



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118324780 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 12

(21) 申请号 202410549144.6
(22) 申请日 2024.05.06
(71) 申请人 华北制药河北华民药业有限责任公司
地址 052165 河北省石家庄市经济技术开发区海南路98号
申请人 天津大学
(72) 发明人 龚俊波 王利杰 郭盛争 杨梦德
吴送姑 李敏 高振国 汤伟伟
万旭兴 乔俊华
(74) 专利代理机构 石家庄国域专利商标事务所
有限公司 13112
专利代理师 苏艳肃

C07D 501/04 (2006.01)
C07D 501/12 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

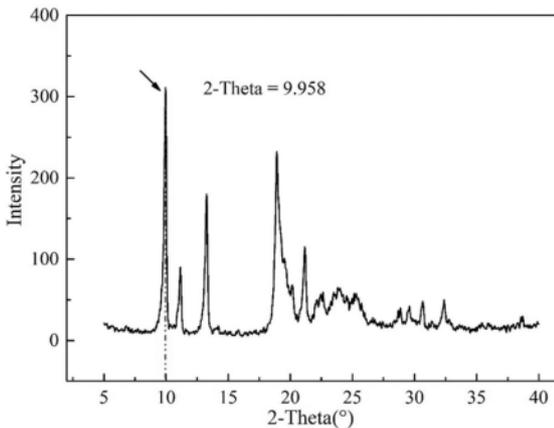
(51) Int. Cl.
C07D 501/34 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称
一种无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药结晶技术领域,具体涉及一种无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法。所述制备方法包括如下步骤:(1)将成盐剂溶于混合溶剂A,得到成盐剂溶液,备用;(2)将头孢呋辛酸溶于混合溶剂B,20-40°C下搅拌至澄清,依次经脱色、过滤、洗涤,得到头孢呋辛酸溶液,备用;(3)控温30-45°C,搅拌条件下,将步骤(2)所述头孢呋辛酸溶液以25-50ml/min的恒流加速率流加至成盐剂溶液中进行反应结晶,过滤,用溶剂C洗涤滤饼至滤液pH为7.5-8.5,干燥后得到无菌头孢呋辛钠原料药。所得头孢呋辛钠原料药结晶度高、纯度高、含水量低,具有极高的稳定性。



1. 一种无菌头孢呋辛钠原料药,其特征在于,结晶度90%~99%,纯度90%~100%,聚合物杂质含量为0.001%~0.01%,含水量为0.1%~1%。

2. 权利要求1所述的无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 将成盐剂溶于混合溶剂A,得到成盐剂溶液,备用;

(2) 将头孢呋辛酸溶于混合溶剂B,20-40℃下搅拌至澄清,依次经脱色、过滤、洗涤,得头孢呋辛酸溶液,备用;

(3) 控温30-45℃,搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以恒流加速率流加至成盐剂溶液中进行反应结晶,过滤,用溶剂C洗涤滤饼至滤液pH为7.5-8.5,干燥后得到无菌头孢呋辛钠原料药。

3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述混合溶剂A为醇类溶剂、酮类溶剂中的任意一种或至少两种的组合与水组成的混合溶剂,且所述混合溶剂A中水、醇类溶剂和酮类溶剂的体积比为(0-5):(0-100):(0-95)。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述成盐剂为甲酸钠、醋酸钠、碳酸钠、乳酸钠、碳酸氢钠、异辛酸钠或氢氧化钠中的任意一种或两种的组合,所述成盐剂溶液的浓度为0.02~0.2 g/mL。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述成盐剂的溶解温度为20-45℃。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述混合溶剂B为酮类溶剂、酯类溶剂或醇类溶剂中的任意一种或至少两种的组合与水组成的混合溶剂,且所述混合溶剂B中酮类溶剂、酯类溶剂、醇类溶剂与水的体积比为(0-1):(0-99):(0-50):(0-50),所述头孢呋辛酸溶液的浓度为0.01~0.5 g/mL。

7. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述脱色采用活性炭进行,脱色过程中,活性炭的添加量为头孢呋辛酸添加量的1 wt%,脱色温度10-50℃,脱色时间10-20 min;洗涤所用的溶剂为混合溶剂B,洗涤所用混合溶剂B的体积与炭饼质量的比为125 L : 1 kg。

8. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)所述头孢呋辛酸溶液的恒流加速率为25-50ml/min。

9. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)所述溶剂C为丙酮与95%乙醇的混合溶剂,混合溶剂中,丙酮与95%乙醇的体积比为1:(1.5-2);洗涤滤饼所用混合溶剂C的体积与成盐剂的添加量的比为1-3 L:1 kg。

10. 权利要求1所述的无菌头孢呋辛钠原料药在制备抗菌药物中的应用。

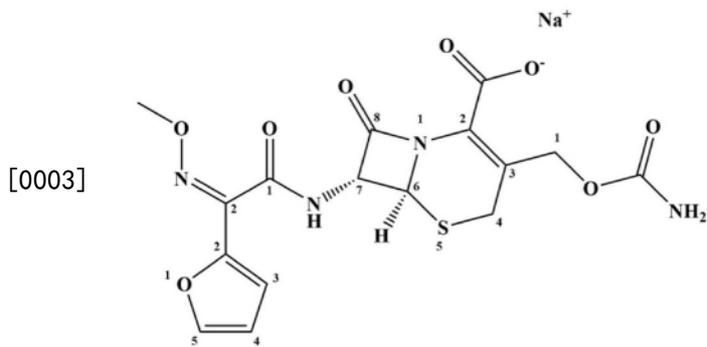
一种无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药结晶技术领域,具体涉及一种无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法。

技术背景

[0002] 头孢呋辛钠(CAS:56238-63-2),分子式 $C_{16}H_{15}N_4O_8S.Na$,化学名称为(6R,7R)-7-[(2-呋喃-2-基)-2-(甲氧亚氨基)乙酰氨基]-3-氨基甲酰氧基甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸钠盐,是白色至浅黄色固体,易溶于水。其化学结构如下:



[0004] 头孢呋辛钠是 β -内酰胺类抗生素,属于第二代头孢菌素类产品。头孢呋辛钠对大多数 β -内酰胺酶致病菌引起的感染疗效显著,1~2mg/L的给药浓度便能完全抑制耐青霉素的金黄色葡萄球菌,而且头孢呋辛钠不是在体内被肝脏代谢而是直接通过肾脏从尿液中排出,因此,头孢呋辛钠对肝脏无毒性,具有良好的药物代谢动力学和安全性,在临床上得到了广泛的应用。

[0005] 注射用头孢呋辛钠是常用围手术期预防用药,但国产注射用头孢呋辛钠一直存在稳定性差的质量问题:药品在生产及储存过程中遇到光、热、水等条件均会发生不同程度的降解反应,并形成以杂质A(去氨甲酰头孢呋辛钠)、杂质E(头孢呋辛反式异构体)及杂质H(头孢呋辛内酯)为代表的系列杂质,促使药品外观颜色逐渐加深,最终失去抗菌活性,甚至产生毒副作用,这给临床使用带来较大隐患。如何制备质量稳定可靠的国产注射用头孢呋辛钠粉针制剂一直备受关注。

[0006] 目前,关于头孢呋辛钠原料药的制备工艺主要有头孢呋辛钠重结晶法、头孢呋辛钠转酸再成盐法、头孢呋辛酸与成盐剂反应结晶法。其中,头孢呋辛钠重结晶法由于采用的溶剂水含量高,不利于产品脱色与除杂,造成其对原料纯度要求比较高,收率并不理想(中国专利CN101054386A;蔡中文等2007年),因此目前极少采用。采用头孢呋辛钠转酸再成盐法能够获得高纯度及高稳定性的头孢呋辛钠产品,但是相比其他两种制备工艺,该法不仅会耗费大量的有机溶剂,而且会明显增加头孢呋辛钠的生产周期(中国专利CN110857307A;陈宇东,2018年)。

[0007] 头孢呋辛酸与成盐剂反应结晶法是目前生产无菌头孢呋辛钠最为广泛的策略。中国专利CN101906109A公开了一种头孢呋辛钠的制备方法,其在丙酮水体系下将混合成盐剂

流加至头孢呋辛酸溶液中反应结晶,生成的头孢呋辛钠结晶产品稳定性、粒度均一性以及色级和纯度等指标均有所改善,但该法制备的产品易发粘,干燥后的头孢呋辛钠产品水含量高于2%。中国专利CN103044452 A公开了一种无菌头孢呋辛钠的制备方法,其在无水体系中将钠碱溶液滴加至头孢呋辛酸的混合有机体系中进行反应,所得头孢呋辛钠产品不粘结、水分低于1%,稳定性较好,但是由于头孢呋辛酸在无水体系中溶解度比较小,该法产能较低,为了使更多的产品析出,其需要在反应结晶后续流加溶析剂丙酮。此外,由于头孢呋辛钠在该溶剂体系中几乎不溶,所获得的产品结晶度较差,产品存放过程易变质。中国专利CN104771372A公开了一种注射用头孢类粉针制剂的制备方法,其以醋酸钠为成盐剂,于8~10℃下,将成盐剂流加至头孢呋辛酸溶液中进行反应生成头孢呋辛钠,同时采用丙酮为溶析剂使更多的产品析出。该方法由于是在低温下进行,不利于溶液中的传质和反应过程,导致体系的反应动力学显著降低,容易造成酸的包藏,产品纯度下降。中国专利CN110437260A公开了一种头孢呋辛钠原料和注射剂的制备方法,其通过用2~4h同时往结晶罐中流加头孢呋辛酸溶液、三水醋酸钠的95%乙醇溶液以及丙酮来制备头孢呋辛钠固体产品,所得产品稳定性明显提升,特别降低了有关物质2的产生,确保了产品质量,但是该结晶过程易产生毫米级的聚结颗粒,不仅不利于产品后期制剂分装过程,同时还无法确保干燥后的产品水分足够低。

[0008] 头孢呋辛钠的纯度、结晶度及水含量是衡量其稳定性的三个关键指标。以上公开的制备方法均致力于提高产品的稳定性,但其并未提及三个关键指标的完成情况。而且现有技术采用头孢呋辛酸与成盐剂反应结晶法来制备头孢呋辛钠时,由于收率不高,往往需在反应结束后向体系中流加丙酮以提高产品收率,使得生产周期显著变长,降低了生产效益。

发明内容

[0009] 针对现有技术的不足,本发明的目的是提供一种无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法,以在确保产能不下降的情况下,通过反应结晶来制备纯度高、结晶度好及含水量低的高质量无菌头孢呋辛钠原料药。

[0010] 本发明的目的之一在于提供一种无菌头孢呋辛钠原料药,其为白色粉末,结晶度为90%~99%,纯度为90%~100%,聚合物杂质为0.001%~0.01%,含水量为0.1%~1%,头孢呋辛钠的溶液澄清,溶液pH为6.9-7.5,溶液色级介于1#~3#,属于高质量的注射用头孢呋辛钠,具有长期的有效性、安全性和稳定性。

[0011] 上述无菌头孢呋辛钠原料药的制备方法,包括以下步骤:

[0012] (1) 将成盐剂溶于混合溶剂A,得到成盐剂溶液,备用;

[0013] (2) 将头孢呋辛酸溶于混合溶剂B,20-40℃下搅拌至澄清,依次经脱色、过滤、洗涤,得到头孢呋辛酸溶液,备用;

[0014] (3) 控温30-45℃,搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以恒流加速率流加至成盐剂溶液中进行反应结晶,过滤,用溶剂C洗涤滤饼至滤液pH为7.5-8.5、干燥后得到无菌头孢呋辛钠原料药。

[0015] 其中,步骤(1)所述混合溶剂A为醇类溶剂、酮类溶剂中的任意一种或至少两种的组合与水组成的混合溶剂,且所述混合溶剂A中水、醇类溶剂和酮类溶剂的体积比为(0-5):

(0-100) : (0-95)。

[0016] 进一步的,步骤(1)所述成盐剂为甲酸钠、醋酸钠、碳酸钠、乳酸钠、碳酸氢钠、异辛酸钠或氢氧化钠中的任意一种或两种的组合,所述成盐剂溶液的浓度为0.02~0.2g/mL。

[0017] 进一步的,步骤(1)所述成盐剂的溶解温度为20-45℃。

[0018] 进一步的,步骤(2)所述混合溶剂B为酮类溶剂、酯类溶剂或醇类溶剂中的任意一种或至少两种的组合与水组成的混合溶剂,且所述混合溶剂B中酮类溶剂、酯类溶剂、醇类溶剂与水的体积比为(0-1):(0-99):(0-50):(0-50),所述头孢呋辛酸溶液的浓度为0.01~0.5g/mL。

[0019] 进一步的,步骤(2)所述脱色是采用活性炭进行,脱色过程中,活性炭的添加量为头孢呋辛酸添加量的1wt%,脱色温度10-50℃,脱色时间10-20min,洗涤所用的溶剂为混合溶剂B,洗涤所用混合溶剂B的体积与炭饼质量的比为125L:1kg。

[0020] 进一步的,步骤(3)所述恒流加速率为25-50ml/min。

[0021] 进一步的,步骤(3)所述溶剂C为丙酮与95%乙醇的混合溶剂,混合溶剂中,丙酮与95%乙醇的体积比为1:1.5-2,洗涤滤饼所用混合溶剂C的体积与成盐剂的添加量的比为1-3L:1kg。

[0022] 进一步的,步骤(3)所述搅拌转速为30~200r/min。

[0023] 进一步的,步骤(3)所述干燥为用无菌氮气吹干,干燥温度25-30℃,干燥时间3-7h。

[0024] 本发明还提供上述无菌头孢呋辛钠原料药在制备抗菌药物中的应用。

[0025] 本发明方法制备的无菌头孢呋辛钠原料药尤其适用于制备防治敏感细菌造成的感染的抗菌药物。

[0026] 相对于现有技术,本发明具有以下有益效果:

[0027] 1.本发明方法制备得到的头孢呋辛钠原料药结晶度高、纯度高、含水量低,具有极高的稳定性。此外,其pH、色泽稳定性、收率及制备周期等均得到显著改善,严格控制了产品质量,保证了用药安全。

[0028] 2.本发明通过将头孢呋辛酸溶液恒流加至成盐剂溶液中,进而发生成盐反应并结晶析出头孢呋辛钠晶体,来得到头孢呋辛钠原料药。本发明方法以特定的流加顺序以及流加速率来进行反应结晶,配合后续特定的洗涤方式,使得整个体系始终维持在偏中性的环境(传统制备方法为偏酸性环境),加速了头孢呋辛酸与成盐剂的反应,成品的结晶度会更高,提高了原料药的成盐率,显著改善了产品的质量。此外,在本发明流加方式下,酸碱溶液反应过程中就会发生溶析结晶,无需额外加入溶析剂,大大节省操作时长。

[0029] 3.本发明在提升产品质量的同时提高了生产效益。通过一步法反应结晶获得高稳定性、高收率的车孢呋辛钠产品,减少了后续丙酮溶析环节,过程稳定,操作简单,提高了反应结晶过程生产效率,总设备数减少,生产能力得到大幅提升,有利于提升产品质量且降低生产成本。

附图说明

[0030] 图1是实施例1制备得到的头孢呋辛钠的p-XRD图谱。

[0031] 图2是对比例3制备得到的头孢呋辛钠的p-XRD图谱。

具体实施方式

[0032] 下面结合附图并通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案,但下述的实施例仅仅是本发明的简易例子,并不代表或限制本发明的权利保护范围,本发明保护范围以权利要求书为准。

[0033] 下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0034] 实施例1

[0035] (1) 将77g醋酸钠和4g碳酸氢钠混合物在20℃条件下溶解于1250mL甲醇和70mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用;

[0036] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3450mL丙酮、1550mL甲醇及35mL水组成的混合溶剂B,20℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色30min,脱色温度为20℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液;

[0037] (3) 控制结晶罐内料液45℃,100r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以50ml/min的恒流加速率流加至装有成盐剂溶液的结晶罐中;

[0038] (4) 过滤,并用体积比为1:1.5的丙酮和95%乙醇的混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为7.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫5h,得到白色固体即头孢呋辛钠无菌粉,收率达102.6%。

[0039] 其中,所述收率的计算方法为:收率(%)=头孢呋辛钠无菌粉的质量/所投入头孢呋辛酸的质量。具体的,头孢呋辛酸的分子量为424.39,头孢呋辛钠的分子量为446.37,因此,头孢呋辛钠的极限理论收率为:446.37/424.39=105.18%。

[0040] 实施例1所得头孢呋辛钠质量为206.6g,其收率的计算为:206.6/200=103.3%。实施例1产品的XRD图谱(XRD型号R-AXIS-RAPID,Rigaku,Japan)如图1所示。可见在 $2\theta=9.958^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为95.23%,表明本发明制备的无菌头孢呋辛钠产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0041] 实施例2

[0042] (1) 将24g碳酸氢钠和34g异辛酸钠混合物在40℃下溶解于1200mL异丙醇和60mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0043] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3300mL丙酮、1500mL异丙醇和30mL水的混合溶剂B中,25℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为35℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0044] (3) 控制结晶罐内料液45℃,30r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以48ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0045] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮和95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫5h,得到白色固体即头孢呋辛钠无菌粉,收率达102.3%。

[0046] 对头孢呋辛钠产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.947^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为92.81%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0047] 实施例3

[0048] (1) 将55g异辛酸钠和37g醋酸钠混合成盐剂在30℃下溶解于500mL丁酮、750mL乙

醇和55mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0049] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3450mL丁酮、1550mL乙醇和30mL水的混合溶剂B中,25℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0050] (3) 控制结晶罐内料液30℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以40ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0051] (4) 过滤,并用1:2的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.0,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫7h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达101.7%。

[0052] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.957^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为92.11%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0053] 实施例4

[0054] (1) 将72g 60% (wt) 乳酸钠溶液在40℃下溶解在1250mL异丙醇和45mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0055] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3400mL丁酮、1550mL正丙醇和20mL水的混合溶剂B中,40℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色10min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0056] (3) 控制结晶罐内料液45℃,200r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以35ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0057] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.0,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫7h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达100.3%。

[0058] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.955^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为93.20%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0059] 实施例5

[0060] (1) 将87g异辛酸钠溶解于1550mL丙酮和75mL水的混合溶剂A中,溶解度温度为25℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0061] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于4250mL丙酮、1900mL乙酸乙酯和35mL水的混合溶剂B中,25℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色30min,脱色温度为30℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0062] (3) 控制结晶罐内料液30℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以25ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0063] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.0,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫7h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达99.6%。

[0064] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.948^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为93.57%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0065] 实施例6

[0066] (1) 将44g碳酸氢钠溶解于1250mL异丙醇和75mL水的混合溶剂A中,溶解度温度为

40℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0067] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于2450mL乙酸甲酯、2450mL异丙醇和40mL水的混合溶剂B中,35℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色10min,脱色温度为50℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0068] (3) 控制结晶罐内料液40℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以25ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0069] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫7h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达101.6%。

[0070] 对产品进行XRD测试,在 $2\theta=9.953^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为90.71%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0071] 实施例7

[0072] (1) 将35g甲酸钠、1g氢氧化钠溶解于1000mL乙醇和70mL水的混合溶剂A中,溶解度温度为30℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0073] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于2800mL丙酮、1250mL乙酸甲酯和35mL水的混合溶剂B中,30℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0074] (3) 控制结晶罐内料液30℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以50ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0075] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫3h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达100.1%。

[0076] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.955^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为93.09%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0077] 实施例8

[0078] (1) 将51g碳酸氢钠溶解于1150mL乙醇和50mL水的混合溶剂A中,溶解度温度为40℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0079] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3200mL丙酮、1450mL乙酸异丙酯和25mL水的混合溶剂B中,30℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0080] (3) 控制结晶罐内料液30℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以40ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0081] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫3h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达102.7%。

[0082] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.948^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为95.31%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0083] 实施例9

[0084] (1) 将58g 60% (wt) 乳酸钠溶液与16g碳酸钠溶解于700mL甲醇、700mL乙醇和50mL

水的混合溶剂A中,溶解度温度为45℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0085] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于2750mL乙醇与2750mL甲醇和25mL水的混合溶剂B中,40℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0086] (3) 控制结晶罐内料液40℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以50ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0087] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫6h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达98.4%。

[0088] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.958^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为91.91%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0089] 实施例10

[0090] (1) 将113g异辛酸钠溶解于1200mL丙酮和50mL水的混合溶剂A中,溶解度温度为25℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0091] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于4750mL丙酮和25mL水的混合溶剂B中,25℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0092] (3) 控制结晶罐内料液30℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以40ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0093] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫6h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达101.8%。

[0094] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.963^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为93.37%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0095] 实施例11

[0096] (1) 将108g 60% (wt) 乳酸钠溶解于1400mL乙醇,溶解度温度为30℃,得成盐剂溶液。接着将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用。

[0097] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3850mL丙酮和1750mL乙醇的混合溶剂B中,40℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色20min,脱色温度为40℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B混合溶剂洗涤炭饼,接着合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液。

[0098] (3) 控制结晶罐内料液40℃,80r/min搅拌条件下,在搅拌条件下将头孢呋辛酸溶液以45ml/min的恒流加速率流加到装有成盐剂溶液的结晶罐中。

[0099] (4) 过滤,并用1:1.8的丙酮、95%乙醇混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为8.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫6h,得到白色固体即为头孢呋辛钠无菌粉,收率达102.6%。

[0100] 对产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.947^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为90.47%,表明产品具有十分出色的结晶性能,晶型稳定性很好。

[0101] 对比例1

[0102] 本对比实施例根据中国专利CN110437260A中“实施例3”的方法制备无菌头孢呋辛钠原料药。

[0103] (1) 头孢呋辛酸溶液的配制:将200g头孢呋辛酸溶解于800mL甲醇、1573mL乙醇及27mL水的混合溶剂中,15℃下搅拌至澄清,得头孢呋辛酸溶液,备用;

[0104] (2) 成盐剂溶液的配制:将71g三水醋酸钠溶解于2400mL 95乙醇,15℃下搅拌至澄清,得成盐剂溶液,备用;

[0105] (3) 成盐反应:在10L结晶罐提前加入过滤好的160ml甲醇、315mL乙醇、480mL 95%乙醇及5mL水,溶液温度控制在15℃,随后往结晶罐中加入0.2g头孢呋辛钠晶种,然后按照表1的加料速率加料将头孢呋辛酸溶液与成盐剂溶液加入到结晶罐中,滴加完毕后继续搅拌,将所得混合物冷却至5℃,然后用800mL乙醇分三次洗涤滤饼。然后在35℃、0.09MPa真空度下干燥7h得到头孢呋辛钠原料药,收率达100.9%。

[0106] 表1对比例1头孢呋辛酸与成盐剂溶液滴加速率

时间	头孢呋辛酸溶液加入速度 (ml/min)	成盐剂溶液加入速度 (ml/min)
0-10	2.67	4.00
10-30	6.67	6.67
30-加完物料	16.0	16.0

[0108] 对本实施例的头孢呋辛钠产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.943^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为86.78%,表明产品结晶性能一般。

[0109] 对比例2

[0110] 本对比实施例根据专利CN103044452A中“实施例1”的方法制备无菌头孢呋辛钠原料药。

[0111] (1) 头孢呋辛酸溶液的配制:在3L溶解罐中加入200g头孢呋辛酸、1800mL丙酮、1600mL乙醇,控温20℃搅拌溶解,再加入20g活性炭,脱色30min,通过脱碳,过滤,将滤液注入到结晶罐中。

[0112] (2) 成盐剂溶液的配制:在成盐剂脱色罐中,加入240mL乙醇、80g异辛酸钠、10g活性炭,控温20℃搅拌脱色20min,通过脱碳、过滤,收集滤液,备用。

[0113] (3) 成盐反应:控温在28℃,60r/min搅拌转速下,成盐剂溶液滴加到结晶罐,50min加完,然后在30min内往结晶罐均速加入600mL丙酮。

[0114] (4) 过滤、然后用600mL丙酮与200mL乙醇混合溶媒分两次洗涤滤饼,然后抽干,接着在35℃、0.09MPa真空度下干燥7h得到头孢呋辛钠原料药,收率达101.2%。

[0115] 对本实施例头孢呋辛钠产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.945^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为84.32%,表明产品结晶性能一般。

[0116] 对比例3

[0117] 本对比实施例根据专利CN104771372A中“实施例2”的方法制备无菌头孢呋辛钠原料药。

[0118] (1) 头孢呋辛酸溶液的配制:在2L溶解罐中加入200g头孢呋辛酸、1530mL乙醇与155ml水,控温10℃搅拌溶解,再加入15g活性炭,脱色30min,通过脱碳,过滤,将滤液注入到结晶罐中。

[0119] (2) 成盐剂溶液的配制:在成盐剂罐中,加入440mL乙醇、56g无水醋酸钠,15℃溶

清,备用。

[0120] (3) 成盐反应:控温在15℃,100r/min搅拌转速下,成盐剂溶液滴加到结晶罐,80min加完,然后按照表2往结晶罐滴加乙醇。

[0121] (4) 过滤、然后用400mL分两次洗涤滤饼,然后抽干,接着在35℃、0.09MPa真空度下干燥7h得到头孢呋辛钠原料药,收率达95.92%。

[0122] 表2对比例3反溶剂乙醇的滴加速率

时间 (min)	乙醇滴加速率mL/min
0-20	2.8
20-40	3.8
40-60	6.7
60-80	14.1
80-110	24.6
110-终点	38.5

[0124] 对本实施例头孢呋辛钠产品进行XRD测试,可见其在 $2\theta=9.943^\circ$ 出现头孢呋辛钠的特征峰,结晶度为86.53%,表明产品结晶性能一般。

[0125] 对比例4

[0126] (1) 将77g醋酸钠和4g碳酸氢钠混合物在20℃条件下溶解于1250mL甲醇和70mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用;

[0127] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3450mL丙酮、1550mL甲醇及35mL水组成的混合溶剂B,20℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色30min,脱色温度为20℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液;

[0128] (3) 控制结晶罐内料液45℃,80r/min搅拌条件下,将成盐剂溶液以50ml/min的恒流加速率流加至装有头孢呋辛酸溶液的结晶罐中;

[0129] (4) 过滤,并用体积比为1:1.8的丙酮和95%乙醇的混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为7.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫5h,得到白色固体即头孢呋辛钠无菌粉,收率为90.2%,结晶度89.1%。

[0130] 对比例5

[0131] (1) 将77g醋酸钠和4g碳酸氢钠混合物在20℃条件下溶解于1250mL甲醇和70mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用;

[0132] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3450mL丙酮、1550mL甲醇及35mL水组成的混合溶剂B,20℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色30min,脱色温度为20℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液;

[0133] (3) 控制结晶罐内料液45℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以如下的滴加速率滴加至装有成盐剂溶液的结晶罐中;

[0134] (4) 过滤,并用体积比为1:1.8的丙酮和95%乙醇的混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为7.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫5h,得到白色固体即头孢呋辛钠无菌粉,收率达99.8%,结晶度88.5%。

[0135] 表3对比例头孢呋辛酸溶液的滴加速率

时间 (min)	头孢呋辛酸溶液滴加速率mL/min
----------	-------------------

出晶前	30
出晶后0-20	50
出晶后20-40	60
出晶后40-60	70
出晶后60-终点	75

[0137] 对比例6

[0138] (1) 将77g醋酸钠和4g碳酸氢钠混合物在20℃条件下溶解于1250mL甲醇和70mL水的混合溶剂A中,得成盐剂溶液。将成盐剂溶液转移至10L结晶罐中,备用;

[0139] (2) 将200g头孢呋辛酸溶解于3450mL丙酮、1550mL甲醇及35mL水组成的混合溶剂B,20℃下搅拌至澄清,加入6g活性炭,搅拌脱色30min,脱色温度为20℃,接着过滤脱碳,取适量的混合溶剂B洗涤炭饼,合并滤液与洗炭液,得头孢呋辛酸溶液;

[0140] (3) 控制结晶罐内料液10~15℃,80r/min搅拌条件下,将头孢呋辛酸溶液以50ml/min的恒流加速率流加至装有成盐剂溶液的结晶罐中;

[0141] (4) 过滤,并用体积比为1:1.8的丙酮和95%乙醇的混合溶剂洗涤滤饼,直至洗涤滤饼后所得的滤液的pH为7.5,抽干;30℃下采用无菌氮气吹扫5h,得到白色固体即头孢呋辛钠无菌粉,收率达100.8%,结晶度89.3%。

[0142] 按照《药典2020版》描述的方法对实施例1-11以及对比例1-6所得无菌头孢呋辛钠原料药的纯度、聚合物含量、色级与澄清度进行检测,各指标检测结果见表4。

[0143] 从表4表征结果可以看出,在工艺限定范围内,本发明实施例1-11制备的产品均为白色结晶粉末,达到了高质量无菌头孢呋辛钠原料药质量标准,其纯度高于对比例产品,有关物质含量、水分含量、色级与聚合物含量满足药典要求,并均要低于对比例。此外,本发明实施例制备得到的无菌头孢呋辛钠产品的pH、澄清度均得到明显改善。而对比例1-6头孢呋辛钠产品未能达到高质量无菌头孢呋辛钠原料药质量标准。

[0144] 表4不同实验批号头孢呋辛钠产品质量表征结果

[0145]

批号	有关物质(%)	形状	pH	色级	水分(%)	纯度(%)	澄清度	聚合物(%)
实施例 1	单杂: 0.10; 总杂: 0.21	白色结晶 粉末	7.03	1#	0.64	95.67	<0.25 号	0.009
实施例 2	单杂: 0.11; 总杂: 0.22	白色结晶 粉末	7.61	1#	0.83	94.88	<0.25 号	0.011
实施例 3	单杂: 0.11; 总杂: 0.26	白色结晶 粉末	6.87	1#	0.89	94.08	<0.25 号	0.010
实施例 4	单杂: 0.12; 总杂: 0.31	白色结晶 粉末	6.55	1#	0.93	93.85	<0.25 号	0.011
实施例 5	单杂: 0.14; 总杂: 0.28	白色结晶 粉末	7.52	1#	0.87	94.83	<0.25 号	0.010
实施例 6	单杂: 0.15; 总杂: 0.29	白色结晶 粉末	7.73	1#	0.95	94.22	<0.25 号	0.009
实施例 7	单杂: 0.13; 总杂: 0.29	白色结晶 粉末	7.12	1#	0.93	94.50	<0.25 号	0.009
实施例 8	单杂: 0.12; 总杂: 0.27	白色结晶 粉末	6.63	1#	0.71	94.97	<0.25 号	0.011
实施例 9	单杂: 0.12; 总杂: 0.26	白色结晶 粉末	6.87	1#	0.99	94.37	<0.25 号	0.010
实施例 10	单杂: 0.14; 总杂: 0.22	白色结晶 粉末	7.35	1#	0.76	95.21	<0.25 号	0.011
实施例 11	单杂: 0.14; 总杂: 0.29	白色结晶 粉末	6.46	1#	0.91	93.36	<0.25 号	0.011
对比例 1	单杂: 0.22; 总杂: 0.42	淡黄色结 晶粉末	6.52	4#	2.50	91.67	<0.5 号	0.023
对比例 2	单杂: 0.23; 总杂: 0.41	白色结晶 粉末	7.31	3#	2.20	92.56	<0.25 号	0.021
对比例 3	单杂: 0.19; 总杂: 0.37	白色结晶 粉末	6.49	2#	1.89	92.89	<0.25 号	0.020
对比例 4	单杂: 0.21;	白色结晶	5.50	3	1.49	93.27	0.5	0.020

	总杂: 0.32	粉末						
[0146] 对比例 5	单杂: 0.19; 总杂: 0.37	白色结晶 粉末	6.45	2	1.88	92.87	0.25	0.020
对比例 6	单杂: 0.30; 总杂: 0.54	淡黄色结 晶粉末	6.82	4	2.51	92.89	1	0.025

[0147] 对实施例1、对比例3-6所得头孢呋辛钠产品以及原研产品在60℃±1℃条件下进行加速稳定性试验,结果如表5所示。

[0148] 表5头孢呋辛钠产品60℃±1℃加速试验结果比较

加 速 时 间	批号	色级	pH	有关物质 1(%)					有关物质 2(%)				总杂 (%)	聚 合 物 (%)
				杂质 A	杂质 B	杂质 C	杂质 E	杂质 H	RRT 0.43	RRT 0.57	RRT 0.68	RRT 0.80		
				5 天	实施例 1	Y4-	7.21	0.08	0.02	0.01	0.01	0.08		
	对比例 3	Y6-	7.33	0.14	0.05	0.03	0.02	0.13	0.06	0.02	0.04	0.07	0.62	0.029
	原研产品	Y5-	7.17	0.12	0.03	0.02	0.01	0.09	0.06	0.02	0.03	0.05	0.43	0.021
	对比例 4	Y6	7.12	0.17	0.04	0.02	0.02	0.11	0.05	0.04	0.06	0.06	0.47	0.023
	对比例 5	Y4	7.25	0.09	0.03	0.02	0.01	0.09	0.03	0.03	0.06	0.06	0.38	0.019
	对比例 6	Y6+	7.53	0.25	0.08	0.06	0.04	0.18	0.08	0.07	0.11	0.13	0.62	0.029
[0149] 10 天	实施例 1	Y5-	7.55	0.09	0.02	0.01	0.01	0.08	0.04	0.03	0.06	0.04	0.38	0.02
	对比例 3	Y7-	8.06	0.16	0.04	0.03	0.02	0.14	0.08	0.03	0.06	0.07	0.63	0.036
	原研产品	Y6-	7.43	0.14	0.03	0.02	0.01	0.10	0.05	0.03	0.05	0.05	0.48	0.029
	对比例 4	Y7	7.21	0.19	0.04	0.02	0.02	0.12	0.05	0.05	0.07	0.07	0.52	0.028
	对比例 5	Y5+	7.29	0.12	0.04	0.02	0.04	0.10	0.04	0.04	0.06	0.06	0.41	0.019
	对比例 6	Y7-	7.59	0.36	0.12	0.07	0.06	0.21	0.10	0.09	0.12	0.15	0.68	0.033
30 天	实施例 1	Y6-	7.55	0.11	0.02	0.01	0.01	0.09	0.04	0.03	0.07	0.04	0.42	0.033
	对比例 3	Y9-	8.06	0.24	0.05	0.03	0.02	0.16	0.08	0.04	0.08	0.07	0.77	0.051
	原研产品	Y8-	7.43	0.16	0.03	0.02	0.01	0.11	0.06	0.04	0.05	0.05	0.53	0.047
	对比例 4	Y8	7.19	0.29	0.04	0.03	0.02	0.14	0.06	0.06	0.10	0.09	0.59	0.042
	对比例 5	Y6	7.22	0.14	0.04	0.02	0.04	0.10	0.04	0.04	0.07	0.07	0.46	0.035
	对比例 6	Y8+	7.42	0.46	0.16	0.12	0.09	0.29	0.13	0.12	0.17	0.20	0.81	0.040

[0150] 从上述加速试验结果可知,采用本发明方法制备的头孢呋辛钠产品经过不同周期加速试验考察,各项指标未发生明显变化,产品稳定性显著优于对比例3和原研产品。

[0151] 上述仅为本发明的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,所属技术

领域的技术人员应该明了,任何属于本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,可轻易想到的变化或替换,均落在本发明的保护范围和公开范围之内。

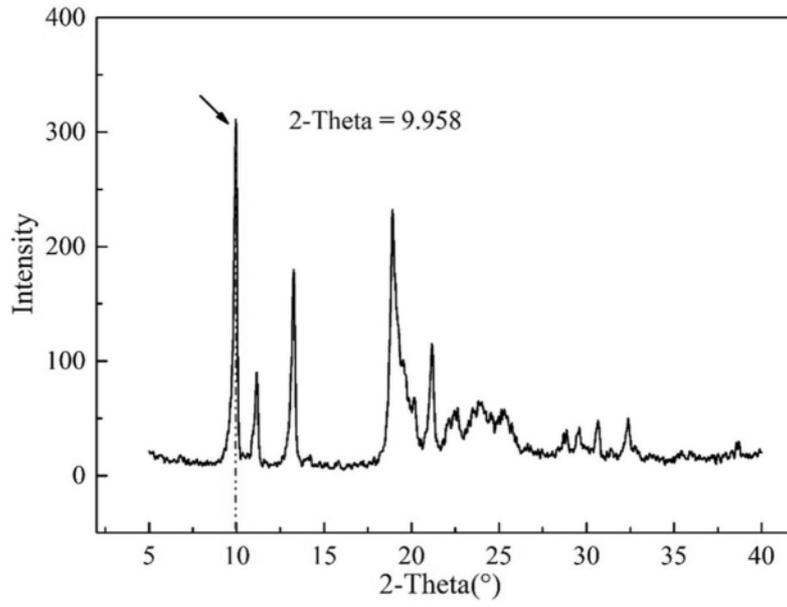


图1

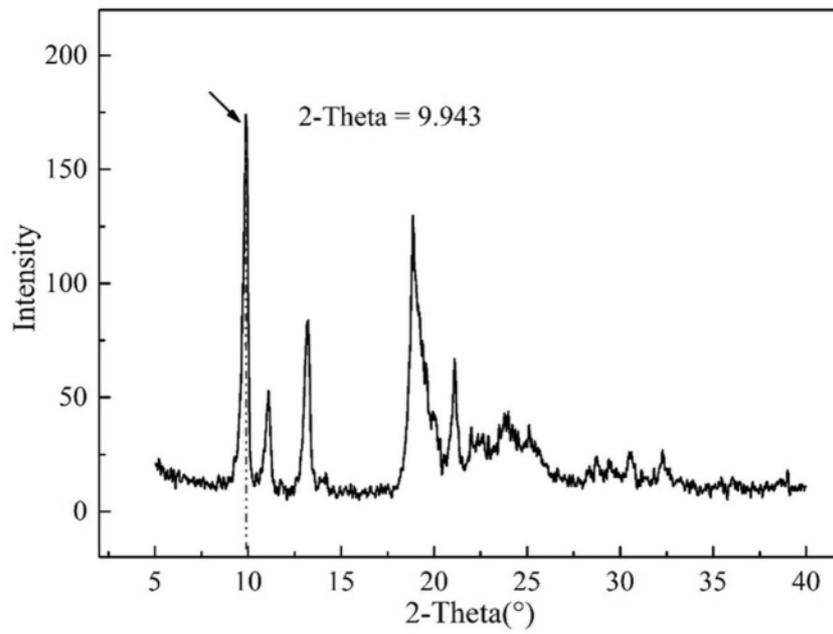


图2