

高含量氟尼辛葡甲胺结晶工艺研究

马居良（济南久隆医药科技有限公司，山东 济南 250031）

闫 芳（山东晟安检测评价技术有限公司，山东 济南 250031）

摘 要：为了提高氟尼辛葡甲胺的质量，同时保证成本的可控，选用异丙醇水替代异丙醇作为结晶溶剂。试验结果表明，以异丙醇水作结晶溶剂是可行的，并且结晶液质量浓度在用 95% 异丙醇水时，可以得到含量高，杂质少，收率稳定的晶体。

关键词：氟尼辛葡甲胺；结晶；溶剂；含量；收率

氟尼辛葡甲胺，是美国先灵葆雅公司于 20 世纪 90 年代开发的已经批准的少数兽用非甾体类药物之一，主要通过抑制环氧化酶、减少前列腺素等炎性介质的生成而发挥解热、抗炎和镇痛作用。该药最早用于缓解马的炎症和肌肉——骨骼紊乱及绞痛等相关疼痛，随后被批准用于牛传染病引起的急性炎症、母猪无乳综合征的辅助治疗和犬的内毒素血症等，现已在英国、法国、瑞士、德国、美国等许多国家广泛应用。据调查，全美国半数以上牛场的 2000 名兽医中，约 95% 的兽医在临床上单独或与其他抗生素联合使用氟尼辛葡甲胺。

1 氟尼辛葡甲胺理化性质

氟尼辛葡甲胺的分子量为 491.46，熔点为 137–140℃。性状为白色至类白色粉末，在水或乙醇中易溶，在氯仿中难溶。

氟尼辛属烟酸类衍生物，是环氧化酶抑制剂，通过抑制花生四烯酸反应中的环氧化酶，阻碍前列腺素等炎症因子的合成，表现出明显的抗炎、解热和镇痛作用，无成瘾性。氟尼辛葡甲胺是氟尼辛的葡甲胺盐，有良好的稳定性和溶解性，被广泛用于制剂生产。

2 重结晶方法

2.1 结晶工艺对比

文献报道的结晶工艺有异丙醇重结晶和水溶液析晶的方式，两种方式各有优劣，异丙醇重结晶收率较水溶液析晶收率高，但是异丙醇的回收套用难以实现，导致产品的成本增加，同时，异丙醇具有麻醉效果，给生产环境和操作带来较大挑战。用水作为溶媒重结晶，考虑到氟尼辛葡甲胺易溶于水，溶剂用量过多，收率较异丙醇大幅降低，导致氟尼辛葡甲胺的成本提高，同时由于母液中的大量水存在，导致氟尼辛葡甲胺回收难度大幅提高，溶剂用量少，导致溶液粘度较大，难以操作，且易导致杂质超标。结合上述两种不同结晶工艺的优缺点，本研究中结合不同的比例的混合溶媒、析晶方式、析晶温度、析晶时间溶媒回收套用等对氟尼辛葡甲胺进行重结晶研究。

表 1 不同溶剂析晶研究数据

序号	溶剂名称	析晶时间 (h)	熔点 (℃)	有关物质检测	HPLC 含量 (%)	收率 (%)
----	------	----------	--------	--------	-------------	--------

1	异丙醇	2	137.4-137.9	符合规定	97.5	96.7
2	水	10	138.5-138.8	符合规定	99.8	10.3
3	95% 异丙醇水	3.5	138.1-138.3	符合规定	99.2	95.8
4	80% 异丙醇水	4	138.9-139.2	符合规定	99.7	92.1
5	50% 异丙醇水	7	138.9-139.1	符合规定	99.6	90.6

结合文献报道，分别采用异丙醇、水、以及异丙醇–水混合溶剂进行析晶研究，发现单纯的水进行析晶，产品收率低，只有 10.3% 左右，采用异丙醇析晶，收率可达 96.7%，但是其不可以回收利用，导致产品成本大幅提高；采用 95% 异丙醇–水进行析晶，氟尼辛葡甲胺收率可以达到 95.8% 左右，略低于异丙醇的收率，但是该溶剂回收后，经过简单处理就可以进行套用，大幅节约了溶媒成本，降低了危废产生量，有利于工业化生产的顺利实现。

2.2 混合溶剂结晶方法对比

经多批次的生产实践，综合数据表明，混合溶剂的比例，用量对产品的收率有着较大的影响，具体数据如下：

表 2 不同溶剂析晶数据

序号	溶剂名称	溶剂用量 (m _{溶剂} /m _{氟尼辛葡甲胺})	收率 (%)
1	95% 异丙醇水	4	95.6
2	95% 异丙醇水	5	94.9
3	95% 异丙醇水	6	93.5
4	80% 异丙醇水	3	92.1
5	80% 异丙醇水	4	90.6
6	80% 异丙醇水	5	88.3
7	50% 异丙醇水	3	90.5
8	50% 异丙醇水	4	88.7

9	50% 异丙醇水	5	85.1
---	----------	---	------

由图 1 看出，异丙醇水的用量应该控制在合理范围之内，不同比例的异丙醇水，用量增加，收率均会降低，应该是体系中水分含量增加所导致的。

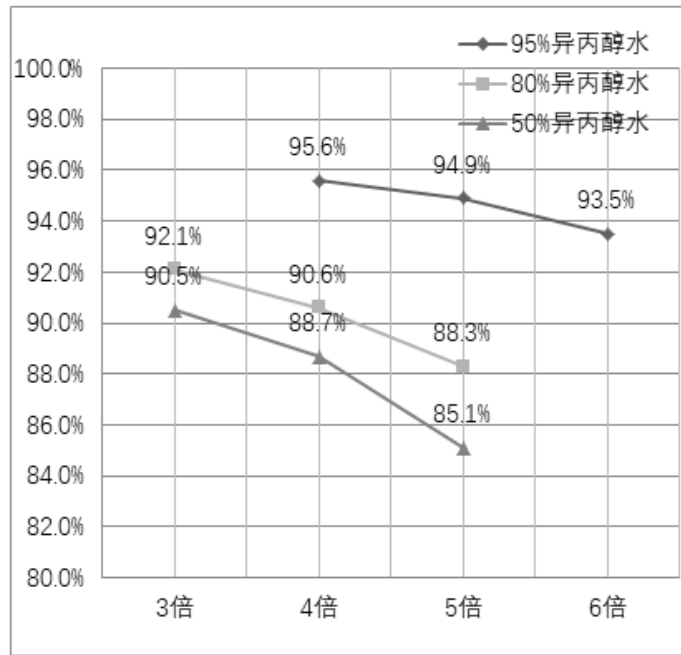


图 1 溶剂用量与收率关系图

氟尼辛葡甲胺易溶于水，溶剂中的含水量会影响其结晶收率，溶剂的用量和溶剂的含水量均对收率有不同程度的影响，由上述数据可以得出，溶剂中的含水量越高，其结晶收率越低，考虑析晶收率和溶剂回收的方便，首选 95% 的异丙醇水体系作为重结晶溶剂。

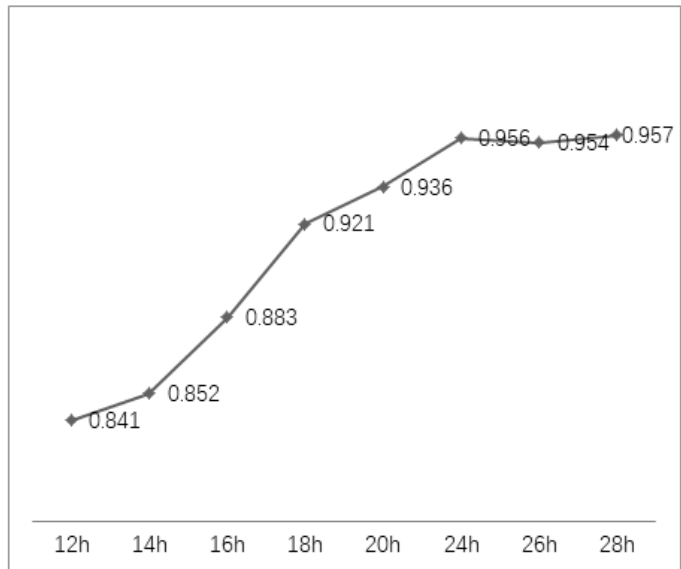


图 2 95% 异丙醇水析晶时间与收率关系图

表 3 不同析晶时间数据

序号	溶剂名称	析晶时间 (h)	收率 (%)
1	95% 异丙醇水	12	84.1

2	95% 异丙醇水	14	85.2
3	95% 异丙醇水	16	88.3
4	95% 异丙醇水	18	92.1
5	95% 异丙醇水	20	93.6
6	95% 异丙醇水	24	95.6
7	95% 异丙醇水	26	95.4
8	95% 异丙醇水	28	95.7

异丙醇水体系中对结晶时间考察看出，析晶时间控制在 24h 左右比较合适，24h 之后继续析晶，对收率提高效果不显著，相反还会相应增加生产成本，降低生产效率。

3 结果与讨论

①不同的析晶体系对产品有不同方面的影响，异丙醇析晶体系，常见问题在于经常大概率出现熔点不合格情况，所得产品的熔点较其他析晶方法得到的偏低，但其收率相对较高；

②以水作为溶剂，对于易溶于水的氟尼辛葡甲胺而言，析晶难度较大，水的用量应当尽量少，析晶时间尽量合理，否则生产成本大幅增加；

③从表 2 中看出，同一比例的异丙醇水，用量越大，氟尼辛葡甲胺收率越低，异丙醇－水混合溶剂中含水量越高，氟尼辛葡甲胺收率也越低，因此实际生产中需要结合研究数据进一步细化溶剂的比例和用量，以提高析晶收率；

④溶剂中的含水量不易过高，否则母液中的异丙醇回收完毕后，残留大量水分，不利于氟尼辛葡甲胺的回收，造成产品的损失；

⑤以 95% 异丙醇水作为重结晶溶剂，可以提高产品质量，所得产品完全符合 USP43 标准。

参考文献：

- [1] H I Doran, US07812183,Chem Abstr[Z].1993,119, 249849k.
- [2] J W Houdeshell and P W Hennessey, J Equine Med Surg[Z].1977,1,57.
- [3] T.Tobin,J Equine Med Surg[Z].1979,3,295.
- [4] 刘红娟,李世江,褚瑞华.一种动物专用解热镇痛抗炎药-氟尼辛葡甲胺[J].中国兽医杂志,2005,41(6):49-52.
- [5] 丁绪淮.工业结晶[M].北京:化学工业出版社,1985.
- [6] 中国兽药典委员会.中国兽药典[M].北京:中国农业出版社,2020.

作者简介：

马居良(1982-)，山东潍坊临朐县人，工程师，主要从事原料药，医药中间体及兽药原料药的研究工作。