

文章编号:1674-2869(2013)02-0048-03

双磷酸盐类药物精制工艺

陶令峰

(武汉大学药学院, 湖北 武汉 430071)

摘 要:为避免使用醇类溶剂精制双磷酸盐类药物易导致的基因毒性风险和溶剂化合物问题,探讨双磷酸盐类药物的非醇类溶剂精制工艺.采用非醇类溶剂(丙酮和甲基异丁酮)分别对伊班膦酸钠和帕米膦酸钠进行精制,通过滴定法、气相色谱法(GC)等手段测定了精制前后亚磷酸盐含量及产物的残留溶剂.结果表明,采用丙酮和甲基异丁酮的精制效果明显,其亚磷酸盐含量明显下降,残留溶剂均小于 5 000 mg/kg,丙酮和甲基异丁酮作为双磷酸盐类药物的精制溶剂具有较好的开发和应用价值.

关键词:双磷酸盐;精制;基因毒性;溶剂化合物

中图分类号:TQ460.6

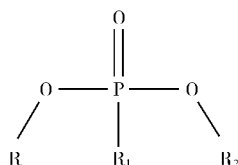
文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2013.02.010

0 引 言

骨质疏松症是常见的老年病之一,是严重危害老年人健康、致残的重要原因.双磷酸盐是防治骨质疏松症的有效药物,迄今已开发出十几种,包括依替膦酸钠(Etidronate)、帕米膦酸钠(Pamidronate)、阿仑膦酸钠(Alendronate)、伊班膦酸钠(Ibandronate)等^[1-3].双磷酸盐类药物对杂质亚磷酸盐有严格的限度要求,一般不得超过 0.5%~1.0%^[4-5].

双磷酸盐是以 P—C—P 键为结构特征,文献报道其精制亚磷酸盐大多采用醇类溶剂进行精制^[6-8],但是精制过程中有可能产生基因毒性杂质.在欧盟委员会联合研究中心(JRC) Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O & Worth A 发布《Development of structural alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents》中明确指出,有下列结构的双磷酸酯类具有基因毒性^[9]:



注: R 代表烷基要求碳链小于 5(有可能被卤素取代),或者是苯基
R1 代表是除了 OH, SH, O-, S-以外的任何原子或基团.

此外,用醇类溶剂精制双磷酸盐容易形成溶

剂化合物^[10],用乙醇形成半乙醇化合物或者 1/3 的乙醇化合物、半丁醇化合物^[10],同时笔者发现用甲醇和异丙醇都存在同样问题.寻找新的双磷酸盐类药物精制工艺成为该类药品工业化的关键.采用非醇类溶剂(丙酮和甲基异丁酮)精制的精制工艺可以很好的达到药典要求^[4-5],该研究具有较大的市场前景.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙醇、丙酮、甲基异丁基酮分析纯,国药集团化学试剂有限公司生产.试验用水为去离子的纯化水.

1.2 溶剂检测条件

仪器:Agilent 7890N 及 FID 检测条件见表 1.

1.3 精制工艺研究

1.3.1 精制工艺原理 亚磷酸盐杂质溶于水,但产物也溶于水,适当析晶溶剂是工艺的重点.双磷酸盐类药物精制工艺大多采用甲醇、乙醇等醇类溶剂^[6-8],采用醇类溶剂精制效果好,但是无法避免生成基因毒性杂质和溶剂化合物.

本试验选取丙酮和甲基异丁基酮作为精制的反向溶剂对伊班膦酸钠和帕米膦酸钠进行精制,通过测定精制前后亚磷酸盐含量及产物的残留溶剂,检测该精制工艺的效果.

收稿日期:2012-09-16

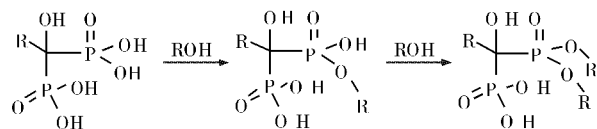
作者简介:陶令峰(1983-),男,湖北十堰人,工程师,硕士研究生.研究方向:制药工程.

表1 色谱条件

Table 1 Chromatographic conditions

色谱系统		顶空进样器条件	
色谱柱	DB-624(30 m×0.53 mm×3 μm)	顶空平衡温度	95 ℃
柱温	在40 ℃保持4 min后,以8 ℃/min的速度升至120 ℃,以20 ℃/min的速度升至240 ℃并保持8 min	定量环平衡温度	105 ℃
载气及流速	氮气:3 mL/min;氢气:30 mL/min	传输管线温度	115 ℃
进样口温度	250 ℃	GC循环时间	40 min
检测器温度	260 ℃	进样时间	1.00 min
分流比	5:1	顶空环填充时间	0.5 min
隔膜吹扫	5 mL/min	顶空瓶加压时间	0.2 min

1.3.2 采用醇类溶剂基因毒性问题 如用醇类精制可能会存在以下副反应,生成双磷酸酯。



双磷酸盐类药物具有上面通用的结构式,在用醇类溶剂精制过程中,双磷酸可以和醇上面羟基反应生成酯,该类警示结构已经明确具有基因毒性。

1.3.3 乙醇精制法 取伊班膦酸钠5.0 g,加入20 mL去离子水,搅拌使溶解,缓慢加入4 mL乙醇(分析纯),有大量白色固体析出,搅拌2~3 h后,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品3.5 g。

取帕米膦酸钠5.0 g,加入15 mL去离子水,搅拌使溶解,缓慢加入5 mL乙醇(分析纯),有大量白色固体析出,搅拌2~3 h后,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品3.8 g。

参照《中国药典》(2010年版)伊班膦酸钠和帕米膦酸钠质量标准^[4-5],采用硫代硫酸钠滴定法测亚磷酸盐含量,气相色谱法测残留溶剂,精制结果见表2,残留溶剂图谱,如图1、2所示。

表2 精制数据结果

Table 2 Results of refined data

样品	精制前亚磷酸盐含量	精制后亚磷酸盐含量	残留溶剂/(mg/kg)
伊班膦酸钠	1.5%	0.7%	7 000
帕米膦酸钠	1.3%	0.6%	8 000

1.3.4 丙酮精制法 取伊班膦酸钠5.0 g,加入15 mL去离子水,搅拌使溶解,缓慢加入5 mL

丙酮(分析纯),有大量白色固体析出,搅拌2~3 h后,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品4.5 g。

取帕米膦酸钠5.0 g,加入15 mL去离子水,搅拌使溶解,缓慢加入5 mL丙酮(分析纯),有大量白色固体析出,搅拌2~3 h后,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品4.0 g。

参照《中国药典》(2010年版)伊班膦酸钠和帕米膦酸钠质量标准^[4-5],采用硫代硫酸钠滴定法测亚磷酸盐含量,气相色谱法测残留溶剂,结果见表3,残留溶剂图谱,如图1、2所示。

表3 精制数据结果

Table 3 Results of refined data

样品	精制前亚磷酸盐含量	精制后亚磷酸盐含量	残留溶剂/(mg/kg)
伊班膦酸钠	1.5%	0.4%	20
帕米膦酸钠	1.3%	0.3%	38

1.3.5 甲基异丁基酮精制法 取伊班膦酸钠5.0 g,加入50 mL甲基异丁基酮(分析纯),加热至40~50 ℃,搅拌2~3 h后,冷却,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品4.5 g。

取帕米膦酸钠约5 g,加入50 mL甲基异丁基酮(分析纯),加热至40~50 ℃,搅拌2~3 h后,冷却,抽滤,温度40~50 ℃,真空度≤-0.08 MPa,真空干燥20 h,得样品4.6 g。

参照《中国药典》(2010年版)伊班膦酸钠和帕米膦酸钠质量标准^[4-5],采用硫代硫酸钠滴定法测亚磷酸盐含量,气相色谱法测残留溶剂,结果见表4,残留溶剂图谱,如图1、2所示。

表 4 精制数据结果
Table 4 Results of refined data

样品	精制前亚磷酸 盐质量分数	精制后亚磷酸 盐质量分数	残留溶剂/ (mg/kg)
伊班膦酸钠	1.5%	0.9%	49
帕米膦酸钠	1.3%	0.8%	100

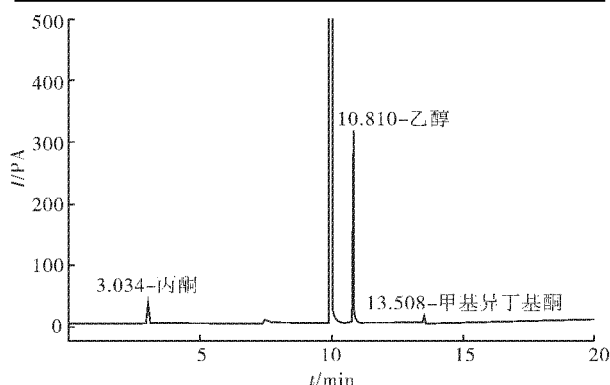


图 1 残留溶剂图谱 (伊班膦酸钠)

Fig. 1 Results of residual solvents (Ibandronate)

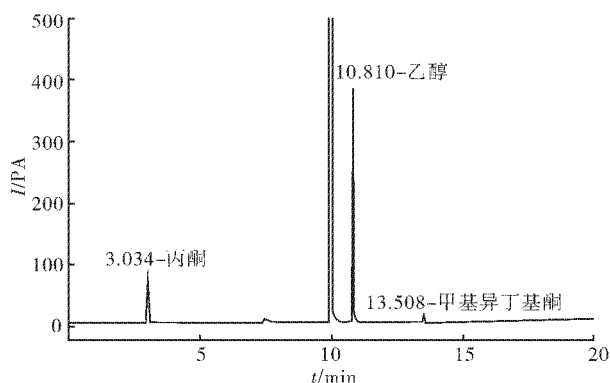


图 2 残留溶剂图谱 (帕米膦酸钠)

Fig. 2 Results of residual solvents (Pamidronate)

2 结果与讨论

通过表 2~4 中的试验数据结果表明,采用传统的醇类溶剂(乙醇)精制双膦酸药物,残留溶剂均超过限度 5 000 mg/kg 的药典要求,形成的为乙醇化合物。采用非醇类溶剂(丙酮和甲基异丁基酮)精制残留溶剂在 20~100 mg/kg,远小于限度 5 000 mg/kg 的药典要求,避免了溶剂化的问题。

采用丙酮和甲基异丁基酮作为精制溶剂的双膦酸盐类精制工艺均能取得较好的精制效果,亚磷酸盐的精制一次可以下降 70%~80%。

而非醇类溶剂(丙酮和甲基异丁基酮)的双磷

酸盐精制工艺,因使用非醇类溶剂,避免醇和双磷酸结构反应生成双磷酸酯,生成基因毒性杂质,规避了基因毒性风险。

3 结 语

双膦酸盐类工业化过程多采用醇类作为精制溶剂,存在一定的基因毒性风险。用丙酮和甲基异丁基酮作为精制溶剂的双膦酸盐精制工艺,可以避免精制工艺的基因毒性和溶剂化问题,是一个比较好的工业化路线,值得进一步研究和推广。

致谢

首先要感谢课题组的老师,在文章的写作过程中,他们帮助我克服了很多的难题;另外,要感谢对本文进行分析工作的同事,他们为我提供了很多精确的数据。

参考文献:

- [1] 张宏业,邹春溶. 双膦酸盐类药物的研究进展[J]. 中国药业,1999,8(2):39-39.
- [2] 商红,张石革. 双膦酸盐类药物的应用及进展药物与临床[J]. 中国药房,2003,14(4):245-246.
- [3] 闵理,王以朋,吴志宏. 二膦酸盐类药物治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨与关节外科,2009,4(2):131-133.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[S]. 2010 版. 北京:中国医药科技出版社,2010:457-458, 477-487.
- [5] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准 [S]. 41 册. 2004:160-161.
- [6] 刘晓霞,薛翌佳. 阿仑硫酸钠的合成[J]. 现代医药卫生,2011,27(23):3560-3561.
- [7] 赵凯,侯建平,简勇学. 伊班膦酸钠的合成研究[J]. 应用化工,2011,40(3):556-558.
- [8] 黄毅,彭国强. 一种化合物伊班膦酸钠的制备方法: 中国,CN101863919[P]. 2010-07-05.
- [9] Romualdo B, Cecilia B, Olga T, et al. Development of structural alerts for the invivo micronucleus assay in rodents. [DB]. 2009, http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/doc/EUR_23844_EN.pdf
- [10] 特瓦制药有限公司. 固体和晶型伊班膦酸钠的制备方法: 中国,CN101022812[P]. 2007-02-25.

(下转第 56 页)