

# 中国医药工业杂志



2018-8  
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 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
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣  
您可信赖的供应商  
[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn)





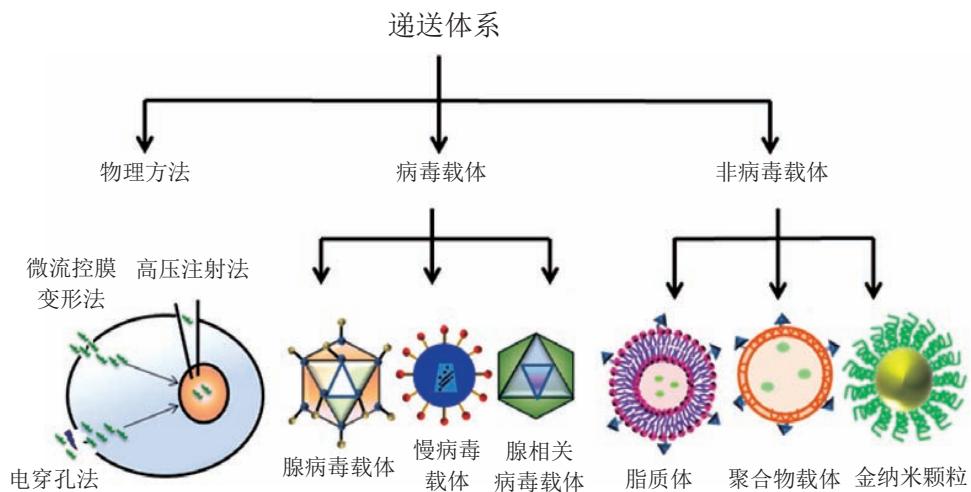
主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



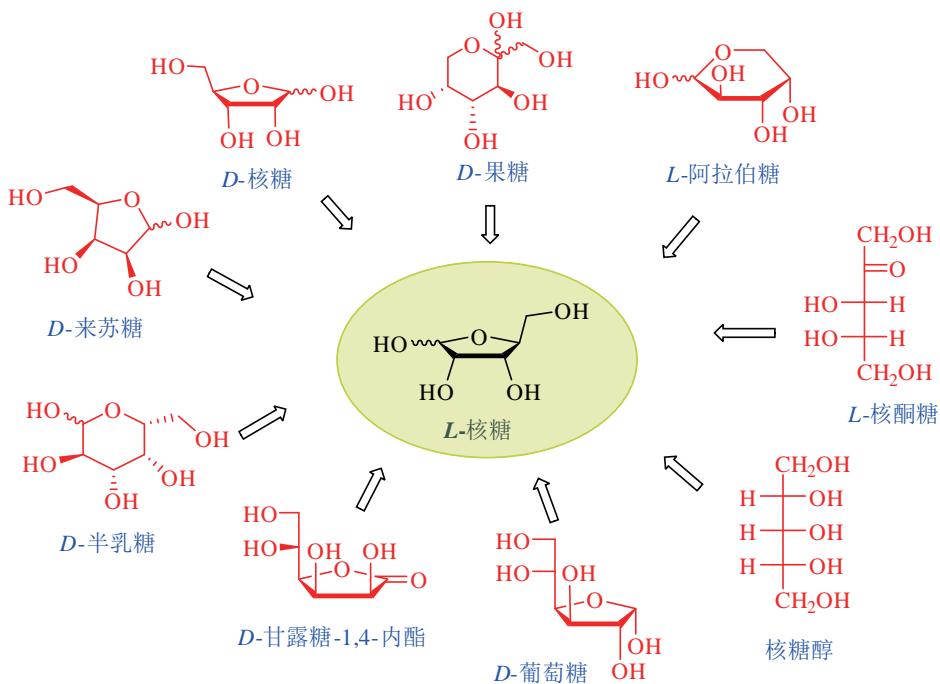
微信号 :cjph-cjph

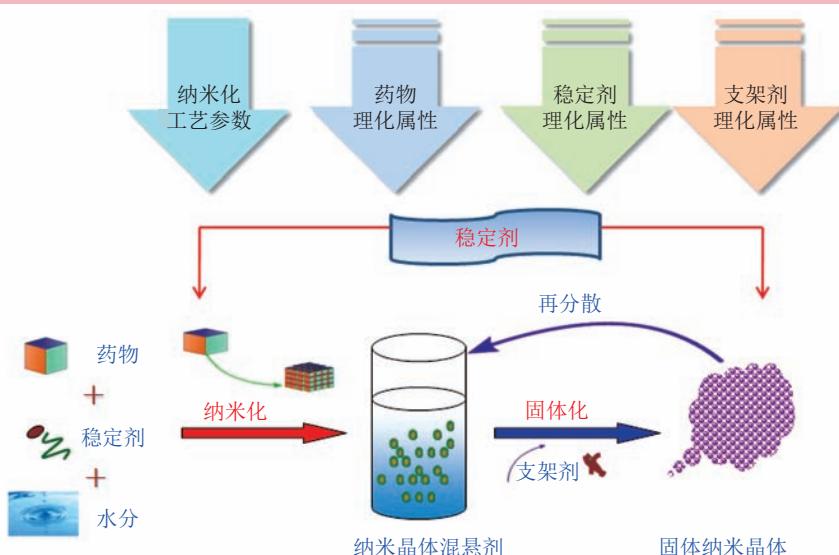
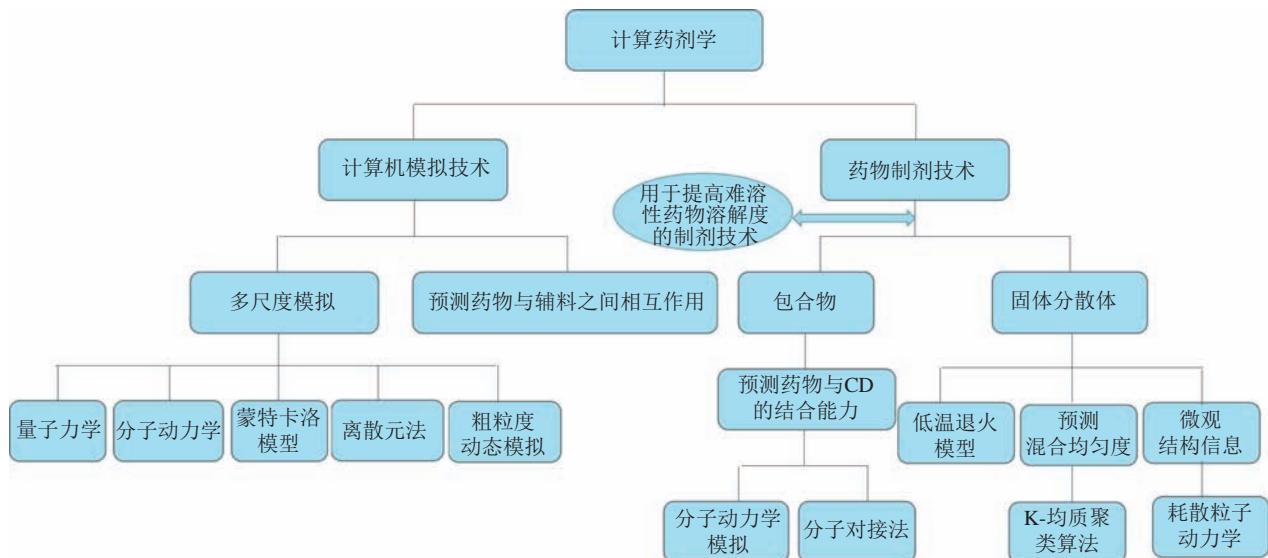
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

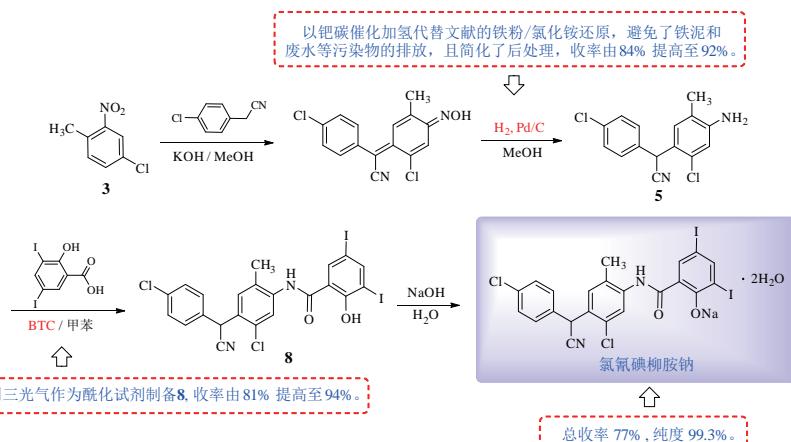




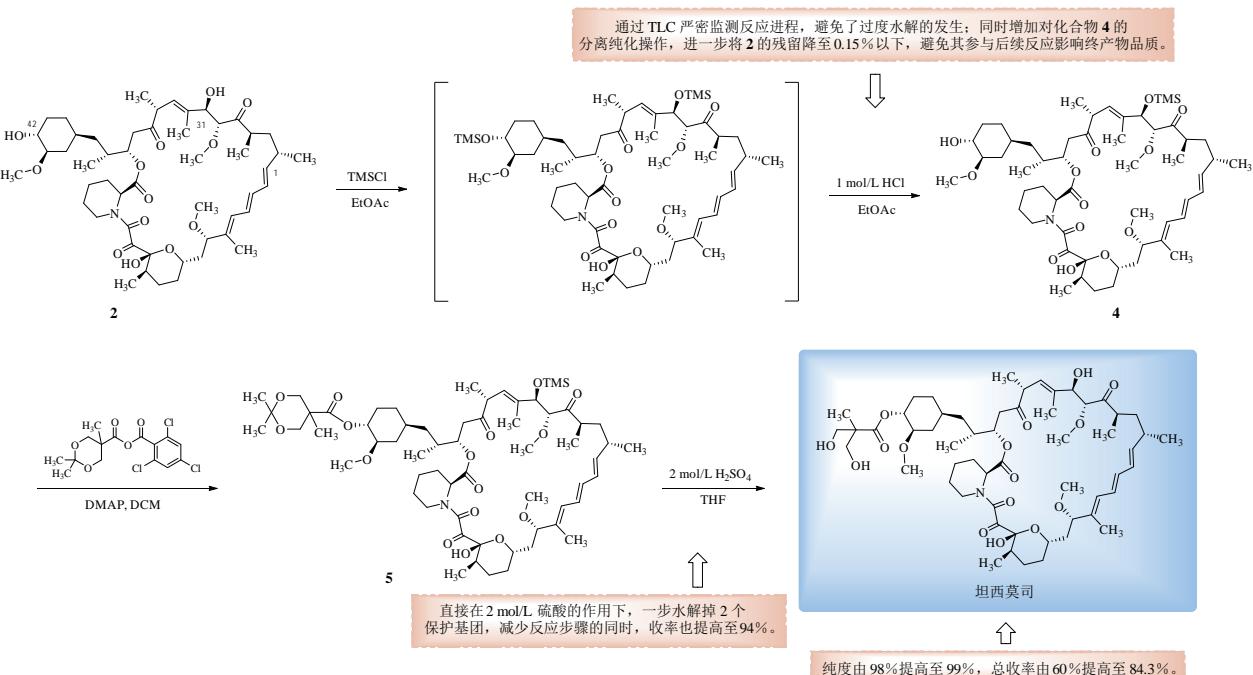
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

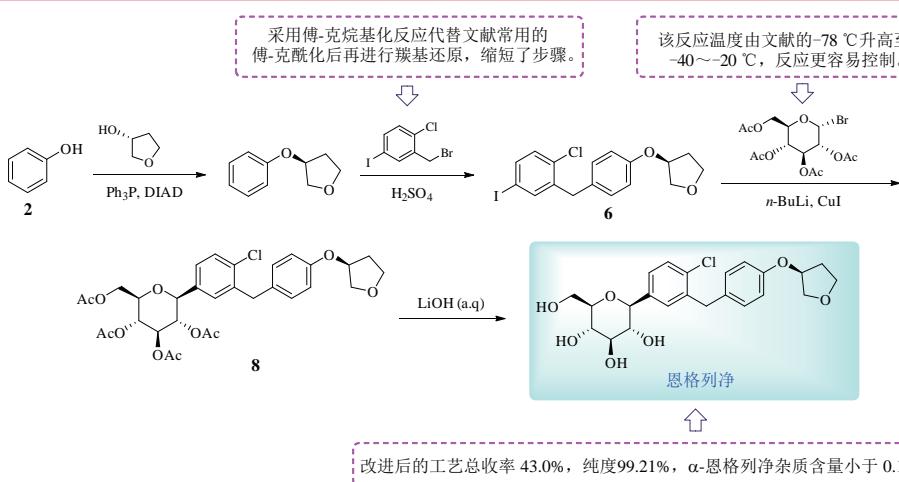
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



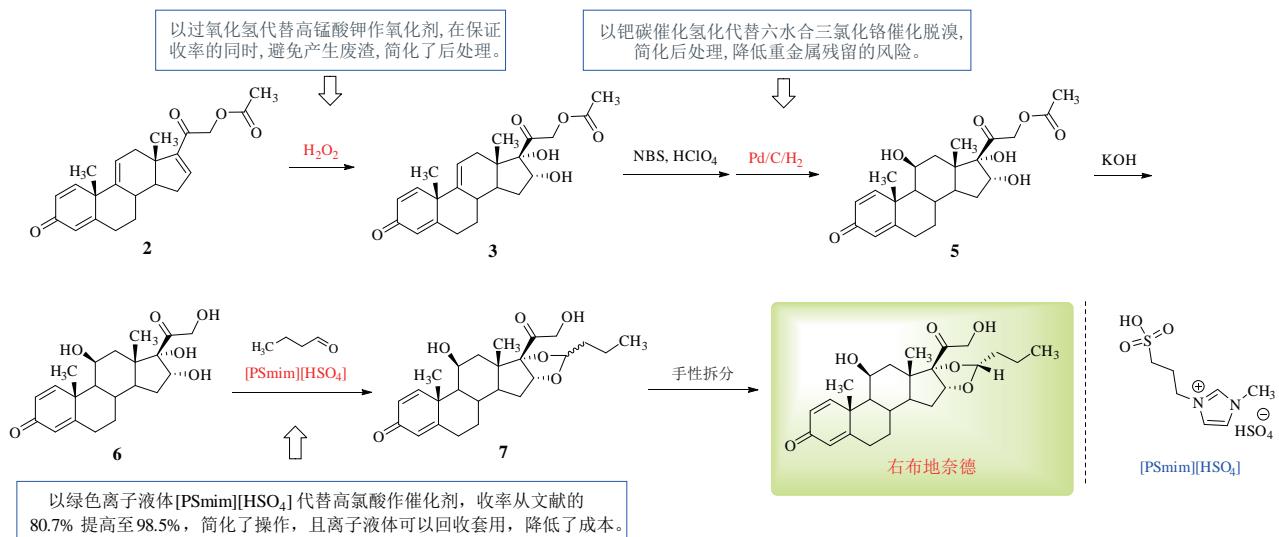
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



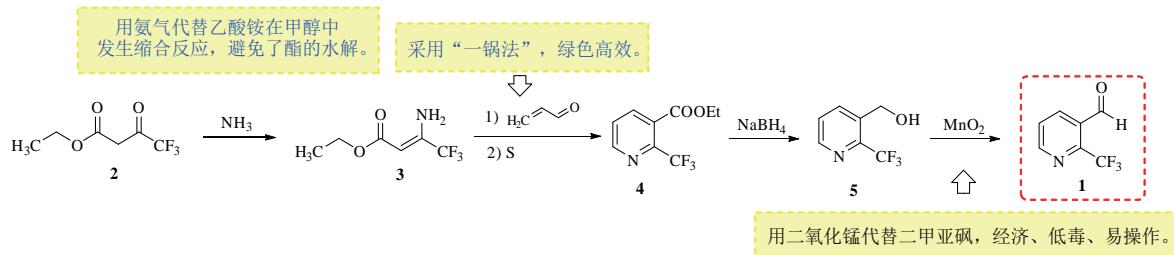
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林\*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



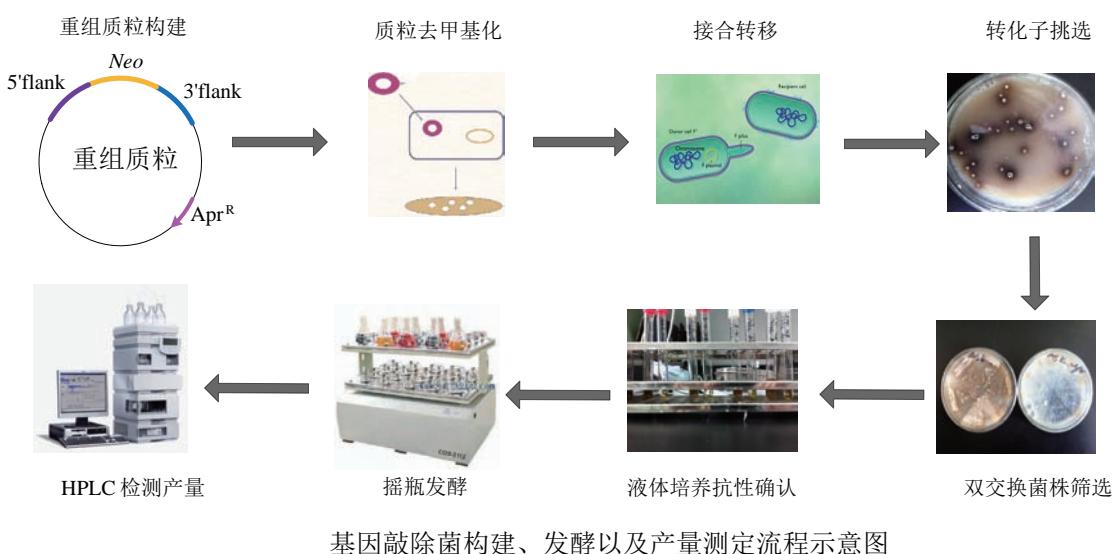
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



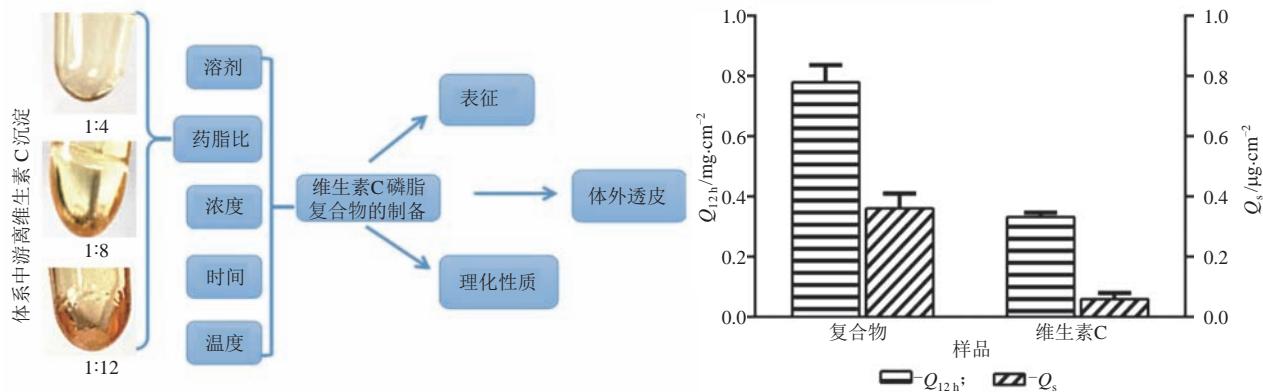
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



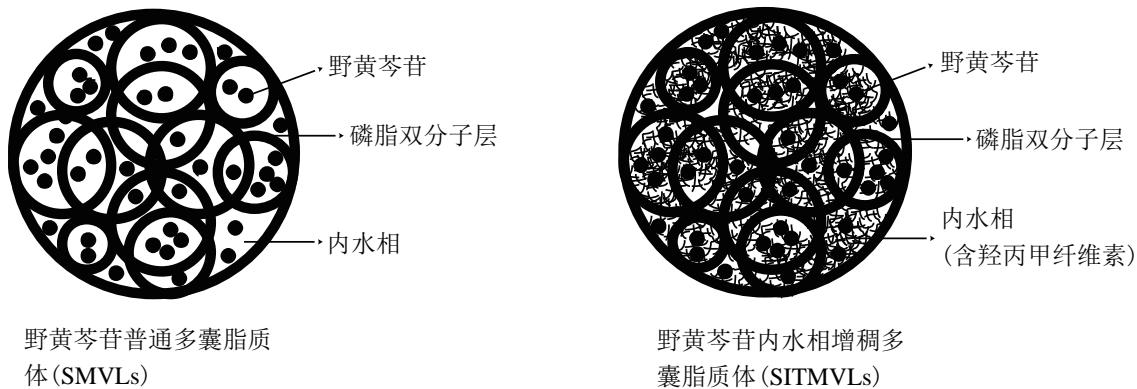
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



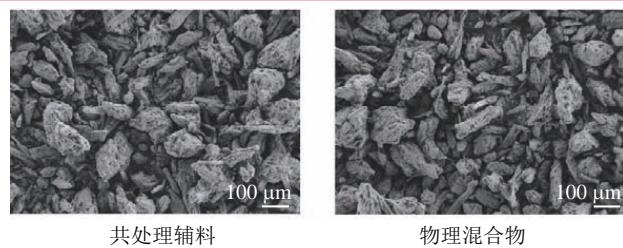
**1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察**.....  
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



**1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察**.....李海刚, 徐佳敏, 徐康  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

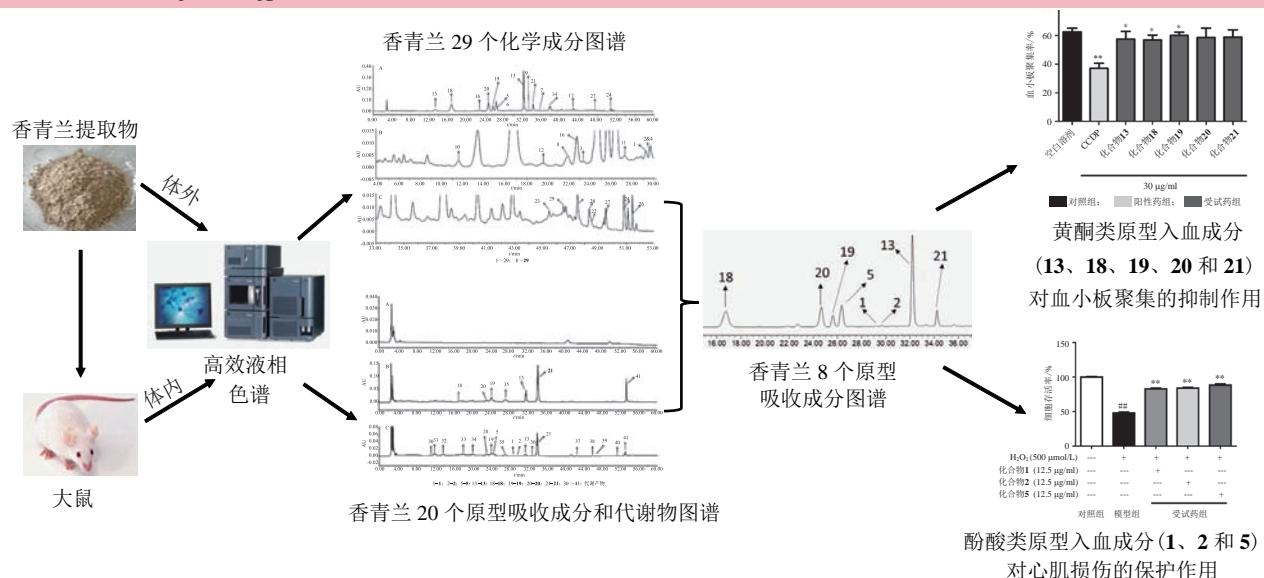


**1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用**.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



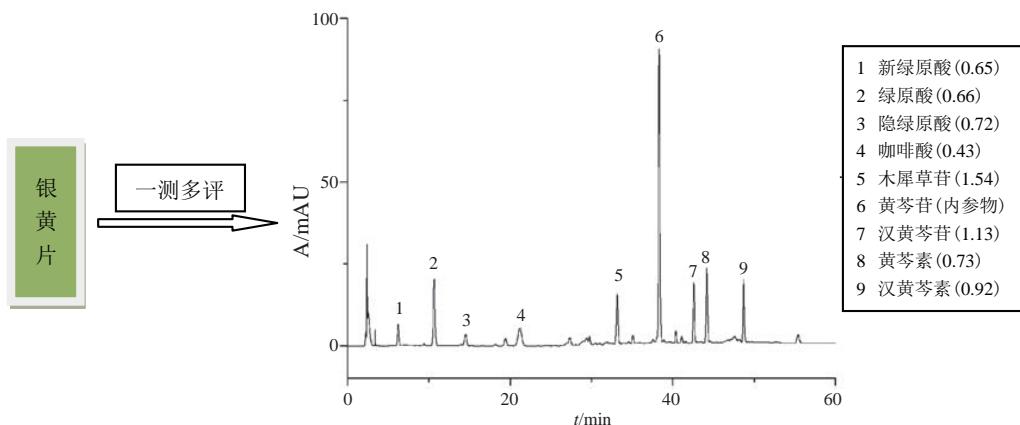
**1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....**  
.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



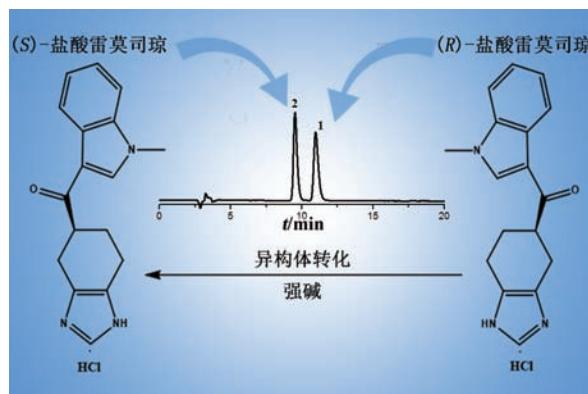
**1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....**  
.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

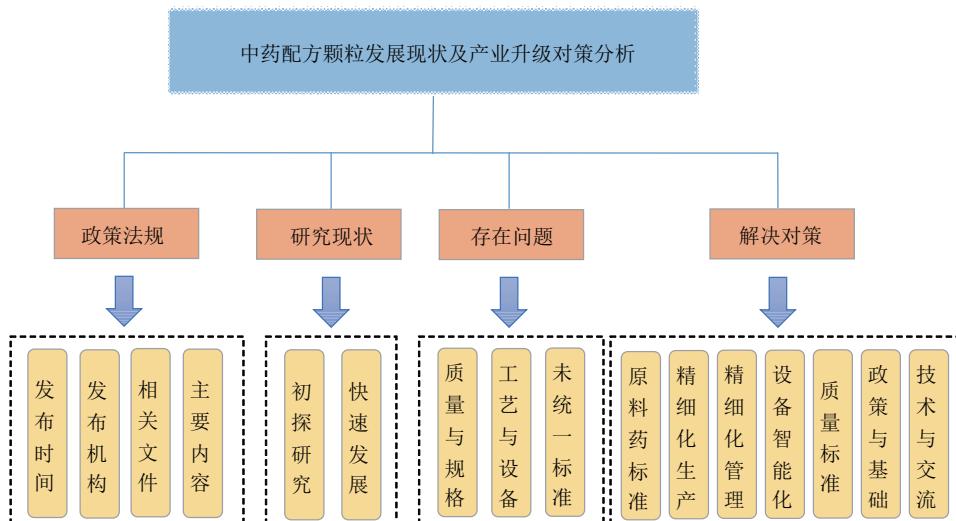


**1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....**  
.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠\*

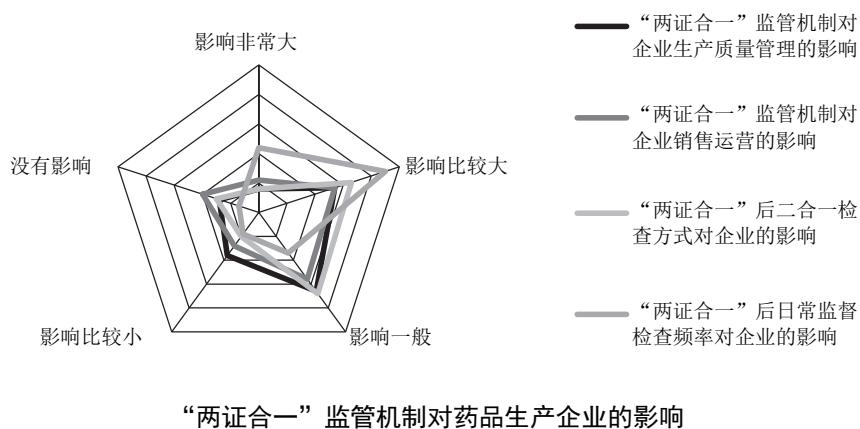
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



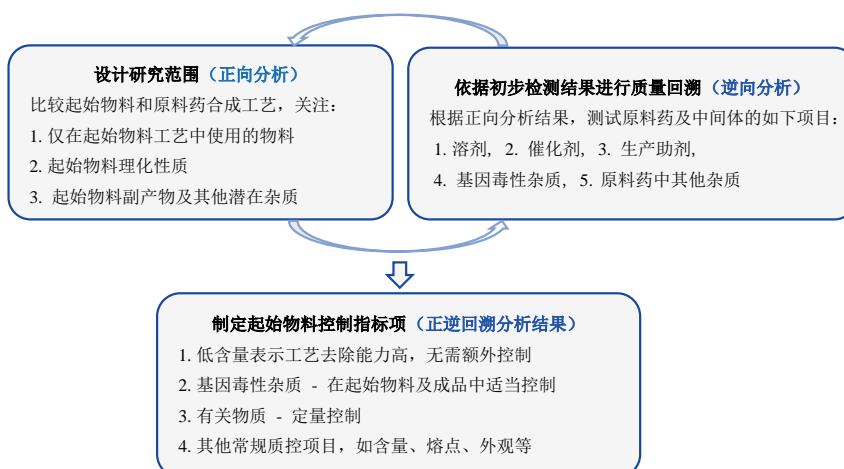
1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰\*, 曾丽华, 王学成, 杨明\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

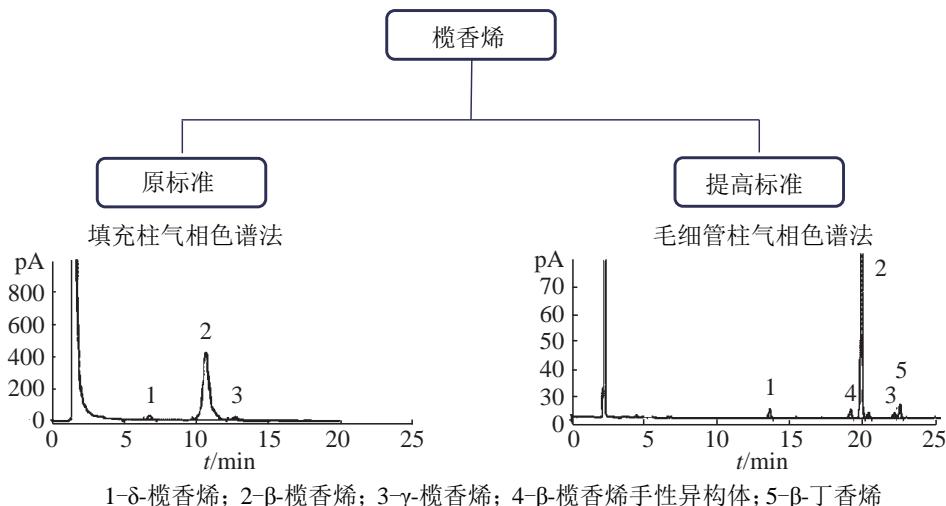
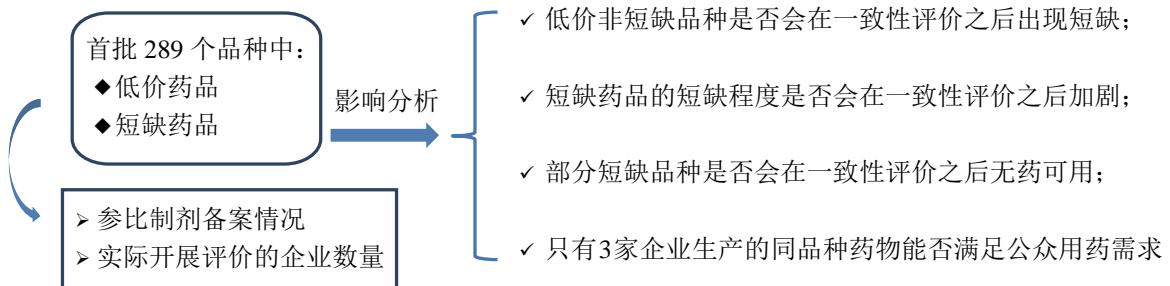


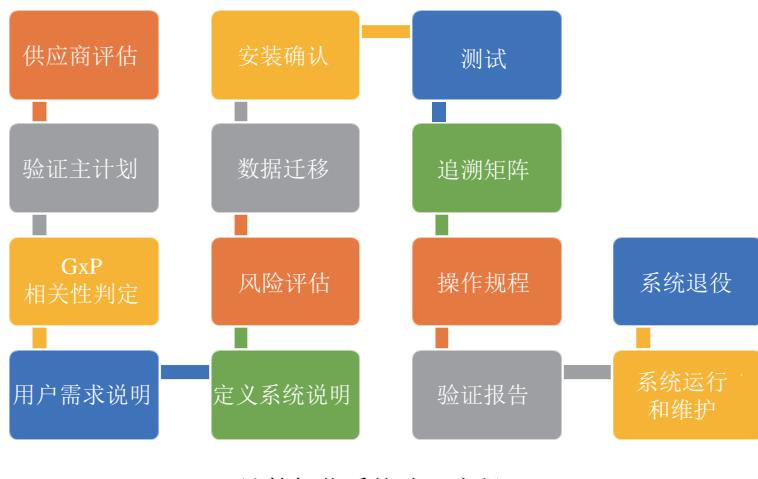
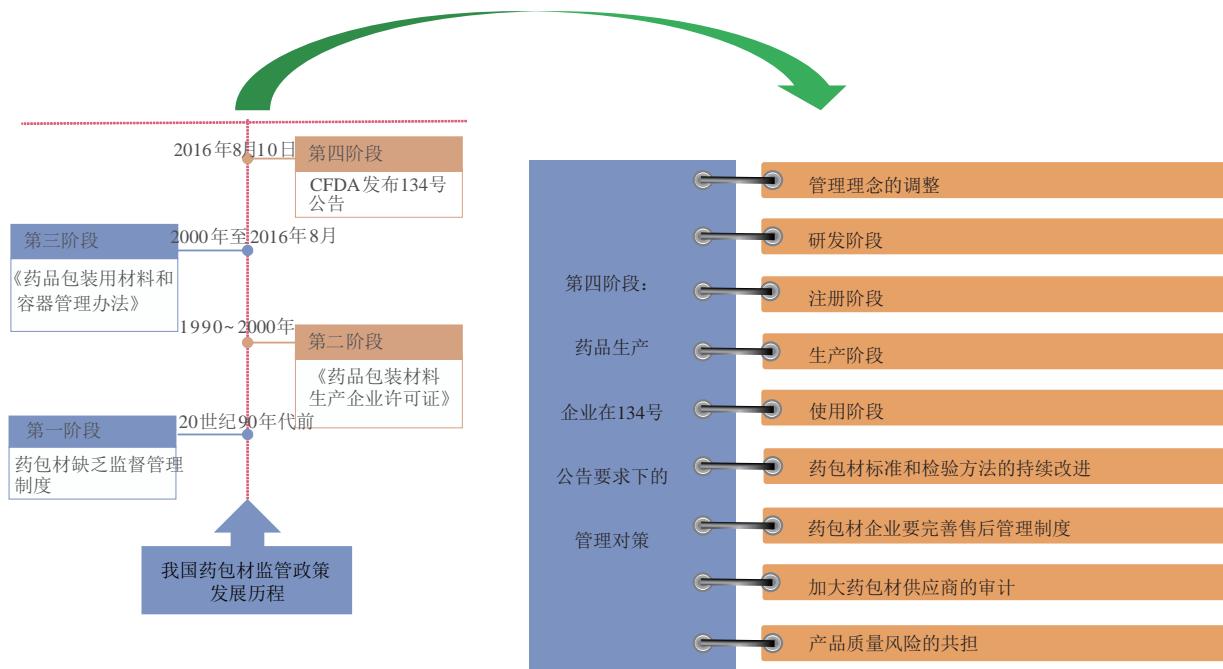
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







### · 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

# CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

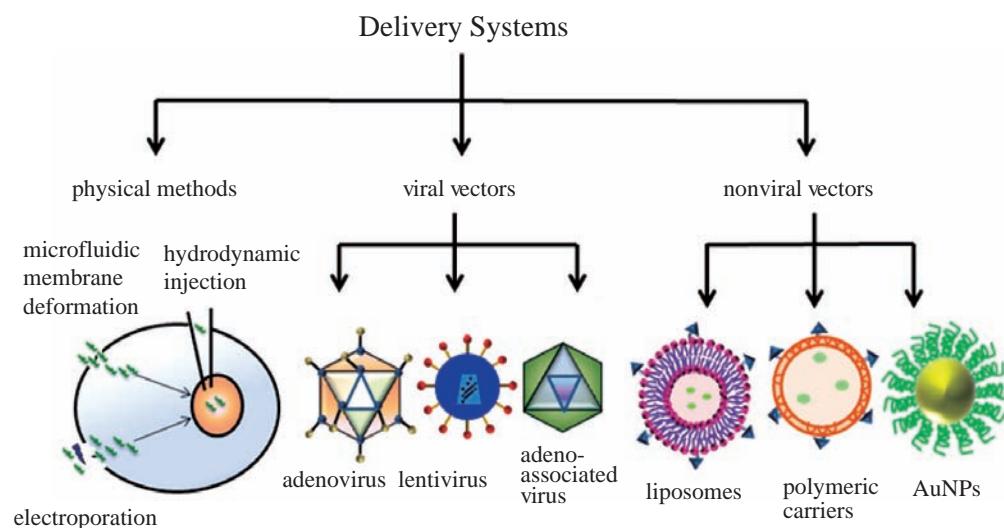
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

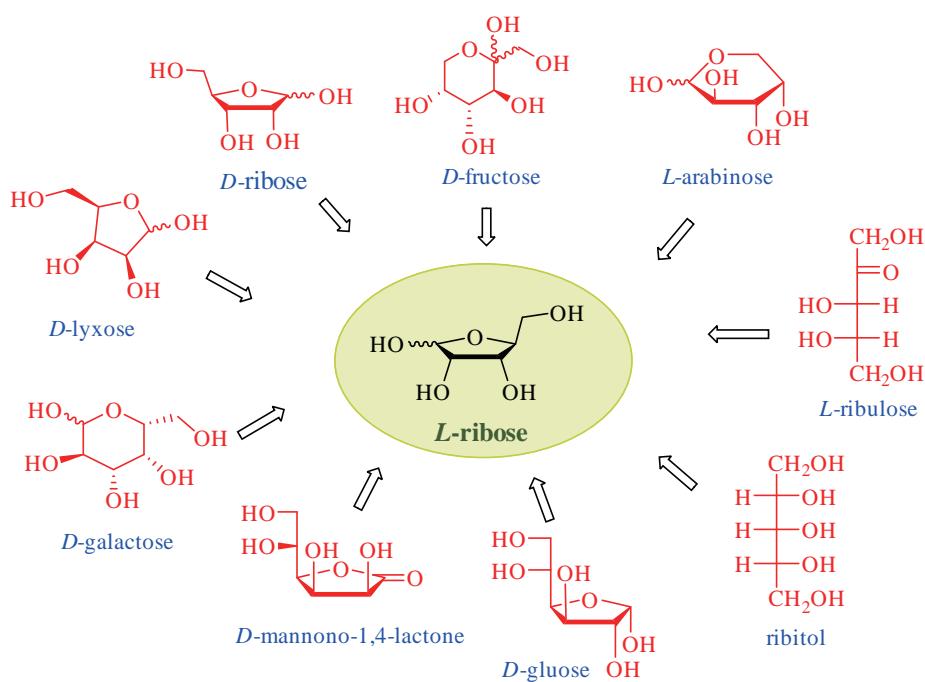
August 10, 2018

## Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....  
.....SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



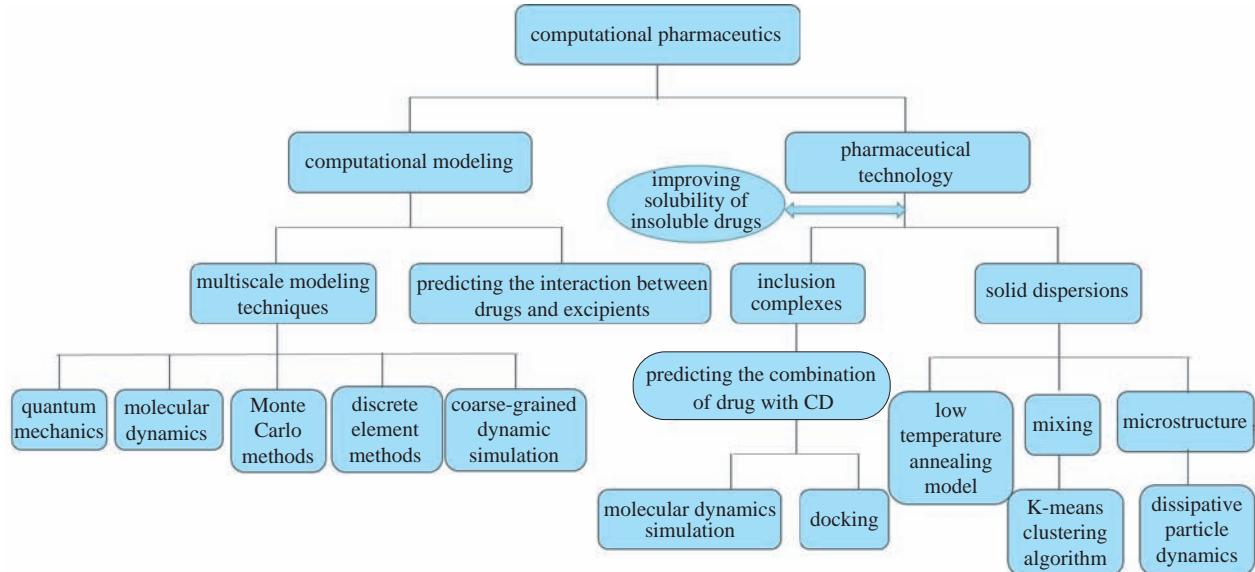
- 1053 Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....ZOU Y, SU W K\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



**1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs**

.....WANG J X, LUAN H S\*, WANG H

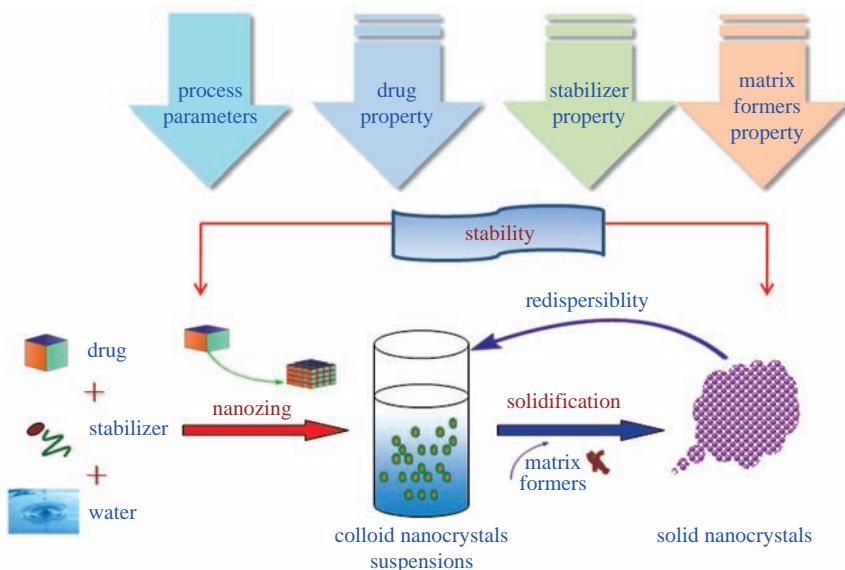
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



**1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals**

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F\*, YANG M\*

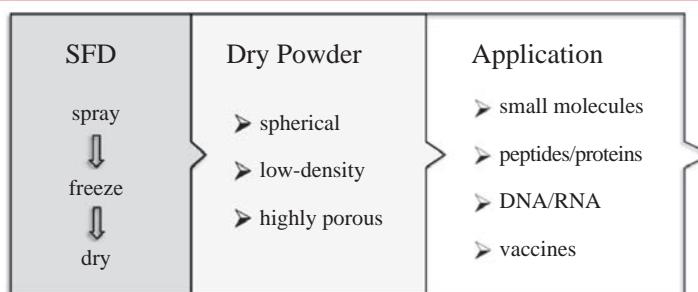
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



**1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation**

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H\*

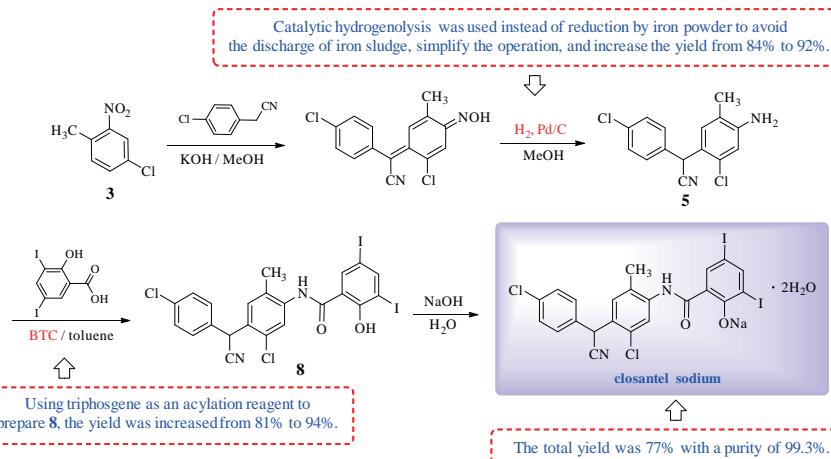
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



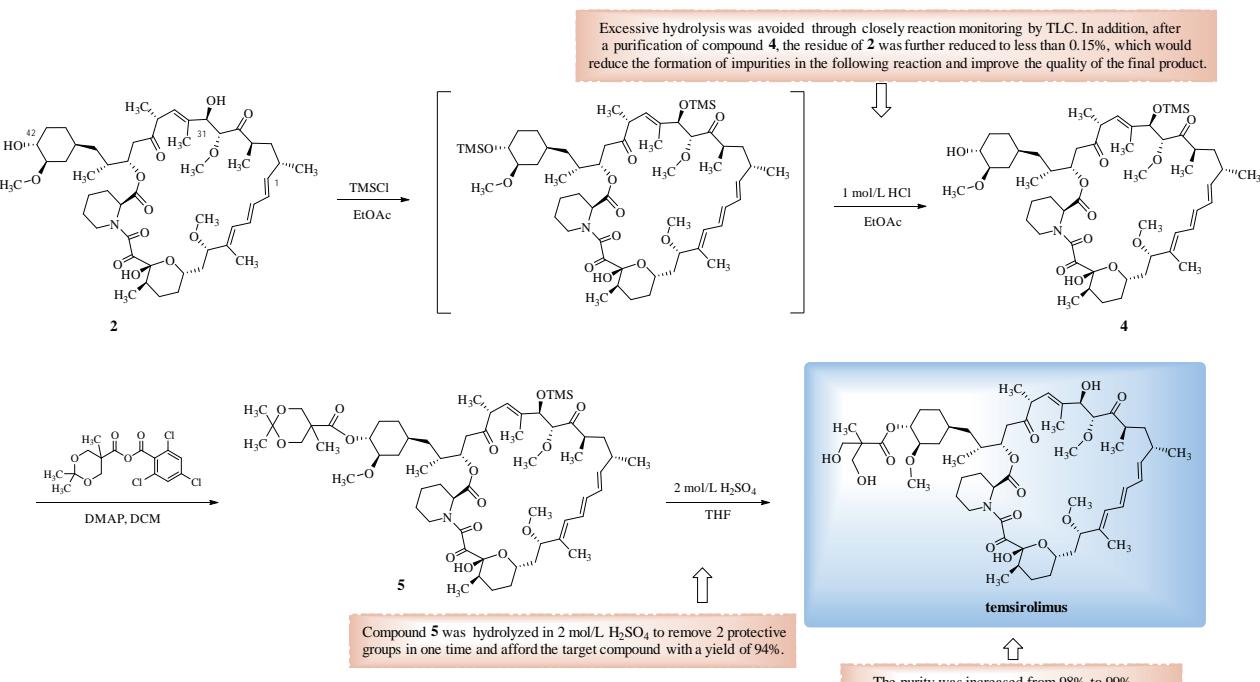
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

## Paper

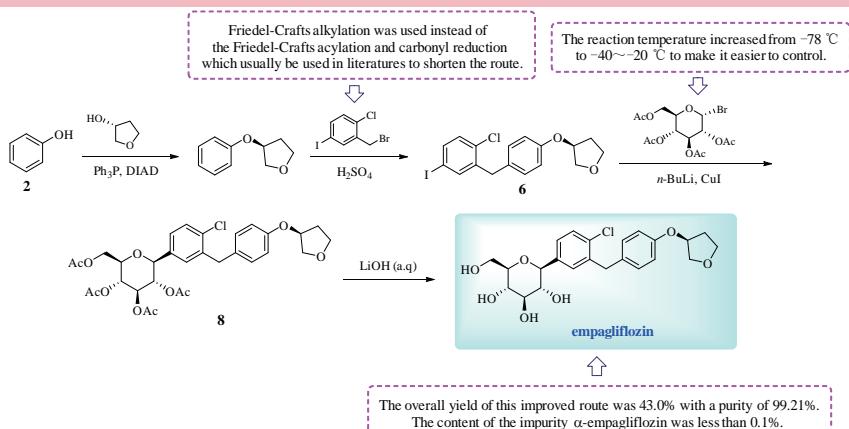
**1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K\***  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



**1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M\***  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



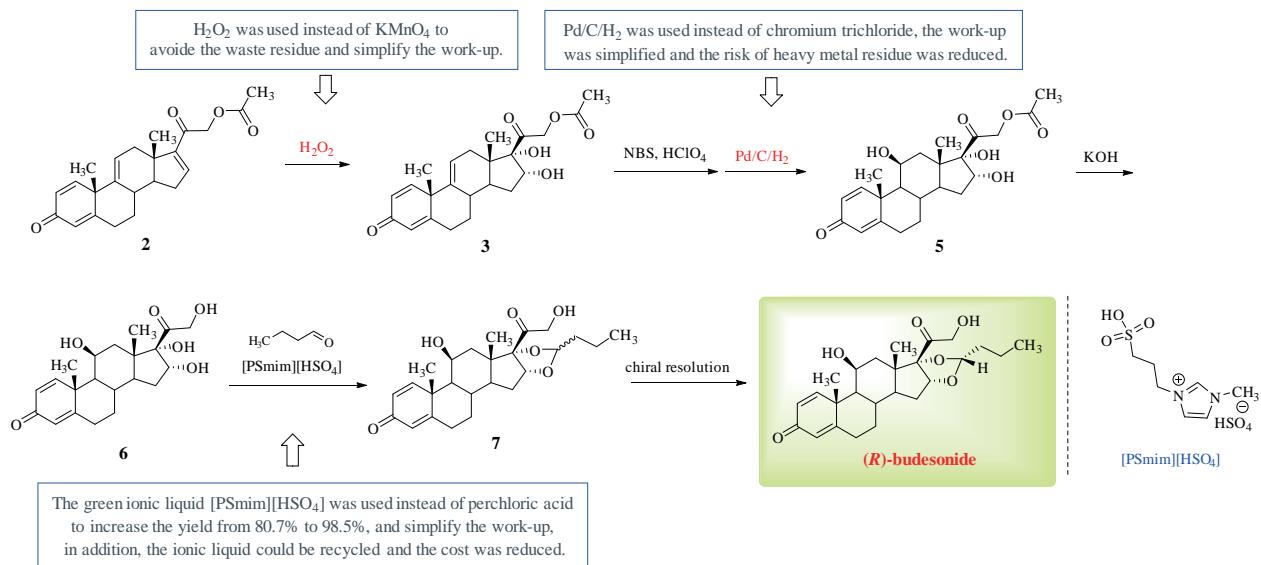
**1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....SHI K J, CHEN L\*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



**1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide**

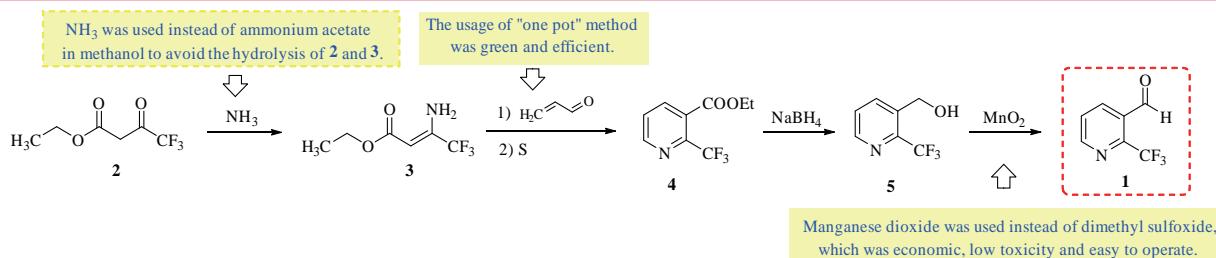
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



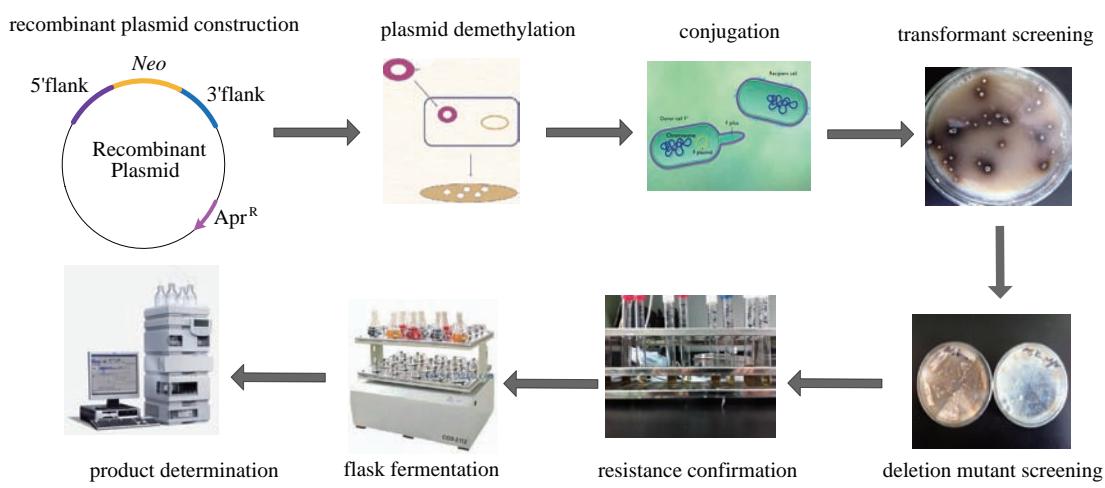
**1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde** ··· LU Y, WANG P P, QIAN C\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



**1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System** ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J\*

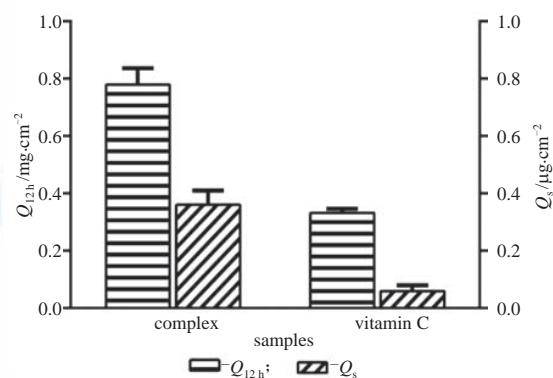
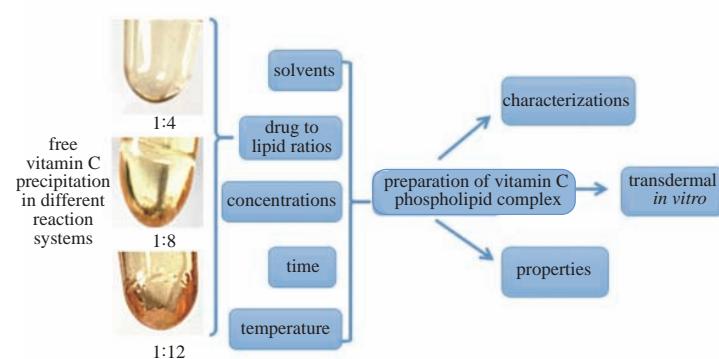
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



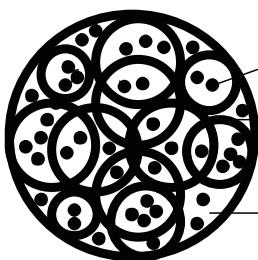
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

**1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y\**

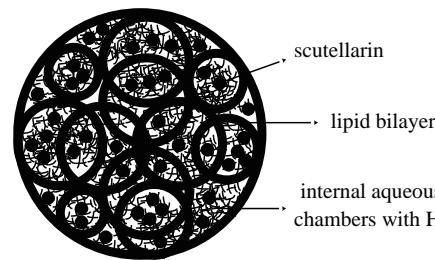
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



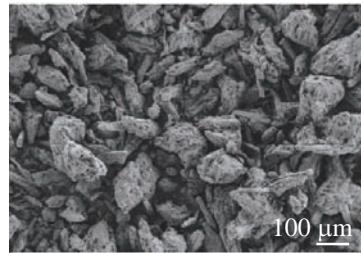
scutellarin multivesicular liposomes (SMVLs)



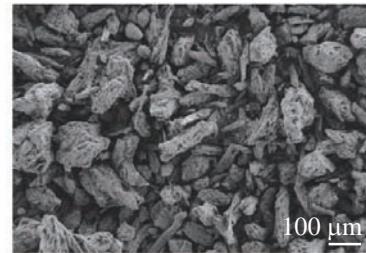
scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs)

**1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P\**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014

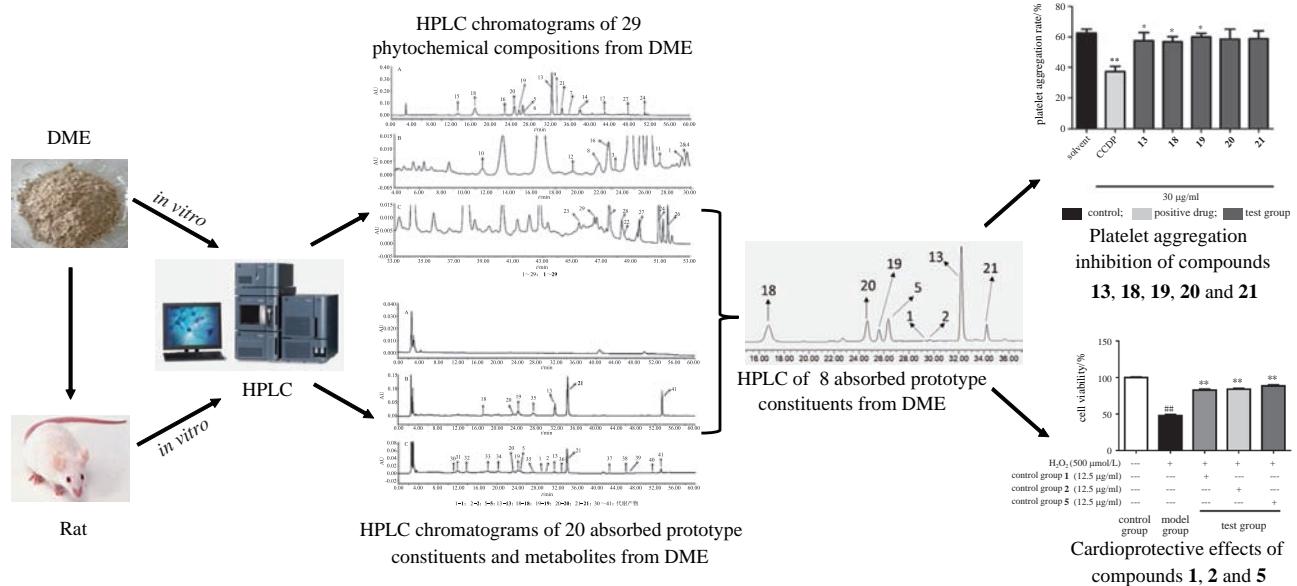


co-processed excipient

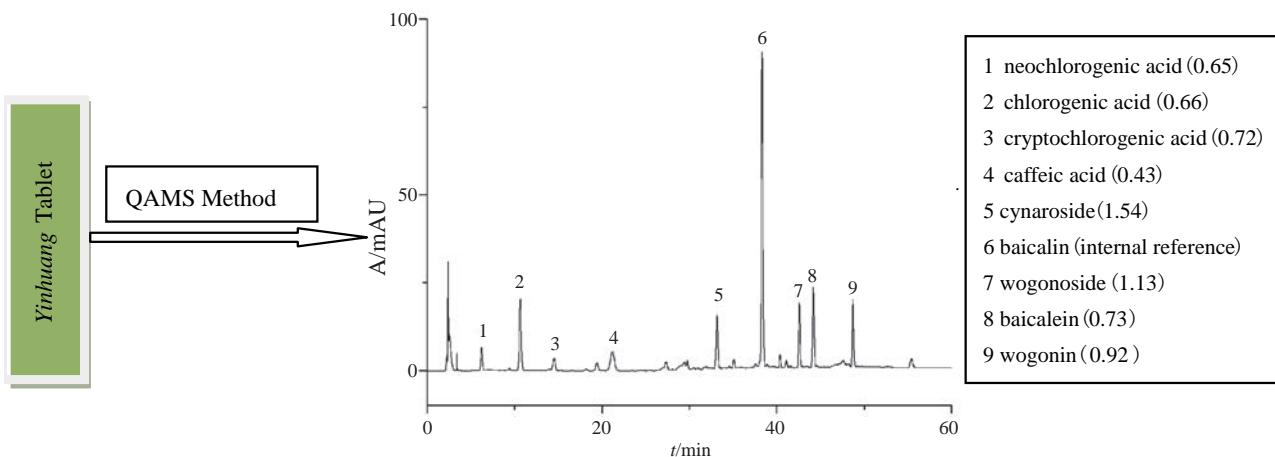


physical mixture

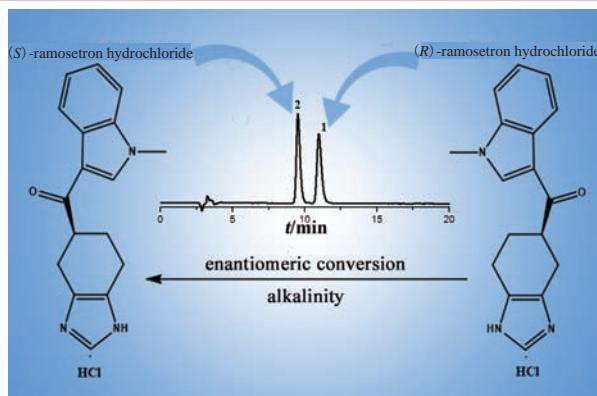
**1142** Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



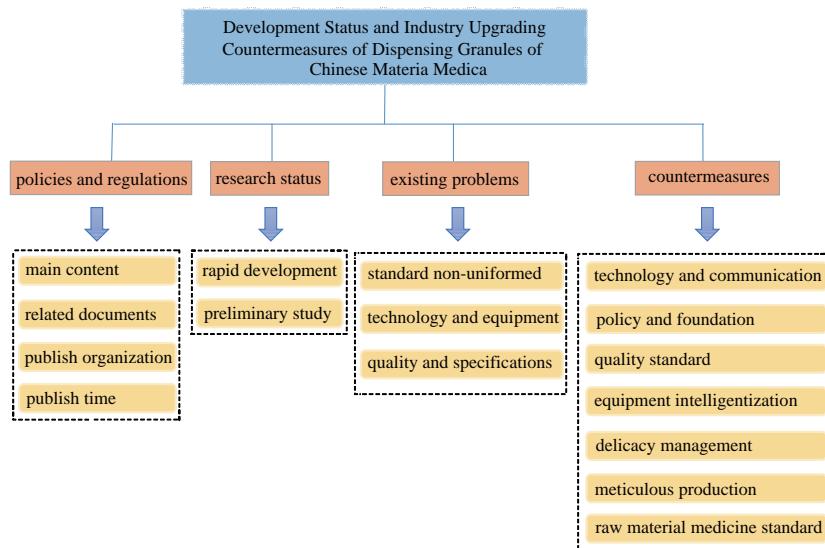
**1149** Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



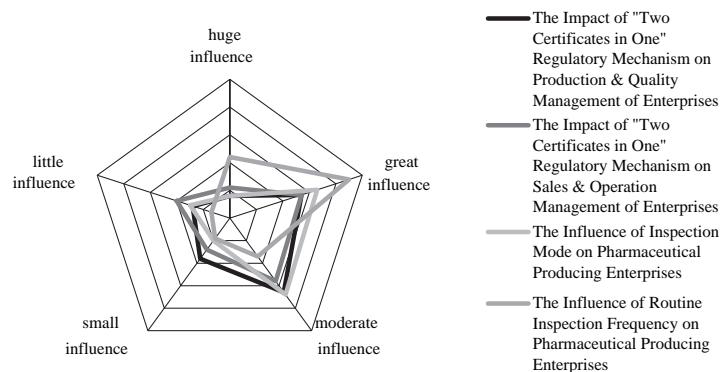
**1155** Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F\*, ZENG L H, WANG X C, YANG M\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

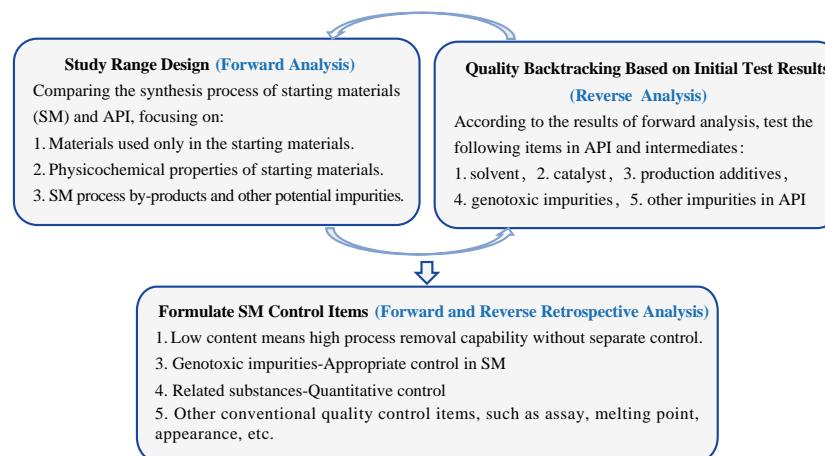


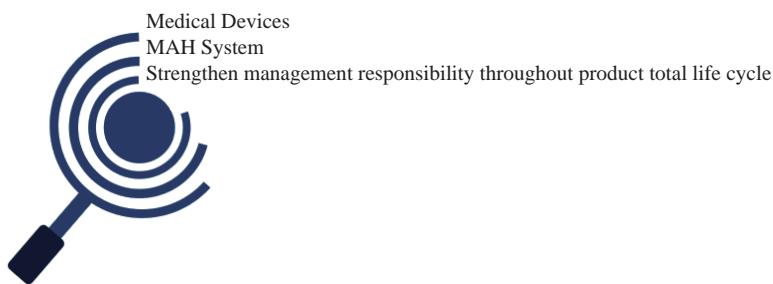
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



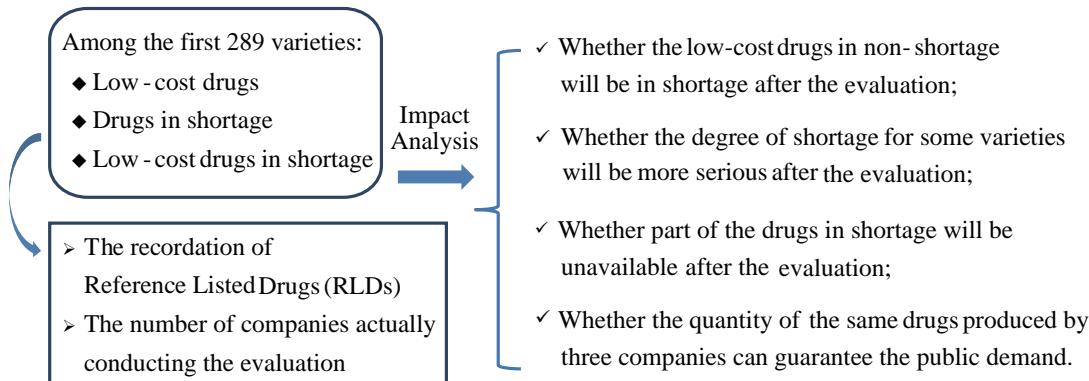
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

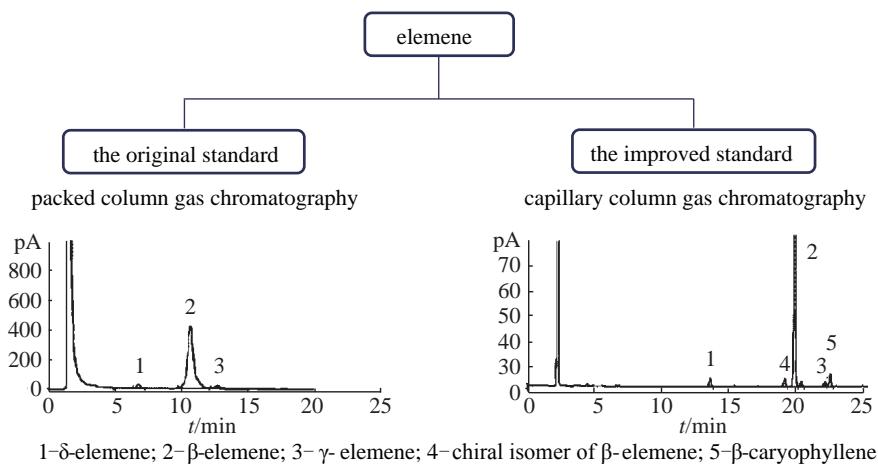




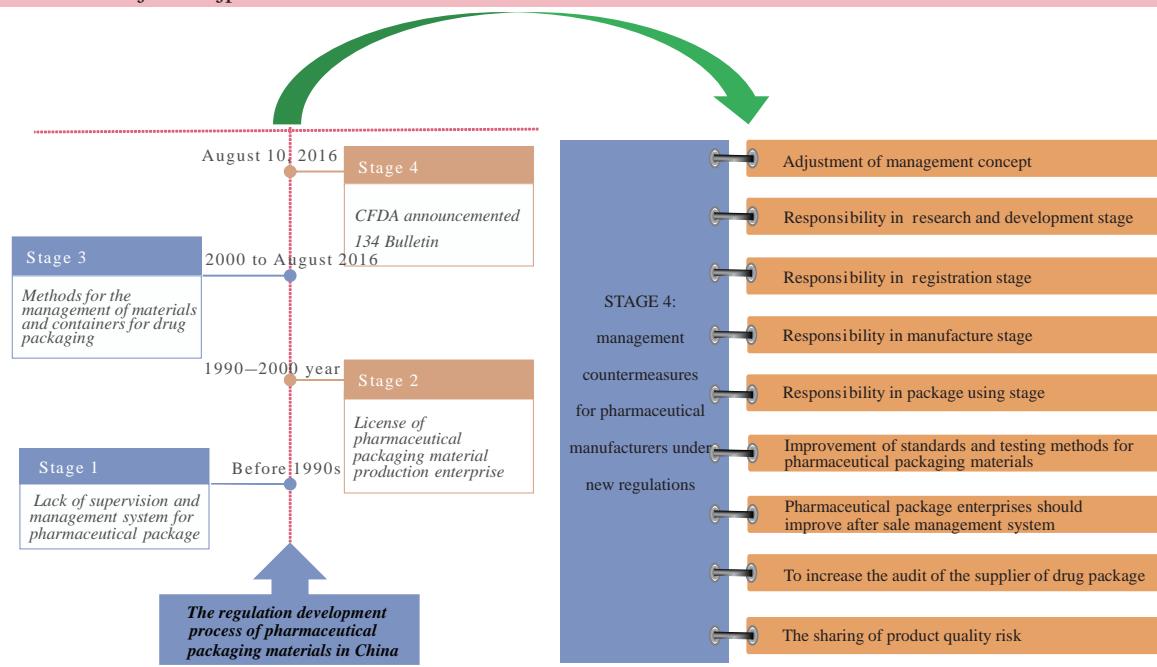
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N\*



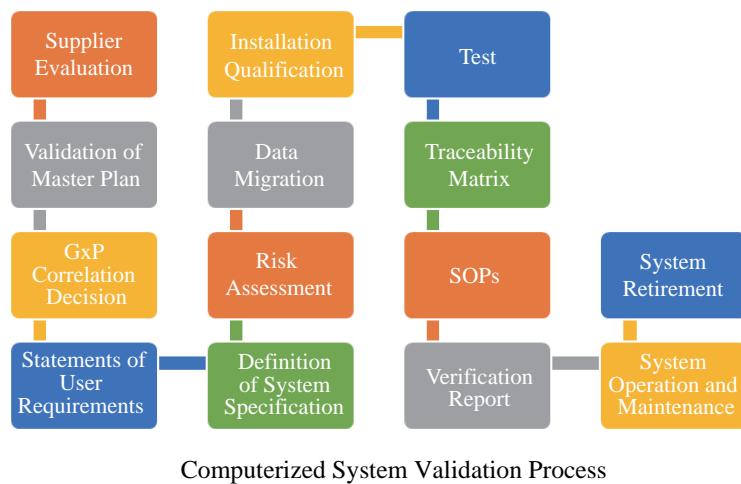
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



**1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



**1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©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
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
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	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
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
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	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
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com 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	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
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		

\* 通信联系人: 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*162\*zh\*P\*20.00\* \*25\*2018-08

2018年版权归《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

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信  
微信号: cjph-cjph



公众微博  
weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 顾问(CONSULTANT)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利\*(YANG Shengli)

丁 健\*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基\*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民\*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

## \*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(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

## 右布地奈德的合成工艺改进

邢丽华

(赤峰学院, 内蒙古赤峰市 024000)

**摘要:** 布地奈德是一种治疗哮喘的糖皮质激素药物, 有 R/S 两种异构体, 右布地奈德 (R- 构型, **1**) 于 2005 年在我国上市。本研究对 **1** 的合成进行改进。以过氧化氢代替高锰酸钾作氧化剂, 氧化 21- 乙酰氧基孕甾 -1,4,9(11),16- 四烯 -3,20- 二酮 (**2**) 得 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 二羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4,9(11)- 三烯 -3,20- 二酮 (**3**), 在保证收率的同时避免产生废渣, 简化了后处理。**3** 经 N- 溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 溴代得 9 $\alpha$ - 溴代 -11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (**4**)。**4** 以钯碳催化氯化代替六水合三氯化铬催化脱溴, 得 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (**5**), 简化后处理, 降低重金属残留的风险。**5** 经氢氧化钾水解得 16 $\alpha$ - 羟基泼尼松龙 (**6**), 以绿色离子液体 [PSmim] $[\text{HSO}_4^-]$  代替高氯酸作催化剂, **6** 与正丁醛缩合得布地奈德 (**7**), 收率从文献的 80.7% 提高至 98.5%, 简化了操作, 且离子液体可以回收套用, 降低了成本。最后 **7** 经 (+)- 樟脑磺酸拆分得 **1**, 总收率 21.9% (以 **2** 计)。

**关键词:** 右布地奈德; 糖皮质激素; 哮喘; 手性拆分; 工艺改进

中图分类号: R974.3; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)08-1104-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009

布地奈德 (budesonide, **7**), 化学名为 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 丙基亚甲基二氧 -1,4- 二烯 -11 $\beta$ ,21- 二羟基 -3,20- 二酮, 是由 C-22 位的 2 种异构体, (22R)- 型和 (22S)- 型比例约为 1 : 1 组成的消旋体。本品由阿斯利康制药公司研发, 最早于 1981 年在英国上市。本品是一种抗过敏性炎症作用较强的吸入用糖皮质激素, 临幊上局部用于治疗由炎症和过敏症引起的皮肤或呼吸道症状 (哮喘和鼻炎)<sup>[1-2]</sup>。右布地奈德 (*R*-budesonide, **1**), 是 **7** 的 C-22 位 (*R*)- 型单一异构体, 其局部抗炎活性为 **7** 的 1.4 ~ 1.7 倍, 为左布地奈德 [(*S*)- 型异构体] 的 1.6 ~ 2.0 倍<sup>[3]</sup>。**1** 最早由山东鲁南贝特制药有限公司于 2005 年研发上市。

目前 **1** 的合成工艺主要是通过半生物合成法<sup>[4]</sup>, 或化学法先制备 **7**, 再选择合适的方法拆分 **7**, 即得到 **1**。其中半生物合成法工艺过程中菌种的来源和筛选限制了其工业化应用。化学合成 **7** 的工艺按照起始原料不同, 主要分为 2 种: ①以醋酸泼尼松为起始原料, 经三氟乙酸酐脱水、硼氢化钠还原、

消除、四氧化锇氧化、75% 氢氟酸缩合及水解得到 **7**, 总收率仅 5%<sup>[5]</sup>, 再进行拆分即可得 **1**。该法使用的三氟乙酸酐价昂, 生产成本高; 且四氧化锇的毒性较大, 限制了该法在工业生产中的推广及应用。有研究优化了上述方法<sup>[6]</sup>: 醋酸泼尼松经乙酐脱水、高锰酸钾氧化、硼氢化钠还原及碳酸钾水解得 16 $\alpha$ - 羟基泼尼松龙 (**6**), 再与正丁醛缩合并精制得 **7**, 总收率 23.3%。该工艺中硼氢化钠还原选择性较差, 易产生其他位置羰基还原的异构体杂质, 且该杂质难以除去, 不适合工业化生产。②以 21- 乙酰氧基孕甾 -1,4,9(11),16- 四烯 -3,20- 二酮 (**2**) 为起始原料, 经高锰酸钾氧化得 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 二羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4,9(11)- 三烯 -3,20- 二酮 (**3**), 经 N- 溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 溴代得 9 $\alpha$ - 溴代 -11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (**4**), 以六水合三氯化铬为催化剂脱溴得 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (**5**), 经氢氧化钠水解得 **6**, 再与正丁醛缩合得 **7**, 总收率 48.2% (以 **2** 计)<sup>[7]</sup>; 再进行拆分即可得 **1**。该法在制备化合物 **3** 时使用高锰酸钾作为氧化剂, 会产生大量废渣, 同时后处理洗涤 **3** 粗品时, 会产生大量废水, 对环境不利; 脱溴反应虽然减少了三氯化铬的用量, 但仍存在重金属超标的风验, 同时反

收稿日期: 2018-03-07

作者简介: 邢丽华(1979—), 女, 讲师, 主要从事化学新药研发领域的工作。

Tel: 0476-8300234

E-mail: xinglihua5561@163.com

应过程中还加入了锌粉，需要趁热抽滤，增加了操作的难度。在制备<sup>7</sup>时，采用高氯酸作催化剂，收率仅80.7%，同时因高氯酸是一种无色不稳定的发烟液体，因此存储、运输和使用时对设备和人员防护都有较高的要求，增加了操作的复杂性和难度，不利于工业生产。

本研究对方法②进行了改进（图1）：①制备3时，采用过氧化氢代替高锰酸钾进行氧化反应，在保证收率的同时，避免产生废渣，简化了后处理。②制备5时，采用10%钯碳作为催化剂，常温通入氢气脱溴；反应完毕，抽滤后的滤液直接倒入水中，自然析晶，产物无需纯化即可直接进行下一步反应，简化了纯化操作步骤，同时也降低了重金属残留的风险。③制备7时，采用绿色离子液体[PSmim][HSO<sub>4</sub>]代替高氯酸，收率从文献的80.7%提高至98.5%<sup>[7]</sup>；同时简化了操作——反应完毕，反应液直接减压浓缩，抽滤，所得固体无需纯化可直接进行下一步反应；此外，该离子液体可以回收套用，本研究进行了8次套用试验，发现该步收率没有明显变化。④制备1时，使用拆分剂(+)-樟脑磺酸拆分7，总收率21.9%（以2计）。改进后的工艺

原料价廉易得，催化剂离子液体可循环套用，进一步降低生产成本；避免了六水合三氯化铬催化剂的使用，降低了重金属残留的风险；不产生废渣，并减少了废水排放，且后处理方便，更适合工业化生产。

实验部分

### 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -二羟基孕甾-21-乙酰氧基-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮(3)

依次将化合物 2(百灵威科技有限公司, 98%, 750 g, 2.05 mol)、丙酮 (30 L) 加至 50 L 反应釜中, 室温搅拌溶解后, 降温至 -10 ℃, 充分搅拌下滴加 30% 过氧化氢 (1.5 L), 滴加过程控制反应温度保持在 -5 ~ -10 ℃。滴加完毕, 保温反应 5 h。加入预先配制好的 0.8 mol/L 亚硫酸钠水溶液 (10 L) 泽灭反应。反应液减压浓缩至无液体流出, 抽滤, 滤饼用水 (800 ml) 洗涤得白色固体 3 (758.2 g, 92.5%), 纯度 98.75% [手性 HPLC 归一化法: 色谱柱 ThermoHypersil ODS 柱 (4.6 mm×150 mm, 3 μm); 流动相 A: 磷酸钠缓冲液 (取磷酸二氢钠 3.17 g, 加水 1 L 溶解, 用磷酸调至 pH 3.2±0.1); B: 磷酸钠缓冲液乙腈:乙醇 (68:32:2), B: 磷酸钠缓冲液]。

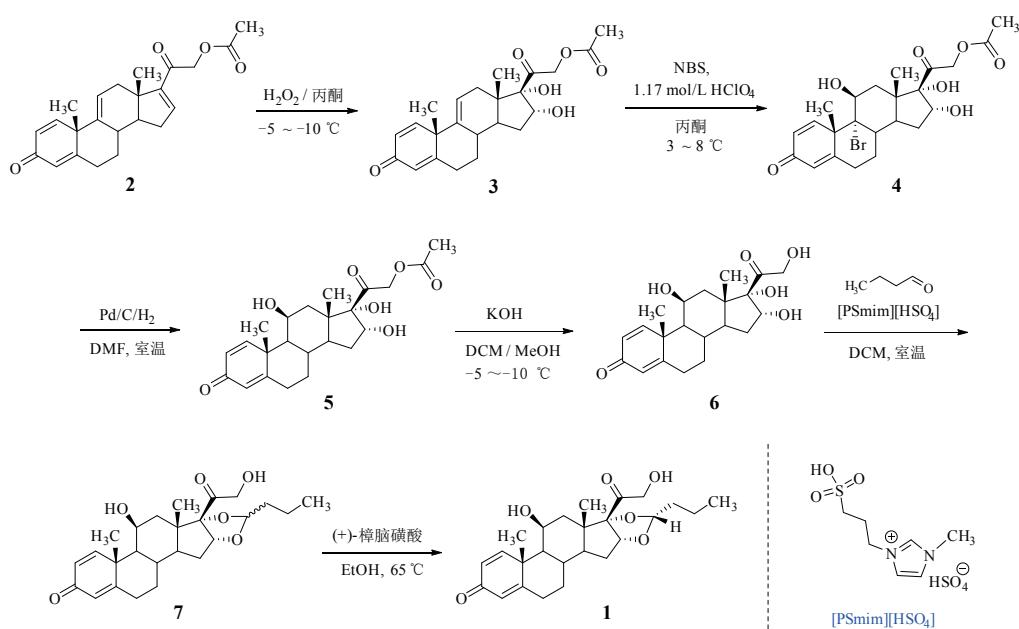


图 1 1 的合成路线  
Fig.1 Synthetic Route of 1

(pH 3.2) : 乙腈 (50 : 50), 梯度洗脱 (0→38 min : A 100%, 38→50 min : A 100%~0, 50→60 min : A 0, 60→70 min : A 0~100%) ; 流速 1.0 ml/min ; 检测波长 240 nm ; 柱温 50 °C ]。mp 213~214 °C (文献<sup>[7]</sup> : 213~215 °C)。ESI-MS (*m/z*) : 401 [M+H]<sup>+</sup>。

#### **9a- 溴代 -11β,16α,17α- 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (4)**

将化合物 **3** (400 g, 1.0 mol) 和丙酮 (750 ml) 加至 3 L 三口烧瓶中, 室温搅拌溶解后, 降温至 3 °C, 加入 1.17 mol/L 高氯酸水溶液 (85 ml, 0.1 mol), 再分 5 批加入 NBS (240 g, 1.35 mol), 控温 3~8 °C, 30 min 加完。加料完毕, 保温反应 3 h。向反应液中滴加 0.8 mol/L 亚硫酸钠水溶液 (500 ml) 调至 pH 9 后, 搅拌 10 min ; 再用 8 mol/L 乙酸 (200 ml, 1.6 mol) 调至 pH 5~6。减压浓缩至无液体流出, 将浓缩液倒入水 (6 L) 中, 冷却析晶。抽滤, 得白色固体 **4** (472 g, 95.2%), 纯度 98.5% (HPLC 条件同 **3**)。mp 134~135 °C ; ESI-MS (*m/z*) : 497 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.18~7.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.33~6.36 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05~5.06 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.87~4.97 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.00~3.04 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.73~2.77 (m, 1H), 2.57~2.62 (m, 1H), 2.38~2.42 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.09~2.23 (m, 5H), 1.97~2.06 (m, 1H), 1.62~1.81 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.86~0.88 (m, 2H)。

#### **11β,16α,17α- 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮 (5)**

依次将 **4** (395 g, 0.80 mol) 和 DMF (5.0 L) 加至 10 L 反应釜中, 氮气保护下加入 10% 钯碳 (19 g), 于室温 (20 °C) 通入氢气 (0.01 MPa), 搅拌反应 24 h。反应完毕, 过滤回收钯碳, 滤液倒入水 (15 L) 中, 降温至 0 °C, 搅拌 4 h, 有白色固体析出, 抽滤得白色固体 **5** (251 g, 75.1%), 纯度 98.95% (HPLC 方法同 **3**)。mp 211~213 °C ; ESI-MS (*m/z*) : 419 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.23~7.26 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.26~6.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.96~5.03 (d, *J*=28.0 Hz, 1H), 4.90~4.92 (m,

2H), 4.48~4.49 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.55~2.56 (m, 1H), 2.31~2.35 (m, 1H), 1.94~2.21 (m, 10H), 1.72~1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.10~1.16 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (s, 1H)。

#### **16a- 羟基泼尼松龙 (6)**

依次将 DCM (1 L)、甲醇 (420 ml) 和化合物 **5** (210 g, 0.50 mol) 加至 5 L 三口瓶中, 搅拌至全溶。氮气保护, 降温至 -3 °C, 滴加 0.27 mol/L 氢氧化钾的甲醇 (630 ml) 溶液。滴加过程控制反应温度保持在 -5~10 °C。滴毕, 于 -5~10 °C 搅拌反应 30 min。加入乙酸 (9 ml) 调至 pH 7, 搅拌 30 min 后滤除生成的乙酸钾固体, 将滤液减压浓缩至干, 加入甲醇 (1.56 L) 再浓缩至约 300 ml, 有大量白色固体析出, 冷却至 0 °C, 保温 30 min。抽滤, 滤饼用甲醇 (50 ml) 冲洗, 得白色固体 **6** (176 g, 93.6%), 纯度 98.72% (HPLC 条件同 **3**)。mp 229~230 °C (文献<sup>[7]</sup> : 229~231 °C) ; ESI-MS (*m/z*) : 377 [M+H]<sup>+</sup>。

#### **布地奈德 (7)**

依次将 **6** (150 g, 0.40 mol)、DCM (2.5 L)、正丁醛 (100 ml, 1.13 mol) 和离子液体 [PSmim] [HSO<sub>4</sub>] (照文献自制<sup>[8]</sup>, 25 ml) 加至 5 L 三口烧瓶中, 室温搅拌反应 4 h。将反应液直接减压浓缩至无液体流出, 析出大量白色固体, 抽滤。滤液主要为离子液体, 可直接回收套用; 滤饼用 DCM (100 ml) 淋洗, 得白色固体 **7** (169.5 g, 98.5%)。mp 225~231 °C (文献<sup>[7]</sup> : 222~232 °C) ; ESI-MS (*m/z*) : 431 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+98.9° (c 0.28, DCM)。

#### **右布地奈德 (1)**

将 **7** (150 g, 0.35 mol) 和乙醇 (4.4 L) 加至 10 L 三口瓶中, 于室温搅拌溶解。加入 (+)-樟脑磺酸 (160 g, 0.69 mol), 加热至 65 °C, 固体完全消失, 保温反应 2 h。冷却至 5 °C, 体系中析出大量白色固体, 抽滤得 **1** 的樟脑磺酸盐。将该盐溶于纯化水 (350 ml) 和乙醇 (443 ml) 的混合溶剂中, 降温至 0 °C, 滴加 0.06 mol/L 碳酸氢钠溶液 (50 ml) 调至 pH 7.5。将反应液减压浓缩至无液体流出, 抽滤, 滤饼用纯化水 (10 ml) 淋洗, 得 **1** (54 g, 35.9%)。

纯度 99.6%，(S)-异构体含量 0.4% [手性 HPLC 归一化法：色谱柱 ThermoHypersil ODS 柱 (4.6 mm×150 mm, 3 μm)；流动相 乙腈：磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钠 3.12 g, 加水溶解稀释至 1 L, 用磷酸调至 pH 3.2±0.2) (35 : 65)；流速 1.0 ml/min；检测波长 245 nm；柱温 40 °C]。ESI-MS (*m/z*)：431 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+98.9 ~ +120°(*c* 0.023, DCM); mp 194 ~ 199 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 ~ 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.29 ~ 6.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.75 ~ 4.78 (m, 1H), 4.48 ~ 4.57 (m, 3H), 4.23 ~ 4.27 (m, 1H), 3.02 ~ 3.04 (m, 1H), 2.55 ~ 2.61 (m, 1H), 2.31 ~ 2.37 (m, 1H), 2.02 ~ 2.18 (m, 3H), 1.82 ~ 1.86 (m, 1H), 1.71 ~ 1.77 (m, 1H), 1.50 ~ 1.66 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.23 ~ 1.35 (m, 1H), 1.06 ~ 1.18 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 ~ 0.97 (m, 3H)。

#### 参考文献：

[1] BROGDEN R N, MCTAVISH D. Budesonide. An updated

review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis [J]. *Drugs*, 1992, 44(3): 375-407.

- [2] SPENCER C M, MCTAVISH D. Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease [J]. *Drugs*, 1995, 50(5): 854-872.
- [3] 杨秀伟. NMR在布地奈德-R结构确定及其产品质量控制上的应用 [J]. 分析测试学报, 2004, 23(5): 29-31.
- [4] 别松涛, 路福平, 刘晓, 等. 一种制备泼尼松龙的方法: 中国, 102505024A [P]. 2012-06-20.
- [5] LEE H J. Anti-inflammatory carboxy pregnane derivatives: WO, 8705028A1 [P]. 1987-08-27.
- [6] 王宝伟, 张贵民, 王洪刚. 布地奈德的合成工艺改进 [J]. 药学研究, 2014, 33(3): 184-186.
- [7] 刘彦龙, 朱善良, 胡中元, 等. 布地奈德的合成工艺优化 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(8): 1111-1114.
- [8] LI R Y, SONG D Y, SONG H Y, et al. Brønsted acidic ionic liquids as efficient and recyclable catalysts for the acetalization of aldehyde with alcohol [J]. *J Mol Catal*, 2017, 31(4): 305-315.

**P49-34 赋形剂润湿性、吸水性或溶胀性的评价及其与片剂崩解度的相关性** YANG B 等 [*Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(9): 1417]

以含有不同比例赋形剂（如微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙纤维素、交联聚丙烯吡咯烷酮、羧甲淀粉钠、交联羧甲纤维素钠和硬脂酸镁）的粉末为模型，采用 Washburn 毛细管上升法测定其水渗透性和溶胀性。又采用静滴法测定了上述赋形剂粉末压实物与水的接触角和表面溶胀体积。本试验中还对压实物吸水性和溶胀性的测定方法进行了改良。最后采用美国药典收载方法测定了含或不含氯雷他定片剂的崩解时间。结果表明，赋形剂结构的不同会造成它们的润湿性或溶胀性不同。如硬脂酸镁可增加水分摄取，但却会阻碍片剂溶胀。片剂的崩解度与上述参数密切相关，尤其是润湿速率和初始吸水速率。水分对片剂的润湿速率或者片剂的初始吸水速率越高，则片剂的溶胀速率越快，导致片剂崩解时间越短。

[王盈 编译]

**P49-35 载盐酸达泊西汀的经鼻给药用即型分散纳米载体粉末系统 (IDNPs) 的研制和评价** FOUAD SA 等 [*Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(9): 1443]

达泊西汀由于在肝脏中存在广泛代谢，导致其口服生物利用度低 (42%)。采用薄膜分散法结合冻干法制备得到了能快速复溶的载盐酸达泊西汀的新型即型分散纳米载体粉末系统 (instantly-dispersible nanocarrier powder system, IDNPs)，用于经鼻给药以改善达泊西汀口服生物利用率低的问题。考察了所得纳米载体系统的药物含量、包封率、粒径、多分散系数、ζ 电位和有效药物负载。体外试验表明，优化 IDNPs 可增强达泊西汀的离体渗透性。以家兔为模型的药动学研究表明，冻干 IDNPs 经鼻给药后达泊西汀的相对生物利用度是其相应的口服纳米载体系统的 235.41%。由此可见，IDNPs 对于需要避免肝首过效应的药物而言是一种有潜力的经鼻给药系统。

[王盈 编译]

## Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide

XING Lihua

(Chifeng University, Chifeng 024000)

**ABSTRACT:** Budesonide (**7**) is a glucocorticoid drug, which has been widely used for the treatment of asthma. There were two diastereoisomers, (*R*)-budesonide (**1**) and (*S*)-budesonide. In this study, the synthesis of **1** was improved. Hydrogen peroxide was used instead of potassium permanganate to oxidize 21-acetoxypregna-1,4,9(11),16-tetraene-3,20-dione (**2**) to 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihydroxypregna-21-acetoxy-1,4,9(11)-triene-3,20-dione (**3**), the waste residue was avoided and the work-up was simplified. After a bromination with *N*-bromosuccinimide, 9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trihydroxypregna-21-acetoxy-1,4-diene-3,20-dione (**4**) was synthesized, then it was subjected to debromination by Pd/C/H<sub>2</sub> to afford 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trihydroxypregna-21-acetoxy-1,4-diene-3,20-dione (**5**), the work-up was simplified and the risk of heavy metal residue was reduced. Then after a hydrolysis of **5** by potassium hydroxide, 16 $\alpha$ -hydroxyprednisolone (**6**) was obtained. Then the latter reacted with *n*-butylaldehyde to give **7**. In this step, a green ionic liquid [PSmim][HSO<sub>4</sub>] was used instead of perchloric acid to increase the yield from 80.7% to 98.5%, and simplify the work-up, in addition, the ionic liquid could be recycled and the cost was reduced. Finally, the target compound was obtained by chiral resolution of **7** with an overall yield of 21.9% (based on **2**).

**Key Words:** (*R*)-budesonide; glucocorticoid; asthma; chiral resolution; process improvement

