



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105648022 B

(45)授权公告日 2019.05.10

(21)申请号 201610129124.9

C12P 37/04(2006.01)

(22)申请日 2016.03.07

C07D 499/68(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105648022 A

(56)对比文件

CN 104099396 A,2014.10.15,

CN 104099396 A,2014.10.15,

CN 105132513 A,2015.12.09,

(43)申请公布日 2016.06.08

(73)专利权人 内蒙古常盛制药有限公司

地址 010206 内蒙古自治区呼和浩特市托

克托县托克托工业园区

孙旭明等.提取苯乙酸工艺改进.《黑龙江医药》.2003,第16卷(第3期),摘要.

审查员 李婧文

(72)发明人 陈顺记 陈英新 睦谦 韩贺东

郭建明 王继明 吴小军 郭明茜

姚东娟

(74)专利代理机构 河北东尚律师事务所 13124

代理人 李国聪

(51)Int.Cl.

C07D 499/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

一种液体6-APA直通阿莫西林的工艺

(57)摘要

本发明涉及一种液体6-APA直通制备阿莫西林的工艺,属于药品制备技术领域。该工艺以青霉素脱脂液为起始原料,先后经过裂解反应、萃取分相、树脂柱吸附除杂、蒸馏、浓缩得到浓度为80-100g/L的6-APA溶液,再与对羟基苯甘氨酸甲酯在II型青霉素G酰化酶的催化作用下,合成阿莫西林。与传统方法相比,节省了6-APA结晶、离心、干燥等后续步骤,减少了固定资产的投资,降低了能源损耗、设备损耗,降低了成本,增加了利润,减轻了对员工身体的损害;与以往直通法制备阿莫西林相比,采用二氯甲烷为萃取剂,阿莫西林摩尔总收率相对较高,萃取剂易于蒸馏分离,大大降低了产品中残留溶媒含量,提高了用药安全性,值得在生产上推广。

1. 一种液体6-APA直通阿莫西林的工艺,其特征在于,包括如下操作步骤:

(1) 用I型固定化青霉素G酰化酶裂解青霉素脱脂液,得到6-APA和苯乙酸的混合裂解溶液;

(2) 向裂解液中加入萃取剂,酸化、搅拌、静置分相后,分离得到6-APA溶液和苯乙酸溶液;

(3) 6-APA溶液通过大孔吸附树脂柱层析分离,去除残留的苯乙酸,收集处理后的6-APA溶液;

(4) 用氨水调节6-APA溶液pH至弱酸性,减压蒸馏出残留在溶液中的萃取剂,并通过纳滤系统进行浓缩;

(5) 将得到的6-APA浓缩液加到装有II型固定化青霉素G酰化酶的反应器中,再加入对羟基苯甘氨酸甲酯,反应合成阿莫西林;

(6) 将所得阿莫西林粗品加酸溶解、抽滤后,加碱结晶、养晶、抽滤、洗涤、干燥,得成品阿莫西林;

其中,所述步骤(1)中,青霉素脱脂液的浓度为10wt%-20wt%,裂解反应的酶的活力为110-200U/g,向装有I型固定化青霉素G酰化酶1kg的反应器中加入青霉素浓度为10wt%的青霉素脱脂液20kg、或向装有I型固定化青霉素G酰化酶2.4kg的反应器中加入青霉素浓度为15wt%的青霉素脱脂液20kg、或向装有I型固定化青霉素G酰化酶22kg的反应器中加入青霉素浓度为18wt%的青霉素脱脂液20kg,裂解反应的温度控制在25-35℃,pH控制在7.5-8.5,调节pH所用氨水浓度为5wt%;所述步骤(1)中,当青霉素的转化率 $\geq 97\%$ 时,停止裂解反应;所述步骤(2)中,裂解液与萃取剂的体积比为1~3:1,所用萃取剂为二氯甲烷,酸化至pH为0.8-1.5,调节pH所用盐酸浓度为30wt%,萃取分相温度控制在2-12℃;所述步骤(3)中,所用大孔树脂为苯乙烯类,型号为LXT-080或LXT-081中的一种,控制流速3-5BV/h,温度在5-10℃,控制过树脂柱后苯乙酸残留在80ppm以下;所述步骤(4)中,用20 wt %的氨水调节6-APA溶液pH为6-7,减压蒸馏温度控制在30-35℃,真空度控制在0.075MPa以上;所述步骤(4)中,纳滤浓缩后,6-APA溶液浓度控制在80-120g/L。

一种液体6-APA直通阿莫西林的工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及一种制备阿莫西林的工艺,尤其涉及一种液体6-APA直接制备阿莫西林的工艺,属于药品制备技术领域。

背景技术

[0002] 阿莫西林,又名安莫西林,是一种最常用的半合成青霉素类广谱 β -内酰胺类抗生素,其杀菌作用强,穿透细胞膜的能力也强,是目前应用较为广泛的口服半合成青霉素之一。

[0003] 目前,国内绝大部分抗生素制药企业均采用生物酶法合成阿莫西林,主要工艺流程为:对羟基苯甘氨酸甲酯与固体6-APA在青霉素G酰化酶的作用下合成阿莫西林。该工艺所用固体6-APA成本高是目前阿莫西林制药企业面临的一大难题。近年来,部分制药企业开发了液体6-APA直通法制备阿莫西林,省去了6-APA结晶、离心、干燥等后续步骤,降低了成本,但工艺过程中仍有很多缺陷需要完善。如专利CN 104099396A中公开了一种直通法制备阿莫西林的工艺,以青霉素脱脂液为起始原料,经过裂解反应、纳滤浓缩、分相萃取、过树脂柱、酶合成反应最终合成阿莫西林。该专利采用丁醇、丁酯或其混合物为萃取剂,萃取分相、树脂柱处理后,丁醇、丁酯残留较高,会进一步夹带到终产品阿莫西林中,对药品的安全性有一点的影响。专利CN 105132513A中公开了一种全水相直通制备阿莫西林或氨苄西林的方法,该专利以高浓度青霉素GK或青霉素VK提取液为原料,经催化裂解、分离、酸化、过滤、层析、纳滤浓缩等全水相操作,得到高浓度6-APA溶液或晶体,再与甲酯反应合成阿莫西林或氨苄西林。专利中树脂柱层析处理裂解液过程复杂,一方面不太适合扩大应用于生产,另一方面在一定程度上会增大6-APA的降解,影响收率。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种液体6-APA直通制备阿莫西林的工艺,该工艺降低了成本,简化了工序,提高了效率。

[0005] 为实现本发明的目的,发明人提供了以下技术方案。

[0006] 一种液体6-APA直通制备阿莫西林的工艺,包括如下操作步骤:

[0007] (1) 用固定化青霉素G酰化酶(I型)裂解青霉素脱脂液,得到6-APA和苯乙酸的混合裂解溶液;

[0008] (2) 向裂解液中加入萃取剂,酸化、搅拌、静置分相后,分离得到6-APA溶液和苯乙酸溶液;

[0009] (3) 6-APA溶液通过大孔吸附树脂柱层析分离,去除残留的苯乙酸,收集处理后的6-APA溶液;

[0010] (4) 用氨水调节6-APA溶液pH至弱酸性,减压蒸馏出残留在溶液中的萃取剂,并通过纳滤系统进行浓缩;

[0011] (5) 将得到的6-APA浓缩液加到装有固定化青霉素G酰化酶(II型)的反应器中,再

加入对羟基苯甘氨酸甲酯,反应合成阿莫西林;

[0012] (6) 将所得阿莫西林粗品加酸溶解、抽滤后,加碱结晶、养晶、抽滤、洗涤、干燥,得成品阿莫西林。

[0013] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(1)中,青霉素脱脂液的浓度为10wt%-20wt%,裂解反应的酶的活力为110-200U/g,青霉素与固定化青霉素G酰化酶(I型)的质量比为0.4-1.0:1,裂解反应的温度控制在25-35℃,pH控制在7.5-8.5,调节pH所用氨水浓度为5wt%。

[0014] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(1)中,当青霉素的转化率 $\geq 97\%$ 时,停止裂解反应。

[0015] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(2)中,裂解液与萃取剂的体积比为1-3:1,所用萃取剂为二氯甲烷,酸化至pH为0.8-1.5,所用盐酸浓度为30wt%,萃取分相温度控制在2-12℃。

[0016] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(3)中,所用大孔树脂为苯乙烯类,型号为LXT-080或LXT-081中的一种,控制流速3-5BV/h,温度在5-10℃,控制过树脂柱后苯乙酸残留在80ppm以下。

[0017] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(4)中,用20wt%的氨水调节6-APA溶液pH为6-7,减压蒸馏温度控制在30-35℃,真空度控制在0.075MPa以上。

[0018] 上述液体6-APA直通阿莫西林的工艺,所述步骤(4)中,纳滤浓缩后,6-APA溶液浓度控制在80-120g/L。

[0019] 本发明所述的液体6-APA直通法制备阿莫西林的工艺以青霉素脱脂液为起始原料,经过催化裂解、萃取分相、树脂柱除杂、蒸馏、纳滤浓缩、催化合成等操作最终合成阿莫西林,与传统酶法合成阿莫西林相比,节省了6-APA后序抽滤、干燥等步骤,减少了固定资产的投资,降低了能源损耗、设备损耗,降低了成本,减轻了对员工身体的损害;与以往直通法制备阿莫西林相比,尤为突出的是:本发明萃取分相时采用的萃取剂为二氯甲烷,由于其沸点低的特点,可通过常温下减压蒸馏去除,避免萃取剂夹带到成品中,提高用药安全性。

附图说明

[0020] 图1本发明所述液体6-APA直通阿莫西林的工艺流程图。

具体实施方式

[0021] 下面结合具体实施例对本发明所述内容做进一步详细的说明。

[0022] 实施例1液体6-APA直通阿莫西林

[0023] (1) 向装有固定化青霉素G酰化酶(I型)1kg的反应器中加入青霉素浓度为10wt%的青霉素脱脂液20kg,控制裂解反应pH为8.0,温度 $30 \pm 1^\circ\text{C}$,当pH无波动时,检测青霉素的含量,计算青霉素转化率为98.8%时,出料,得到6-APA和苯乙酸的混合裂解溶液;

[0024] (2) 向裂解液中加入裂解液体积50%的二氯甲烷,并用30wt%的盐酸调节pH值为1.0搅拌、静置分相,分离得到含有6-APA的水相;

[0025] (3) 将水相通过LXT-080大孔吸附树脂柱进行层析分离,控制流速4BV/h,温度在5-10℃,过树脂柱后检测6-APA溶液中苯乙酸残留为60ppm;

[0026] (4) 用20wt%的氨水调节6-APA溶液pH为6.5,在30℃、0.080MPa下进行减压蒸馏20min,检测二氯甲烷残留为未检出,将蒸馏后溶液通过纳滤系统浓缩为90g/L;

[0027] (5) 将得到的6-APA浓缩液加到装有所含6-APA相同质量固定化青霉素G酰化酶(II型)的反应器中,再加入对羟基苯甘氨酸甲酯(n-对羟基苯甘氨酸甲酯:n-APA=1.02:1),反应合成阿莫西林,当反应过程中检测6-APA残留,当6-APA残留小于2g/L时,反应结束;

[0028] (6) 反应结束后,用20%盐酸将出料液pH调到1.0,使其完全溶解,过滤,在冰水浴冷却下,向溶解液中加入5%氨水,使料液pH为5.0,养晶1.5h后,抽滤,所得样品洗净、烘干、称重,计算阿莫西林摩尔总收率为82.42%。

[0029] 实施例2液体6-APA直通阿莫西林

[0030] (1) 向装有固定化青霉素G酰化酶(I型)2.4kg的反应器中加入青霉素浓度为15wt%的青霉素脱脂液20kg,控制裂解反应pH为7.8,温度 28 ± 1 ℃,当pH无波动时,检测青霉素的含量,计算青霉素转化率为98.2%时,出料,得到6-APA和苯乙酸的混合裂解溶液;

[0031] (2) 向裂解液中加入裂解液体积100%的二氯甲烷,并用30wt%的盐酸调节pH值为1.0搅拌、静置分相,分离得到含有6-APA的水相;

[0032] (3) 将水相通过LXT-080大孔吸附树脂柱进行层析分离,控制流速3BV/h,温度在5-10℃,过树脂柱后检测6-APA溶液中苯乙酸残留为40ppm;

[0033] (4) 用20wt%的氨水调节6-APA溶液pH为6.8,在35℃、0.080MPa下进行减压蒸馏15min,检测二氯甲烷残留为未检出,将蒸馏后溶液通过纳滤系统浓缩为100g/L;

[0034] (5) 将得到的6-APA浓缩液加到装有所含6-APA相同质量固定化青霉素G酰化酶(II型)的反应器中,再加入对羟基苯甘氨酸甲酯(n-对羟基苯甘氨酸甲酯:n-APA=1.02:1),反应合成阿莫西林,当反应过程中检测6-APA残留,当6-APA残留小于2g/L时,反应结束;

[0035] (6) 反应结束后,用20%盐酸将出料液pH调到1.0,使其完全溶解,过滤,在冰水浴冷却下,向溶解液中加入5%氨水,使料液pH为5.0,养晶1.5h后,抽滤,所得样品洗净、烘干、称重,计算阿莫西林摩尔总收率为82.06%。

[0036] 实施例3液体6-APA直通阿莫西林

[0037] (1) 向装有固定化青霉素G酰化酶(I型)22kg的反应器中加入青霉素浓度为18wt%的青霉素脱脂液20kg,控制裂解反应pH为8.2,温度 32 ± 1 ℃,当pH无波动时,检测青霉素的含量,计算青霉素转化率为98.3%时,出料,得到6-APA和苯乙酸的混合裂解溶液;

[0038] (2) 向裂解液中加入裂解液体积1/3的二氯甲烷,并用30wt%的盐酸调节pH值为1.0搅拌、静置分相,分离得到含有6-APA的水相;

[0039] (3) 将水相通过LXT-081大孔吸附树脂柱进行层析分离,控制流速5BV/h,温度在5-10℃,过树脂柱后检测6-APA溶液中苯乙酸残留为75ppm;

[0040] (4) 用20wt%的氨水调节6-APA溶液pH为6.2,在30℃、0.085MPa下进行减压蒸馏20min,检测二氯甲烷残留为未检出,将蒸馏后溶液通过纳滤系统浓缩为110g/L;

[0041] (5) 将得到的6-APA浓缩液加到装有所含6-APA相同质量固定化青霉素G酰化酶(II型)的反应器中,再加入对羟基苯甘氨酸甲酯(n-对羟基苯甘氨酸甲酯:n-APA=1.02:1),反应合成阿莫西林,当反应过程中检测6-APA残留,当6-APA残留小于2g/L时,反应结束;

[0042] (6) 反应结束后,用20%盐酸将出料液pH调到1.0,使其完全溶解,过滤,在冰水浴冷却下,向溶解液中加入5%氨水,使料液pH为5.0,养晶1.5h后,抽滤,所得样品洗净、烘干、

称重,计算阿莫西林摩尔总收率为82.76%。

[0043] 对比实施例CN 104099396A中公开的直通法合成阿莫西林的方法

[0044] 本发明再现了文献CN 104099396A中公开的直通法合成阿莫西林的方法,具体再现了其实施例1至3,本申请中称之为对比实施例1至3。

[0045] 测试例1考察本发明所述液体6-APA直通阿莫西林质量情况

[0046] 为了考察本发明所述液体6-APA直通阿莫西林质量情况,对实施例1至3的所制得的阿莫西林进行了检测,具体见表1。

[0047] 表1 实施例1至3与对比实施例的阿莫西林质量情况

[0048]

样品名称	最大单杂/%	总杂/%	比旋度/ $^{\circ}$	含量/%	聚合物/%	摩尔总收率/%
实施例 1	0.03	0.12	+300	100.5	0.01	82.42
实施例 2	0.04	0.14	+301	100.6	0.01	82.06
实施例 3	0.03	0.15	+305	100.2	0.01	82.76
对比实施例 1	0.06	0.21	+305	100.4	0.02	79.2
对比实施例 2	0.07	0.25	+308	100.2	0.01	79.5
对比实施例 3	0.04	0.20	+306	101.6	0.01	79.7

[0049] 为了考察本发明所述液体6-APA直通制备阿莫西林稳定性,对实施例1至3的所制得的阿莫西林进行了加速试验,具体见表2。

[0050] 表2 实施例1至3与对比实施例的阿莫西林加速试验情况

[0051]

样品名称	取样时间	比旋度/°	聚合物/%	有关物质 (%)		含量按无水物计(%)
				单杂/%	总杂/%	
实施例 1	0 月	+300	0.01	0.05	0.15	100.5
	1 月	+301	0.01	0.06	0.17	99.9
	2 月	+301	0.02	0.07	0.18	99.8
	3 月	+300	0.02	0.08	0.20	99.7
	6 月	+301	0.02	0.11	0.30	99.4
实施例 2	0 月	+301	0.01	0.04	0.14	100.6
	1 月	+302	0.01	0.05	0.16	100.1
	2 月	+300	0.01	0.05	0.17	99.8
	3 月	+301	0.01	0.07	0.19	99.8
	6 月	+301	0.02	0.10	0.28	99.5
实施例 3	0 月	+305	0.01	0.05	0.18	100.2
	1 月	+304	0.01	0.06	0.17	99.9
	2 月	+305	0.02	0.07	0.19	99.7
	3 月	+304	0.02	0.07	0.22	99.8
	6 月	+303	0.03	0.12	0.30	99.5
对比实施 例 1	0 月	+305	0.02	0.06	0.21	100.4
	1 月	+306	0.05	0.08	0.25	100.1
	2 月	+304	0.05	0.10	0.28	99.6
	3 月	+305	0.04	0.10	0.32	99.5
	6 月	+304	0.05	0.12	0.34	99.2
对比实施 例 2	0 月	+308	0.01	0.07	0.25	100.2
	1 月	+306	0.05	0.10	0.30	99.8
	2 月	+305	0.06	0.12	0.32	99.2
	3 月	+306	0.08	0.10	0.35	99.3
	6 月	+304	0.08	0.15	0.41	98.8
对比实施	0 月	+306	0.01	0.04	0.20	101.6

[0052]

样品名称	取样时间	比旋度/°	聚合物/%	有关物质 (%)		含量按无水物计(%)
				单杂/%	总杂/%	
例 3	1 月	+305	0.03	0.05	0.25	100.2
	2 月	+305	0.05	0.07	0.28	99.8
	3 月	+304	0.04	0.10	0.29	99.7
	6 月	+305	0.05	0.12	0.33	99.5

[0053] 从表1和表2的检测结果可知,本发明所制备的阿莫西林摩尔总收率较对比实施例

高约3%，首检总杂较对比实施例低约0.06%；加速试验结果显示：本发明所制备的阿莫西林各项质量指标变化较小，稳定性良好，有关物质、含量等指标均优于对比实施例。

[0054] 以上仅是本发明的优选实施方式，并不用以限制本发明，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出的若干改进、润饰、等同替换，均应包含在本发明的保护范围之内。

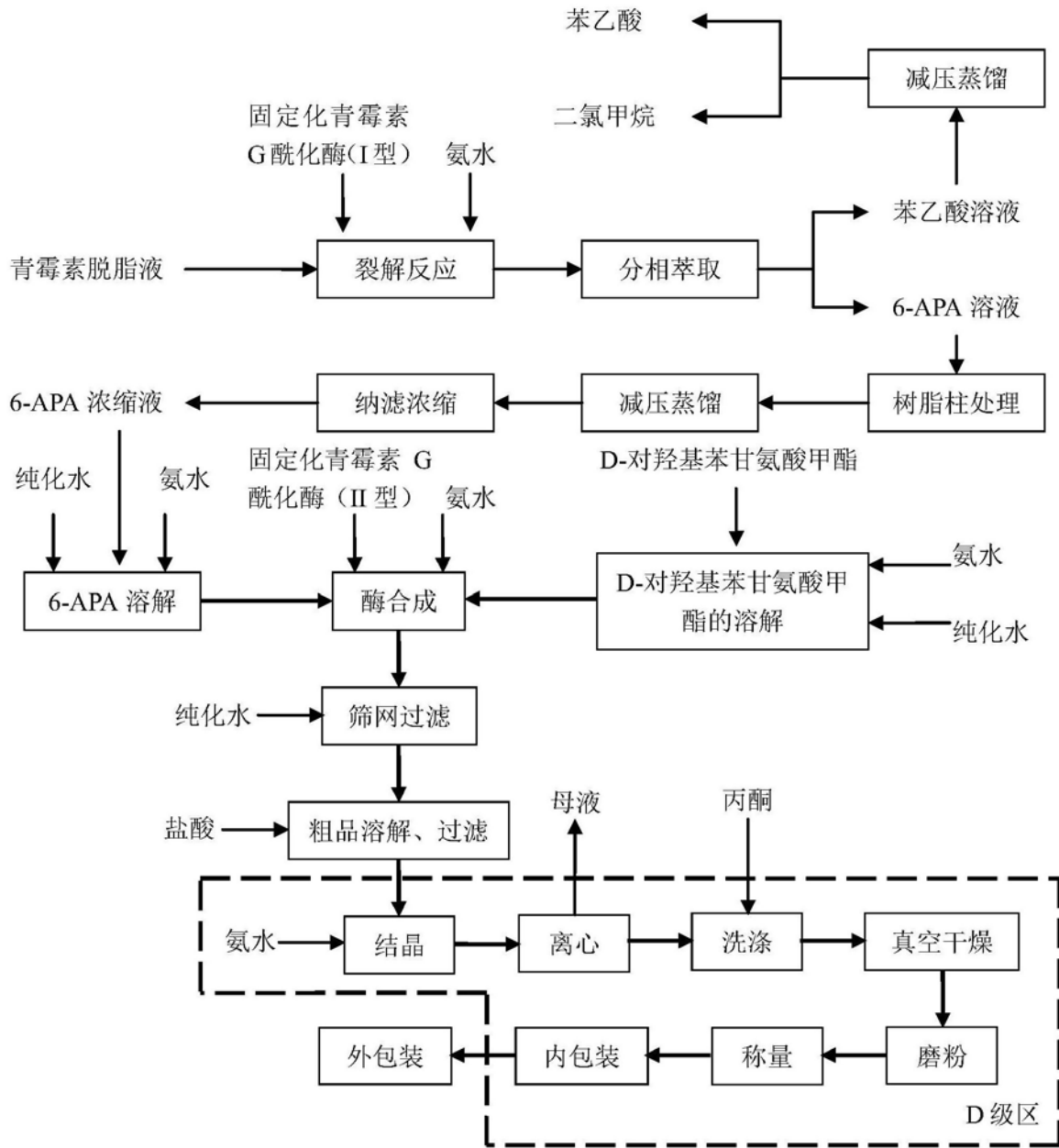


图1