

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/90

A61K 31/44 A61P 9/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01821514.9

[43] 公开日 2004年6月16日

[11] 公开号 CN 1505614A

[22] 申请日 2001.8.15 [21] 申请号 01821514.9

[30] 优先权

[32] 2000.12.29 [33] US [31] 60/258,612

[32] 2001.3.16 [33] US [31] 09/809,343

[86] 国际申请 PCT/NL2001/000607 2001.8.15

[87] 国际公布 WO2002/053542 英 2002.7.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.27

[71] 申请人 辉瑞有限公司

地址 英国肯特

[72] 发明人 F·皮沙 P·斯拉尼纳

F·B·G·本内科

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 周承泽

权利要求书2页 说明书11页 附图3页

[54] 发明名称 制备氨氯地平马来酸盐的工艺

[57] 摘要

一种制造氨氯地平马来酸盐的工艺，它包括使氨氯地平或其酸加成盐在酸性环境下与马来酸反应以形成氨氯地平马来酸盐产物。这种工艺可制得基本上不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种工艺，其特征在于，它包括使氨氯地平或其酸加成盐在酸性环境下与马来酸反应以生成氨氯地平马来酸盐产物。

2. 如权利要求 1 所述的工艺，其中，所述氨氯地平或其盐被加到等量或摩尔过量的马来酸中。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的工艺，其中，所述氨氯地平马来酸盐产物含有基于氨氯地平马来酸盐的量小于 1 wt% 的氨氯地平天冬氨酸。

4. 如权利要求 3 所述的工艺，其中，所述氨氯地平马来酸盐产物含有基于氨氯地平马来酸盐的量小于 0.2 wt% 的氨氯地平天冬氨酸。

5. 制取基本上不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐的工艺，其特征在于，所述氨氯地平以连续或间歇方式加入到马来酸溶液或悬液中以形成溶液，其中马来酸与被加入的氨氯地平的相对摩尔量之比至少为 1.01:1；且固体形式的氨氯地平马来酸盐被从溶液中分离出来。

6. 如权利要求 5 所述的工艺，其中，马来酸与被加入的氨氯地平的相对摩尔量之比至少为 1.05:1。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的工艺，其中，氨氯地平原料选自氨氯地平合成反应后得到的粗制氨氯地平、纯化的氨氯地平游离碱以及非马来酸盐的氨氯地平的酸加成盐。

8. 如权利要求 7 所述的工艺，其中，所述氨氯地平原料呈固体状或溶解于溶剂中。

9. 制取基本上不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐的工艺，其特征在于，在 pH 控制下使氨氯地平以连续或间歇方式与马来酸的溶液或悬液接触而形成溶液，其中该溶液的 pH 不超过 6.5；此氨氯地平马来酸盐以固体形式从溶液中分离出来。

10. 如权利要求 9 所述的工艺，其中，氨氯地平原料选自氨氯地平合成反应后得到的粗制氨氯地平、纯化的氨氯地平游离碱以及非马来酸盐的氨氯地平的酸加成盐。

11. 如上述权利要求 9 或 10 中任一项所述的工艺，其中，所述氨氯地平原料呈固体状或溶解于溶剂中。

12. 如上述权利要求中任一项所述的工艺, 其中, 所述氨氯地平原料是固体形式或者溶解或悬浮于适宜溶剂的非马来酸盐的氨氯地平的酸加成盐。

13. 如上述权利要求中任一项所述的工艺, 其中, 所述氨氯地平原料被加到所述马来酸溶液或悬液中。

14. 纯化工艺, 其特征在于, 它包括从其溶液中结晶或沉淀出氨氯地平马来酸盐, 其中, 所述溶液含有过量的马来酸。

15. 如权利要求 14 所述的工艺, 它还包含将所述氨氯地平马来酸盐转化成另一种酸加成盐。

16. 如权利要求 14 项所述工艺, 其中, 所述氨氯地平马来酸盐被转化成氨氯地平苯磺酸盐、盐酸氨氯地平或氨氯地平甲磺酸盐。

17. 如权利要求 16 所述的工艺, 其中, 所述转化包括以碱处理所述氨氯地平马来酸盐以生成氨氯地平游离碱, 以及用苯磺酸、甲磺酸或盐酸处理所述氨氯地平游离碱。

18. 按上述权利要求 1-14 中任一项所述工艺可获得的氨氯地平马来酸盐。

19. 基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐。

20. 如权利要求 19 所述的氨氯地平马来酸盐, 其中, 氨氯地平天冬氨酸的量小于 0.2 wt%。

21. 用于治疗或预防高血压或心绞痛的药物组合物, 其特征在于, 它含有有效量的基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐以及药学上可接受的赋形剂。

22. 如权利要求 21 所述的药物组合物, 其中, 所述组合物为含有 1-20 mg 所述氨氯地平马来酸盐且氨氯地平天冬氨酸的量小于 0.2 wt% 的单位剂量。

23. 一种治疗高血压、心绞痛或者心力衰竭的方法, 其特征在于, 它包括使用有效量的基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐。

24. 按权利要求 15 或 16 所述工艺可获得的氨氯地平苯磺酸盐。

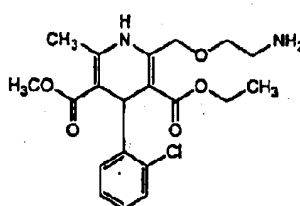
25. 按权利要求 15 或 16 所述工艺可获得的盐酸氨氯地平。

26. 基本上不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐在制造用于治疗高血压、心绞痛或心力衰竭的药物中的应用。

制备氨氯地平马来酸盐的工艺

5 本发明涉及制备高纯度氨氯地平马来酸盐的工艺流程。

钙通道阻滞剂(钙拮抗剂)在治疗心脏疾病包括心绞痛和/或高血压方面有用。二氢吡啶二羧酸酯衍生物通常被认为具有钙通道阻滞活性。例如,专利 EP 089 167 及其相应的 US 4, 572, 909 揭示了一组作为有效钙通道阻滞剂的 2-含氨基基团-3, 5-二羧酸酯二氢吡啶衍生物。这些专利认为最可取的化合物之一是 2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-3-乙氧羰基-5-甲氧羰基-6-甲基-1, 4-二氢吡啶。该化合物即现已众所周知的氨氯地平, 其结构式如下:



氨氯地平在体内显示良好的生物利用度且具有较长半衰期。在这些专利中提及一系列适合的酸加成盐,但其中马来酸盐被认为是最好的一个酸加成盐。EP89167 实施例 9, 11, 12 及 22 以及 J. Med. Chem. 29, 1698 (1986) 揭示了制备氨氯地平马来酸盐(两个组分的摩尔比为 1:1)的方法,它是通过将含有就地制成的氨氯地平碱粗制物的反应混合物溶解在乙酸乙酯或乙醇当中,再加入固体的马来酸,于是氨氯地平的马来酸盐便沉淀下来。这种盐再以过滤和在乙酸乙酯或丙酮/乙酸乙酯 1:1 混合物中重结晶的方式被分离出来。

然而,商品化氨氯地平产品(辉瑞 Pfizer 的 NORVASC)采用的是苯磺酸氨氯地平(苯磺酸盐)而非氨氯地平马来酸盐。确实,此后的专利 EP 244 944 及其相应的 US 4, 879, 303 指出苯磺酸盐与其他已知的盐类相比具有某些优点,包括良好的配方特性。显然,由于氨氯地平马来酸盐在开发过程中遇到了压片和稳定性方面的问题,因而导致最终转向为氨氯地平苯磺酸盐。[参见“Review of Original NDA” NDA#19-787, 1990 年 10 月 10 日,可依据<信息自由法>(FOIA)从 FDA 获取]。稳定性和压片方面的问题在来自 FDA 的资料中未被公开发表。

25 本发明涉及发现一种此前未曾发表的伴随氨氯地平马来酸盐的杂质以及在生

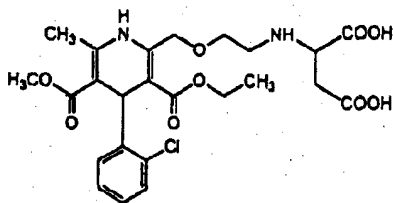
产过程中避免其形成的工艺。特别是，本发明涉及一个工艺过程，它包括将氨氯地平或其一种制药中可被接受的盐类在酸性环境下与马来酸反应而生成氨氯地平马来酸盐产物。该工艺独特地涉及到可基本上不含氨氯地平天冬氨酸副产物的氨氯地平马来酸盐的生产，它包括的步骤有：(a)或是(1)以连续或间歇投料方式将氨氯地平原料加入到马来酸溶液或悬浮液中以形成溶液，其中马来酸与加入的氨氯地平的相对摩尔比至少为 1.01:1，或是(2)在 pH 控制下使氨氯地平原料以连续或间歇方式与马来酸溶液或悬浮液接触而形成溶液，使溶液 pH 不超过 6.5；以及(b)将氨氯地平马来酸盐以固体形式从溶液中分离出来。本发明进一步涉及氨氯地平马来酸盐的纯化工艺，它包括将氨氯地平马来酸盐从含有过量马来酸的所述溶液中结晶或沉淀出来。

图 1 显示实施例 1 中物质的红外图谱

图 2 显示实施例 1 中物质的差示扫描量热曲线(DSC)

图 3 显示实施例 1 中物质的 X-射线衍射图谱

尽管将氨氯地平游离碱或盐转化成氨氯地平马来酸盐实质上很简单，但已经发现已知的制备氨氯地平马来酸盐的程序可导致大量副产物的生成，该副产物的结构式为(1)：



(1)

结构式(1)化合物，此后被称作“氨氯地平天冬氨酸”，是一个只伴随着氨氯地平的马来酸盐的副产物，它通过氨氯地平的氨基基团与马来酸上的双键发生 Michael 加成反应而生成。

现已发现，上述专利和文献中描述的生产流程在实验室规模上可能只产生可忽略量的氨氯地平天冬氨酸副产物，但在规模化生产条件下该副产物则可能大量增加，即为促使转化完全并获取良好晶形的氨氯地平马来酸盐，需要强化的温度条件。

任何作为治疗剂旨在被病人服用的物质，通常都不希望其中存在有副产物。要去除副产物和杂质，由于在纯化步骤中物料的损失，会提高生产成本并降低收率。

因而在第一阶段生产所需产物的同时控制尽可能少地产生副产物和杂质是有益的。

本发明系基于这样的发现，即通过精心选择反应条件，可以制备出基本上不含氨氯地平天冬氨酸副产物的氨氯地平马来酸盐。也就是说，发现氨氯地平马来酸盐形成过程中反应混合物的 pH 基本上应是酸性。生产基本不含氨氯地平天冬氨酸副产物的氨氯地平马来酸盐的工艺包括氨氯地平与马来酸之间的反应，该反应环境基本上为酸性，这些便构成了本发明的基本点。

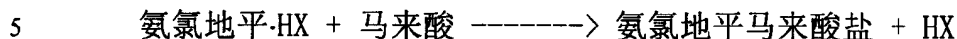
相应地，本发明第一个实施方式中包括了将含有氨氯地平的起始物料(在此称作“氨氯地平原料”)加到马来酸溶液中，加料的方法应使反应混合物中马来酸相对过量于氨氯地平，即将氨氯地平碱加入摩尔当量或过量的马来酸中，优选加至过量的马来酸中。在加入氨氯地平原料时，存在的未发生反应的马来酸在成盐过程中为反应混合体系提供了酸性 pH。较理想的形式是，氨氯地平的游离碱或另一种氨氯地平的酸加成盐类被加到适当溶剂中的马来酸溶液或悬浮液中而形成溶液，其中马来酸的摩尔量与氨氯地平相比至少为 1.01 倍，至少为 1.05 倍则更好。加料完成后，氨氯地平马来酸盐以固体形式析出。在此工艺中，氨氯地平试剂采用的是固态的或者是溶液形式，或者是悬浮液形式，它可以被连续或者间歇地投入反应系统中。适宜的马来酸的最小过量值约为 1 摩尔%或更高，即约 1.01 倍摩尔量，较理想的为过量约 5 摩尔%，或许甚至可更高，如，高达 50 或 100 摩尔%，即 2 倍摩尔量。采用过量的马来酸有利于在某些情况下氨氯地平实际投料量可能难以确定的工业规模生产。

氨氯地平原料可以在 pH 控制下在溶剂中与马来酸接触，此处 pH 值保持在 7 以下，最好低于 6.5，典型的范围是 4.5-6.5 之间，可选择间歇或连续加入马来酸。在 pH 低于 4.5 条件下，氨氯地平天冬氨酸的生成也被充分抑制，但其他副产物有时也会形成。通常即便在 pH 控制下，最方便的是如第一个实施例里将氨氯地平原料加到马来酸中，但严格地讲这并不是必须的。加料完成后，氨氯地平马来酸盐以固体形式析出。

该监控 pH 的工艺，在氨氯地平原料为未经纯化过的物料的情况时也是有用的，因为其中氨氯地平的含量往往只是估计数，和/或氨氯地平原料可能也含有碱性的杂质或副产物，它们也可以与马来酸发生反应。例如，通过由过量甲胺对苯二酰亚氨基氨氯地平进行去保护而得到的氨氯地平粗制品，其中可含有微量的甲胺，其含量虽可测定，但较困难。因而在氨氯地平原料加入马来酸或用马来酸溶液或悬浮液处理的过程中，要监控反应混合物的 pH，并以比如加酸(最好是马来酸)的方

法加以调节，以满足如上所述的维持 pH7 以下的要求。

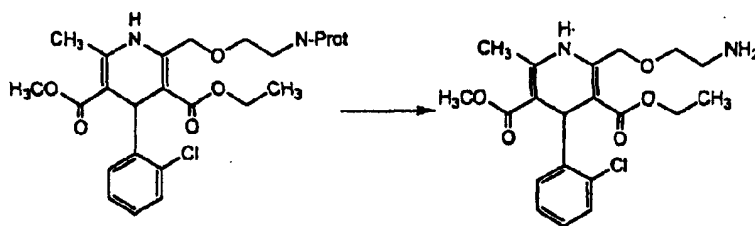
另外，也可通过采用马来酸盐以外的氨基地平的其他酸加成盐来维持 pH 在酸性范围。所需的酸性 pH 由马来酸盐形成过程中从该盐分子上释放出相应的酸来得以调节。见反应式：



式中 X 代表相应酸的阴离子。

由于该反应基本上以平衡态进行，应采用在反应介质中比氨基地平马来酸盐更易溶的氨基地平盐类。随着氨基地平马来酸盐从溶液中析出，反应平衡式不断向生成更多氨基地平马来酸盐的方向移动。适宜的盐类有，比如：盐酸氨基地平，氨基地平甲磺酸盐或苯磺酸盐。总体上，任何在反应溶剂中比氨基地平马来酸盐更易溶的适当盐类均可采用。

本发明中，各种来源的氨基地平均可被用于和马来酸反应。例如，可使用氨基地平合成中最后一步反应的混合物。从以往的工艺中可了解到这类流程，其中的最后一步反应通常含有将氨基地平前体上的氨基保护基团去保护的步骤，如以下反应式所示：



在此反应式中，N-Prot 代表起着保护或掩蔽氨基作用的取代基或基团；它可包括苄胺基或苯二酰亚氨基基团 (EP 89 167)，叠氮基基团 (EP 89 167)，三苯甲基氨基基团 (EP 599220)，六亚甲基四氨基基团 (EP 902016) 等。另一有用的制备高收率高纯度氨基地平或其盐类的合成流程在公共临时专利申请 (commonly-owned provisional application) 第 60/258,613 号 (2000 年 12 月 29 日) 中有描述，其全部内容在本文中被引为参考；还在美国公共临时专利申请 (commonly-owned co-pending US patent application) 第 09/809,351 (2001 年 3 月 16 日) 中有描述，题为“氨基地平、氨基地平衍生物以及氨基地平前体的制取工艺”，其全部内容在本文中被引为参考。

去保护反应完成后，反应混合物可用已知的方法处理以有利于在适当溶剂中提供氨基地平粗制品的溶液，这样的溶液可作为氨基地平原料按本发明的工艺用于

制备不含氨基地平天冬氨酸副产物的氨基地平马来酸盐。另一种可选的方式是，可从氨基地平合成反应中分离出固体形态的氨基地平游离碱，如，按照 Int. J. Pharm. 133, 72 (1996) 中概述的工艺，该游离碱可以粗品形式或纯化形式投料。再一种可选的方式是，氨基地平游离碱（经分离或未经分离）还可在与马来酸接触之前先转化成其他盐。氨基地平原料可以是在溶剂中的溶液态，固态，或悬浮液态。

如前面指出的，本发明中任何工艺中共同的关键是氨基地平原料在酸性环境下与马来酸接触。总体上，在成盐反应中，反应混合物的 pH 不应超过 6.5。

多种溶剂或溶剂系统可适用于本发明的工艺。较理想的溶剂是那些起始反应物在其中充分可溶而产物氨基地平马来酸盐仅稍溶于其中。这类溶剂包括水，醇类如甲醇、乙醇、异丙醇，酯类如乙酸乙酯，酮类如丙酮，腈类如乙腈，醚类如二噁烷或四氢呋喃，碳氢化合物如甲苯，或它们的混合物。本发明的优点在于某些在以往工艺过程中不方便应用的溶剂，比如水，在本工艺中可毫不困难地被采用。

在氨基地平原料与马来酸接触时，温度可在从周围环境温度到溶剂或溶剂系统的沸点之间范围间变化，也可随反应进程而改变。较理想的温度是高于 40°C，因为在此条件下氨基地平马来酸盐从热溶液中以良好和/或大颗粒形式析出结晶。如果在环境温度下反应，氨基地平马来酸盐以小晶体状沉淀下来，这样往往使结晶难以过滤和干燥。然而，氨基地平天冬氨酸的生成依赖于温度。已发现在以往工艺中当马来酸被加到氨基地平碱中时，不被需要的氨基地平天冬氨酸在高于约 40°C 的温度下大量形成。例如，在 80°C 时在异丙醇溶剂里将马来酸加到氨基地平碱中，可生成含有约 0.7% 氨基地平天冬氨酸杂质的氨基地平马来酸盐。然而，相应于本专利优越所在，氨基地平被加到马来酸中，可毫不困难地采用较高温度。特别是在反应温度高于 40°C 时更显有利，如，如果使用了一种需较高温度来将氨基地平或马来酸转化成溶液的溶剂，或者如果反应混合物需要通过蒸发来浓缩。例如，在热的异丙醇溶剂体系里，向过量 5% 摩尔的马来酸中加入氨基地平，可产生仅含 0.03% 氨基地平天冬氨酸杂质的氨基地平马来酸盐。

基本酸性环境的重要性，特别是为将氨基地平天冬氨酸的生成量控制在最小程度而运用过量的马来酸，可以在通过结晶或沉淀方式从其他杂质中纯化出氨基地平马来酸盐的工艺中得以体现。为了在结晶或沉淀溶剂中溶解氨基地平马来酸盐而提高温度可能也会促使氨基地平天冬氨酸的生成。由于氨基地平天冬氨酸在多数结晶溶剂中与氨基地平马来酸盐溶解度相似，通常的结晶技术无法从中分离出氨基地平马来酸盐，于是具讽刺意味的是，结晶过程反而“污染”了产物。然而，如果过

量的马来酸存在于结晶体系中，氨氯地平天冬氨酸的生成被最小化了。本发明更进一步涉及氨氯地平马来酸盐以固态形式从溶液中沉淀或结晶析出的方法，其特征是在析出过程中所含游离马来酸的量过量 1%到 100%摩尔，其中以过量 5%摩尔为较理想。

5 氨氯地平马来酸盐从含过量马来酸的溶液中析出或结晶的过程于是可作为纯化步骤。本发明另一方面还涉及到通过转化沉淀或结晶的氨氯地平马来酸盐生成纯化的氨氯地平游离碱或盐。特别是，一旦氨氯地平马来酸盐从含过量马来酸的溶液中析出或结晶，它可被转化成纯度良好的另一种盐类。转化可以通过以适宜的酸直接处理溶液中的氨氯地平马来酸盐来实现。另一选择是，转化过程也可包括用有机
10 或无机碱来处理溶液中的氨氯地平马来酸盐，从而生成氨氯地平游离碱，然后对经分离或未经分离的游离碱用所需的酸进行处理使之形成想得到的氨氯地平盐。新生成的盐可被沉淀出来或以其他方式被从溶剂中取出。由于沉淀或结晶的氨氯地平马来酸盐的良好纯度，它可伴随着转化盐的形式或游离碱的形式，被制成符合制药质量要求的成品，而根本不需任何后续纯化。较适合此工艺的盐类的例子是苯磺酸氨
15 氯地平(苯磺酸盐)和盐酸氨氯地平。

在适宜于氨氯地平马来酸盐结晶或沉淀的常用溶剂中，如水，甲醇，乙醇，异丙醇，丙酮，乙腈，乙酸乙酯，甲苯以及它们的混合物中，必要的马来酸过量程度应为从至少 1 摩尔%直到高达 100 摩尔%，以 5%-25%之间较为有利。在工业化流程中马来酸的适宜量可按各自情况通过一套普通实验来确定，需考虑溶剂种类，浓
20 度和温度范围等因素，同时以收率和纯度作为评价指标。

“基本上不含”氨氯地平天冬氨酸副产物的氨氯地平马来酸盐，指的是氨氯地平马来酸盐中含有氨氯地平天冬氨酸小于 1 wt%，小于 0.5 wt%则更好，再进一步是小于 0.2 wt%，最理想的是小于 0.1 wt%。基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐可作为制药上可接受的氨氯地平盐类被用于治疗目的。相应地，基本
25 上不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐构成了本发明的另一组成部分。

氨氯地平分子在四氢吡啶环上有一个手性中心，故存在有两种光学活性形态。两种形态可选择以盐的形式，例如一种具光学活性的碱或酸所形成的盐，通过结晶或层析加以分离，再可按上述工艺相应地转化成本发明中的氨氯地平马来酸盐单个异构体。氨氯地平马来酸盐的单个异构体或异构体混合物被本发明所采用。相应地，
30 基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐的单个异构体或异构体混合物也属本发明的范畴。

基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐可被作为钙通道阻滞剂，因而可用于任何可受益于钙通道阻滞剂治疗的心脏疾病。特别是，不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐可通过让需要的病人服用有效的剂量用来治疗或预防高血压或心绞痛。心绞痛的类型在此没有特别限制，主要包括慢性稳定型心绞痛和血管痉挛性心绞痛(Prinzmetal's angina)。该化合物可以任何适当的途径给药，包括口服和非肠道给药。拟接受治疗的“患者”包括人和动物，特别是指人和哺乳类动物。

该化合物通常作为药物组合物中的一部分被运用。相应地，本发明进一步涉及的一个方面是用于治疗或预防高血压或心绞痛的药物组合物，它由有效量的基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐和制药中可接受的赋形剂组成。赋形剂包括任何可用于制备药物剂型的惰性或非活性物料。例如，片剂赋形剂包括(但不限于)磷酸钙，纤维素，淀粉或乳糖。那些由明胶制成的胶囊可包含或载有单独的氨氯地平马来酸盐或者与其他赋形剂的混合物。液体剂型如以溶液或悬液形式的口服液以及注射液也包含其中。该药物组分可被配制或制成贴膏形式进行经皮给药。所有上述药物组合物可选用以下各赋形剂中的一种或多种：载体、稀释剂、着色剂、香精、润滑剂、增溶剂、崩解剂、粘合剂及防腐剂。

该药物组合物常以单位剂量供给。单位剂量典型的给药频率是一天一次或两次，更具代表性的是一天一次。在经皮贴膏剂的情况下，单位剂量(一副贴膏)至少每月用一次，更普遍的是每两周用一次，最典型的是一周一次。用于治疗或预防高血压或心绞痛的单位剂量中不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐的有效含量通常在 1-100mg 范围之内，典型的量是 1-50mg，更典型的量是 1-20mg。在固体口服剂型中(片剂、胶囊等)，该药物组合物中典型的氨氯地平马来酸盐含量分别约为 1, 2.5, 5.0 或 10mg。简化起见，所有的含量系指加到组合物中的氨氯地平游离碱的相应量。对于高血压心绞痛两者通常的人用初始口服剂量是每日一次 5mg，最多为每日一次 10mg。年幼、体弱或老年个体，或者肝功能缺陷病人起始剂量可为每日一次 2.5mg，当氨氯地平合用于其他抗高血压疗法时也可采用该剂量。关于该药物组合物针对性的实例包括那些在 EP 244944 中所描述的，在这些实例中，依照本发明氨氯地平马来酸盐被用作活性成分。

按美国公共临时专利申请 (commonly-owned co-pending US patent application) 第 09/809,346 (2001 年 3 月 16 日) 中更详尽的描述，当在 20 wt% 的水性浆液中测定时，较理想的药物组合物 pH 值在约 5.5-7.0 的范围内，该专利申请

题为“含氨氯地平马来酸盐的药物组合物”，其全部内容在本文中被引为参考。这些组合物总体上稳定性良好或有所改善。

所有上述药物组合物可通过已知的方法或技术来制取。例如，片剂可通过干法制粒/直接压片或通过经典的湿法制粒方法来制取。具代表性的片剂制法是经过混合、填充和压制成片的过程。混合步骤可包括湿法制粒或干法制粒。类似地，胶囊可经过混合各组分并灌充到胶囊中的步骤来制取。

以上组合物也可在缓解心力衰竭症状、改善左心室收缩功能、提高缺血性左心室功能不全病人的运动耐力以及不伴有心绞痛的心力衰竭方面发挥作用。

本发明中氨氯地平马来酸盐组合物还可用于与其他抗高血压和/或抗心绞痛药物的联合治疗，例如与象苯那普利之类的 ACE（血管紧张素转化酶）抑制剂合用。联合用药可以单个的混合配方（如，同时含有氨氯地平马来酸盐和盐酸苯那普利的胶囊）或者将上述药物分别给药的形式加以实现。类似地，氨氯地平马来酸盐还可与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用，特别是他汀类药物，如洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀等。

相应地，本发明进一步提供了这样一种方法，它是通过对有需要的患者给予本发明中的含有有效和/或预防剂量的氨氯地平马来酸盐的药物组合物，来治疗和/或预防心绞痛、高血压、心力衰竭中的任何一种或多种症状。

在制备氨氯地平马来酸盐作为一活性成份或药物组合物中的组成部分时，分析是否含有和/或含有多少量的氨氯地平天冬氨酸应有益于保证活性成份或组成成份没有氨氯地平天冬氨酸杂质。比方说，这在按本发明制备基本不含氨氯地平天冬氨酸的氨氯地平马来酸盐时，对所选用的结晶条件的有效性检查中很有帮助。分析氨氯地平天冬氨酸以及如何制备氨氯地平天冬氨酸对照标准品或对照标记物的方法在美国公共临时专利申请 (commonly-owned co-pending US patent application) 第 09/809,347 (2001 年 3 月 16 日) 中有更完整的描述，其标题为“用于测定氨氯地平马来酸盐纯度或稳定性的对照标准品及其制备过程”，其全部内容在本文中被引为参考。

实施例

实施例 1 从氨氯地平粗制品制备氨氯地平马来酸盐
步骤 1 苯二酰亚氨基氨氯地平的分离

- 反应器 A1 中在搅拌下投入 64 升 40% 的甲胺水溶液及 8.0 公斤的苯二酰亚氨基氨氯地平。混悬液在 40-45°C 下搅拌 8 小时。随后加入 120 升甲苯，搅拌混合物 30 分钟。然后静置混合物使之分层，水相层分离后弃去。甲苯层用 40 升水洗。甲苯溶液在 60°C 条件下用旋转蒸发器浓缩，直至发生最初的沉淀（体积约 12 升）。
- 5 残留物倾入一容器中，以 4 升乙醇洗涤蒸发器，洗液并入甲苯溶液。溶液中氨氯地平的量用滴定法测定。结果：6.13 公斤。

步骤 2 氨氯地平马来酸盐的生成

- 于 50-55°C 条件下在反应器 A2 中将 1.83 公斤的马来酸溶解到 70 升乙醇里。
- 10 溶液以加压过滤方法滤入干净的反应器 A1。反应器 A2 和过滤器用 7 升乙醇洗涤。将合并液温度调至 50-55°C。

- 将来自于前一步骤的 6.13 公斤氨氯地平游离碱投入反应器 A2 并加入 66 升乙醇。该溶液通过加压过滤（用氮气加压）从反应器 A2 投料至反应器 A1 内搅拌状态下的溶液中。用 7 升乙醇洗涤反应器和滤器。反应器 A1 中的温度自然升高至 65°C
- 15 （不需冷却）。然后搅拌混合物并使之缓慢冷却到 15-20°C。沉淀的固体产物在上下真空滤器(nutche filter)上滤出，以 2×4 升乙醇洗涤过滤器上的产物并约 40°C 下干燥。

收率：5.85 公斤的氨氯地平马来酸盐。

纯度(HPLC)：氨氯地平天冬氨酸含量 < 0.05%

- 20 粒径：平均 80-100 微米

与之形成对比的工艺

- 将 5 公斤湿的氨氯地平游离碱悬浮于 17.5 升异丙醇中。悬液加热到 65°C，可得澄清溶液。分次加入 1.17 公斤马来酸。提高温度至 70°C，再次得到澄清溶液。
- 25 加入晶种并将温度提高到 72.5°C 开始结晶。混合物在 1.5 小时内冷却到 30°C，并在 1 小时内进一步冷却到 2°C。滤出晶体并以 3×5.8 升异丙醇洗涤，在 40°C 真空箱内干燥 2 天。

收率：4960 克

纯度：氨氯地平天冬氨酸含量为 0.63%

30

实施例 2

0.58 克马来酸溶解于 25 毫升水并加热到约 60°C。向该溶液中分次加入 2.0 克氨氯地平。在加料过程中溶液变淡黄色，加料结束后固体开始从混合物中沉淀出来。混合物缓慢冷却至室温，滤出固体。固体用 5 毫升水洗涤后在 50°C 真空箱内干燥 24 小时，留下 2.4 克（93%）的白色固体产物。

- 5 HPLC: 氨氯地平天冬氨酸含量 0.01%
NMR (核磁共振): 与氨氯地平马来酸盐相符

与之形成对比的工艺

2.0 克氨氯地平悬浮于 25 毫升水中并加热到约 60°C。向该悬液中分次加入
10 0.58 克马来酸。悬液变得澄清（微黄），固体开始沉淀出来。混合物缓慢冷却至室温，滤出固体。固体用 5 毫升水洗涤后在 50°C 真空箱内干燥 24 小时，留下 2.4 克（93%）的白色固体产物。

- HPLC: 氨氯地平天冬氨酸含量 0.2%
NMR: 氨氯地平马来酸盐 + 约 10% 的氨氯地平游离碱

15

实施例 3

从盐酸氨氯地平制备氨氯地平马来酸盐

1 克盐酸氨氯地平溶解于 20 毫升水。该溶液中加入 0.26 克马来酸并搅拌混合物直至全部溶解。几分钟后有固体沉淀出来，室温下搅拌混合物 1 小时。在滤纸上
20 滤出固体并用 2×5 毫升水洗。在真空箱内干燥后得到 0.72 克（61%）的固体产物。

氨氯地平天冬氨酸含量(HPLC): 0.01%

实施例 4

从氨氯地平甲磺酸盐制备氨氯地平马来酸盐

25 1 克盐酸氨氯地平甲磺酸盐溶解于 42 毫升水。该溶液中加入 0.23 克马来酸并搅拌混合物直至得到澄清溶液。几分钟后有固体出现，室温下搅拌混合物 1 小时。在滤纸上滤出固体并用 2×5 毫升水洗。在真空箱内干燥后得到 0.73 克（70%）的类白色固体产物。

氨氯地平天冬氨酸含量(HPLC): 0.01%

30

实施例 5

氨基地平马来酸盐的结晶

5 克氨基地平马来酸盐溶解于 60 毫升乙醇和 0.055 克马来酸的回流混合物中。在冰箱里冷却该溶液到 5-10°C，滤出沉淀并干燥。

收率：4.5 克

5 HPLC(IN)：氨基地平天冬氨酸含量 0.046%

与之形成对比的工艺

20 克氨基地平马来酸盐溶解于 240 毫升乙醇回流物中。冷却溶液到 20°C，滤出形成的沉淀并干燥。

10 收率：16.3 克

HPLC(IN)：氨基地平天冬氨酸含量 0.67%

参考实施例

作为对照标准品的氨基地平天冬氨酸的制备

15 16 克氨基地平和 12 克氨基地平马来酸盐在 300 毫升的烧瓶中融化。熔融物冷却至室温并用 300mL 二氯甲烷溶解。用 300 毫升 1M 的 NaOH 溶液提取混合物。弃去有机层，用 55 毫升 6M 的 HCl 溶液中和水相层。混合物用 300 毫升二氯甲烷提取。分层后有机层用 Na₂SO₄ 干燥。蒸干混合物，将得到的蜡样固体在乙醇中重结晶。粘性的固体在 40°C 真空箱内干燥，留下 4.7 克的类白色产物。

20 收率：4.7 克 (39%)

熔点：178°C—183°C (分解)

通过本发明的描述，对于熟知此类工艺的人而言，很显然在该概念及其实施方式的实际实践中可以很容易地进一步作出更改和修饰或学到相应的内容，但这种
25 行为并未脱离以下权利要求书中定义的本发明的精髓和范畴。

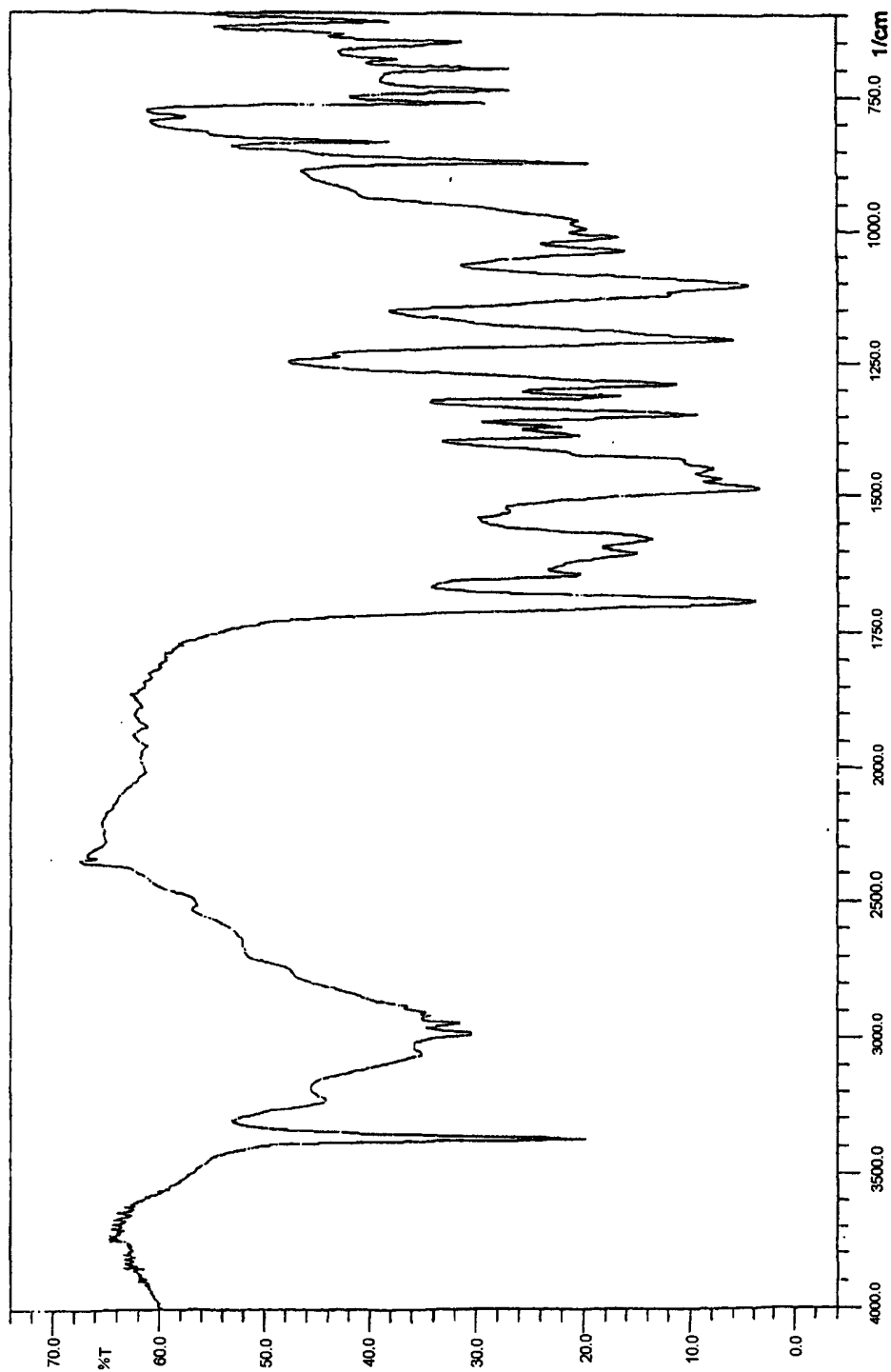


图 1

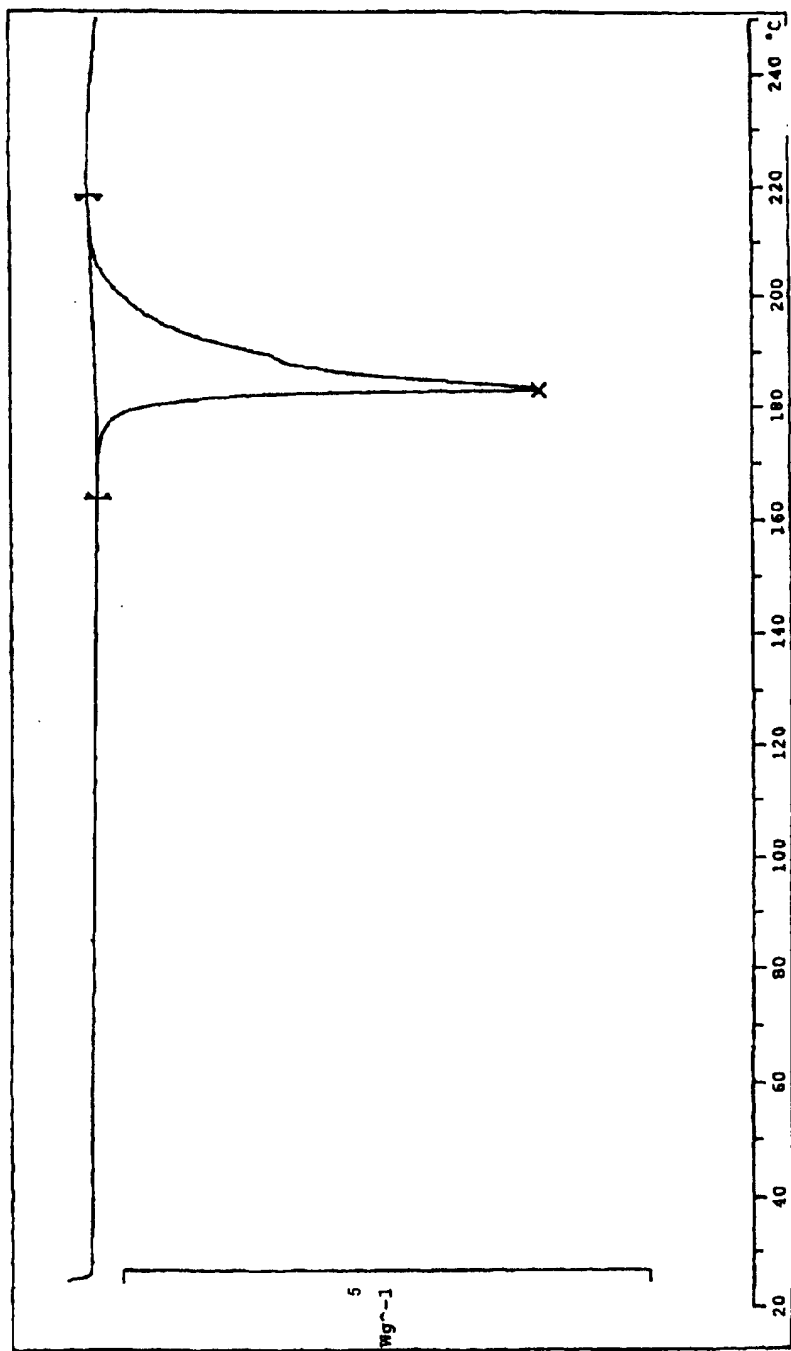


图 2

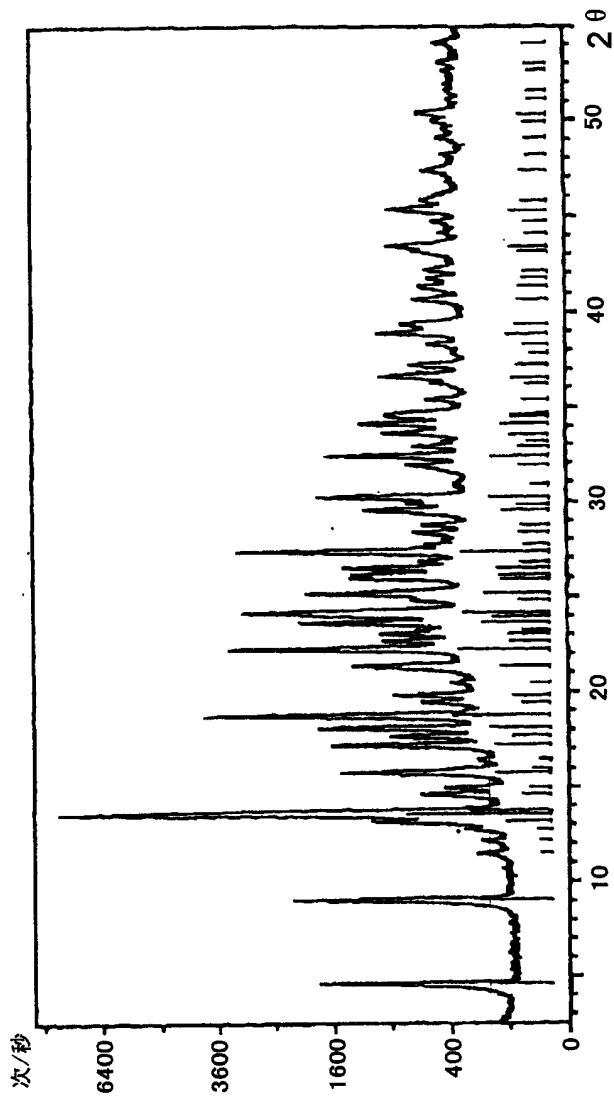


图 3