

## 分离纯化与化学合成

文章编号: 1001-8689 (2009) 12-0726-04

## 头孢唑肟钠制备条件最优化研究

黄美英<sup>1</sup> 祁俊生<sup>1</sup> 李军<sup>2</sup>

(1 重庆三峡学院, 万州 404100;

2 四川大学化工学院, 成都 610065)

**摘要:** 本文就头孢唑肟钠生产过程中影响其产品质量和收率的各种因素进行了单因素实验和正交实验,旨在获得生产头孢唑肟钠的最佳工艺条件。结果表明:生产头孢唑肟钠的最佳条件为反应温度低于 30℃,无水碳酸钠:头孢唑肟酸(质量比)=0.15:1.0,反应时间 2h,结晶前控制 pH 值为 6.7,乙醇:头孢唑肟酸=30ml:1.0g,乙醇滴加速度 450 ml/h,养晶时间 2h。产品收率达 95.5%,产品质量满足药典标准。

**关键词:** 头孢唑肟钠; 优化条件; 制备**中图分类号:** R978.1<sup>+</sup>1 **文献标识码:** A

## Study on the optimal conditions for preparation of ceftizoxime sodium

Huang Mei-ying<sup>1</sup>, Qi Jun-sheng<sup>1</sup> and Li Jun<sup>2</sup>

(1 Chongqing Three Gorges University, Wanzhou 404100;

2 School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065)

**ABSTRACT** This paper study on the effect of Various factors to the quality and yield of ceftizoxime sodium by single factor experiment and orthogonal methods. The aim is to obtain the optimal conditions of the product. Results showed that the optimal conditions for preparation of ceftizoxime sodium were as follows: reaction temperature is less than 30℃, and the mass ratio of sodium carbonate to ceftizoxime acid is 0.15, and reaction time is 2h, and pH is adjusted to 6.7 (before crystallization), and the ratio of ethanol to ceftizoxime acid is 30ml/g, the velocity of dripping ethanol is 450ml/h, time of crystal growth is 2h, and the product's yield reaches to 95.5%, and the quality meets the Chinese Pharmacopoeia standards.

**KEY WORDS** Ceftizoxime sodium; Optimal conditions; Preparation

头孢唑肟钠 (ceftizoxime sodium) 又名益保世灵, 其主要成分及化学名为 {[6R-[6(, 7((Z))]-7-[[[2,3-二氢-2-亚氨基-4-噻唑基](甲氧亚氨基)乙酰基]氨基]]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂二环[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸钠盐, 即 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>。对敏感细菌所致败血症、呼吸系统感染、泌尿及生殖系统感染、胸膜炎、腹膜炎、胆囊炎、宫腔感染、附件炎、脑膜炎、创伤和烧伤等疾病有非常好的治疗效果<sup>[1,2]</sup>, 因此具有广阔的应用前景。但国内各生产厂家主要是依靠进口原料

药, 进行分装制成粉针剂, 故成本高。我们已经获得了以 7-ANCA 粗品为原料, 先精制, 再与 AE 活性酯进行缩合制得高纯度的头孢唑肟酸, 最后用头孢唑肟酸与碳酸钠反应获得头孢唑肟钠的工艺及一些工艺条件<sup>[3]</sup>。但是没有研究各种因素对产品收率的影响, 为提高原料利用率, 降低生产成本, 在保证产品品质的前提下, 必须考虑产品收率问题。而影响产品收率和质量的因素很多, 为了获得生产头孢唑肟钠的最佳工艺条件, 本文采用单因素实验和正交实验相结合的办法,

收稿日期: 2009-06-17

基金项目: 重庆三峡学院资助项目 (编号: 2006sxxyb002)

作者简介: 黄美英, 女, 生于 1971 年, 在读博士研究生, 副教授, 主要从事结晶与分离提纯技术研究, E-mail: hmytuo@sina.com。

研究了各种因素对产品质量和收率的影响,确定了头孢唑肟钠生产的最佳工艺条件。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

实验仪器 LC-10ATVP高效液相色谱仪(日本岛津)、WFZ-26A紫外分光光度计(天津市光学仪器厂)、XP-400双目偏光显微镜(上海蔡康光学仪器厂)、AR1140电子天平等(上海精密仪器有限公司)。

主要原料 7-氨基-3-噻唑基头孢烷酸(7-ANCA)粗品(浙江天台药业有限公司产品)、2-甲氧亚氨基-2-(2-氨基-4-噻唑基)硫代乙酸苯并噻唑酯(AE活性酯)(山东淄博济维泽化工有限公司产品)、三乙胺、四氢呋喃、乙酸乙酯、浓盐酸、丙酮、甲醇、无水碳酸钠、乙醇、活性炭、亚硫酸氢钠、纯化水均为工业级,冰乙酸为分析纯。

### 1.2 头孢唑肟钠的制备

头孢唑肟钠生产工艺流程图:见图1。

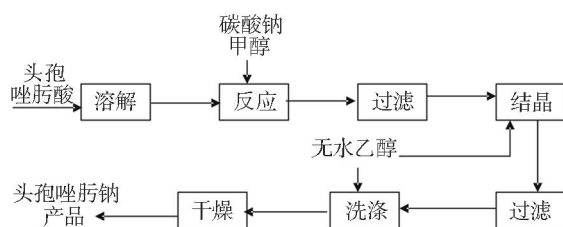


图1 头孢唑肟钠合成工艺流程图

头孢唑肟钠的制备过程:在200ml的烧杯中加入40ml纯化水,加入20g头孢唑肟酸,搅拌至完全溶解,再加入3g无水碳酸钠搅拌混合,2h可反应完全。然后加入0.2g活性炭和40ml甲醇,混合均匀,抽滤,用冰乙酸调节滤液的pH值到6.7左右,然后将溶液倒入三颈瓶中。控制三颈瓶内物料温度20~25℃,搅拌下向溶液中以450ml/h的速度缓慢滴加600ml无水乙醇。然后,养晶2h。过滤,滤饼用无水乙醇分二次洗涤,抽干后于40~50℃减压(-0.1MPa)干燥,得头孢唑肟钠。产品质量符合《美国药典》(1990)标准<sup>[4]</sup>。

### 1.3 产品分析

产品的含量及其它指标的分析均按照《中国药典》(2005)标准进行<sup>[5]</sup>。

## 2 结果与讨论

影响头孢唑肟钠收率、纯度和品质的因素主要是生产过程中的反应时间、碳酸钠的用量、pH值、乙醇用量、乙醇滴加速度和养晶时间,此外温度也关系到产品质量。

### 2.1 单因素实验

#### 2.1.1 反应温度对溶液颜色的影响

反应温度对产品溶液色的影响很大,因此固定其它实验条件:反应时间1.5h,无水碳酸钠/头孢唑肟酸=0.15/1.0(质量比),乙醇/头孢唑肟酸=30ml/1.0g,乙醇滴加速度400ml/h,pH值调节到6.9,分别在10、15、20、25、30、35℃条件下考察反应温度对产品溶液色的影响。实验结果见表1。

表1可看出,反应温度越高,产品的溶液色标号越大,当温度高于30℃时,溶液色大于4号黄绿色标准液,而产品标准中,小于4号黄绿色标准液的产品为合格;因此反应温度应控制在30℃以下。

#### 2.1.2 无水碳酸钠用量对反应时间的影响

无水碳酸钠的量可以提高头孢唑肟酸的转化率,有利于提高原料利用率,并且无水碳酸钠的量对反应时间有很大影响,直接影响设备利用率。因此,保持温度为25℃左右下,乙醇/头孢唑肟酸=30ml/1.0g,乙醇滴加速度400ml/h,pH值为6.9,采改变无水碳酸钠用量进行实验,考察其对反应时间和产品质量的影响。实验结果见表2。

由表2可以看出,无水碳酸钠的量对反应时间和产品质量影响很大。碳酸钠用量太少,如小于0.15,反应时间很长,反应不彻底,在碱性条件下,头孢唑肟酸容易开环生成其它物质。而碳酸钠用量太大,大于0.15,则反应时间可以大大缩短,但是产品中头孢唑肟钠的含量降低很快,这可能是过量的碳酸钠在滴加乙醇时,随头孢唑肟钠析出,导致其杂质含量增加,纯度降低;同时用量太大,产品的溶液色也不能满足标准。如大于0.17时,产品溶液色已经大于或等于4号黄绿色,而且有关物质含量也大于0.8%,因此碳酸钠用量不能太多,即反应时间不宜太短。综合考虑,无水碳酸钠质量/头孢唑肟酸质量=0.15倍,其反应时间为1.5h为适宜条件。

#### 2.1.3 pH值对产品质量的影响

固定反应时间1.5h,反应温度为25℃,无水碳酸钠/头孢唑肟酸=0.15/1.0(质量比),乙醇/头孢唑肟

表1

温度对溶液色的影响

温度	10	15	20	25	30	35
溶液色	<3号黄绿色	<3号黄绿色	<4号黄绿色	<4号黄绿色	=4号黄绿色	>4号黄绿色

表 2 无水碳酸钠用量对反应时间和产品质量的影响

无水碳酸钠/头孢唑肟酸(质量比)	0.13	0.15	0.17	0.19
反应时间(h)	无法反应完全	1.5	1	0.5
头孢唑肟钠含量(%)	—	93	88	83
有关物质含量(%)	—	0.5	0.8	1.3
溶液色	—	<4号黄绿色	=4号黄绿色	>4号黄绿色

酸 = 30ml 1.0g, 乙醇滴加速度 400ml/h, 考察 pH 值对产品质量的影响。pH 值应控制在 6.0 ~ 8.0 之间(在 pH 值大于 8.0 的条件下, 过量的无水碳酸钠可能在滴加乙醇的时候随头孢唑肟钠析出, 严重影响产品的质量。在 pH 值小于 6.0 的条件下, 产品有可能出现不溶现象, 为不合格产品)。因此实验考察 pH 值对产品的影响, 在结晶前控制 pH 为 6.5 ~ 7.5 之间进行。实验结果见表 3。

表 3 pH 值对产品质量的影响

结晶前 pH 值	6.5	6.7	6.9	7.1	7.3	7.5
结晶后 pH 值	5.8	7.0	7.1	7.5	7.7	7.9
头孢唑肟钠含量 %	92	91	90	88	85	88
有关物质含量 %	0.7	0.4	0.3	0.6	1.0	0.8

由表 3 可以看出, 结晶后 pH 值在 7.1 (结晶前为 6.9) 时产品质量最好。结晶前 pH 值 < 6.7 时, 头孢唑肟钠的含量较高, 但是其中的有关物质的量也较高, 因此其质量较差。结晶前 pH 值 > 7.0 时, 头孢唑肟钠含量降低, 且有关物质的量明显增大。考虑到反应前后 pH 值有一定的波动, 因此应选择结晶前 pH 值为 6.7 ~ 7.0 比较适宜。

#### 2.1.4 乙醇的滴加速度对产品的影响

乙醇滴加速度对产品的结晶情况和质量有较大的影响, 因此需要确定适宜的滴加速度。固定反应时间为 1.5h, 反应温度为 25℃, 无水碳酸钠/头孢唑肟酸 = 0.15/1.0 (质量比), 乙醇/头孢唑肟酸 = 30ml/1.0g, pH 值为 6.9, 考察乙醇滴加速度对产品质量的影响。实验结果见表 4。

表 4 乙醇的滴加速度对产品质量的影响

滴加时间 (ml/h)	1200	800	600	500	400	350	300
晶体大小	粗	粗	细	细	细	较细	较细
有关物质	超标	超标	超标	合格	合格	好	好

由表 4 可以看出, 乙醇的滴加速度在 300 ~ 500 ml/h 间, 产品质量都符合要求。滴加速度大于 500ml/h,

结晶析出晶体颗粒较大, 过滤容易, 但是有关物质偏高, 影响产品的质量。滴加速度太慢, 形成的晶核太多, 晶体粒度很小, 过滤时易穿滤, 易造成产品浪费, 同时过于细小的晶体也不易于粉碎和干燥。因此滴加速度不能太快也不宜太慢, 这里选择乙醇滴加速度为 400 ~ 500 ml/h。

#### 2.2 正交实验

单因素试验研究了碳酸钠用量、反应时间、pH 以及乙醇滴加速度对产品纯度和质量的影响。除上述因素之外, 乙醇用量和养晶时间对产品收率和纯度也有影响, 为了获得生产头孢唑肟钠的最优化条件, 在单因素实验结果的基础上进行正交实验。考虑到因素太多, 正交实验量太大, 为了减少实验数量, 我们将各种因素分成了两部分, 一是乙醇的滴加速度、溶解时间、碳酸钠用量, 二是 pH 值、乙醇的用量、养晶时间。固定其中三个因素, 对另外三个因素进行正交实验。

##### 2.2.1 乙醇滴加速度、反应时间和碳酸钠用量的正交实验

实验过程中, 调节结晶前溶液 pH 值为 6.7 左右, 乙醇/头孢唑肟酸 = 30ml/1.0g, 中途不养晶。以单因素实验结果为基础, 选择适宜的因素水平, 正交表见表 5, 正交实验结果见表 6。

由表 6 可知, 在实验条件下均可以得到浅黄色的头孢唑肟钠的晶体。其酸碱度除 3 号实验外均符合药典标准 pH = 6.0 ~ 8.0, 但是并不是每个产品的含量都 85%。以保证产品含量为前提, 将收率作为主要考察指标。从表 6 中产品收率的极差值可看出, 三因素对产品收率影响顺序为 C > A > B。影响最大的是碳酸钠的加入量, 应取二水平 C<sub>2</sub> 效果最好; 其次是乙

表 5 正交因素和水平表

水平	A	B	C
	乙醇滴加速度 (ml/h)	反应时间 (h)	无水碳酸钠/头孢唑肟酸 (质量比)
1	600	2	0.13/1.0
2	450	4	0.15/1.0
3	300	6	0.17/1.0

表 6 正交实验结果表

试验号	A	B	C	试验指标			
				Y <sub>a</sub> 收率 (%)	Y <sub>a</sub> 含量 (%)	pH 值	结晶情况
1	1	1	1	87	86.71	6.93	
2	1	2	2	91	85.75	7.79	浅黄色
3	1	3	3	85	84.59	8.56	粒状晶体
4	2	1	2	91	88.12	6.6	
5	2	2	3	89	88.12	7.5	
6	2	3	1	86	84.6	6.06	
7	3	1	3	88	83.43	7.56	
8	3	2	1	81	70.56	6.07	
9	3	3	2	87	70.99	7.83	
收率 Y	$\bar{Y}_j$	$\bar{Y}_j$	$\bar{Y}_j$	$a=1,2,3,\dots,9$ $j=A,B,C$ , , 分别代表 1,2,3 水平。			
R	3.3	2.7	5.0				

醇的滴加速度,应取二水平 A<sub>2</sub> 最好;而反应时间对收率的影响最小,应取一水平 B<sub>1</sub> 最好。综合分析这三个因素对收率的影响,应选择 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>。

A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub> 是 4 号实验,其收率为 91%,是最大值,头孢唑肟钠的含量 86.12%~85%。因此最佳条件为 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>,即乙醇滴加速度为 450 ml/h,反应时间 2h,无水碳酸钠:头孢唑肟酸(质量比)为 0.15。

### 2.2.2 结晶前 pH 值、乙醇与头孢唑肟酸的比以及养晶时间的正交实验

实验过程中,固定乙醇滴加速度为 450 ml/h,反应时间 2h,无水碳酸钠:头孢唑肟酸=0.15:1.0(质量比)。以单因素实验结果为准,选择各因素的水平。正交表见表 7,正交实验结果见表 8。

由表 8 可知,在实验条件下均可以得到浅黄色的头孢唑肟钠的晶体。其酸碱度除 16 号实验外,其他产品均符合药典标准。但是产品含量并不都满足药典标准。

从表 8 中产品收率的极差值大小可知,对产品收率影响最大的是乙醇用量,应取二水平效果最好 B<sub>2</sub>;其次是 pH 值,应取三水平最好 A<sub>3</sub>;而养晶时间对收率

表 7 正交因素和水平表

水平	A pH	B 乙醇:头孢唑肟酸 (ml/g)	C 养晶时间 (h)
1	7.3	20	1
2	7.0	30	2
3	6.7	40	3

表 8 正交实验结果表

试验号	A	B	C	试验指标			
				Y <sub>a</sub> 收率 (%)	Y <sub>a</sub> 含量 (%)	pH 值	结晶情况
10	1	1	1	79	84.92	6.14	
11	1	2	2	93	83.20	7.17	浅黄色
12	1	3	3	83	83.53	6.43	粒状晶体
13	2	1	2	79	85.10	6.72	
14	2	2	3	86	84.76	6.21	
15	2	3	1	90	84.66	7.02	
16	3	1	3	89	85.78	5.90	
17	3	2	1	87	86.50	6.54	
18	3	3	2	92	85.93	6.25	
收率 Y	$\bar{Y}_j$	$\bar{Y}_j$	$\bar{Y}_j$	$a=1,2,3,\dots,9$ $j=A,B,C$ , , 分别代表 1,2,3 水平。			
R	4.3	6.3	2.7				

的影响最小,因此无论养晶时间长短对收率的影响都非常小,从结果看应取二水平最好,但为了缩短时间提高生产强度,也可取一水平。因此最好的条件是 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 或 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>,其中 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub> 是 17 号实验,其产品收率仅为 87%,因此不是最好条件。而 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 是 9 个实验中未做过的条件,对 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 条件进行实验,结果表明:A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 条件下的平均收率为 95.5%,不但高于 17 号实验条件下的收率,而且高于 11 号实验条件下的收率,产品含量为 88.2%~85%,其他指标均满足药典标准。尽管养晶时间与乙醇用量和 pH 值相比较,对收率影响最小,但是从 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub> 条件下获得的结果表明,养晶时间对收率的影响还是较大。因此最好条件为 A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即 pH 值控制在 6.7 左右,乙醇:头孢唑肟酸为 30ml/g,养晶时间为 2h。

### 3 结论

影响头孢唑肟钠收率的主要因素是无水碳酸钠与乙醇的用量,其次是乙醇滴加速度和结晶前 pH 值大小,影响最小的是养晶时间和反应时间。制备头孢唑肟钠的最佳工艺条件为:反应温度 30℃ 以下,无水碳酸钠:头孢唑肟酸(质量比)=0.15:1.0,反应时间 2h,结晶前控制 pH 值为 6.7,乙醇:头孢唑肟酸=30ml:1.0g,乙醇滴加速度 450 ml/h,养晶时间 2h。产品收率达 95.5%,产品质量满足药典标准。

### 参 考 文 献

[1] 王怡敏. 头孢唑肟钠在 3 种输液中的稳定性考察 [J]. 山东医药工业, 1999, 18(3): 16 (下转第 766 页)

### 3 讨论

#### 3.1 流动相 A 中磷酸盐浓度

流动相的种类和浓度是改善溶质的色谱行为和分离效果<sup>[8]</sup>的关键,试验中分别采用了不同浓度的磷酸盐缓冲液(0.01、0.05、0.1mol/L),结果表明磷酸盐缓冲液浓度为0.05mol/L时,高分子杂质峰能达到与主峰很好的分离。流动相 B 采用超纯水就能达到很好的效果。

#### 3.2 流动相 A 中磷酸盐 pH 值

流动相的 pH 对溶质的保留行为也有影响,通常情况下, pH 和  $K_{av}$  间基本呈线性关系。碱性和偏碱性及酸性条件下,头孢菌素极易发生聚合反应,其测得的高分子杂质难以反应样品本身的实际含量,分别选用 pH6.0、pH7.0、pH8.03 种为流动相,发现高分子杂质的峰形及分离效果以磷酸盐缓冲液 pH7.0(0.05mol/L)时较好。

#### 3.3 流速的选择

通常头孢菌素和其高分子杂质间的分离度不必选择太大,否则不利于分析速度的提高。通过试验不同的流速(1.0、0.8、0.6、0.5ml/min)结果显示,当流速为0.5ml/min时,高分子杂质能与主峰达到基线分离。

#### 3.4 对照外标法

根据在特定条件下(如纯水),内酰胺类抗生素由于分子间的氢键、静电相互作用、疏水相互作用等次级相互作用,可以形成缔合物,导致其表观分子量增

大。此时缔合物在 Phamadox G-10 凝胶色谱系统中和高分子杂质具有相似的色谱行为,即都在  $K_{av}=0$  处表现为单一的色谱峰。利用此原理,本文用自身对照外标法对高分子杂质峰进行定量。

致谢:本试验中所用样品均蒙四川抗菌工业研究所刘家健老师惠赠!

### 参 考 文 献

- [1] 胡昌勤,金少鸿. 内酰胺抗生素中的高分子杂质及其分析技术研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(5): 336~342
- [2] 金少鸿,胡昌勤,孙学兰. 头孢菌素结构及其聚合物反应关系的探讨[J]. 中国抗生素杂志, 1991, 16: 25~34
- [3] 金少鸿,经洁. 氨苄青霉素聚合物的研究. 氨苄青霉素聚合物的分离分析[J]. 抗生素, 1987; 16: 106
- [4] 国家药典委员会. 中国药典(2005年版)二部[S]. 北京:化学工业出版社, 2005.
- [5] Itakura K, Aoki I, Kasahara F, et al[J]. J Chem Pharm Bull, 1980, 6: 1655~1661.
- [6] 蔡姍英,胡昌勤,冯芳,等. 内酰胺类抗生素在 Superdex peptid 凝胶过滤色谱柱上的色谱行为[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(3): 157~161.
- [7] 俞泽明,陈宁,杨世铮,等. 头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶中高分子的含量测定[J]. 中国抗生素杂志, 2000, 25(5): 348~352
- [8] 胡昌勤. 高效液相色谱法在抗生素质控分析中的应用(下册). [M]. 北京:气象出版社, 2001: 176~204
- [2] 易爱纯,张顺芝,陈蒂芳. 反相高效液相色谱法测定头孢唑肟钠的含量[J]. 中国药房, 2003, 14(11): 687.
- [3] 黄美英,夏星等. 头孢唑肟钠生产工艺及条件研究[J]. 中国药房, 2007, 18(22): 1695~1697.
- [4] United States Pharmacopeial Convention USP[S]. Washington D. C: TheBoardofTrustees, 1990: XX 255~256
- [5] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典[S]. (2005年版二部). 北京:化学工业出版社, 2005:附录 20~89.

(上接第 729页)