

头孢噻肟成钠盐的工艺研究

卢娥辉¹, 郑熙展² (1. 汕头金石制药总厂, 广东 汕头 515041; 2. 汕头金石粉针剂有限公司, 广东 汕头 515041)

摘要:目的 优选头孢噻肟成钠盐的工艺。方法 以头孢噻肟酸为原料, 采用正交试验法确定头孢噻肟成钠盐的最佳反应温度、成钠剂、有机溶媒; 再以确定的工艺条件作重复试验, 并将生成样品进行加速稳定性试验。结果 头孢噻肟钠收率达 93% (以头孢噻肟酸计), 成品质量稳定且符合中国药典 2000 年版二部标准规定。结论 本小试工艺合理, 适合于进一步扩大中试生产。

关键词: 头孢噻肟钠; 正交试验法; 成钠盐工艺; 重复试验

中图分类号: TQ465.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)02-0117-04

The studies on the technics of cefotaxime formed sodium salt

LU E-hui¹, ZHENG Xi-zhan² (Shantou Jinshi General Pharmaceutical Factory, Shantou 515041, China; 2. Shantou Jinshi Sterilize Powder for Injection Co., Ltd, Shantou 515041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To choose the optimum technics of cefotaxime formed sodium salt. **METHODS** The optimum reactive temperature, sodium donor, organic solvent of cefotaxime formed sodium salt in technics was confirmed by orthogonal test method with cefotaxime as raw material; The repeating test continued according as certain technics condition, and the created sample carried through accelerate test. **RESULTS** The yield of cefotaxime sodium obtained 93%. (accounted with cefotaxime), and the product quality accorded with the standard of CP edition 2000. **CONCLUSION** This diminutive test technics is rationalized, adapt to enlarge medium test production.

KEY WORDS: cefotaxime sodium; orthogonal test method; formed sodium salt technics; repeating test

头孢噻肟钠(cefotaxime sodium)(I)是第三代头孢菌素, 具有抗菌谱广、稳定和安全的特性。本品由德国 Hoechst 公司和法国 Roussel 公司开发, 1980 年首次在德国上市。因具有以氨基噻唑基-顺-甲氧基乙酰基将头孢菌素骨架中第七位的氨基酰化的结构, 对 G(-) 杆菌及耐药菌的抗菌活性比第一、二代头孢菌素强几十倍、几百倍, 并具有肾毒性小的特点, 价格较便宜, 因此是目前临床较为广泛使用的抗生素品种。

据文献报道^[1-6], 头孢噻肟酸钠(I)的合成方法, 大多是以头孢噻肟酸^[7-9](II)为起始原料, 以碳酸氢钠、氢氧化钠、2-乙基己酸钠、无水乙酸钠等为成钠剂, 以少量水作溶剂, 生成溶于水的(I), 再滴加有机溶媒如无水乙醇、丙酮、异丙醇等, 使(I)的晶体充分析出, 再经过滤, 洗涤, 干燥得成品。

本试验只对头孢噻肟酸转为钠盐的工艺进行筛选优化, 确定最佳小试工艺, 为酸转钠扩大中试生产提供参考(由于氢氧化钠碱性较强, 故没选为成钠剂)。成钠盐路线见图 1。



图 1 成钠盐路线

Fig 1 Formed sodium salt route

根据 β -内酰胺类抗生素成盐经验, 选择对成钠盐反应影响最显著的 3 种因素(反应温度、成钠剂、溶媒种类)作为考察指标, 以头孢噻肟钠的收率和质量作为验证指标, 设计试验方案。

1 仪器与原料

1.1 仪器

JB90-D 型强力电动搅拌机(上海标本模型厂), M-50 型玻璃过滤器(上海玻璃厂), DZF-1B 型真空干燥箱(上海跃进医疗器械厂)。

1.2 原料

头孢噻肟酸(浙江永宁制药厂, 批号 20031238, 含量 94.0%), 2-乙基己酸钠(河北金通医药化工有限公司, 批号 031203, 含量 98.5%), 无水醋酸钠、碳酸氢钠、异丙醇、无水乙醇、丙酮都为分析纯, 活性炭为针剂用 767 型。

2 实验方法与结果

2.1 反应温度、成钠剂、溶媒的筛选

2.1.1 根据参考资料初步拟定如下试验方法: 将配量成钠

剂(配量设为头孢噻肟酸的 1.05 摩尔比)先溶于配量 80%~85% 乙醇溶液(配量使成钠剂能完全溶解)中,搅拌下加入 10g 头孢噻肟酸,反应后生成淡黄色澄清透明溶液,加入少量活性炭脱色,经过滤除炭,搅拌下向滤液中慢慢滴加有机溶媒(约 100mL),滴加完再维持 1.5h,使析晶完全,过滤,洗涤,真空干燥得头孢噻肟钠成品,送检。

2.1.2 本试验方法中因素有 3 个,各选 3 个水平,采用正交表 $L_9(3^4)$ 设计试验方案,以头孢噻肟钠的收率和质量作为验证指标。见表 1,表 2。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验及结果分析表

Tab 2 The table of orthogonal test and result analysis

试验号	A	B	C	试验结果	
	1	2	3	收率(%)	质量情况
1	1	1	1	60.90	晶体偏黄,溶液颜色与澄清度不符合中国药典 2000 年版二部标准规定
2	1	2	2	89.50	晶体呈类白色微结团,吸收系数偏低,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
3	1	3	3	83.40	晶体呈类白色,晶较粗微结团,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
4	2	1	2	59.00	晶体偏黄,溶液颜色与澄清度不符合中国药典 2000 年版二部标准规定
5	2	2	3	84.00	晶体呈类白色,晶较粗,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
6	2	3	1	94.30	晶体呈类白色,晶较粗,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
7	3	1	3	57.50	晶体偏黄,溶液颜色与澄清度不符合中国药典 2000 年版二部标准规定
8	3	2	1	94.28	晶体呈类白色,晶较粗,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
9	3	3	2	87.60	晶体呈类白色微结团,吸收系数偏低,全检符合中国药典 2000 年版二部标准规定
I_j	233.80	177.40	249.48	$G = \sum_{i=1}^9 y_i = 710.48\%, \bar{y} = \frac{G}{9} = 78.94\%,$ $R_j = \max(\bar{I}_j, \bar{II}_j, \bar{III}_j) - \min(\bar{I}_j, \bar{II}_j, \bar{III}_j)$ $\sum_{i=1}^3 a_i = \sum_{i=1}^3 b_i = \sum_{i=1}^3 c_i = 0 \quad a_i, b_i, c_i (i = 1, 2, 3)$ 分别为因素 A, B, C 各水平的效应 $\sum_{i=1}^3 \hat{a}_i = \sum_{i=1}^3 \hat{b}_i = \sum_{i=1}^3 \hat{c}_i = 0 \quad \hat{a}_i, \hat{b}_i, \hat{c}_i$ 为 a_i, b_i, c_i 的无偏估计量 $\hat{a}_1 = \bar{I}_A - \bar{y}, \hat{a}_2 = \bar{II}_A - \bar{y}, \hat{a}_3 = \bar{III}_A - \bar{y}, \hat{b}_1 = \bar{I}_B - \bar{y}, \hat{b}_2 = \bar{II}_B - \bar{y},$ $\hat{b}_3 = \bar{III}_B - \bar{y}, \hat{c}_1 = \bar{I}_C - \bar{y}, \hat{c}_2 = \bar{II}_C - \bar{y}, \hat{c}_3 = \bar{III}_C - \bar{y},$	
II_j	237.30	267.78	236.10		
III_j	239.38	265.30	224.9		
$\bar{I}_j$	77.93	59.13	83.16		
$\bar{II}_j$	79.10	89.26	78.70		
$\bar{III}_j$	79.79	88.43	74.97		
R_j	1.86	30.13	8.19		

2.2 试验结果与分析

2.2.1 直观分析收率^[10] ①计算因素的极差 R_j , 确定 3 个因素的主次顺序。由于 $R_B(30.13) > R_C(8.19) > R_A(1.86)$, 按极差大小, 因素的主次顺序可排列如下: 主→次; $B \rightarrow C \rightarrow A$ 。即在预选定各水平范围内, 成盐剂的选择对成品收率的影响最大, 接着是溶媒影响, 最后是反应温度影响。②选取优化生产条件, 从表中试验结果可知 $A_2B_3C_1$ 、 $A_3B_2C_1$ 两组合的收率较高, 也相接近。③估计最优生产指标值: $\bar{Y} = \bar{y} + \hat{a}_3 + \hat{b}_2 + \hat{c}_1 = \bar{y} + (\bar{III}_A - \bar{y}) + (\bar{II}_B - \bar{y}) + (\bar{I}_C - \bar{y}) = \bar{III}_A + \bar{II}_B + \bar{I}_C - 2\bar{y} = 79.79\% + 89.26\% + 83.16\% - 2 \times 78.94\% = 94.33\%$

2.2.2 从成品检查结果分析质量^[11] ①成钠剂选用碳酸氢钠时成品颜色偏黄, 溶液颜色与澄清度不符合中国药典 2000 年版二部标准规定, 所以碳酸氢钠不可取; 选用 2-乙基己酸钠时成品色泽好, 呈白色, 晶体较粗, 母液颜色较浅, 质量符合中国药典 2000 年版二部标准规定; 选用无水乙酸钠生成的成品色泽好, 呈白色, 晶体较粗, 母液颜色偏黄, 质量符合中国药典 2000 年版二部标准规定。另外通过将成品于

表 1 因素和水平设计表

Tab 1 Form of factors and levels

水平	因 素		
	A	B	C
	反应温度(℃)	成钠剂	溶媒
1	10	碳酸氢钠	异丙醇
2	18	无水乙酸钠	丙酮
3	25	2-乙基己酸钠	无水乙醇

室温下暴露于空气中 24h 的试验可知: 成钠剂选用 2-乙基己酸钠时成品颜色变化较小(加深), 而选用无水乙酸钠时成品颜色变化较大(加深)。所以采用 2-乙基己酸钠为成钠剂较理想。②滴加溶剂用异丙醇、丙酮、无水乙醇时成品的质量都符合中国药典 2000 年版二部标准规定。选用乙醇时成品收率较低, 所以不可取。选用异丙醇、丙酮时成品收率较高且较接近, 但用异丙醇滴加生成的成品晶体较粗、较松散, 干燥后易于粉碎; 用丙酮滴加则生成的成品较易结团、较黏, 干燥后难于粉碎, 所以滴加溶剂选用异丙醇较理想。③反应析晶温度采用 10, 18, 25℃ 对生成成品的收率和质量的影响不大, 但在 10℃ 则生成的副产物二氧化碳、醋酸不易挥发, 2-乙基己酸则黏度增加, 这样对正反应的进行不利, 从上面 9 次试验可知, 温度太低生成的成品易结壁, 所以反应温度采用 18℃ 最好。

2.3 试验小结

从上面正交试验及分析结果可知: 选择 $A_2B_3C_1$ 组合小试收率和成品质量最佳, 即反应温度为 18℃, 成盐剂为 2-乙

基己酸钠,溶媒为异丙醇,此时收率与估计最优收率只相差0.03%。

3 优化试验方法的验证

3.1 方法

从正交设计实验及分析结果确定如下试验工艺,即18℃下将14.8g 2-乙基己酸钠先溶于80mL 体积分数为80%~85%乙醇溶液中,加入40g 头孢噻肟酸,使反应后刚好生成淡黄色澄清透明溶液,加入少量活性炭脱色,经过滤除炭,18℃搅拌下向滤液中慢慢滴加400mL 异丙醇,滴加完再维持1.5h,使析晶完全,过滤,先用异丙醇洗涤后,再用丙酮洗涤一次,35℃真空干燥8h,得头孢噻肟钠成品,送检。

根据这一优选试验工艺重复小试五批次,以对本工艺条件、收率、成品质量的可靠性进行验证。

3.2 重复试验结果与分析

3.2.1 重复试验结果见表3

3.2.2 收率数据分析^[12] 计算方差: $S^2 = \sum_{i=1}^{n=5} (X_i - \bar{X})^2 / (n - 1) = 0.56452(\%)^2 / 4 = 0.14113(\%)^2$

计算标准差: $s = \sqrt{S^2} = \sqrt{0.14113\%} = 0.3756\%$

对于5个试验收率数值,自由度df=4,查表可知,a=0.05时,t=2.776,因此置信限CL($CL = \bar{X} \pm ts/\sqrt{n}$)为:95%CL=93.74%±2.776×0.3756%/√5=93.27%~94.20%

表3 重复试验结果

Tab 3 The results of repeatability test

序号	批号	收率(%)	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$	质量情况
		X_i			
1	040101	94.00	0.256	0.065536	白色结晶粉状,质量符合中国药典2000年版二部标准规定
2	040102	93.52	-0.224	0.050176	白色结晶粉状,质量符合中国药典2000年版二部标准规定
3	040103	93.45	-0.294	0.086436	白色结晶粉状,质量符合中国药典2000年版二部标准规定
4	040104	93.47	-0.274	0.075076	白色结晶粉状,质量符合中国药典2000年版二部标准规定
5	040105	94.28	0.536	0.287296	白色结晶粉状,质量符合中国药典2000年版二部标准规定
$\bar{X} = \sum_{i=1}^{n=5} X_i / n = 93.74\%$		$\sum_{i=1}^{n=5} (X_i - \bar{X}) = 0$		$\sum_{i=1}^{n=5} (X_i - \bar{X})^2 = 0.56452(\%)^2$	

表4 重复试验样品加速试验分析结果

Tab 4 Accelerate test assay results of the repeatability test sample

时间 (月)	考 察 项 目								
	040101			040103			040105		
	溶液颜色	澄清晰度	含量(%)	溶液颜色	澄清晰度	含量(%)	溶液颜色	澄清晰度	含量(%)
0	≤3号	<1号	93.68	≤3号	<1号	93.52	≤3号	<1号	92.40
3	5号	<1号	92.63	5号	<1号	92.73	5号	<1号	91.46
6	6号	<1号	90.7	6号	<1号	91.26	6号	<1号	90.9

加速试验表明:加速稳定性试验各项考察指标符合规定,说明本试验成品在中国药典2000版二部要求的贮藏条件下质量稳定性良好^[12]。

4 讨论

4.1 采用正交试验方法,对影响头孢噻肟钠收率和质量的反应温度、成钠剂、溶媒3个主要因素进行筛选,确定反应温度为18℃,成钠剂为2-乙基己酸钠,溶媒为异丙醇,此时小试中国现代应用药学杂志2006年4月第23卷第2期

容许限TL($TL = \bar{X} \pm ts$)为:95%TL=93.74%±2.776×0.3756%=92.70%~94.78%

由于第5次试验收率数值(94.28%)超出95%置信限范围,可通过下面计算验证它是否有效:

计算极差: $R = X_5 - X_3 = 94.28\% - 92.45\% = 1.84\%$

$t_1 = |X_5 - \bar{X}| / R = |94.28\% - 93.74\%| / 1.84\% = 0.2934$

查表可知:n=5时,t₅=0.86,由于t₁<t₅,所以94.28%有效。

因此得知在95%置信限和95%容许限条件下,重复试验五批次收率数值都在可靠、容许范围内,每次试验的收率数值都有效,可见本试验工艺的可靠性、均一性和稳定性。

3.2.3 成品质量分析^[11] 从上面试验结果表可知5批次重复试验成品的外观都一样,呈白色结晶粉状,全检质量均符合中国药典2000年版二部标准规定。

3.3 重复试验样品加速稳定性试验与分析

根据中国药典2000年版二部“头孢噻肟钠”项下的有关要求及附录“药物稳定性试验指导原则”,取上述重复试验三批样品,市售包装(药用铝瓶密封包装),置于DL-302A型调温调湿箱中,在温度(30±2)℃、相对湿度RH60%±5%条件下放置6个月,在试验期间3个月、6个月末取样一次,主要考察溶液颜色、澄清晰度与含量,并与0月作对照,考察项目及检测结果见下表4。

收率比相关文献^[1-6]报道的高,不足之处是溶媒异丙醇回收较麻烦。

4.2 通过重复试验对初步确定的工艺进行验证,考察工艺条件、收率及成品质量的可靠性、均一性和稳定性,所得收率数值均在95%置信限和95%容许限范围内,成品的各项质量指标均符合中国药典2000年版二部标准规定。

4.3 重复试验样品在温度(30±2)℃、相对湿度RH(60±

5)%条件下放置六个月,通过三个月、六个月与0月样品质量考察检查项目的对比表明,数值变化较小,均符合中国药典2000年版二部标准规定,所以此小试优选合成工艺合理,成品质量稳定性良好,建议进一步扩大中试生产。

参考文献

- [1] Alnejma Bulk Pharmaceutical Co, ABPC. Process for the preparation of cephalosporani compounds : US5574154 [P]. 1996-11-12.
- [2] Uclaf R. Sodium 3-acetoxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino- acetamido] -ceph-3-eme-4-carboxylate : US4224371 [P]. 1980-09-23.
- [3] Gmbh B, Ingolf M, Gerhard M. Production of cefotaxime and new sodium salts : WO9620198 [P]. 1996-07-04.
- [4] Xenia G, Eugen D, Stefan L, *et al.* Sodium salt of cefotaxime obtaining method: RO102065 [P]. 1992-07-05.
- [5] Edward G, Jerzy W, Jacek P, *et al.* Method for manufacture of 7-[Z-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2- (methoxyimino) acetyl amino]

cephalosporanic acid sodium salt [cefotaxime sodium] : PL160229 [P]. 1993-02-06.

- [6] 陈芬儿. 有机药物合成法. 第一卷 [M]. 北京. 中国医药科技出版社, 2001: 632-635.
- [7] Gema SA. Process for preparing cephalosporins and intermediates therefore: US5037988 [P]. 1991-08-06.
- [8] Uclaf R. 3-acetoxymethyl-7-(iminoacetamideo)-cephalosporanic acid: US5336776 [P]. 1994-08-09.
- [9] Orchid Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. Thioester derivatives of thiazolyl acetic acid and their use in the preparation of cephalosporin compounds : US6388070 [P]. 2002-05-14.
- [10] 数理统计编写组. 数理统计 [M]. 西安. 西北工业大学出版社. 2001: 145-157.
- [11] E. L. 鲍尔著. 化学用数理统计手册 [M]. 王铮, 好时俊译. 北京: 化学工业出版社, 1983: 13-21.
- [12] 中国药典 2000 年版. 二部 [S]. 2000: 196-197.

收稿日期: 2004-09-02