



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112194574 B

(45) 授权公告日 2022.03.29

(21) 申请号 202011089561.5

C07C 47/575 (2006.01)

(22) 申请日 2020.10.13

审查员 马晓婧

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112194574 A

(43) 申请公布日 2021.01.08

(73) 专利权人 天津大学

地址 300350 天津市津南区海河教育园雅
观路135号天津大学北洋园校区

(72) 发明人 龚俊波 刘岩博 陈明洋 孙萌萌

闫辉 姚孟惠 侯宝红 尹秋响

(74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代

理事务所 12201

代理人 王丽

(51) Int. Cl.

C07C 45/81 (2006.01)

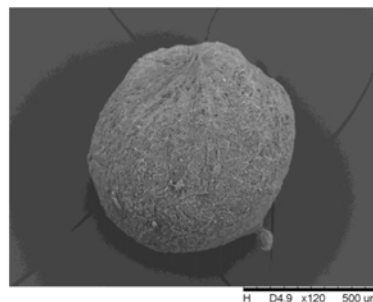
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种邻香草醛球形晶体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种邻香草醛球形晶体的制备方法。在40~50℃下,配制邻香草醛浓度为0.01~0.20g/mL的邻香草醛-水混合悬浮液;维持搅拌至溶液发生液液相分离;将溶液骤冷至1~15℃,持续搅拌至出品;加入质量分数为0.02%~0.40%的表面活性剂(基于邻香草醛-水混合溶液的质量),保持搅拌0.5~5h,使晶体聚结成球。过滤、洗涤、干燥,得到邻香草醛球形晶体。所述结晶过程原料单一,溶剂只涉及到水,绿色环保,工艺简单。球晶产品颗粒粒径可通过搅拌速率有效调节,产品的平均粒径300~1200微米左右;晶体颗粒圆润,流动性高,休止角在30°~33°之间,振实密度为0.50~0.58g/cm³。



1. 一种邻香草醛球形晶体的制备方法,其特征是,包含如下步骤:

(1) 在40~50℃下,配制邻香草醛浓度为0.01~0.20g/mL的邻香草醛-水悬浮液;搅拌至发生液液相分离且使邻香草醛油滴分散在水中;

(2) 将步骤(1)中溶液降温至1~15℃后,持续搅拌至结晶;加入表面活性剂,继续搅拌0.5~5h,使晶体聚结成紧实球体;

(3) 过滤、洗涤、干燥,得到邻香草醛球形晶体;

所述步骤(2)中降温速率为4℃~5℃/1min;对于50~100mL体积的溶液,搅拌速率保持在100~300rpm;表面活性剂选自硬脂酸钠、六偏磷酸钠、十二烷基苯磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种;表面活性剂添加量为邻香草醛-水混合溶液质量分数的0.02%~0.40%。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征是,所述步骤(3)中的洗涤为利用水进行洗涤。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征是,所述步骤(3)中的干燥条件为常压,温度30~50℃,干燥时间12~48h。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征是,所述步骤(2)中对于50~80mL体积的溶液,搅拌速率保持为100~300rpm。

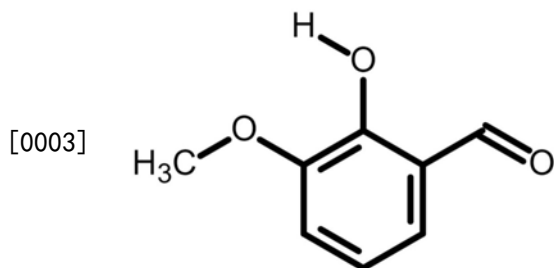
一种邻香草醛球形晶体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学工程工业结晶技术领域,具体涉及一种邻香草醛球形晶体的制备方法。

背景技术

[0002] 邻香草醛 (CAS:148-53-8),化学名称2-羟基-3-甲氧基苯甲醛,别名邻香兰素,2-香草醛等。邻香草醛的主要用途是作为医药中间体,是合成多种原料药和香料的重要起始原料,同时也被用于制药及电镀等工业。英文名称ortho-vanillin,分子式 $C_8H_8O_3$,分子量152.15,通常为淡黄色结晶固体,熔点为 40°C - 42°C 。微溶于冷水,可溶于热水、乙醇、乙醚、丙酮等溶剂。邻香草醛是一种常用于化学产业的具有芳香气味的有机合成中间体,具有很多和其同分异构体香草醛类似的作用。在离体的情况下,邻香草醛可以清除活性氧自由基,活性氮自由基,具有抗真菌和抗细菌的作用。近几年研究发现邻香草醛可以减少镰状细胞性贫血患者红细胞聚合和镰状化,减少其离子的损伤。得益于邻香草醛的抗炎抗氧化的功能,其有希望作为一种新的跨膜蛋白拮抗剂,成为睡眠呼吸暂停治疗的有效药物。



[0004] 制剂的类型对邻香草醛原料药的晶习和粒径大小有着不同的要求,比如用于直接压片或胶囊填装的邻香草醛原料药需要较大粒径且粉体性能好的产品。然而邻香草醛晶体绝大多数为针状或者棒状晶习(如图1所示),堆密度低且流动性差,这对下游的制剂加工操作是十分不利的。此外,由于邻香草醛自身熔点较低(40°C ~ 42°C),因此环境温度稍高时其会产生强烈的结块和成团的趋势。目前关于邻香草醛的报道主要集中于双席夫碱的合成和其衍生物的合成方面,而对其晶体形貌的调控却鲜有报道。由于球形晶体具有高堆密度,高流动性,高稳定性,高颗粒均匀性和良好的包衣和压片性能的特点,因此邻香草醛的球晶制备是接下来的主要研究方向。传统的球形晶体制备工艺主要包括球形聚结法和准乳液溶剂扩散法,但是上述方法一方面需要使用多种有机溶剂容易造成有机溶剂残留,另一方面因为不同物质的物理化学性质不同,进而对于溶剂体系选择和操作条件控制有很高的要求。因此,邻香草醛高粉体性能球晶的制备和新型球形结晶技术的开发是十分必要的。

[0005] 综上,目前邻香草醛生产中存在的问题:针状或者棒状晶体产品堆密度低,流动性差,结块严重不利于下游加工;目前已有的球形结晶手段有机溶剂残留量高,且溶剂体系选择复杂,过程不易控制。

[0006] 因此,寻找一种晶体颗粒堆密度高、流动性好、不易发生结块并且工艺流程简单的邻香草醛制备方法仍然是现有技术未解决的技术问题。

发明内容

[0007] 为了克服现有邻香草醛产品的缺陷,本发明提供了一种利用液液相分离制备邻香草醛球晶的方法,制备得到球形邻香草醛晶体产品颗粒均匀,分散性好,流动性好,同时工艺绿色环保。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 一种邻香草醛球形晶体的制备方法,包括如下步骤:

[0010] (1) 在40~50℃下,配制邻香草醛浓度为0.01~0.20g/mL的邻香草醛-水悬浮液;搅拌至发生液液相分离且使邻香草醛油滴分散在水中;

[0011] (2) 将溶液降温至1~15℃后,持续搅拌至结晶;加入表面活性剂,继续搅拌0.5~4h,使晶体聚结成紧实球体;

[0012] (3) 过滤、洗涤、干燥,得到邻香草醛球形晶体。

[0013] 所述步骤(2)中降温速率为4℃~5℃/1min。

[0014] 所述步骤(2)中表面活性剂选自硬脂酸钠、六偏磷酸钠、十二烷基苯磺酸钠或十二烷基硫酸钠中的一种,表面活性剂添加量为所述步骤(1)中邻香草醛-水混合溶液质量的0.05%~0.40%。

[0015] 所述步骤(2)中球体粒径可以通过改变搅拌速率来调节:搅拌速率加大,形成的邻香草醛油滴尺寸较小,相对应可以得到粒径小的球形产品。如对于40~80mL体积的溶液,搅拌速率保持在100~300rpm之间,邻香草醛产品晶体平均粒径在300~1200微米左右。随着结晶溶液体积的增大,对应搅拌速率范围也应该增大以保证邻香草醛以油滴形式均匀分散在水中。

[0016] 所述步骤(3)中的洗涤为利用水进行洗涤。

[0017] 所述步骤(3)中的干燥条件为常压,温度20~35℃,干燥时间12~48h。

[0018] 所述邻香草醛球形产品晶体颗粒圆润,如图2所示,流动性高,休止角在30°~33°之间,振实密度为0.50~0.58g/cm³。

[0019] 所述邻香草醛球形产品晶体为稳定的晶型,如图3所示。

[0020] 由于邻香草醛的低熔点以及在水中的低溶解性,40~50℃下,浓度为0.01~0.20g/mL的邻香草醛-水悬浮液可发生液液相分离现象(即静止条件下液态邻香草醛和水产生分层现象)。然后通过施加适当速率的搅拌,邻香草醛以油滴形式稳定且均匀地分散在水中,为邻香草醛的结晶提供了油滴微环境。在快速冷却条件下,油滴中邻香草醛迅速结晶并聚结成球,加入适量的表面活性剂,最终得到颗粒紧实的球形邻香草醛产品。

[0021] 上述方法中,所述方法具有以下有益效果:

[0022] 1. 本方法有效地创造了邻香草醛成核及生长的球形油滴环境,工艺简单且效率高。

[0023] 2. 本方法通过加入表面活性剂使得邻香草醛油滴稳定且均匀地分散在水中,有效防止了邻香草醛油滴之间的聚结,从而制备出产品不聚结,流动性好的球形粒子。

[0024] 3. 本方法所得球形产品具有较优的填充性,压缩成形性,稳定性,可直接进行压片,大大降低工业化成本。

[0025] 4. 本方法整个工艺过程仅使用水作为溶剂,原料单一,绿色环保,工艺简单,可实现工业化且经济投入低。

附图说明

[0026] 图1:邻香草醛原料药品照片图(1刻度为50 μm)。

[0027] 图2:邻香草醛球形粒子照片图(1刻度为50 μm)。

[0028] 图3:邻香草醛球形粒子XRD粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0029] 实施例1:

[0030] (1) 在40 $^{\circ}\text{C}$ 下,配制0.01g/mL的邻香草醛-水的混合溶液60mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0031] (2) 将溶液以5 $^{\circ}\text{C}/1\text{min}$ 的降温速率降温至5 $^{\circ}\text{C}$,维持搅拌速率300rpm至出晶,加入表面活性剂硬脂酸钠0.02% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌0.5h,使晶体聚结成紧实球体;

[0032] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压20 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥12h后,得邻香草醛球形晶体。

[0033] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为300微米,休止角为31 $^{\circ}$,振实密度为0.50g/cm³。

[0034] 实施例2:

[0035] (1) 在45 $^{\circ}\text{C}$ 下,配制0.10g/mL的邻香草醛-水的混合溶液60mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0036] (2) 将溶液以4.5 $^{\circ}\text{C}/1\text{min}$ 的降温速率降温至2 $^{\circ}\text{C}$,维持搅拌速率250rpm至出晶,加入表面活性剂六偏磷酸钠0.15% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌2.5h,使晶体聚结成紧实球体;

[0037] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压30 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥24h后,得邻香草醛球形晶体。

[0038] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为500微米,休止角为31 $^{\circ}$,振实密度为0.58g/cm³。

[0039] 实施例3:

[0040] (1) 在50 $^{\circ}\text{C}$ 下,配制0.15g/mL的邻香草醛-水的混合溶液60mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0041] (2) 将溶液以4 $^{\circ}\text{C}/1\text{min}$ 的降温速率降温至10 $^{\circ}\text{C}$,维持搅拌速率200rpm至出晶,加入表面活性剂十二烷基苯磺酸钠0.30% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌3h,使晶体聚结成紧实球体;

[0042] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压35 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥36h后,得邻香草醛球形晶体。

[0043] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为800微米,休止角为33 $^{\circ}$,振实密度为0.55g/cm³。

[0044] 实施例4:

[0045] (1) 在50 $^{\circ}\text{C}$ 下,配制0.20g/mL的邻香草醛-水的混合溶液60mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0046] (2) 将溶液以4℃/1min的降温速率降温至15℃,维持搅拌速率100rpm至出晶,加入表面活性剂十二烷基硫酸钠0.40% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌5h,使晶体聚结成紧实球体;

[0047] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压35℃条件下干燥48h后,得邻香草醛球形晶体。

[0048] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为1200微米,休止角为30°,振实密度为0.53g/cm³。

[0049] 实施例5:

[0050] (1) 在50℃下,配制0.20g/mL的邻香草醛-水的混合溶液40mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0051] (2) 将溶液以4℃/1min的降温速率降温至15℃,维持搅拌速率120rpm至出晶,加入表面活性剂十二烷基硫酸钠0.40% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌5h,使晶体聚结成紧实球体;

[0052] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压35℃条件下干燥48h后,得邻香草醛球形晶体。

[0053] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为1000微米,休止角为32°,振实密度为0.50g/cm³。

[0054] 实施例6:

[0055] (1) 在50℃下,配制0.20g/mL的邻香草醛-水的混合溶液80mL,搅拌至发生液液相分离且邻香草醛油滴在水中均匀分布;

[0056] (2) 将溶液以4℃/1min的降温速率降温至15℃,维持搅拌速率150rpm至出晶,加入表面活性剂十二烷基硫酸钠0.40% (基于邻香草醛-水混合溶液的质量)。持续搅拌5h,使晶体聚结成紧实球体;

[0057] (3) 采用真空过滤、并用水洗涤、在常压35℃条件下干燥48h后,得邻香草醛球形晶体。

[0058] 产品的XRD图谱见图1,由此可见产品为稳定的晶体;球形粒子平均粒度为900微米,休止角为31°,振实密度为0.51g/cm³。

[0059] 本发明公开和提出的一种邻香草醛球形晶体的制备方法,本领域技术人员可通过借鉴本文内容,适当改变液液相分离温度、邻香草醛浓度、降温终点温度,表面活性剂种类等环节实现。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和产品进行改动或适当的变更与组合,来实现本发明技术。特别需要指出的是,所有相似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,他们都被视为包括在本发明的精神、范围和内容中。

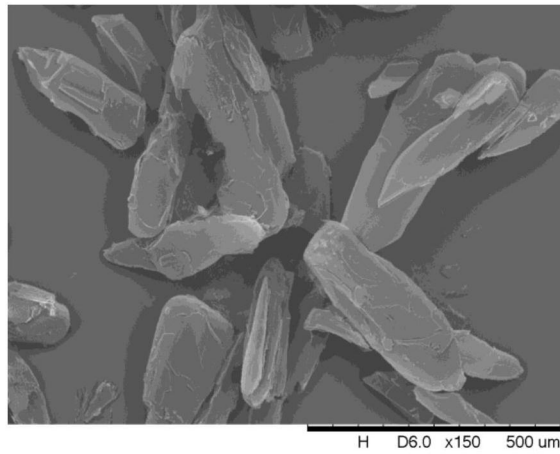


图1

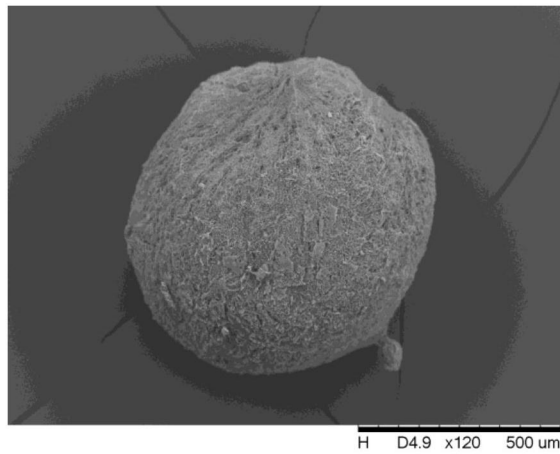


图2

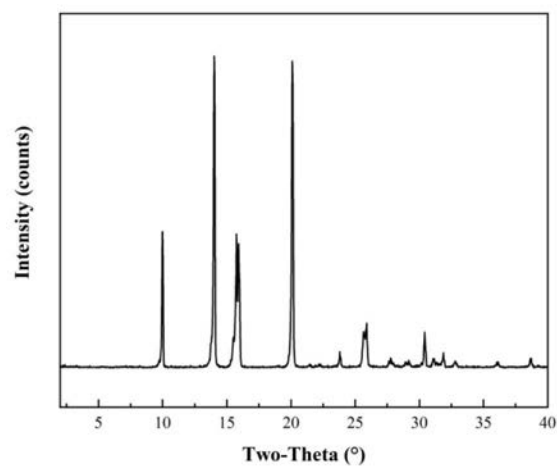


图3