



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107245041 A

(43)申请公布日 2017.10.13

(21)申请号 201710377001.1

C07C 57/30(2006.01)

(22)申请日 2017.05.25

(71)申请人 北京万鹏朗格医药科技有限公司

地址 100871 北京市海淀区中关村大街18
号8层05-148

(72)发明人 李淑君 王竹艾 张金成

(74)专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务
所(普通合伙) 11350

代理人 汤东凤

(51)Int.Cl.

C07C 277/08(2006.01)

C07C 279/14(2006.01)

C07C 51/41(2006.01)

C07C 51/42(2006.01)

C07C 51/43(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种精氨酸布洛芬的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种精氨酸布洛芬的制备方法,包括以下步骤:1)向甲醇溶液中依次加入布洛芬和精氨酸,溶解澄清;2)40-60℃旋蒸,蒸干后加入无水乙醇溶解;3)搅拌结晶,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。本发明的精氨酸布洛芬的制备方法,其工艺条件解决了精氨酸原料难溶于有机溶剂,加水又使精氨酸布洛芬产品难以析出的矛盾,反应完全,产品质量好,不含水,工艺过程操作简单。

1. 一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
 - 1) 向甲醇溶液中依次加入布洛芬和精氨酸,溶解澄清;
 - 2) 40-60℃旋蒸,蒸干后加入无水乙醇溶解;
 - 3) 搅拌结晶,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。
2. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤1)中的布洛芬和精氨酸的摩尔比为1:1。
3. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤1)中,布洛芬和精氨酸与甲醇的固液比小于1:1。
4. 根据权利要求3所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤1)中,布洛芬和精氨酸与甲醇的固液比为1:(5-10)。
5. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤2)中,旋蒸至瓶内泡沫挂于瓶壁为止。
6. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤3)中,结晶的温度为-50℃~100℃。
7. 根据权利要求6所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤3)中,结晶的温度为0~50℃。
8. 根据权利要求7所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤3)中,结晶的温度为10~50℃。
9. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤3)具体为:加入晶种,搅拌过夜,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。
10. 根据权利要求1所述的一种精氨酸布洛芬的制备方法,其特征在于,所述步骤3)具体为:50℃搅拌析晶30min后,停止加热机械搅拌过夜,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。

一种精氨酸布洛芬的制备方法

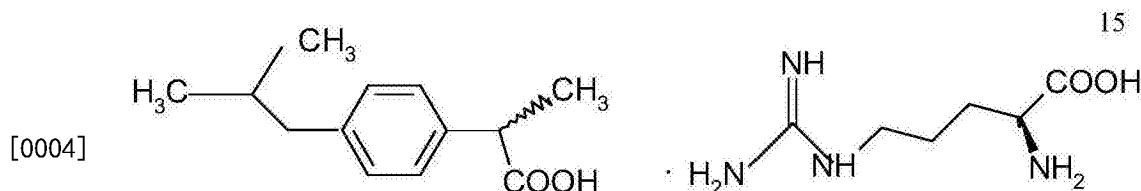
技术领域

[0001] 本发明属于化工制药领域,特别涉及一种精氨酸布洛芬的制备方法。

背景技术

[0002] 多晶型现象在有机药物中广泛存在,同一种化学结构的药物,同于结晶条件如溶剂、温度、冷却速度、析晶速度等不同,形成结晶时分子排列与晶格结构不同,因而形成不同的晶型。晶型不同,导致晶格能不同,导致药物的熔点、溶解速度、溶解度等不同,从而可能影响生物利用度。

[0003] 精氨酸布洛芬是一种优良的解热镇痛药,本品对各种疼痛有效,而副作用小,已经被大量使用。其结构式如下:



式(I) 精氨酸布洛芬结构式

[0005] 中国专利CN200810102110中,采种用将布洛芬和精氨酸分别溶于醇中两相搅拌下滴加混合,但精氨酸不溶于乙醇,不能制成精氨酸醇溶液,如用水溶解精氨酸制成水溶液,就会出现室温不能析晶或析晶不完全现象;中国专利CN200610129620,采用先将精氨酸溶于95%乙醇中制成均一溶液,再搅拌下加入精氨酸固体,升温至40~80℃,搅拌反应后再析晶,往往导致不能析晶或析晶量极少,难以工业化。中国专利CN201310067329.5,采用丙酮水作溶剂,因丙酮水不共沸,难以除去水。中国专利CN201210067915.5,采用水为溶剂,将精氨酸与布洛芬在水中成盐,成水溶液,再经喷雾干燥,得精氨酸布洛芬,此方法难以除去杂质,且能耗大。上述所有方法均使用了水,以使成盐充分,成均一溶液,但有水存在下导致产品难以析出,或水难以除去,而不用水,则精氨酸与布洛芬难以成均一溶液,确保成盐充分。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供一种重复性强,工艺条件要求简单,成本低廉,更适合工业化生产制备纯白、高品质精氨酸布洛芬纯品的精氨酸布洛芬的制备方法,使用本发明方法制备的精氨酸布洛芬,具有含量高,外观纯白,能满足高品质制剂生产的需求。

[0007] 本发明所要解决的技术问题是通过以下技术方案来实现的:

[0008] 一种精氨酸布洛芬的制备方法,包括以下步骤:

[0009] 1) 向甲醇溶液中依次加入布洛芬和精氨酸,溶解澄清;

[0010] 2) 40~60℃旋蒸,蒸干后加入无水乙醇溶解;

[0011] 3) 搅拌结晶,抽滤,50℃烘干4~6h,得精氨酸布洛芬成品。

[0012] 优选地,上述技术方案中,所述步骤1)中的布洛芬和精氨酸的摩尔比为1:1。

[0013] 优选地,上述技术方案中,所述步骤1)中,布洛芬和精氨酸与甲醇混合后的混合物的固液比小于1:1。

[0014] 优选地,上述技术方案中,所述步骤1)中,布洛芬和精氨酸混合后的混合物与甲醇的固液比为1:(5-10)。

[0015] 优选地,上述技术方案中,所述步骤2)中,旋蒸至瓶内泡沫挂于瓶壁为止。

[0016] 优选地,上述技术方案中,所述步骤3)中,结晶的温度为-50~+100℃。

[0017] 优选地,上述技术方案中,所述步骤3)中,结晶的温度为0~50℃。

[0018] 优选地,上述技术方案中,所述步骤3)中,结晶的温度为10~50℃。

[0019] 优选地,上述技术方案中,所述步骤3)具体为:加入晶种,搅拌过夜,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。

[0020] 优选地,上述技术方案中,所述步骤3)具体为:50℃搅拌析晶30min后,停止加热机械搅拌过夜,抽滤,50℃烘干4-6h,得精氨酸布洛芬成品。

[0021] 本申请的原理是:利用精氨酸布洛芬易溶于甲醇,因此采用甲醇为溶剂,将等当量的精氨酸与布洛芬先加到甲醇中溶解成盐,成均一溶液,再回收甲醇,再加乙醇析晶即很容易得到精氨酸布洛芬。

[0022] 本发明上述技术方案,具有如下有益效果:

[0023] 与现有技术相比,本发明的精氨酸布洛芬的制备方法,其工艺条件解决了精氨酸原料难溶于有机溶剂,加水又使精氨酸布洛芬产品难以析出的矛盾,反应完全,产品质量好,不含水,工艺过程操作简单。

具体实施方式

[0024] 下面对本发明的具体实施例进行详细描述,以便于进一步理解本发明。

[0025] 以下实施例中所有使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。以下实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可通过商业途径获得。

[0026] 实施例1

[0027] 一种精氨酸布洛芬的制备方法,包括以下步骤:

[0028] 1) 向20ml甲醇溶液中依次加入布洛芬2.060g和精氨酸1.747g,溶解澄清;

[0029] 2) 40℃旋蒸,蒸干至瓶内泡沫状挂于瓶壁,加入30ml无水乙醇溶解泡沫;

[0030] 3) 加晶种室温搅拌过夜,抽滤得晶体湿重6.9g,50℃烘干4h,得干重3.3g的精氨酸布洛芬成品。

[0031] 上述成品的收率89.2%,105℃烘干,无质量变化,测定熔点为163.1~166.2℃,测定PH为6.83,氢谱检测:无溶剂残留。

[0032] 结果表明:用甲醇作溶剂较为适宜,收率良好且操作简便。

[0033] 实施例2

[0034] 一种精氨酸布洛芬的制备方法,包括以下步骤:

[0035] 1) 向300ml甲醇溶液中依次加入布洛芬20.60g和精氨酸17.47g,室温搅拌至澄清;

[0036] 2) 50℃旋蒸,蒸干,加入300ml无水乙醇;

[0037] 3) 50℃搅拌析晶30min,停止加热机械搅拌过夜,加晶种室温搅拌过夜,抽滤得晶体湿重6.9g,50℃烘干6h,得干重34.7g的精氨酸布洛芬成品。

[0038] 上述成品的收率93.8%，测定熔点为165.2~166.2℃，测定PH为7.02。

[0039] 结果表明：升高初始析晶温度至50℃，有利于较大晶体形成，所得产品熔点更高，熔程更短，纯度更高。

[0040] 对比例1

[0041] 1) 将2ml水置于100ml烧瓶中，加热至83℃，搅拌下1min内加入精氨酸1.747g溶解澄清，搅拌下加入布洛芬2.065g，溶解，溶液呈白色粘稠。

[0042] 2) 继续向其中加入无水乙醇10ml，溶液澄清。室温冷却5.5小时后，无晶体析出。置于冰箱保鲜层冷却过夜，溶液仍澄清，无晶体析出。

[0043] 3) 将溶液40℃旋蒸蒸干，再分三次加入100ml无水乙醇带水，直至蒸干瓶内物质呈泡沫状(溶液内水随乙醇蒸出)。向瓶内加入22ml无水乙醇，室温搅拌4h，溶液仍澄清，无晶体析出。向瓶内加入50ml乙酸乙酯，继续室温搅拌过夜。搅拌过夜的溶液呈白色粘稠膏状。

[0044] 4) 抽滤得晶体湿重7.9g。晶体细小，不易抽滤。50℃烘箱中烘干6h，得干重3.5g。

[0045] 上述成品收率94.6%，测熔点163.1~166.2，测PH 6.99，干燥失重：105℃烘干4h，无重量变化。

[0046] 结果表明：在有水的存在下精氨酸布洛芬晶体很难析出；加入乙酸乙酯处理后所得晶体状态仍不理想；烘干温度和时间设置为50℃，5~6h。

[0047] 对比例2

[0048] 1) 将2ml水置于100ml烧瓶中，加热至83℃，搅拌下1min内加入精氨酸1.747g溶解澄清，搅拌下加入布洛芬2.065g，溶解，溶液呈无色粘稠。

[0049] 2) 继续向其中加入无水乙醇10ml，溶液变稀。搅拌，冷却至室温。

[0050] 3) 加入晶种，冰箱保鲜层冷藏过夜。过夜后溶液略显浑浊，少量晶体析出，晶体过细过少，过滤未得到产品。

[0051] 结果表明：水的存在不利于精氨酸布洛芬的晶体析出，加晶种也无关键性影响。

[0052] 本发明的精氨酸布洛芬的制备方法，其工艺条件解决了精氨酸原料难溶于有机溶剂，加水又使精氨酸布洛芬产品难以析出的矛盾，反应完全，产品质量好，不含水，工艺过程操作简单。

[0053] 虽然本发明已以实施例公开如上，然其并非用于限定本发明，任何本领域技术人员，在不脱离本发明的精神和范围内，均可作各种不同的选择和修改，因此本发明的保护范围由权利要求书及其等同形式所限定。