

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

B01D 15/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480032172.1

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100509785C

[22] 申请日 2004.10.22

[21] 申请号 200480032172.1

[30] 优先权

[32] 2003.10.29 [33] US [31] 60/515,274

[86] 国际申请 PCT/US2004/035386 2004.10.22

[87] 国际公布 WO2005/044798 英 2005.5.19

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.29

[73] 专利权人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 恩里科·A·安东尼尼

[56] 参考文献

US4916142A 1990.4.10

US3164600A 1965.1.5

US4317903A 1982.3.2

WO9939195A1 1999.8.5

WO0140184A2 2001.6.7

WO03074526A2 2003.9.12

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴 巫肖南

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

通过反相制备色谱法分离和纯化芬太尼的工业方法

[57] 摘要

本发明描述了通过反相制备色谱法纯化含有芬太尼的不纯制剂的方法。色谱柱装载有固定相，通常为其上结合有有机配体的二氧化硅粒子。在装载比为约 50 至约 150 时，不纯制剂被酸化并通过柱。通常用乙腈的水溶液洗脱色谱柱，并在特定级分中获得纯化的芬太尼。

1. 从不纯制剂中回收高纯度芬太尼的工业方法, 其包括对所述不纯制剂进行反相高效制备液相色谱法, 并回收高纯度的芬太尼, 其中装载比为50至150, 所述纯度指在纯化产物中苯乙基胡椒苯胺杂质含量小于0.010重量%,

其中固定相选自烷基硅烷、芳基硅烷、卤代烷基硅烷、烷基酯、芳基酯、烷基胺、烷基氰基化合物、烷基二醇、烷基醚、芳基醚、卤代烷基醚、烷基羧酸、芳基羧酸、烷基磺酸、芳基磺酸、聚苯乙烯二乙烯基苯、氨基聚己内酰胺和缩水甘油氧基乙基甲氧基硅烷;

其中色谱柱用流动相洗脱, 该流动相包括含有有机溶剂的酸性水溶液; 所述装载比为固定相的质量除以在纯化运行中装载的生物碱的质量。

2. 权利要求1的方法, 其中装载比为70至130。

3. 权利要求1的方法, 其中固定相是含有配体的键合相二氧化硅, 该配体选自丁基-、辛基-和十八烷基-。

4. 权利要求3的方法, 其中配体是辛基-。

5. 权利要求1的方法, 其中用于酸化所述溶液的酸选自乙酸、甲酸、酒石酸、氢溴酸、硝酸和盐酸。

6. 权利要求5的方法, 其中含水流动相的pH为2.5至3.5。

7. 权利要求6的方法, 其中pH为2.8至3.2。

8. 权利要求1的方法, 其中有机溶剂是醇。

9. 权利要求5的方法, 其中醇选自甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇和叔丁醇。

10. 权利要求1的方法, 其中溶剂是乙腈。

11. 权利要求1的方法, 其中对不纯制剂进行酸化以制备芬太尼盐。

12. 权利要求11的方法, 其中用于酸化芬太尼水溶液的酸是无机酸。

13. 权利要求12的方法, 其中所述酸选自盐酸、氢溴酸、磷酸、亚磷酸、硫酸和硝酸。

14. 权利要求11的方法, 其中用于酸化芬太尼水溶液的酸是有机酸。

15. 权利要求14的方法, 其中有机酸选自乙酸、甲酸、草酸、琥珀酸、乳酸和酒石酸。

16. 权利要求 11 的方法，其中芬太尼水溶液的 pH 为 2 至 5。

17. 权利要求 16 的方法，其中芬太尼水溶液的 pH 为 2.5 至 3.5。

18. 权利要求 13 的方法，其中所述酸为盐酸。

19. 权利要求 10 的方法，其中乙腈为 2 至 100 体积 %。

20. 权利要求 10 的方法，其中在收集经纯化的芬太尼时，乙腈为 5 至 10 体积 %。

21. 纯化含有苯乙基胡椒苯胺的芬太尼不纯制剂的方法，其包括以下步骤：

(a) 用色谱填充材料填充色谱柱；

(b) 以 50 至 150 的装载比，使经酸化的不纯芬太尼的水溶液流经所述柱，以及

(c) 用有机溶剂的水溶液洗脱所述柱，以得到含有苯乙基胡椒苯胺含量小于 0.010 重量%的芬太尼的洗脱液。

22. 权利要求 21 的方法，其中洗脱液分成四个级分，其中：

(i.) 弃去第一级分，

(ii.) 将第二级分和第四级分合并，其中减少水和有机溶剂，然后在整个柱中循环，以及

(iii.) 第三级分含有少于 0.010 重量%的苯乙基胡椒苯胺。

通过反相制备色谱法分离和纯化芬太尼的工业方法

技术领域

本发明涉及通过反相制备色谱法在工业规模上分离和纯化芬太尼的方法。更具体地，本发明的方法方便地并以工业量提供高纯度的芬太尼。

背景技术

芬太尼是 N-苯基-N-[1-(2-苯乙基)-4-哌啶基]丙酰胺的通用名称，它是麻醉领域中广为人知的强效止痛剂和兽医业中已知的镇定剂。通常在商业中以柠檬酸盐的形式供应，也称为 N-(苯乙基-4-哌啶基)丙酰苯胺柠檬酸盐。

制备芬太尼的早期方法见于 Janssen 的美国专利 3,164,600。根据该早期发明公开，通常用沉淀和再结晶来纯化产物。一般需要多步沉淀来得到用于药物用途的足够纯度。除了在这些过程中产量损失之外，该方法大大增加了生产复杂性和产品的成本。另外，因最终得到的颗粒尺寸导致沉淀过程需要过长的过滤时间。

试图改进药物如芬太尼的沉淀和结晶方法的实例披露在 Lee 的美国专利 6,596,206 中。在该方法中，披露了使用聚焦的声能生成药剂颗粒的装置。在合适的溶剂中得到该药物的溶液，向其中引入可混溶的“反溶剂”，该反溶剂在与溶液液滴混合时引起液滴中的药剂沉淀。聚焦的声能使溶液的细小液滴注入反溶剂中，由此药物沉淀得到细小的结晶产物。还披露了完成该方法的装置。这样的方法和装置在提供沉淀法的改进的同时仍涉及溶剂、反溶剂和专门的设备，所有这些都保留了用于分离和纯化药物的沉淀法的上述缺点。

实现分离或纯化药物的其它方法包括例如使用碳的吸附法。另一种是使用通过离子交换吸附的方法。尽管这可以用生物碱例如可待因和吗啡来进行，但受到需要低进料浓度的限制。这是因为需要使用会引起沉淀的高 pH 的流。任何沉淀都会潜在地危及整个纯化过程。所述方法的另一个缺点是需要大量的盐，以至于需要用于除去离子的另一步透析或反渗透。

还有一种实现吸附的方法是通过极性相互作用或正相吸附。尽管该方

法是成功的，但它需要大量使用有机溶剂。而且，尽管生物碱可以相互分离，但需要更多次蒸发。

分析色谱在麻醉药例如芬太尼上的任何使用都不会指导本领域的普通技术人员使用用于工业规模方法的制备色谱。与制备色谱不同，分析色谱通常要求每个峰都完全分开。与制备色谱不同，每个峰的完全分开是通过紫外(UV)吸收来测量的。这是通过将极少量的进料装入柱中并在固定相中使用小的粒径(通常小于 5 微米(196.85 微英寸))而实现的。小粒径产生的压力比制备色谱中产生的压力高得多。这些较高的压力要求使用非常大的、强效的和昂贵的色谱装置，这将否定该分析方法的商业生存能力。考虑到在每次运行中装入极少量进料，设备也将会非常大。在制备色谱中，目标是回收具有要求纯度的所需进料成分。可以回收带有杂质的所需成分，只要该杂质在规格限制内。固定相的颗粒尺寸小到足以实现分离，但常常大于 10 微米(393.70 微英寸)。这限制了产生压降。同样，在制备色谱中，装载原料的最大量受到获得所需产品质量的限制。这允许产物以最大浓度离开柱，之后使得下游设备(尤其是所有的蒸发或浓缩元件)的尺寸最小化。

各种专利都提到用于纯化或分离各种非离子化学物质的制备色谱。本领域的早期专利有 Lin 的美国专利 4,396,598(X-射线对照剂)和 Doran 等人的美国专利 5,204,005。在'005 专利中，所述方法包括用色谱填充材料填充色谱柱，在约 10:1 至 1.5:1 的装载比(填充材料重量/非离子化合物总重量)下使含有水溶性非离子对照介质化合物和非离子化合物作为杂质的溶液通过该柱。然后，洗脱该柱得到含有非离子对照介质化合物的洗脱液。

上述'005 专利以后的大量公开物提出了用于分离各种试剂的各种色谱系统，包括急骤色谱、HPLC 和制备色谱，但没有提到条件，没有明确地教导任何工业方法。这些公开物包括：使用各种色谱方法分离调节受体的多聚体试剂(multimeric agent)的申请公开 US 2003/0087306，提出 L-苏式-哌甲酯的异构化的美国专利 6,395,752 和 6,127,385，分离重组体脱氧核糖核苷酸蛋白质的美国专利 4,909,941，涉及回收具有连接一个或多个带菌体的微气泡的诊断/治疗剂的美 国专利 6,261,537，涉及具有一个以上不同带菌体的目标诊断/治疗剂的美 国专利 6,331,289，以及涉及诊断治疗剂的申请公开 U.S. 2002/010227。

包括装载比的制备反相色谱的一篇参考文献是美国专利 4,317,903，其

披露了盐酸洁霉素的纯化，指出键合相硅胶与原料的装料重量比为 18-1。在美国专利 5,811,581 中描述了以下方法的组合：层析分离，然后是纳滤，最后通过离子交换树脂脱色。在'581 专利中被分离的材料描述为非离子水溶性三碘化和六碘化遮光剂，用作 X-射线成像的对照试剂。在固定相和初级产物的装料重量比为 20:1 至低于 0.5:1 的条件下操作该层析过程。

正如以上现有技术的综述中看到的，已经通过色谱方法分离或纯化了大量的有机材料。但是，在大多数情况中，没有指出进行色谱分离的条件。同样，通过色谱方法分离的材料与本发明的目的，即芬太尼的工业规模的分离和纯化截然不同。虽然有大量的文献涉及芬太尼的分析色谱应用，但没有暗示在任何条件下都可以使用的工业方法。

纯化芬太尼的现有方法利用对盐酸盐的两次结晶和一次生物碱沉淀来获得所需的纯度。尽管实现了纯度要求，但回收率低，因为大约一半芬太尼因其盐酸盐的可溶性而损失在产生的母液液流中。由于杂质的含量高，回收这些液流中的芬太尼是困难的。需要更有效的和直接的方法来分离出高纯度的芬太尼。

本发明旨在克服上述的一个或多个问题。这些不足和缺点包括但不限于，生物碱的产率损失，冗长的手动固体处理操作，例如离心机和过滤机的装载和卸载，操作者对保护设备的依赖性，为实现所需纯度要求的过多的处理步骤和潜在的多步沉淀。

发明内容

目前通过采用苯乙基胡椒苯胺(phenethylpiperaniline)(PPA)的反应来制备芬太尼。产生的芬太尼从反应液体中沉淀出来。然后用水溶解该固体并加入足够的盐酸以制备足够酸的液体。在本发明的方法中使用该酸化的溶液。

根据本发明，提供了从不纯的酸性芬太尼水溶液中回收高纯度芬太尼的工业方法，该方法包括：对所述不纯的芬太尼进行反相制备液相色谱法。该色谱法使用包含附着有键合相的介质的填充柱。通过一系列的收集部分，部分再循环，高度纯化的芬太尼从柱中洗脱出来并以高产率被回收。根据本发明制备的芬太尼，在纯化产物中 PPA 杂质含量小于 0.010 重量%。

附图说明

附图是说明根据本发明，反相制备 HPLC 过程的结果示意图，其中，产物的 UV 分析显示从柱中输出的每个洗脱液级分的含量。该图还显示了时间、四个级分中每个级分的级分分割线(fraction cut lines)和该方法使用的流动相的乙腈含量。

本发明的详细描述

定义：

面积%：由分析色谱计算的纯度单位。它是所需组分的面积除以检测到的总面积。

装载比：固定相的质量除以在纯化运行中装载的生物碱的质量。

流动相：在装入原料后泵入柱中的液体。该液体洗脱各种组分。

第二收集量(crop)：需要第二次通过色谱柱的级分中回收的生物碱的质量。浓缩该级分，然后单独进行提纯。

固定相：吸附输入柱中的组分的介质。

产量：在纯化级分中回收的所需组分的质量除以输入柱中的组分的质量。

百分数：除非另有说明，在说明书和权利要求书中提到的所有百分比数量是重量百分数。

根据本发明，芬太尼是通过使用苯乙基胡椒苯胺的反应而获得的。如上所述，使用得自该反应的沉淀制备流动相。该沉淀首先溶解在水中，然后用合适的酸化剂酸化该溶液。通常，水溶液中的芬太尼的浓度为约 5 g/l 至约 35 g/l，常规上为 20g/l。用于酸化芬太尼溶液的酸的非限制性实例包括但不限于，无机酸，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、亚磷酸、硝酸和硫酸。也可以使用有机酸且通常可以为乙酸、甲酸、草酸、琥珀酸、乳酸和酒石酸。使用的酸量足以降低芬太尼溶液的 pH 至优选约 2 至约 5 的范围内，且 pH 最优选为约 3 至约 4。稀的无机酸例如稀盐酸是优选的，因为其它较强的酸会降解芬太尼溶液。添加的酸量要确保芬太尼转化为盐。已经发现当芬太尼以游离碱的形式输入柱中时，获得最大的芬太尼保留量。因此，为了保证能够以合理的流量回收芬太尼，需要适当酸化进料溶液。通常制备含有约 0.5%至约 3.5%芬太尼的溶液。优选的溶液含有约 1.5%至约 2.5%芬

太尼，且最优选的溶液含有约 2.0% 的芬太尼。

固定相可以为以下各种材料中的一种，所述材料选自烷基硅烷、芳基硅烷、卤代烷基硅烷、烷基酯、芳基酯、烷基胺、烷基氰基化合物、烷基二醇、烷基醚、芳基醚、卤代烷基醚、烷基羧酸、芳基羧酸、烷基磺酸、芳基磺酸、聚苯乙烯二乙烯基苯、氨基聚己内酰胺和缩水甘油氧基乙基甲氧基硅烷。使用的固定相介质通常是具有辛基-(C8)配体的二氧化硅，但也可以使用其它配体，例如十八烷基-(C18)和丁基-(C4)配体。配体可以附着在其它颗粒例如聚合物、氧化锆上，或者附着在钛上。固定相优选为 20 微米 (787.4 微英寸) 的球形颗粒，具有 120 埃 (0.47 微英寸) 的孔隙。

通常使用高效制备液相色谱柱。在示范性的优选体系中，该制备色谱柱的直径至少为约 5 厘米 (1.97 英寸)。制备色谱柱的长度对于所述方法不是关键的，优选的长度为约 5 厘米 (1.97 英寸) 至约 100 厘米 (39.4 英寸)，更优选的长度为约 20 厘米 (7.87 英寸) 至约 30 厘米 (11.81 英寸)。进一步优选的柱长度为 25 厘米。有大量的能够提供这一性质的制备色谱柱的供应商，包括 Amicon, Inc., 营业地点在 72 Cherry Hill Drive, Beverly, Massachusetts 01915。Amicon, Inc. 是 PROCHROM® 色谱柱的制造商。其它制造商包括 TechniKrom, Incorporated, 营业地点在 1801 Maple Avenue, Evanston, Illinois 60201。本发明适用于大范围的高效液相制备色谱柱，并且不受限于本发明申请中详细描述的具体实施方案。

芬太尼和杂质被吸附在固定相上并用含有稀盐酸和有机极性溶剂的流动相脱附或洗脱。通过用足够的盐酸酸化水以获得 2.5-3.5 的 pH 而制备含水流动相。更优选的 pH 范围为 2.8-3.2。可以使用其它酸，例如乙酸、甲酸、氢溴酸、硝酸和酒石酸。有机极性溶剂选自任何数量的水溶性、非干扰性溶剂，例如甲醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇且优选乙腈。通常，有机溶剂的水溶液中的该溶剂的量为约 2% 至约 100%。一般，在洗脱过程期间流动相中有机溶剂的量增加，在前几次流经色谱柱的流动相中有机溶剂的量减小，然后采用增加量的有机溶剂冲洗色谱柱。

本发明的关键特征是装载比。发现在本发明方法中采用的装载比在使用流动相之前通常为约 50-约 150 克介质/克装入柱中的芬太尼。最普遍地，装载比为约 70 至约 130。众所周知的，在 HPLC 的分析使用中装载比可能为 10,000 以上，进料组分将洗脱为分开的峰。在制备色谱中，该装载比为

柱中的运行次数乘以 100 以上的因子,或者使柱具有大于 10 倍以上的直径。使用分析装载条件将使得任何新型色谱纯化技术都不切实际。可行的制备应用具有洗脱前缘(elution fronts),其中收集具有所需纯度的芬太尼。

当然,在本发明的方法中获得的所需纯度在一些测量手段中取决于杂质的量和色谱法的操作条件。在杂质量较高的情况下,需要上述范围内较高水平的装载比。同样,必须控制流动相中有机溶剂的量,使得不会过早地洗脱出杂质。正如以下的操作实施例中可以看到的,那些具有较高洗脱总量的运行产生了更多的杂质。

在操作中,在将芬太尼进料溶液装入填充柱之后,用含有约 2-约 10 重量%有机溶剂的流动相洗脱第一组分。如上所述,优选的溶剂是乙腈。大部分 PPA 和其它杂质都收集在第一级分中并被弃去。收集含有初始的少量芬太尼和余下的 PPA 的第二级分。第二收集量将含有约 10%的装填的芬太尼。然后,将纯化的芬太尼收集在第三级分中,其中,改变流动相以增加溶剂量为约 8-10%,但在一些情况下,在第三级分中的有机溶剂的量可以高达 15%。第三级分含有约 90%的装入柱中的芬太尼。蒸发第三级分以除去溶剂,根据标准方法通过沉淀从溶液中回收纯化的生物碱。然后获得第四级分,冲洗残留有装载的芬太尼的柱子。在第四级分中,所用的含水流动相包含约 50%的有机溶剂,通常为乙腈。然后将第四级分和第二级分结合并使其蒸发以除去有机溶剂。使合并的级分经过上述预备的反相制备色谱,不同的是不收集循环级分以清除杂质。然后将该纯化的合并的第二收集量送至与第三级分有关的上述生物碱沉淀过程。

本发明的反相制备色谱方法通常在约 20℃至约 30℃的温度下操作,但可以采用较高或较低的温度,而结果没有明显变化。

优选实施方案的描述

在操作中,通常对柱中洗脱出来的材料采用 UV 分析。从该分析中观察到高峰,表示最初洗脱期间的杂质 PPA。观察到较小的峰,表示第二次分级时的杂质 PPA。在第四次分级时观察到高峰,此时用高浓度的有机溶剂冲洗色谱柱。根据本发明的方法洗脱出来的物质的典型 UV 分布示于图中。产生图中所示 UV 曲线的该方法将 pH 为 3.0 的芬太尼盐酸盐进料溶液供应至色谱柱中,所述色谱柱的尺寸为 1×25-cm,具有附着 C8 配体的 15/30

微米-硅微粒。装载比为 100，流速为 3 ml/min。在图中，横坐标表示以分钟计的洗脱时间，而左边的纵坐标表示在 280 nm 处的 UV 吸收。右边的纵坐标表示进料溶液中的乙腈百分比，以体积百分数计。收集的各个级分在图中表示为 I-IV。

进行一组运行来说明用预备的反相制备色谱纯化芬太尼而获得的回收率和纯度。所有的运行都使用含有 C8 配体并具有 120 埃孔隙的 20-微米二氧化硅填充的柱。流动相包括水和为获得 2.8-3.2 的 pH 添加的 HCl 以及含量增大的乙腈。在这些运行中获得的结果列在下面的表 I 中。

表 I

运行	装载比	纯化的芬太尼级分					第二级分		
		面积%	%产率	g/芬太尼	PPA%	%ACN	面积%	PPA %	%产率
1	103	99.88	87	1.32	0.006	9.4	95.64	0.14	13
2	88	99.89	91	1.56	0.007	9.6	51.75	9.15	9
3	104	99.86	70	0.94	0.010	10.9	97.65	0.03	26
4	131	99.71	90	1.07	0.011	11.2	51.63	7.10	10
5	64	98.65	86	1.15	0.014	11.1	57.52	5.48	14
6	50	98.48	86	1.43	0.029	10.8	48.91	5.63	14
7	232	90.02	86	0.42	0.106	13.3	36.78	7.96	13

实施例 1

采用以下条件进行两次层析运转：

目标：回收芬太尼，PPA 小于 0.010%

进料组成：91.2 面积% 芬太尼，8.6 面积% (0.91 重量%) PPA

进料的 pH：用盐酸调节至 3.03

进料浓度：19-g/l 芬太尼

固定相：具有 C8 配体的二氧化硅，20 微米球形粒子，孔隙为 120 埃

柱：1.0-cm 直径，25-cm 长度和 10.2 g 固定相

流速：3 ml/min.

流动方向：从上至下

温度：25℃

检测：280 nm.

流动相：稀盐酸水溶液，pH 为 3.12，以 2.5-100 体积%的梯度逐步添加乙腈(ACN)。

在下面的表 II 中显示了两次运行的结果。

表 II

	运行1	运行2
装载比	103	50
在纯化级分中芬太尼的面积%	99.88	98.48
纯化级分中PPA%	0.006	0.029
纯化级分中芬太尼的产率	87	86
在芬太尼洗脱之前洗脱	27.3 ml 的水 66.5 ml 的 2.5 % ACN	69 ml 的水 45 ml 的 5% ACN
洗脱芬太尼-PPA级分	5.3 ml 的 2.5 % ACN	10.8 ml 的 5% ACN
洗脱纯化的级分	27.5 ml 的 2.5% ACN 34.0 ml 的 15 % ACN	26.7 ml 的 5% ACN 40.5 ml 的 10% ACN 44.5 ml 的 15% ACN
洗脱后洗脱的芬太尼级分	22.1 ml 的 15% ACN 32.5 ml 的 50% ACN 11 ml 的 100% ACN	28.5 ml 的 50% ACN 15 ml 的 95% ACN

表 2 的运行 1 中，PPA 降低至小于 0.01 重量%，而运行 2 中没有。表 2 的运行 1 采用的装载比为 103，而运行 2 以装载比 50 装载了过多的进料。在运行 1 中使用 2.5 体积%的初始乙腈流帮助分离芬太尼和 PPA。运行 2 使用 5 体积%的更高的初始乙腈流，这使得芬太尼和 PPA 的分离更加困难。两次运行在纯化级分中几乎具有相同的芬太尼回收率，并且在芬太尼-PPA 和后洗脱级分中回收残余的芬太尼。这些级分称作第二收集量并通过色谱柱进行再次纯化。

实施例 2

进行另一对运行以说明在本发明的方法中需要达到合适的装载比。在本实施例中采用上述实施例 1 的操作条件。运行结果包含在下面的表 III 中。

表 III

	运行3	运行4
装载比	88	64
在纯化级分中芬太尼的面积%	99.89	98.65
纯化级分中PPA的wt%	0.007	0.014
纯化级分中芬太尼的产率	91	86
在芬太尼洗脱之前洗脱	27.5 ml 的水 45.0 ml 的 5% ACN	31 ml 的水 71.8 ml 的 5 % ACN
洗脱芬太尼-PPA级分	8.6 ml 5% ACN	6.7 ml 的 5% ACN
洗脱纯化的级分	36.2 ml 的 5% ACN 31.0 ml 的 15% ACN	24.1 ml 的 5% ACN 38.5 ml 的 10% ACN 49.0 ml 的 15% ACN
洗脱后洗脱的芬太尼级分	27 ml 的 15% ACN 36.5 ml 的 50% ACN 9.0 ml 的 100% ACN	39.5 ml 的 50 % ACN

在表 III 中, 运行 3 显示了所期望的 PPA 杂质的减少。在运行 4 中的 PPA 量略高于需要的 0.01%。表 III 中运行 4 较高的杂质量很大程度上是由于使用了装载比 64 导致的, 相比于运行 3 中使用的装载比 88。运行 3 比运行 4 使用较少的洗脱体积来收集纯化的芬太尼。这是因为运行 3 省去了 10% 的乙腈流。从表 III 的数据清楚地看到, 对于进料中的杂质量以及为了补偿其它的操作条件需要较高的装载比。在运行 3 中使用稍高的芬太尼-PPA 级分体积也有助于减少 PPA。

已经描述了通过反相制备色谱法制备芬太尼的新方法。尽管参考特定的化合物和实施例描述了本发明的方法, 但是除非特别指出, 这些化合物和实施例并不意图限制本发明的范围。在不背离本发明的情况下, 在材料和过程步骤的次序以及方法组合方面可以进行各种变化, 来适用于各种处理步骤。给出上述描述仅仅用于清楚理解, 而不应该认为给予不必要的限制, 因为这些改变对于本领域的技术人员是显而易见的。