



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106226427 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(21)申请号 201610564045.0

(22)申请日 2016.07.18

(71)申请人 江苏德源药业股份有限公司

地址 222000 江苏省连云港市连云港经济  
技术开发区长江路29号

(72)发明人 郑家通 董淑波 王建涛 陈学民  
杨汉跃

(74)专利代理机构 连云港润知专利代理事务所  
32255

代理人 刘喜莲

(51)Int.Cl.

G01N 30/02(2006.01)

G01N 30/14(2006.01)

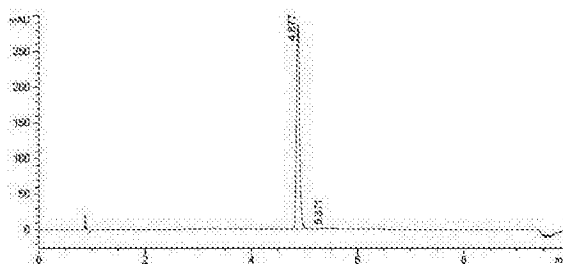
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平  
外消旋体的方法

(57)摘要

本发明公开了一种超临界流体色谱法快速  
拆分阿雷地平外消旋体的方法:该方法将阿雷地  
地平外消旋体混合物溶于甲醇、乙醇或者甲醇与乙  
醇的混合溶剂中,至浓度0.1~25mg/ml;采用超临  
界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以  
二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动  
相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构  
型和S构型阿雷地平。本发明拆分制备阿雷地平  
对映体的收率高,纯度可达到98%以上。有效的实  
现了阿雷地平中R、S构型的分离和制备。超临界  
流体色谱拆分外消旋体具备简单、快速、高效、经  
济和环保等特点。



1. 一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法,其特征在于:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇、乙醇或者甲醇与乙醇的混合溶剂中,至浓度0.1~25mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的纤维素型手性柱为键合型手性色谱柱CHIRALPAK IC。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的氨类溶剂选自二乙胺、三乙胺或者氨水。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:以硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)为固定相。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述的流动相流速为1.0~70mL/min,色谱柱温度为25°C~45°C,检测波长为220~290nm。

6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于:色谱柱温度为30°C~40°C,检测波长为220~254nm。

7. 如权利要求1 所述的方法,其特征在于:所述的进样量为2 $\mu$ L ~10mL。

8. 如权利要求1 所述的方法,其特征在于:所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为10:90 ~ 90:10。

9. 如权利要求8 所述的方法,其特征在于:所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为70:30 ~ 90:10。

10. 如权利要求1或3所述的方法,其特征在于:向流动相中加入氨类溶剂的方法是:将氨类溶剂加入异丙醇中。

## 一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物外消旋体的拆分、制备技术,特别是一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法,属医药技术领域。

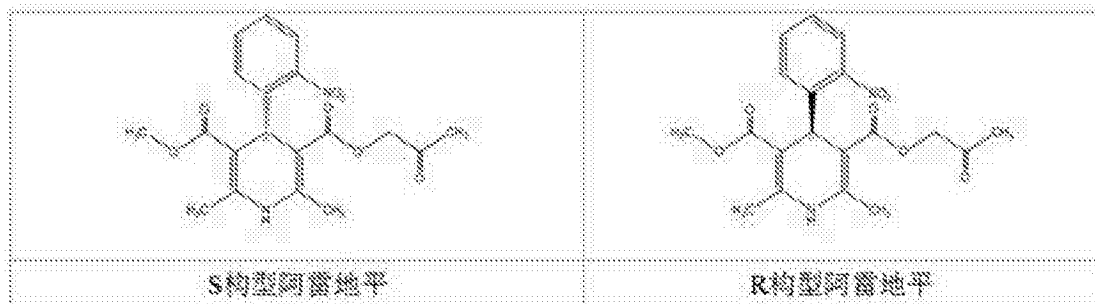
[0002]

### 背景技术

[0003] 阿雷地平(Aranidipine)由美国BMS制药公司和日本大鹏公司联合开发的1,4-二氢吡啶类化合物,是从一系列不对称的4-芳基-1,4-二氢吡啶-2,6-二甲基-3,5-二羧酸化合物中筛选出的长效抗高血压钙拮抗剂。是第一个具有24小时持续降压每日口服一次的钙拮抗剂,具有强力长效,降压作用。阿雷地平兼有L型和T型钙通道阻滞作用,还有开放钾通道的作用,具有生物利用度高、起效慢、作用持久等特点。

[0004] 阿雷地平的二氢吡啶环上有一个不对称碳原子,存在S-型、R-型两个异构体,阿雷地平为外消旋体。有研究表明在Ca<sup>2+</sup>引起的离体兔动脉条收缩试验中,S-型对映体阻滞Ca<sup>2+</sup>流入的活性比R-型大约高150倍,(S)型和(R)型之间并无相互作用。在清醒自发性高血压大鼠中,S-型的降血压作用是阿雷地平(消旋体)两倍,而R-型无作用,阿雷地平的药理活性主要是来自于S-型异构体。因此发明一种R,S-构型阿雷地平的超临界流体色谱拆分方法显得尤为重要。

[0005] R,S-构型阿雷地平结构式如下:



### 发明内容

[0006] 本发明的目的是针对现有技术的不足,提供一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法。

[0007] 本发明为实现上述发明目的采用的技术方案如下:一种快速拆分阿雷地平外消旋体的超临界流体色谱方法,其特征在于:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇、乙醇或者甲醇与乙醇的混合溶剂中,至浓度0.1~25mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平。

[0008] 本发明超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法中:所述的纤维素型手性柱优选为键合型手性色谱柱CHIRALPAK IC。

- [0009] 本发明方法中所述的氨类溶剂优选二乙胺、三乙胺或者氨水。
- [0010] 本发明优选以硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)为固定相。
- [0011] 本发明方法优选的流动相流速为1.0~70mL/min,色谱柱温度为25℃~45℃,检测波长为220~290nm。进一步优选色谱柱温度为30℃~40℃,检测波长为220~254nm。
- [0012] 本发明方法优选的进样量为2μL ~10mL。
- [0013] 本发明方法所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇优选为10:90 ~ 90:10。进一步优选二氧化碳:异丙醇为70:30 ~ 90:10。
- [0014] 本发明方法中,向流动相中加入氨类溶剂的方法优选:将氨类溶剂加入异丙醇中。
- [0015] 与现有技术相比,本发明具有以下技术效果:本发明采用超临界流体色谱系统,从阿雷地平外消旋体混合物的中拆分出具有光学纯度的两种对映体,工艺简单,产品质量稳定,收率高,总收率大于98%,有效的实现了阿雷地平中R、S 构型的分离和制备。超临界流体色谱拆分外消旋体具备简单、快速、高效、经济和环保等特点。

## 附图说明

- [0016] 图1典型的R-阿雷地平SFC色谱图;  
图2 典型的S-阿雷地平SFC色谱图。

## 具体实施方式

- [0017] 下面通过具体实施例子并结合附图对本发明进一步阐述,但并不限制本发明。
- [0018] 实施例1,一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇中,至浓度0.1mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平;
- 所述的纤维素型手性柱为键合型手性色谱柱CHIRALPAK IC;
- 所述的氨类溶剂为氨水;
- 以硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)为固定相;
- 所述的流动相流速为1.0mL/min,色谱柱温度为25℃,检测波长为220nm;
- 所述的进样量为2μL;
- 所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为10:90。
- [0019] 实施例2,一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇中,至浓度25mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平;
- 所述的氨类溶剂为二乙胺;
- 以硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)为固定相;
- 所述的流动相流速为70mL/min,色谱柱温度为45℃,检测波长为290nm;
- 所述的进样量为10mL;
- 所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为90:10;

向流动相中加入氨类溶剂的方法是:将氨类溶剂加入异丙醇中。

[0020] 实施例3,一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇、乙醇或者甲醇与乙醇的混合溶剂中,至浓度10mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平;

所述的氨类溶剂为三乙胺;

所述的流动相流速为10mL/min,色谱柱温度为30℃,检测波长为254nm;

所述的进样量为1mL;

所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为70:30;

实施例4,一种超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法:将阿雷地平外消旋体混合物溶于甲醇、乙醇或者甲醇与乙醇的混合溶剂中,至浓度1mg/ml;采用超临界流体色谱仪,以纤维素型手性柱为色谱柱,以二氧化碳和异丙醇组成的混合液为流动相,流动相中加入氨类溶剂作改性剂,拆分分别制得R构型和S构型阿雷地平;

所述的氨类溶剂为氨水;

以硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)为固定相;

所述的流动相流速为30mL/min,色谱柱温度为40℃,检测波长为280nm;

所述的进样量为5μL;

所述流动相按体积比计算,二氧化碳:异丙醇为80:20;

向流动相中加入氨类溶剂的方法是:将氨类溶剂加入异丙醇中。

[0021] 实施例5,超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法实验一:

将阿雷地平外消旋体混合物用100ml色谱级甲醇溶解,采用制备型超临界流体色谱仪进行分离纯化,色谱柱尺寸为4.6 mm I.D. × 15 cm L,3μm。硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)填料为大赛璐药物手性技术(上海)有限公司产品,浓度1mg/ml,进样10μl,色谱柱温度为35℃,流动相A为CO<sub>2</sub>,流动相B为异丙醇(0.05%二乙胺),梯度洗脱(0~5.5min B相从5%~40%,再保持3min),流速2.5ml/min。采用的紫外光度检测器的检测波长为254nm,分别采集R-构型和S-构型的阿雷地平。

[0022] 色谱分离结果见图1和2所示,从图1中可以看出,R-构型阿雷地平色谱峰保留时间为4.877min,S-构型阿雷地平色谱峰保留时间为5.208min。

[0023] 实施例6,超临界流体色谱法快速拆分阿雷地平外消旋体的方法实验二:

将阿雷地平外消旋体混合物用100ml色谱级甲醇溶解,采用制备型超临界流体色谱仪进行分离纯化,色谱柱尺寸为3.0 cm I.D. × 25 cm L,5μm。硅胶表面共价键合有纤维素-三(3,5-二氯苯基氨基甲酸酯)填料为大赛璐药物手性技术(上海)有限公司产品,浓度30mg/ml,进样1ml,色谱柱温度为38℃,流动相为CO<sub>2</sub>/异丙醇(0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)(80/20,V/V),等度洗脱60ml/min,循环时间2min。采用的紫外光度检测器的检测波长为254nm,分别收集R-构型和S-构型的阿雷地平。将收集液40℃浓缩至干。

[0024] R-构型阿雷地平收率:1.5123g(50.4%);S-构型阿雷地平收率:1.4546g(48.5%),总收率为98.9%。

[0025] S-构型阿雷地平HRMS:[M+Na]<sup>+</sup>= 411.1159

S-构型阿雷地平<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>13</sub>,500M):δ=7.648(dd,1H);7.528(dd,1H);7.472(ddd,

1H);7.252(m,1H) ;6.522(s,1H);5.754(s,1H);4.649(d,1H);4.497(d,1H);3.572(s,3H);  
2.338(s,3H);2.301(s,3H);2.023(s,3H)。

[0026] S-构型阿雷地平旋光度： $[\alpha]_{D}^{25} = -45.45^{\circ}$  (甲醇, 1mg/mL)。

[0027] 综上所述,本发明的一种阿雷地平外消旋体的超临界流体色谱拆分、制备方法,可以有效的将S-构型和R-构型的阿雷地平外消旋体很好的分离,并达到快速制备。

[0028] 以上所述仅是本发明的实施方式的举例,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明技术原理的前提下,还可以做出若干改进和变型,这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。

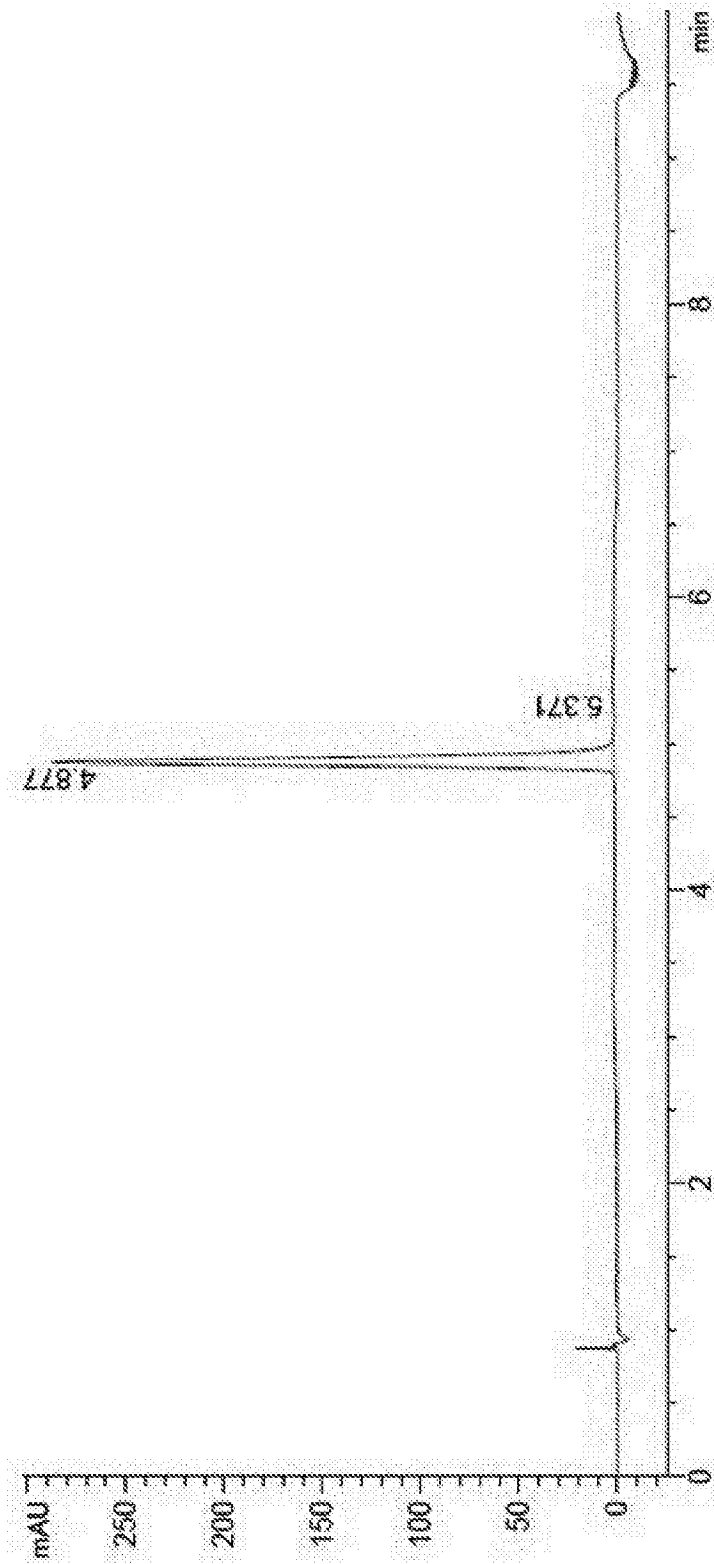


图1

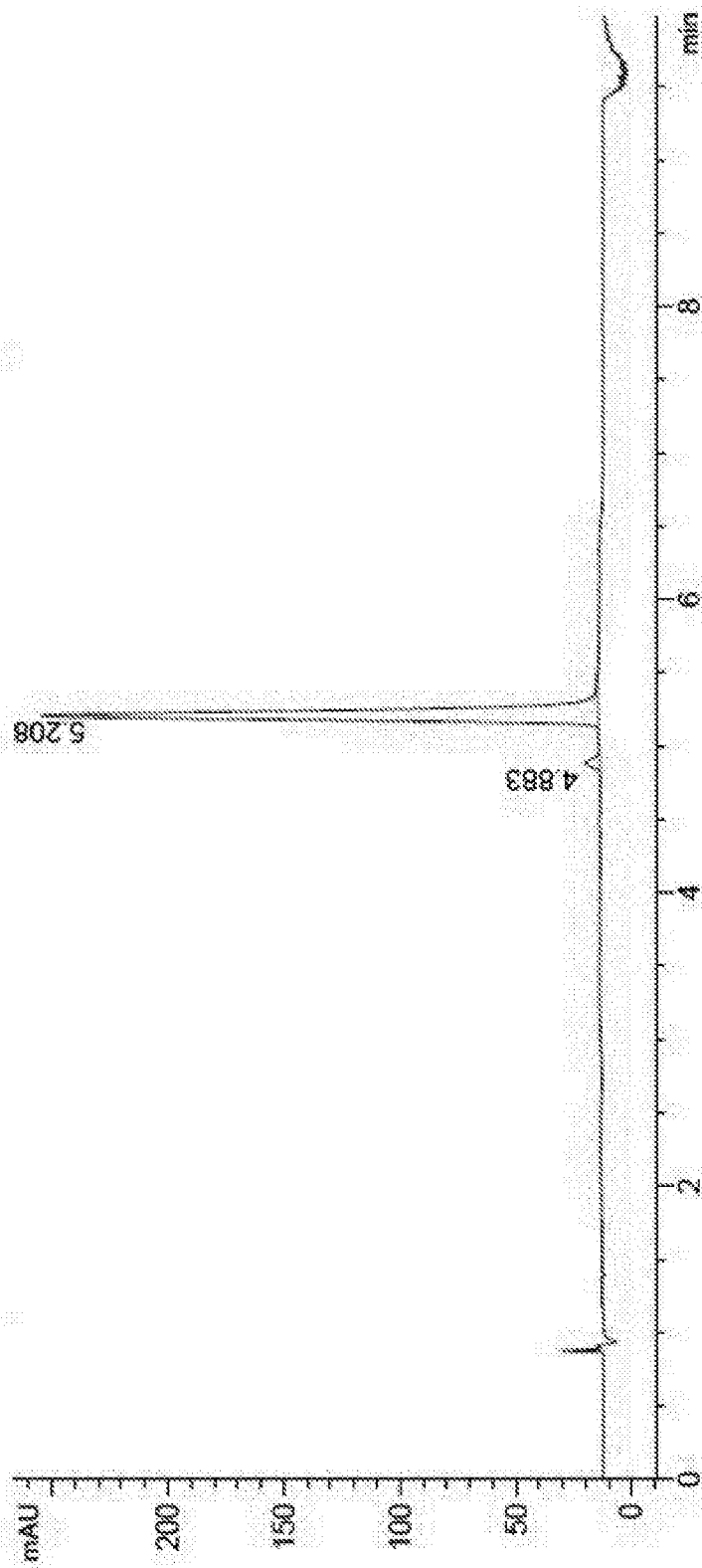


图2