

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/19 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813599.7

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100542525C

[22] 申请日 2002.5.17 [21] 申请号 02813599.7
[30] 优先权

[32] 2001.5.18 [33] EP [31] 01112236.3

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005435 2002.5.17

[87] 国际公布 WO2002/094255 德 2002.11.28

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.5

[73] 专利权人 隆萨股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·黑尔-弗兰克 H·厄尔

D·片泽拉 U·萨舍尔

B·杰克逊

[56] 参考文献

US6090978A 2000.7.18

WO9834897A 1998.8.13

审查员 雷耀龙

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 3 页

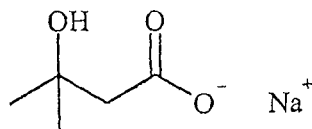
[54] 发明名称

制备 3-羟基-3-甲基丁酸钠固体制剂的方法

[57] 摘要

通过用氢氧化钠水溶液水解 4,4-二甲基氧杂环丁-2-酮,制得 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液,并用合成硅酸吸收所制得的溶液,由此制备 3-羟基-3-甲基丁酸钠固体制剂。所述制剂略微吸湿,并易于搬运。

1. 一种制备通式所示 3-羟基-3-甲基丁酸钠固体制剂的方法，



其特征在于，在第一工艺步骤中，使 4,4-二甲基氧杂环丁-2-酮和氢氧化钠水溶液反应，形成 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液，若合适的话浓缩，然后在另一工艺步骤中将这种溶液加入到合成二氧化硅中，若合适的话将所得产品干燥。

2. 权利要求 1 所述的方法，其特征在于，在减压条件下将 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液浓缩至至少 50 重量%的浓度。

3. 权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于，加入到合成二氧化硅中的操作是在滚筒混合器、犁头混合器或者锥形混合器或者强力混合器中进行的。

4. 权利要求 1-2 任一项所述的方法，其特征在于，加入到合成二氧化硅中的操作是通过首先加入合成二氧化硅，然后加入 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液来进行的。

5. 权利要求 3 所述的方法，其特征在于，加入到合成二氧化硅中的操作是通过首先加入合成二氧化硅，然后加入 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液来进行的。

6. 权利要求 1-2 任一项所述的方法，其特征在于，为了提高流动性，再加入憎水二氧化硅。

7. 权利要求 3 所述的方法，其特征在于，为了提高流动性，再加入憎水二氧化硅。

8. 权利要求 4 所述的方法，其特征在于，为了提高流动性，再加入憎水二氧化硅。

9. 权利要求 5 所述的方法，其特征在于，为了提高流动性，再加入憎水二氧化硅。

10. 一种固体组合物，所述组合物包含 3-羟基-3-甲基丁酸钠和合成二氧化硅，由权利要求 1-9 任一项所述方法制得。

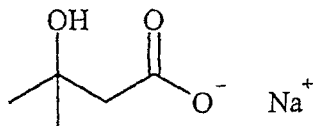
11. 权利要求 10 所述的固体组合物，其特征在于，以干物质计，3-羟基-3-甲基丁酸钠的含量至少为 25 重量%。

12. 权利要求 11 所述的固体组合物，其特征在于，以干物质计，3-羟基-3-

甲基丁酸钠的含量为 25-50 重量%。

制备 3-羟基-3-甲基丁酸钠固体制剂的方法

本发明涉及制备以下通式所示 3-羟基-3-甲基丁酸(β -羟基- β -甲基丁酸, HMB)的钠盐的固体制剂的方法。



3-羟基-3-甲基丁酸是一种活性化合物,它用作人类和动物用的药物和食物添加剂,例如用于降低血液中的胆固醇(WO-A-94/06417),或者用于降低氮排泄,尤其是用于患者和/或老年人(WO-A-94/14429)。通常,用于此目的的并不是游离酸,而是生理上可接受的盐,例如钙盐。出于经济原因,尤其是用于动物营养或兽用药物时,最好也能使用其钠盐。虽然这在文献中已经重复提及,但是并没有说明其固体制剂的工业制备方法,并且发现它不能稳定储存并吸湿,因此难以进行加工。

因此,本发明的目的是提供一种制备 3-羟基-3-甲基丁酸钠的简单且经济的方法,所述 3-羟基-3-甲基丁酸钠能稳定储存,其吸湿性低并且呈固体形式(粉状)。

通过本发明权利要求 1 中所述的方法可以达到这一目的。

已经发现,用氢氧化钠水溶液水解 4,4-二甲基氧杂环丁-2-酮可以制得 3-羟基-3-甲基丁酸钠的溶液,若浓缩后合适的话,将此溶液加入到合成二氧化硅中。如果合适的话,之后进行干燥,可以形成低吸湿性的、可自由流动并且便于搬运的形式。

特别是,合适的合成二氧化硅是市售的常规沉淀二氧化硅,例如可从 Degussa 以 Slipernat®商品名购得。

所述 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液较好是通过在减压条件下蒸馏除去水来浓缩成至少 50 重量%,尤其较好是 70-80 重量%。在上述浓度下,所述溶液方便地保持在 60-65℃ 的温度下,防止结晶。所述浓缩可以在实验室规模下进行,例如在常规蒸馏装置内;或者在工业规模下进行,例如在薄膜蒸发器中。但是,也可以直接使用在合成过程中出现的含量例如为 20-30 重量%的溶液。

施加 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液可以在常规混合装置中进行，较好是使用较缓和的混合器类型，例如滚筒混合器、犁头混合器或者锥形混合器、喷雾混合器或者(慢速)强力混合器。令人惊奇的是，混合过程太剧烈会导致形成结块。

所述施加较好是以如下方式进行：首先加入合成二氧化硅，然后再加入 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液。

为了降低成品中的含水量，可以以本来已知的方式干燥所述成品。但是，即使不干燥，也可以获得含水量最高 30 重量%的产品，它仍旧可以自由流动并且其外表是干燥的。

而且为了提高其流动性，若合适的话，可以往本发明制得的产品中加入憎水二氧化硅(如 Sopernat[®]D17)或者另一种流动性改进剂。在这种情况下，例如以所述干物质计，可以在所述混合工艺结束时加入 0.2-0.4 重量%的憎水二氧化硅，并可在短时间(例如 30 分钟)内混合。

本发明方法制得的固体组合物同样是本发明的主题，该组合物包含 3-羟基-3-甲基丁酸钠和合成二氧化硅。

以干物质计，本发明组合物较好包含至少 25 重量%，尤其更好是 25-50 重量%3-羟基-3-甲基丁酸钠。

以下实施例说明本发明的步骤，但决不限于此。

实施例 1

制备 3-羟基-3-甲基丁酸钠溶液

将氢氧化钠(127.3g, 3.15mol)的水(1.5l)溶液冷却至 0℃。然后，在约 2.25 小时剧烈搅拌过程中滴加粗制 4, 4-二甲基氧杂环丁-2-酮(β -异戊内酯, 336.7g, 3mol, 通过使乙烯酮和丙酮反应来制得)，同时温度保持在 1.5-2℃。在 0℃下将所述反应混合物再搅拌 15 分钟，然后在 22℃下再加热 40 分钟。之后，在约 3 小时内在 300 毫巴下蒸馏除去 415g 水。以这种方式，制得 1533g 包含约 27.5 重量%3-羟基-3-甲基丁酸钠的溶液。

实施例 2

制备固体制剂

在 56℃下，在 50 毫巴压力下将实施例 1 所述的溶液浓缩至 57.5 重量%。将 50g 合成二氧化硅(Sipernat[®]50, Degussa AG)加入 Eirich 强力混合器(R02

型)中。将盘片旋转设定在 2 档(旋转叶片头不动),并在 1 小时内通过管子加入 100g 溶液。然后再继续混合 0.5 小时。获得不含结块、可自由流动、外表干燥的均匀产品。