

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 1 月 28 日 (28.01.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/011783 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
C07D 498/02 (2006.01) A61K 31/4743 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/095926

(22) 国际申请日: 2014 年 12 月 31 日 (31.12.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 天津大学 (TIANJIN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 深圳信立泰药业股份有限公司 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。

(72) 发明人: 龚俊波 (GONG, Junbo); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 王琦 (WANG, Qi); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 王静康 (WANG, Jingkan); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 尹秋响 (YIN, Qiuxiang); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 侯宝红

(HOU, Baohong); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 宋晓鹏 (SONG, Xiaopeng); 中国天津市南开区卫津路 92 号, Tianjin 300072 (CN)。 谭端明 (TAN, Duanming); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。 廖丽婷 (LIAO, Liting); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。 邱子渊 (QI, Ziyuan); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE); 中国广东省广州市天河区花城大道 85 号 3901 房, Guangdong 510623 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,

[见续页]

(54) Title: METHOD FOR PREPARING SPHERICAL CLOPIDOGREL HYDROGEN SULFATE POLYMORPH I

(54) 发明名称: 一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法

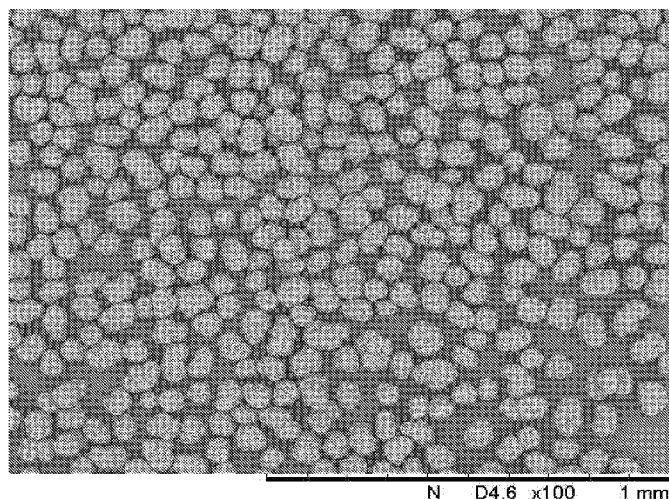


图 3 / Fig. 3

(57) Abstract: Provided is a new method for preparing spherical clopidogrel hydrogen sulfate polymorph I. 2-butanol alone is used as a solvent, and the concentration, addition method, and addition speed of sulfuric acid used for forming salt are controlled. The processing time is shortened, and clopidogrel hydrogen sulfate can be stably precipitated in spherical shape out of the solution liquid system, such that the clopidogrel hydrogen sulfate satisfies the ensuing agent preparation requirements in aspects such as solvent residuals, bulk density, and fluidity.

(57) 摘要: 本发明提供了一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的新方法, 采用单一的 2-丁醇作为溶剂, 通过控制用于成盐的硫酸的浓度、加入方式和加入速度, 在缩短工艺时间的同时, 使得硫酸氢氯吡格雷以球状稳定从溶液体系中析出, 所得硫酸氢氯吡格雷在溶剂残留、堆密度和流动性等方面均符合后续制剂工艺的需要。



WO 2016/011783 A1



RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则 48.2(h))。
- 根据申请人的请求, 在条约第 21 条(2)(a)所规定的期限届满之前进行。

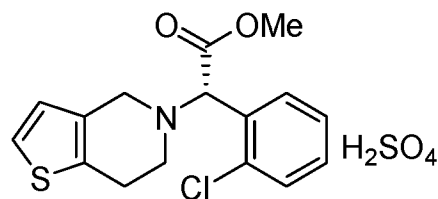
发明名称：一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法

技术领域

本发明属于药物合成领域，特别涉及一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法。

背景技术

硫酸氢氯吡格雷 (CAS:135046-48-9)，是氯吡格雷的硫酸盐，英文名 Clopidogrel Hydrogen Sulfate，化学名为：(s)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)乙酸甲酯硫酸氢盐。硫酸氢氯吡格雷是一种抗血小板聚集剂。该产品由法国制药企业赛诺菲-安万特公司研制，并于 1998 年首次在英国和美国上市，硫酸氢氯吡格雷于 2001 年进入中国，临床上用于预防动脉粥样硬化血栓形成事件。目前，国内的硫酸氢氯吡格雷制剂产品主要有赛诺菲-安万特公司的波立维 (Plavix) 和深圳信立泰药业股份有限公司的泰嘉。



硫酸氢氯吡格雷

硫酸氢氯吡格雷的主流晶型有 I 型和 II 型两种，其中 II 型晶体为热力学稳定晶体，其对应制剂的溶出性能略差；而 I 型晶体则为热力学不稳定晶体。

目前市售硫酸氢氯吡格雷制剂产品多采用 I 型晶体，而硫酸氢氯吡格雷 I 型晶体对于湿热不稳定，因此常规湿法制粒-压片的方法并不适用于硫酸氢氯吡格雷制剂中，目前常用干法压片的制剂工艺。硫酸氢氯吡格雷粉体具有很强的静电和粘性，使得其在干法制剂工艺中极易发生粘冲从而导致生产无法顺利进行，尽管通过加入润滑剂可以改善粘冲情况，但是另有报道常规的碱性润滑剂诸如硬脂酸镁对有效成分的稳定性影响较大，而其他大多数常规润滑剂诸如硬脂酸等则因为熔点较低，同样会存在粘冲的现象。

将有效成分做成流动性好、无静电现象的粉体/晶体是解决以上问题可行的方案之一，现有技术多采用混合溶剂体系制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 型晶体。

中国专利 CN201180072203.6 公开了一种球形硫酸氢氯吡格雷 I 型晶体的制备方法，采用 2-丁醇/环己烷体系制备得到粒径分布为： $d(0.1)=52.536\ \mu\text{m}$ ， $d(0.5)=74.567\ \mu\text{m}$ ， $d(0.9)=106.074\ \mu\text{m}$ 的球形结晶，该结晶改善了硫酸氢氯吡格雷的流动性，并且大大减小静电现象。但是，该工艺所用溶剂体系为 2-丁醇-环己烷体系，其中环己烷属于相关法律法规（如《化学药物残留溶剂研究的指导原则》等）所列举的第二类溶剂，属于在药物制备过程中需要限制使用的溶剂，对应的，对其残留情况要求较为严格；而混合溶剂也给溶剂的回收利用带来不便。另外，该工艺的关键技术因素之一即为硫酸环己烷溶液需要在冷却条件下缓慢加入溶剂体系中，使得该工艺变得复杂，而且环己烷可能因为浓硫酸加入而变色，影响产品质量；还有，该工艺所需时间较长，而过长的反应时间一方面存在转晶的风险，另一方面也会降低产品堆密度。

专利 WO2011083955 公开了一种硫酸氢氯吡格雷球晶的制备方法，其中实施例 5 采用溶剂体系为 2-丁醇-水体系制备球晶，但是该工艺方法所用溶剂中，水的沸点较高，在后续需要较长时间、较高温度烘干；另外，水的存在也不利于目的晶型生成，该工艺的收率也仅为 53%，处于较低的水平。该专利在对比实施例 1 还对溶剂体系中水的用量对产品形态的影响做了研究，结果表明当采用单一 2-丁醇溶剂体系并不利于球形结晶的形成，其制备得到硫酸氢氯吡格雷的形态为杂乱无章的粉体（如专利附图 Figure4 所示）。

因此，寻找一种环境友好、成本低、收率高、所得产品性状符合后续制剂工艺的硫酸氢氯吡格雷 I 型球晶仍然是现有技术未解决的技术问题。

发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的缺点，提供一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的新方法，该方法采用单一的 2-丁醇作为溶剂，通过控制用于成盐的硫酸的浓度、加入方式和加入速度，在缩短工艺时间的同时，使得硫酸氢氯吡格雷以球状稳定从溶液体系中析出，所得硫酸氢氯吡格雷在溶剂残留、堆密度和流动性等方面均符合后续制剂工艺的需要。

本发明的上述有益效果通过以下技术方案实现。

一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，所述方法包含如下步骤：

(1)将氯吡格雷游离碱溶解在 2-丁醇中，得到浓度为 0.02~0.1g/mL 的游离碱溶液，在 0~35℃温度条件下，快速加入 0.5~2.0mol/L 硫酸的 2-丁醇溶液，加入硫酸与

氯吡格雷游离碱的摩尔比为 0.8~1.1: 1;

(2)保持步骤(1)温度范围, 加入与氯吡格雷游离碱质量比为 1~10 wt%的硫酸氢氯吡格雷 I 晶型晶种后, 保持温度搅拌 4~8h;

(3)过滤、洗涤及干燥, 得到硫酸氢氯吡格雷 I 晶型球形晶体;

其特征在于所述步骤(1)中硫酸 2-丁醇溶液加入的时间控制在 40 分钟以内。

所述步骤(1)中, 硫酸加入时间是本方案实现的关键, 中国专利 CN201180072203.6 将硫酸环己烷溶液在 8-10 小时内缓慢滴加(实施例 1), 从重复实验的现象可以观察到, 该方法首先在溶液体系中形成准乳滴, 进而聚结成球状晶体, 对于该方法, 当硫酸滴加时间较长时, 生成的硫酸氢氯吡格雷 I 晶型随时间延长有转变成 II 晶型的趋势, 并且得到的球形晶体堆密度明显下降; 而如果硫酸加入过快, 则会出现胶化现象, 影响晶体的生成。而发明人惊奇的发现, 对于单一的 2-丁醇重结晶溶剂体系, 其属于不同的结晶过程, 具体的, 当硫酸控制在 40 分钟时间内加入时, 有利于生成球形 I 型晶体, 可能是较快的硫酸加入速度, 有利于溶液形成较高的过饱和度, 提高晶体的成核与生长速度, 并快速的成核、生长成为相对比较致密的球形, 所得硫酸氢氯吡格雷为球状 I 型晶体, 其堆密度和形态等均符合后续制剂工艺要求, 产率也相对较高。实验还发现, 在保证产品为球状单一晶型的前提下, 随着硫酸加入时间的拉长, 产品堆密度有相应下降, 形态也趋于变劣。优选的, 硫酸控制在 20 分钟时间内加入时, 堆密度和球状形态均较好。更优选的, 硫酸控制在 10 分钟时间内加入时, 综合堆密度和形态等因素评价最优。所述硫酸的加入方法为本领域常用的方法, 如匀速加入、按份加入等。由于硫酸加入时间的缩短, 使得本发明所属方法制备一批产品所需的时间也大大缩短, 具体的, 本发明工艺制备所需时间为 10 小时以内, 而现有技术则普遍在 20~30 小时; 加入硫酸与氯吡格雷游离碱的摩尔比为 0.8~1.1:1, 优选 0.95~1.05:1; 所述氯吡格雷碱的纯度优选 95%以上。

所述步骤(2)中, 由于结晶过程的特殊性, 因此硫酸需经稀释后加入体系, 所述硫酸 2-丁醇溶液的浓度为 0.5~2.0mol/L, 优选的, 所述硫酸 2-丁醇溶液的浓度为 0.6~1.0 mol/L; 所述游离碱溶液的浓度对产品有一定影响, 尽管提高浓度可以一定程度上提高收率, 但我们发现, 过高的浓度在结晶过程中容易发生转晶, 且所得产品的堆密度也有降低的趋势, 所得产品不符合后续制剂需要; 而过低的浓度晶体成核及生长缓慢, 收率低。发明人发现, 当游离碱溶液的浓度为 0.02~0.1g/mL 时, 优选 0.040~0.065g/mL 时, 有利于球形晶体的生成。

所述步骤(1)在 0~35℃ 温度范围条件下可以实现，优选的操作温度为 10~30℃。

本发明所述方法中，一定量晶种的加入有助于球形晶体的生成，本发明所用晶种为硫酸氢氯吡格雷 I 型晶体。发明人发现当晶种量控制在与氯吡格雷游离碱的质量比为 1~10wt%，优选 1-5wt% 时，可以有助于晶体更快的以球形形态稳定均一的析出。

所述步骤(2)可以保持步骤(1)的温度范围，在 0-35℃ 下进行。硫酸氢氯吡格雷的性质具有其特殊性，表现在过高的温度会有晶型转化的风险，所得产品多为混合晶型；而过低的温度则不利于晶体的成核与生长，所得产率也偏低，使得生产成本过高。优选的，应控制温度在 10~30℃ 之间；更优选的，为使产品形态、堆密度及产率达到最优化，所述温度可以在生产过程中有所波动，可以选择逐渐降低，也可以选择分段降低，如在较高温度保持一定时间后，降低温度进一步析晶，如分两步进行：在 20~30℃ 下保温 2-4h，后降温至 10-20℃ 继续搅拌析晶。

本发明所述方法采用单一的 2-丁醇为溶剂，2-丁醇为相关法律法规（如《化学药物残留溶剂研究的指导原则》等）所列举的第三类溶剂，对于其残留具有相对宽松的要求；另外，由于该球形晶体产品为球形生长机理得到，而并非现有技术方法中的球形聚结机理，因此很大程度减少了晶体生长过程中对溶剂的包覆，使得其后续的溶剂去除工艺较为简单，其溶剂残留也相对容易达到后续生产工艺的要求。

在工业化生产中，前述技术方案中的氯吡格雷游离碱可由对应的氯吡格雷盐制备得到，其步骤如下：

- (1) 将氯吡格雷盐溶于有机溶剂中；
- (2) 用碱调节体系的 pH 值，分相后有机相用少量水洗涤，所得有机相加脱水剂除水；
- (3) 除水后的有机相真空浓缩得到氯吡格雷游离碱；

所述步骤(1)中：氯吡格雷盐优选自硫酸氢盐、樟脑磺酸盐、盐酸盐中的一种或一种以上以任意比例混合所得的混合物，本领域普通技术人员公知，所述氯吡格雷盐的纯度越高，越有利于球晶的制备，优选的，所述氯吡格雷盐的纯度在 95% 以上；有机溶剂为与水不互溶的溶剂，优选二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯等的一种或一种以上以任意比例混合所得的混合物。

所述包含氯吡格雷游离碱制备的方案，所述步骤(2)中：使用碱调节 pH 值的目的在于将硫酸氢氯吡格雷变成氯吡格雷碱，以便使用有机溶剂萃取，该操作可以加水后加入固体碱，也可以使用碱溶液；所述碱可为本领域普通技术人员常用的碱，如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾等；所述脱水剂为本领域普通技术人员常用的脱水剂如无水硫酸镁、无水硫酸钠等。

为达到工业化连续生产的目的，可以综合前述氯吡格雷游离碱和硫酸氢氯吡格雷 I 型球晶的制备步骤，进一步得到符合工业化连续生产的方案如下：

一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，所述方法包含如下步骤：

- (1) 将氯吡格雷盐溶于有机溶剂中；
- (2) 用碱调节体系的 pH 值，分相后有机相用少量水洗涤，所得有机相加脱水剂除水；
- (3) 除水后的有机相真空浓缩得到氯吡格雷游离碱；
- (4) 将步骤(3)所得到的氯吡格雷游离碱溶解在 2-丁醇中，得到浓度为 0.02~0.1g/mL 的游离碱溶液，在 0~35℃温度条件下，快速加入 0.5~2.0mol/L 硫酸的 2-丁醇溶液，加入硫酸与氯吡格雷游离碱的摩尔比为 0.8~1.1: 1；
- (5) 保持步骤(4)温度范围，加入与氯吡格雷游离碱质量比为 1~10 wt%的硫酸氢氯吡格雷 I 晶型晶种后，保持温度搅拌 4~8h；
- (6) 过滤、洗涤及干燥，得到硫酸氢氯吡格雷 I 晶型球形晶体；

其特征在于所述步骤(1)中硫酸 2-丁醇溶液加入的时间控制在 40 分钟以内。

该方法包含氯吡格雷游离碱和硫酸氢氯吡格雷 I 型球晶的制备步骤，其步骤中的所有技术特征、范围、指代的内容及相关优选范围均与前述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型及制备氯吡格雷游离碱的方案对应相同。

本发明所述方法均可制备得到的硫酸氢氯吡格雷晶体为规则的球形形态，通过常规的观测方法如扫描电镜 (SEM)、显微镜等即可直观的看出。通过对形态的进一步检测发现，所述球晶产品的粒度分布可以达到 $40\mu\text{m} \leq d(0.1) \leq 60\mu\text{m}$ ， $60\mu\text{m} \leq d(0.5) \leq 90\mu\text{m}$ ， $90\mu\text{m} \leq d(0.9) \leq 150\mu\text{m}$ ，粒度分布非常均一。该形态的晶体可以在一定程度上提高制剂性能以及产品的溶出速率。

通过 X-ray 粉末衍射法检测发现，本发明所述方法制备得到的硫酸氢氯吡格雷在 2θ 为 $9.22 \pm 0.02^\circ$ ， $10.90 \pm 0.02^\circ$ ， $11.58 \pm 0.02^\circ$ ， $13.84 \pm 0.02^\circ$ ， $14.40 \pm 0.02^\circ$ ， $14.82 \pm 0.02^\circ$ ， $15.54 \pm 0.02^\circ$ ， $23.16 \pm 0.02^\circ$ 的位置存在衍射峰，经进一步比对，本发明所述方法制备得到的硫酸氢氯吡格雷球形晶体为硫酸氢氯吡格雷 I 晶型。所述

球形晶体的晶型还可以采用本领域常规的检测方法，如差热扫描量热仪（DSC）、傅立叶变换红外（FT-IR）等方法。

本发明所述方法制备得到的硫酸氢氯吡格雷球形晶体符合后续制剂工艺要求。具体的，所述球形晶体达到了预设的目的，即改善流动性，降低静电现象。所述流动性由粉体休止角体现，采用本领域常规检测方法如固定漏斗法测定粉体流动性；所述静电现象可由堆密度体现，采用本领域常规的检测方法如量筒敲击法测定粉体堆密度。

本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果：

- 1、克服单一溶剂难以制备球状晶体的技术困难，采用单一溶剂 2-丁醇制备硫酸氢氯吡格雷 I 型球形晶体，降低溶剂残留风险与回收成本；
- 2、所得球形晶体有较高的流动性及堆密度，能够满足后续高要求制剂工艺（如直接压片）的要求。
- 3、产品制备可实现工业化连续生产。

附图说明

图 1 实施例 1 所得硫酸氢氯吡格雷 XRPD 谱图

图 2 实施例 1 所得硫酸氢氯吡格雷 DSC 谱图

图 3 实施例 1 所得硫酸氢氯吡格雷 SEM 照片

图 4 对比实施例 1 所得硫酸氢氯吡格雷 XRPD 谱图

图 5 对比实施例 1 所得硫酸氢氯吡格雷 SEM 照片

具体实施方式

下面结合实施例和附图对本发明作进一步详细的描述，但发明的实施方式不限于此。

实施例 1

取氯吡格雷硫酸氢盐 760g（纯度大于 99.0%）分散于 10L 二氯甲烷和 5L 水的混合液中，加入固体碳酸氢钠至水相 pH>7。静置分液，取有机相并用水洗涤（1L×2），无水硫酸镁除水至溶液澄清。

将有机相过滤、真空旋蒸至质量不再变化，将剩余物溶于 10.5L 的 2-丁醇中，将溶液于 25℃下保温。将 100ml 浓硫酸（181g）分散于 2.5L 的 2-丁醇中在 10 分钟内加入体系中，将 10g I 晶型晶种分散于 1L 的 2-丁醇中一并倒入。25℃

下保温 2.5h，降温至 15℃继续保温 3h，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，40℃真空烘干 1.0h，得产品 610g（2-丁醇残留<0.2%）。

所得产品 XRPD 谱图如图 1 所示，DSC 谱图如图 2 所示，SEM 照片如图 3 所示。

实施例 2

取氯吡格雷樟脑磺酸盐 1000g（纯度大于 99.0%）分散于 10L 二氯甲烷和 5L 水的混合液中，加入固体碳酸氢钠至水相 pH>7。静置分液，取有机相并用水洗涤（1L×2），无水硫酸镁除水至溶液澄清。

将有机相过滤、真空旋蒸至质量不再变化，将剩余物溶于 10.5L 的 2-丁醇中，将溶液于 25℃下保温。将 100ml 浓硫酸（181g）分散于 2.5L 的 2-丁醇中在 10 分钟内加入体系中，将 12g I 晶型晶种分散于 1L 的 2-丁醇中一并倒入。25℃下保温 2.5h，降温至 15℃继续保温 3h，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，40℃真空烘干 1.0h，得产品 605g（2-丁醇残留<0.2%），经检测其为硫酸氢氯吡格雷 I 型球晶。

对比实施例 1

取氯吡格雷硫酸氢盐 760g（纯度大于 99.0%）分散于 10L 二氯甲烷和 5L 水的混合液中，加入固体碳酸氢钠至水相 pH>7。静置分液，取有机相并用水洗涤（1L×2），无水硫酸镁除水至溶液澄清。

将有机相过滤、真空旋蒸至质量不再变化，将剩余物溶于 10.5L 的 2-丁醇中，将溶液于 25℃下保温。将 100ml 浓硫酸（181g）分散于 2.5L 的 2-丁醇中在 1h 内缓慢滴加入体系中，将 10g I 晶型晶种分散于 1L 的 2-丁醇中一并倒入。25℃下保温 2.5h，降温至 15℃继续保温 3h，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，40℃真空烘干 1.0h，得产品 608g（2-丁醇残留<0.2%），所得产品 XRPD 谱图如图 4 所示，产品 SEM 照片如图 5 所示，从图 4 可知所得产品为硫酸氢氯吡格雷 I 型晶体和 II 型晶体的混晶，从图 5 可知产品形态已开始呈现为不规则球形。

实施例 3

采用实施例 1 相同的投料比及工艺操作，采用不同的硫酸加入时间，研究硫酸加入时间与产品形态及晶型之间的关系。

编号	时间 (min)	形态	晶型	堆密度
1	15	球形	I 型	0.77
2	20	球形	I 型	0.76
3	30	球形	I 型	0.75
4	40	球形	I 型	0.75
5	80	类球形	I/II 型混晶	0.68
6	120	类球形	I/II 型混晶	0.65
7	180	类球形	I/II 型混晶	0.58

可以看出, 在其他工艺条件不变的前提下, 硫酸加入时间与产品形态及晶型存在一定关联。具体的, 随着硫酸加入时间的拉长, 产品存在转晶趋势, 并随着时间的拉长而增加, 当加入时间拉长到 40 分钟以上时, 所得产品即为混晶。

通过实验还观察到: 随着硫酸加入时间的拉长, 产品堆密度相应下降, 形态也会发生改变, 表现为均一性变差。当硫酸控制在 20 分钟时间内加入时, 堆密度和形态均较好; 当硫酸控制在 10 分钟时间内加入时, 综合产率、堆密度和形态等因素评价最优。

实施例 4

采用 Malvern-3000 粒度分析仪对实施例 1~2 所得产品的产品形态和均一性进行检测, 检测结果如下表所示:

	形态	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
实施例 1	球状	58.24 μm	70.67 μm	113.10 μm
实施例 2	球状	46.46 μm	62.48 μm	90.60 μm

可以看出, 实施例 1~2 所得硫酸氢氯吡格雷球状晶体形态均匀, 在进一步对其制备得到的制剂溶出性能的检测中发现, 使用本发明球晶所得制剂的溶出速率明显快于市售产品。

实施例 5

采用固定漏斗法和量筒敲击法分别检测实施例 1~2 所得产品的休止角和堆密度, 测量结果如下表所示:

	休止角 (°)	堆密度 (g/ml)
实施例 1	28	0.78
实施例 2	30	0.77
粉末形态	规则均匀的球形	规则均匀的球形

可以看出, 实施例 1~2 休止角普遍在 25° ~ 32° 之间, 可知所得球形晶体的流动性远优于粉末形态产品;

实施例 1~2 堆密度在 0.75~0.80g/ml 之间, 远大于粉末形态产品, 可知所得球晶的静电效应大大降低。

综上可知, 本发明所得球形晶体更符合硫酸氢氯吡格雷产品现有技术通用的制剂工艺, 且有利于工艺水平的进一步提高。

通过进一步的放大实验研究得知, 实施例 1-3 中制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的工艺同样在大规模生产时表现为与实施例规模一致的效果, 可知对应的工艺同样适用于规模化生产。

上述实施例为本发明较佳的实施方式, 但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制, 其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化, 均应为等效的置换方式, 都包含在本发明的保护范围之内。

权利要求书

1、一种制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，所述方法包含如下步骤：

(1) 将氯吡格雷游离碱溶解在 2-丁醇中，得到浓度为 0.02~0.1g/mL 的游离碱溶液，在 0~35℃温度条件下，快速加入 0.5~2.0mol/L 硫酸的 2-丁醇溶液，加入硫酸与氯吡格雷游离碱的摩尔比为 0.8~1.1: 1；

(2) 保持步骤(1)温度范围，加入与氯吡格雷游离碱质量比为 1~10 wt%的硫酸氢氯吡格雷 I 晶型晶种后，保持温度搅拌 4~8h；

(3) 过滤、洗涤及干燥，得到硫酸氢氯吡格雷 I 晶型球形晶体；

其特征在于所述步骤(1)中硫酸 2-丁醇溶液加入的时间控制在 40 分钟以内。

2、根据权利要求 1 所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述步骤(1)中硫酸 2-丁醇溶液加入的时间控制在 20 分钟以内。

3、根据权利要求 1 或 2 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述硫酸 2-丁醇溶液的浓度为 0.6~1.0 mol/L。

4、根据权利要求 1-3 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述游离碱溶液的浓度为 0.040~0.065 g/mL，加入硫酸与氯吡格雷游离碱的摩尔比为 0.95~1.05: 1。

5、根据权利要求 1-4 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述步骤(4)中硫酸 2-丁醇溶液加入的时间控制在 10 分钟以内。

6、根据权利要求 1-5 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述步骤(1)的温度为 10~30℃。

7、根据权利要求 1-6 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述步骤(2)为在 20~30℃下保温 2-4h，后降温至 10-20℃继续搅拌析晶。

8、根据权利要求 1-7 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述硫酸氢氯吡格雷 I 晶型晶种与氯吡格雷游离碱的质量比为 1-5wt%。

9、根据权利要求 1-8 任意一项所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法，其特征在于所述方法进一步包含氯吡格雷碱的制备步骤：

(1) 将氯吡格雷盐溶于有机溶剂中；

(2) 用碱调节体系的 pH 值，分相后有机相用少量水洗涤，所得有机相加脱水剂除水；

(3) 除水后的有机相真空浓缩得到氯吡格雷游离碱。

10、根据权利要求 9 所述制备球形硫酸氢氯吡格雷 I 晶型的方法,其特征在于所述步骤(1)中:氯吡格雷盐优选自硫酸氢盐、樟脑磺酸盐、盐酸盐中的一种或一种以上以任意比例混合所得的混合物;所述氯吡格雷盐的纯度在 95%以上;所述有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯中一种或一种以上以任意比例混合所得的混合物;所述步骤(2)中:所述碱为碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾;所述脱水剂为无水硫酸镁、无水硫酸钠。

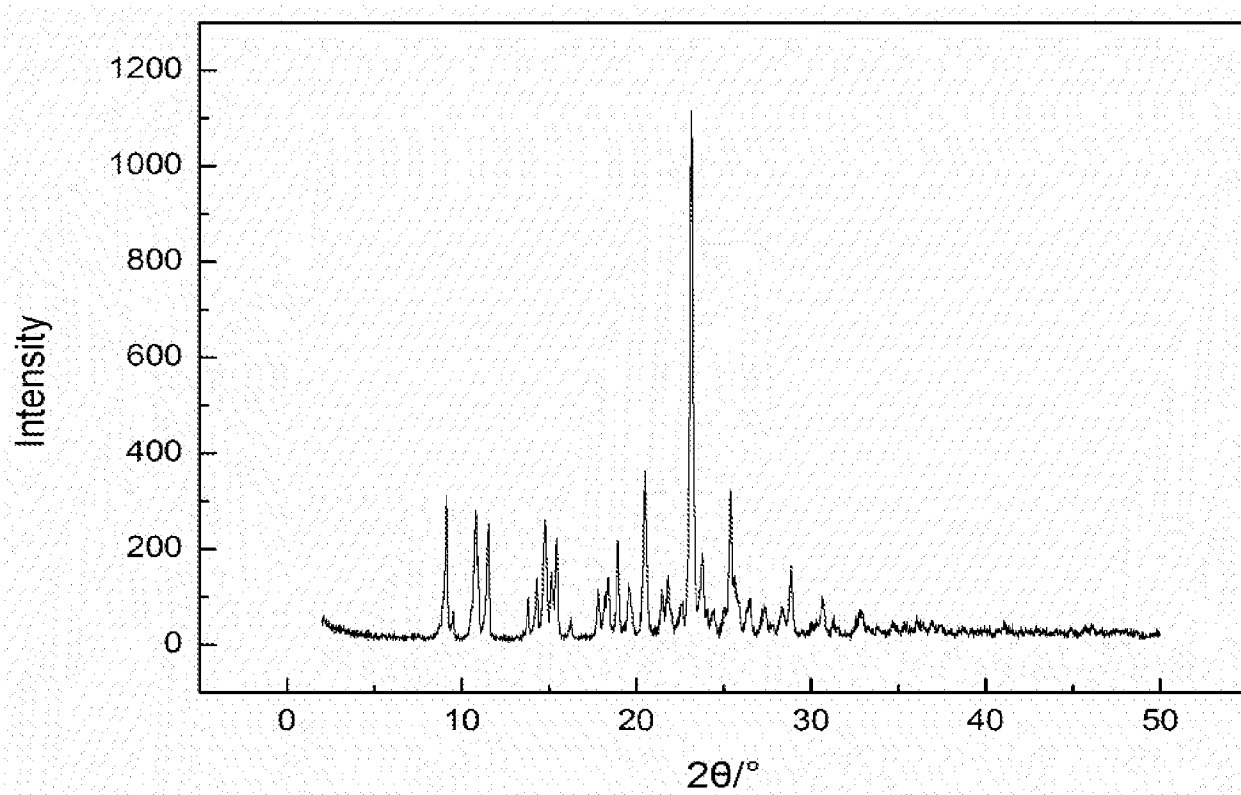


图 1

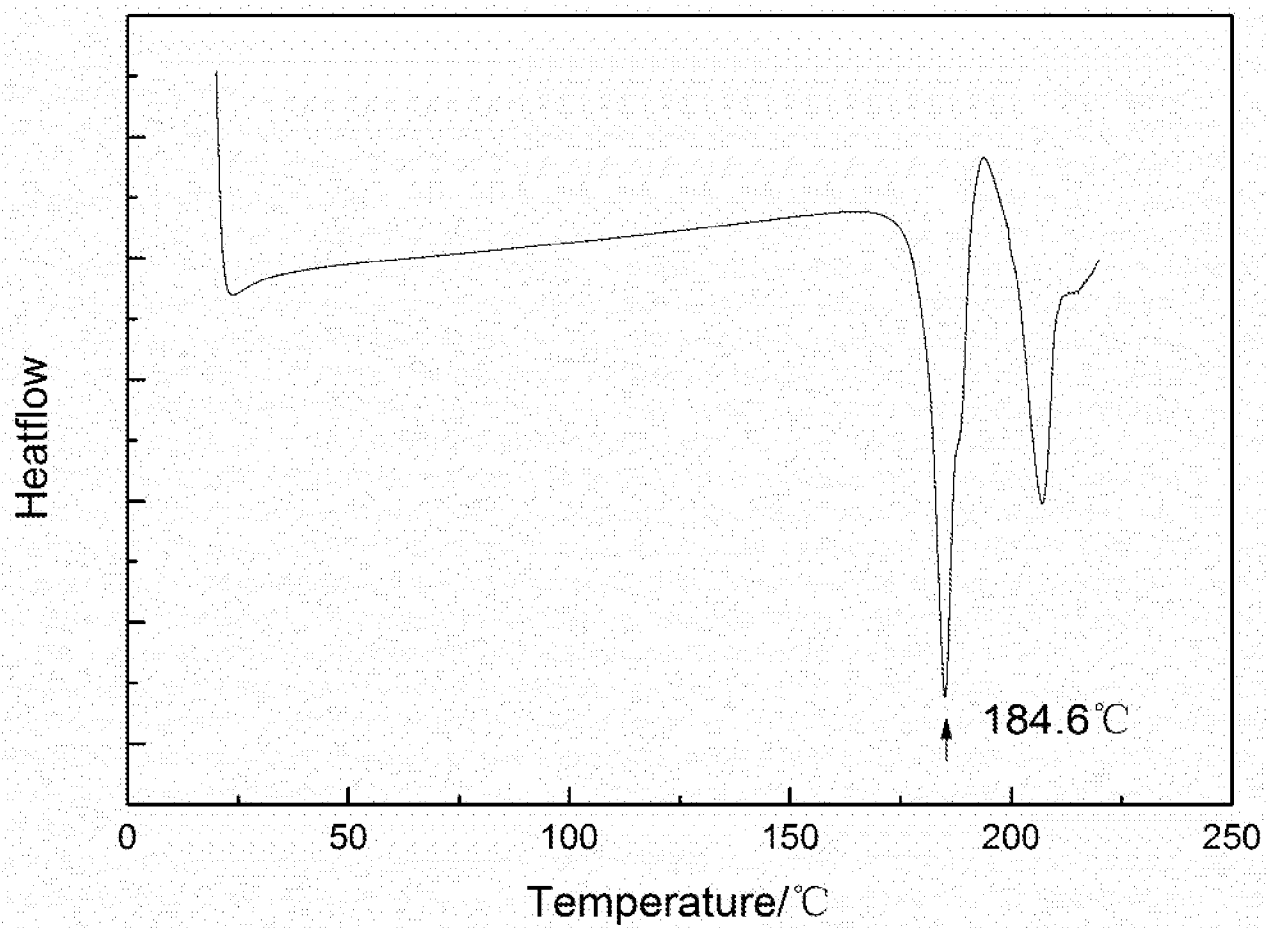


图 2

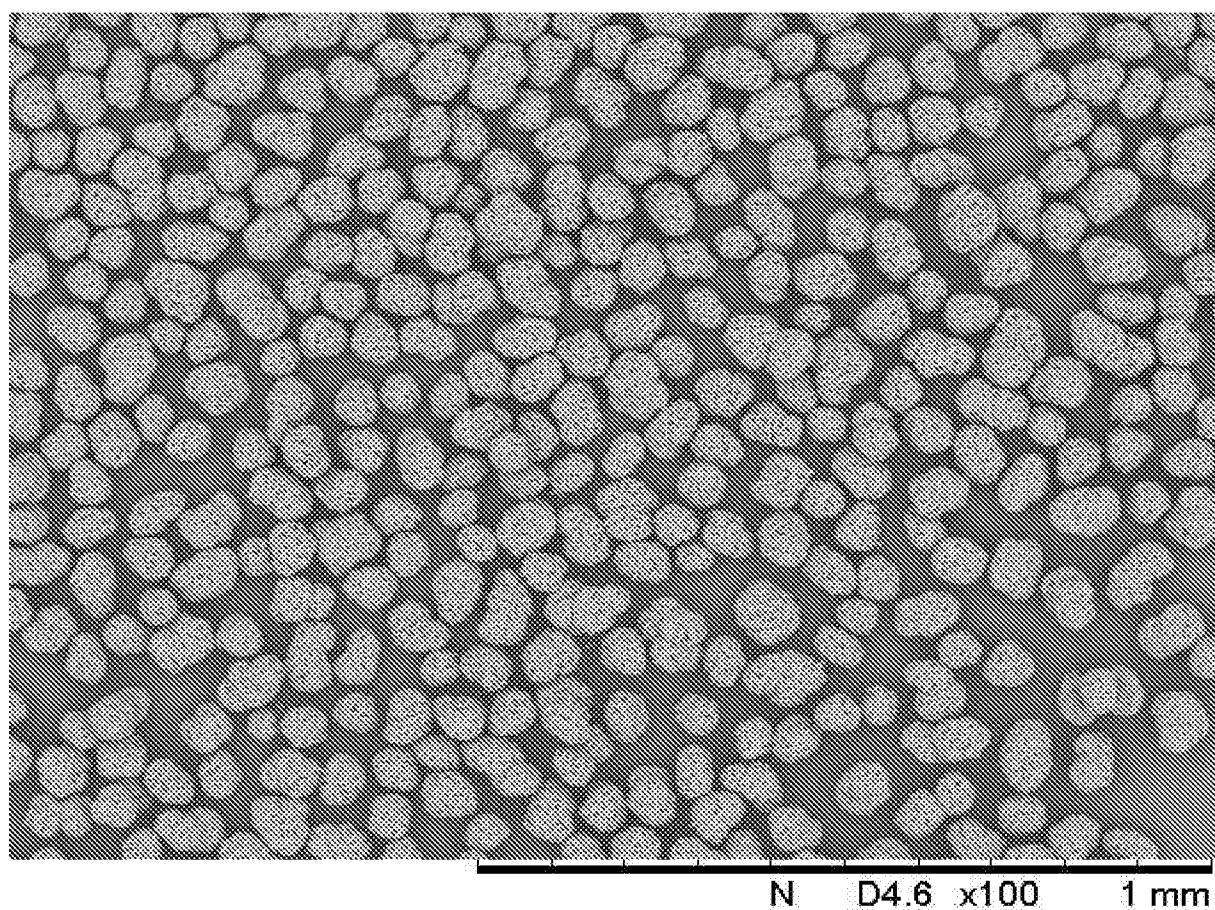


图 3

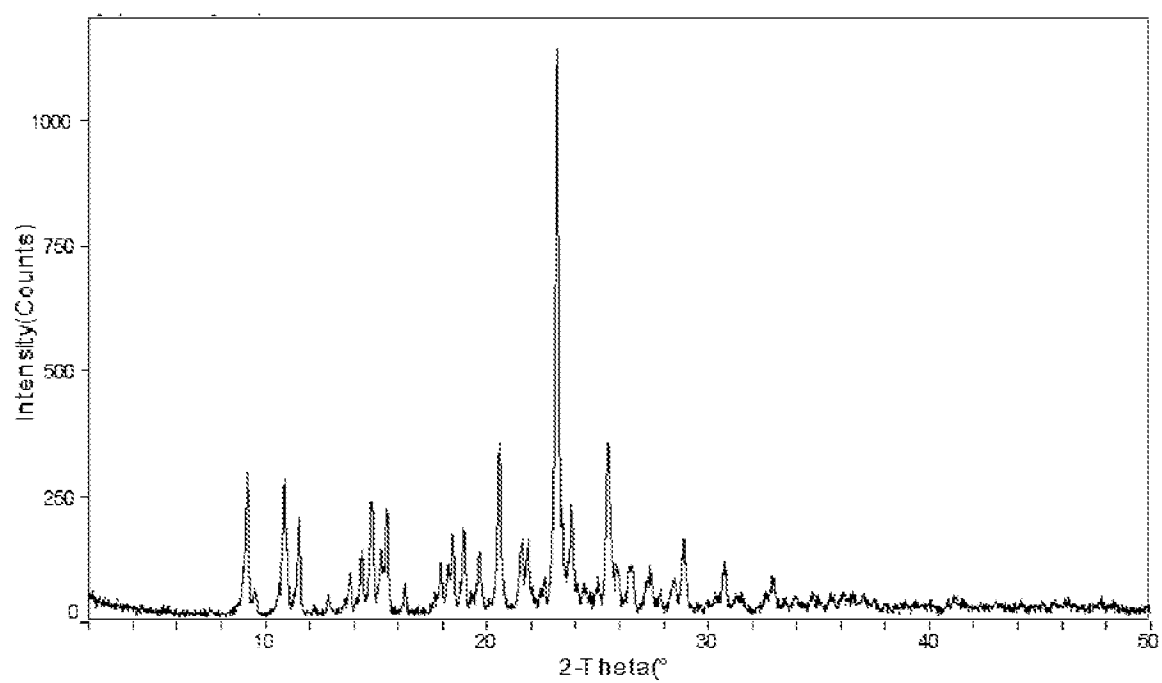


图 4

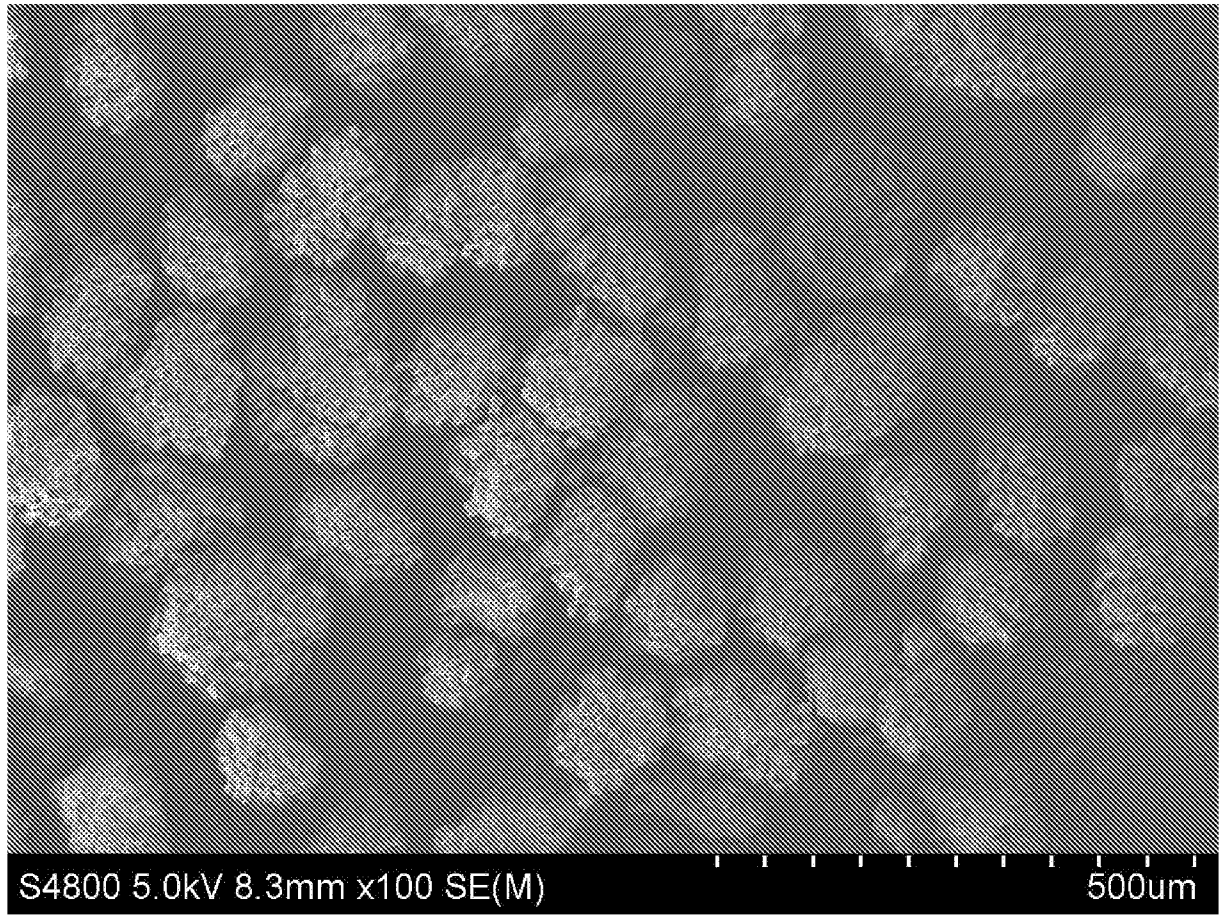


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/095926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04 (2006.01) i; C07D 498/02 (2006.01) i; A61K 31/425 (2006.01) i; A61K 31/4743 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT; CPRSABS; CNABS; CPEA; TWMED; DWPI; CTCMPD; CNKI; WPI; EPODOC; CA: 2-butyl, crystals, crystal, butyl alcohol, crystalline, butanol, clopidogrel, CAS: 135046-48-9, 120202-66-6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102050829 A (BEIJING HUAXI UNITED TECHNOLOGY DEV CO L) 11 May 2011 (11.05.2011) see claims 1-5	1-10
A	US 7772398 B2 (REDDYS LAB INC DR et al.) 10 August 2010 (10.08.2010) see embodiments 3 and 9	1-10
E	CN 104817571 A (TIANJIN UNIVERSITY SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 05 August 2015 (05.08.2015) see the whole description	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 September 2015	Date of mailing of the international search report 15 October 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer FAN, Hua Telephone No. (86-10) 62089313

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/095926

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102050829 A	11 May 2011	None	
US 7772398 B2	10 August 2010	US 2006205766 A1	14 September 2006
CN 104817571 A	05 August 2015	None	

A. 主题的分类 C07D 495/04(2006.01)i; C07D 498/02(2006.01)i; A61K 31/425(2006.01)i; A61K 31/4743(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT; CPRSABS; CNABS; CPEA; TWMED; DWPI; 中国药物专利数据库(CTCPD); CNKI; WPI; EPODOC, CA:2-丁醇, 晶型, 丁醇, 氢氯吡格雷, 氯吡格雷, 晶体, crystals, crystal, butyl alcohol, crystalline, butanol, clopidogrel, CAS: 135046-48-9, 120202-66-6														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 102050829 A (北京华禧联合科技发展有限公司) 2011年 5月 11日 (2011 - 05 - 11) 参见权利要求1-5</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7772398 B2 (REDDYS LAB INC DR等) 2010年 8月 10日 (2010 - 08 - 10) 参见实施例3、实施例9</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>CN 104817571 A (天津大学 深圳信立泰药业股份有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 参见说明书全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 102050829 A (北京华禧联合科技发展有限公司) 2011年 5月 11日 (2011 - 05 - 11) 参见权利要求1-5	1-10	A	US 7772398 B2 (REDDYS LAB INC DR等) 2010年 8月 10日 (2010 - 08 - 10) 参见实施例3、实施例9	1-10	E	CN 104817571 A (天津大学 深圳信立泰药业股份有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 参见说明书全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 102050829 A (北京华禧联合科技发展有限公司) 2011年 5月 11日 (2011 - 05 - 11) 参见权利要求1-5	1-10												
A	US 7772398 B2 (REDDYS LAB INC DR等) 2010年 8月 10日 (2010 - 08 - 10) 参见实施例3、实施例9	1-10												
E	CN 104817571 A (天津大学 深圳信立泰药业股份有限公司) 2015年 8月 5日 (2015 - 08 - 05) 参见说明书全文	1-10												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2015年 9月 29日		国际检索报告邮寄日期 2015年 10月 15日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		授权官员 樊华 电话号码 (86-10)62089313												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/095926

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	102050829	A	2011年 5月 11日	无	
US	7772398	B2	2010年 8月 10日	US 2006205766	A1 2006年 9月 14日
CN	104817571	A	2015年 8月 5日	无	