



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101912356 B

(45) 授权公告日 2012.01.11

(21) 申请号 201010241312.3

(22) 申请日 2010.08.02

(73) 专利权人 王明

地址 570125 海南省海口市国贸大道 48 号
新达商务大厦 2601 室

(72) 发明人 王明

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/427(2006.01)

A61K 47/30(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

审查员 王斯婷

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂

(57) 摘要

本发明提供了一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂, 主要由氨曲南、精氨酸、聚合酸酐、脂肪酸山梨坦 80、丙二醇和氯化钠制成, 各组分重量份为: 氨曲南 1 份、精氨酸 0.78 份、聚合酸酐 1-8 份、丙二醇 0.1-2 份、脂肪酸山梨坦 800.2-5 份和氯化钠 0.9-6 份。

1. 一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂, 其特征在于主要由氨曲南、精氨酸、聚合酸酐、脂肪酸山梨坦 80、丙二醇和氯化钠制成, 各组分重量份数为:

氨曲南	1 份
精氨酸	0.78 份
聚合酸酐	1-8 份
丙二醇	0.1-2 份
脂肪酸山梨坦 80	0.2-5 份
氯化钠	0.9-6 份。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物脂微球注射剂, 其特征在于各组分重量份数为:

氨曲南	1 份
精氨酸	0.78 份
聚合酸酐	2-5 份
丙二醇	0.5-0.8 份
脂肪酸山梨坦 80	0.5-2 份
氯化钠	1.8-3 份。

3. 一种制备权利要求 1 或 2 的药物组合物脂微球注射剂的方法, 其特征在于包括以下步骤:

- (1) 将氨曲南、丙二醇和氯化钠溶于适量的注射用水中, 得水相;
- (2) 将聚合酸酐和脂肪酸山梨坦 80 溶于适量的混合溶剂中, 得油相;
- (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中, 滴完后搅拌 10-30min, 然后转移至高速匀质机中高速搅拌 3-5 次, 每次 5-10min, 得到均一的白色乳状液;
- (4) 将白色乳状液倒入喷雾干燥器中, 调整喷雾条件, 喷雾干燥, 得到形状均一的白色脂微球;
- (5) 将得到的脂微球和精氨酸混合均匀, 分装至西林瓶, 得到氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于混合溶剂选自氯仿、二氯甲烷、正己烷、甲苯、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺中的两种或两种以上的混合物。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的方法, 其特征在于水相向油相中的滴加速度为 5-10ml/min。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其特征在于喷雾条件为: 进口温度为 60-80℃, 出口温度 40-50℃, 喷嘴大小 0.5mm-1mm, 喷液流速 5-10ml/min, 压缩气流速度 8-16L/min。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于制得的脂微球粒径在 300-800nm 之间, 药物氨曲南收率为 84-97%。

一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 氨曲南是一种人工合成的单环 β -内酰胺抗生素,最早是由美国施贵宝公司开发,1984年在意大利首先上市,是第一个用于临床的单环的 β -内酰胺抗生素。氨曲南为细菌杀菌剂,对大多数需氧革兰阴性菌具有高度的抗菌活性,包括大肠杆菌、克雷伯氏菌属的肺炎杆菌和奥克西托菌、产气杆菌、阴沟杆菌、变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸菌属、志贺菌属等肠杆菌科细菌,以及流感杆菌、淋球菌、脑膜炎双球菌等,其对铜绿假单胞菌也具有良好的抗菌作用。临床上主要用于治疗敏感需氧革兰阴性菌所致的各种感染,如:尿路感染、下呼吸道感染、败血症、腹腔内感染、妇科感染、术后伤口及烧伤、溃疡等皮肤软组织感染等。

[0003] 氨曲南具有第三代头孢菌素和第四代青霉素的特点,与大多数 β -内酰胺类抗生素不同,它不诱导细菌产生 β -内酰胺酶,且对细菌产生的大多数的 β -内酰胺酶具有高度的稳定性。

[0004] 但是氨曲南,在水中溶解度较小,溶解速度也慢,为了保证其的溶解度和溶解速度,在氨曲南中加入一定比例精氨酸及其必要。

[0005] 实际上,氨曲南中的 L-精氨酸在注射用氨曲南中扮演着重要的作用,首先,它具有增加氨曲南溶解度和溶解速度、调节 pH 的作用,如果精氨酸过少,溶液的 pH 过低,氨曲南溶解不澄清,精氨酸过多,溶液的 pH 升高,注射时刺激性较大。其次,L-精氨酸具有促进氨曲南稳定的作用,L-精氨酸能减少氨曲南的开环杂质,氨曲南和其他 β -内酰胺类药物一样,其单酰胺环在氨曲南与精氨酸混合不均或在湿、热的情况下也容易开环,形成开环氨曲南,开环氨曲南是氨曲南的一种主要杂质,他的存在一方面降低了药物的含量,导致药物的效价降低,使应用氨曲南的杀菌和抑菌效果降低,另一方面,和其他 β -内酰胺类药物类似, β -内酰胺开环后,形成活性靶点,容易发生自身聚合,形成高聚物(高分子杂质)。高聚物或高分子杂质的含量直接影响过敏反应的发生率,减少开环氨曲南杂质含量,就可以控制内源性过敏反应发生率。

[0006] 正是因为上述原因,加入一定比例 L-精氨酸,并让 L-精氨酸与氨曲南充分混合均匀,在生产、运输、储存等振动过程中两种成分不分层就显得特别重要。

[0007] 在现有的生产技术中,注射用氨曲南(精氨酸)通常采用三种方法生产,其一是将氨曲南与 L-精氨酸按照一定比例溶解于水中,进行无菌无热源处理后进行了冷冻干燥;其二是采用氨曲南 β 晶型,与晶体或结晶性粉末或无定形 L-精氨酸混合后,直接无菌分装获得;其三是采用氨曲南与 L-精氨酸在有机溶剂中成盐,重结晶获得的固体直接无菌分装。

[0008] 然而,以上三种方法均存在优缺点,首先,采用冷冻干燥法获得的注射用氨曲南精氨酸,其氨曲南含水量大,氨曲南为无定形的粉末,遇光、热不稳定,包括开环氨曲南杂质在内的杂质明显增大,药品有效期短。同时,生产耗能大,生产规模受冻干机等条件限制。

[0009] 其次,氨曲南 β 晶型与 L 精氨酸混合后无菌分装,其中氨曲南与 L-精氨酸难于混合均匀,分装过程中的振动也容易导致两成分分层,使每瓶中氨曲南与 L-精氨酸的比例相差大,每瓶之间的澄清度, pH 值及刺激性均不同。此外,在储存、运输、分装时的振动,容易导致两种成分分层,混合不均,氨曲南与 L-精氨酸不能全面接触和保护,导致每瓶之间的氨曲南溶解度、溶解速度,稳定性等不一致。

[0010] 第三,采用氨曲南与精氨酸成盐后,重结晶的方法,其优点是能保证两种成分分装剂量,比例,稳定性,缺点是要使用和损耗有毒的有机溶剂,不仅对身体可能造成有害影响,对环境也不友好。

[0011] 中国专利 CN101579336A 公开了一种氨曲南及其生产方法,由氨曲南和 L-精氨酸组成,无菌分装制得,直接将原辅料混合,过筛,分装,但稳定性差,遇光热分解,水溶液很快水解氧化,极易变质,影响了药效质量。

[0012] 中国专利 CN101548956A 公开了一种氨曲南亚微乳冻干制剂及其制备方法,由氨曲南、生物降解聚合物、乳化剂、骨架剂和稳定剂组成。中国专利 CN101249074A 公开了一种氨曲南脂质体冻干制剂及其制备方法,是将氨曲南用含有抗氧化剂的由中性磷脂、负电荷磷脂和胆固醇形成的脂质体包封得到的冻干制剂。以上配方中都缺少缺少精氨酸,获得的产品仍然存在分解。上述专利制备工艺均较为复杂,而且脂质体收率较低,临床效果不明显。

发明内容

[0013] 本发明的目的就是为了解决克服氨曲南和精氨酸的组合共存时不稳定的缺陷,先采用脂微球对氨曲南进行保护,并在使用时保证精氨酸充分接触氨曲南,促进其溶解。

[0014] 在于提供一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂,其通过一定的原辅料组合将氨曲南制成脂微球,再和精氨酸混合无菌分装制得,大大增加了氨曲南的稳定性,制备工艺简单,收率高,使用精氨酸做助溶剂,复溶良好。

[0015] 本发明的技术方案:

[0016] 一种氨曲南 / 精氨酸药物组合物,优选是脂微球注射剂,包含氨曲南、精氨酸、聚合酸酐、脂肪酸山梨坦 80、丙二醇和氯化钠,各组分重量份数为:

[0017]	氨曲南	1 份
[0018]	精氨酸	0.78 份
[0019]	聚合酸酐	1-8 份
[0020]	丙二醇	0.1-2 份
[0021]	脂肪酸山梨坦 80	0.2-5 份
[0022]	氯化钠	0.9-6 份。

[0023] 作为本发明一优选实施方案,上述所述的药物组合物脂微球注射剂,各组分重量份数为:

[0024]	氨曲南	1 份
[0025]	精氨酸	0.78 份
[0026]	聚合酸酐	2-5 份
[0027]	丙二醇	0.5-0.8 份
[0028]	脂肪酸山梨坦 80	0.5-2 份

[0029] 氯化钠 1.8-3 份。

[0030] 上述所述的组分中,其中精氨酸作为助溶剂,极大提高了氨曲南的溶解性,使其复溶良好,澄清;聚合酸酐是作为脂微球的载体,是形成脂微球的基质;丙二醇和脂肪酸山梨坦 80 作为助乳化剂,增加了脂微球的形成和稳定性;氯化钠作为稀释剂,起到一定的稀释和骨架作用,使形成的脂微球外观圆整,复溶更快。

[0031] 本发明还提供了一种氨曲南/精氨酸药物组合物脂微球注射剂的制备方法,其中采用喷雾干燥法制备脂微球,具体步骤为:

[0032] (1) 将氨曲南、丙二醇和氯化钠溶于适量的注射用水中,得水相;

[0033] (2) 将聚合酸酐和脂肪酸山梨坦 80 溶于适量混合溶剂中,得油相;

[0034] (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中,滴完后搅拌 10-30min,然后转移至高速匀质机中高速搅拌 3-5 次,每次 5-10min,得到均一的白色乳状液;

[0035] (4) 将白色乳状液到入喷雾干燥器中,调整喷雾条件,喷雾干燥,得到形状均一的白色脂微球;

[0036] (5) 将得到的脂微球和精氨酸混合均匀,分装至西林瓶,得到氨曲南/精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0037] 上述所述的制备方法,其中混合溶剂选自氯仿、二氯甲烷、正己烷、甲苯、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺中的两种或两种以上的混合物,优选为二氯甲烷和乙酸乙酯的混合溶剂,二者体积比为 5:1。

[0038] 上述所述的制备方法,其水相向油相中的滴加速度为 5-10ml/min。

[0039] 上述所述的制备方法,其喷雾条件为:进口温度为 60-80℃,出口温度约 40-50℃,喷嘴大小 0.5mm-1mm,喷液流速 5-10ml/min,压缩气流速度 8-16L/min。

[0040] 上述所述的方法制得的脂微球粒径在 300-800nm 之间,药物氨曲南收率为 84-97%。

[0041] 作为本发明另一优选实施方案,所述的氨曲南/精氨酸药物组合物脂微球注射剂的制备方法,具体步骤为:

[0042] (1) 将氨曲南、丙二醇和氯化钠溶于适量的注射用水中,得水相;

[0043] (2) 将聚合酸酐和脂肪酸山梨坦 80 溶于适量混合溶剂中,得油相;

[0044] (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中,控制滴加速度为 5-10ml/min,滴完后搅拌 10-30min,然后转移至高速匀质机中高速搅拌 3-5 次,转速 15000r/min,每次 5-10min,得到均一的白色乳状液;

[0045] (4) 将白色乳状液到入喷雾干燥器中,调整喷雾条件:进口温度为 60-80℃,出口温度约 40-50℃,喷嘴大小 0.5mm-1mm,喷液流速 5-10ml/min,压缩气流速度 8-16L/min,喷雾干燥,得到形状均一的白色脂微球;

[0046] (5) 将得到的脂微球和精氨酸混合均匀,分装至西林瓶,得到氨曲南/精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0047] 本发明制备的氨曲南/精氨酸药物组合物脂微球注射剂,相比于现有技术,优点表现在:

[0048] (1) 稳定性好,主要成分氨曲南被包埋于脂微球内,大大提高了制剂的稳定性;

[0049] (2) 脂微球包封率高,采用本发明的特定组分和喷雾干燥法制备的脂微球,包封率

相比于其他方法和组分大大提高；

[0050] (3) 制备工艺简单,本发明采用一般制剂常用的生产设备,无特殊操作,成本低；

[0051] (4) 使用精氨酸做助溶剂,复溶良好。

具体实施方式

[0052] 实施例 1 氨曲南 / 精氨酸注射剂的制备

[0053] 处方:(100 瓶)

[0054] 氨曲南 50g

[0055] 精氨酸 39g

[0056] 聚合酸酐 100g

[0057] 丙二醇 25g

[0058] 脂肪酸山梨坦 80 25g

[0059] 氯化钠 90g

[0060] 制备过程：

[0061] (1) 将 50g 氨曲南、25g 丙二醇和 90g 氯化钠溶于 1000ml 注射用水中,得水相；

[0062] (2) 将 100g 聚合酸酐和 25g 脂肪酸山梨坦 80 溶于 600ml 体积比为 5 : 1 的二氯甲烷和乙酸乙酯混合溶剂中,得油相；

[0063] (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中,控制滴加速度为 5ml/min,滴完后搅拌 10min,然后转移至高速匀质机中高速搅拌 3 次,转速 15000r/min,每次 10min,得到均一的白色乳状液；

[0064] (4) 将白色乳状液到入喷雾干燥器中,调整喷雾条件:进口温度为 60℃,出口温度约 40℃,喷嘴大小 0.5mm,喷液流速 5ml/min,压缩气流速度 8L/min,喷雾干燥,得到形状均一的白色脂微球；

[0065] (5) 将得到的脂微球和 39g 精氨酸混合均匀,分装至西林瓶,得到氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0066] 实施例 2 氨曲南 / 精氨酸注射剂的制备

[0067] 处方:(100 瓶)

[0068] 氨曲南 100g

[0069] 精氨酸 78g

[0070] 聚合酸酐 500g

[0071] 丙二醇 80g

[0072] 脂肪酸山梨坦 80 200g

[0073] 氯化钠 300g

[0074] 制备过程：

[0075] (1) 将 100g 氨曲南、80g 丙二醇和 300g 氯化钠溶于 2000ml 注射用水中,得水相；

[0076] (2) 将 500g 聚合酸酐和 200g 脂肪酸山梨坦 80 溶于 2000ml 体积比为 5 : 1 的二氯甲烷和乙酸乙酯混合溶剂中,得油相；

[0077] (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中,控制滴加速度为 10ml/min,滴完后搅拌 30min,然后转移至高速匀质机中高速搅拌 5 次,转速 15000r/min,每次

5min,得到均一的白色乳状液;

[0078] (4) 将白色乳状液到入喷雾干燥器中,调整喷雾条件:进口温度为 80℃,出口温度约 50℃,喷嘴大小 1mm,喷液流速 10ml/min,压缩气流速度 16L/min,喷雾干燥,得到形状均一的白色脂微球;

[0079] (5) 将得到的脂微球和 78g 精氨酸混合均匀,分装至西林瓶,得到氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0080] 实施例 3 氨曲南 / 精氨酸注射剂的制备

[0081] 处方:(100 瓶)

[0082] 氨曲南 200g

[0083] 精氨酸 156g

[0084] 聚合酸酐 700g

[0085] 丙二醇 130g

[0086] 脂肪酸山梨坦 80 240g

[0087] 氯化钠 480g

[0088] 制备过程:

[0089] (1) 将 200g 氨曲南、130g 丙二醇和 480g 氯化钠溶于 4000ml 注射用水中,得水相;

[0090] (2) 将 700g 聚合酸酐和 240g 脂肪酸山梨坦 80 溶于 3000ml 体积比为 5 : 1 的二氯甲烷和乙酸乙酯混合溶剂中,得油相;

[0091] (3) 将上述得到的水相在搅拌条件下缓慢的滴入油相中,控制滴加速度为 8ml/min,滴完后搅拌 20min,然后转移至高速匀质机中高速搅拌 4 次,转速 15000r/min,每次 7min,得到均一的白色乳状液;

[0092] (4) 将白色乳状液到入喷雾干燥器中,调整喷雾条件:进口温度为 70℃,出口温度约 40℃,喷嘴大小 0.6mm,喷液流速 7ml/min,压缩气流速度 12L/min,喷雾干燥,得到形状均一的白色脂微球;

[0093] (5) 将得到的脂微球和 156g 精氨酸混合均匀,分装至西林瓶,得到氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0094] 实施例 4 氨曲南 / 精氨酸注射剂的制备

[0095] 处方:(100 瓶)

[0096] 氨曲南 50g

[0097] 精氨酸 39g

[0098] 聚合酸酐 100g

[0099] 丙二醇 40g

[0100] 脂肪酸山梨坦 80 25g

[0101] 氯化钠 150g

[0102] 制备过程同实施例 1,制得氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0103] 实施例 5 氨曲南 / 精氨酸注射剂的制备

[0104] 处方:(100 瓶)

[0105] 氨曲南 100g

[0106] 精氨酸 78g

[0107] 聚合酸酐 500g

[0108] 丙二醇 50g

[0109] 脂肪酸山梨坦 80 200g

[0110] 氯化钠 180g

[0111] 制备过程同实施例 1, 制得氨曲南 / 精氨酸药物组合物脂微球注射剂。

[0112] 试验例 1 脂微球的形态、粒径及其分布

[0113] 脂微球的形态、粒径及其分布是保证药物发挥应有作用的重要一环。采用校正过的带目镜测微仪的光学显微镜测定本发明实施例 1-5 制备的脂微球的粒径, 90% 的粒径小于 600nm, 全部介于 300-800nm 之间, 形态为圆整球形或椭圆形的球体, 分布均匀。

[0114] 试验例 2 脂微球的包封率测定

[0115] 将脂微球用离心或过滤等方法分离后, 用 HPLC 法检测脂微球内的药物氨曲南的含量, 通过公式:

[0116] $\text{包封率} = \frac{\text{脂微球内的药量}}{\text{脂微球内的药量} + \text{介质中的药量}} \times 100\%$

[0117] 计算实施例 1-5 制备的脂微球的包封率, 均介于 84% -97% 之间。

[0118] 试验例 3 稳定性考察

[0119] 将本发明实施例 1-5 制备的样品和山西威奇达药业有限公司生产的注射用氨曲南别于高温 40℃、相对湿度 75% 条件下加速试验 6 个月, 检测各项指标的变化, 结果本发明实施例制备的样品各项检测指标均无明显变化, 而上市制剂加速 6 个月后有关物质明显增加, 含量明显降低, 复溶后澄清度不符合规定。说明了本发明在增加产品稳定性方面的优越性。