



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102531999 B

(45) 授权公告日 2014. 02. 26

(21) 申请号 201110425152. 2

(22) 申请日 2011. 12. 16

(73) 专利权人 华润赛科药业有限责任公司
地址 100124 北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层

(72) 发明人 刘意林 祁伟 杨琰

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
(普通合伙) 11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

C07D 211/90(2006. 01)

A61K 31/4422(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1538957 A, 2004. 10. 20, 说明书第 9 页, 第 19-20 页.

CN 101124204 A, 2008. 02. 13, 说明书第 1-17 页.

WO 2006046830 A1, 2006. 05. 04, 说明书第 4-27 页.

CN 101142186 A, 2008. 03. 12, 说明书第 1-17 页.

Amedeo Lonardi, 等. Asymmetric N-(3, 3-diphenylpropyl) aminoalkyl esters of

4-aryl-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acids with antihypertensive activity. 《European Journal of Medicinal Chemistry》. 1998, 第 33 卷 (第 5 期), 第 399-420 页.

伍小云. 乐卡地平合成路线图解. 《中国医药导报》. 2009, 第 6 卷 (第 01 期), 第 5-6 页.

韩艳淑, 等. 乐卡地平合成的研究进展. 《中国新药杂志》. 2008, 第 17 卷 (第 02 期), 第 114-118 页.

韩寒. 新一代二氢吡啶类钙通道阻滞剂-盐酸乐卡地平合成方法的研究. 《沈阳药科大学硕士学位论文》. 2002, 第 40 页第 4. 8 节.

审查员 陈昊

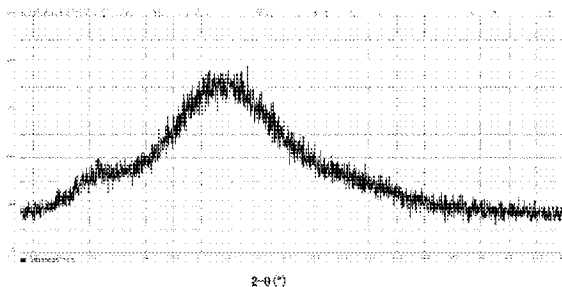
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

无定形盐酸乐卡地平及其制备方法

(57) 摘要

盐酸乐卡地平为第三代二氢吡啶类钙拮抗剂, 临床上主要用于高血压及心绞痛。本发明提供了一种易于粉碎纯度至少 98. 5% 的易于粉碎无定形盐酸乐卡地平, 更纯至少 99. 5% 的纯度, 还要纯至少 99. 7% 的纯度。本发明还提供高纯度无定形盐酸乐卡地平的制备方法。



1. 无定形盐酸乐卡地平的制备方法,步骤如下:

(1) 游离态乐卡地平碱溶液的制备

将20g 盐酸乐卡地平粗品加入到100mL 二氯甲烷中,在搅拌下于5℃下用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7.5-8.0,静置分层,分取有机层,得到游离态乐卡地平碱的二氯甲烷溶液备用;

(2) 草酸乐卡地平粗品的制备

向步骤1)中制得的乐卡地平碱的二氯甲烷溶液中加入2.9g 草酸的水溶液30ml,充分搅拌后分取有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤减压蒸干,得到草酸乐卡地平粗品;

(3) 草酸乐卡地平一次结晶

在干燥的反应瓶中将10g 草酸乐卡地平粗品在搅拌下于80℃度溶解在50ml 乙醇中,缓慢冷至20℃,搅拌8小时,析出浅黄色固体,过滤,10ml 乙醇洗2次,于45℃鼓风干燥得浅黄色固体;

(4) 草酸乐卡地平二次结晶

在干燥的反应瓶中将步骤3)得到的5g 草酸乐卡地平粗品在搅拌下于80℃度溶解在20ml 乙醇中,缓慢冷至20℃,搅拌8小时,析出浅黄色固体,过滤,10ml 乙醇洗2次,于45℃鼓风干燥得浅黄色固体;

(5) 高纯游离态乐卡地平碱溶液的制备

将通过步骤4)方法得到的10g 高纯草酸乐卡地平粗品加入到100mL 乙二醇二甲醚中,在搅拌下于5℃下用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH=7.5-8.0,静置分层,分取有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,得到游离态乐卡地平碱的乙二醇二甲醚溶液备用;

(6) 高纯无定形盐酸乐卡地平的制备

方法一:将干燥的HCl气体于-5℃~5℃通入步骤5)中新制的游离态乐卡地平碱的乙二醇二甲醚溶液中,在通入足够量干燥的HCl气体后,充分搅拌,于40℃减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于40℃鼓风干燥24小时,得浅黄色固体,即得;

方法二:将步骤5)中新制的游离态乐卡地平碱的乙二醇二甲醚溶液在充分搅拌下滴加到事先制备好的干燥HCl气体乙二醇二甲醚溶液中,充分成盐后,于40℃减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于40℃鼓风干燥24小时,得浅黄色固体,即得。

无定形盐酸乐卡地平及其制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种高纯度无定形盐酸乐卡地平及其制备方法。临床用于抗高血压。

背景技术：

[0002] 盐酸乐卡地平 (Lercanidipine Hydrochloride), 为意大利 Recordati 公司开发第三代二氢吡啶类钙拮抗药, 于 1997 年 12 月在荷兰首先上市, 商品名为 Zanicip, 1998 年在英国、意大利、希腊上市, 随后在欧洲其他国家相继上市。

[0003] 盐酸乐卡地平为第三代二氢吡啶类钙拮抗药, 可逆地阻滞血管平滑肌细胞膜 L 型钙通道的 Ca^{2+} 内流, 扩张外周血管而降低血压, 是一种具有作用时间长和血管选择性高的高亲脂性二氢吡啶类钙拮抗剂。其抗高血压机理是阻断动脉血管平滑肌的钙离子通道而对血管平滑肌的直接松弛作用, 由此降低总的外周血管阻力。本品高亲脂性及高膜系数, 因此具有血浆半衰期短及持续时间较长的特点。体内外试验表明, 本品选择性血管扩张作用所致的负性肌力作用较硝苯地平、尼群地平和非洛地平弱; 而血管选择性强于氨氯地平、非洛地平、尼群地平及拉西地平。此外, 本品还具有抗动脉粥样硬化和保护终末器官作用。本品在治疗剂量时不干扰高血压患者的正常心脏兴奋性和传导性。

[0004] 乐卡地平盐酸盐可以从市场购买, 制备盐酸乐卡地平的方法, 以及将乐卡地平拆解成各种对映异构体的方法可见专利 (或申请) US4705797、US5767136、US4968832、US5912351、US5696139、US2003/0069285 和 US2003/0083355、CN200680005495、CN101868442。

[0005] 专利 US5767136、CN101868442 描述了制备盐酸乐卡地平的方法及无定形的制备方法, 上述方法存在纯化周期长、收率低、成本高。其中专利 US5767136 制得的产品中含 1% -2% 的盐酸乐卡地平结晶, 产品部分存在水合形式, 盐酸乐卡地平含量低, 需进一步纯化方可商业化。上述方法在商业化过程中成本高、周期长、操作较繁琐, 不适合作为产业化生产。

[0006] 本发明人及同事近来发现, 通过对现有技术改进后得到的无定形盐酸乐卡地平熔点低、易粉碎性, 并且无定形盐酸乐卡地平较结晶盐酸乐卡地平在口服固体制剂中具有溶出速度较快、浓度大的特点。因此, 为了促进乐卡地平药物组合物的开发, 开发低成本、短周期的可商业化的制备无定形盐酸乐卡地平的技术方法是非常有必要的。这种技术方法要比现有技术方法制造无定形盐酸乐卡地平的方法更有效、可得到高纯度、周期短、易于粉碎、易于操作和易于加入药物组合物的口服剂型的无定形盐酸乐卡地平、以及易于商业产业化规模实施。此外, 所得无定形盐酸乐卡地平与现有技术生产的盐酸乐卡地平具有相似或者改进的特性, 例如, 易粉碎性、溶解度和生物利用度。

[0007] 为了促进乐卡地平药物组合物的开发, 本发明开发了低成本、短周期的可商业化的制备易粉碎的无定形盐酸乐卡地平的技术方法。这种技术方法要比现有技术方法制造无定形盐酸乐卡地平的方法更有效、可得到高纯度、含结晶低、周期短、易于粉碎、易于操作和易于加入药物组合物的口服剂型的无定形盐酸乐卡地平、以及易于商业产业化规模实施。

发明内容：

[0008] 本发明提供了一种高纯度的无定形盐酸乐卡地平及其制备方法。

[0009] 本发明所述无定形盐酸乐卡地平具有如说明书附图 1 和图 2 所示的特征。

[0010] 其中图 1 为：无定形盐酸乐卡地平的 X- 光衍射光谱图。

[0011] 其中图 2 为：无定形盐酸乐卡地平的 IR 图谱。

[0012] 本发明所述的无定形盐酸乐卡地平，使用 Cu-K α 辐射，以角 2θ 表示的 X- 射线粉末衍射光谱基本不包含晶型的特征峰。

[0013] 本发明所述的无定形盐酸乐卡地平，其纯度至少为 98.5% 且易于粉碎。

[0014] 本发明所述的无定形盐酸乐卡地平，其纯度至少为 99.5% 且易于粉碎。

[0015] 本发明所述的无定形盐酸乐卡地平，其纯度至少为 99.7% 且易于粉碎。

[0016] 本发明的无定形盐酸乐卡地平的纯度可用现有的本领域已知的任何方法确定，包括但不限于高效液相色谱法 (HPLC) 分析。该无定形宜含有少于 0.5% 的盐酸乐卡地平晶型，更纯不含或者基本不含盐酸乐卡地平晶型。该无定形盐酸乐卡地平易于粉碎，用普通粉碎设备如球磨机即可进行微粉化，经适当处理后，粒径 $90\% < 15\ \mu\text{m}$ 。

[0017] 本发明的另一个目的在于提供无定形盐酸乐卡地平的制备方法。

[0018] 本发明的制备方法：在乐卡地平易溶的溶剂中加入碱，碱化后制得游离态乐卡地平碱基粗品溶液；加入草酸等固体有机酸形成沉淀析出，过滤收集固体，得乐卡地平有机酸盐粗品；机酸盐粗品通过醚类或醚类与其他溶剂混合物结晶得到纯度至少 98.5%，更纯纯度至少 99.5%，还要纯纯度至少 99.7% 的有乐卡地平机酸盐。在适合溶剂中碱化得到游离态乐卡地平碱基，通入干燥 HCl 气体或加入 HCl 的醇或醚溶液成盐，减压蒸干溶剂，鼓风干燥 24 小时得纯度合格的无定形盐酸乐卡地平。

[0019] 优选的，本发明所述无定形盐酸乐卡地平，包括以下步骤制备而成：

[0020] 1) 在乐卡地平易溶的溶剂中加入碱，碱化后制得游离态乐卡地平碱基粗品溶液；

[0021] 2) 向步骤 1) 得到的粗品溶液加入有机酸形成沉淀析出，过滤收集固体，得乐卡地平草酸盐粗品；

[0022] 3) 步骤 2) 得的粗品用乙酸异丙酯、异丙醇、乙醇、乙腈、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚或异丙醚或它们的混合物或它们与其他溶剂的混合物，重结晶得到乐卡地平有机酸盐；

[0023] 4) 将步骤 3) 得到的乐卡地平有机酸盐通过碱化制成游离乐卡地平的溶剂溶液；

[0024] 5) 方法一：将干燥的 HCl 气体通入步骤 4) 制得的溶液中，在通入足够量干燥的 HCl 气体后，充分搅拌，减压蒸干溶剂，干燥，即得；

[0025] 或者，

[0026] 方法二：将步骤 4) 制得的溶液在充分搅拌下滴加到事先制备好的干燥 HCl 气体溶液中，如：乙二醇二甲醚溶液，充分成盐后，减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体，干燥，即得。

[0027] 其中，制备游离态乐卡地平碱基的溶剂为非质子性溶剂或非质子偶极性溶剂或它们的混合物，制备盐酸乐卡地平无定形的溶剂为质子性、非质子性溶剂或非质子偶极性溶剂或它们的混合物。

[0028] 其中,制备游离态乐卡地平碱基的溶剂为氯化溶剂、醚类或短链羧酸酯;制备盐酸乐卡地平无定形的溶剂为醚类或短链羧酸酯。

[0029] 其中,有机酸为草酸、酒石酸、苯磺酸、苹果酸、柠檬酸等;更具体为草酸、酒石酸、苯磺酸、苹果酸;还要具体为草酸。

[0030] 其中,碱化所用碱为无机碱,如 KOH、NaOH、LiOH、K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃等;更具体的是 K₂CO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃;还要具体的是 NaHCO₃、KHCO₃。

[0031] 其中,制备游离态乐卡地平碱基的溶剂为二氯甲烷、甲基叔丁基醚、异丙醚、乙二醇二甲醚、乙酸乙酯、乙酸乙丙酯等;更具体为:二氯甲烷、乙二醇二甲醚、乙酸乙酯;结晶用溶剂为乙酸异丙酯、甲醇、异丙醇、乙醇、乙腈、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、异丙醚或它们的混合物或它们与其他溶剂的混合物等,更具体为:异丙醇、乙醇与乙二醇二甲醚的混合物、甲醇与甲基叔丁基醚的混合物;制备盐酸乐卡地平无定形的溶剂为甲基叔丁基醚、异丙醚、乙二醇二甲醚、乙酸乙酯、乙酸乙丙酯等。更具体为甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚。

[0032] 其中,碱化温度在 0℃~25℃进行,成盐温度在 -5℃~5℃进行,有机酸乐卡地平盐的结晶温度为 20℃~85℃,减压抽真空蒸除溶剂温度在 25℃~45℃进行,鼓风干燥温度在 25℃~45℃进行。

[0033] 其中,碱化反应时间为 1~5 小时;无水硫酸钠干燥时间在 2~5 小时;成有机酸盐的反应时间为 2~8 小时;有机酸盐结晶时间为 6~12 小时,通干燥 HCl 气体或滴加完 HCl 气体溶液后搅拌时间 1~2 小时,鼓风干燥时间大于 12 小时。

[0034] 进一步优选的,本发明所述的无定形盐酸乐卡地平,通过以下步骤制备而成:

[0035] 1) 在乐卡地平易容的溶剂中加入碱,碱化后制得游离态乐卡地平碱基粗品溶液;

[0036] 2) 向步骤 1) 得到的粗品溶液加入草酸等固体有机酸形成沉淀析出,过滤收集固体,得乐卡地平草酸盐粗品;

[0037] 3) 步骤 2) 得的粗品用乙酸异丙酯、异丙醇、乙醇、乙腈、乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚、异丙醚或它们的混合物或它们与其他溶剂的混合物重结晶得到纯度至少 98.5%,更纯至少 99.5%,还要纯至少 99.7%的乐卡地平有机酸盐;

[0038] 4) 将步骤 3) 得到的高纯乐卡地平有机酸盐通过碱化并制成游离乐卡地平的溶剂溶液;

[0039] 5) ①向步骤 4) 制得的溶液,如:乙二醇二甲醚溶液中于 -5℃~5℃下通入足量干燥的 HCl 气体,充分搅拌后,40℃减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于 40℃鼓风干燥 24 小时;或者

[0040] ②将步骤 4) 制得的溶液,如:乙二醇二甲醚溶液在充分搅拌下滴加到事先制备好的干燥 HCl 气体溶液中,如:乙二醇二甲醚溶液,充分成盐后,减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于 55℃~65℃鼓风干燥 24 小时。

[0041] 本发明的另外一个目的在于提供含有无定形盐酸乐卡地平的药物组合物。

[0042] 本发明所述的药物组合物中含有药物可接受的载体,制备成任何药用剂型。

[0043] 本发明还提供了无定形盐酸乐卡地平及其药物组合物在制备抗高血压的药物中的应用。

[0044] 本发明人对盐酸乐卡地平晶型及无定形进行了系统研究,并发现了一种高纯度的无定形盐酸乐卡地平及其制备方法,这种无定形在常规储存和制剂条件下很稳定,溶解度

良好,此外这种制备无定形盐酸乐卡地平的方法可以得到高纯度的无定形盐酸乐卡地平、方法高效、含晶型非常低、易于粉碎、生产周期短、溶解性好及易于操作,生产制备的是一种良好的可药用的无定形盐酸乐卡地平。

[0045] 本发明与现有技术相比较,还具有以下有益效果:本发明开发了低成本、短周期的可商业化的制备易粉碎的无定形盐酸乐卡地平的技术方法。这种技术方法要比现有技术方法制造无定形盐酸乐卡地平的方法更有效、可得到高纯度、含结晶低、周期短、易于粉碎、易于操作和易于加入药物组合物的口服剂型的无定形盐酸乐卡地平、以及成本低,更易于商业产业化规模实施。

附图说明:

[0046] 图1是本发明无定形盐酸乐卡地平的X-光衍射光谱图。

[0047] 图2是本发明无定形盐酸乐卡地平的IR图谱。

具体实施方式:

[0048] 按照US4705797的方法,以N-甲基-N-(3,3-二苯基丙基)-1-氨基-2-丙醇和双乙烯酮为原料,经酯化、缩合后,与3-胺基-丁烯酸甲酯缩合,制备得到油状的乐卡地平碱基粗品,加入饱和HCl的甲醇溶液溶解,蒸干得盐酸乐卡地平粗品备用或者市场过得盐酸乐卡地平。

[0049] 实施例1:游离态乐卡地平碱基溶液的制备

[0050] 将20g盐酸乐卡地平粗品加入到100mL二氯甲烷中,在搅拌下于5℃下用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=7.5-8.0,静置分层,分取有机层,得到游离态乐卡地平碱基二氯甲烷溶液备用。

[0051] 实施例2:乐卡地平草酸盐粗品的制备

[0052] 向实施例1中制得的乐卡地平碱基二氯甲烷溶液中加入2.9g草酸的水溶液30ml,充分搅拌后分取有机相,无水硫酸钠干燥,抽滤减压蒸干,得到乐卡地平草酸盐粗品(收率=18.6g, HPLC纯度:98.6%)。

[0053] 实施例3:草酸乐卡地平一次结晶

[0054] 在干燥的反应瓶中将10g草酸乐卡地平粗品在搅拌下于80℃度溶解在50ml乙醇中,缓慢冷至20℃,中速搅拌8小时,析出浅黄色固体,过滤,10ml乙醇洗2次,于45℃鼓风干燥得浅黄色固体(收率=7.6g, HPLC纯度:99.6%)。

[0055] 实施例4:草酸乐卡地平二次结晶

[0056] 在干燥的反应瓶中将5g草酸乐卡地平粗品在搅拌下于80℃度溶解在20ml乙醇中,缓慢冷至20℃,中速搅拌8小时,析出浅黄色固体,过滤,10ml乙醇洗2次,于45℃鼓风干燥得浅黄色固体(收率=4.6g, HPLC纯度:99.9%)。

[0057] 实施例5:高纯游离态乐卡地平碱基溶液的制备

[0058] 将10g高纯草酸乐卡地平粗品加入到100mL乙二醇二甲醚中,在搅拌下于5℃下用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=7.5-8.0,静置分层,分取有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,得到游离态乐卡地平碱基乙二醇二甲醚溶液备用。

[0059] 实施例6:高纯无定形盐酸乐卡地平的制备

[0060] 法一:将干燥的 HCl 气体于 $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 通入如实施例五中新制的游离态乐卡地平碱基乙二醇二甲醚溶液中,在通入足够量干燥的 HCl 气体后(约 1 小时),充分搅拌 2 小时,于 40°C 减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于 60°C 真空干燥 24 小时。得浅黄色固体。(收率 = 8.8g, HPLC 纯度 :99.8%)。

[0061] 法二:将如实施例五中新制的游离态乐卡地平碱基乙二醇二甲醚溶液制得的溶液在充分搅拌下于 $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ 滴加到盐酸乙二醇二甲醚溶液中(约 0.5 小时),充分搅拌 2 小时后,于 40°C 减压蒸干溶剂得到松泡的浅黄色固体,于 60°C 真空干燥 24 小时。得浅黄色固体。(收率 = 8.7g, HPLC 纯度 :99.8%)。

[0062] 实施例 7、本发明无定形盐酸乐卡地平仪器分析

[0063] (1)X-光衍射光谱图(仪器型号:北京普析 XD-3X-光粉末衍射仪)

[0064] (2)IR 图谱(仪器的型号:岛津 FTIR-8400S 傅立叶红外光谱仪)

[0065] 实施例 8

[0066] 本发明的无定形盐酸乐卡地平:实施例 6

[0067] 文献报道的无定形盐酸乐卡地平制备方法:CN101124204A

[0068] 本发明与文献报道的方法制备无定形盐酸乐卡地平相比较,优越性体现在溶剂常用避免使用二氯甲烷、周期短,大大节省了制备时间,反应条件适用温度范围广,具体数据:

[0069]

方法	温度	溶剂	制备无定形时间
本法	$-5-5^{\circ}\text{C}$	乙二醇二甲醚、甲基叔丁基醚等	500g/5 小时
文献法	5°C	甲醇、二氯	500g/22 小时

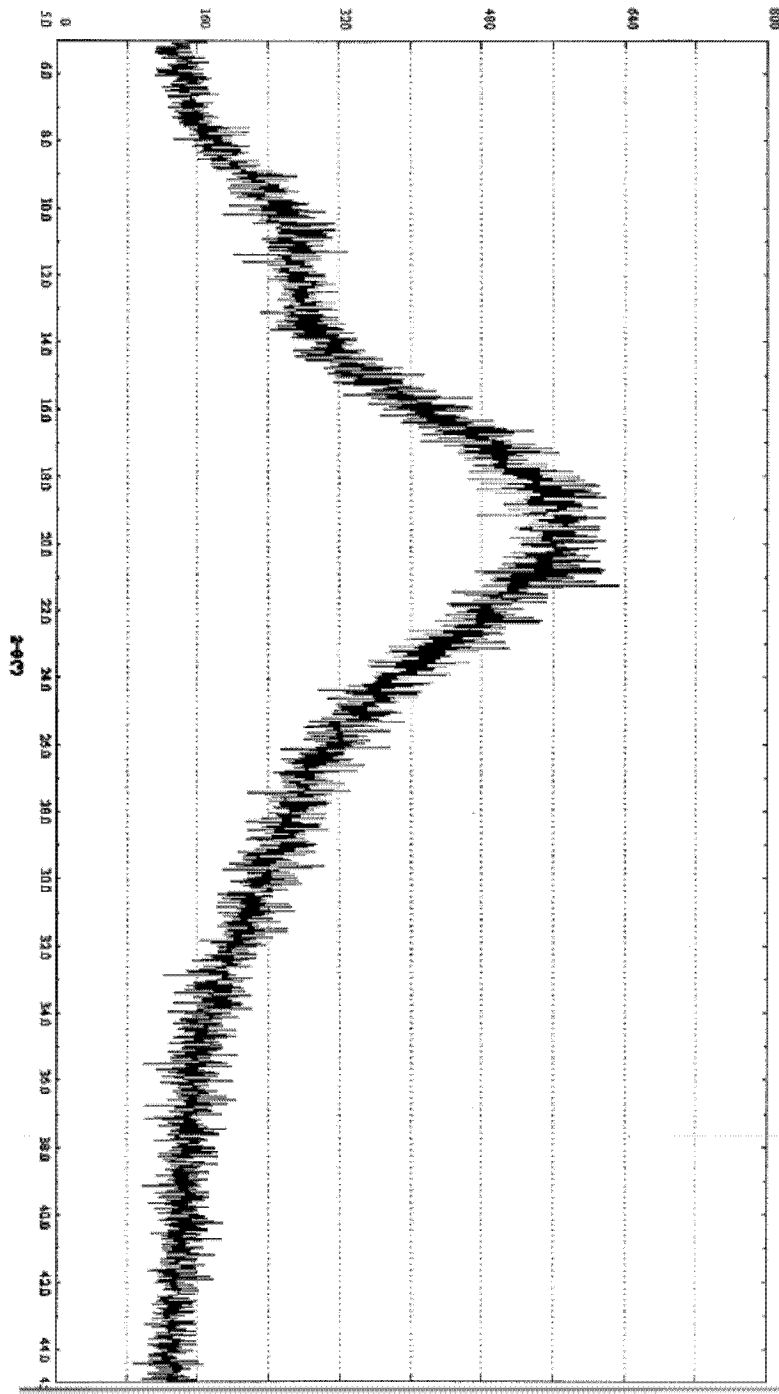


图 1

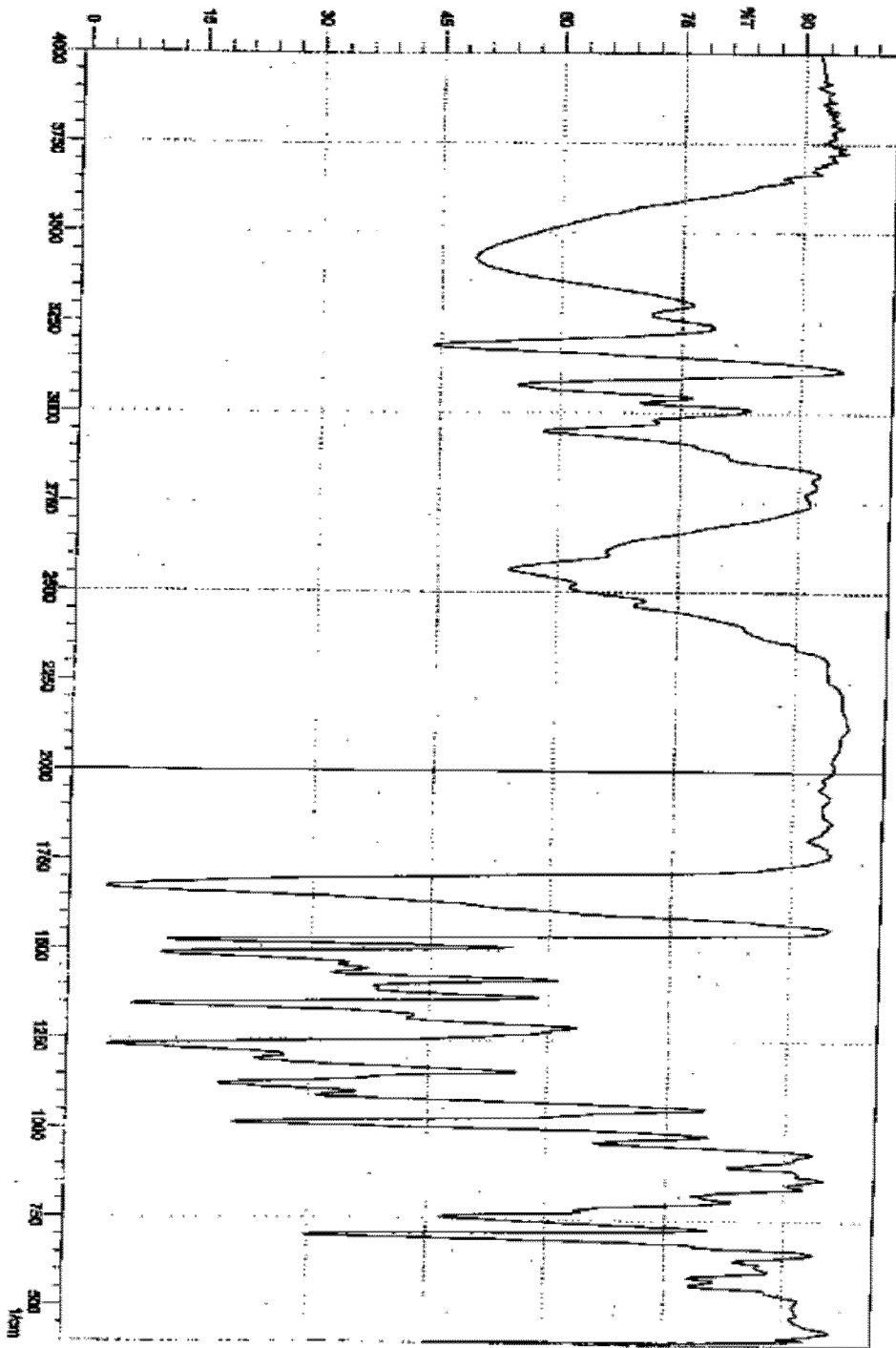


图 2