

文章编号: 1001-8689(2018)12-1506-04

舒巴坦钠结晶工艺的优化研究

李玉琢 张跃华 马玉哲 李振岭 张海燕 李伟强 宋立丹 宋心心
(华北制药集团先泰药业有限公司, 石家庄 052165)

摘要: **目的** 优化舒巴坦钠结晶工艺, 降低产品比容。**方法** 以舒巴坦钠的比容为指标, 采用单因素试验考察舒巴坦酸滴加方式、舒巴坦酸预加量、搅拌速度和晶种重量对产品比容的影响; 选取舒巴坦酸预加量、搅拌速度和晶种重量为考察因素, 通过正交试验优选最佳舒巴坦钠结晶工艺条件。通过 30 批大生产试验验证优化工艺, 并选取前 3 批产品进行稳定性考察。**结果** 舒巴坦钠结晶的优化工艺为舒巴坦酸预加量 50L、搅拌速度 40r/min、晶种重量 18kg。30 批验证试验比容均值为 2.38mL/g, 较优化前降低 32%, 产品质量均符合中国药典质量标准。稳定性考察的各考察项目均符合中国药典 (ChP2015) 标准规定, 质量稳定。**结论** 优化工艺稳定可行, 可以有效降低产品比容, 产生可观的经济效益。

关键词: 舒巴坦钠; 结晶; 比容; 正交试验

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Optimization of crystallization of sulbactam sodium

Li Yu-zhuo, Zhang Yue-hua, Ma Yu-zhe, Li Zhen-ling, Zhang Hai-yan, Li Wei-qiang, Song Li-dan and Song Xin-xin
(NCPC Xian Tai Pharmaceutical Co., Ltd, Shijiazhuang 052165)

Abstract **Objective** To optimize the crystallization process of sulbactam sodium, and reduce loose density. **Methods** Taking the specific volume of sulbactam sodium as the index, effects of different factors on the specific volume were investigated by the single factor experiment, including the dropping modes of sulbactam acid, the accentuation of sulbactam acid, the agitation speed and the weight of crystal seed. The optimum crystal process condition of sulbactam sodium was obtained by orthogonal experiment, selecting the accentuation of sulbactam acid, agitation speed and the weight of crystal seed as the factor of investigation. The optimization process condition was verified through the 30 batches production test, and the first three batches of products were selected for stability study. **Results** The optimum crystal process condition was as follows: the accentuation of sulbactam acid was 50L, the agitation speed was 40r/min, the weight of crystal seed was 18kg. The mean specific volume of 30 batches of production test was 2.38mL/g, which was 32% lower than before optimization. The quality of products met the quality standard of the Chinese Pharmacopoeia (ChP2015). All the items of the stability study met the requirements of the Chinese Pharmacopoeia (ChP2015) standard, and the quality was always stable. **Conclusion** The optimized crystal technology was stable and feasible. It could reduce loose density of sulbactam sodium effectively, and generate considerable economic benefits.

Key words Sulbactam sodium; Crystallization; Specific volume; Orthogonal experiment

收稿日期: 2018-10-10

作者简介: 李玉琢, 女, 生于 1979 年, 中级工程师, 从事抗生素类原料药的生产与研究, E-mail: 867155916@qq.com

舒巴坦钠 (sulbactam sodium) 是一种 β -内酰胺酶抑制剂^[1], 对金黄色葡萄球菌和多种革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶有很强的不可逆抑制作用。尤其是对 II、IV 和 V 型 β -内酰胺酶抑制作用极强, 是唯一具有体内抗不动杆菌作用的 β -内酰胺酶抑制剂。此外, 舒巴坦钠还能迅速穿透细菌胞壁, 抑制细菌在胞内产生的 β -内酰胺酶^[2-3]。该产品与 β -内酰胺类抗生素合用, 有较强的协调作用, 既抑制了 β -内酰胺酶的活性, 又增强了抗菌素的疗效, 是当前 β -内酰胺类抗菌素新用法的一大特色。舒巴坦钠可制成注射剂单独使用, 也可制成复合制剂, 可与氨苄西林钠、头孢唑啉钠、头孢哌酮等分别制成复方制剂^[4-5]。

舒巴坦钠由舒巴坦酸和无水醋酸钠反应、结晶生成。目前产品的比容偏大, 产品流动性较差, 产品不易分装, 适用性不好。做复方制剂时, 由于和其它产品比容相差较大, 导致混粉困难。舒巴坦钠现有工艺得到的成品初比容在 3.5mL/g 左右, 本文通过对舒巴坦钠结晶工艺进行优化, 以达到降低成品比容、满足产品适用性的目标。通过查阅文献 [6-9], 并结合生产经验, 本研究发现影响舒巴坦钠初比容的主要因素有: 晶种重量、舒巴坦酸预加量、舒巴坦酸滴加方式、搅拌速度等因素; 通过改良以上参数从而改良结晶过程, 使得最终产品晶粒变大, 初比容降低。

1 仪器与试剂

电热恒温水浴锅 (天津市泰斯特仪器有限公司), 电热真空干燥箱 (天津市天宇实验仪器有限公司), 双目显微镜 (上海蔡康光学仪器有限公司), 舒巴坦酸 (江西富祥药业股份有限公司), 无水醋酸钠 (石家庄市豪盛化工有限公司), 无水乙醇、注射用水为自产。

2 实验方法

2.1 舒巴坦钠结晶工艺

2.1.1 单因素试验

在实验室进行单因素试验, 试验方案: 用溶剂完全溶解舒巴坦酸备用。在反应容器 (500mL 四颈瓶) 中按一定比例溶解无水醋酸钠, 控制温度, 加入一定量舒巴坦酸溶液, 加入一定量的晶种, 以一定的滴加方式滴加剩余的舒巴坦酸溶液。养晶、过滤、干燥。以初比容作为考察指标, 分别考查舒巴坦酸滴加方式、舒巴坦酸预加量、搅拌速度、晶种重量对舒巴坦钠初比容的影响。

2.1.2 正交试验

根据单因素试验结果, 确定正交试验因素水平, 在车间生产线进行正交试验, 其中结晶罐的直径为 1300mm, 体积为 2.5m³, 搅拌形式为框式搅拌。

2.1.3 验证试验

根据正交试验优化工艺, 组织车间连续生产舒巴坦钠 30 批, 对优化工艺进行验证, 考察产品质量和产品稳定性。

2.2 比容的测定

称取本品 2.0g~2.5g, 缓慢加入比容管中, 轻轻调整粉体面, 记录初体积 (mL), 然后在有弹性的橡胶桌面上将比容管提高至约 15cm, 做垂直自由落体, 直至粉体面不再下降记录实体积 (mL)。按以下公式计算比容: $D=V/W$ 。其中 W 为供试品重量 (g), V 为供试品体积 (mL), D 为比容 (mL/g)。

3 结果与讨论

3.1 单因素试验

3.1.1 舒巴坦酸滴加方式对舒巴坦钠比容的影响

固定搅拌速度, 舒巴坦酸预加量, 晶种重量, 考察舒巴坦酸滴加方式对舒巴坦钠比容的影响。舒巴坦酸滴加方式分别为变速、匀速加入, 初比容分别为 3.8 和 4.0mL/g, 得到的成品晶习均细小、比容较大。从操作的容易角度而言, 选择匀速加入。

3.1.2 舒巴坦酸预加量对舒巴坦钠比容的影响

固定搅拌速度和晶种重量, 舒巴坦酸匀速加入, 以考察舒巴坦酸预加量对舒巴坦钠比容的影响。舒巴坦酸预加量分别为 0、2、4、6、8 和 10mL, 初比容分别为 4.1、4.0、3.0、2.6、3.8 和 4.0mL/g。舒巴坦酸数量太少时, 加入的晶种溶解一部分, 致使舒巴坦酸以初级成核的形式生长, 晶体较为细小。舒巴坦酸数量过多时, 过饱和度过大, 在结晶初期产生大量晶核, 晶核依附在晶种周围形成晶簇, 后期晶体无法长大, 导致最终产品晶体细小, 比容大。通过试验数据可知, 舒巴坦酸预加量 6mL 最为适合。

3.1.3 搅拌速度对舒巴坦钠比容的影响

固定舒巴坦酸预加量, 晶种重量, 舒巴坦酸匀速加入, 考察搅拌速度对舒巴坦钠比容的影响。搅拌速度分别为 150、300 和 450r/min, 初比容分别为 4.0、2.6 和 2.7mL/g。结晶过程中搅拌速度过慢, 造成反应体系中局部过饱和度, 产生大量晶核, 舒巴坦钠主要以小晶体的形式存在, 附着于大晶体周围形成晶簇, 无法生长为单独的晶体, 得到的成品比容偏大。450 和 300r/min 转速的晶体差异、产品比容无显著性差异, 结合生产实际情况, 300r/min 较为适宜。

品种重量对舒巴坦钠比容的影响 固定舒巴坦酸预加量, 搅拌速度, 舒巴坦酸匀速加入, 考察品种重量对舒巴坦钠比容的影响。品种重量分别为 0、0.6、1.2、1.8 和 3.0g, 初比容分别为 4.2、4.1、2.6、3.0 和 2.9mL/g。舒巴坦钠是一种盐, 易溶于水。反应体系中存在的水会溶解一部分舒巴坦钠, 品种过少时会溶解到体系中的水里, 无法起到控制晶习的作用。当品种足够多时, 舒巴坦钠才能以二级成核的机理生长, 最终得到粗大均匀的晶体。由试验结果可见, 晶种量为 1.2、1.8 和 3.0g 时, 得到的舒巴坦钠比容指标较好, 结合生产实际情况, 1.2g 较为适宜。

3.2 正交试验设计

在单因素试验的基础上, 根据正交试验设计原理, 选定舒巴坦预加量、搅拌速度、品种重量为变量, 选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行正交试验, 因素水平表见表 1, 正交试验结果见表 2~3。

正交试验通过大生产实验进行, 因素水平的选取综合考虑设备条件和单因素试验结果。

由极差分析可知, 因素的主次顺序为 $C>A>B$, 因素 C(品种重量) 为主要影响因素, 因素 B(搅拌速度) 的影响较小; 由方差分析可知, 因素 A 和 C 具有显著性差异。综合极差分析和方差分析结果, 舒

表 1 因素水平表
Tab. 1 Factor level table

水平	A 舒巴坦酸预加量 /L	B 搅拌速度 /(r/min)	C 品种重量 /kg
1	30	40	6
2	50	60	12
3	70	80	18

表 2 正交试验设计和结果
Tab. 2 Experimental design and results

序号	A	B	C	D(空白)	初比容 /(mL/g)
1	1	1	1	1	5.0
2	1	2	2	2	4.0
3	1	3	3	3	3.8
4	2	1	2	3	2.5
5	2	2	3	1	2.3
6	2	3	1	2	4.1
7	3	1	3	2	2.7
8	3	2	1	3	4.0
9	3	3	2	1	2.6
K1	4.267	3.400	4.367	3.300	
K2	2.967	3.433	3.033	3.600	
K3	3.100	3.500	2.933	3.433	
R	1.300	0.100	1.434	0.300	

表 3 方差分析结果
Tab. 3 The results of variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	3.069	2	1.534	22.639	<0.05
B	0.016	2	0.008	0.115	>0.05
C	3.842	2	1.921	28.344	<0.05
误差	0.136	2	0.068	-	-

巴坦钠结晶的最佳工艺为 $A_2B_1C_3$ 。

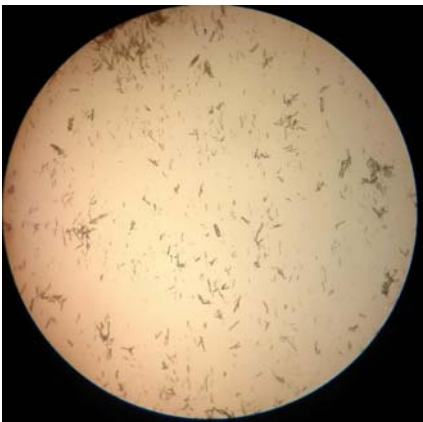
经过显微镜观察优化工艺后产品晶习得到改善, 显微镜照片分别见图 1~2。

3.3 验证试验

按上述最佳工艺安排生产 30 批舒巴坦钠, 产品按照中国药典 (ChP2015) 规定进行检测, 产品初比容均值为 2.38mL/g, 最大值为 2.5mL/g, 最小值为 2.0mL/g, 比容与优化工艺前相比下降 32%, 质量指标均符合中国药典 (ChP2015) 标准规定。

3.4 产品稳定性

选取大生产试验的前 3 批进行长期稳定性考察



放大倍数为: 物镜 10*/0.65、目镜 10*/10

图 1 优化前显微镜照片

Fig. 1 Micrograph of the product before optimized



放大倍数为: 物镜 10*/0.65、目镜 10*/10

图 2 优化后显微镜照片

Fig. 2 Micrograph of the product after optimized

[试验条件: 温度 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$; 相对湿度 $(60\%\pm 5\%)$] 和加速稳定性考察 [试验条件: 温度 $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}$; 相对湿度 $(75\%\pm 5\%)$]。考察 6 个月, 各考察项目均符合中国药典 (ChP2015) 标准规定, 质量稳定。后期长期稳定性考察仍在进行中。

3.5 效益分析

对舒巴坦钠的结晶工艺进行优化后, 为公司创造了可观的经济效益。一方面比容下降 32%, 舒巴坦钠批投料量增加 33%; 另一方面氨苄西林钠 / 舒巴坦钠、阿莫西林钠 / 舒巴坦钠等复方混粉的批产量增加, 经济效益可观。

4 结论

本文通过优化舒巴坦钠的结晶工艺, 有效降低了产品比容, 增大了产品的流动性, 提高产品的适用性。复方混粉时舒巴坦钠比容和混粉另一单方比容相接近, 混粉效果更优, 利于分装, 进一步提高了复方混粉的质量水平。经过大生产验证, 优化工艺稳定可行, 可以获得比较理想的产品质量。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (二部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1423.
- [2] 张春辉, 胡功政, 朱沙. β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦的研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2004, 23(1): 19-20.
- [3] 拱梅芳, 付四海. 国内外抗耐药复方抗生素研发的现状及开发策略 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(1): 15-21.
- [4] 李小青, 黄文祥. β -内酰胺酶抑制剂研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22(3): 356-357.
- [5] Livermore D M. Determinants of the activity of β -lactamase inhibitor combination [J]. *Antimicrob Chemother*, 1993, 31: 9-21.
- [6] Mullin J W. 结晶过程 [M]. 大连: 大连理工大学出版社, 1991: 15.
- [7] Kubota N, Doki N, Yokota M, *et al*. Seeding policy in batch cooling crystallization [J]. *Powder Technol*, 2001, 121(1): 31-38.
- [8] 吕焯, 刘彦. 舒巴坦钠结晶工艺的改进 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(3): 185-186.
- [9] 丁绪淮, 谈遵. 工业结晶 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1985: 180-189.