



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111647006 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 202010336056.X

A61P 31/04 (2006.01)

(22) 申请日 2020.04.25

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 109575048 A, 2019.04.05

申请公布号 CN 111647006 A

CN 110393721 A, 2019.11.01

(43) 申请公布日 2020.09.11

CN 109575048 A, 2019.04.05

(73) 专利权人 广东金城金素制药有限公司

CN 1425376 A, 2003.06.25

地址 528400 广东省中山市火炬开发区神农路10号

US 2005119478 A1, 2005.06.02

WO 2011042776 A1, 2011.04.14

(72) 发明人 傅苗青 周白水 李志锋 吴丰喆  
马庆双 俞玉萍 李秋荣 应鹏

CN 1171110 A, 1998.01.21

PL 163670 B1, 1994.04.29

Hong-Woo Lee等. 2-CHLORO-4,6-

(74) 专利代理机构 北京康思博达知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11426  
代理人 张玉玲 范国锋

DIMETHOXY-1,3,5-TRIAZINE: A NEW  
EFFECTIVE AND CONVENIENT COUPLING REAGENT  
FOR CEPHALOSPORIN DERIVATIVES.《SYNTHETIC  
COMMUNICATIONS》.2006,第28卷(第8期),

崔雪君. 头孢噻肟钠杂质谱分析与控制.《中  
国优秀硕士学位论文全文数据库 工程科技I  
辑》.2019,(第4期),

(51) Int. Cl.

审查员 李亚

C07D 501/34 (2006.01)

C07D 501/04 (2006.01)

C07D 501/06 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

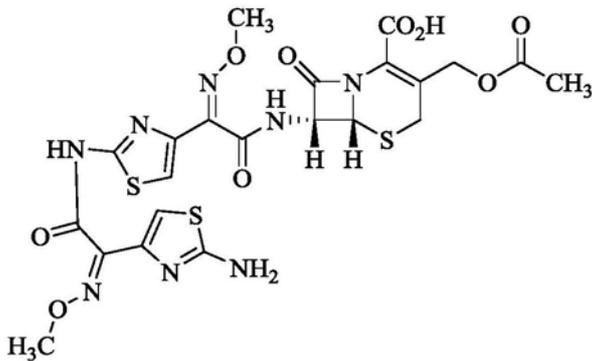
(54) 发明名称

头孢噻肟钠药物制剂及治疗包括伤寒和副  
伤寒的沙门菌感染适应症

(57) 摘要

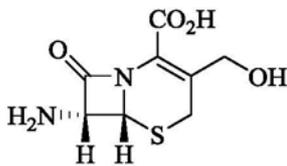
本发明提供了一种头孢噻肟钠、制备方法、  
头孢噻肟钠制剂及用途:其中,头孢噻肟钠的质  
量含量在98%以上,其还包括杂质A、B和C;制备  
时,首先氨噻肟酸和活化剂反应,得到活性酯中  
间体;将7-ACA与活性酯中间体在控温条件下反  
应,调酸,析晶,得到头孢噻肟酸;将头孢噻肟酸  
与成盐剂在成盐溶剂中进行成盐反应,析出后得  
到头孢噻肟钠;所述头孢噻肟钠中杂质含量低,  
有利于长期存储和放置,质量稳定性好,临床疗  
效和安全性更好,可用于治疗包括伤寒和副伤寒  
的沙门菌感染。

1. 头孢噻肟钠的制备方法,其特征在于,  
所述头孢噻肟钠中含有杂质A,



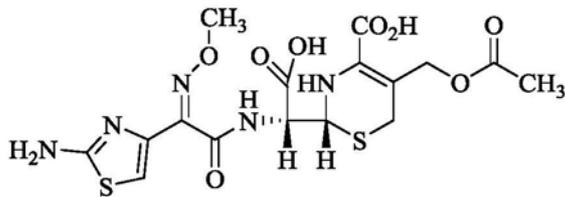
杂质A的质量含量在0.2%以内;

杂质B,



杂质B的质量含量在0.2%以内;

杂质C,



杂质C的质量含量在0.2%以内;

在所述头孢噻肟钠中,按无水物计算,头孢噻肟钠的质量含量在98%以上;

所述制备方法包括以下步骤:

步骤1: 氨噻肟酸和活化剂反应,得到活性酯中间体;

步骤2: 将7-ACA与活性酯中间体在控温条件下反应,调酸,析晶,得到头孢噻肟酸;

步骤3: 将头孢噻肟酸与成盐剂在成盐溶剂中进行成盐反应,析出后得到头孢噻肟钠;

步骤1中,

所述活化剂为2-氯-4,6-二苯基三嗪;

将氨噻肟酸和2-氯-4,6-二苯基三嗪分散于二甲基甲酰胺,降温至0~5℃,控温加入催化剂1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯,加入完毕后提高反应温度至反应结束;

其中,氨噻肟酸与2-氯-4,6-二苯基三嗪的质量比为1.0:3.0~1.0:5.0;

反应结束后还进行后处理;

所述后处理包括加入提取溶剂提取活性酯中间体和加入水性溶液清洗有机溶液并与之分层;

步骤2中,

将7-ACA分散于乙腈中并降温至-5~0℃,滴加缩合剂,再加入活性酯中间体反应至结

束,加入纯化水和醇类溶剂,降温,调节溶液pH至2.3~2.5;析晶,过滤,干燥,得到头孢噻肟酸;

所述缩合剂选自N,0-双(三甲基硅烷)三氟乙酰胺、六甲基二硅脲或N,0-双三甲硅基乙酰胺;

步骤3中,

所述成盐剂为异辛酸钠或乳酸钠;

所述成盐溶剂为注射用水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮中的一种或多种;

成盐反应结束后向反应液中加入二氯甲烷,再滴加析晶溶剂至反应液微浑浊,加入晶种,养晶,继续滴加析晶溶剂,降温后析晶,得到头孢噻肟钠。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述缩合剂为N,0-双三甲硅基乙酰胺。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述成盐溶剂为乙醇水混合液或丙酮水混合液。

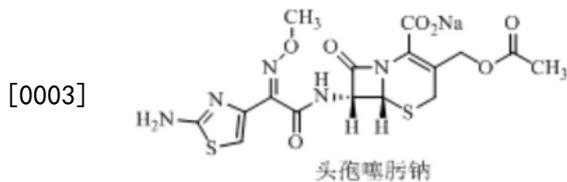
## 头孢噻肟钠药物制剂及治疗包括伤寒和副伤寒的沙门菌感染适应症

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制备技术,特别涉及一种头孢噻肟钠的新合成路线及头孢噻肟钠药物制剂治疗包括伤寒和副伤寒的沙门菌感染的新适应症。

### 背景技术

[0002] 头孢噻肟钠为第三代半合成头孢菌素,对革兰阴性菌作用比第一代与第二代头孢菌素更强,临床应用非常广泛。头孢噻肟钠的结构式为:



[0004] 头孢噻肟钠的制备以合成为主,在现有的合成方法中,中间体活性酯的活性控制难度大、反应条件苛刻、操作复杂,导致生产成本低、产品质量低等问题,使得产品品质不均一、批间产品稳定性差,直接影响临床疗效和安全性。

[0005] 虽然头孢噻肟钠已经大范围使用,但是作为头孢产品,其制备方法、产品的安全性、疗效性和稳定性一直都是技术研究和改进的重点。

[0006] 针对上述问题,本发明人在现有技术的基础上进一步改进,提供了一种品质更高的头孢噻肟钠及其制备方法、头孢噻肟钠药物制剂和新适应症。

### 发明内容

[0007] 为了解决上述问题,本发明人进行了锐意研究,结果发现:通过使用三嗪类活性酯中间体,严格控制其投入量、缩合反应温度和时间,可以很好地降低杂质生成量;在后续头孢噻肟酸成盐及析晶过程中,通过采用合适的反应时间、反应温度和溶液pH,有效降低了杂质的含量,从而完成了本发明。

[0008] 本发明的目的在于提供以下方面:

[0009] 第一方面,本发明提供了一种头孢噻肟钠的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

[0010] 步骤1:氨噻肟酸和活化剂反应,得到活性酯中间体;

[0011] 步骤2:将7-ACA与活性酯中间体在控温条件下反应,调酸,析晶,得到头孢噻肟酸;

[0012] 步骤3:将头孢噻肟酸与成盐剂在成盐溶剂中进行成盐反应,析出后得到头孢噻肟钠。

[0013] 其中,在步骤1中,

[0014] 所述活化剂选自2-氯-4,6-二苯基三嗪、二硫化二苯并噻唑或苯并噻唑,优选为2-氯-4,6-二苯基三嗪;

[0015] 将氨噻肟酸和2-氯-4,6-二苯基三嗪分散于二甲基甲酰胺,降温至0~5℃,控温加入催化剂1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯,加入完毕后提高反应温度至反应结束;

[0016] 反应结束后还进行后处理。

[0017] 其中,在步骤2中,

[0018] 将7-ACA分散于乙腈中并降温至-5~0℃,滴加缩合剂,再加入活性酯中间体反应至结束,加入纯化水和醇类溶剂,降温,调节溶液pH至2.3~2.5;析晶,过滤,干燥,得到头孢噻肟酸;

[0019] 所述缩合剂选自N,0-双(三甲基硅烷)三氟乙酰胺、六甲基二硅脲或N,0-双三甲硅基乙酰胺,优选使用N,0-双三甲硅基乙酰胺作为缩合剂。

[0020] 其中,在步骤3中,

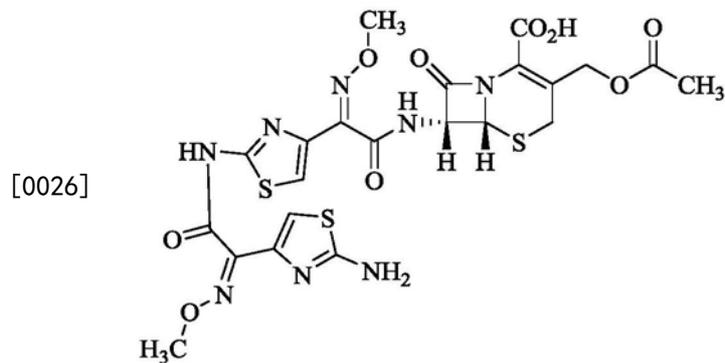
[0021] 所述成盐剂优选为异辛酸钠或乳酸钠;

[0022] 所述成盐溶剂为注射用水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮中的一种或多种,优选为乙醇水混合液或丙酮水混合液;

[0023] 成盐反应结束后向反应液中加入二氯甲烷,再滴加析晶溶剂至反应液微浑浊,加入晶种,养晶,继续滴加析晶溶剂,降温后析晶,得到头孢噻肟钠。

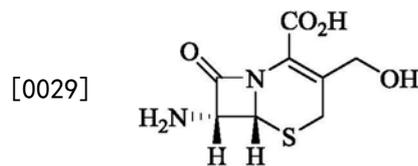
[0024] 第二方面,本发明提供了一种上述方法得到的头孢噻肟钠,头孢噻肟钠的质量含量在98%以上。

[0025] 所述头孢噻肟钠中还含有杂质A,



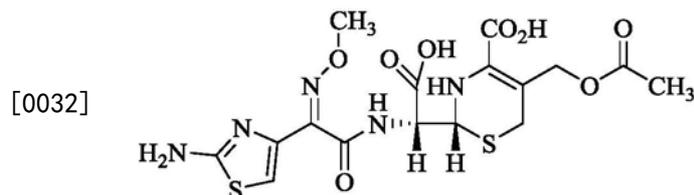
[0027] 杂质A的质量含量在0.25%以内,优选在0.2%以内。

[0028] 优选地,所述头孢噻肟钠中还含有杂质B,



[0030] 杂质B的含量在0.25%以内,优选在0.2%以内;

[0031] 进一步地,还含有杂质C,



[0033] 杂质C的含量在0.25%以内,优选在0.2%以内。

[0034] 第三方面,本发明还提供了以上述方法得到的头孢噻肟钠 为活性成分的头孢噻肟钠单方制剂,所述制剂为注射剂;

[0035] 优选头孢噻肟钠粉碎至粒径D90为20~100 $\mu\text{m}$ 后进行无菌分 装,充氮封装。

[0036] 第四方面,本发明还提供了头孢噻肟钠复方制剂,其包括 以上述方法得到的头孢噻肟钠和增效剂;

[0037] 所述增效剂为他唑巴坦钠、舒巴坦钠或阿维巴坦钠,优选 为舒巴坦钠。

[0038] 第五方面,本发明还提供了上述方法得到的头孢噻肟钠、头孢噻肟钠单方制剂、头孢噻肟钠复方制剂,在制备治疗包括 伤寒和副伤寒的沙门菌感染的药物中的用途。

[0039] 根据本发明提供的头孢噻肟钠及其制备方法和应用,具有 以下有益效果:

[0040] (1) 本发明提供的头孢噻肟钠中杂质含量低,有利于长期 存储和放置,质量稳定性好,临床疗效和安全性更好;

[0041] (2) 本发明提供的头孢噻肟钠制备方法中操作更简单,处 理步骤更简化,经济合理,更适合车间生产;制得 的头孢噻肟 钠产品粒径范围均匀,有利于后续制剂的制备和分装;

[0042] (3) 本发明提供的头孢噻肟钠及其制剂具有治疗包括伤寒 和副伤寒的沙门菌感染的用途。

## 具体实施方式

[0043] 下面通过对本发明进行详细说明,本发明的特点和优点将 随着这些示例性说明而变得更为清楚、明确。

[0044] 在这里专用的词“示例性”意为“用作例子、实施例或说 明性”。这里作为“示例性”所说明的任何实施例不必解释为 优于或好于其它实施例。

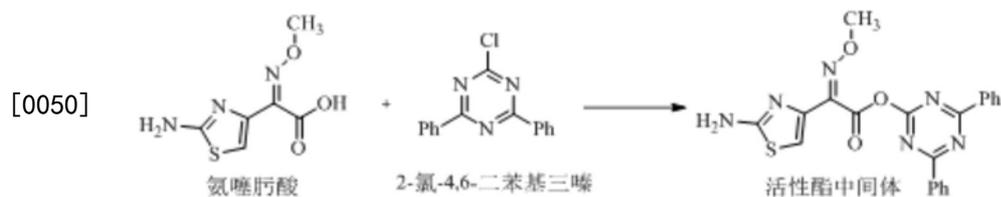
[0045] 以下详述本发明。

[0046] 本发明提供了一种头孢噻肟钠的制备方法,所述制备方法 包括以下步骤:

[0047] 步骤1:氨噻肟酸和活化剂反应,得到活性酯中间体。

[0048] 其中,所述活化剂选自2-氯-4,6-二苯基三嗪、二硫化二苯 并噻唑或苯并噻唑。考虑到二硫化二苯并噻唑或苯并噻唑在后 续反应过程中去除操作复杂,难度很大,并且很难清除干净, 优选使用后处理简单并且反应活性更为温和的2-氯-4,6-二苯基 三嗪作为活化剂。

[0049] 在一种优选的实施方式中,所述活性酯中间体的反应过程 如下:



[0051] 氨噻肟酸与2-氯-4,6-二苯基三嗪反应制备的三嗪类活性 酯,其结构中苯环对电子云密度产生影响,使所制备的三嗪类 活性酯活性温和,降低了工艺杂质的产生。

[0052] 在制备活性酯中间体时,优选将氨噻肟酸和2-氯-4,6-二苯 基三嗪分散于二甲基甲酰胺(DMF)中进行反应。

[0053] 作为反应溶剂的DMF的用量不易过多或过少,过多或过少 时都会导致产物的产率

降低。其中,氨噻肟酸与DMF的质量比为1.0:1.0~1.0:8.0;优选为1.0:3.0~1.0:5.0,可以使反应较为充分,后续处理时也不过分降低产物活性酯中间体的产率。

[0054] 为了保证氨噻肟酸与2-氯-4,6-二苯基三嗪的充分反应,提高氨噻肟酸转化为活性酯中间体的产率,最好使2-氯-4,6-二苯基三嗪的用量稍多。

[0055] 所述氨噻肟酸与2-氯-4,6-二苯基三嗪的摩尔比为1.0:1.0~1.0:1.3,优选为1.0:1.0~1.0:1.1,例如为1.0:1.05。

[0056] 将反应溶液降温至0~5℃,控温加入催化剂1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU),加入完毕后提高反应温度。

[0057] 优选地,将DBU加入反应溶液中搅拌0.5~1h,使DBU与反应物质充分接触,以便降低氨噻肟酸与2-氯-4,6-二苯基三嗪的反应难度。DBU加入量过低时催化反应能力不足,加入量过高时会增加后续处理难度。

[0058] 所述氨噻肟酸与DBU的摩尔比为1.0:1.0~1.0:1.5,优选为1.0:1.0~1.0:1.2;更优选为1.0:1.0~1.0:1.15。

[0059] 反应时,提高溶液的反应温度可以增加反应物质的碰触几率,从而提高反应速率和产物收率。但温度过高会提高非目标基团的反应活性,导致目标反应减少。

[0060] 较好地,将反应温度提高至20~30℃,优选为20~25℃。

[0061] 优选保温反应1~3h,最优选反应1.5~2.5h,例如2h。

[0062] 反应结束后,在步骤1中还包括后处理。所述后处理包括加入提取溶剂提取活性酯中间体和加入水性溶液清洗有机溶液并与其分层。

[0063] 所述提取溶剂是能够与DMF混溶的有机溶剂。较好地,所述提取溶剂选自乙腈、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、甲醇、四氢呋喃中的一种或多种,优选使用溶解性能较好、沸点较低、毒性不大的乙酸乙酯作为提取溶剂。

[0064] 乙酸乙酯用于提取活性酯中间体,其用量会直接影响活性酯中间体的提取率,还会对DMF的残留量产生影响。

[0065] 所述乙酸乙酯与氨噻肟酸的质量比为1.0:5.0~1.0:15.0,优选为1.0:5.0~1.0:10.0,最好为1.0:7.0~1.0:9.0。

[0066] 提取溶剂加入反应溶液中混匀,成为待清洗的有机溶液;加入水性溶液清洗有机溶液中的杂质和DMF,实现提取溶剂和DMF的分离及提高活性酯中间体的纯净度。

[0067] 优选地,将有机溶液依次经过水洗、饱和食盐水洗后干燥,脱除溶剂,得到活性酯中间体。

[0068] 有机溶液与水性溶液混合清洗时与萃取操作相同,由于DMF与水互溶,但水和乙酸乙酯并不互溶,经过多次洗清,会将乙酸乙酯中的DMF逐渐清除,并进一步去除水溶性杂质;减少活性酯中间体的溶剂残留和提高活性酯中间体的纯度。

[0069] 在一种更优选的实施方式中,有机溶液依次经过水洗后还要经酸洗、碱洗,再进行饱和食盐水洗。

[0070] 其中,酸洗时优选为无机酸水溶液,可以选自盐酸、硫酸、硝酸或磷酸中的任意或组合。

[0071] 较好地,酸洗时的溶液为盐酸溶液,优选为0.7~1.5mol/L的盐酸溶液,更优选浓度为0.8~1.2mol/L,可以去除有机溶液中的DBU及其他碱性物质,不会对影响活性酯中

中间体中酯键 的稳定性。

[0072] 其中,碱洗时优选为无机碱水溶液,可以选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或氢氧化钾中的任意或组合。

[0073] 较好地,碱洗时的溶液为 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液,其碱性 相对较温和,不会造成产物中酯键或其他易水解化学键的断裂。所述 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 在碱洗溶液中的质量浓度为8~15%,优选 为9~11%,例如10%。碱洗有机溶液可以去除酸洗时残留的无机酸、反应中剩余的氨基脲酸等酸性物质或带有酸性基团的物质。

[0074] 碱洗结束后,再将有机溶液使用饱和食盐水洗,去除其中 残留的水溶性物质,进一步降低杂质和DMF残留,并对有机溶液进行初步脱水;使用饱和食盐水洗后还有可以避免分层时极易发生的乳化现象,减少产物的损失。

[0075] 在使用水性溶液清洗时,水性溶液的用量为加入的提取溶剂用量的0.5~1.5倍,优选为0.8~1.2倍,最好为0.9~1.1倍。

[0076] 经过多次水性溶液的清洗,有机溶液中基本只留有乙酸乙 酯,DMF残留很少,使得活性酯中间体的析出处理非常简单。

[0077] 在析出处理前,将清洗结束后的有机溶液干燥,优选使用 无水硫酸钠干燥去除水分,再减压浓缩干燥,得到类白色固体,即为活性酯中间体。

[0078] 因为所述活性酯中间体在水中稳定,使得其反应的进行不必再无水溶剂中进行,因而使得反应条件更温和,生产难度更低。

[0079] 进一步地,

[0080] 步骤2:将7-ACA与步骤1中制得的活性酯中间体在控温条件下反应,调酸,析晶,得到头孢噻肟酸。

[0081] 在步骤2中,7-ACA与活性酯中间体在乙腈中反应。为了使 7-ACA与活性酯中间体充分反应,7-ACA与乙腈的质量比为 1.0:3.0~1.0:10.0,优选为1.0:3.0~1.0:8.0,更优选为 1.0:3.0~1.0:5.0。

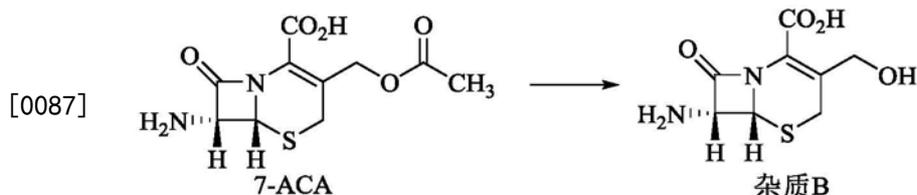
[0082] 反应时,将7-ACA分散于乙腈中并降温至-5~0℃,滴加缩 合剂,再加入活性酯中间体反应。

[0083] 所述缩合剂可以为N,0-双(三甲基硅烷)三氟乙酰胺、六甲 基二硅脲或N,0-双三甲硅基乙酰胺,优选使用N,0-双三甲硅基 乙酰胺作为缩合剂,N,0-双三甲硅基乙酰胺反应条件温和,反 应彻底,收率高。

[0084] 较好地,7-ACA与N,0-双三甲硅基乙酰胺的摩尔比为 1.0:2.0~1.0:2.5;优选为 1.0:2.0~1.0:2.2。

[0085] 缩合剂加入反应体系后会进行产热反应,导致反应体系中 局部温度过高和反应体系温度上升,很不利于7-ACA的稳定。

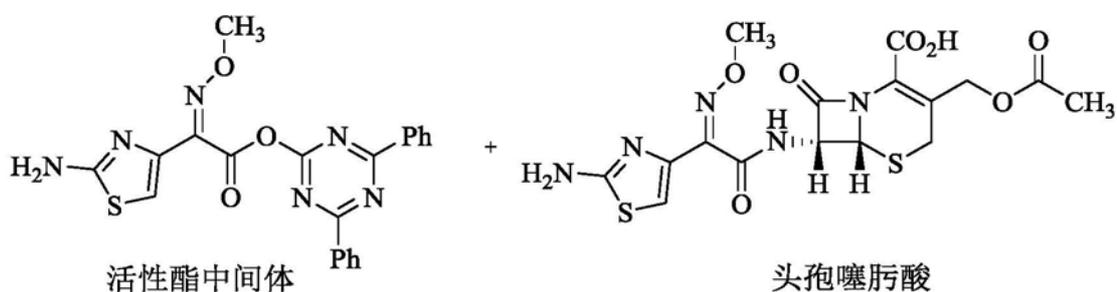
[0086] 研究发现,在步骤2中,7-ACA中的酯键,在温度过高时,由于反应体系及溶剂中引入或残存的少量水,导致降解反应发生,可能会断裂生成杂质B,如下图所示:



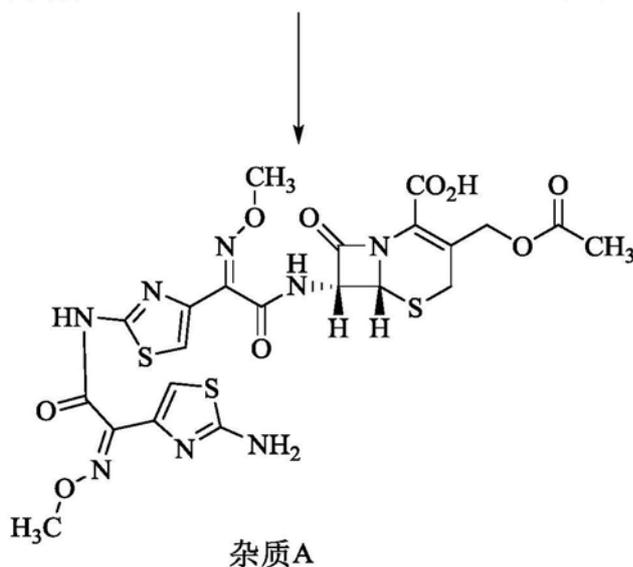
[0088] 优选将缩合剂滴加入反应体系中,并在加入过程中控制反应体系的稳定保持 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,进行降低7-ACA的受热降解,减少杂质B的产生。

[0089] 进一步地,向反应体系中加入活性酯中间体与7-ACA反应。随着反应的进行,头孢噻肟酸的生成越来越多,其同样含有活泼氨基,在反应温度过高或者反应时间过长或者活性酯中间体含量较高的时候都有可能与活性酯中间体发生反应。

[0090] 因而,在步骤2中,活性酯中间体和头孢噻肟酸还可能发生副反应生成杂质A,其生成过程如下所示:



[0091]



[0092] 优选地,控制反应体系的稳定保持 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,在控温条件下分批加入步骤1中制得的活性酯中间体,加入结束后搅拌反应。

[0093] 反应时控制温度为 $-10\sim 10^{\circ}\text{C}$ ,优选为 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ ,低温反应可以减少基团的破坏,还可以进一步减弱活性酯中间体的反应活性,降低非目标产品或副反应的生成,优选地,减少杂质A的生成。

[0094] 为了保证反应的充分进行,最好反应 $1\sim 3\text{h}$ ,优选 $1\sim 2\text{h}$ 。

[0095] 另外,7-ACA与活性酯中间体的加入量对于控制杂质A的产生具有重要影响,较好地,所述7-ACA与活性酯中间体的摩尔比为 $1.0:1.0\sim 1.0:1.3$ ,优选为 $1.0:1.0\sim 1.0:1.2$ ,更优选为 $1.0:1.0\sim 1.0:1.1$ ,例如 $1.0:1.05$ 。

[0096] 通过对反应温度、活性酯中间体用量和加入方式的控制，可以降低杂质A的生成量；通过后处理，可以使得杂质A在产品 头孢噻肟钠中的质量含量不超过0.25%，优选在0.2%以内。

[0097] 另外，研究还发现，活性酯中间体加入后，其残留的水分 也很容易使7-ACA中的酯键水解。通过反应条件的严格控制，以及后处理，可以使杂质B的质量含量不超过0.25%，优选在0.2%以内。

[0098] 反应结束后，加入纯化水和醇类溶剂使反应停止。所述醇类溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇中的一种或多种，优选为甲醇或乙醇，更优选为毒性较低的乙醇。

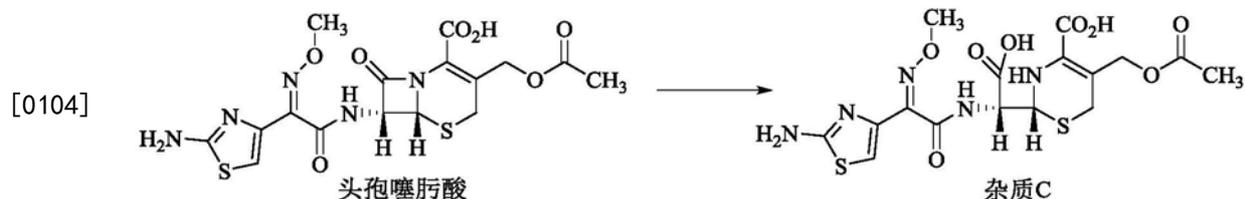
[0099] 其中，所述醇类溶剂的加入量为7-ACA质量的5~25%，优选10~20%。醇类溶剂的加入可以提高反应溶液的脂溶性，充分溶解杂质A，从而在后续的析出处理中去除杂质A。

[0100] 加入纯化水可以提高头孢噻肟酸的析出产量，所述7-ACA与加入纯化水的质量比为1.0:10.0~1.0:16.0；优选为1.0:11.0~1.0:13.0。

[0101] 上述范围内的纯化水和醇类溶剂用量，同时考虑了对产物收率的影响、杂质以及溶剂的有效利用率；若用量比低于最小临界值，则溶剂的加入对头孢噻肟酸收率及杂质去除的影响不明显；若用量比高于最大临界值，虽然有效提高了杂质去除效果，但头孢噻肟酸的收率及溶剂的有效利用率低，不适合大规模生产。

[0102] 加入纯化水和醇类溶剂后，搅拌下降温至0~10℃，优选为0~5℃，调节溶液pH至酸性。

[0103] 在将溶液调节为酸性的过程中，由于溶液中含有大量水，头孢噻肟酸的四环结构很容易水解断裂，形成杂质C。



[0105] 为了避免四环结构的降解，或者，减少杂质C的生成，发明人发现，调节溶液pH至2~2.5会比较有利于头孢噻肟酸的析出，但当调节溶液pH至2.3~2.5，特别是2.4~2.5时会显著降低杂质C的生成。

[0106] 优选地，滴加盐酸调节pH至2.4~2.5，滴加盐酸的过程中控制溶液温度不超过10℃，避免产物的水解。

[0107] 调节完毕，于0~10℃，优选为0~5℃保温析晶，优选2~3h，过滤，干燥，得到白色固体，即为头孢噻肟酸。

[0108] 本发明提供的头孢噻肟钠的制备方法还包括，

[0109] 步骤3：将步骤2中制得的首孢噻肟酸与成盐剂在成盐溶剂中进行成盐反应，析出后得到头孢噻肟钠。

[0110] 在步骤3中，头孢噻肟酸与成盐剂反应时最好加入抗氧化剂，避免因头孢噻肟酸氧化造成的溶液颜色变深、产品发黄、杂质增多等影响产品外观和品质的问题。

[0111] 所述抗氧化剂选自亚硫酸钠、焦亚硫酸钠或维生素C，优选使用亚硫酸钠。抗氧化

剂的用量为头孢噻肟酸质量的 0.5%~2.5%，优选为1.0%~2%。

[0112] 优选将抗氧化剂加入成盐溶剂中溶解，降温至5~10℃，加入将步骤2中制得 的头孢噻肟酸。

[0113] 所述成盐溶剂为注射用水、甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮中 的一种或多种，优选为乙醇水混合液或丙酮水混合液，更优选 为丙酮水混合液。

[0114] 较好地，在所述成盐溶剂中，水和丙酮的体积比为2~5:1， 优选为3~4:1。通过丙酮的加入，还可以进一步去除头孢噻肟酸 中的杂质A。同时，杂质B在成盐溶剂中的溶解性 较好，成盐过 程中也可进一步消除杂质B。

[0115] 所述头孢噻肟酸与成盐溶剂的质量比为1.0:0.7~1.0:2.0，优 选为1.0:0.9~1.0:1.4。

[0116] 将溶液温度控制在5~10℃，加入成盐剂的水溶液。

[0117] 所述成盐剂优选为异辛酸钠或乳酸钠，优选使用成盐性更 好的异辛酸钠。所述成盐剂最好溶解后加入，有利于成盐反应 的充分进行和缩短反应时间。

[0118] 较好地，成盐剂溶解于注射用水中，可以使用饱和溶液参 加成盐反应，也可以设定成盐剂的浓度。优选地，成盐剂的浓 度为0.6~0.9g/ml，最好为0.7~0.9g/ml，例如 0.8g/ml，可以减少 加入的成盐剂溶液的体积，从而减少后续的析晶溶剂的用量。

[0119] 在成盐反应中，当溶液中pH值偏高或溶液温度偏高时，头 孢噻肟酸中的酰胺四环很容易水解断裂，生成杂质C。

[0120] 而当成盐剂的浓度过高时，加入时很容易造成反应溶液中 成盐剂局部浓度过高，使得局部环境偏碱性或过热，发生开环 反应提高杂质C的含量；成盐剂浓度过低时很容易 造成产物产 率降低，在溶液中损失过多。

[0121] 成盐剂的用量一般与头孢噻肟酸等摩尔当量，优选为头孢 噻肟酸摩尔当量的1~1.2倍。

[0122] 向加入头孢噻肟酸的成盐溶液中滴加成盐剂溶液，滴加结 束后继续搅拌反应0.5~1h，使成盐反应充分进行。

[0123] 在一种优选的实施方式中，向反应溶液中加入活性炭脱色， 最好为药用针用活性 炭进行吸附，不仅可以脱色，还有助于去 除溶液中可能存在的热源等过敏原。

[0124] 过滤后加入二氯甲烷降低反应溶液体系的极性，有助于提 高杂质A和C的溶解度 和降低头孢噻肟钠的溶解性，从而实现头 孢噻肟钠的进一步纯化。

[0125] 所述二氯甲烷加入量为头孢噻肟酸质量的20~40%；优选为 25~35%。

[0126] 向反应溶液中滴加析晶溶剂至反应液微浑浊，加入晶种， 养晶，继续滴加析晶溶 剂，降温后析晶。

[0127] 所述析晶溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮中的一种或多 种，优选为丙酮、乙醇，更 优选为丙酮。

[0128] 析晶溶剂加至反应液微浑浊时产物最容易析出，特别是在 受到晶种的诱导后更 容易析出。所述晶种的品质应当符合目标 产品的质量要求。

[0129] 优选养晶1~2h；养晶过程中不断搅拌，搅拌速率为50~80 转/分钟，优选为60~80转/分钟。

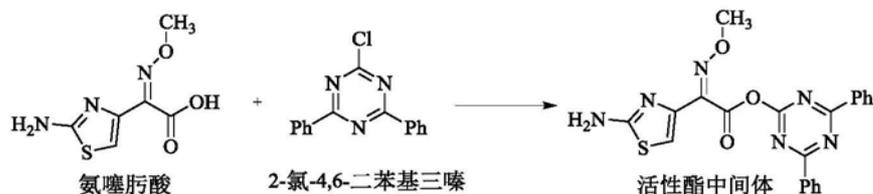
[0130] 继续滴加析晶溶剂改变反应液的性质，滴加毕，降温至 5~10℃后保温析晶，优选

析晶2~4h,更优选析晶2~3h。降温后 不仅可以提高产物的析出量,还可以减少产物的水解。优选继续滴加的析晶溶剂为第一次加入析晶溶剂的体积的2.5~4倍。

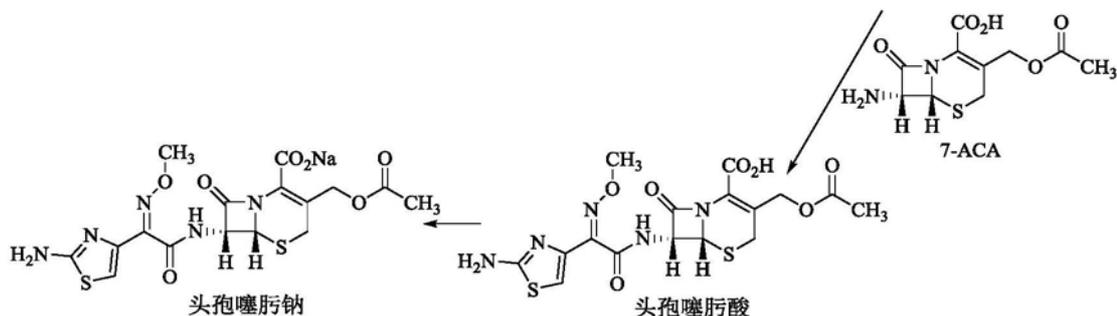
[0131] 析晶过程中不断搅拌,搅拌速率为50~120转/分钟,优选为 70~100转/分钟。

[0132] 过滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻肟钠。特别地,真空干燥,使头孢噻肟钠中的水分不高于1.0%,以提高储存中 头孢噻肟钠的稳定性。

[0133] 在一种优选的实施方式中,本发明提供的头孢噻肟钠的制 备方法按照如下进行:



[0134]



[0135] 本发明提供的头孢噻肟钠的制备方法中,杂质A在头孢噻 肟酸缩合过程产生,通过使用三嗪类活性酯中间体,严格控制 其投入量、缩合反应温度和时间,可以很好地降低杂质A的生 成量;在后续处理过程加入醇类溶剂可以有效地去除杂质A。而在头孢噻肟酸的成盐及析晶过程中,亦能够很好的降低杂质 A的含量。

[0136] 杂质B在头孢噻肟酸缩合过程和头孢噻肟钠的制备过程中 产生。通过采用合适的反应时间和反应温度,减少了7-ACA的 剩余量,降低了其水解的可能性;同时杂质B在成盐溶液中溶 解性较好,成盐反应过程中进一步消除。

[0137] 对于杂质C,在头孢噻肟酸后处理过程中严格控制其酸化 pH值,采用合适的析晶温度和溶剂,有效地降低了杂质C的生 成量。

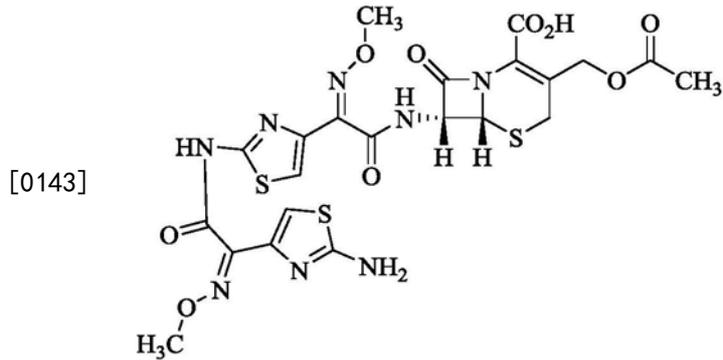
[0138] 本发明提供的头孢噻肟钠的制备方法工业可行、制备难度 低,制得的首孢噻肟钠中杂质含量低,纯度高,色白,稳定性 好,有助于降低制剂制备工艺的难度。

[0139] 同时,本发明提供的头孢噻肟钠制备方法合成步骤简单, 操作过程处理难度低,非常适合车间生产。

[0140] 本发明还提供了一种使用上述制备方法得到的头孢噻肟 钠,该头孢噻肟钠的含 量高、纯度好,粒径分布均匀。

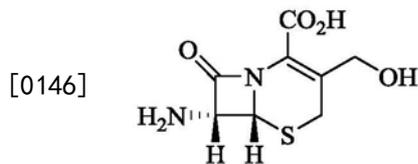
[0141] 在头孢噻肟钠中,按无水物计算,头孢噻肟钠的质量含量 在98%以上,或者纯度 在99.2%以上。

[0142] 其中,所述头孢噻肟钠中含有杂质A,



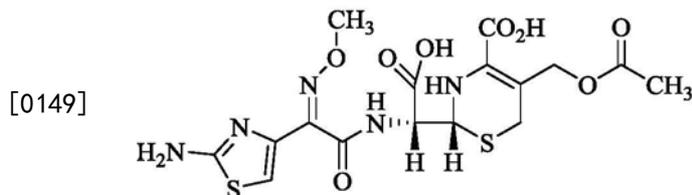
[0144] 杂质A的质量含量在0.25%以内,优选在0.2%以内,更优选 在0.1%以内;

[0145] 还含有杂质B,



[0147] 杂质B的质量含量在0.25%以内,优选在0.2%以内,更优选 在0.1%以内;

[0148] 进一步地,还含有杂质C,



[0150] 杂质C的质量含量在0.25%以内,优选在0.2%以内,更优选 在0.1%以内。

[0151] 所述头孢噻肟钠质量稳定性良好,在长期试验条件(25℃ ±2℃/60%RH±10%RH)下放置24个月后,杂质A优选在0.25% 以内,更优选在0.2%以内。杂质B优选在0.25% 以内,更优选在 0.2%以内。杂质C优选在0.25%以内,更优选在0.2%以内,例如 0.19%。

[0152] 该头孢噻肟钠中,有机溶剂残留量,特别是DMF、乙酸乙 酯、乙腈、乙醇、二氯甲烷、丙酮的残留量很低,安全性好。

[0153] 本发明还提供了一种头孢噻肟钠单方制剂,其以上述方法 制得的首孢噻肟钠为活性成分,优选为注射剂。

[0154] 在一种优选的实施方式中,所述头孢噻肟钠单方制剂为无 菌分装工艺,头孢噻肟钠粉碎后分装,充氮封装。

[0155] 所述制剂中,头孢噻肟钠经粉碎处理后再进行无菌分装, 优选粉碎至粒径D90为20~100μm,更优选为30~80μm,使用时 溶解速度快。

[0156] 本发明还提供了一种头孢噻肟钠复方制剂,其中包含有活 性成分头孢噻肟钠和增效剂。

[0157] 所述增效剂为他唑巴坦钠、舒巴坦钠或阿维巴坦钠,优选 为舒巴坦钠。

[0158] 所述头孢噻肟钠(以头孢噻肟计)与舒巴坦钠(以舒巴坦 计)的重量配比为2~8:1,优选为2~4:1。

[0159] 在一种更优选的实施方式中,所述头孢噻肟钠(以头孢噻 肟计)与舒巴坦钠(以舒巴坦计)的重量配比为2:1。

[0160] 舒巴坦钠为β内酰胺酶抑制,与头孢噻肟钠联合使用时会使 头孢噻肟钠对β内酰胺酶更加稳定,进一步提高头孢噻肟钠的抗 菌作用。

[0161] 所述头孢噻肟钠复方制剂可以是活性成分混合均匀后无菌 分装制备,也可以为冷冻干燥制得。

[0162] 最好在所述头孢噻肟钠复方制剂中,活性成分都经过粉碎 处理,或制得的复方制剂中活性成分的粒径都很小,可以快速 溶解,满足临床使用需求。

[0163] 由于头孢噻肟钠对氧气不稳定,制剂分装时优选使用氮气 特别是高纯氮气(99.999%以上)进行保护,通过除去分装瓶 中的氧气以提高长期存储下的稳定性,降低氧化降解杂质的产 生,提高临床疗效和使用安全性。

[0164] 根据前述方法得到的头孢噻肟钠、头孢噻肟钠单方制剂、头孢噻肟钠复方制剂,本发明还提供了一种在制备治疗包括伤 寒和副伤寒的沙门菌感染的药物中的用途。

[0165] 其中,所述伤寒是由伤寒沙门菌经肠道引起的全身性急性 传染病,主要发病于回肠下端,临床症状为持续的发热、全身 中毒症状以及腹泻腹痛等消化道症状,还可见到玫瑰疹、肝脾 肿大、白细胞减少、神经精神系统症状等。发病以夏秋两季多 见,多发于生活条件、卫生条件差的发展中国家,主要通过水 源和食物传播。

[0166] 所述副伤寒是由副伤寒沙门菌引起的急性消化道传染病,与伤寒杆菌同属沙门 氏菌属,副伤寒临床表现与伤寒相似,但 病情更轻、病程较短。起病常有腹痛、腹泻、呕吐等急性胃肠 炎等症状。

[0167] 本发明提供的头孢噻肟钠、头孢噻肟钠单方制剂、头孢噻 肟钠复方制剂用于治疗伤寒或副伤寒时,也可适用于儿童、孕 妇和哺乳期妇女。

[0168] 实施例

[0169] 实施例1

[0170] 活性酯中间体的制备:

[0171] 将氨噻肟酸500.0g和2-氯-4,6-二苯基三嗪700.0g分散于 2.0kg DMF中,降温至2~5℃,控温加入380.0g DBU,加入完毕 后搅拌0.5h,升温至20~25℃保温反应2h。反应结 束,加入4.0kg 乙酸乙酯,有机相经等量的纯化水洗,1mol/L盐酸溶液洗,10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后于50℃减 压浓缩,得到活性酯中间体988.5g,收率 92.0%。

[0172] 头孢噻肟酸的制备:

[0173] 向反应瓶中加入500.0g 7-ACA,2.0kg乙腈,搅拌下将反应 体系降温至-5~0℃,控温-5~0℃滴加784.0g N,0-双三甲硅基乙 酰胺,控温-5~0℃下分批逐次加入834.0g活 性酯中间体,加入 完毕后于后保温反应1h。反应结束后,加入6.0kg纯化和100.0g 乙醇,降 温至0~5℃,滴加盐酸调节pH至2.5,保温析晶2h,过 滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻 肟酸778.4g,收率:93.1%。

[0174] 头孢噻肟钠的制备:

[0175] 向反应瓶中加入700g注射用水和丙酮的混合溶剂(水:丙 酮=3:1),加入7g亚硫 酸钠搅拌溶解,降温至5~10℃,加入700g 头孢噻肟酸,搅拌至溶清,控温下滴加异辛酸钠 水溶液350ml (含异辛酸钠281.0g),滴加毕,反应30min;再加入10g药用 级别的针用活性 炭脱色1h,0.2μm的微孔滤膜过滤去除活性炭, 升温至10~15℃,加入200g二氯甲烷,滴加

丙酮约1000g至反应液微浑浊,加入0.1g晶种,70转/分钟下养晶1h,继续滴加析晶溶剂丙酮3000g后,降温5~10℃保温析晶2h,期间搅拌速率100转/分钟。过滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻肟钠697.3g,收率:95.0%。

[0176] 实施例2

[0177] 活性酯中间体的制备:

[0178] 将500.0g氨噻肟酸,700.0g 2-氯-4,6-二苯基三嗪分散于1.5kg DMF中,降温0~5℃,控温下加入395g DBU,加入完毕后搅拌0.75h,升温至20~23℃保温反应2h。反应结束后,加入3.5kg 乙酸乙酯,有机相经3.8kg的纯化水水洗、1mol/L盐酸溶液洗、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗、饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后于50℃减压浓缩,得到类白色固体的活性酯中间体979.1g,收率91.1%。

[0179] 头孢噻肟酸的制备:

[0180] 向反应瓶中加入500.0g 7-ACA,1.75kg乙腈,搅拌下将反应体系降温至-5~-2℃,控温下滴加750g N,0-双三甲硅基乙酰胺,继续控温分批加入795g活性酯中间体,加入完毕保温反应2h。反应结束后,加入5.5kg纯化水和100.0g乙醇,降温至0~5℃,滴加盐酸调节pH至2.4,保温析晶2h,过滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻肟酸774.2g,收率:92.6%。

[0181] 头孢噻肟钠的制备:

[0182] 向反应瓶中加入700g注射用水和丙酮的混合溶剂(水:丙酮=3.5:1),加入7g亚硫酸钠搅拌溶解,降温至5~10℃,加入700g头孢噻肟酸,搅拌至溶清,控温5~10℃滴加异辛酸钠水溶液350ml(含异辛酸钠281.0g),滴加毕,反应30min,再加入10g药用级别的针用活性炭脱色1h,0.2μm的微孔滤膜过滤去除活性炭,升温至10~15℃,加入245g二氯甲烷,滴加析晶溶剂丙酮约1300g至反应液微浑浊,加入0.1g晶种,60转/分钟下养晶1h,继续滴加析晶溶剂丙酮3300g,滴加毕,降温5~10℃保温析晶2h,期间搅拌速率90转/分钟,过滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻肟钠682.7g,收率:93.0%。

[0183] 实施例3

[0184] 活性酯中间体的制备:

[0185] 将500.0g氨噻肟酸,700.0g 2-氯-4,6-二苯基三嗪分散于2.5kg DMF中,降温0~5℃,控温下加入390g DBU,加入完毕后搅拌0.5h,升温至20~25℃保温反应2h。反应结束后加入4.5kg 乙酸乙酯,有机相经4.9kg的纯化水水洗、1mol/L盐酸溶液洗、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗、饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥后于50℃减压浓缩,得到类白色固体,即为活性酯中间体980.3g,收率91.2%。

[0186] 头孢噻肟酸的制备:

[0187] 向反应瓶中加入500.0g 7-ACA,2.0kg乙腈,开启搅拌,将反应体系降温至-5~-3℃,控温下滴加810gN,0-双三甲硅基乙酰胺,继续控温分批加入870g活性酯中间体,加入完毕保温反应2h。反应结束后,加入6.5kg纯化水和100.0g乙醇,降温至0~5℃,滴加盐酸调节pH至2.5,保温析晶2h,过滤,干燥,得到白色固体,即为头孢噻肟酸775.9g,收率:92.8%。

[0188] 头孢噻肟钠的制备:

[0189] 向反应瓶中加入700g注射用水和丙酮的混合溶剂(水:丙酮=3.2:1),加入7g亚

硫酸钠搅拌溶解,降温至5~10℃,加入 700g头孢噻肟酸,搅拌至溶清,控温5~10℃滴加异辛酸钠水溶液350ml(含异辛酸钠281.0g),滴加毕,反应30min,再加入 10g药用级别的针用活性炭脱色1h,0.2μm的微孔滤膜过滤去除 活性炭,升温至10~15℃,加入180g二氯甲烷,滴加析晶溶剂 丙酮约1200g至反应液微浑浊,加入0.1g晶种,80转/分钟下养 晶1h,继续滴加析晶溶剂丙酮3500g,滴加毕,降温5~10℃保 温析晶2h,期间搅拌速率80转/分钟,过滤,干燥,得到白色固 体,即为头孢噻肟钠692.5g,收率:94.3%。

[0190] 实施例4

[0191] 采用球磨机粉碎实施例1-3制备的头孢噻肟钠,得到D90分 别为53.46μm、59.93μm、57.21μm的头孢噻肟钠粉体。

[0192] 取头孢噻肟钠粉体,以头孢噻肟计1.0g装量,密封,包装, 分别得到头孢噻肟钠制剂A、B和C。

[0193] 实施例5

[0194] 采用球磨机粉碎实施例1制备的头孢噻肟钠,得到D90为50.36μm头孢噻肟钠粉体。

[0195] 市售药用舒巴坦钠粉体的D90为45.33μm。

[0196] 取头孢噻肟钠粉体和舒巴坦钠粉体,按照2:1的质量比, 以头孢噻肟计1.0g装量,密封,包装,得到头孢噻肟钠制剂D。

[0197] 实验例

[0198] 实验例1

[0199] 按照《中国药典》2015版头孢噻肟钠项下方法检测实施例 1-3中得到的头孢噻肟钠有关物质、含量和残留溶剂,结果如下 表1所示:

[0200] 表1

检测项目		检测结果		
		实施例1	实施例2	实施例3
性状		白色结晶	白色结晶	白色结晶
有关物质	杂质A/%	0.08	0.11	0.10
	杂质B/%	0.03	0.03	0.04
	杂质C/%	0.05	0.05	0.05
	其他最大单杂/%	0.05	0.07	0.04
	总杂/%	0.35	0.37	0.34
含量(按头孢噻肟钠无水物计/%)		99.3	99.1	99.2
有机溶剂残留	DMF	未检出	未检出	未检出
	乙酸乙酯	0.0007%	0.0004%	0.0008%
	乙腈	未检出	未检出	未检出
	乙醇	0.0005%	0.0004%	0.0007%
	二氯甲烷	未检出	未检出	未检出
	丙酮	0.0007%	0.0008%	0.0006%

[0202] 由检测结果可以看出,实施例1-3制得的产品中杂质含量低,DMF去除彻底,产品有机溶剂残留少,品质高。

[0203] 实验例2

[0204] 按照实验例1中方法测定实施例1-3制得的头孢噻肟钠在长期试验条件(25℃±2℃、60%RH±10%RH)下分别放置6、12、24月下的质量含量、杂质A、B和C的质量含量。

[0205] 结果如下:

存储时间	项目	按头孢噻肟钠无水物计算, 含量(%)	杂质 A (%)	杂质 B (%)	杂质 C (%)	其他最大单杂/%	总杂(%)
6 月	实施例 1	99.1	0.10	0.06	0.09	0.10	0.45
	实施例 2	98.9	0.13	0.05	0.10	0.13	0.50
	实施例 3	99.0	0.12	0.06	0.11	0.11	0.49
12 月	实施例 1	98.8	0.13	0.08	0.11	0.13	0.57
	实施例 2	98.7	0.15	0.07	0.12	0.15	0.59
	实施例 3	98.7	0.14	0.09	0.14	0.14	0.59
24 月	实施例 1	98.1	0.17	0.09	0.19	0.17	0.72
	实施例 2	98.0	0.17	0.09	0.18	0.16	0.74
	实施例 3	98.1	0.19	0.10	0.19	0.19	0.73

[0207] 可见,经过长期试验后,实施例1-3中的头孢噻肟钠的含量 依旧很稳定,说明其具有较高的稳定性和安全性。

[0208] 实验例3

[0209] 按照《中国药典》2015版头孢噻肟钠项下方法对实施例4 中得到的头孢噻肟钠制剂含量、有关物质进行检测,结果如下表2 所示:

[0210] 表2

项目	按平均装量计	杂质A	杂质B	杂质C	其他最大单	总杂(%)
	算, 含头孢噻肟钠应为标示量的百分比/%	(%)	(%)	(%)	杂 (%)	
制剂A	99.2	0.08	0.03	0.06	0.05	0.35
制剂B	99.1	0.11	0.03	0.04	0.07	0.37
制剂C	99.3	0.10	0.05	0.05	0.04	0.34

[0213] 由表可知,制剂A、B和C的质量良好。

[0214] 实验例4

[0215] 按照实验例3中方法测定实施例4制得的头孢噻肟钠制剂中 头孢噻肟钠的含量(测定量相对标示量的相对值)、有关物质。所述检测样品在长期试验条件(25℃±2℃/60%RH±10%RH)下 分别放置6、12、24月。结果如下:

存储时间	项目	按平均装量计算,含头孢噻肟钠应为标示量的%	杂质A (%)	杂质B (%)	杂质C (%)	其他最大单杂/%	总杂 (%)
6月	制剂A	99.1	0.10	0.07	0.10	0.11	0.48
	制剂B	98.9	0.13	0.05	0.11	0.13	0.53
	制剂C	99.0	0.12	0.07	0.11	0.12	0.51
12月	制剂A	99.0	0.13	0.09	0.11	0.14	0.60
	制剂B	98.9	0.15	0.08	0.13	0.15	0.62
	制剂C	98.7	0.15	0.09	0.14	0.15	0.62
24月	制剂A	98.5	0.16	0.10	0.18	0.17	0.73
	制剂B	98.2	0.17	0.09	0.18	0.17	0.75
	制剂C	98.1	0.18	0.10	0.19	0.18	0.78

[0217] 可见,经过长期试验后,制剂A-C中头孢噻肟钠的含量很稳定,只有少量降解;制剂的长期稳定性良好,具有较长的货架期。

[0218] 实验例5

[0219] 取健康小鼠(4周龄,体重18-20g)100只,随机分为安慰剂组和观察组,每组50只,雌雄各半。分别接种伤寒沙门菌  $1 \times 10^8$ /只,得到具有伤寒的模型小鼠。

[0220] 取实施例4中头孢噻肟钠制剂A,对观察组分别以 110mg/kg (以头孢噻肟钠计)的尾静脉注射给药,给药频率24h,同时对安慰剂组给与尾静脉注射给药(生理盐水),给药频率 24h;治疗5天后,记录临床症状,处死小鼠,解剖,观察脾脏、肝病理情况。

[0221] 其中,伤寒痊愈、好转、显效和无效的判断标准:

[0222] 痊愈:体温正常、肝脾正常、肝功能正常;

[0223] 好转:体温基本正常、肝脾明显减小、肝功能正常;

[0224] 显效:体温降低、肝脾明显减小、肝功能正常;

[0225] 无效:发热、肝脾肿大、肝功能明显异常

[0226] 其中,伤寒小鼠的治疗结果为:

[0227] 观察组:痊愈37只,好转6只,显效3只,无效4只。

[0228] 安慰剂组:痊愈4只,好转7只,显效9只,无效30只。

[0229] 可见,观察组对大鼠伤寒治疗效果明显好于安慰剂组。

[0230] 实验例6

[0231] 取健康小鼠(4周龄,体重18-20g)100只,随机分为安慰剂组和观察组,每组50只,雌雄各半。分别接种副伤寒沙门菌  $1 \times 10^8$ /只,得到具有副伤寒的模型小鼠。

[0232] 取实施例4中头孢噻肟钠制剂A,对观察组分别以 110mg/kg (以头孢噻肟钠计)的尾静脉注射给药,给药频率24h,同时对安慰剂组给与尾静脉注射给药(生理盐水),给药频

率24h;治疗3天后,记录临床症状。

[0233] 其中,副伤寒痊愈、好转、显效和无效的判断标准:

[0234] 痊愈:体温正常、无明显波动;

[0235] 好转:体温基本正常、有部分波动;

[0236] 显效:体温降低、波动明显;

[0237] 无效:发热

[0238] 其中,副伤寒小鼠的治疗结果为:

[0239] 观察组:痊愈39只,好转7只,显效2只,无效2只。

[0240] 安慰剂组:痊愈5只,好转6只,显效10只,无效29只。

[0241] 可见,观察组对大鼠副伤寒治疗效果明显好于安慰剂组。

[0242] 以上结合具体实施方式和范例性实例对本发明进行了详细说明,不过这些说明并不能理解为对本发明的限制。本领域技术人员理解,在不偏离本发明精神和范围的情况下,可以对本发明技术方案及其实施方式进行多种等价替换、修饰或改进,这些均落入本发明的范围内。本发明的保护范围以所附权利要求为准。