

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.013

天冬氨酸氨氯地平合成工艺研究*

乔永志¹, 梁丽亚², 冯锐¹

(1. 河北医科大学第四医院药学部, 河北 石家庄 050000; 2. 石药集团欧意药业有限公司, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 建立天冬氨酸氨氯地平的合成方法, 完善马来酸左氨氯地平的杂质档案。方法 采用三乙胺为催化剂, 左氨氯地平碱和马来酸为反应原料, 合成天冬氨酸氨氯地平; 按专利方法制备马来酸左氨氯地平, 采用高效液相色谱法进行杂质定位和确认。结果 制得的天冬氨酸氨氯地平适宜作为马来酸左氨氯地平的杂质标准品。结论 该研究结果补充了天冬氨酸氨氯地平试验数据, 进一步完善了马来酸左氨氯地平杂质档案, 但仍需对合成工艺进一步优化, 提高杂质纯度。

关键词:天冬氨酸氨氯地平; 合成工艺; 马来酸左氨氯地平; 杂质

中图分类号: R926; TQ463

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)22-0053-03

Synthesis Process of Amlodipine Aspartate

QIAO Yongzhi¹, LIANG Liya², FENG Rui¹

(1. Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 2. CSPC Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To establish a method for the synthesis process of amlodipine aspartate, and to improve the unique impurity of *L*-amlodipine maleate. **Methods** Amlodipine aspartate was synthesized with triethylamine as catalyst, and with *L*-amlodipine and maleic acid as raw materials. *L*-amlodipine maleate was prepared according to the patented method, and the impurities were identified and confirmed by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The prepared amlodipine aspartate was suitable for the impurity standard of *L*-amlodipine maleate. **Conclusion** The research results supplement the test data of amlodipine aspartate and further improve the impurity of *L*-amlodipine maleate, but the synthesis process still needs to be further optimized to improve the impurity purity.

Key words: amlodipine aspartate; synthesis process; *L*-amlodipine maleate; impurity

马来酸左氨氯地平属1,4-二氢吡啶类钙拮抗剂^[1],于1999年在全球上市,且为我国1.3类创新药,其降压作用持久,临床疗效较稳定、确切^[2-3],药品不良反应轻微,使用方便。与第一代钙离子通道阻滞剂(如硝苯地平)相比,其具有生物半衰期长、降压平稳等优点^[4-5]。目前,马来酸左氨氯地平在合成过程中会产生9种杂质,

其中天冬氨酸氨氯地平为主要杂质,其余为未知杂质,含量甚微^[6]。由于天冬氨酸氨氯地平是一种仅伴随氨氯地平合成而出现的马来酸副产物^[7],市售稀少,试验数据缺乏。为此,本研究旨在建立一种天冬氨酸氨氯地平的合成工艺,以完善马来酸左氨氯地平的杂质档案,并为药品质量控制提供参考。现报道如下。

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020186]。

第一作者:乔永志,男,硕士,主管中药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)qiaoyongzhi230@163.com。

中国药业,2007,16(5):63-64.

- [3] 戴海韵. 药品稳定性在药品质量控制中的应用探析[J]. 科技创新导报,2015(14):229.
- [4] 邓树荣,金伟军. 两种脂肪乳注射液在新生儿肠外营养液中的稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(2):169-171.
- [5] 林彦馨. 新生儿肠外营养液处方分析及钙磷相容性研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2021.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:125.
- [7] 余利军,崔雪梅,杨岩,等. 不同生产厂家中/长链脂肪乳注射液在全肠外营养液中的稳定性和相容性研究[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(20):2137-2142.
- [8] 周欣,王秀荣,翟所迪. “全合一”静脉营养液与胶体溶液配伍的稳定性研究[J]. 中南药学,2008,6(6):711-714.

- [9] WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA D. Stability of commercial parenteral lipid emulsions repacking to polypropylene syringes[J]. PLoS One, 2019, 14(4):e0214451.
- [10] 蒋朱明. 临床肠外与肠内营养[M]. 2版. 北京:科学技术文献出版社,2010:403.
- [11] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学,2017,27(5):289-303.
- [12] LOBO BW, VEIGA VF, CABRAL LM, et al. Influence of the relative composition of trace elements and vitamins in physico-chemical stability of total parenteral nutrition formulations for neonatal use[J]. Nutrition, 2012, 11:26-37.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1403.

(收稿日期:2022-01-14;修回日期:2022-05-19)

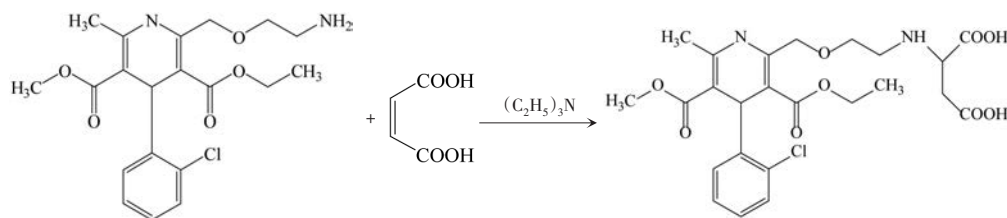


图1 天冬氨酸氨氯地平合成路线

Fig. 1 Synthetic route of amlodipine aspartate

1 仪器与试药

仪器:LC-10A型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);YRT-3型熔点测定仪(上海楚工实业有限公司);DZF-6030A型真空干燥箱(上海申贤恒温设备厂);JJJ1000型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂)。

试药:马来酸左氨氯地平(按专利^[8]方法自制);左氨氯地平碱(常州瑞明药业有限公司,批号为20200518);马来酸(工业级,湖北如天生物工程有限公司,批号为20200705);异丙醇、三乙胺、二氯甲烷、无水硫酸钠、乙酸乙酯均为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 合成路线

路线见图1。

2.2 样品制备

取左氨氯地平碱14.3 g,三乙胺7.08 g,精密称定,精密量取异丙醇115 mL,均置于同一四口瓶中,升温回流,待料液溶清后,滴加混合溶液(马来酸4.06 g+异丙醇28 mL),滴毕保温反应8 h,减压浓缩得油状物;加入二氯甲烷300 mL使溶解,并滴加20%氢氧化钠溶液调pH至14,静置分层,保留水层,将水层pH调至2,加入二氯甲烷250 mL,搅拌后静置,收集二氯甲烷层,将水层用二氯甲烷200 mL萃取后,并入已收集的二氯甲烷层,加无水硫酸钠20 g,脱水,滤过,减压浓缩滤液,得黄褐色油状物8.04 g,将油状物放入真空干燥箱(40℃,0.095 MPa)干燥,得黄褐色固体。将黄褐色固体用乙酸乙酯重结晶,得类白色固体(熔点为179~183℃),即得天冬氨酸氨氯地平样品。

2.3 杂质定位

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Luna C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-乙腈-0.7%三乙胺溶液(35:15:50, V/V/V, pH 3.0);流速:1.0 mL/min;检测波长:237 nm;柱温:30℃;进样量:20 μL。

2.3.2 溶液制备

取马来酸左氨氯地平适量,加入2.3.1项下流动相(下同)适量,溶解并稀释制成每1 mL中含1 mg的马来酸左氨氯地平供试品溶液。取2.2项下天冬氨酸氨氯地平样品适量,加流动相溶解并稀释制成每1 mL含1 mg

的天冬氨酸氨氯地平供试品溶液。

2.3.3 定位结果

取2.3.2项下马来酸左氨氯地平供试品溶液适量,按2.3.1项下色谱条件进样测定,相关数据见表1,色谱见图2 A。可见按出峰时间先后顺序,依次为马来酸、天冬氨酸氨氯地平、左氨氯地平碱(保留时间分别为2.801, 6.967, 7.435 min)。

取2.3.2项下天冬氨酸氨氯地平供试品溶液适量,按2.3.1项下色谱条件进样测定,相关数据见表2,色谱见图2 B。可见,2号峰为天冬氨酸氨氯地平主峰,其余3个峰为未知杂质峰。

马来酸左氨氯地平与天冬氨酸氨氯地平供试品溶液对比图谱见图3。通过对比,确定出峰时间在6.9 min时的物质为天冬氨酸氨氯地平。

表1 马来酸左氨氯地平供试品溶液高效液相色谱数据

Tab. 1 HPLC data of L-amlodipine maleate test solution

峰号	保留时间(min)	峰面积占比(%)	峰面积	分离度	理论板数	拖尾因子
1	2.801	12.80	294 478	3.03	6 765	1.25
2	6.967	1.83	42 085	1.19	5 031	1.07
3	7.435	85.37	1 963 259	4.77	6 108	1.13

表2 天冬氨酸氨氯地平供试品溶液高效液相色谱数据

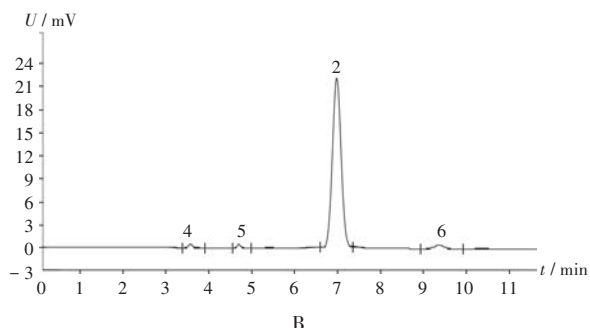
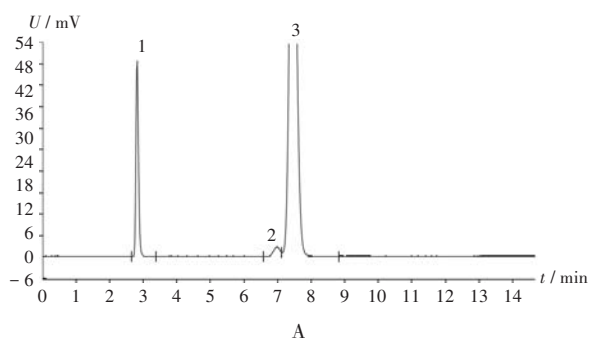
Tab. 2 HPLC data of amlodipine aspartate test solution

峰号	保留时间(min)	峰面积占比(%)	峰面积	分离度	理论板数	拖尾因子
4	3.558	1.449	4 809	5.67	4 553	1.13
5	4.683	1.241	4 119	2.94	10 825	1.13
2	6.964	94.200	312 717	1.45	5 676	1.04
6	9.354	3.111	10 327	2.05	7 842	0.96

3 讨论

左氨氯地平与贝那普利对新发脑卒中合并高血压患者均有较好的降压效果,且前者对脑卒中复发率的控制效果优于后者^[9]。恒清汤联合马来酸左氨氯地平片可有效改善原发性高血压患者血压昼夜节律,降低血压变异性,提高杓型血压^[10]比例,并有效控制晨峰血压,改善相关动态血压参数^[10-11],临床疗效显著^[12-13]。

马来酸左氨氯地平活性组合物主要包含马来酸左氨氯地平、右旋氨氯地平、天冬氨酸氨氯地平、杂质D,基本不含杂质A、杂质B、杂质C、杂质E、杂质F、杂质G、杂质H,该药物活性组合物构成能满足马来酸左氨氯地



1. 马来酸 2. 天冬氨酸氨氯地平 3. 左氨氯地平碱 4,5,6. 未知杂质

A. 马来酸左氨氯地平供试品溶液 B. 天冬氨酸氨氯地平供试品溶液

图2 高效液相色谱图

1. Maleic acid 2. Amlodipine aspartate 3. L-amlodipine
4,5,6. Unknown impurity

A. L-amlodipine maleate test solution B. Amlodipine aspartate test solution

Fig. 2 HPLC chromatograms

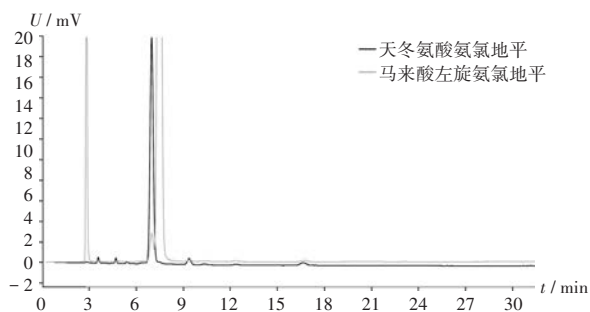


图3 马来酸左氨氯地平与天冬氨酸氨氯地平高效液相色谱图对比

Fig. 3 Comparison of HPLC chromatograms of L-amlodipine maleate and amlodipine aspartate

平的质量要求^[6]。通过控制马来酸左氨氯地平副产物的生成可控制药物质量,天冬氨酸氨氯地平作为马来酸左氨氯地平的主要副产物,加大了药物纯化的难度。通过对药物合成过程的分析,得出天冬氨酸氨氯地平是氨氯地平上的氨基取代基与马来酸上的双键进行Michael加成反应得到。欧洲专利合成该特有杂质均采用熔融法^[8],此方法的缺点是反应温度较高(200~300℃),合成过程复杂,不易操作,存在危险性,且其制

备的天冬氨酸氨氯地平为消旋体。本研究中采用三乙胺为催化剂,用左氨氯地平碱及马来酸为反应原料,制备出的天冬氨酸氨氯地平为左旋体,具有旋光性。该合成产品可与马来酸左氨氯地平的杂质种类进行对比分析,逐步提出马来酸左氨氯地平合成过程中此杂质的降解方法与控制策略,以优化药品质量,降低潜在药品不良反应发生率,提高临床疗效及用药安全。本研究不足之处是制备的天冬氨酸氨氯地平仍存在未知杂质,需要不断优化该合成工艺来提高该反应产物的纯度。

综上所述,本研究所合成的天冬氨酸氨氯地平可作为马来酸左氨氯地平的杂质标准品,补充其杂质试验数据,进一步完善杂质档案。

参考文献

- [1] 朱健坤,方浩. 氨氯地平的合成路线评述[J]. 齐鲁药事, 2009,28(10):618-620.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学分会,中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中华心血管杂志,2019,24(1):24-26.
- [3] 金郁. 马来酸左旋氨氯地平与硝苯地平治疗轻中度高血压的疗效观察[J]. 实用医药杂志,2021,38(1):30-32.
- [4] 刘明波,李镒冲,刘世伟,等. 2010年中国人群高血压疾病负担[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(6):680-683.
- [5] 杨甜,蔡旭阳,蒋学华,等. 左旋氨氯地平单药治疗原发性高血压疗效的系统评价[J]. 中国药业,2020,29(5):135-138.
- [6] 郑雪清,韩彩霞,杨晓灿,等. 一种马来酸左旋氨氯地平药物活性组合物及其制备方法:中国,CN201210545308.5[P]. 2012-12-17.
- [7] LEMMENS JM, PETERS THA, BENNEKER FBG. Aspartate derivative of amlodipine:US,US6479525B2[P]. 2002-11-12.
- [8] BOORG BV. Referenz - standard zur bestimmung der reinheit oder der stabilitat von amlodipinmaleat:DE,DE20116639U1[P]. 2002-01-17.
- [9] 刘翠平,侯永革,朱荣彦,等. 马来酸左氨氯地平治疗脑卒中合并高血压患者疗效观察[J]. 河北医药,2018,40(21):3277-3280.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [11] 孟胜喜,霍清萍,王兵,等. 恒清汤联合马来酸左氨氯地平片对原发性高血压患者血压昼夜节律、血压变异性及晨峰血压的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(10):22-26.
- [12] 孟胜喜,霍清萍,王兵,等. 复方恒清汤联合马来酸左旋氨氯地平治疗高血压性眩晕的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(5):528-532.
- [13] 孟胜喜,霍清萍,王兵,等. 恒清汤治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(1):17-20.

(收稿日期:2022-02-19;修回日期:2022-06-25)