



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107857764 A

(43)申请公布日 2018.03.30

(21)申请号 201711188119.6

(22)申请日 2017.11.24

(71)申请人 威海贯标信息科技有限公司

地址 264205 山东省威海市威海经技区海  
滨南路28号321室

(72)发明人 孙爱梅

(51) Int. Cl.

*C07D 487/04*(2006.01)

*A61K 31/519*(2006.01)

*A61P 19/06*(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54)发明名称

一种别嘌醇的新晶型

(57)摘要

本发明涉及一种别嘌醇的新晶型,属于原料药制备技术领域。本发明的技术方案是:一种别嘌醇的新晶型,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 $7.34^\circ$ 、 $10.68^\circ$ 、 $12.61^\circ$ 、 $13.54^\circ$ 、 $14.59^\circ$ 、 $15.63^\circ$ 、 $17.00^\circ$ 、 $19.53^\circ$ 、 $20.82^\circ$ 、 $21.74^\circ$ 、 $25.07^\circ$   $2\theta$ 角位置有强吸收峰。本发明提供了一种具有很好的溶出性能的晶型。

1. 一种别嘌醇的新晶型,其特征在于,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 $7.34^\circ$ 、 $10.68^\circ$ 、 $12.61^\circ$ 、 $13.54^\circ$ 、 $14.59^\circ$ 、 $15.63^\circ$ 、 $17.00^\circ$ 、 $19.53^\circ$ 、 $20.82^\circ$ 、 $21.74^\circ$ 、 $25.07^\circ$   $2\theta$  角位置有强吸收峰。

2. 权利要求1所述别嘌醇晶型的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

第一步 将别嘌醇加至2%氢氧化钠溶液中,搅拌下加热至 $60^\circ\text{C}$ 溶解,加溶液总量1-3% (重量比)的异丙醇,用乙酸溶液调节溶液的pH值为8.4-9.6;

第二步 搅拌下,30分钟内冷却至 $40^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时;

第三步 搅拌下,20分钟内冷却至 $18^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时;

第三步,搅拌下,20分钟内冷却至 $-5^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时;

第五步 过滤,用异丙醇洗涤所得固体, $50^\circ\text{C}$ 真空干燥。

3. 权利要求2所述别嘌醇晶型的制备方法,其特征在于,第一步加异丙醇的量为总溶液量的1.5-2.3%(体积比)。

4. 权利要求1所述别嘌醇晶型的制备方法,其特征在于,第一步别嘌醇与2%氢氧化钠溶液的重量比为:10-30:100。

5. 一种权利要求1所述别嘌醇晶型的组合物,其特征在于,每1000片中含有所述别嘌醇结晶 100g,乳糖20 ~ 60g重量份、微晶纤维素 10 ~ 50g重量份、羟丙基纤维素8-16g、交联羧甲基纤维素钠5-12g、硬脂酸镁 0.5-2 g。

## 一种别嘌醇的新晶型

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种别嘌醇的新晶型,属于原料药制备技术领域。

### 背景技术

[0002] 痛风是因血尿酸增高及尿酸盐结晶在关节和组织沉积而引起的一组综合征,它包括关节炎、痛风石、泌尿道尿酸性结石及痛风性肾病等。引起痛风的原因为体内嘌呤代谢的最终产物—尿酸过剩,高于正常值。这可因尿酸氧化酶(或尿酸酶)的缺乏使尿酸不能被氧化而增多;亦可因肾脏功能不全使尿酸排泄减少,两者均可造成高尿酸血症。

[0003] 针对痛风的不同临床阶段,抗痛风药可分为控制急性关节炎症状和抗高尿酸血症两大类药物。控制痛风性关节炎症状的药物主要包括秋水仙碱、非甾体类抗炎药和糖皮质激素等;抗高尿酸血症类药物主要包括抑制尿酸生成药和促进尿酸排出药。

[0004] 别嘌醇属于抑制尿酸生成药中的一种,在临床上有着广泛的用途。别嘌醇不溶于水,属于难溶性药物,在制剂的制备过程中,为了增加原料药的溶出度,需要特殊添加一些化学成分,这为制剂的制备增加了难度,同时,也让患者多吃了一些化学的东西。中国专利201310130443提供了一种晶型的制备方法,但过程过于复杂,不适合工业生产。为给患者提供一种安全的临床药品,需要提供一种溶解度好的原料药品型。

[0005] 发明内容发明目的:本发明的目的是提供一种溶解度大的别嘌醇新晶型,该新晶型适宜于口服固体制剂的制备。

[0006] 本发明的技术方案是:一种别嘌醇的新晶型,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 $7.34^\circ$ 、 $10.68^\circ$ 、 $12.61^\circ$ 、 $13.54^\circ$ 、 $14.59^\circ$ 、 $15.63^\circ$ 、 $17.00^\circ$ 、 $19.53^\circ$ 、 $20.82^\circ$ 、 $21.74^\circ$ 、 $25.07^\circ$   $2\theta$  角位置有强吸收峰。

[0007] 本发明所述别嘌醇结晶的制备方法,包括如下步骤:

第一步 将别嘌醇加至2%氢氧化钠溶液中,搅拌下加热至 $60^\circ\text{C}$ 溶解,加溶液总量1-3%(重量比)的异丙醇。用乙酸溶液调节溶液的pH值为8.4-9.6。

[0008] 第二步 搅拌下,30分钟内冷却至 $40^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时。

[0009] 第三步 搅拌下,20分钟内冷却至 $18^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时。

[0010] 第三步,搅拌下,20分钟内冷却至 $-5^\circ\text{C}$ ,继续搅拌20分钟,保温静置2小时。

[0011] 第五步 过滤,用异丙醇洗涤所得固体, $50^\circ\text{C}$ 真空干燥。

[0012] 本发明技术方案,收率可达90%,纯度不低于99.5%。符合原料药的标准要求。

[0013] 本发明优选的技术方案,是第一步加异丙醇的量为总溶液量的1.5-2.3%(体积比)。

[0014] 本发明优选的技术方案,是第一步别嘌醇与2%氢氧化钠溶液的重量比为:10-30:100。

[0015] 本发明所述晶型的组合物,其是固体口服制剂片剂,可以包含乳糖一水合物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁等。不需要添加表面活性剂。

[0016] 本发明所述晶型的组合物,优选的,每1000片中含有所述别嘌醇结晶 100g,乳糖 20 ~ 60g重量份、微晶纤维素 10 ~50g重量份、羟丙基纤维素8-16g、交联羧甲基纤维素钠5-12g、硬脂酸镁 0.5-2 g。

[0017] 有益效果:本发明所得晶型,具有很好的溶出性能。其口服制剂不需要添加表面活性剂就可以达到药典规定的溶出度。

[0018] 附图说明:图1 本发明所述晶型的粉末 X- 射线衍射图。

[0019] 实施例1:

10g别嘌醇溶解于100g 2%氢氧化钠溶液中,搅拌下,加热至60℃溶解,加入1.1g异丙醇,用乙酸溶液调节溶液的pH值为8.4。按技术方案所述第二步至第五步的步骤操作,所得固体使用 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7.34°、10.68°、12.61°、13.54 °、14.59°、15.63 °、17.00 °、19.53 °、20.82 °、21.74 °、25.07 ° 2 $\theta$  角位置有强吸收峰。衍射图见附图1,收率90.12%,HPLC纯度为99.6%。

[0020] 实施例2、30g别嘌醇溶解于100g 2%氢氧化钠溶液中,搅拌下,加热至60℃溶解,加入3.9g异丙醇,用乙酸溶液调节溶液的pH值为9.6。按技术方案所述第二步至第五步的步骤操作,所得固体使用 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7.34°、10.68°、12.61°、13.54 °、14.59°、15.63 °、17.00 °、19.53 °、20.82 °、21.74 °、25.07 ° 2 $\theta$  角位置有强吸收峰。衍射图见附图1,收率90.62%,HPLC纯度为99.8%

实施例3、20g别嘌醇溶解于100g 2%氢氧化钠溶液中,搅拌下,加热至60℃溶解,加入2.4g异丙醇,用乙酸溶液调节溶液的pH值为9.0。按技术方案所述第二步至第五步的步骤操作,所得固体使用 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7.34°、10.68°、12.61°、13.54 °、14.59°、15.63 °、17.00 °、19.53 °、20.82 °、21.74 °、25.07 ° 2 $\theta$  角位置有强吸收峰。衍射图见附图1,收率91.02%,HPLC纯度为99.8%。

[0021] 实施例4、实施例3别嘌醇结晶 100g,乳糖30g重量份、微晶纤维素 30g重量份、羟丙基纤维素12g、交联羧甲基纤维素钠8g、硬脂酸镁 12 g。普通湿法制粒,制备1000片。

[0022] 实施例5、实施例2别嘌醇结晶 100g,乳糖20g重量份、微晶纤维素 10重量份、羟丙基纤维素16g、交联羧甲基纤维素钠5g、硬脂酸镁 2 g,普通湿法制粒,制备1000片。

[0023] 实施例6、实施例1别嘌醇结晶 100g,乳糖60g重量份、微晶纤维素 50g重量份、羟丙基纤维素8g、交联羧甲基纤维素钠12g、硬脂酸镁 0.5 g,普通湿法制粒,制备1000片。

[0024] 对照例:市售别嘌醇原料药100g(也是本发明晶型制备的原料,经检测为无定型),乳糖30g重量份、微晶纤维素 30g重量份、羟丙基纤维素12g、交联羧甲基纤维素钠8g、硬脂酸镁 12 g。普通湿法制粒,制备1000片。

[0025] 试验例:测定实施例4-6及对照例样品的溶出度。照溶出度测定法(中华人民共和国药典 2010 年版二部附录 XC 第二法),0.25%十二烷基硫酸钠溶液900ml 为溶出介质,转速为每分钟 50 转,依法操作,经 45 分钟时,取溶液适量,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释,用 HPLC 法测定。试验结果记录于表1。

表1.

	溶出度,%
对照例	51.3
实施例4	86.2

实施例5	85.6
实施例6	85.5

表1数据说明,本发明晶型用于口服片剂的制备,其溶出度有了极大的改善,这对于降低口服制剂中活性成分的用量有着积极的意义。

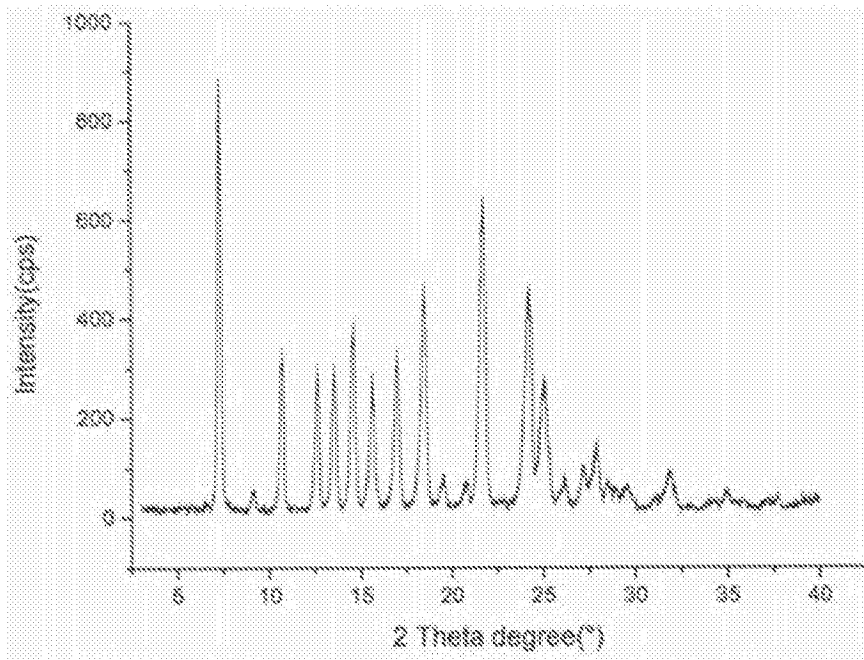


图1