



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113563256 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 29

(21) 申请号 202110902974.9

(22) 申请日 2021.08.06

(71) 申请人 四川新开元制药有限公司

地址 641400 四川省成都市简阳市简城十里坝工业园区

(72) 发明人 明方永 周先国 王刚 欧阳青东

(74) 专利代理机构 成都君合集专利代理事务所 (普通合伙) 51228

代理人 何巍

(51) Int. Cl.

C07D 211/90 (2006.01)

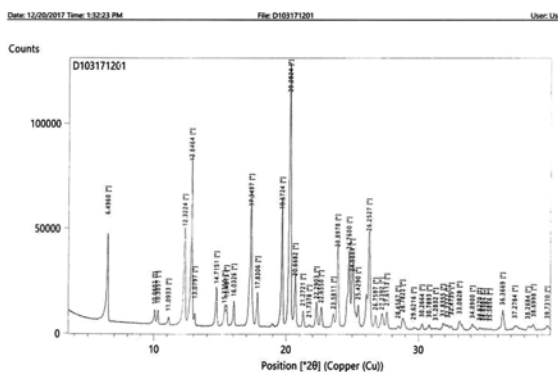
权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

一种尼莫地平H型晶型的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种尼莫地平H型晶型的制备方法,包括以下步骤:1)使用良溶剂溶解尼莫地平,升温至30~100℃,将其配置成尼莫地平溶液;2)向尼莫地平溶液中滴加不良溶剂,滴加过程中保持尼莫地平溶液在30~100℃;3)滴加不良溶剂结束后,缓慢降温至40~60℃,搅拌析晶;4)待温度降至40~55℃后,离心过滤,并收集滤饼;5)将收集的滤饼进行干燥,即得尼莫地平H型晶型成品。本发明能够制备出高纯度,高产率的单一晶型的尼莫地平H型,整个结晶制备方法所使用的溶剂沸点低,易于去除,不会造成溶剂残留,合格率高其使用的溶剂价格便宜,操作简单,原料易得、反应条件温和、反应步骤短、产品质量可控、纯度高、工艺安全,适宜大规模产业化生产。



1. 一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

- (1) 使用良溶剂溶解尼莫地平,升温至30~100℃,将其配置成尼莫地平溶液;
- (2) 向尼莫地平溶液中滴加不良溶剂,滴加过程中保持尼莫地平溶液在30~100℃;
- (3) 滴加不良溶剂结束后,缓慢降温至40~60℃,搅拌析晶;
- (4) 待温度降至40~55℃后,离心过滤,并收集滤饼;
- (5) 将收集的滤饼进行干燥,即得尼莫地平H晶型成品。

2. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中的溶解尼莫地平的良溶剂为甲醇、乙醇、95%乙醇溶液、异丙醇、丙酮中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,尼莫地平与良溶剂的重量比为1:2~3。

4. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中,所述升高的温度为75~78℃,所述步骤(2)中,滴加过程中保持尼莫地平溶液的温度为75~78℃。

5. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中加入的不良溶剂为纯化水。

6. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)中,滴加的纯化水与尼莫地平的重量比为1:4~5。

7. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)是通过热风循环烘箱对收集的滤饼进行干燥。

8. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述滤饼干燥的温度为50℃。

9. 根据权利要求1所述的一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其特征在于,所述尼莫地平H型晶型是在300L反应釜内制得。

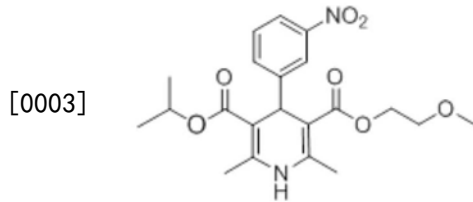
一种尼莫地平H型晶型的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物晶型制备技术领域,具体是指一种尼莫地平H型晶型的制备方法。

背景技术

[0002] 尼莫地平的英文通用名:Nimodipine,化学名:2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-3,5-吡啶二甲酸-2-甲氧乙基-(1-甲乙基)酯,分子式:C₂₁H₂₆N₂O₇ 分子量:418.44,结构如下:



[0004] 尼莫地平由全球最大的制药公司德国拜耳研发的一种钙拮抗剂,用于缺血性脑血管病、偏头痛、轻度蛛网膜下脑出血所致脑血管痉挛、突发性耳聋、轻中度高血压病,属于二氢吡啶类钙通道阻滞剂,是目前预防与治疗蛛网膜下腔出血的首选药,并在治疗老年痴呆症方面也有较好疗效。该药于1985年在德国上市,1987年在美国上市,现已在全球多个国家和地区销售。

[0005] 根据文献《药学学报》(1995,30(6)443-448)报道,尼莫地平已发现两种晶型,其中一种熔点在123~125℃较高,称作H型,其中一种熔点在112~114℃较低,称作L型。

[0006] 制剂在体内有不同的溶出速率,直接影响制剂在体内的吸收和生物利用度。一般而言,同一药物不同晶型中,亚稳定型的生物利用度较高,而稳定型的生物利用度低,甚至无效。最典型的例子莫过于氯霉素,我国1975年以前生产的氯霉素原料、片剂、胶囊都为无效的A型,后来经过进一步研究,才改进生产工艺,生产出有生物活性的B型,从而提高了药品质量,确保了临床疗效。因此,获得尼莫地平单一晶型的结晶工艺显得尤为重要。

[0007] 现有合成尼莫地平方法很多,比如:专利CN1199953C,专利CN106632062A,专利CN1053896C,专利US3376311等,但这些专利都只是对合成尼莫地平方法进行了报道,得到的是尼莫地平何种晶型没有提及。因此,寻找一种能够实现尼莫地平工业化生产单一晶型的结晶工艺仍然是值得探索的技术问题。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种能够实现尼莫地平工业化生产单一晶型的尼莫地平H型晶型的制备方法。

[0009] 本发明通过下述技术方案实现:一种尼莫地平H型晶型的制备方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 使用良溶剂溶解尼莫地平,升温至30~100℃,将其配置成尼莫地平溶液;

[0011] (2) 向尼莫地平溶液中滴加不良溶剂,滴加过程中保持尼莫地平溶液在30~100℃;

[0012] (3) 滴加不良溶剂结束后,缓慢降温至40~60℃,搅拌析晶;

- [0013] (4) 待温度降至40~55℃后,离心过滤,并收集滤饼;
- [0014] (5) 将收集的滤饼进行干燥,即得尼莫地平H晶型成品。
- [0015] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(1)中的溶解尼莫地平的良溶剂为甲醇、乙醇、95%乙醇溶液、异丙醇、丙酮中的至少一种。
- [0016] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(1)中,尼莫地平与良溶剂的重量比为1:2~3。
- [0017] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(1)中,所述升高的温度为75~78℃,所述步骤(2)中,滴加过程中保持尼莫地平溶液的温度为75~78℃。
- [0018] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(3)中加入的不良溶剂为纯化水。
- [0019] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(3)中,滴加的纯化水与尼莫地平的重量比为1:4~5。
- [0020] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述步骤(5)是通过热风循环烘箱对收集的滤饼进行干燥。
- [0021] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述滤饼干燥的温度为50℃。
- [0022] 为了更好地实现本发明的方法,进一步地,所述尼莫地平H型晶型是在300L反应釜内制得。
- [0023] 本发明与现有技术相比,具有以下优点及有益效果:
- [0024] (1) 本发明能够制备出高纯度,高产率的单一晶型的尼莫地平H型,整个结晶制备方法所使用的溶剂沸点低,易于去除,不会造成溶剂残留,合格率高;
- [0025] (2) 本发明提供的尼莫地平H型晶型的制备方法,其使用的溶剂价格便宜,操作简单,原料易得、反应条件温和、反应步骤短、产品质量可控、纯度高、工艺安全,适宜大规模产业化生产。

附图说明

- [0026] 通过阅读参照以下附图对非限制性实施例所作的详细描述,本发明的其他特征、目的和优点将会变得更为明显:
- [0027] 图1为本发明方法制备出的尼莫地平H晶型的XRD图;
- [0028] 图2为本发明方法制备出的尼莫地平H晶型的DSC图。

具体实施方式

- [0029] 为使本发明的目的、工艺条件及优点作用更加清楚明白,结合以下实施实例,对本发明作进一步详细说明,但本发明的实施方式不限于此,在不脱离本发明上述技术思想情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段,做出各种替换和变更,均应包括在本发明的范围内,此处所描述的具体实施实例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。
- [0030] 本发明提供了一种尼莫地平H型晶型的制备方法,其具体步骤如下:
- [0031] (1) 使用良溶剂溶解尼莫地平,升温至30~100℃,将其配置成尼莫地平溶液;
- [0032] (2) 向尼莫地平溶液中滴加不良溶剂,滴加过程中保持尼莫地平溶液在30~100℃;

[0033] (3) 滴加不良溶剂结束后,缓慢降温至40~60℃,搅拌析晶;

[0034] (4) 待温度降至40~55℃后,离心过滤,并收集滤饼;

[0035] (5) 将收集的滤饼进行干燥,即得尼莫地平H晶型成品。

[0036] 其中,本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0037] 实施例1:

[0038] 本实施例提供一种尼莫地平H型晶型的具体制备过程,如下:

[0039] (1) 将尼莫地平30kg加入300L反应釜中,然后再加入60kg95%乙醇,开启搅拌,升温至75-78℃之间溶解;

[0040] (2) 待温度达到75-78℃之间,溶液澄清后,开始滴加120kg的纯化水,滴加过程中控制溶液温度在75-78℃之间;

[0041] (3) 纯化水滴加完毕后,缓慢降温至50-60℃搅拌析晶;

[0042] (4) 待温度降至50-52℃后离心过滤,收集滤饼;将收得滤饼用50℃热风循环烘箱干燥15-20h,得尼莫地平H晶型成品29kg,收率:96.7%。

[0043] 所得尼莫地平H晶型的XRD图和DSC图,如图1,图2所示。

[0044] 实施例2:

[0045] 本实施例在上述实施例的基础上,调整了良溶剂的选择和以及不良溶剂等组分的分量,提供另尼莫地平H型晶型的具体制备过程,如下:

[0046] 将尼莫地平30kg加入300L反应釜中,然后再加入80kg丙酮,开启搅拌,升温至75-78℃之间溶解;

[0047] 2) 待温度达到75-78℃之间,溶液澄清后,开始滴加150kg的纯化水,控制溶液温度在75-78℃之间;

[0048] 3) 纯化水滴加完毕后,缓慢降温至40-50℃搅拌析晶;

[0049] 4) 待温度降至40-42℃后离心过滤,收集滤饼;将收得滤饼用50℃热风循环烘箱干燥15-20h,得尼莫地平H晶型成品28kg,收率:93.3%。

[0050] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,本领域的普通技术人员可以理解:在不脱离本发明的原理和宗旨下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。

Date: 12/20/2017 Time: 1:32:23 PM

File: D103171201

User: User

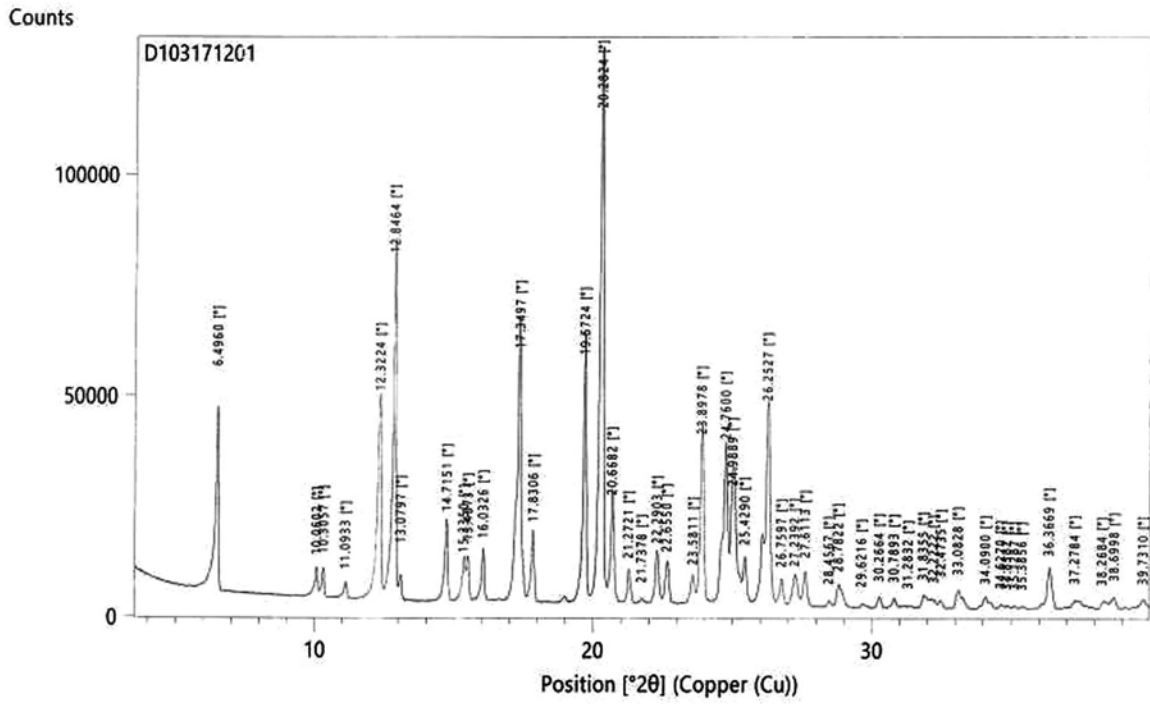


图1

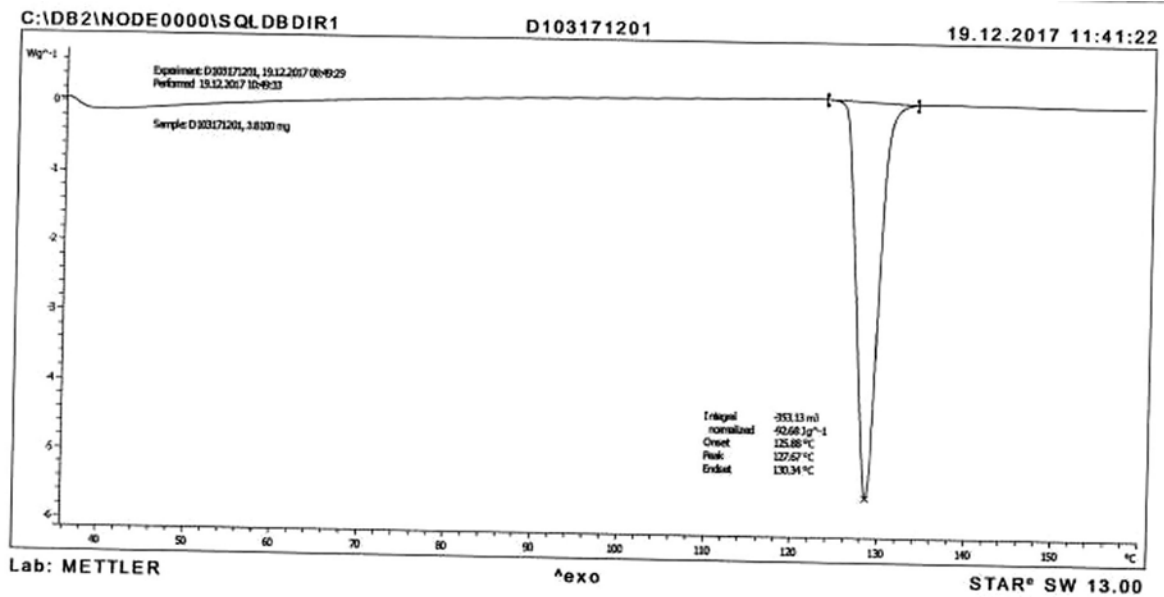


图2