



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116640155 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 25

(21) 申请号 202310569675.7

C07D 499/72 (2006.01)

(22) 申请日 2023.05.19

(71) 申请人 成都倍特药业股份有限公司  
地址 610000 四川省成都市高新区高朋大道15号

(72) 发明人 黄浩喜 周建军 南文汇 陈柯  
苟成 魏海东 张善军 苏忠海

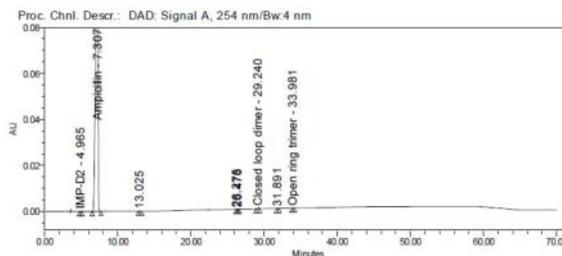
(74) 专利代理机构 成都华风专利事务所(普通合伙) 51223  
专利代理师 杜朗宇

(51) Int. Cl.  
C07D 499/68 (2006.01)  
C07D 499/16 (2006.01)  
C07D 499/18 (2006.01)  
C07D 499/76 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称  
一种西林类药物的制备方法

(57) 摘要  
本发明涉及一种西林类药物的制备方法,包括如下内容:将西林酸、有机溶剂、有机碱、成盐剂混合,制备过程控温20~45℃,析出晶体,即得;所述有机碱为伯胺、叔胺。本发明制得的西林类药物性状及稳定性好,制备过程杂质降解风险、有关物质含量低,收率达到90%;同时,本发明工艺步骤简单,便于溶媒回收,节省成本和工艺操作时长。



RT	Area(uV*s)	Height(uV)	Area(%)	Tailing	SP Resolutid	SP Plate Cour	Name
1 4.613							IMP-D1
2 4.965	1162	176	0.04	0.9		13295	IMP-D2
3 7.307	2983384	140707	99.69	0.6	5.6	1901	Ampicillin
4 13.025	1169	91	0.04	1.0	11.3	19304	
5 26.275	494	82	0.02	0.9	51.2	414942	
6 26.476	363	64	0.01	1.1	1.3	470773	
7 29.240	4151	635	0.14	0.9	16.8	457565	Closed loop trimer
8 31.891	681	79	0.02	0.9	12.8	329337	
9 33.981	1217	173	0.04	1.0	9.7	520461	Open ring trimer

1. 一种西林类药物的制备方法,其特征在于,包括如下内容:将西林酸、有机溶剂、有机碱、成盐剂混合,制备过程控温 $20\sim 45^{\circ}\text{C}$ ,析出晶体,即得;所述有机碱为伯胺、叔胺。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述西林酸:有机碱的摩尔比为 $1:0.5\sim 10$ ;西林酸:成盐剂的摩尔比为 $1:1\sim 10$ 。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述西林酸选自氨苄西林酸、阿莫西林酸、氯唑西林酸、双氯西林酸、苯唑西林酸、氟氯西林酸、甲氧西林酸、萘夫西林酸、羧苄西林酸、美洛西林酸、哌拉西林酸、替卡西林酸的无水物及其水合物中的任意一种。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、异丙醇、正丁醇、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯的含水或不含水溶剂中的至少一种。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自乙醇、正丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷的含水或不含水溶剂中的至少一种。

6. 根据权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述含水有机溶剂其含水量为 $0.1\%\sim 5.0\%$ 。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述伯胺选自叔丁胺、叔辛胺、正丙胺、环丙胺、异丙胺、正丁胺、异丁胺、环丙基甲胺、正戊胺、异戊胺、环己烷胺、环庚烷胺、氨丁三醇中的至少一种;

所述叔胺选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、DBU中的至少一种。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述成盐剂为异辛酸钠和/或醋酸钠。

9. 根据权利要求1~8任一项所述的制备方法,其特征在于,所述西林类药物的制备过程中控温 $32\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。

10. 根据权利要求1~8任一项所述的制备方法,其特征在于,析出晶体后养晶 $5\sim 120\text{min}$ ,养晶结束后,放料分离,经洗涤、过滤、干燥得西林类药物成品;或者,养晶结束,将物料冷却或不冷却后,放料分离,经洗涤、过滤、干燥得西林类药物成品。

## 一种西林类药物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种西林类药物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 西林类药物属于青霉素类抗生素,主要包括以下三类,①氨基青霉素:氨苄西林、阿莫西林、巴氨西林、匹氨西林等,主要用于对青霉素敏感的革兰氏阳性菌以及部分革兰氏阴性杆菌如大肠杆菌、变形杆菌、产气杆菌、沙门菌素、志贺菌素以及流感杆菌等;②抗葡萄球菌青霉素:氯唑西林、双氯西林、苯唑西林、氟氯西林、甲氧西林、萘夫西林等,对产 $\beta$ -内酰胺酶葡萄球菌属有良好作用;③抗假单胞菌青霉素:羧苄西林、美洛西林、哌拉西林、替卡西林等,对革兰氏阴性菌的作用较强,抗菌谱包括淋球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、枸橼酸杆菌、肠杆菌属和嗜血杆菌等。

[0003] 目前工业化生产西林类药物的方法有三种:喷雾干燥法、冷冻干燥法和溶媒结晶法。其中喷雾干燥法、冷冻干燥法由于能耗高,设备昂贵,导致生产成本较高,在目前工业生产中已不常用。溶媒结晶法是用有机碱将西林酸溶解在有机溶剂中,加入含有钠离子的有机成盐剂,生成西林钠结晶,溶媒结晶法不需要昂贵的专用设备,成品质量易于控制,因此在目前的工业生产中常用。

[0004] 溶媒结晶法制备的西林类药物质量虽通常优于其他两种方法,但其仍有许多亟待改进之处,例如:

[0005] 现有技术中公开了一种氨苄西林钠的制备方法,该方法将氨苄西林酸三水合物在无水乙醇与二异丙胺反应,再加入异辛酸钠的乙酸甲酯溶液析晶。该方法引入沸点差距小的乙酸甲酯和乙醇,回收难度大,增加了制造成本和环保压力;同时由于乙醇的影响,得到的结晶物为多为无定型,导致成品物料性状差,有关物质及稳定性差,分离洗涤困难。

[0006] 现有技术中公开了一种氨苄西林钠的制备方法,该方法将异辛酸钠溶于甲醇中,然后将异辛酸钠溶液加入氨苄西林二异丙胺盐的二氯甲烷溶液中,补加抗溶剂二氯甲烷以及晶种养晶,该方法引入了甲醇以及晶种,由于氨苄西林铵盐溶液的稳定性较差,甲醇的引入导致降解杂质风险较大,同时引入晶种增加工艺复杂程度。

[0007] 现有技术也公开了一种氯唑西林钠的制备方法,该方法将异辛酸钠溶于甲醇中,然后将异辛酸钠溶液加入氯唑西林酸的乙酸丁酯含水1%的溶液中,然后滴加11倍的乙酸丁酯析晶,该方法同样引入甲醇,降解风险大,且抗溶剂倍数大,影响批量。

[0008] 有研究也报道了一种氨苄西林钠的制备方法,该方法将异辛酸钠溶解在有机溶剂中,然后将氨苄西林三水酸溶解在含有二异丙胺的有机溶剂中,加入到结晶罐中搅拌析晶,待大量晶体析出后,补加有机溶剂,养晶30分钟,放料过滤、洗涤,将洗涤后所得结晶物减压干燥,即得氨苄西林钠盐。但该方法中氨苄西林钠是在高温下结晶析出,结晶温度达到了50~60 $^{\circ}\text{C}$ ,高温结晶时,特别是温度超过了50 $^{\circ}\text{C}$ ,其产品中二聚物的指标较高。

[0009] 因此,基于目前溶媒结晶法存在的诸多缺陷,有必要对制备西林类药物的工艺进行研究和改进。

## 发明内容

[0010] 本发明的目的在于提供一种西林类药物的制备方法,该方法步骤简单,便于溶媒回收,节省成本和工艺操作时长,且制得的西林类药物质量稳定,杂质降解风险及有关物质含量低。

[0011] 根据本发明,本发明提供的一种西林类药物的制备方法,包括如下内容:将西林酸、有机溶剂、有机碱、成盐剂混合,制备过程控温 $20\sim 45^{\circ}\text{C}$ ,析出晶体,即得;所述有机碱为伯胺、叔胺。

[0012] 其中所述的西林酸、有机溶剂、有机碱、成盐剂混合的方式包括以下中的任意一种:

[0013] 先将西林酸、有机溶剂、有机碱混合后,再向混合体系中加入成盐剂的固体或其溶液;

[0014] 或者西林酸、有机溶剂和有机碱混合后,将该混合体系加入成盐剂或成盐剂溶液中;

[0015] 或者成盐剂或成盐剂溶液可以先与西林酸、有机溶剂、有机碱中的至少一种混合溶解后再与剩下组分混合,例如,成盐剂可以先与有机溶剂混合溶解后,再与西林酸、有机碱混合,或者,成盐剂先与西林酸、有机溶剂的混合溶液混合溶解后,再与剩下的有机碱混合,等等。

[0016] 根据本发明,西林酸、有机溶剂和有机碱可以按任意方式混合;西林酸、有机溶剂、有机碱混合后可以经过滤或无菌过滤后再向其中加入成盐剂的固体形式或溶液形式;所述成盐剂溶液可以不过滤或经无菌过滤。

[0017] 本发明方法向西林酸有机溶剂混合体系中加入有机碱,所述的西林酸、有机溶剂、有机碱混合体系溶清后能够保持澄清不析出,之后直接过滤至结晶罐中成钠盐,简化了工艺步骤,便于溶媒回收,节省成本和工艺操作时长。

[0018] 进一步的,所述西林酸:有机碱的摩尔比为 $1:0.5\sim 15$ ;西林酸:成盐剂的摩尔比为 $1:1\sim 15$ 。按照本发明某些实施方式,所述西林酸:有机碱的摩尔比为 $1:0.5\sim 10$ ;西林酸:成盐剂的摩尔比为 $1:1\sim 10$ 。例如,所述西林酸:有机碱的摩尔比为 $1:0.5\sim 10$ 。例如,所述西林酸:有机碱的摩尔比可以是 $1:0.5, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15$ 等等。

[0019] 进一步的,所述西林酸选自氨苄西林酸、阿莫西林酸、氯唑西林酸、双氯西林酸、苯唑西林酸、氟氯西林酸、甲氧西林酸、萘夫西林酸、羧苄西林酸、美洛西林酸、哌拉西林酸、替卡西林酸的无水物及其水合物中的任意一种。

[0020] 进一步的,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、异丙醇、正丁醇、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯的含水或不含水溶剂中的至少一种。

[0021] 在某些实施方案中,所述有机溶剂选自乙醇、正丁醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷的含水或不含水溶剂中的至少一种。

[0022] 在某些实施方案中,所述有机溶剂的含水量 $0.1\%\sim 5.0\%$ 。

[0023] 发明人研究发现体系中包括二聚体在内的有关物质增加主要是在铵盐溶液阶段,即降解主要发生在澄清的铵盐溶液阶段,后续随着盐置换的逐渐进行,体系逐渐稳定。因

此,本发明方法所制备的西林钠成品由于使用pKa相对较低的伯胺或叔胺做有机碱,使得铵盐溶液的稳定性显著提高,和已报道的相关专利比较,生产工艺中产品降解风险低,显著降低产品的聚合物杂质和其他有关物质的含量,提高产品质量。

[0024] 本发明选用伯胺或叔胺作为西林酸成盐剂和/或助溶剂,其溶解效果较好,和已报道的相关专利比较,可降低溶剂用量,缩小反应体系,提高生产批量,增加产品收率,最终提高生产效率,极大降低生产成本,提高经济效益。

[0025] 其中所述的伯胺可选自叔丁胺、叔辛胺、正丙胺、环丙胺、异丙胺、正丁胺、异丁胺、环丙基甲胺、正戊胺、异戊胺、环己烷胺、环庚烷胺、氨丁三醇中的至少一种;

[0026] 所述叔胺选自三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、DBU中的至少一种。

[0027] 进一步的,所述成盐剂为异辛酸钠和/或醋酸钠。

[0028] 在某些实施方案中,所述成盐剂可以是固体也可以是其溶液形式;所述成盐剂溶液是采用有机溶剂溶解成盐剂后得到,所述有机溶剂选自二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、异丙醇、正丁醇、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯中的至少一种。

[0029] 本发明方法选择合适的伯胺或叔胺做有机碱,得到的西林酸铵盐溶液进行盐置换反应获得西林钠成品,转盐析晶过程中同时控制结晶温度和异辛酸钠溶液或者西林酸溶液的加料方式和加料时间,有效控制成品析晶速度和析晶历程,能获得理想的目标晶型和晶体形状,避免混晶,改善成品的粉体流动性,提高产品质量和收率,提高产品在后续分离、洗涤、预干燥的生产可行性并显著缩短工时,同时物料良好的结晶性能显著提高成品的稳定性。

[0030] 本发明所述西林类药物的制备过程中控温32~40℃。

[0031] 进一步的,在本发明中,析出晶体后养晶5~120min,养晶结束后,放料分离,经洗涤、过滤、干燥得西林类药物成品。

[0032] 本发明中,在养晶结束后,可以将料液冷却后再进行分离、洗涤,过滤、干燥等常规步骤;进一步地,冷却温度可以为0℃~35℃,例如0℃、5℃、10℃、15℃、20℃、25℃、30℃、32℃、35℃等等。

[0033] 本发明中,在养晶结束后,料液也可以不冷却,直接进行分离、洗涤、过滤、干燥等常规步骤。

[0034] 本文中所用的术语“包含”、“包括”、“具有”、“含有”或其任何其它变形,意在覆盖非排它性的包括。例如,包含所列要素的组合物、步骤、方法或制品不必仅限于那些要素,而是可以包括未明确列出的其它要素或此种组合物、步骤、方法或制品所固有的要素。

[0035] 本发明方法选择合适的有机碱,尤其选择合适的伯胺或叔胺,控制结晶温度,能够有效控制西林钠的晶型和晶体形状,提高了产品收率,收率可达90%,同时增加了粉体的流动性,从而降低了产品在三合一中的分离、洗涤、干燥难度,同时提高了成品稳定性;本发明方法步骤简单,便于溶媒回收,节省了成本和工艺操作时长。

## 附图说明

[0036] 图1为实施例1样品色谱图。

## 具体实施方式

[0037] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0038] 除非另有定义,本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。在本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的,不是旨在于限制本发明。

[0039] 应当明确的是,下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法,下述实施例中所使用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

### [0040] 实施例1

[0041] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氨苄西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

### [0042] 实施例2

[0043] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氯唑西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氯唑西林;按与氯唑西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氯唑西林钠成品。

### [0044] 实施例3

[0045] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与苯唑西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg苯唑西林;按与苯唑西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得苯唑西林钠成品。

### [0046] 实施例4

[0047] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与阿莫西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg阿莫西林;按与阿莫西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得阿莫西林钠成品。

### [0048] 实施例5

[0049] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与哌拉西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,

向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg哌拉西林;按与哌拉西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得哌拉西林钠成品。

[0050] 实施例6

[0051] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与替卡西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg替卡西林;按与替卡西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得替卡西林钠成品。

[0052] 实施例7

[0053] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氨苄西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算三乙胺加入量,控温32~40℃加入三乙胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

[0054] 实施例8

[0055] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氨苄西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算环己烷胺加入量,控温32~40℃加入环己烷胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

[0056] 实施例9

[0057] 向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氨苄西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算环庚烷胺加入量,控温32~40℃加入环庚烷胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述异辛酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

[0058] 实施例10

[0059] 向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤备用。向溶解罐中加入1109L乙酸乙酯,按与氨苄西林摩尔比1:2计算异辛酸钠加入量,向溶解罐中加入异辛酸钠,搅拌溶解至澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述氨苄西林叔辛胺溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结

束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

[0060] 实施例11

[0061] 向溶解罐中加入1385L乙醇,按与氨苄西林摩尔比1:2计算醋酸钠加入量,向溶解罐中加入醋酸钠,搅拌溶解至澄清备用。向反应罐中加入异丙醇2918L,开启搅拌,控温32~40℃,加入400kg氨苄西林;按与氨苄西林摩尔比1:3计算叔辛胺加入量,控温32~40℃加入叔辛胺;反应至溶液澄清后过滤至结晶罐。开启结晶罐搅拌,控温至40℃,30~60min内加入上述醋酸钠溶液,加毕,大量结晶析出,养晶5~120min。养晶结束后,将料液冷却至32~35℃,放料分离,经洗涤过滤干燥得氨苄西林钠成品。

[0062] 本发明实施例8~11中的制备方法同样适用于制备氯唑西林钠、苯唑西林钠、阿莫西林钠、哌拉西林钠、替卡西林钠等西林类药物。

[0063] 对比例1:将100g氨苄西林三水酸加入到400ml异丙醇中,加热回流30min,抽滤得到氨苄西林无水酸,将46g异辛酸钠溶解在50ml异丙醇与130ml乙酸乙酯的混合溶剂中,得到异辛酸钠溶液;将得到的氨苄西林无水酸加入500ml异丙醇与320ml乙酸乙酯的混合溶剂中,在35℃条件下加入120ml二异丙胺使氨苄西林酸溶解,溶解完成后控温40℃,滴加上述异辛酸钠溶液,约80min滴毕,养晶30min,过滤,300ml×2乙酸乙酯洗涤两次,真空干燥得到氨苄西林钠。

[0064] 对比例2:将45g异辛酸钠溶解在90ml甲醇与50ml二氯甲烷的混合溶剂中,得到异辛酸钠溶液;将100g氨苄西林三水酸加入控温为15℃的250ml二氯甲烷中,滴加45ml二异丙胺使氨苄西林酸溶解,溶解完成后控温20-25℃,快速加入上述异钠溶液和450ml二氯甲烷,再加入0.1g氨苄西林钠晶种,静置养晶30min后开启搅拌,缓慢滴加450ml二氯甲烷,约4小时滴毕,养晶30min,过滤,100ml×2二氯甲烷洗涤两次,真空干燥得到氨苄西林钠。

[0065] 对比例3:将65g异辛酸钠溶解在475ml异丙醇中,得到异辛酸钠溶液,控温55-65℃备用;将100g氨苄西林三水酸加入控温为15-25℃的375ml异丙醇和42.5ml的二异丙胺中,溶解完成后加入到上述异辛酸钠溶液中,控温50-60℃,待析出大部分固体后,养晶30min,过滤,100ml×3异丙醇洗涤三次,真空干燥得到氨苄西林钠。

[0066] 对比例4:将310g异辛酸钠溶解在800ml二氯甲烷中,得到异辛酸钠溶液,备用;将100g氨苄西林三水酸溶解于1500ml二氯甲烷中,加入无水硫酸镁45g,控温3-12℃,脱水至水分小于1%,加入二异丙胺,搅拌反应30-60min,过滤,滤饼用150ml二氯甲烷和7.5ml二异丙胺洗涤。将前述异辛酸钠溶液的80%加入铵盐溶液中,养晶40min,加入剩余的异钠溶液,养晶40min,过滤,120ml×2二氯甲烷洗涤两次,真空干燥得到氨苄西林钠。

[0067] 对比例5:将37g异辛酸钠溶解在113g醋酸甲酯中,得到异辛酸钠溶液,控温4℃备用;将60g氨苄西林三水酸溶解于91g无水乙醇和43g二异丙胺中,溶解完成后,控温2℃,活性炭吸附。吸附完成控温0℃,加入前述异辛酸钠溶液,养晶80min,过滤,20ml×2醋酸甲酯洗涤两次,真空干燥得到氨苄西林钠。

[0068] 将本发明实施例1制备的氨苄西林钠的有关物质、堆密度、收率、引湿性、稳定性的测试结果与对比例中的产品进行对比,参见下面表1和表2:

[0069] 表1有关物质以及堆密度对比

检测指标	有关物质			堆密度 (g/ml)	收率	引湿性(吸湿增重%)
	二聚体 (%)	单一未知 (%)	其他总杂 (%)			
实施方案						
[0070] 本发明实施例 1	0.14	0.04	0.13	0.64	90%	9.12%
对比例 1	0.31	0.15	0.43	0.45	86%	12.17%
对比例 2	0.49	0.18	0.37	0.42	83%	11.50%
对比例 3	3.50	0.36	0.86	0.23	80%	NA
对比例 4	0.85	1.12	1.68	0.33	81%	20.54%
对比例 5	1.01	0.63	0.75	0.34	78%	21.12%

[0071] 注:NA表示因样品潮解成液体无法称重,未检测。

[0072] 由上表可知,本发明实施例1二聚体、单一未知杂质以及其他总杂均显著小于各对比例,同时收率相对较高,堆密度较大,粉体相对较粗,利于车间生产三合一过滤、洗涤以及刮料;引湿性方面,本发明实施例1较对比例有更低的引湿效果。

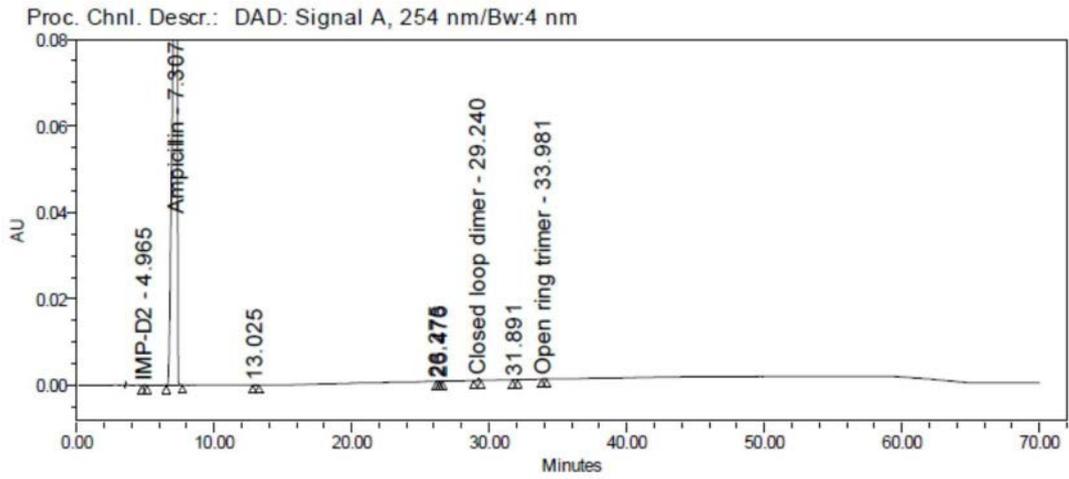
[0073] 表2稳定性对比

考察项目	0 天		5 天		15 天		30 天		
	供试样品	对照样品	供试样品	对照样品	供试样品	对照样品	供试样品	对照样品	
[0074] 有关物质	二聚体 (%)	0.14	0.31	0.14	0.42	0.14	0.58	0.15	0.96
	单一未知 (%)	0.04	0.15	0.04	0.27	0.05	0.36	0.05	0.44
	总杂 (%)	0.13	0.43	0.16	0.67	0.21	0.89	0.31	1.21

[0075] 备注:1) 考察条件:60±1℃;2) 供试样品为本发明实施例1样品,对照品为按照对比例1的方法制备的样品。

[0076] 由上表可知,30天后,本发明实施例1样品在稳定性考察中二聚体杂质的增量为0.01,对照样品二聚体杂质的增量为0.65;本发明实施例1样品单一未知杂质的增量为0.01,对照样品单一未知杂质的增量为0.29;本发明实施例1样品总质的增量为0.18,对照样品总杂的增量为0.78;综上,本发明方法制得样品的稳定性显著优于对照样品。

[0077] 前述的实例仅是说明性的,用于解释本发明所述方法的一些特征。所附的权利要求旨在要求可以设想的尽可能广的范围,且本文所呈现的实施例仅是根据所有可能的实施例的组的选择的说明。因此,申请人的用意是所附的权利要求不被说明本发明的特征的示例的选择限制。在权利要求中所用的一些数值范围也包括了在其之内的子范围,这些范围中的变化也应在可能的情况下解释为被所附的权利要求覆盖。



	RT	Area(uV*s)	Height(uV)	Area(%)	Tailing	SP Resolutio	SP Plate Coun	Name
1	4.613							IMP-D1
2	4.965	1162	176	0.04	0.9		13295	IMP-D2
3	7.307	2983384	140707	99.69	0.6	5.6	1901	Ampicillin
4	13.025	1169	91	0.04	1.0	11.3	19304	
5	26.275	494	82	0.02	0.9	51.2	414942	
6	26.476	363	64	0.01	1.1	1.3	470773	
7	29.240	4151	635	0.14	0.9	16.8	457565	Closed loop dimer
8	31.891	681	79	0.02	0.9	12.8	329337	
9	33.981	1217	173	0.04	1.0	9.7	520461	Open ring trimer

图1