温,冰水冷却,搅拌 1.5 小时。过滤,固体用 1 公斤乙醇洗涤,室温晾干。得到阿立哌唑半乙醇络合物 1.31 公斤。熔点:137.2 ~ 137.9℃。

[0139] 微粉化处理:

[0140] 1.30 公斤阿立哌唑半乙醇络合物,用超微粉碎机进行微粉,得粒径达到  $D_{90}$  不大于 60  $\mu\text{m}$  产品 1.25 公斤。

[0141] 干燥:

[0142] 1.25 公斤产品在 95 ~ 100℃,真空 -0.09Mpa 下,干燥 2 小时,熔点:138.8 ~ 139.9℃。

[0143] 实施例 13

[0144] 阿立哌唑乙醇重结晶:

[0145] 1.50 公斤 I 型和 II 型的混合晶型阿立哌唑中加入 22.5 公斤乙醇,搅拌加热至固体全部溶解。搅拌冷却至室温,冰水冷却,搅拌 1.5 小时。过滤,固体用 1 公斤乙醇洗涤,室温晾干。得阿立哌唑半乙醇络合物 1.28 公斤。熔点:137.5 ~ 137.9℃

[0146] 微粉化处理:

[0147] 1.25 公斤阿立哌唑半乙醇络合物,用超微粉碎机进行微粉,得粒径达到  $D_{90}$  不大于 60  $\mu\text{m}$  产品 1.20 公斤。

[0148] 干燥：

[0149] 1.20 公斤产品在 95 ~ 100 °C, 真空 -0.09Mpa 下, 干燥 2 小时, 熔点 :138.5 ~ 139.5 °C。

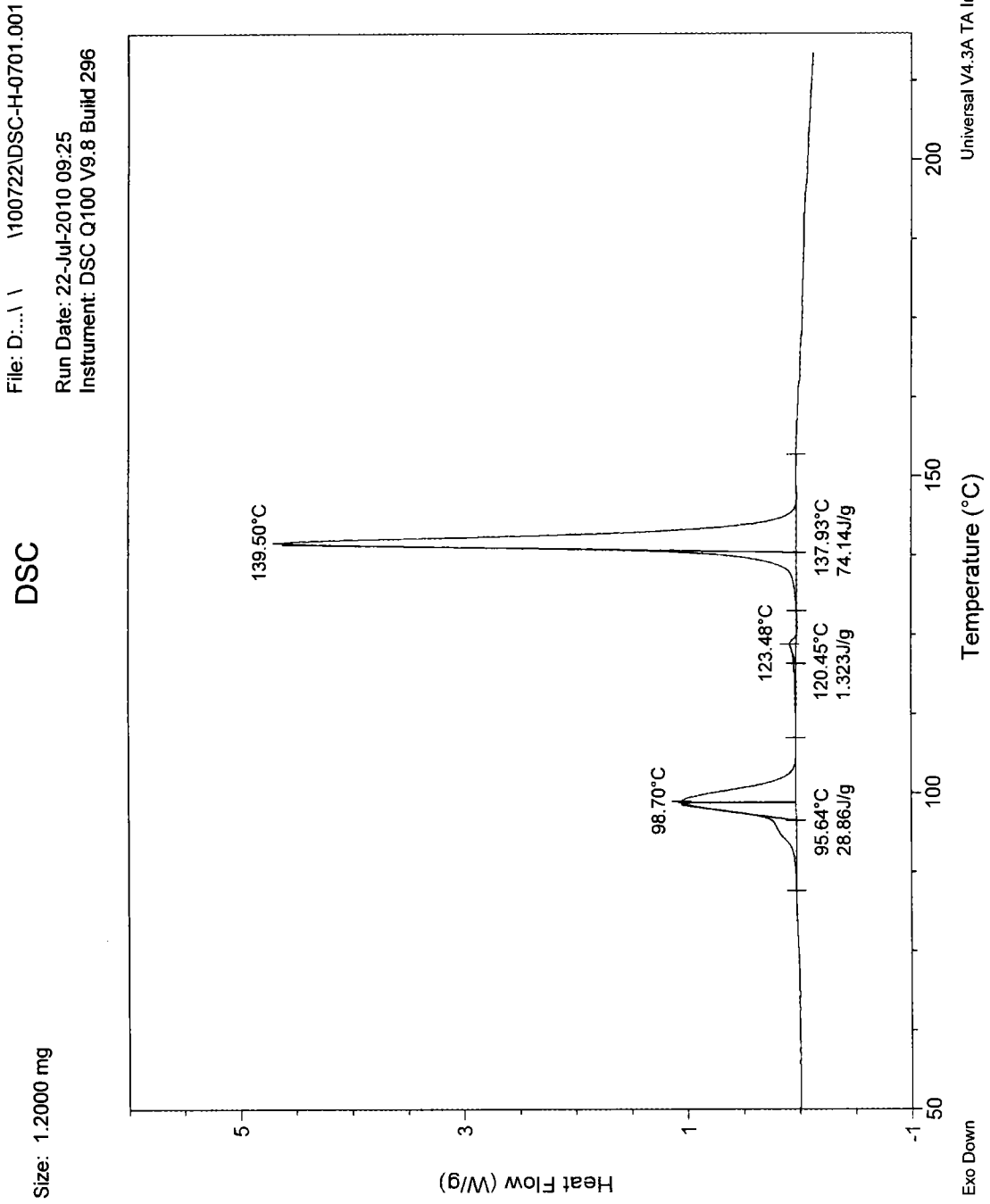


图 1

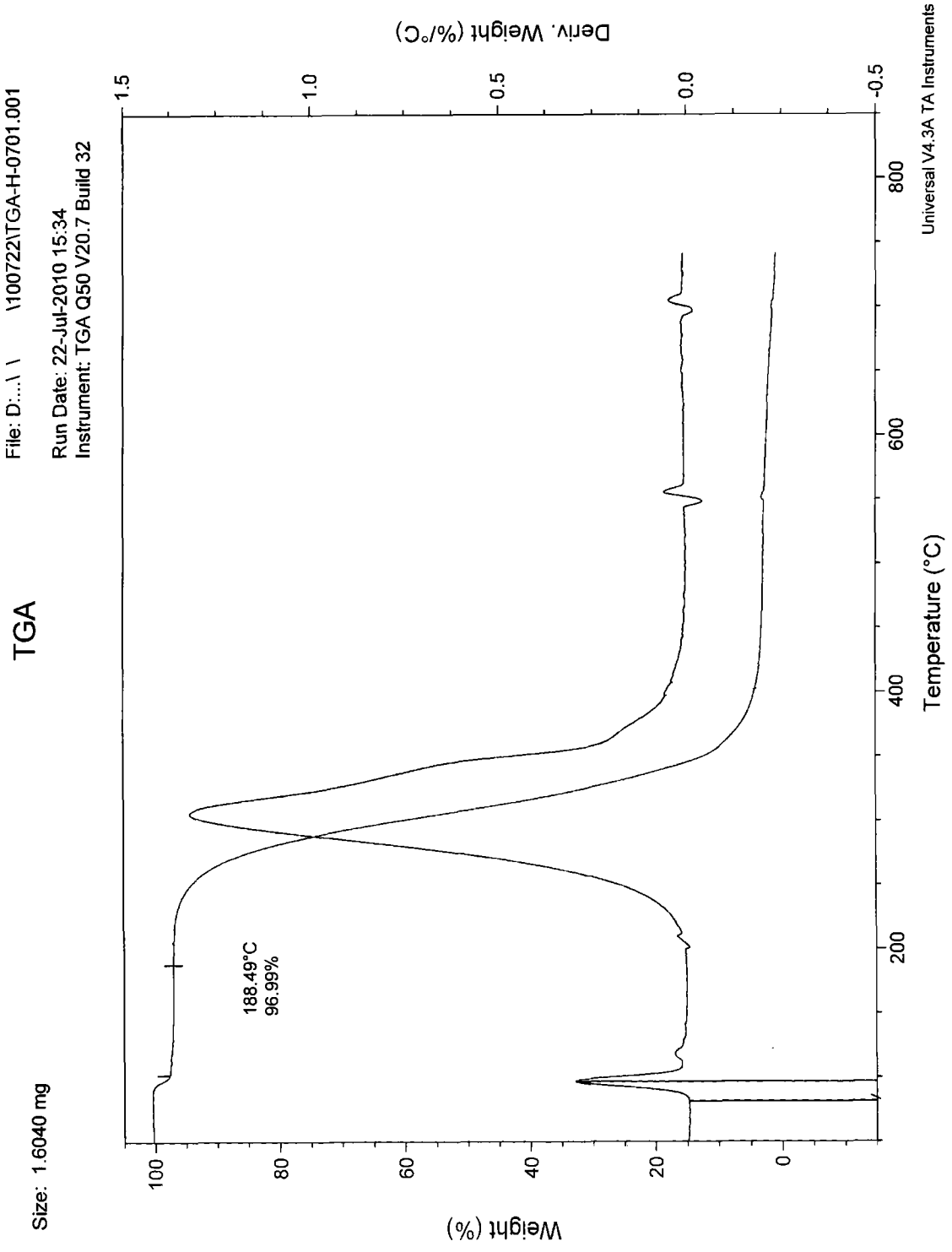


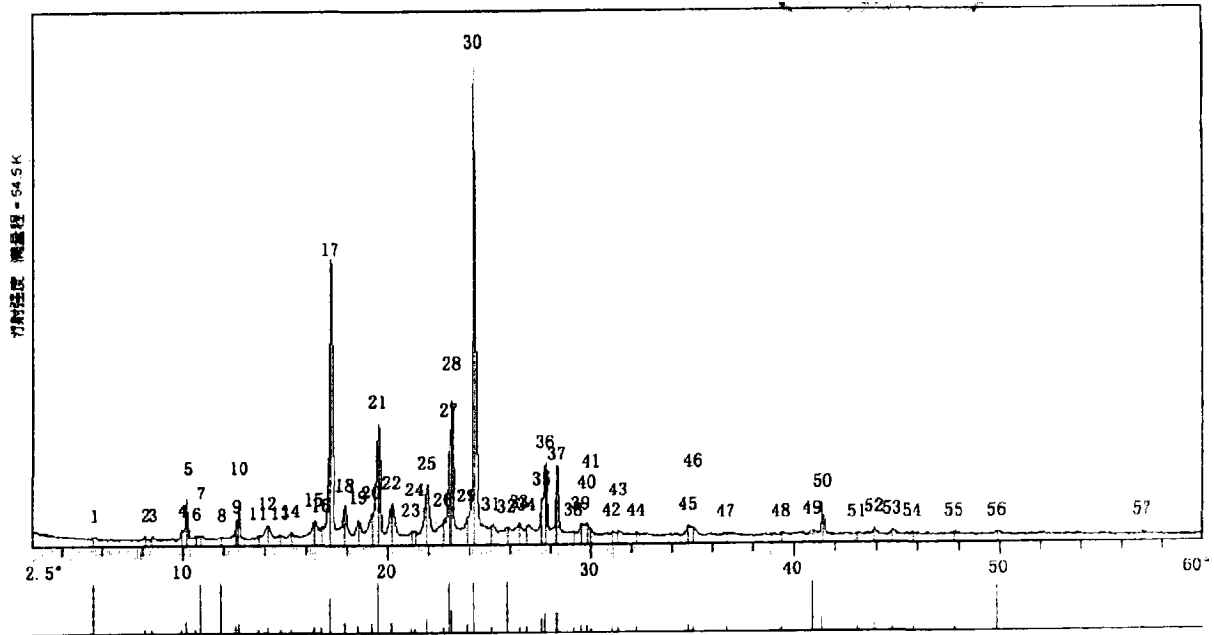
图 2

文件名: LIUZW100

样品名: LIUZW

日期: 2011-12-11

2θ/θ 偶合连续扫描 步宽: .02度 扫描速度: 6度/分 靶 40kV 150mA DS: 1 RS: .37 SS: 1

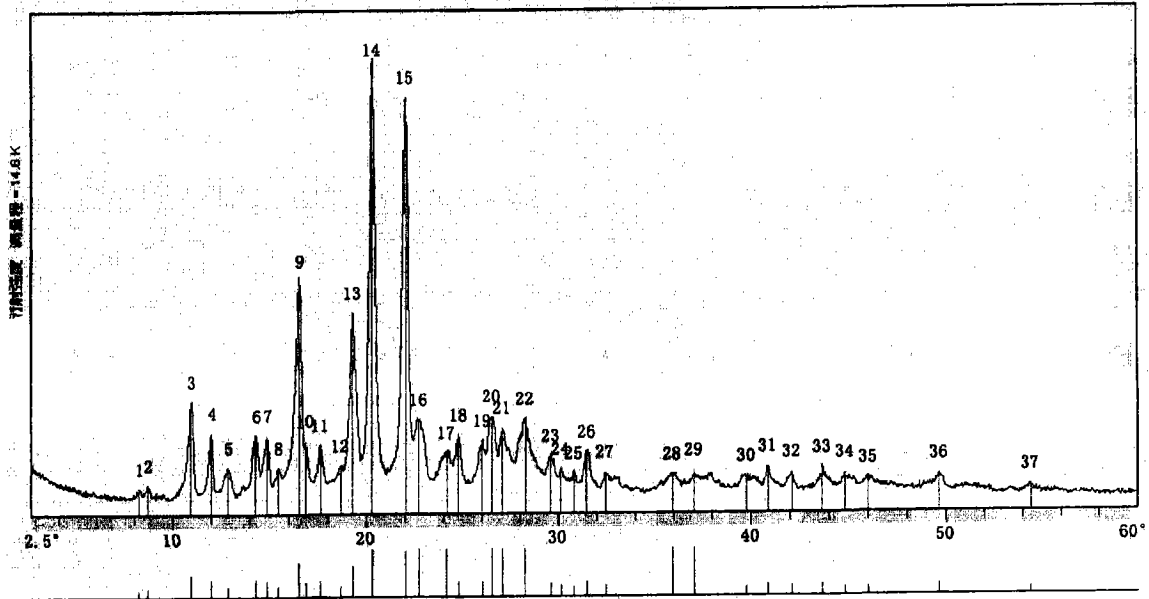


样品峰	2θ	d(A)	Kα1峰高	I%	样品峰	2θ	d(A)	Kα1峰高	I%
1	5.524	15.9856	67	1	51	43.079	2.0980	151	4
2	8.078	10.9382	204	5	52	43.900	2.0607	605	16
3	8.450	10.4555	245	6	53	44.760	2.0231	340	9
4	9.999	8.9281	542	14	54	45.759	1.9812	191	5
5	10.139	8.7173	2329	64	55	47.778	1.9021	181	5
6	10.600	8.3392	195	5	56	49.858	1.8275	193	5
7	10.840	8.1661	204	5	57	57.040	1.6133	292	8
8	11.844	7.4859	97	2					
9	12.550	7.0475	1003	27					
10	12.701	6.9640	1416	39					
11	13.679	6.4882	214	5					
12	14.141	6.2579	653	16					
13	14.760	5.9969	146	4					
14	15.277	5.7961	347	9					
15	16.380	5.4072	906	25					
16	16.730	5.2849	625	17					
17	17.181	5.1629	18550	512					
18	17.868	4.9599	1796	49					
19	18.540	4.7818	1007	27					
20	19.189	4.6215	1298	35					
21	19.484	4.5522	6337	175					
22	20.169	4.3991	1771	48					
23	21.129	4.2014	248	6					
24	21.318	4.1846	231	6					
25	21.880	4.0588	2932	81					
26	22.699	3.9142	909	25					
27	22.986	3.8660	9457	178					
28	23.110	3.8440	7029	194					
29	23.873	3.7243	1118	30					
30	24.205	3.6740	36139	999					
31	25.067	3.5495	600	16					
32	25.838	3.4453	279	7					
33	26.460	3.3658	645	17					
34	26.829	3.3203	612	16					
35	27.530	3.2373	2838	78					
36	27.721	3.2154	4981	137					
37	28.299	3.1511	5528	152					
38	29.139	3.0621	204	5					
39	29.499	3.0268	777	21					
40	29.781	2.9975	570	15					
41	30.009	2.9753	200	5					
42	31.050	2.8779	265	7					
43	31.360	2.8501	240	6					
44	32.269	2.7727	323	8					
45	34.821	2.5743	766	21					
46	35.040	2.5598	282	7					
47	38.880	2.4480	142	3					
48	39.381	2.4261	222	6					
49	40.903	2.2045	288	8					
50	41.378	2.1803	2744	75					

图 3

文件名: WDP-AP-110901100 样品名: ap-110901 日期: 2011-11-24

2 $\theta$ / $\theta$  偶合连续扫描 步宽: .02度 靶 40kV 150mA DS: 1 RS: .3 SS: 1



样品峰	2 $\theta$	d(A)	K $\alpha$ 1峰高I	I%	样品峰	2 $\theta$	d(A)	K $\alpha$ 1峰高I	I%
1	8.198	10.7764	129	20					
2	8.658	10.2048	189	29					
3	10.920	8.0955	1369	215					
4	11.968	7.3882	846	133					
5	12.853	6.8820	306	48					
6	14.299	6.1891	794	124					
7	14.880	5.9587	765	118					
8	15.420	5.7416	332	52					
9	16.489	5.3685	3279	519					
10	16.848	5.2577	619	97					
11	17.599	5.0353	674	106					
12	18.657	4.7521	328	51					
13	19.289	4.5978	2691	423					
14	20.290	4.3732	6347	999					
15	22.011	4.0350	5721	900					
16	22.698	3.9144	755	118					
17	24.131	3.6851	384	60					
18	24.770	3.5914	615	96					
19	26.009	3.4231	603	94					
20	26.505	3.3501	897	139					
21	27.048	3.2839	832	130					
22	28.250	3.1564	861	135					
23	29.599	3.0156	487	76					
24	30.120	2.9646	329	51					
25	30.800	2.9007	256	40					
26	31.477	2.8398	526	98					
27	32.441	2.7576	323	50					
28	35.922	2.4979	235	36					
29	37.049	2.4245	269	42					
30	39.757	2.2654	173	27					
31	40.852	2.2071	410	64					
32	42.080	2.1450	335	36					
33	43.659	2.0715	368	57					
34	44.819	2.0205	219	34					
35	45.998	1.9715	202	31					
36	49.838	1.8351	287	45					
37	54.387	1.6855	135	21					

阿立哌唑晶型 I

图 4



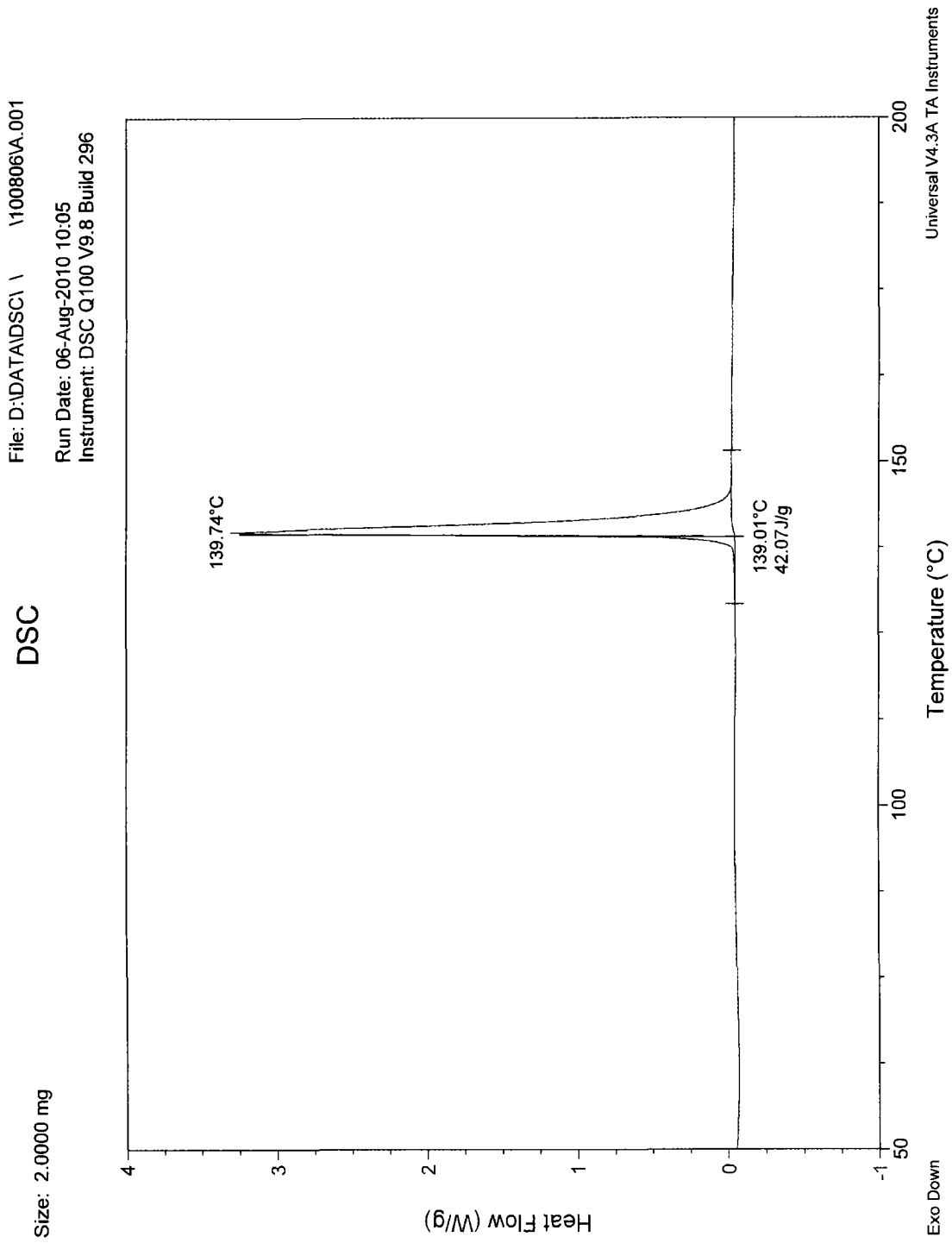


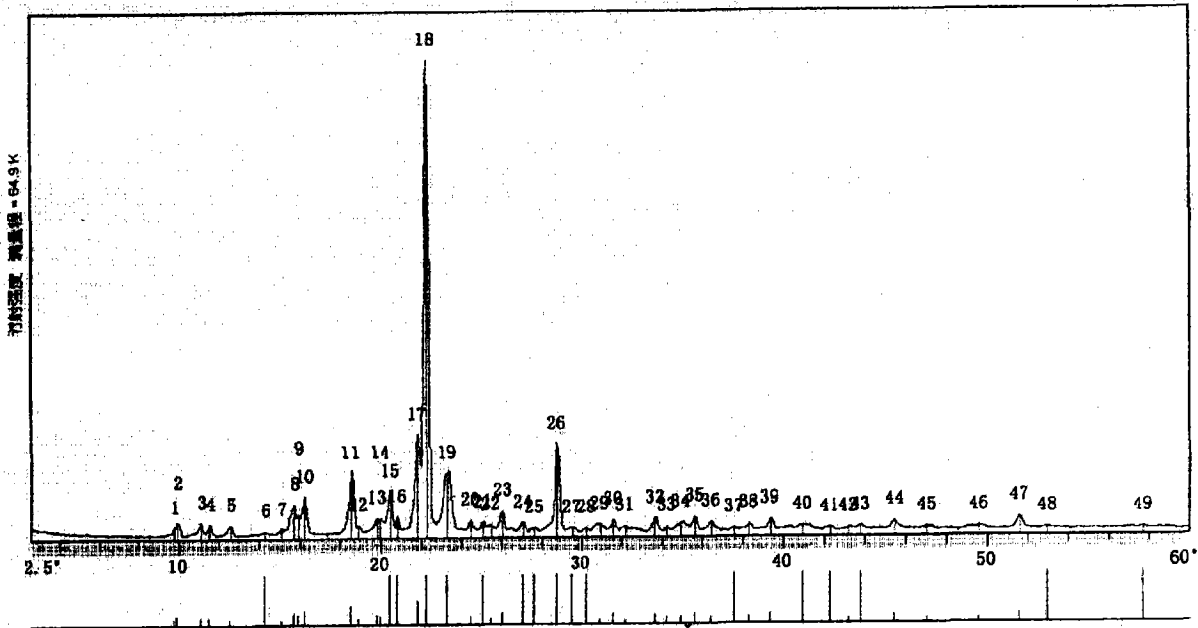
图 5

文件名: WDP-AP-111014100

样品名: ap-111014

日期: 2011-11-24

2θ/θ 偶合连续扫描 步宽: .02度 靶 40kV 150mA DS: 1 RS: .3 SS: 1



样品峰	2θ	d(Å)	Kα1峰高I	I%	样品峰	2θ	d(Å)	Kα1峰高I	I%
1	9.731	9.0819	632	24					
2	9.890	8.9362	920	35					
3	11.089	7.9725	852	32					
4	11.500	7.6985	719	27					
5	12.540	7.0531	547	20					
6	14.288	6.2025	189	6					
7	15.091	5.8861	352	13					
8	15.690	5.6434	1865	63					
9	16.801	5.3090	1109	42					
10	16.230	5.4569	2227	84					
11	18.509	4.7898	4412	168					
12	18.889	4.6992	510	19					
13	19.791	4.4823	992	37					
14	19.950	4.4469	887	33					
15	20.438	4.3418	2532	96					
16	20.798	4.2679	1133	43					
17	21.820	4.0699	6057	230					
18	22.262	3.9900	28197	999					
19	23.275	3.8189	3088	117					
20	24.440	3.6392	753	28					
21	25.044	3.5528	828	20					
22	26.431	3.4095	463	17					
23	26.039	3.4192	1217	46					
24	27.049	3.2949	507	19					
25	27.613	3.2278	108	4					
26	28.780	3.1015	6088	232					
27	29.496	3.0259	169	6					
28	30.233	2.9537	99	3					
29	30.899	2.8916	389	14					
30	31.579	2.8309	952	36					
31	32.149	2.7819	355	13					
32	33.868	2.6806	1087	41					
33	34.230	2.6174	811	19					
34	34.928	2.5660	571	21					
35	35.831	2.5177	959	36					
36	36.430	2.4842	605	23					
37	37.587	2.3910	235	8					
38	38.290	2.3487	538	20					
39	39.321	2.2896	948	36					
40	40.939	2.2026	242	9					
41	42.270	2.1383	149	5					
42	43.179	2.0934	309	11					
43	43.774	2.0563	291	11					
44	45.439	1.9844	707	28					
45	47.019	1.9310	328	12					
46	49.568	1.8375	328	12					
47	51.568	1.7709	1063	40					
48	52.981	1.7275	153	5					
49	57.689	1.5866	169	6					

图 6

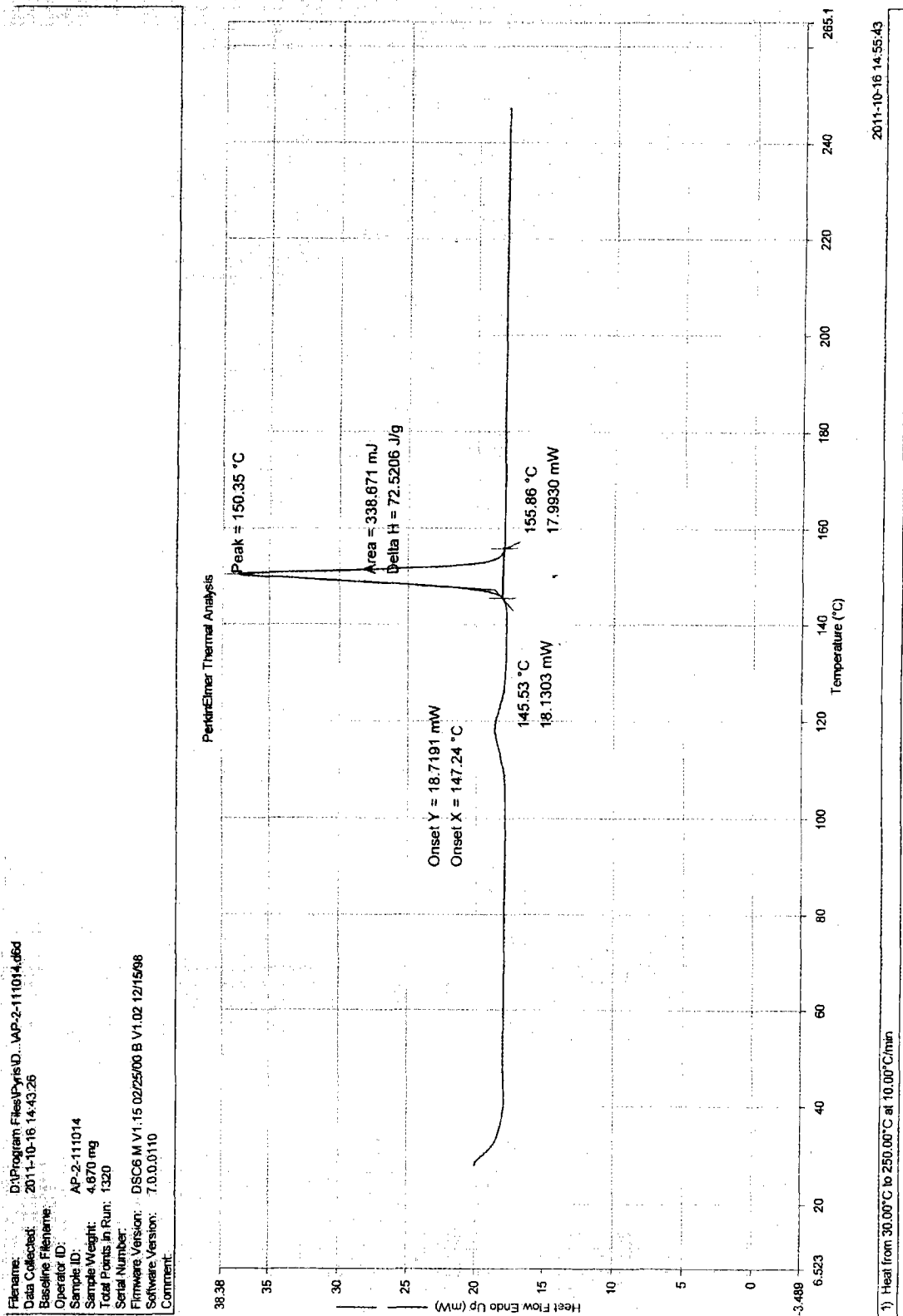
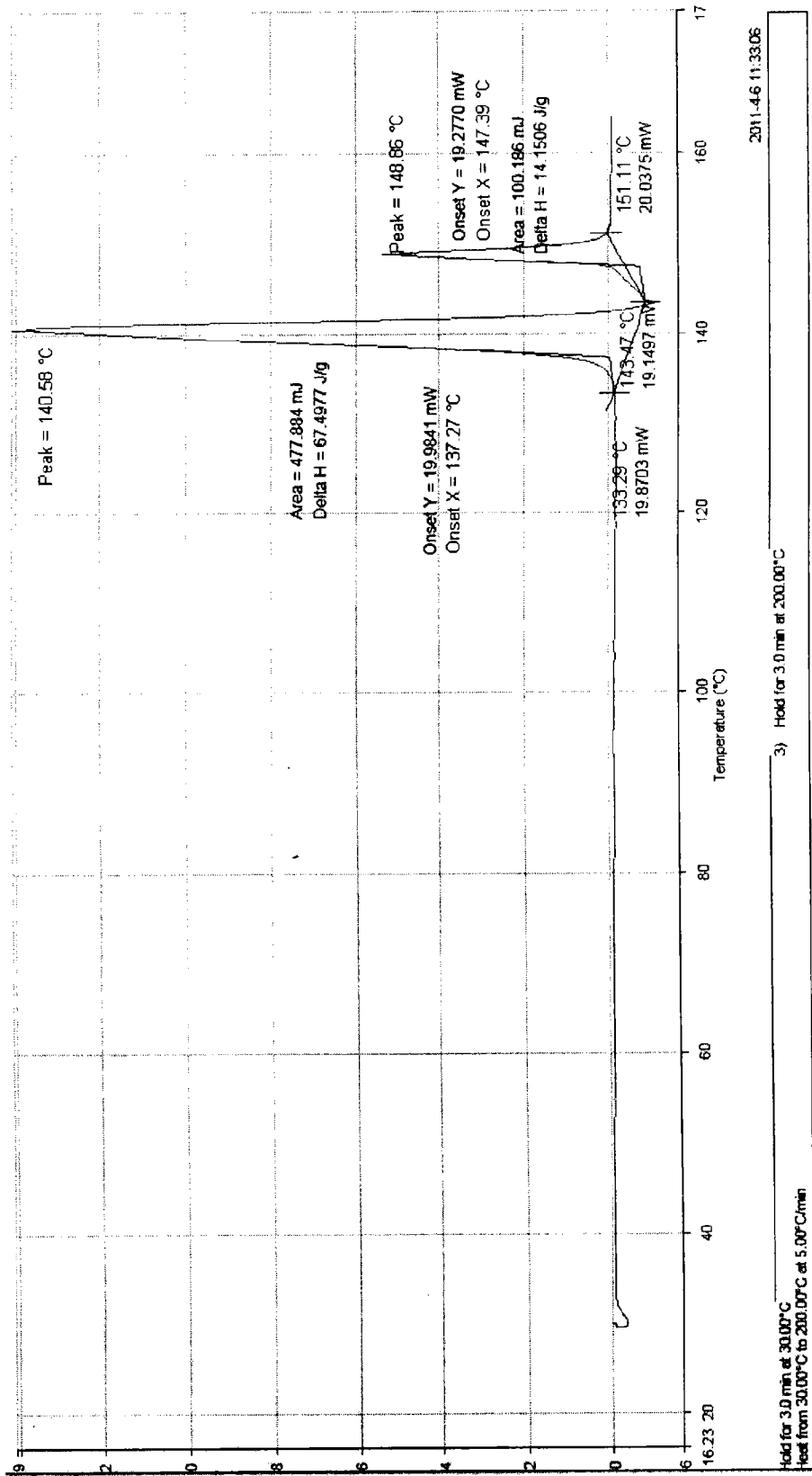


图 7



含H 晶阿立哌唑晶 I DSC

图 8