

依达拉奉的合成方法改进

刘杨

河南医药健康技师学院

[摘要]依达拉奉合成实验作为临床上的重要实验,在实验过程中面对的问题较多,主要问题便是依达拉奉的合成率低,一旦合成率将会导致依达拉奉的产品开发量受到影响。针对过往的合成方法适当进行改进,掌握依达拉奉的开发路径,改变过往实验不稳定的问题。在本研究中,基于依达拉奉的药理作用及临床应用角度进行分析,在临床中已经认识到依达拉奉的重要价值,因此,对合成路径进行改进,为患者疾病治疗提供支持。

[关键词]依达拉奉;合成;改进

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-627X.2021.11.291

依达拉奉作为合成自由基清除药物,具有清除自由基及抗氧化功能,是治疗脑梗类缺血性疾病的药物,该药物在2004年上市,临床上对该药物进行大量研究,我国近几年在临床上广泛应用。自由基是外层电子轨道中的原子团或者原子。其中包括氧自由基、超氧阴离子、脂性自由基等,自由基损伤作为导致人体细胞凋零的因素。依达拉奉在脑出血及脑梗疾病治疗中效果是确切的。在药物合成过程中,通过专业性的知识及化学技巧,将各类物质合成依达拉奉,随着临床对该药物的认识,合成方法也在不断改进,满足人们对药物质量的需求。

1. 依达拉奉的药理作用

自药理作用角度入手,分析该药物成分的功能,便于实施改进实验。①具有抑制动脉硬化的作用,在动物实验中,针对糖尿病状态下的动物展开实验,在高糖状态下,动物的氧化应激能力紊乱,低密度脂蛋白氧化,并诱导内皮细胞凋零,促进动脉硬化发展。随着低密度脂蛋白水平不断增高及动物体内的糖分不断增高,血管内皮发生严重损伤,在此时使用依达拉奉治疗,可阻断氧化反应的过程,该实验结果体现出依达拉奉的抗氧化及减少内皮损伤的情况。②治疗血管性痴呆,该疾病是老年群体发病率高的疾病,一般是脑血管循环障碍引发的病变,海马作为人体重要的记忆结构,对缺血低氧状态比较明显,自由基清除在脑部发挥保护功能,实验中建立大树模型,治疗组对大鼠使用依达拉奉,结果发现大鼠的海马超氧化物歧化酶水平提升,丙二醛表达降低,治疗组大鼠的病情有明显改善,减轻海马区损伤,并缩减神经元迟发性死亡,提升大鼠的记忆功能,这也是依达拉奉在临床应用的重要依据。③治疗肺部疾病。慢阻肺作为临床常见的肺部功能病变,慢阻肺急性期会诱发脑病,主要是人体长期处于慢性低氧及高碳酸血症的状态下,持续性对脑部功能产生损伤。使用慢阻肺大鼠模型,观察依达拉奉对大鼠脑部功能的保护作用,实验期间利用水迷宫实验对大鼠的记忆功能等检测,治疗组的大数据在目标区逗留时间长,说明大鼠的记忆功能较好,验证依达拉奉的功能在于清除脑部自由基,降低脂类物质对细胞脂质过氧化损伤,可达到保护脑部

功能的效果。依达拉奉对帕金森、肝脏缺血-灌注均有药物效果。

2. 依达拉奉的临床应用

①脑出血、脑梗治疗:临床神经科常见脑出血患者,该疾病发生急切,病情变化较快,具有较高的致残率及致死率,预后效果较差,已经引起人们的高度重视。在一项研究中,对脑血管疾病进行研究,并给出脑出血的相关的诊断标准,在脑出血治疗中,过往研究是根据出血量使用相关的剂量的脱水药,达到控制血压及血糖的目的。而在此基础上联合依达拉奉治疗有利于改善患者神经缺损功能,提升疾病治疗有效率。脑梗死患者在发病18h左右,使用30ng依达拉奉治疗,患者的脑部功能有明显的改善,该药物可清除自由基,保护人体神经功能。②放射性脑水肿治疗:在放射性脑水肿发病后,患者会出现恶心、呕吐等反应,在头部CT等技术检查中会发现明显的脑水肿,在药物治疗基础上采取依达拉奉治疗,有利于减轻患者水肿程度。③原发性肾病综合征(PNS)治疗,患者诊断为PNS后,在泼尼松治疗基础上联合依达拉奉治疗,并检测人体中的MDA水平,可见MDA水平显著降低,说明PNS发生期间,人体内出现严重的氧化反应,导致肾脏细胞发生严重的损害,依达拉奉与激素联合治疗,具有较好的协同效果,可存进PNS缓解,进一步提升临床治疗效果。④充血性心衰:在常规药物治疗基础上联合30mg依达拉奉,有利于改善患者心功能,是临床治疗心力衰竭的新路径。

3. 依达拉奉的合成方法改进

依达拉奉在临床上多个领域应用,在疾病治疗中取得令人瞩目的成果。自整体上看,依达拉奉合成较为典型,是临床药学中的重要实验,依达拉奉化学名称为:3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,该药物是三菱东京制药株式会社开发,在临床上具有改善神经功能及功能障碍、抑制氧化反应、改善血管内皮功能的多种效果。在药学实验中,通过基本操作实验,联合治疗内容,深化实验安全意识,改进过往的药物合成方法。对此,在化学合成实验中,应当根据既往实验情况综合分析,确保改进过程的科学性,根据既定的改进方法

获得依达拉奉。在前期实验中,准备苯肼14.9ml,摩尔量为150mmol,并准备乙酰乙酸酯19.1ml,摩尔量为150mmol,准备乙醇50ml。将烧瓶中加入一定量的苯肼及无水乙醇,随后升高液体温度,在50℃后添加乙酰乙酸酯,等待升温回流5h,反应结束后冷却,过滤后获得依达拉奉粗胚。粗胚在制作过程中,1g粗胚中加入5mg乙酰乙酸酯(与乙醇的比例为2:1),经过加热后溶解,等待冷却,过滤后使用少量乙酰乙酸酯洗涤晶体,经过干燥后获得依达拉奉精品。

但在实验过程中并非是一帆风顺,比如,上述实验的反应时间在5h,大量浪费了学生的实验时间,在反复实验过程中,部分实验中的粗胚反应后,反应液冷却时并没有晶体析出,但溶液中检测到目标物质,可能是依达拉奉在乙醇中溶解,在实验中产生的副产物是乙醇。针对实验中的问题,在反应结束后将回流冷凝装置调整为整流装置并缓慢将实验中的乙醇清除,在冷凝过程中加入乙酰乙酸酯并快速搅拌,从而获得依达拉奉粗胚,但该操作要求蒸馏乙醇过程缓慢,保证溶剂会有少量的残留,不会被完全蒸干,实验人员在操作过程中,一旦溶解蒸干,实验失败的概率随之提升。对此,在实验过程中,需要适当进行改进,从而提升依达拉奉的合成效率,比如,在粗胚制作过程中,将实验目标更改为简单容易使用。对实验结果分析,在合成反应下,产生的副产物是导致产物析出的重要因素,为避免对溶剂产生影响,得益于绿色化学中的无溶剂反应,在无溶剂环境中实验。改进后的实验没有添加剂,反应过程中会生成少量的乙醇,且不会对粗胚的生成过程产生影响,无溶剂反应也会缩减反应后的废液量,可大量使用该合成方法。

在改进后的合成实验中,准备5ml乙醇及5ml乙酰乙酸酯,在反应过程中,投料量明显缩减,苯肼的用量缩减到3ml,在反应过程中,温度增加到80℃,反应时间在5h以内,在反应过程中观察依达拉奉的化学转化率,反应使用的溶剂包括乙醇、乙酰乙酸酯、无溶剂反应条件。实验结果显示,在上述反应条件下,反应依旧需要5h,在反应过程中,缩减溶剂的用量无法保证晶体析出。在无溶剂反应条件下,会出现橙色透明状液体,无固体析出,将乙醇及乙酰乙酸酯放置过夜后,会有大量的橙色固体出现,固体经过检验后是依达拉奉粗胚,对此,对依达拉奉的实验过程重新修正,在反应过程中使用无溶剂操作,反应投料量及反应时间与改进后的实验过程保持一致,在反应5h过程中补充其他药学实验。在依达拉奉粗胚提取后,溶液放置24h以上,根据实验结果开展后续研究。为确保实验过程的完整性,合成后的依达拉奉后完成精品提纯,经过反复实验,获得溶剂及粗胚的配比为2g粗胚融合5ml混合溶剂,乙酰乙酸酯及乙醇的体积比例为2:1,重结晶操作时效果最好,获得产物是正确产物。

对改进的反应过程制作反应线路,无水乙醇及苯肼中加入乙酰乙酸酯,经过加温后搅拌5h,停止加温后,自然降温1h,在10-12℃/h的环境下降温,随后析出0-10℃晶体,过滤洗涤后回收蒸馏,并获得依达拉奉粗品。精制反应线路,将依达拉奉出品加入一定量的乙醇或者活性炭,集中过滤及处理杂质,自然降温1h,在10-12℃的环境下快速冷却,将0-10℃的环境下将晶体析出,经过过滤及洗涤后以母液回收蒸馏,获得依达拉奉精品。经过改进后的实验,获得原料较为容易,操作便利且成本低。在实验过程中,为不断提升实验效果,投料摩尔比例控制在1:1,经过搅拌后加入乙酰乙酸酯充分反应,以HPLC法对反应终点进行分析,并分配回流反应时间,在0-10℃环境下冷却析出晶体,使用无水乙醇洗涤,完成大规模的生产,该生产方式下的依达拉奉合成率在50%以上,且质量较为稳定。

结束语

为提升依达拉奉的合成质量及成功率,采取规模化生产的模式,提升生产率,确保产品质量。在反复实验过程中,解决技术瓶颈问题,对实验方法进行改良,使用无溶剂反应过程中取得较好的效果,但不同的改进实验获得结果不同,根据实际生产要求还需适当对溶剂进行调整,从而提升依达拉奉的品质及合成率,使实验操作高效易行。在实验后制作反应线路,为实验安全及高质量的生产奠定基础。

参考文献

- [1]于洋.联用鼠神经生长因子与依达拉奉治疗脑出血患者的临床效果及安全性[J].中国药物经济学,2021,16(08):100-102+106.
- [2]王转转,阴怀清,师睿.依达拉奉对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤脑组织Caspase-3和HIF-1 α 表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(15):2545-2548.
- [3]张雄智,丁彦博,贾燕燕.阿加曲班联合依达拉奉对后循环急性脑梗死患者神经功能恢复及血清Hcy、CXCL16和TGF- β 1的影响[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(08):695-701.
- [4]林创,王海波.依达拉奉联合醒脑静注射液治疗重型颅脑损伤的临床效果及对患者血清炎性因子水平的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(21):86-88.
- [5]任江萌,谢贺新,刘慧.药物化学合成实验中依达拉奉的合成方法改进[J].教育教学论坛,2020,(30):383-384.
- [6]王圣利,益兵,李昌盛,牛明浩,王哲烽.依达拉奉有关物质的合成[J].中国医药工业杂志,2018,49(05):595-599.