

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 第七届华东地区优秀期刊



## 本期导读：

### siRNA新型非病毒载体递送策略新进展

陶钰萍, 赵珍玉, 李又欣, 孙考祥, 史亚楠\*

### 咪达唑仑原料药及注射液中有有关物质的发现和合成

陈道鹏, 金鑫, 高梓真, 杨相平, 许向阳\*

### 姜黄素口服纳米乳的制备及其在原位结直肠癌中的应用

李婧伊, 王杰, 王瑞\*



微信号: cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

# 4

2023年4月

第54卷

Vol.54 No.4

ISSN 1001-8255



9 771001 825237



中国医药工业杂志

二〇二三年

第五十四卷

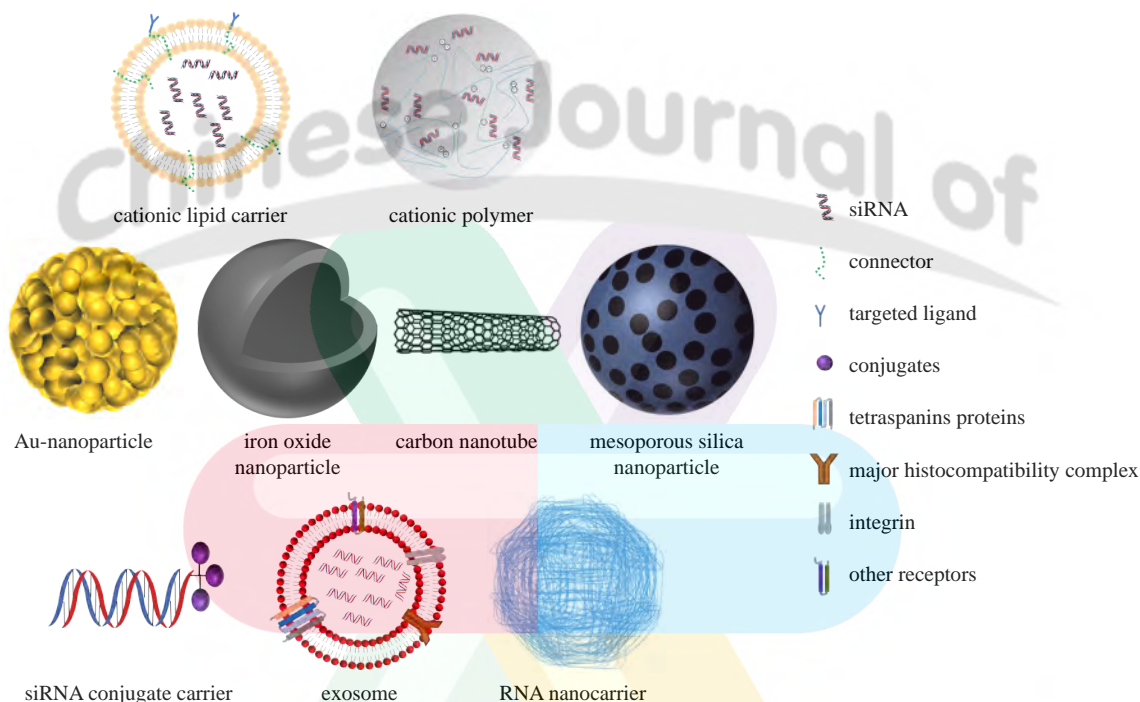
第四期

第471-634页

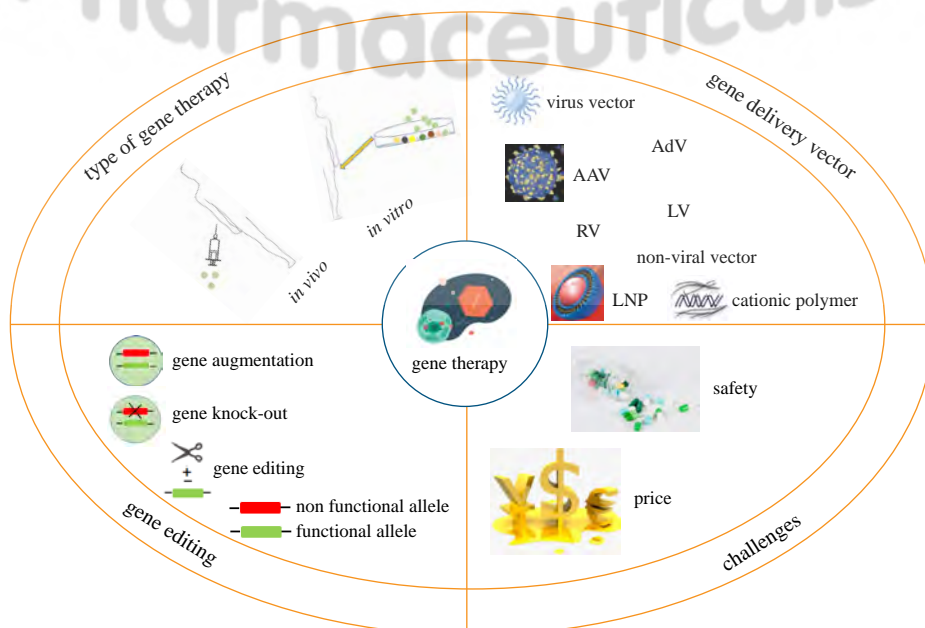
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 471 siRNA 新型非病毒载体递送策略新进展·····陶钰萍, 赵珍玉, 李又欣, 孙考祥, 史亚楠\*  
Recent Advances in Novel Non-viral Vector Delivery Strategies for siRNA·····  
·····TAO Y P, ZHAO Z Y, LI Y X, SUN K X, SHI Y N\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.001

Novel non-viral vectors for siRNA delivering

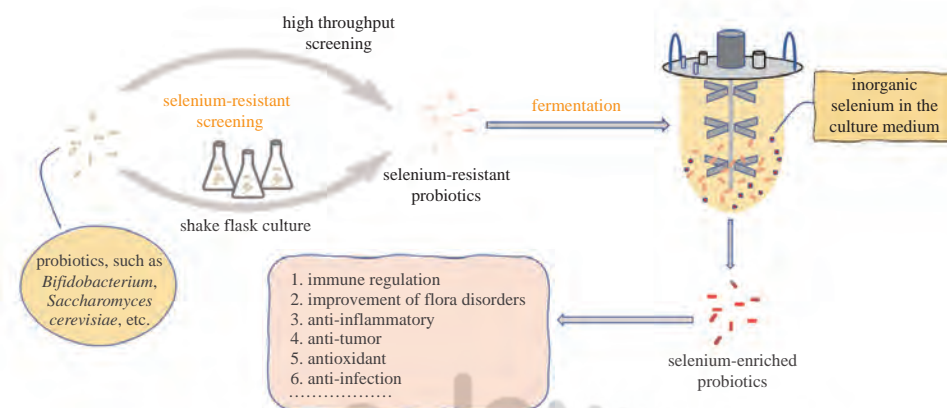


- 481 基因治疗产品及其载体的研究进展和挑战·····王丹阳, 徐婷婷, 陈建军, 邱云良\*  
Research Progress and Challenges of Gene Therapy Products and Vectors·····  
·····WANG D Y, XU T T, CHEN J J, QIU Y L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.002

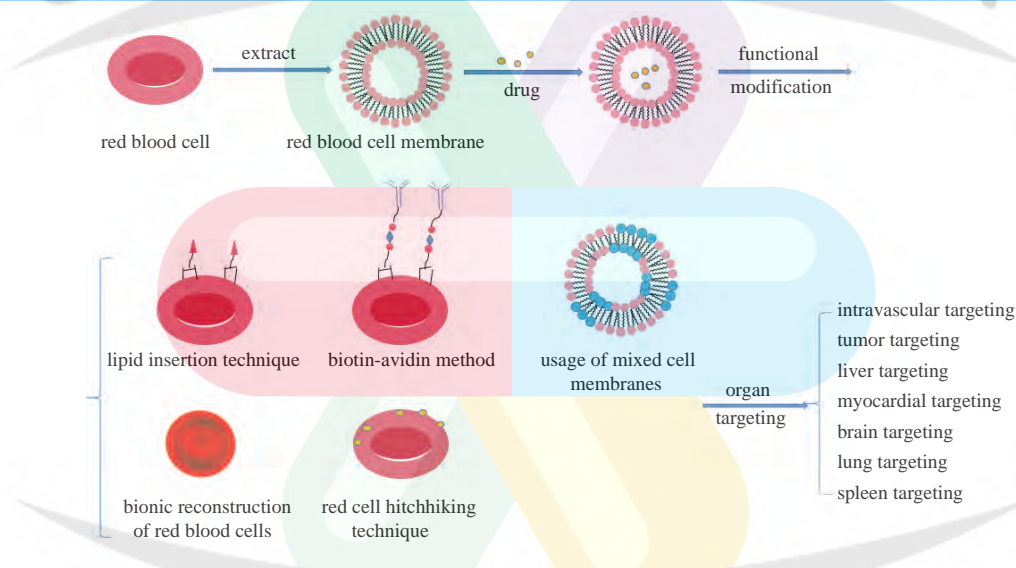




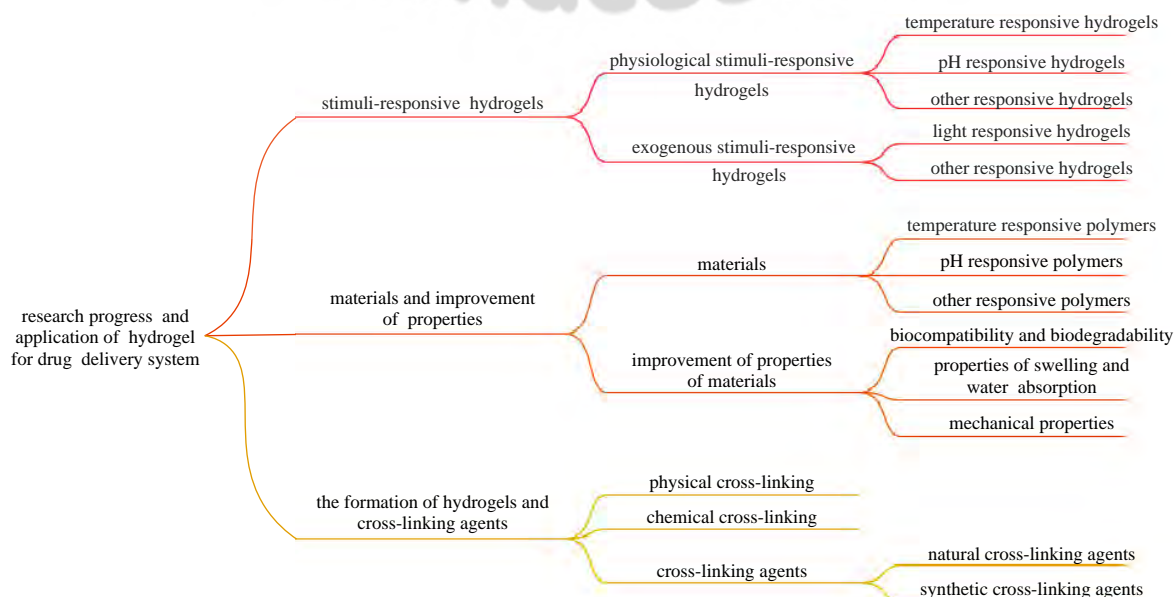
- 489 富硒益生菌发酵及生物活性研究进展.....李子祥, 奕 栋, 陈代杰, 谭 俊\*  
Advances in Fermentation and Bioactivity of Selenium-enriched Probiotics.....  
.....LI Z X, YI D, CHEN D J, TAN J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.003



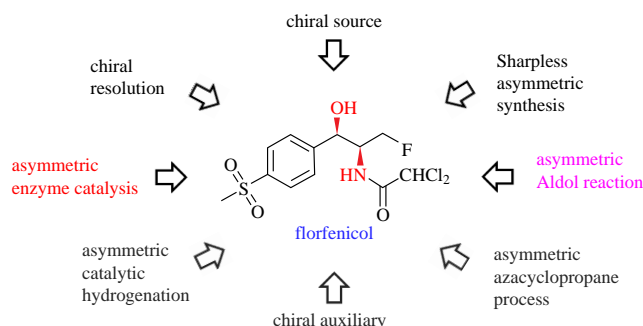
- 496 红细胞作为药物递送系统的研究进展.....郭美瑜, 王 璐, 齐晓丹\*  
Advances in Red Blood Cells as Drug Delivery Systems.....GUO M Y, WANG L, QI X D\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.004



- 504 水凝胶递药系统的研究进展及应用.....黄蓝仪, 张 蜀\*  
Research Progress and Application of Hydrogel for Drug Delivery System.....  
.....HUANG L Y, ZHANG S\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.005

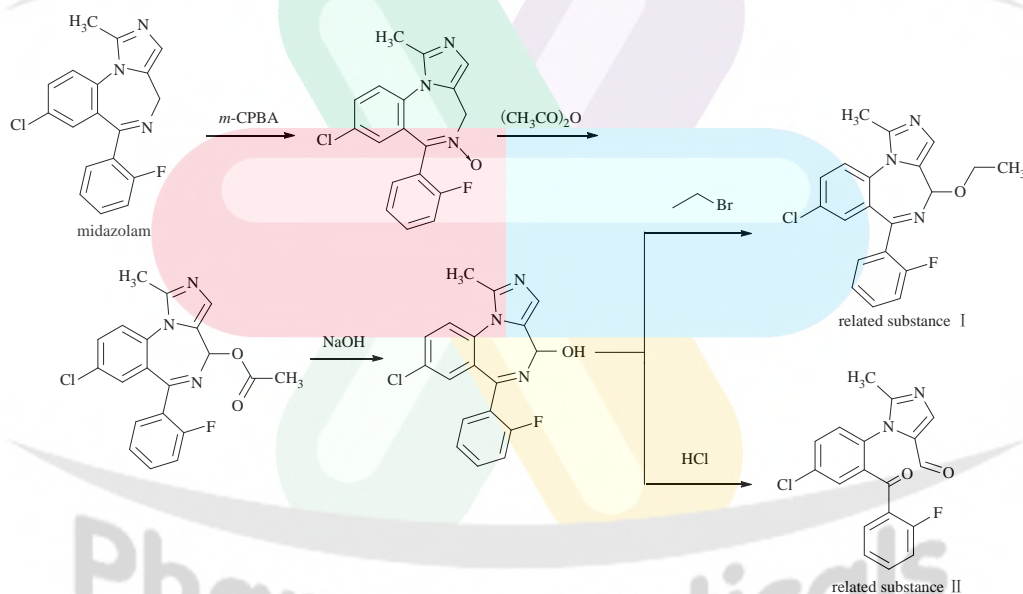


- 512 氟苯尼考及其中间体的合成研究进展.....竺杨彬, 陈奕锐, 凌 飞, 钟为慧\*  
Progress on Synthesis of Florfenicol and Its Key Intermediates.....  
.....ZHU Y B, CHEN Y R, LING F, ZHONG W H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.006



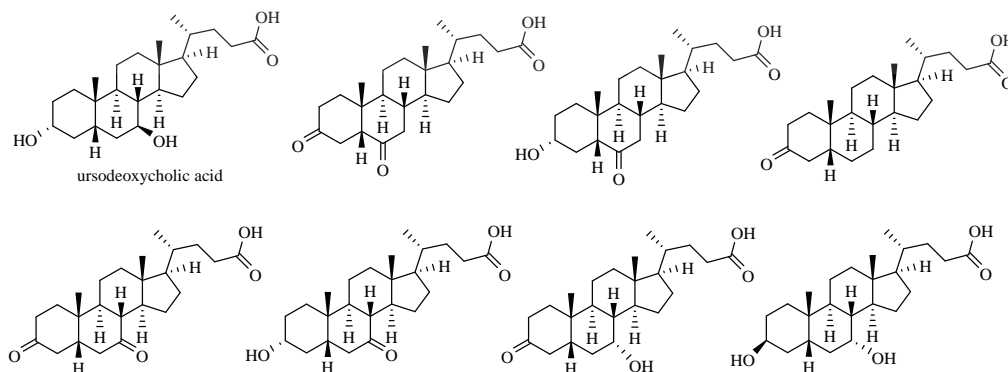
## · 研究论文(Paper) ·

- 528 咪达唑仑原料药及其注射液中有相关物质的发现和合成.....陈道鹏, 金 鑫, 高梓真, 杨相平, 许向阳\*  
Discovery and Synthesis of the Related Substances of Midazolam in the Bulk Drug and Its Injection  
.....CHEN D P, JIN X, GAO Z Z, YANG X P, XU X Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.007



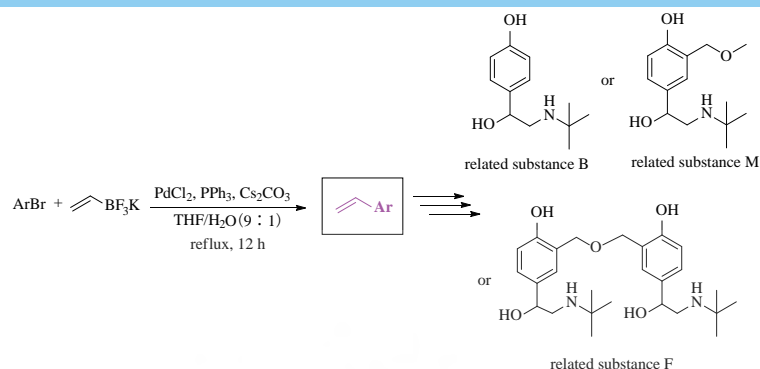
The related substances I and II of midazolam in the bulk drug and its injection were found at the first time. They were synthesized and confirmed by NMR and MS.

- 533 熊去氧胆酸有关物质的合成.....张倚鸣, 冉启军, 程 钺, 汤 磊, 王建塔, 朱高峰\*  
Synthesis of the Related Substances of Ursodeoxycholic Acid.....  
.....ZHANG Y M, RAN Q J, CHENG C, TANG L, WANG J T, ZHU G F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.008

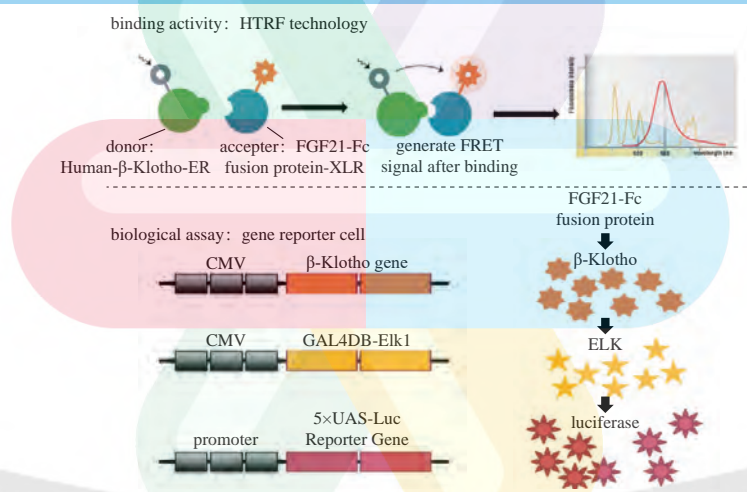


The related substances of ursodeoxycholic acid were synthesized.

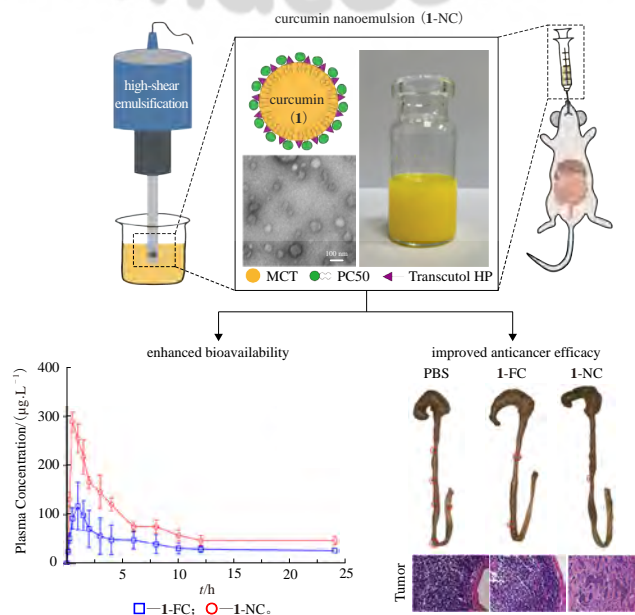
- 540** 硫酸沙丁胺醇有关物质的合成.....仇中选, 王 东, 管丽君, 辛飞飞, 赵美法\*  
 Synthesis of the Related Substances of Salbutamol Sulfate.....  
 .....*QIU Z X, WANG D, GUAN L J, XIN F F, ZHAO M F\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.009



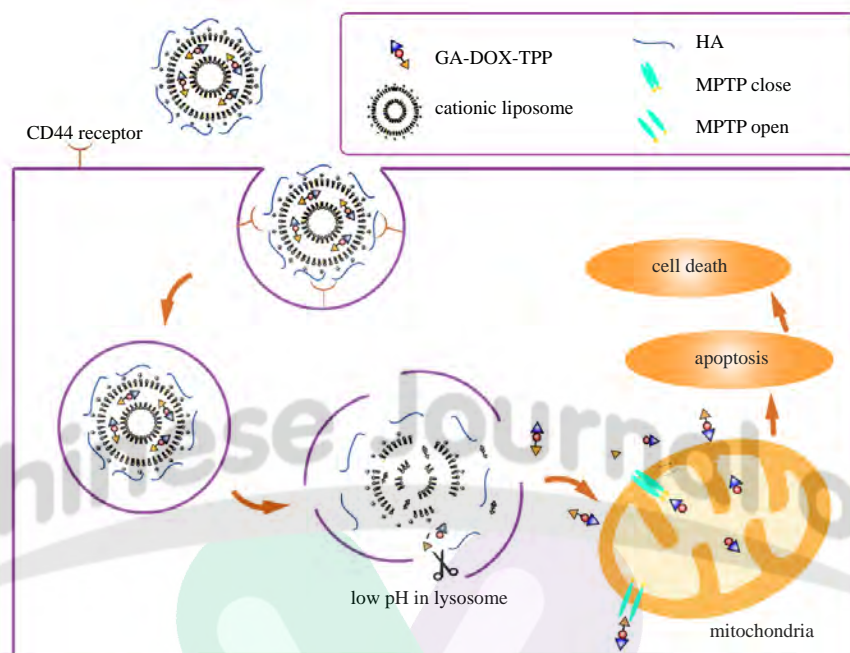
- 545** FGF21-Fc 融合蛋白体外活性试验的建立和优化.....徐金华, 赵文鹏, 赵丽丽, 曹 宇, 彭 伟, 刘 忠\*  
 Establishment and Optimization of FGF21-Fc Fusion Protein Activity Assay *in vitro*.....  
 .....*XU J H, ZHAO W P, ZHAO L L, CAO Y, PENG W, LIU Z\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.010



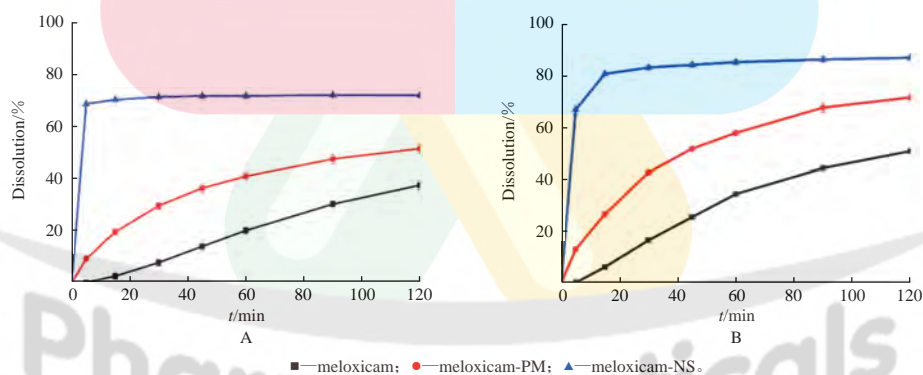
- 554** 姜黄素口服纳米乳的制备及其在原位结直肠癌中的应用.....李婧伊, 王 杰, 王 瑞\*  
 Preparation of Curcumin Oral Nanoemulsion and Its Application in Orthotopic Colorectal Cancer  
 .....*LI J Y, WANG J, WANG R\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.011



- 562 甘草次酸和三苯基膦共介导多柔比星线粒体靶向的体外评价.....陈慧婷, 刘克海\*  
*In vitro* Evaluation of Mitochondrial Targeting of Doxorubicin Co-mediated by Glycyrrhetic Acid and Triphenylphosphine.....CHEN H T, LIU K H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.012

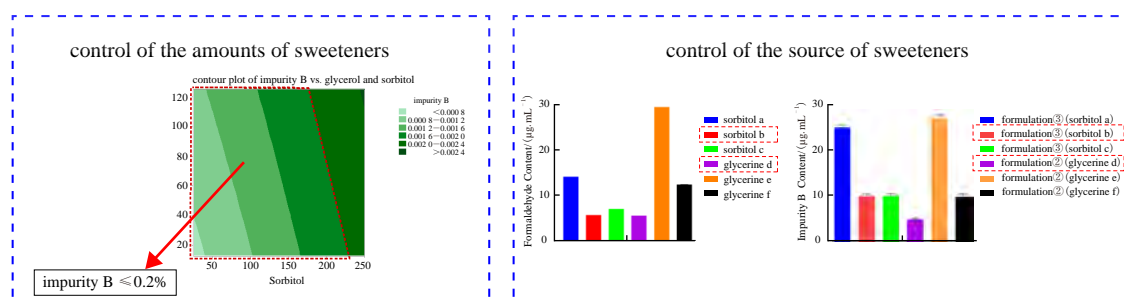


- 569 美洛昔康纳米混悬液的制备及质量评价.....毕嘉威, 刘金霞, 赵钰萌, 刘艳华\*  
 Preparation and Quality Evaluation of Meloxicam Nanosuspension.....BI J W, LIU J X, ZHAO Y M, LIU Y H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.013



dissolution curves of meloxicam, physical mixture (PM) and nanosuspension (NS) in pH 6.0 (A) and pH 6.8 (B) media ( $n=3$ )

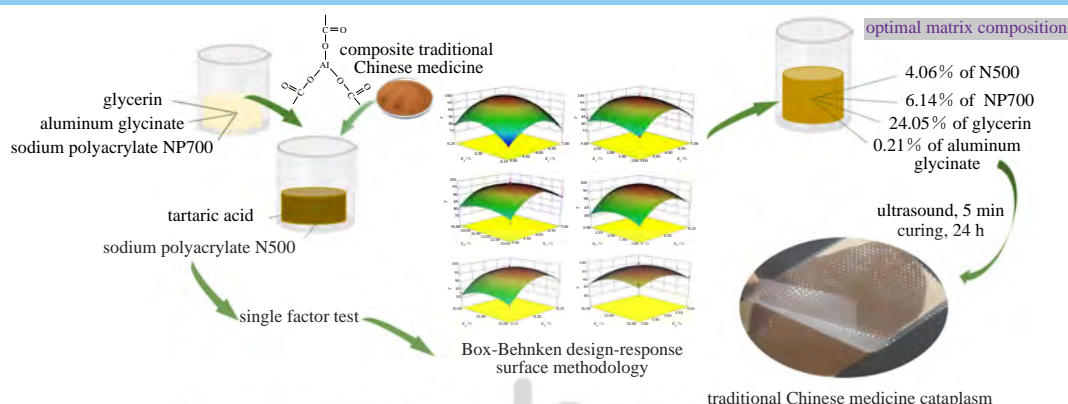
- 577 甜味剂种类及用量对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响.....欧彩玲, 陈晶晶, 王 琴, 王晓飞\*  
 Influences of Type and Amount of Sweeteners on Chemical Stability of Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution.....OU C L, CHEN J J, WANG Q, WANG X F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.014



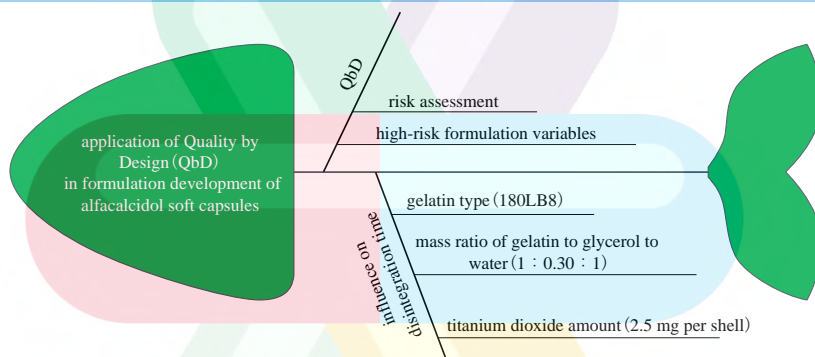
The lower amounts of the sweeteners used, the more stable the ambroxol hydrochloride and clenbuterol hydrochloride oral solution would be. And, formaldehyde in the sweeteners was a key substance that affected the stability of ambroxol hydrochloride.



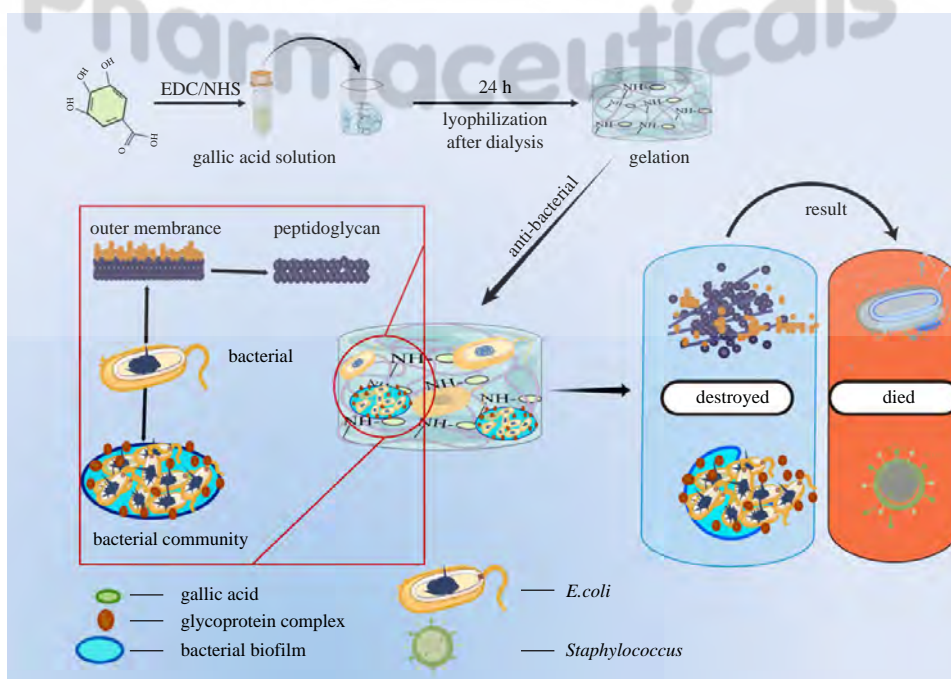
- 584 外用中药复方凝胶贴剂基质的优化.....李 莉, 顾相帅, 乔芳霞, 牛 阳, 杨建宏\*  
Optimization of Matrix of Composite Traditional Chinese Medicine Cataplastm for External Use  
.....LI L, GU X S, QIAO F X, NIU Y, YANG J H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.015



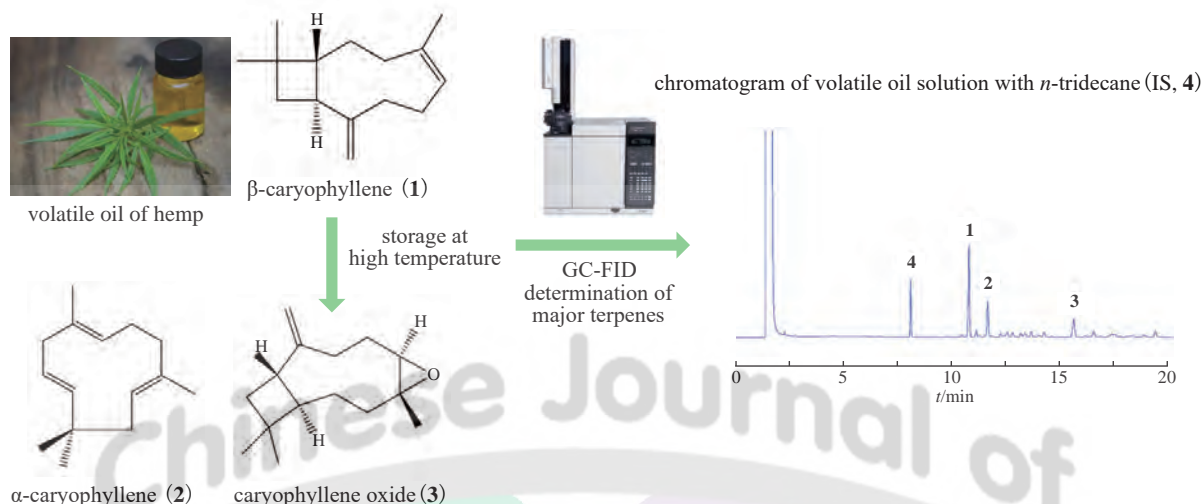
- 591 “质量源于设计”在阿法骨化醇软胶囊处方开发中的应用.....路婷婷, 张 鑫, 杨 昊, 刘博铭, 刘清梁\*  
Application of “Quality by Design” in Formulation Development of Alfacalcidol Soft Capsules  
.....LU T T, ZHANG X, YANG H, LIU B M, LIU Q L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.016



- 595 没食子酸改性壳聚糖水凝胶抑制细菌生物被膜及胞外多糖作用的评价.....李文化, 赵冰可, 王军泽, 陈敬华, 邱立朋\*  
Evaluation of Inhibition Effect of Gallic Acid Modified Chitosan Hydrogel on Bacterial Biofilm and Extracellular Polysaccharides.....LI W H, ZHAO B K, WANG J Z, CHEN J H, QIU L P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.017



- 604 GC 法测定国内工业大麻挥发油中的 $\beta$ -石竹烯、 $\alpha$ -石竹烯和氧化石竹烯.....罗嘉嘉, 周 靖, 徐云辉, 郭玉涵, 华茉莉\*  
Determination of  $\beta$ -Caryophyllene,  $\alpha$ -Caryophyllene and Caryophyllene Oxide in Volatile Oils of Hemp by GC.....LUO J J, ZHOU J, XU Y H, GUO Y H, HUA M L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.018



## · 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 610 中美化学药专利信息公示对比研究...刘剑锋, 顾东蕾\*, 李瑛琦, 王晓雯, 黄育婷, 郑祎伟  
Comparative Study on Patent Register of Chemical Drugs between China and the United States  
.....LIU J F, GU D L\*, LI Y Q, WANG X W, HUANG Y T, ZHENG Y W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.019

- 617 肝素类药品生产现场核查常见问题分析与探讨.....胡小娟  
Analysis and Discussion of Common Problems in the Pre-approval Inspection of Heparin Drugs  
.....HU X J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.020

- 622 2022 年前三季度我国医药工业经济运行情况分析.....姚秉成, 张花香  
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry in the First Three Quarters of 2022.....  
.....YAO B C, ZHANG H X  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.021

## · 其他 ·

### 广告索引 (511)

医保目录动态调整背景下的创新药准入机制 袁 静 (628)

医防融合背景下我国应对公共卫生事件的医疗政策要点 王 凯, 汤露霞 (630)

医院与药企开展合作, 推进“产、学、研、用”一体化建设 姜 萌, 罗典文, 赵翌博, 张 晨 (631)

煤焦油沥青业职业污染引发的肿瘤疾病的药物治疗 苏圣妍, 杨丽莉, 徐 泉, 白 净 (633)

中俄制药工程专业人才培养思路比较 陈金玲 (634)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2023年第54卷 第4期 4月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.54 No.4 April 10, 2023

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
期刊运营联系	周晓燕	Operation Manager	ZHOU Xiaoyan
广告发行联系			
电 话	021-62589200×736	Tel	021-62589200×736
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信作者, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*164\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2023-04

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

ISSN 1001-8255



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy

## 2023 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

**读者对象：**医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

**主要栏目：**专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

### 订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人	联系电话		邮编		
全年订价	240元	份数	金额		

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

邮局汇款 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

银行汇款 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

账 号：00002086885

编辑部联系：电话 021-62793151，电子邮箱 [cjph@pharmadl.com](mailto:cjph@pharmadl.com)

发行部联系：电话 021-62589200×736，电子邮箱 [ouyy@pharmadl.com](mailto:ouyy@pharmadl.com)

广告部联系：电话 021-62896800，电子邮箱 [lsj@pharmadl.com](mailto:lsj@pharmadl.com)

**《中国医药工业杂志》第十七届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\*

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\*

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)**

陈代杰 <sup>△</sup>	陈桂良	程卯生	胡文浩	潘广成	王浩 <sup>△</sup>
王军志*	杨超	张福利	张贵民	张霁	张万斌
张绪穆	周斌	周伟澄 <sup>△</sup>	朱建伟		

**荣誉编委 (HONORARY MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD)**

白骅	陈凯先*	丁健*	侯惠民*	孔德云	李绍顺
沈竞康	王广基*	吴晓明	杨胜利*	朱宝泉	

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳	常艳	陈芳	陈岚	陈少欣	陈笑艳
程荡	邓卫平	丁锦希	丁杨	董琳	范代娣
方浩	冯军	冯中	傅磊	甘勇	高会乐
古双喜	郭文	何军	何菱	何勤	何严萍
胡海峰	胡又佳	黄则度	黄志红	金拓	黎威
李范珠	李建其	李三鸣	刘东飞	刘玲玲	刘育
刘新泳	刘忠	柳红	龙亚秋	卢懿	陆伟根
陆伟跃	罗华菲	罗一斌	吕扬	马璟	倪峰
潘红娟	潘卫三	朴虎日	戚建平	邵奇	邵蓉
沈琦	宋秋玲	苏为科	孙会敏	孙小强	孙逊
汤磊	陶涛	涂家生	涂涛	屠永锐	王冠
王建新	王健	王旻	王全瑞	王彦	王玉成
魏树源	吴传斌	吴彤	吴伟	吴勇	奚泉
杨立荣	杨明	杨苏蓓	杨玉社	殷明	尤启冬
袁运生	张启明	张庆伟	张庆文	张卫东	张馨欣
张英俊	张志荣	张志文	赵临襄	赵庆杰	赵文杰
郑高伟	郑璐侠	郑起平	钟大放	钟为慧	周虎臣
周建平	周一萌	朱建英	朱雪焱	庄春林	

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红, 刘玲玲

运营负责 (Operation Manager): 周晓燕, 徐淳, 黄彩芸

责任编辑 (Editor): 刘玲玲(兼), 王盈, 刘艺楠, 刘文晗, 詹阳

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲, 钱苗苗, 张丽冰

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华

发行负责 (Advertisement Manager): 欧阳怡, 李嘉欣

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## 研究论文

## 咪达唑仑原料药及其注射液中有有关物质的发现和合成

陈道鹏<sup>1,2</sup>, 金鑫<sup>1,2</sup>, 高梓真<sup>1,2</sup>, 杨相平<sup>1,2</sup>, 许向阳<sup>1,2\*</sup>

(1. 江苏恩华药业股份有限公司, 江苏徐州 221116; 2. 江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏徐州 221116)

**摘要:** 采用 HPLC 法检测出咪达唑仑原料药中的有关物质 I, 且它在注射液中会逐渐转化为有关物质 II。根据 LC/MS 所测定的相对分子质量, 推测有关物质 I 为 8-氯-4-乙氧基-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4*H*-咪唑并[1,5-*a*][1,4]苯并二氮草, 有关物质 II 为 1-[4-氯-2-(2-氟苯甲酰基)苯基]-2-甲基-1*H*-咪唑-5-甲醛, 该发现为首次报道。以咪达唑仑为原料定向合成了这 2 个化合物, 其结构均经过高分辨质谱、红外吸收光谱和核磁共振光谱确证。通过 HPLC 定位确认所制备的化合物即为咪达唑仑原料药和注射液中的有关物质 I 和有关物质 II。

**关键词:** 咪达唑仑; 有关物质; 合成; 结构确证

中图分类号: TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255 (2023) 04-0528-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.007

## Discovery and Synthesis of the Related Substances of Midazolam in the Bulk Drug and Its Injection

CHEN Daopeng<sup>1,2</sup>, JIN Xin<sup>1,2</sup>, GAO Zizhen<sup>1,2</sup>, YANG Xiangping<sup>1,2</sup>, XU Xiangyang<sup>1,2\*</sup>

(1. Jiangsu Nhwa Pharma. Corp., Xuzhou 221116;

2. Jiangsu Key Lab. of Central Nervous System Drug Research and Development, Xuzhou 221116)

**ABSTRACT:** The related substance I was detected by HPLC in midazolam, and it was found that the related substance I gradually transformed into the related substance II in the injection. According to the relative molecular weight determined by LC/MS, it was speculated that the related substance I should be 8-chloro-4-ethoxy-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine, and the related substance II should be 1-[4-chloro-2-(2-fluorobenzoyl)phenyl]-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carbaldehyde. This discovery was reported unprecedentedly. These two compounds were synthesized with midazolam as the starting material. Their structures had been confirmed by ESI-HRMS, IR and NMR. The prepared compounds were in consistence with the related substances I and II in the midazolam bulk drug and its injection by HPLC.

**Key Words:** midazolam; related substance; synthesis; structural confirmation

咪达唑仑 (midazolam, **1**), 化学名为 1-甲基-8-氯-6-(2-氟苯基)-4*H*-咪唑并[1,5-*a*][1,4]苯

并二氮草, 其注射液于 1982 年首次在瑞士获准上市, 目前上市规格有 5 mL : 5 mg、1 mL : 5 mg、2 mL : 10 mg、3 mL : 15 mg 和 10 mL : 50 mg。本品是一种短效的苯并二氮草类中枢神经系统抑制药, 具有催眠、抗焦虑和镇静作用, 起效快、作用时间短<sup>[1-2]</sup>。

文献<sup>[3-9]</sup>已报道多条 **1** 的合成路线, 其中图 1 所示的路线反应条件温和, 试剂较为廉价, 也是目

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 江苏省中枢神经药物研究重点实验室资助项目 (BM2019004)

作者简介: 陈道鹏 (1979—), 男, 硕士, 高级工程师, 从事药物工艺的研究与开发。

通信作者: 许向阳 (1971—), 男, 博士, 研究员, 从事中枢神经系统药物的研究。

E-mail: xuxiangyang@nhwa-group.com

前的工业化路线<sup>[3]</sup>。

1 原料药中除了《欧洲药典》和《美国药典》规定的有关物质 (A、B、C、D、E、F、G、H、I、J) 外, 本实验室采用 HPLC 法检测出 1 个未知有关物质 I, 且有关物质 I 在 1 注射液中会逐渐转化为未知的有关物质 II。

根据人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 要求, 为了保证用药安全, 药物活性成分中的每一个有关物质都必须进行安全性评估, 以建立合理的有关物质限度。因此, 需要对未知有关物质 I 和 II 进行结构确认, 并制定合理的有关物质限度, 同时为合成工艺过程控制、原料药贮存、制剂工艺控制和药品贮存提供参考。

经 Agilent 6530 Q-TOF 型 LC/MS 联用仪测得有关物质 I 的相对分子质量为 369.104 4, (+)-ESI-TOF MS/MS 图谱中可观察到 370.111 4 [M+H]<sup>+</sup> 的主要碎片离子峰 (*m/z*) 分别为 234.047 0、109.039 2。有关物质 II 相对分子质量为 342.057 1, (+)-ESI-TOF MS/MS 图谱中观察到 343.064 1 [M+H]<sup>+</sup> 的主要碎片离子峰 (*m/z*) 分别为 315.068 3、297.058 3、

274.042 4、123.022 3、95.029 0。根据 1 的合成工艺, 推断有关物质 I [8-氯-4-乙氧基-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4*H*-咪唑并[1,5-*a*][1,4]苯并二氮草]和有关物质 II [1-[4-氯-2-(2-氟苯甲酰基)苯基]-2-甲基-1*H*-咪唑-5-甲醛]的结构及其转化过程, 结果如图 2 所示。

基于此, 本实验室对推测的有关物质进行了定向合成 (图 3), 并通过高分辨质谱、红外吸收光谱和核磁共振光谱确证其结构。通过 HPLC 定位确认所制备的化合物即为 1 原料药及其注射液中的有关物质 I 和有关物质 II。本制备方法已申请专利并获得授权<sup>[10]</sup>。

## 实验部分

### 咪达唑仑氮氧化物 (2)

将 1 (自制, 65.00 g, 0.20 mol) 与二氯甲烷 (1.2 L) 加至反应瓶中, 搅拌溶解, 用冰浴控温于 10 °C 以下, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (103.80 g, 0.60 mol), 室温反应 40 h。向反应液中加入 1 mol/L 盐酸 (1 L), 分液, 有机相用 1 mol/L 盐酸 (1 L×2) 萃取, 合并水相, 加入二氯甲烷 (1 L), 搅拌下加

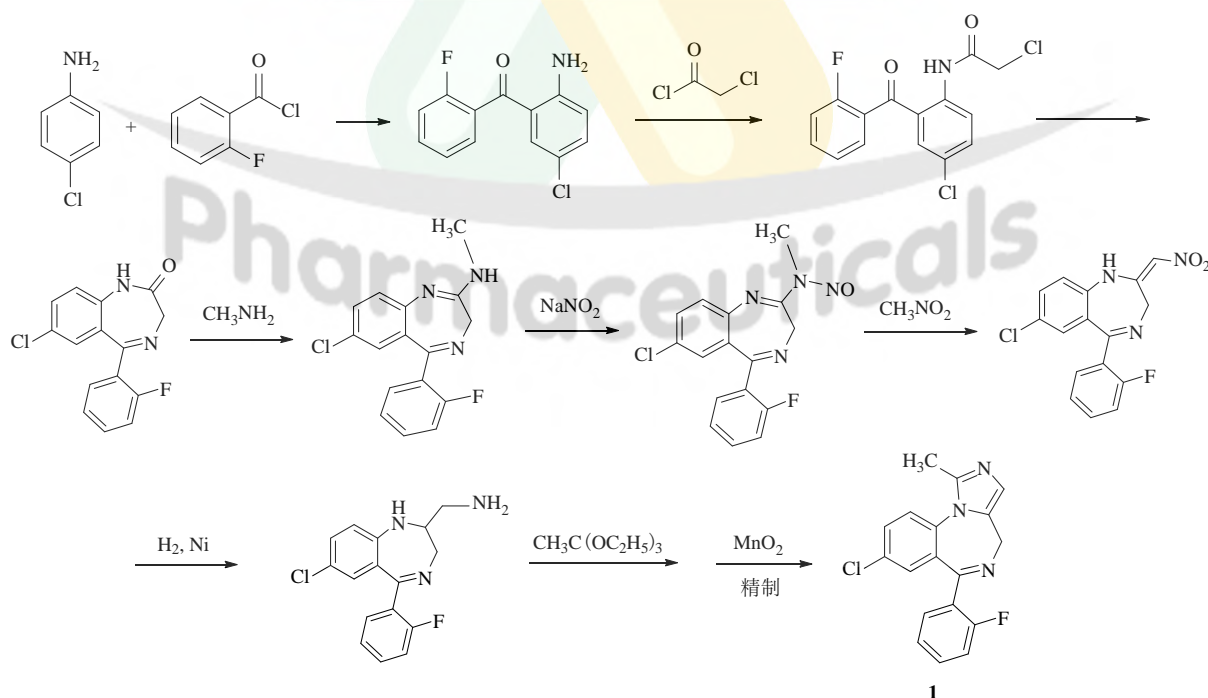


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1



Fig.2 Generation Path of the Related Substances I and II



Fig.3 Structures and Synthetic Routes of the Related Substances I and II

滤, 滤饼于  $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$  减压干燥 18 h, 得淡黄色固体 **2** (13.06 g, 19.15%), mp  $245.4 \sim 246.5^\circ\text{C}$  (文献<sup>[3]</sup>:  $245 \sim 246^\circ\text{C}$ )。

#### 4- 乙酰氧基咪达唑仑 (3)

将 **2** (12.76 g, 0.037 mol) 和乙酸酐 (320 mL)



加至反应瓶中, 搅拌下加热至  $(100 \pm 5)^\circ\text{C}$  反应 24 h, TLC 跟踪反应 [展开剂: 二氯甲烷和甲醇 (体积比 10 : 1) 的混合溶液, 下同]。将反应液减压蒸除溶剂, 向残留物中加入二甲苯 (100 mL), 再减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (200 mL) 搅拌, 加硅胶 (50.00 g) 后搅拌均匀, 减压蒸除溶剂备用。用  $75 \sim 150 \mu\text{m}$  (100 ~ 200 目) 硅胶 (250.00 g) 和乙酸乙酯湿法装柱, 如上所得产物干法上样 [洗脱剂: 先用二氯甲烷 2 L, 再用二氯甲烷和乙酸乙酯 (体积比 10 : 1) 的混合溶液 8 L], 减压蒸除溶剂, 得类白色固体 **3** (7.48 g, 52.20%), mp  $201.7 \sim 202.6^\circ\text{C}$  (文献<sup>[3]</sup>:  $201 \sim 202^\circ\text{C}$ )。ESI-HRMS ( $m/z$ ): 384.094 1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 4- 羟基咪达唑仑 (4)

将 **3** (7.23 g, 0.019 mol) 和甲醇 (400 mL) 加至反应瓶中, 搅拌溶解, 冰浴下于  $0 \sim 10^\circ\text{C}$  缓慢滴加含氢氧化钠 (3.01 g) 的甲醇 (80 mL) 溶液, 加毕继续保温反应 1 h, TLC 监测至反应完全。将反应液减压蒸除溶剂, 剩余物中加入二氯甲烷 (250 mL) 和水 (250 mL), 搅拌, 分液, 水相用二氯甲烷 (200 mL $\times$ 2) 萃取。有机相合并后用水 (200 mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得类白色固体 **4** (4.91 g, 76.24%), mp  $184.5 \sim 185.6^\circ\text{C}$  (文献<sup>[3]</sup>:  $185 \sim 186^\circ\text{C}$ )。ESI-HRMS ( $m/z$ ): 342.080 5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**8- 氯 -4- 乙氧基 -6- (2- 氟苯基) -1- 甲基 -4H- 咪唑并 [1,5-*a*] [1,4] 苯并二氮草** (有关物质 I)

将 **4** (2.40 g, 0.007 mol) 和二噁烷 (280 mL) 加至反应瓶中, 搅拌至全溶, 加入氢氧化钾 (2.11 g, 0.038 mol), 搅拌下用冰水浴降温至  $11^\circ\text{C}$ , 滴加含溴乙烷 (3.83 g, 0.035 mol) 的二噁烷 (20 mL) 溶液, 滴毕于  $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$  反应 24 h, TLC 跟踪反应。

将反应液减压浓缩, 向残留物中加入水 (150 mL) 和二氯甲烷 (100 mL), 搅拌, 分液, 水相用二氯甲烷 (100 mL $\times$ 2) 萃取。有机相合并后用水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余油状物 (1.82 g) 待用。用  $75 \sim 150 \mu\text{m}$  (100 ~ 200 目) 硅胶 (55.00 g) 和乙酸乙酯湿法装柱, 如上

所得油状物干法上样 [洗脱剂: 先用二氯甲烷 2 L, 再用二氯甲烷和乙酸乙酯 (体积比 10 : 1) 的混合溶液 4 L]。减压蒸除溶剂, 剩余物用甲基叔丁醚 (20 mL) 室温打浆 3 h, 抽滤, 滤饼于  $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$  减压干燥 2 h, 得白色固体有关物质 I (1.12 g, 43.08%), 纯度 99.4% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Angilent Eclipse XDB C<sub>8</sub> 柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相 A 为乙酸盐缓冲液 (取乙酸铵 7.7 g, 加水溶解并稀释至 1 L, 用冰乙酸调至 pH 5.2) 和甲醇 (体积比 50 : 50) 的混合溶液, B 为乙酸盐缓冲液和甲醇 (体积比 35 : 65) 的混合溶液, 线性梯度洗脱 (0—20 min, A 100%; 20—55 min, A 0; 55—65 min, A 100%); 流速 1.2 mL/min; 柱温  $35^\circ\text{C}$ ; 检测波长 254 nm; 进样量 15  $\mu\text{L}$ 。与 **1** 的相对保留时间为 1.48]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.66 ~ 7.70 (m, 1H), 7.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.42 ~ 7.47 (m, 1H), 7.40 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.28 ~ 7.29 (m, 1H), 7.21 ~ 7.25 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 ~ 7.05 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.12 ~ 4.06 (m, 1H), 3.65 ~ 3.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.37 ~ 1.41 (t, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 161.74, 159.06, 143.79, 135.80, 133.51, 132.74, 132.49, 131.86, 131.27, 131.24, 129.27, 126.82, 125.64, 124.40, 122.86, 116.38, 86.09, 64.29, 15.14, 14.80; ESI-HRMS ( $m/z$ ): 370.111 4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; IR (KBr)  $\nu$ /(cm<sup>-1</sup>): 3 055 (=C-H), 2 972, 2 932, 2 873 (—CH), 1 580, 1 486 (Ar-C=C)。

**1-[4- 氯 -2- (2- 氟苯甲酰基) 苯基] -2- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 甲醛** (有关物质 II)

将 **4** (2.40 g, 0.007 mol) 和无水乙醇 (50 mL) 加至反应瓶中, 搅拌下滴加 2 mol/L 盐酸 (24 mL), 滴毕于室温反应 2.5 h。向反应液中加入水 (250 mL), 减压蒸除约一半体积的溶剂, 加入二氯甲烷 (150 mL), 搅拌下滴加氨水调至 pH 9 ~ 10, 分液, 水相用二氯甲烷 (150 mL $\times$ 2) 萃取, 二氯甲烷相合并后依次用水 (100 mL) 和饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余淡黄色油状物中加入甲基叔丁醚 (12 mL), 搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼于  $(40 \pm 5)^\circ\text{C}$  减压干燥 14 h, 得

类白色固体有关物质 II (2.21 g, 91.70%), 纯度 99.5% (HPLC 归一化法, 色谱条件同有关物质 I, 与 1 的相对保留时间为 0.59)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.46 (s, 1H), 7.64 ~ 7.67 (m, 1H), 7.62 ~ 7.63 (m, 2H), 7.50 ~ 7.54 (m, 1H), 7.45 ~ 7.49 (m, 1H), 7.28 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.16 ~ 7.19 (m, 1H), 7.06 ~ 7.10 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 190.18, 177.59, 162.01, 153.42, 142.29, 138.20, 135.74, 134.98, 133.06, 133.04, 132.54, 131.56, 130.48, 130.09, 125.22, 124.35, 116.73, 13.54; ESI-HRMS (*m/z*): 343.064 1 [M+H]<sup>+</sup>; IR (KBr)  $\nu$ /(cm<sup>-1</sup>): 3 055 (=C-H), 1 663 (C=O), 1 611 (C=N), 1 594, 1 484 (Ar-C=C)。

#### 参考文献:

- [1] 赵艳敏, 王志敏, 郑爱萍. 苯二氮草类药物药理学研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2012, **21** (23): 2771-2775.
- [2] 黄春苹. 咪达唑仑的临床应用现状[J]. 山西医药杂志, 2009, **38** (12): 1091-1093.
- [3] BENJAMIN L, FLYNN T. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 84. Synthesis and reactions of imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepines [J]. *J Org Chem*, 1978, **43** (5): 936-944.
- [4] WALSER A, FRYER R I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XCIII. Synthesis of imidazo[1,5-*a*][1,4]-benzodiazepines from nitrooximes [J]. *J Heterocycl Chem*, 1983, **20** (3): 551-558.
- [5] POZO C, MACIAS A, ALONSO E, *et al.* Reactions of benzodiazepinic *N*-nitrosoamides with tosylmethyl isocyanide: synthesis of midazolam [J]. *Synthesis*, 2004, (16): 2697-2703.
- [6] WALSER A, FRYER R I. Imidazodiazepines and processes therefor: US, 4401597 [P]. 1983-08-30.
- [7] HUBER J E. Process to produce midazolam: US, 5831089 [P]. 1998-11-03.
- [8] KHANNA J M, KUMAR N, KHANDURI C, *et al.* Process for the manufacture of 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine (midazolam): US, 5792874 [P]. 1998-08-11.
- [9] FIELD G F, ZAILY W J. 2-[[2-Methyl-1-[2-benzoyl(or benzyl)-phenyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diones: US, 4194049 [P]. 1980-03-18.
- [10] 陈道鹏, 李超, 庄涛, 等. 咪达唑仑或其药物组合物的有关物质 A 和有关物质 B 及其用途: 中国, 111410658 [P]. 2020-03-30.