

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/90

A61K 31/4418 A61P 9/10

A61P 9/12



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01140027.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1152013C

[22] 申请日 2001. 11. 22 [21] 申请号 01140027. 7

[71] 专利权人 张喜田

地址 201418 上海市奉贤区金汇塘路 369 号
30 号楼

[72] 发明人 张喜田

审查员 肖 鹏

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 一类左旋氨氯地平盐的水合物及其制剂

[57] 摘要

本发明涉及一类左旋氨氯地平盐的水合物，例如苯磺酸左旋氨氯地平水合物、天冬酸左旋氨氯地平水合物、乙酸左旋氨氯地平水合物、硫酸左旋氨氯地平水合物、氢溴酸左旋氨氯地平水合物和左旋氨氯地平 - 半 - (R, R) - (+) - 酒石酸盐双水合物。这些水合物比其非水合物更易溶于水，有更高的生物利用度和更好的药效。这些水合物可以制备成片剂，胶囊剂和透皮剂。

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

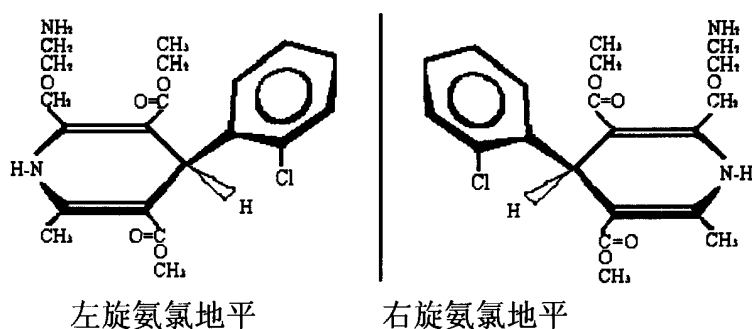
1. 一种左旋氨氯地平盐的水合物，所述的水合物不包括：左旋氨氯地平- (S, S) -(-)-半-酒石酸盐单水合物。
2. 如权利要求 1 所述的一种左旋氨氯地平盐的水合物，它选自如下化合物：苯磺酸左旋氨氯地平水合物、天冬酸左旋氨氯地平水合物、乙酸左旋氨氯地平水合物、硫酸左旋氨氯地平水合物、氢溴酸左旋氨氯地平水合物和左旋氨氯地平- (R, R) -(+)-半-酒石酸盐双水合物。
3. 一种药物组合物，由如权利要求 1 所述的左旋氨氯地平盐的水合物及相应的载体组成。
4. 如权利要求 1 所述左旋氨氯地平盐的水合物在用于制备治疗抗高血压和抗心绞痛疾病的药物中的应用。

一类左旋氨氯地平盐的水合物及其制剂

本发明涉及一类左旋氨氯地平盐的水合物，例如苯磺酸左旋氨氯地平水合物、天冬酸左旋氨氯地平水合物、乙酸左旋氨氯地平水合物、硫酸左旋氨氯地平水合物、氢溴酸左旋氨氯地平水合物和左旋氨氯地平-半-(R,R)-(+)-酒石酸盐双水合物。这些水合物比其非水合物更易溶于水，有更高的生物利用度和更好的药效。这些水合物可以制备成片剂，胶囊剂和透皮剂。

1.背景

左旋氨氯地平和它的盐是长效钙通道拮抗剂，对于治疗高血压和心绞痛是有用的。



辉瑞公司(Pfizer)发明了一个氨氯地平对映体的拆分可行方法(WO9525722)，其光学纯度和收率都非常高。该方法的关键是同时应用二甲基亚砜(DMSO)及手性试剂酒石酸。

张喜田的发明指出六氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)是一种比DMSO还好的手性助剂(WO 01/60799 A1)其光学纯度可达100%e.e.，并且收率也相当高。

美国 Sepracor 公司申请了左旋氨氯地平及其盐的制剂专利(WO 93/10779)。

但没有左旋氨氯地平盐水合物的描述。

中国 1999 年 3 月 17 日苯磺酸左旋氨氯地平及其片上市销售，该产品仅给出苯磺酸左旋氨氯地平干燥后的分子式 $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot C_6H_6O_3S$ ，但尚未公开其水合物的信息。

左旋氨氯地平盐水合物优于其非水合物，因为左旋氨氯地平盐水合物更易溶于水，因此其生物利用度更高，药效也就更高。

2.发明

氨氯地平由左旋氨氯地平和右旋氨氯地平等量组成，其中左旋氨氯地平是抗高血压和心绞痛的有效成分。氨氯地平能否被身体充分吸收是发挥其药效的关键，同样左旋氨氯地平能否被身体充分吸收也是发挥其药效的关键。左旋氨氯地平盐比非左旋氨氯盐地平更易溶于水，也就更易于身体吸收。但左旋氨氯地平的亲水性也是不同的，左旋氨氯地平盐水合物比不能生成水合物的左旋氨氯地平盐更易溶于水，更利于身体吸收。

一般钙拮抗剂的生物利用度 8-10%，因为它们在水中的溶解度低，因此生物利用度也低。苯磺酸氨氯地平是盐类，故较易于水，其生物利用度也就高。苯磺酸氨氯地平的生物利用度大约为 60-80%，但还不是 100%。苯磺酸左旋氨氯地平水合物更易溶于水，也就更易于吸收，药效也更高。

左旋氨氯地平盐水合物组成及性质见表。

表 氨氯地平盐的结晶水数和结晶水解离温度

酸	氨氯地平	结晶水分子数	结晶水解离温度 (°C)	
			第一解离温度	第二解离温度
苯磺酸	左旋体	2	41	67
	消旋体	—	—	—
甲磺酸	左旋体	—	—	—
	消旋体	1	45	—
乙酸	左旋体	1	90	—
	消旋体	—	—	—
天冬酸	左旋体	2	93	—
	消旋体	2	78	—
酒石酸 (S,S)	左旋体	1	109	—
	消旋体	2	33	63
酒石酸 (R,R)	左旋体	2	36	58
	消旋体	2	33	63
马来酸	左旋体	—	—	—
	消旋体	—	—	—
硫酸	左旋体	2	102	—
	消旋体	2	59	—
盐酸	左旋体	—	—	—
	消旋体	1	49	—
氢溴酸	左旋体	1	81	—
	消旋体	—	—	—

结晶水含量和结晶水解离温度由 PERKIN-ELMER 7 Series Thermal Analysis System 仪器测定或由 $^1\text{H-NMR}$ 谱仪测定。

氨氯地平盐水合物（左旋体及消旋体）的结晶水解离温度范围一般在 110 °C 以内。

左旋氨氯地平盐水合物可在有水介质的合成过程中生成。

制备左旋氨氯地平盐水的溶剂是水，在氮气保护下，将左旋氨氯地平加入与左旋氨氯地平等当量 60℃酸水溶液中，搅拌至溶解，停止搅拌、冷却、过滤，室温干燥至恒重，即可得到水合物。不同的左旋氨氯地平盐合物溶解度不同，因此无机或有机酸的水溶液浓度要适当调节，也可将左旋氨氯地平盐水溶液进行适当浓缩然后再结晶。

3. 关于实施例

实施例 1 苯磺酸左旋氨氯地平水合物的制备 5g 左旋氨氯地平置 120ml 水中，然后加入 1.4g 苯磺酸并搅拌，在氮气保护下加热至 60℃。溶解后，停止搅拌并冷却至室温，结晶过夜；过滤后，再经 20ml 水洗涤，得苯磺酸左旋氨氯地平，室温干燥至恒重，得 6.6g (理论收率的 90%)，(发现：C 51.68%，H 5.72%，N 4.71%； $C_{20}H_{25}N_2O_5Cl \cdot C_6H_6O_3S \cdot 2H_2O$ 的计算值：C 51.74%，H 5.80%，N 4.64%)

实施例 2 苯磺酸左旋氨氯地平水合物片剂的制备

配方如下：

1. 苯磺酸左旋氨氯地平水合物($n_2=2$)	3.68g
2. 微晶纤维素 (M80)	15g
3. 微晶纤维素 (A300)	20g
4. 乳糖	53.82g
5. 淀粉	7g
6. 硬脂酸镁	0.50g

1000 片

上述物料混均后，经压制可得片重 100mg 含 2.5mg 左旋氨氯地平片剂。

实施例3 苯磺酸左旋氨氯地平胶囊剂的制备

配方如下：

1. 苯磺酸左旋氨氯地平水合物($n_2=2$)	3.678g
2. 淀粉	30g
<hr/>	
	1000 粒

上述物料混均后，均匀装入 1000 粒胶囊中即可，每粒含 2.5mg 左旋氨氯地平。

4. 本发明的实用性

本发明在工业上是可行的，不存在任何技术障碍。由于左旋氨氯地平盐合物比不能生成水合物的左旋氨氯地平盐生物利用度高，因而提高了药效。