



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101704766 A

(43) 申请公布日 2010.05.12

(21) 申请号 200910210671.X

(22) 申请日 2009.11.05

(71) 申请人 蚌埠丰原涂山制药有限公司
地址 233010 安徽省蚌埠市涂山路 2001 号

(72) 发明人 候飞 汪洪湖

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 王朋飞

(51) Int. Cl.

C07C 279/14(2006.01)

C07C 69/157(2006.01)

A61K 31/616(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

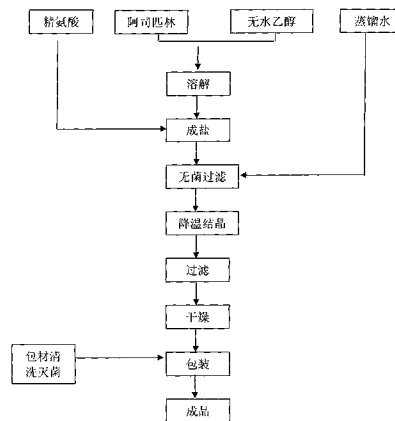
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

(54) 发明名称

精氨酸阿司匹林及其粉针剂的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种精氨酸阿司匹林及其粉针剂的制备方法。本发明所述的精氨酸阿司匹林的制备方法包括以下步骤:1) 将阿司匹林溶解于无水乙醇中,在 30-40℃时加入精氨酸粉末反应;2) 加入蒸馏水使溶液澄清,无菌过滤;3) 降温结晶,过滤;4) 干燥,即得无菌精氨酸阿司匹林,然后将无菌精氨酸阿司匹林无菌分装,得到精氨酸阿司匹林粉针剂。与现有技术相比,本发明所述的制备方法反应过程短,操作简单,反应温度不需太高,易于工业化生产;而且反应收率高,产品质量好(尤其是游离水杨酸较低),稳定性好。



1. 一种精氨酸阿司匹林的制备方法,包括以下步骤:1) 将阿司匹林溶解于无水乙醇在 30-40℃时加入精氨酸粉末反应;2) 加入蒸馏水使溶液澄清,无菌过滤;3) 降温结晶,过滤;4) 干燥,即得无菌精氨酸阿司匹林。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤 3) 中所述降温结晶如下进行:缓慢降温至 15-29℃,保温搅拌 2-10 小时,然后再缓慢降温,待温度降至 5-10℃时,过滤。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述步骤 1) 中,阿司匹林与无水乙醇的质量体积比为 1 : 3-8。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述步骤 1) 中,精氨酸与阿司匹林的摩尔比为 1 : 1-1.1。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述步骤 1) 中,所述反应在下述条件进行:常压,反应时间为 15-40 分钟。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述蒸馏水与无水乙醇的体积比为 1 : 6-19。

7. 如权利要求 2 所述的方法,其特征在于,步骤 3) 中,缓慢降温是按每小时 0.5-2℃的速度降温。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,步骤 4) 所述干燥为真空干燥,干燥 4-8 小时。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述步骤 3) 之后,步骤 4) 之前,还包括 3') 用无水乙醇清洗 1-3 次。

10. 一种精氨酸阿司匹林粉针剂的制备方法,包括以下步骤:

1) 将阿司匹林溶解于无水乙醇中,在 30-40℃时加入精氨酸粉末,在常压反应 15-40 分钟,其中阿司匹林与无水乙醇的质量体积比为 1 : 3-8;精氨酸与阿司匹林按摩尔比为 1 : 1-1.1;2) 加入蒸馏水使溶液澄清,无菌过滤,其中蒸馏水与无水乙醇的体积比为 1 : 6-19;3) 按每小时 0.5-2℃的速度降温至 15-29℃,保温搅拌 2-10 小时,然后进一步按每小时 0.5-2℃的速度降温,待温度降至 5-10℃时,过滤;3') 用无水乙醇清洗 1-3 次;4) 真空干燥 4-8 小时,即得无菌精氨酸阿司匹林;5) 将无菌精氨酸阿司匹林无菌分装,即为注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。

精氨酸阿司匹林及其粉针剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域，具体的说，涉及一种精氨酸阿司匹林及其粉针剂的制备方法。

背景技术

[0002] 精氨酸阿司匹林为阿司匹林和精氨酸的复盐，也称为阿司匹林精氨酸盐，可抑制环氧酶，减少前列腺素的合成，具有解热、镇痛、抗炎作用。精氨酸阿司匹林不仅保持了阿司匹林的原有药效，而且改变了其不溶于水的性质，使其具有良好的水溶性、使这一抗风湿止痛的老药可制成针剂，不仅减少了用量，而且更速效，迄今为止，精氨酸阿司匹林已成为应用更为方便的止痛新药。

[0003] 目前，国内精氨酸阿司匹林的生产方法主要有以下两种：

[0004] 1) 将精氨酸溶于水，再加入阿司匹林，进行搅拌使精氨酸和阿司匹林在 60-80℃ 反应温度下在水中充分反应，反应后加入三氯甲烷，低温保存，析出沉淀，过滤，对沉淀物进行洗涤和真空干燥，得精氨酸阿司匹林粗品，然后无菌分装或复溶后冷冻干燥，得到注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。

[0005] 2) 将阿司匹林的醇溶液滴加于精氨酸醇的混悬浊液中，常压 / 室温反应，生成阿司匹林精氨酸盐晶体，所述晶体经过滤、干燥得阿司匹林精氨酸盐。

[0006] 但方法 1) 采用的反应温度太高，易造成阿司匹林在水中快速水解，生成很难控制的游离水杨酸，而且步骤特别繁琐，不利于工业化生产；方法 2) 是将阿司匹林直接溶于含水乙醇中，也容易造成阿司匹林在水中快速水解，生成很难控制的游离水杨酸，而且此反应过程是一个滴加过程，在工业化生产中既延长了时间又增加了所需设备；另外结晶温度也过低，加大了生产成本。

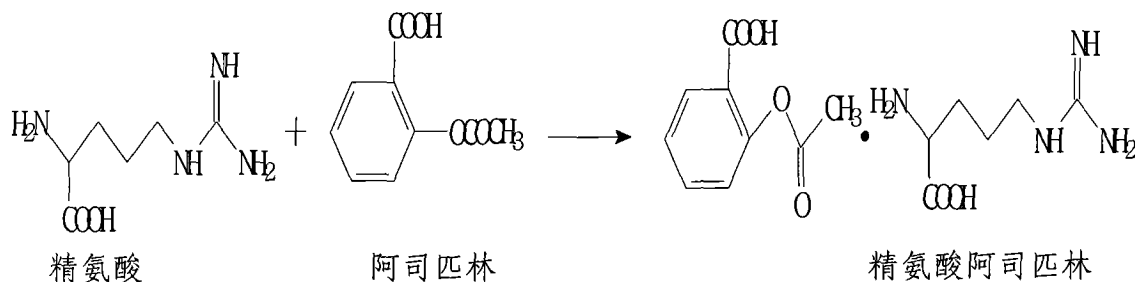
[0007] 基于上述缺点，本发明提出了一种制备精氨酸阿司匹林的方法。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种工艺简单、生产周期短、成本低的精氨酸阿司匹林的制备方法。

[0009] 本发明采用的制备方法的合成路线如下所示：

[0010]



[0011] 本发明所述的制备方法，包括以下步骤：1) 将阿司匹林溶解于无水乙醇中，在

30-40℃时加入精氨酸粉末反应;2) 加入蒸馏水使溶液澄清, 无菌过滤;3) 降温结晶, 过滤;4) 干燥, 即得无菌精氨酸阿司匹林。

[0012] 步骤3) 中所述降温结晶如下进行: 缓慢降温至 15-29℃, 保温搅拌 2-10 小时, 然后进一步缓慢降温, 待温度降至 5-10℃时, 过滤。

[0013] 所述缓慢降温的速度可由本领域技术人员根据结晶情况来决定, 本发明优选采用每小时 0.5-2℃的速度进行降温。

[0014] 所述步骤1) 中, 阿司匹林与无水乙醇的质量体积比为 1 : 3-8; 精氨酸与阿司匹林按摩尔比为 1 : 1-1.1; 所述反应在下述条件进行: 常压, 反应时间为 15-40 分钟。

[0015] 所述蒸馏水与无水乙醇的体积比为 1 : 6-19。

[0016] 步骤4) 所述干燥为真空干燥, 干燥 4-8 小时。

[0017] 所述步骤3) 之后, 步骤4) 之前, 还包括 3') 用无水乙醇清洗 1-3 次。

[0018] 所述步骤4) 之后, 还包括5) 将无菌精氨酸阿司匹林无菌分装。无菌分装的产品即为注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。因此, 本发明还提供一种精氨酸阿司匹林粉针剂的制备方法, 包括以下步骤:

[0019] 1) 将阿司匹林溶解于无水乙醇中, 在 30-40℃时加入精氨酸粉末, 在常压反应 15-40 分钟, 其中阿司匹林与无水乙醇的质量体积比为 1 : 3-8; 精氨酸与阿司匹林按摩尔比为 1 : 1-1.1; 2) 加入蒸馏水使溶液澄清, 无菌过滤, 其中蒸馏水与无水乙醇的体积比为 1 : 6-19; 3) 按每小时 0.5-2℃的速度降温到 15-29℃, 保温搅拌 2-10 小时, 然后进一步按每小时 0.5-2℃的速度降温, 待温度降至 5-10℃时, 过滤; 4) 真空干燥 4-8 小时, 即得无菌精氨酸阿司匹林; 5) 将无菌精氨酸阿司匹林无菌分装, 即为注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。

[0020] 与现有技术相比, 本发明所述的制备方法具有以下优点:

[0021] 1. 本反应中精氨酸粉末无需溶解, 直接加入阿司匹林的醇溶液中即可, 反应过程短。

[0022] 2. 本发明中阿司匹林与精氨酸为一步成盐反应, 操作简单, 反应温度不需太高, 收率较高, 易于工业化生产。

[0023] 3. 本发明中制备的精氨酸阿司匹林水溶性较大, 产品质量较高 (尤其是游离水杨酸这项指标控制的较低), 且稳定性较好。

附图说明

[0024] 图1 为本发明所述的精氨酸阿司匹林的制备方法的工艺路线图。

具体实施方式

[0025] 以下实施例用于说明本发明, 但不用来限制本发明的范围。

[0026] 实施例 1

[0027] 将 40.0g 阿司匹林溶于 120ml 无水乙醇中, 在搅拌条件下, 40℃时加入 35.2g 精氨酸使其反应 20 分钟, 然后加入 20ml 蒸馏水, 待溶液澄清, 经无菌过滤, 降温至 29℃保温搅拌 5 小时, 然后缓慢降温至 10℃时抽滤, 再用无水乙醇充分洗涤 2 次, 35℃真空干燥 6 小时, 得无菌精氨酸阿司匹林 57.5g, 总收率约为 75.2%, 且产品质量完全符合国家标准。然后无菌

精氨酸阿司匹林经无菌分装即得注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。

[0028] 对所得的精氨酸阿司匹林粉针剂进行检测,结果见表 1:

[0029] 表 1 实施例 1 的检测结果

[0030]

干燥失重	灼热残渣	游离水杨酸	乙酰水杨酸	精氨酸
0.1	0.1	0.3	50.4	48.0

[0031] 实施例 2

[0032] 将 80g 阿司匹林溶于 400ml 无水乙醇中,在搅拌条件下,30℃加入 77.3g 精氨酸使其反应 30 分钟,然后加入 44ml 蒸馏水,待溶液澄清,经无菌过滤,降温至 25℃保温搅拌 6 小时,然后缓慢降温至 8℃时抽滤,再用无水乙醇充分洗涤 2 次,35℃真空干燥 8 小时,得无菌精氨酸阿司匹林 122.2g,总收率约为 77.7%,且产品质量完全符合国家标准。然后无菌精氨酸阿司匹林经无菌分装即得注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。

[0033] 对所得的精氨酸阿司匹林粉针剂进行检测,结果见表 2:

[0034] 表 2 实施例 2 的检测结果

[0035]

干燥失重	灼热残渣	游离水杨酸	乙酰水杨酸	精氨酸
0.1	0.09	0.25	50.4	48.0

[0036] 实施例 3

[0037] 将 60g 阿司匹林溶于 480ml 无水乙醇中,在搅拌条件下,30℃加入 55.2g 精氨酸使其反应 40 分钟,然后加入 25ml 蒸馏水,待溶液澄清,经无菌过滤,降温至 20℃保温搅拌 8 小时,然后缓慢降温至 5℃时抽滤,再用无水乙醇充分洗涤晶体 3 次,30℃真空干燥 8 小时,得无菌精氨酸阿司匹林 93.3g,总收率约为 81.0%,且产品质量完全符合国家标准。然后无菌精氨酸阿司匹林经无菌分装即得注射用精氨酸阿司匹林粉针剂。对所得的精氨酸阿司匹林粉针剂进行检测,结果见表 3:

[0038] 表 3 实施例 3 的检测结果

[0039]

干燥失重	灼热残渣	游离水杨酸	乙酰水杨酸	精氨酸
0.1	0.09	0.28	50.4	48.5

[0040] 显然,根据本发明的方法制备得到的粉针剂的游离水杨酸的含量很低,有效成分含量高;干燥失重低,稳定性强。

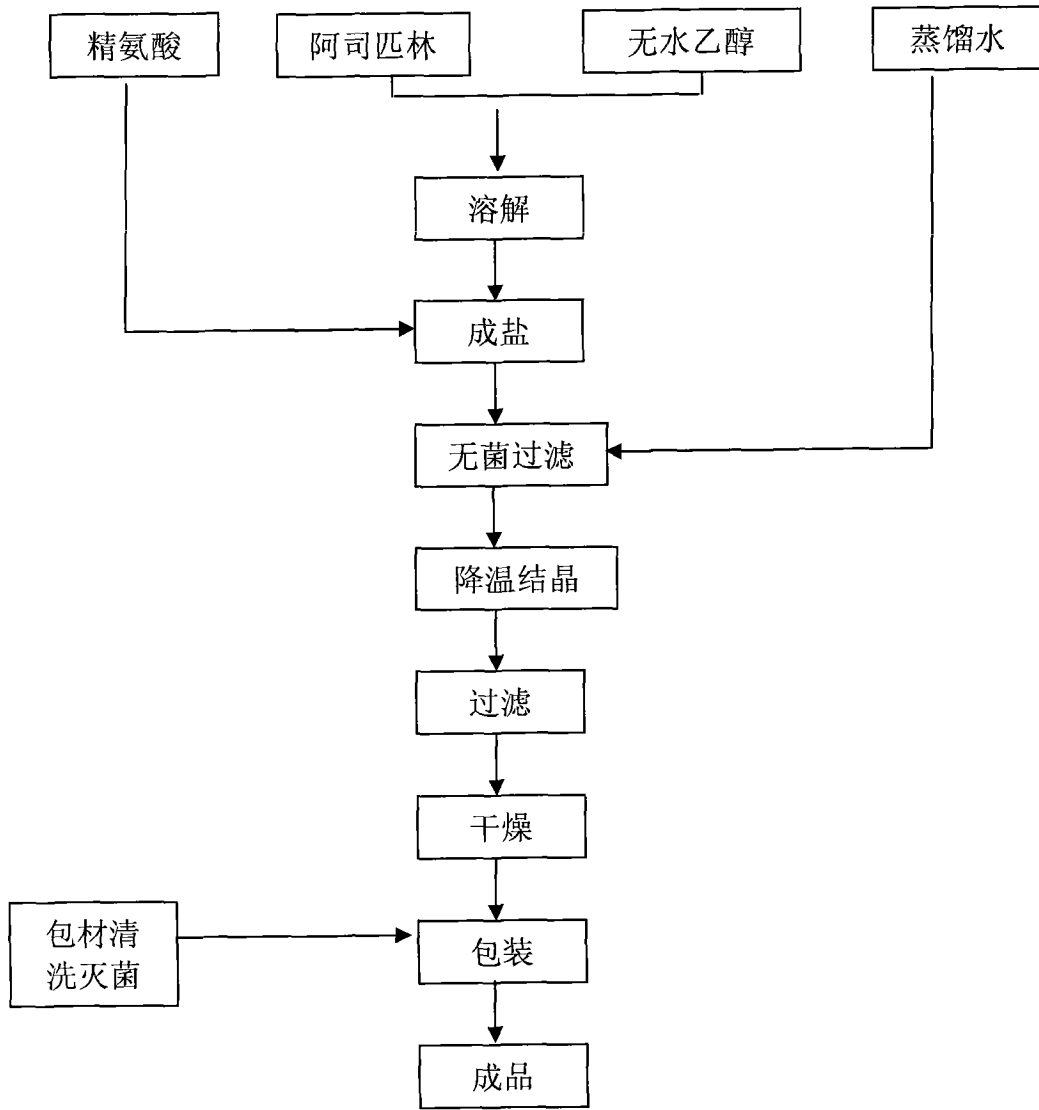


图 1