

B 型无味氯霉素的生产工艺研究

朱家璧 陆明盛 屠锡德 毛凤斐
李琳英* 曹仲斌* 李钦孝** 张美华**

Studies of the Manufacturing Procedure of Chloarmphenical Palmitate Polymorph B

Zhu Jiabi Lu Mingsheng Tu Xide Mao Fengfei
Li Linying Cao Zhongbin Li Qinxiao Zhang Meihua

提 要

研究了B型(生理有效型)无味氯霉素的生产工艺。对于(1)溶媒中快速冷冻结晶法,(2)熔融后急冷转型法,(3)不溶性溶媒析出结晶法这样三种方法进行了多次试验比较,分析了三种方法的优缺点,证明目前在国内原料生产厂的条件下以第(3)法较优,并已进行生产。

供小儿口服用的无味氯霉素(氯霉素棕榈酸脂)有多晶型A型、B型及无定型等数种,其中A型无抗菌作用,B型及无定型则有抗菌疗效。前一报在研究国产无味氯霉素的剂型、晶型与疗效的关系时,曾报导了用红外光谱法测出国产无味氯霉素的原料为A型,免口服该原料后血药浓度也不够理想。为此,我们于1975年与上海淮海制药厂技术人员、工人师付将原来生产A型的旧工艺改革为生产B型原料的新工艺。通过一系列的小样试制及中型放大生产500kg获得成功,现已正式投产。

该厂生产A型原料的旧工艺路线如下:

棕榈酸 + 氯化亚砷 $\xrightarrow{\text{苯中回流}}$ 棕榈酰氯。

棕榈酰氯 + 氯霉素 $\xrightarrow{\text{滴入苯及吡啶}}$ 氯霉素棕榈酸酯

$\xrightarrow{\text{冲入水中}}$ 析出、皂化、离心、烘干、得粗品。

粗品 $\xrightarrow[\text{溶解}]{\text{乙酸乙酯}}$ $\xrightarrow[\text{脱色}]{\text{活性炭}}$ 过滤 \rightarrow 浓缩 \rightarrow 冲入石油醚中 \rightarrow 逐渐降温冷冻,

使析出结晶 \rightarrow 离心除去母液低温烘干 \rightarrow 得到无味氯霉素精制品。

* 上海淮海制药厂

** 我院1973届毕业生

我们首先采用回溯法寻找原生产工艺中出现A型的环节。结果发现,出厂原料为A型,精品烘干前亦为A型,但在精制前的粗品则为B型(各红外光谱图见本期第128页图Ⅳ、Ⅴ)。这证明了出现A型的关键在于粗品精制的工序。为此,我们集中于研究改革粗品精制的工艺。

方法与结果如下。

(一) 溶媒中快速冻结结晶法:

方法:

无味氯霉素粗品 + 醋酸乙酯 $\xrightarrow[\text{回流}]{\text{活性炭脱色}}$ 过滤 浓缩 \longrightarrow 边搅拌边注入预先冷冻

的石油醚及混合溶剂*组成的复合溶媒中,此时立即有大量无味氯霉素结晶不断析出,溶液呈白色稠膏状 \longrightarrow 滤取结晶,烘干,取样分析。

结果:

1. 红外光谱测定结果,绝大部分为B型(红外光谱图见本期第128页图Ⅴ)。
2. 该法制备工艺中尚有一些很困难之处:(1)难搅:在冷冻溶媒中冲入浓缩料液后,有一段时间因结晶大量析出而突然变稠至石膏状,迫使搅拌机停动,只能靠人工铲动及慢慢拉动转动轮,才能逐渐使机器恢复转动。此后液体会稍稍变“稀”。(2)传冷不均匀,冷冻效果差:靠冷冻锅外壁的溶媒传冷条件较好,锅中间溶媒传冷慢,特别当冲入热料后,终温升得较高(约50℃),锅中心热量不易发散,从而混杂产生了少量A型。(3)难滤故难粉碎:冷冻法冲入石油醚后,B型结晶很粘结,离心机中布袋缝隙易被B型细粉粘住,亦很难甩滤掉溶媒,操作时间大大延长;甩滤出来的成品结成大块,很难捣碎烘干,烘干后,很难磨细。

(二) 熔融后急冷转型法:

方法:

取精制的A型原料 \longrightarrow 置夹层蒸气锅中加热,使完全熔融 \longrightarrow 浇到下面置大块冰层的不锈钢板上,此时熔融液很快凝结成大片玻璃状薄片,一定时间后会自行从板上剥离,取出,粉碎,送样分析。

结果:

1. 红外光谱测定为B型。
2. 根据当时浇板的方法产量低。一块钢板每次只能浇约500ml左右的熔融料液,耗时费力,一天产量最多仅达30~40kg,不能满足实际生产要求。
3. 由于是片状物,粉碎更为困难。从而因粉碎细度不够细,外观色泽较深。

(三) 不溶性溶媒析出结晶法

方法:

以酒精和水的混合溶媒代替石油醚,步骤如下:

* 混合溶剂为回收后循环采用的石油醚,其中混有少量乙酸乙酯,故原料生产厂称为混合溶剂。

精制后的A型原料+醋酸乙酯 $\xrightarrow[\text{回}]{\text{活 性 碳 流}}$ 过滤, 浓缩 \longrightarrow 浓缩液先加入等体积

的无水乙醇, 再注入冷蒸馏水(水温为 $10^{\circ}\sim 20^{\circ}\text{C}$) \longrightarrow 析出粒状结晶, 滤干, 烘干, 送样分析。

结果:

1. 均为B型。

2. 在工艺生产过程中, 该法的优点是浓溶液在水中析出为粒状物, 在析出过程中不像石油醚那样, 并不变稠, 所以易搅动, 同时亦较易甩除溶媒。

3. 该法缺点为: (1) 冲料后出现苦味, 估计热浓缩液遇水后, 有微量无味氯霉素被水解, 分解出氯霉素, 故需再数次冲水将苦味洗除。(2) 由于为水性溶媒, 沸点较高, 烘干较困难。(3) 同样存在粉碎上的困难, 较难达到一定的细度标准。

尽管如此, 第三种方法(改变溶媒法)不但与第一、二种方法一样, 能生产出合格的B型原料, 而且在现有设备条件下较为现实可行。故该原料生产厂以第三种方法为基础, 并稍加改进, 克服了以上缺点后, 于1977年起经有关上级批准, 作为生产B型原料的正式工艺投产*。

* 上海第二十一制药厂技术组: 中国药学会上海分会年会资料(1977年)。