



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103319504 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201310265608. 2

(22) 申请日 2013. 06. 28

(71) 申请人 华北制药河北华民药业有限责任公
司

地址 052165 河北省石家庄市良村经济技术
开发区海南路 98 号

(72) 发明人 魏青杰 高志刚 蔡秋琴 刘华
赵洪娥 陈建军 杨晓慧

(74) 专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所
有限公司 13112

代理人 白海静

(51) Int. Cl.

C07D 501/34 (2006. 01)

C07D 501/04 (2006. 01)

C07D 501/12 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种头孢噻肟钠的结晶方法

(57) 摘要

本发明公开了一种头孢噻肟钠的结晶方法。该方法在含水体系中采用有机溶媒析出法制备头孢噻肟钠,制备步骤为:在一定温度条件下,将头孢噻肟酸与钠盐加入到溶媒中进行成盐反应,脱色、过滤、洗涤,合并滤液,滴加溶媒,加入晶种后养晶,滴加析晶溶媒结晶,将晶体过滤、洗涤、真空干燥。本方法得到的头孢噻肟钠晶型均匀,比容小、流动性好,易于分装;澄清度好、纯度高、溶液颜色浅、杂质含量低、稳定性好,易于保存;本发明所述的工艺操作简单,产品收率高。本发明在含水体系中制备头孢噻肟钠晶体,打破了在含水体系中制得产品质量差的传统观念。

1. 一种头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于包括以下步骤:
 - a) 在 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下,将头孢噻肟酸和成盐剂加入到含水溶媒体系中进行成盐反应;其中所说的含水溶媒体系由水与甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇中的至少一种组成;
 - b) 搅拌澄清后,加入活性炭进行脱色,过滤,用洗液对滤物进行洗涤过滤,合并滤液;
 - c) 在 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下,向滤液中滴加晶体析出剂,加入晶种,养晶 $20 \sim 320\text{min}$,再次滴加晶体析出剂进行结晶;过滤,使用晶体洗涤液对过滤得到的晶体进行洗涤,真空干燥,得到头孢噻肟钠晶体。
2. 根据权利要求1所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤a)中所述成盐剂为异辛酸钠、碳酸氢钠、乳酸钠、乙酸钠、甲醇钠、硫氰化钠中的一种或多种;头孢噻肟酸与成盐剂的摩尔比为 $1:1.0 \sim 1.5$ 。
3. 根据权利要求1或2所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤b)所述的洗液为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种。
4. 根据权利要求1或2所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤c)所述的晶体析出剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种;晶体析出剂的首次添加量为头孢噻肟酸质量的 $0.5 \sim 10$ 倍;晶种的加入量为头孢噻肟酸质量的 $0.5\% \sim 20\%$ 。
5. 根据权利要求1或2所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于步骤c)中晶体析出剂再次添加量为头孢噻肟酸质量的 $10 \sim 45$ 倍。
6. 根据权利要求1或2所述的头孢噻肟钠与含水溶媒体系的质量体积比为 $1:15 \sim 60$;所述的含水溶媒体系,其中水占整个体系体积量的 $0.1\% \sim 10\%$ 。
7. 根据权利要求1所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤d)所述的晶体洗涤液为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种。
8. 根据权利要求1所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤d)所述的真空干燥温度为 $30 \sim 55^{\circ}\text{C}$,真空度为 $0.09 \sim 0.099\text{MPa}$ 。

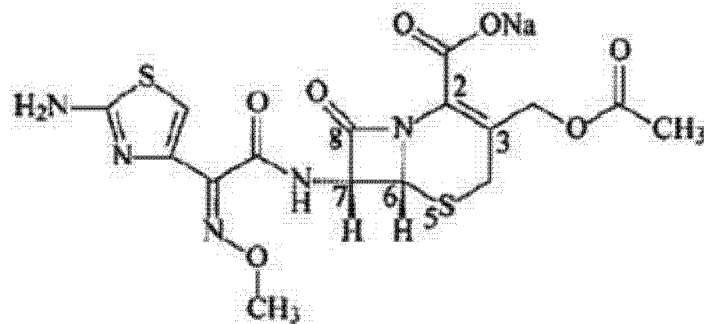
一种头孢噻肟钠的结晶方法

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物的结晶方法,具体涉及一种含水体系中头孢噻肟钠的结晶方法。

背景技术

[0002] 头孢噻肟钠(Cefotaxime sodium)为第三代头孢类半合成广谱抗菌素,其产品为白色、类白色或淡黄白色结晶,无臭或微有特殊臭味。在水中易溶,在甲醇、乙醇、丙酮中微溶,在氯仿、正己烷、二氯甲烷、二乙醚及乙酸乙酯中不溶。分子式: $C_{16}H_{16}N_5O_7S_2Na$,分子量:477.44,分子结构式如下:



头孢噻肟钠稳定性较差,其酰胺侧链、内酰胺环以及乙酰基三个部位都可能发生降解,在有水分子存在的条件下易被水解,碱、酸和温度升高均能促进其水解。

[0003] 头孢噻肟钠结晶方法通常采用无水体系结晶法。如 CN102584854A 公开了一种在无水溶液体系中制备头孢噻肟钠晶体的方法,该方法采用甲酰胺、乙酰胺、二甲基亚砜或甲醇为溶媒体系。该方法操作简便、生产周期短,但所制备的产品有机溶剂残留量较高,溶剂重复利用难度较大,且产品溶液的澄清度较差。W02011042776A1 公开了一种选取甘醇二甲醚、甲氧基乙醇作为溶媒体系的结晶方法,该方法制备出的晶体质量较好,但产品的流动性较差,该方法所选的溶剂价格较贵,生产过程中溶剂的损失导致其成本偏高。为克服无水体系结晶方法所存在的问题,CN101486719A 公开了一种选用丙酮水溶液作为溶媒体系的结晶方法,该方法简单、克服了结晶过程难以控制的难题,但使用该方法所制备产品的稳定性较差。

[0004] 发明内容:

本发明的目的是提供一种头孢噻肟钠的结晶方法,以期获得经济环保、稳定性好的头孢噻肟钠晶体。

[0005] 本发明的目的是由以下步骤实现的:

- 在 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下,将头孢噻肟酸和成盐剂加入到含水溶媒体系中进行成盐反应;其中所说的含水溶媒体系由水与甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇中的至少一种组成;
- 搅拌澄清后,加入活性炭进行脱色,过滤,用洗液对滤物进行洗涤过滤,合并滤液;
- 在 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下,向滤液中滴加晶体析出剂,加入晶种,养晶 $20 \sim 320\text{min}$,再次滴加

晶体析出剂进行结晶;过滤,使用晶体洗涤液对过滤得到的晶体进行洗涤,真空干燥,得到头孢噻肟钠晶体。

[0006] 为了进一步体现本发明方法所具备的有益效果,本发明进一步优选以下方法:

步骤 a)中所述成盐剂为异辛酸钠、碳酸氢钠、乳酸钠、乙酸钠、甲醇钠、硫氰化钠中的一种或多种;头孢噻肟酸与成盐剂的摩尔比为 1:1.0~1.5。

[0007] 步骤 b)所述的洗液为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种。

[0008] 步骤 c)所述的晶体析出剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种;晶体析出剂的首次添加量为头孢噻肟酸质量的 0.5~10 倍;晶种的加入量为头孢噻肟酸质量的 0.5%~20%。

[0009] 步骤 c)中晶体析出剂再次添加量为头孢噻肟酸质量的 10~45 倍。

[0010] 所述的头孢噻肟钠与含水溶媒体系的质量体积比为 1:15~60;所述的含水溶媒体系,其中水占整个体系体积量的 0.1%~10%。

[0011] 所述的头孢噻肟钠的结晶方法,其特征在于:步骤 d)所述的晶体洗涤液为水、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯中的一种或多种。

[0012] 步骤 d)所述的真空干燥温度为 30~55℃,真空度为 0.09~0.099MPa。

[0013] 本发明方法所制备的头孢噻肟钠晶体,其溶液颜色浅、晶粒均匀、纯度高、杂质含量低、稳定性好,产品的澄清度、比容、流动性及分装性更优于无水结晶工艺产品。本发明方法同时也解决了含水体系制备头孢噻肟钠晶体稳定性差的问题。

具体实施方式

[0014] 下面用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但本发明的内容并不局限于此。

[0015] 实施例 1

取头孢噻肟酸 20g、碳酸氢钠 4.43g,加入到 150ml 含有水的溶媒体系中(该含有水的溶媒体系是由 15ml 水、135ml 甲醇组成),控温 -10℃,搅拌溶清。加活性炭 0.2g,脱色 30min,过滤;用甲醇对滤出的炭层进行洗涤,合并滤液、洗涤液。控温 -10℃,60min 内滴加 100ml 丙酮(晶体析出剂),加入晶种 0.3g,养晶 60min;100min 内,滴加丙酮(晶体析出剂)600ml,进行结晶;过滤,用丙酮对过滤得到的晶体进行洗涤;在 40℃,真空度 0.093MPa 条件下干燥至水分、残溶合格。

[0016] 其收率:95.0%;含量:96.7%;单一最大杂质:0.3%;杂质总和:1.2%;溶液颜色:2+;澄清度 0.25-。

[0017] 实施例 2

取头孢噻肟酸 20g、乙酸钠 4.32g,加入到 100ml 含有水的溶媒体系中(该含有水的溶媒体系是由 20ml 水、80ml 乙醇组成),控温 0℃,搅拌溶清。加活性炭 0.2g,脱色 30min,过滤;用乙醇对滤出的炭层进行洗涤,合并滤液、洗涤液。控温 0℃,100min 内,滴加乙酸丁酯 80ml,加入晶种 0.25g,养晶 50min;250min 内,滴加丙酮与乙酸丁酯(v/v=1/1)600ml,过滤,用丙酮对过滤得到的晶体进行洗涤;在 35℃,真空度 0.095MPa 条件下干燥至水分、残溶合格。

[0018] 其收率 :95.6%, 含量 :96.2%, 单一最大杂质 :0.3% 杂质总和 :1.3%, 溶液颜色 :2+, 澄清度 0.25-。

[0019] 实施例 3

取头孢噻肟酸 20g、异辛酸钠 8.76g, 加入到 120ml 含有水的溶媒体系中(该含有水的溶媒体系是由 10ml 水、110ml 异丙醇组成), 控温 5℃, 搅拌溶清。加活性炭 0.2g, 脱色 30min, 过滤;用水、异丙醇混合液对滤出的炭层进行洗涤, 合并滤液、洗涤液。控温 5℃, 200min 内, 滴加异丙醇 90ml, 加入晶种 0.4g, 养晶 40min ;300min 内, 滴加乙酸丁酯 200ml, 过滤, 用乙酸丁酯对过滤得到的晶体进行洗涤;在 38℃, 真空度 0.095MPa 条件下干燥至水分、残溶合格。

[0020] 其收率 :95.1%, 含量 :96.7%, 单一最大杂质 :0.3% 杂质总和 :1.1%, 溶液颜色 :2+, 澄清度 0.25-。

[0021] 实施例 4

取头孢噻肟酸 20g、碳酸氢钠 3.7g, 加入到 150ml 含水 5ml 的正丁醇溶液中, 控温 10℃, 搅拌溶清。加活性炭 0.2g 脱色 30min, 3ml 水与 5ml 正丁醇洗炭层, 精滤, 合并滤液。控温 10℃, 80min 内, 滴加甲苯 60ml, 加入晶种 0.01g, 养晶 20min ;300min 内, 滴加甲苯 400ml, 过滤, 用甲苯-丙酮溶液(v/v=1/5) 洗涤两次滤饼, 控温 50℃, 真空度 0.093MPa 干燥至水分、残溶合格。

[0022] 其收率 :95.7%, 含量 :96.4%, 单一最大杂质 :0.3%, 杂质总和 :1.2%, 溶液颜色 :2, 澄清度 0.25-。

[0023] 实施例 5

取头孢噻肟酸 20g、甲醇钠 2.85g, 加入到 160ml 含 8ml 水的乙醇的溶液中, 控温 15℃, 搅拌溶清。加活性炭 0.2g 脱色 30min, 10ml 乙醇洗炭层, 精滤, 合并滤液。控温 15℃, 90min 内, 滴加乙醇 150ml, 加入晶种 0.05g, 养晶 90min ;90min 内, 滴加丙酮 500ml, 过滤, 用乙酸乙酯洗涤两次滤饼, 控温 45℃, 真空度 0.098MPa 干燥至水分、残溶合格。

[0024] 其收率 :95.2%, 含量 :96.3%, 单一最大杂质 :0.3% 杂质总和 :1.1%, 溶液颜色 :2, 澄清度 0.25-。

[0025] 实施例 6

取头孢噻肟酸 20g、乙酸钠 1.91g、5.62g 60% 乳酸钠加入到含 40ml 异丙醇的 100ml 甲醇溶液中, 控温 20℃, 搅拌溶清。加活性炭 0.2g 脱色 30min, 10ml 甲苯洗炭层, 精滤, 合并滤液。控温 20℃, 70min 内, 滴加丙酮 100ml, 加入晶种 0.1g, 养晶 120min ;80min 内, 滴加丙酮 300ml, 过滤, 用丙酮洗涤两次滤饼, 控温 40℃, 真空度 0.096MPa 干燥至水分、残溶合格。

[0026] 收率 :95.5%, 含量 :96.5%, 单一最大杂质 :0.3% 杂质总和 :1.2%, 溶液颜色 :2, 澄清度 0.25-。

[0027] 实施例 7 实验对比

按本发明方法制备的产品与按现有技术制备的进行初始实验比较以及加速实验比较。其中样品 A 为本发明实施例 2 所制得的产品, 无水体系产品 1 与无水体系产品 2 按照下述对比实例所述方法制备。对比结果如表 1、表 2 所示。

[0028] 对比实例 1

(1) 成盐 :当温度在 5 ~ 8℃时, 将 20g 头孢噻肟酸和 4.15g 乙酸钠加入到无水溶媒

(35ml 乙酰胺、无水甲醇 15ml) 中进行成盐反应, 搅拌, 待溶液澄清后, 加 0.2g 活性炭脱色 30min, 过滤、无水甲醇洗涤炭层, 合并滤液;

(2) 结晶: 控温 5 ~ 10°C, 40min 内向滤液中滴加 100ml 异丙醇, 加入 0.2g 晶种, 养晶 30min, 继续滴加 350ml 乙酸乙酯析晶;

(3) 过滤, 用乙酸乙酯洗涤得到的头孢噻肟钠晶体, 控温 40°C, 真空度 0.098MPa 干燥得到无水体系产品 1。

[0029] 对比实例 2

(1) 成盐: 当温度在 -5 ~ 0°C 时, 将 20g 头孢噻肟酸、4.20g 异辛酸钠加入到无水溶媒 (15ml 甲酰胺、无水甲醇 45ml) 中进行成盐反应, 搅拌至溶液澄清后, 加 0.2g 活性炭脱色 30min, 过滤、甲酰胺洗涤炭层, 合并滤液;

(2) 结晶: 控温 0 ~ 5°C, 40min 内向滤液中滴加 100ml 丙酮, 加入 0.1g 晶种, 养晶 60min, 继续滴加 400ml 丙酮析晶;

(3) 过滤, 用丙酮洗涤得到的头孢噻肟钠晶体, 控温 45°C, 真空度 0.099MPa 干燥得到无水体系产品 2。

[0030] 表 1 初始实验数据对比

工艺	含量 (%)	最大杂质 (%)	杂质总和 (%)	澄清度 (号)	溶液颜色 (号)	水分 (%)
样品 A	96.2	0.3	1.3	0.25-	2+	1.20
无水体系产品 1	95.1	0.5	1.7	0.25	3	1.15
无水体系产品 2	94.9	0.5	1.9	0.25	3	1.18

样品 A 与无水体系产品 1、2 加速三个月后数据比较:

加速试验条件: 温度: 40°C ± 2°C, 相对湿度: 75% ± 5%, 加速时间: 3 个月。

[0031] 表 2 加速实验数据对比

工艺	含量 (%)	最大杂质 (%)	杂质总和 (%)	澄清度 (号)	溶液颜色 (号)
样品 A	93.5	0.4	1.4	0.25	4+
无水体系产品 1	91.4	0.7	2.2	2+	6-
无水体系产品 2	91.2	0.8	2.4	2+	6

从上述两张表格中的数据可以看出, 使用发明所述方法在含水体系中制得的产品与无水体系产品相比较, 其稳定性较高, 杂质含量低, 溶液澄清度更优, 打破了在含水体系中制得产品质量差的传统观念。