

连续流化学优化头孢曲松钠原料药绿色合成及杂质控制研究

卢水平, 侯瑞峰

国药集团威奇达药业有限公司, 山西 大同 037000

DOI: 10.61369/SSSD.2025120012

摘 要 : 第三代头孢菌素类抗生素头孢曲松钠是临床常用药, 原料药生产的生产工艺直接关系到药品的质量、环保以及成本。目前其常规的批次合成工艺, 反应效率不高、杂质难以控制、三废排放量高, 难以满足绿色制药产业的发展需求。连续流化学技术具有传质传热效率高、反应条件下易于精确地控制、安全可控性强等特色, 在头孢类原料药生产领域对于提升“绿色生产工艺”的契合度方面具有潜力, 有助于实现头孢曲松钠原料药的绿色合成以及杂质控制。本文结合头孢类原料药生产现状、连续流化学的基础知识, 通过传统批次工艺制约因素的分析 and 讨论, 以连续流化学在头孢曲松钠合成中的可行性以及杂质控制为主要内容进行讨论, 以期为该原料药生产工艺升级与产业工业化应用提供理论依据。

关 键 词 : 连续流化学; 头孢曲松钠; 绿色合成与杂质控制

Study on Optimization of Green Synthesis and Impurity Control of Ceftriaxone Sodium API by Continuous Flow Chemistry

Lu Shuiping, Hou Ruifeng

Sinopharm Group Weiqida Pharmaceutical Co., Ltd., Datong, Shanxi 037000

Abstract : Ceftriaxone Sodium, a third-generation cephalosporin antibiotic, is a commonly used clinical drug. The production process of its active pharmaceutical ingredient (API) is directly related to the quality, environmental protection, and cost of the drug. At present, its conventional batch synthesis process has problems such as low reaction efficiency, difficulty in impurity control, and high emission of three wastes (waste gas, waste water, and solid waste), which makes it difficult to meet the development needs of the green pharmaceutical industry. Continuous flow chemistry technology has the characteristics of high mass and heat transfer efficiency, easy and precise control under reaction conditions, and strong safety and controllability. In the field of cephalosporin API production, it has potential in improving the compatibility with the "green production process" and is conducive to realizing the green synthesis and impurity control of ceftriaxone sodium API. Combining the current production situation of cephalosporin APIs and the basic knowledge of continuous flow chemistry, this paper analyzes and discusses the restrictive factors of the traditional batch process, and focuses on the feasibility of continuous flow chemistry in the synthesis of ceftriaxone sodium and impurity control, aiming to provide a theoretical basis for the upgrading of the API production process and its industrial application.

Keywords: continuous flow chemistry; Ceftriaxone Sodium; green synthesis and impurity control

一、头孢类原料药生产现状与连续流化学基础

(一) 头孢类原料药整体生产行业现状

头孢类抗生素由于具有抗菌谱宽、抗菌效果好、安全性相对较好等优势, 一直是临床治疗各种感染性疾病的主要选择药物, 拉动全球头孢类原料药市场需求不断稳健增长。从产量份额及产业发展看, 目前头孢类原料药生产制造和全球出口流通主要依靠我国, 形成了企业地域集聚效应强的产业格局; 主要集中在化学原料药产业基础好(长三角区域、环渤海区域、珠三角区域)的生产集群, 依托上下游产业链配套完善(如化工原料供

给、检测检验、物流服务等)形成原料药生产到成品加工的产业链, 生产规模已涵盖所有代次(包括第一代至第五代)头孢类原料药品种, 既可供国内基层医院和甲级医院的需求, 又大量出口到东南亚、欧洲、南美洲等地区, 整体上处在国际头孢类原料药全球供应链环节的关键位置^[1]。

当然行业也存在一些问题。第一, 在生产工艺上, 大多数企业依然采用传统的批次合成工艺, 此类工艺普遍存在反应步数较多、批次反应时间较长、设备闲置率高等问题, 如部分头孢类原料药的批次反应时间长达3~5d, 反应釜闲置时间比例较大, 生产效率提升有限; 第二, 环保的压力日益加重, 传统工艺在反应

过程中易产生大量的有机废水、废渣，不仅提高了三废处理的成本（部分企业三废处理成本占到生产成本的15% ~ 20%），还与国家“双碳”目标、绿色化制药产业政策要求存在一定差距。再者，随着药品监管要求的日趋严格，对头孢类原料药的杂质控制的限度要求愈加严苛，传统工艺对杂质控制的稳定性及精准性存在欠缺，部分企业因产品的杂质超标，遭遇市场准入壁垒，行业整体亟需实现高效、绿色、高品质的生产模式^[2]。

（二）头孢曲松钠传统批次合成工艺的核心问题

头孢曲松钠的传统批次合成工艺以7-氨基头孢烷酸（7-ACA）为关键起始原料，经酰化、缩合、成盐等多步反应制得，该工艺在实际生产中暴露出诸多核心问题。一是反应转化率、收率低且不稳定，在中试和批量生产过程中，因反应釜较大、容易引起搅拌死角等原因导致物料混合不充分的问题，出现反应釜内部分区域反应温度高或者浓度高的情况，延长了反应时间（如头孢曲松钠酰化的反应时间长达6-8小时），且不同批次间的收率和纯度差异较大，存在2%-3%的波动，难以实现生产一致性；二是杂质难以控制，头孢曲松钠合成时会生成一些聚合物杂质、降解杂质及工艺杂质，中试和批量工艺生产时，为严格控制反应过程，主要采取人工调控反应温度、反应时间、物料配比等方式，其反应调控在滞后性和精确性上均会存在一定缺陷，这导致反应过程中杂质的产量难以精确控制，如部分杂质的结构与目标产物相似（如聚合物杂质的结构与头孢曲松钠母核重合），后续处理工序需要多次萃取、重结晶分离，增加了生产成本的同时也会给产品收率带来不利影响；三是非绿色生产工艺，批量生产工艺在反应过程中所使用的二氯甲烷、甲醇等属于挥发性有机溶剂，且溶剂自身还具有一定毒性，对人体健康有一定的风险，且上述反应结束后，在后续的母液中含有大量的未回收的有机溶剂与未参与反应的物料，其回收率较低，会大量随废水和废渣排放，既造成化工原料的巨大浪费，又大大增加了企业的环境治理负担，无法实现绿色制药，同时较高的“三废”处理费用也导致企业的生产成本增加，加重了企业的经济负担^[3]。

（三）连续流化学技术原理与制药领域应用进展

连续流化学技术是一种以微通道反应器或管式反应器为装备的新兴反应技术，其基本原理是把反应物料连续地输入到反应装置中，利用反应器中特制的微通道，实现物料的快速传热、传质，物料流速的控制以及物料在反应器中的快速混合。相对常规批次反应，连续流化学技术有如下优势：（1）可控性能强，如物料流速、反应温度和反应压力等的实时调控，可以达到更好地控制反应过程，从而减少批次间的差异；（2）反应快，微通道增大了反应物界面积，提高了反应速率，并减少了反应时间，从而提高了设备的单位有效容积；（3）安全环保，由于连续流动，反应过程中的物料持液较少，降低了反应过程中易燃、易爆反应的风险，并且利于溶剂的回收循环，从而减少了三废排放^[4]。

连续流化学技术在制药工业中的应用已有较多报道。对于抗生素类，以 β -内酰胺类抗生素（青霉素、头孢类）合成中的环合、酰化等反应为例，通过设计适合的连续流反应系统，解决了抗生素合成中反应效率和产物杂质控制的问题。如头孢类原料药

合成中，连续流技术能解决传统批次工艺酰化反应速率慢、副产物多等问题，通过精确控制酰化剂浓度、反应温度提高酰化选择性。此外，对于抗肿瘤药物、抗病毒药物等原料药合成，也有相关连续流应用的技术报道和研究进展。连续流化学技术的发展与制药工艺的结合，将助力解决制药反应工艺中的绿色制造、精准合成、杂质控制等问题，从而推进制药工业的转型升级^[5]。

二、连续流化学在头孢曲松钠绿色合成中的优化方向

（一）连续流优化头孢曲松钠合成的体系设计与参数影响

连续流化学优化头孢曲松钠绿色合成的主要目的就是建立符合其多步反应特点的体系并进一步通过参数调整提高其合成产率及绿色度。体系建立时对反应器的选择主要根据各步骤的需要，如酰化反应需要良好的混合，微通道反应器由于其微米的通道尺寸使其具有比表面积大，能较快且较均匀的混合进料，从而避免传统批次工艺中局部浓度超过阈值导致的副反应；缩合、成盐的反应对传质稳有要求，此时若采用管式反应器可以延长物料流路的长度确保反应完全，而且反应器具有良好的化学惰性，从而较少与物料接触进而减少对杂质质量的影响等^[6]。

（二）连续流技术下头孢曲松钠绿色合成路径改进与传统工艺对比

串联连续流从路径上及绿色合成角度上对传统批次工艺的改善体现在以下三个方面。

第一，溶剂优化，传统工艺使用大量的挥发性有机溶剂，收率低，回收利用率低，污染环境；串联连续流可更替为水-乙醇混合体系或是离子液体等绿色溶剂，且串联膜分离、精馏模块实现溶剂在线回收，降低溶剂用量与排放，符合绿色制药理念。

第二，反应步骤集成，传统工艺需经历“酰化-分离中间体-缩合-分离粗品-成盐”的分步操作，每步分离都会导致中间体损耗，且消耗大量洗涤溶剂；连续流技术通过反应器串联，实现多步反应连续进行，中间体无需单独分离直接进入下一步，减少损耗的同时，省去多次分离带来的溶剂浪费，缩短整体反应周期。

第三，能效提升，传统的批次法反应釜传热传质效率较低、每个反应步骤必须单独控制温度，能耗大；连续流由于具有较大的传质传热优势，可以利用上一步反应热维持下步的反应温度，降低能耗并精准控制温度，避免能耗浪费。与批次流程相比，连续流反应方法在溶剂用量、中间体消耗、能耗提升等方面优势明显，同时，连续流产品的批次间的稳定性更优越，更符合绿色合成的“节能减排、提质增效”的要求^[7]。

三、连续流化学下头孢曲松钠杂质控制与工艺应用前景

（一）头孢曲松钠关键杂质的类型与形成特征

头孢曲松钠作为 β -内酰胺类抗生素，生产与储存中产生的关键杂质会影响药品纯度、疗效，甚至引发安全风险，主要分为

聚合物杂质、降解杂质与工艺相关杂质三类。

聚合物杂质是高风险杂质，其形成与 β -内酰胺环活性直接相关。合成中若反应体系温度骤升、局部原料浓度过高或物料停留过久， β -内酰胺环易开环，开环分子再与未开环单体或中间体结合，形成线性或交联聚合物。此类杂质与头孢曲松钠母核结构相似，且具免疫原性，可能诱导机体产生抗体引发过敏，是质量标准严格限定的指标。

反应降解杂质的形成与反应条件、后处理、稳定性有关。头孢曲松钠对 pH、温度、水敏感：在酸性或碱性条件下， β -内酰胺环易发生水解产生氨基噻唑衍生物、头孢烯酸等；反应后干燥不充分、含水分，或贮存时高温高湿，都会加快水解、促进降解杂质增加；可见光也会诱发降解，导致杂质增加。这类杂质抗菌作用弱，有的具有潜在毒性，直接影响药物效能及安全性。

操作工艺杂质的产生原因是物料带进、副产物以及分离精制不完全，例如酰化中过量的酰化剂或者反应不完全带来的酰化剂等，缩合过程中物料比例不当、温度控制不符合要求造成的非目

的中间产物，成盐过程中的试剂纯度或酸度不合适带来的无机盐。采用传统的批次工艺加料波动大、参数控制滞后，也容易带来这一类杂质的含量不稳定，加大其后续精制的难度与费用^[8]。

（二）连续流化学对头孢曲松钠杂质的控制机制

连续流化学依托“精准调控”，“高效传质”，“过程密闭”等优势，从杂质形成源头与过程构建机制，抑制头孢曲松钠关键杂质生成。对聚合物杂质以“精准控温+快速传质”源头抑制：通过夹套控温、激光加热等，将温度波动缩至极小，避免局部高温；微通道或管式反应器实现物料均匀混合，不仅可以消除局部浓度过高，还可调流速控停留时间，防聚合加剧^[9]。

对降解杂质，靠“缩短周期+实时调参”控制：集成多步反应减少物料停留时间，在线监测 pH、水分并自动调参，密闭体系防水分、光照干扰，降低降解^[10]。

对工艺相关杂质，以“精准进料+在线分离”控制：高精度泵定比例进料降原料残留，串联膜或色谱分离副产物，且批次稳定，减少杂质差异、提升质量均匀度。

参考文献

- [1] 庞青云, 柳飞, 张洁萍, 等. 注射用头孢曲松钠的溶液颜色与杂质含量的稳定性和相关性研究 [C]//2006 年全国药物质量分析学术研讨会——药物分析杂志第二届普析通用杯优秀论文评选颁奖会论文集. 2006.DOI:ConferenceArticle/5aa2c290c095d72220a893d1.
- [2] 屈海涛. 头孢曲松钠中有机杂质的研究 [D]. 沈阳药科大学, 2011.DOI:CNKI:CDMD:2.2006.178111.
- [3] 白莉. 头孢曲松钠在不同人群中的药代动力学研究 [J]. 2006.
- [4] 屈海涛. 头孢曲松钠中有机杂质的研究 [J]. 沈阳药科大学, 2006.
- [5] 于佳, 杨利红, 胡昌勤, 等. 头孢曲松钠降解试验及降解产物的结构鉴定 [J]. 中南药学, 2014(2):4.DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2014.02.003.
- [6] 陈启立. 头孢菌素类仿制药的杂质谱研究 [D]. 北京协和医学院, 2016.DOI:10.7666/d.Y3075698.
- [7] 唐春苗. 头孢曲松钠的杂质分离及过敏原研究 [D]. 河北科技大学, 2013.