



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102920666 A

(43) 申请公布日 2013.02.13

(21) 申请号 201110226324.3

(22) 申请日 2011.08.09

(71) 申请人 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

地址 050035 河北省石家庄市黄河大道 226 号

(72) 发明人 郝卫华 陈亚平 马玉秀 白敏  
谢赞 朱素杰

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

一种盐酸头孢唑兰冻干粉

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸头孢唑兰冻干粉。本发明的盐酸头孢唑兰冻干粉产品质量稳定,纯度较高,与现有技术相比:(1)提高了产品在临床应用阶段的稳定性,更加符合临床用药习惯;(2)剂量更加准确,操作更加简便;(3)避免使用大量的、有轻微毒性的有机溶剂,简化了生产操作步骤,降低了生产过程中的潜在危险,利于保护生产工人的安全。

1. 一种盐酸头孢唑兰冻干粉,由盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠组成,或由盐酸头孢唑兰、无水碳酸钠和氯化钠组成,其特征在于:所述冻干粉由包含如下步骤的制备方法得到:

(1) 将 30 ~ 60% 处方量盐酸头孢唑兰加入到适量 60 ~ 95% 乙醇中,搅拌 10 ~ 60 分钟,得到平衡稳态混悬溶液;

(2) 向 (1) 中加入含处方量的无水碳酸钠的无水碳酸钠溶液,或含处方量的无水碳酸钠和氯化钠的混合溶液,继续搅拌 10 ~ 60 分钟;

(3) 向 (2) 中加入剩余的 40 ~ 70% 处方量的盐酸头孢唑兰,继续搅拌 30 ~ 240 分钟得到淡黄色至黄色的混悬液;

(4) 向 (3) 中加入适量注射用水,继续搅拌,得淡黄色至黄色澄清溶液;

(5) 用盐酸调节溶液 (4) 的 pH 值为 7.0 ~ 9.5;

(6) 任选地,将溶液 (5) 用活性炭处理,过滤,再无菌过滤,得到无菌溶液;

(7) 将 (5) 中得到的溶液进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰冻干粉,或将 (6) 中得到的无菌溶液进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。

2. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (1) 中的盐酸头孢唑兰的投入量为处方量的 40 ~ 55%。

3. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (1) 中的盐酸头孢唑兰的投入量为处方量的 50%。

4. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (1) 中的乙醇浓度为 80 ~ 95%。

5. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (1) 中的乙醇与盐酸头孢唑兰的体积质量百分比为 1 ~ 3 : 1。

6. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (2) 中的搅拌时间为 20 ~ 40 分钟。

7. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (3) 中的搅拌时间为 60 ~ 180 分钟。

8. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (5) 中的盐酸溶液浓度为 0.05 ~ 1N。

9. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (5) 中的 pH 值为 7.5 ~ 8.5。

10. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (7) 为:将 (5) 中得到的溶液定量分装于注射剂瓶,然后进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰冻干粉;或将 (6) 中得到的无菌溶液定量分装于注射剂瓶,然后进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。

11. 如权利要求 1 所述的盐酸头孢唑兰冻干粉,其特征在于:所述制备方法步骤 (7) 为:将 (5) 中得到的溶液进行成批冻干,然后将所得粉末进行分装,得盐酸头孢唑兰冻干粉;或将 (6) 中得到的无菌溶液进行成批冻干,然后将所得粉末进行无菌分装,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。

## 一种盐酸头孢唑兰冻干粉

### 技术领域

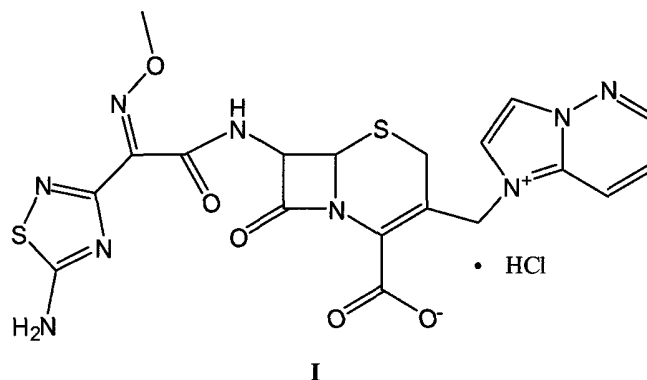
[0001] 本发明涉及药物制剂领域，具体涉及一种盐酸头孢唑兰冻干粉。

### 背景技术

[0002] 盐酸头孢唑兰是日本武田公司研究开发的第四代注射头孢菌素，对  $G^+$  菌、 $G^-$  菌、厌氧菌显示广谱抗菌活性，1995 年以 Firstcin 的商品名首次在日本上市。

[0003] 盐酸头孢唑兰的化学名称为 1-[[ (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-甲氧亚氨基乙酰胺基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基]甲基]咪唑并[1,2-b]哒嗪鎓氢氧化物内盐，结构式如式 I 所示：

[0004]



[0005] 中国专利申请 CN200810094043.5 提供了一种盐酸头孢唑兰粉针剂的制备方法，该方法为将盐酸头孢唑兰纯品、无水碳酸钠和氯化钠在百级洁净区、环境相对湿度 75% 以下的条件下直接混合分装，密封。

[0006] 我们参照该专利申请中方法，将盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠、氯化钠按照处方比例混匀分装，然后加入注射用水溶解，结果发现无法得到稳定的澄清溶液，临床应用受到限制。

[0007] 专利 EP0319856A2 中提供了盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠混合物的制备方法，该方法先将盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠混合分装于玻璃容器，然后抽真空使玻璃容器内压力降低至 50mmHg，密封，待使用时加入 3ml 纯净水使溶解。

[0008] 采用该专利中提供的方法，将盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠混合分装于西林瓶中，置冻干机进行抽真空操作，结果混合粉末随真空阀门的开启而四处飞散，从西林瓶中逸出，使得西林瓶内容物总量减少且造成冻干机腔室的污染。该专利方法无实际应用价值。

[0009] W02009138847 中提及了盐酸头孢唑兰和碳酸钠、氯化钠的药物组合物的制备，主要有两种基本操作方式：(1) 盐酸头孢唑兰、氯化钠、碳酸钠加入到约主药 5 倍量体积的丙酮或乙醇中，再向该液体加入约主药 5 倍量或 10 倍量的纯水，搅拌至得到澄清溶液，温度范围为 25-30℃。然后将得到的澄清溶液用约主药 20 倍量体积的二氯甲烷清洗萃取。取水层加入活性炭处理并通过 0.2μm 滤膜过滤，得到澄清液体，冻干得到包含头孢唑兰的药物组合物。(2) 将盐酸头孢唑兰加入到约主药 5 倍量体积的丙酮中搅拌使混悬，向混悬液中加

入约主药 5 倍量体积纯水,在 25-30℃下搅拌至得到澄清溶液。向澄清溶液中缓慢加入碳酸钠和氯化钠的混合溶液,使 pH 值到合适范围,然后在 25-30℃温度下搅拌一定时间,再用足量体积乙酸乙酯或二氯甲烷清洗萃取。取水层加入活性炭处理并通过 0.2um 滤膜过滤,得到澄清液体,冻干得到包含头孢唑兰的药物组合物。该技术方案中使用至少主药 5 倍量体积的有机溶剂,均为易挥发性液体,具有轻微毒性或易燃特性,不利于制剂岗位的安全操作,并且需要萃取分离,物料损失较大,不适合规模生产。

## 发明内容

[0010] 本发明所要解决的问题是提供一种操作简便、易于工业化规模生产的盐酸头孢唑兰冻干粉,本发明产品性质稳定,满足临床使用要求。

[0011] 因此,本发明提供了一种盐酸头孢唑兰冻干粉,由盐酸头孢唑兰和无水碳酸钠组成,或由盐酸头孢唑兰、无水碳酸钠和氯化钠组成,其特征在于:所述冻干粉由包含如下步骤的制备方法得到:

[0012] (1) 将 30 ~ 60%处方量盐酸头孢唑兰加入到适量 60 ~ 95%乙醇中,搅拌 10 ~ 60 分钟,得到平衡稳态混悬溶液;

[0013] (2) 向 (1) 中加入含处方量的无水碳酸钠的无水碳酸钠溶液,或含处方量的无水碳酸钠和氯化钠的混合溶液,继续搅拌 10 ~ 60 分钟;

[0014] (3) 向 (2) 中加入剩余的 40 ~ 70%处方量的盐酸头孢唑兰,继续搅拌 30 ~ 240 分钟得到淡黄色至黄色的混悬液;

[0015] (4) 向 (3) 中加入适量注射用水,继续搅拌,得淡黄色至黄色澄清溶液;

[0016] (5) 用盐酸调节溶液 (4) 的 pH 值为 7.0 ~ 9.5;

[0017] (6) 任选地,将溶液 (5) 用活性炭处理,过滤,再无菌过滤,得到无菌溶液;

[0018] (7) 将 (5) 中得到的溶液进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰冻干粉,或将 (6) 中得到的无菌溶液进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。

[0019] 其中:

[0020] 步骤 (1) 中,控制盐酸头孢唑兰的投入量,是因为当盐酸头孢唑兰的投入量 < 30%或 > 60% (以处方量为基准) 时,所得最终制剂复溶时澄清溶液稳定时间缩短到 2 小时以内,临床应用受到限制,盐酸头孢唑兰的投入量优选为处方量的 40 ~ 55%,更优选为 50%;控制乙醇浓度是为保证药物充分湿润、混悬,且抑制盐酸头孢唑兰盐酸根的解离,所述乙醇浓度为质量百分比浓度,优选为 80 ~ 95%;所用乙醇与盐酸头孢唑兰的体积质量百分比 (L/kg) 为 1 ~ 3 : 1。

[0021] 步骤 (2) 中,控制搅拌时间是为使药物与碳酸钠之间适度反应以形成稳定状态,搅拌时间优选为 20 ~ 40 分钟。

[0022] 无水碳酸钠溶液的配制 (以 1000 支制剂单位中用量计算):称取 0.206kg 无水碳酸钠,加入到 1 ~ 4L 注射用水中,搅拌溶解。注射用水加入量优选为 1 ~ 2L,更优选为 1L。

[0023] 无水碳酸钠和氯化钠的混合溶液 (以 1000 支制剂单位中用量计算):称取 0.206kg 无水碳酸钠,0.12kg 氯化钠,加入到 1 ~ 4L 注射用水中,搅拌溶解。注射用水加入量优选为 1 ~ 2L,更优选为 1L。

[0024] 步骤 (3) 中,控制搅拌时间是为药物与碳酸钠在溶液中以被抑制的反应速度充分

反应,并达到稳定的平衡状态,搅拌时间优选为 60 ~ 180 分钟。

[0025] 步骤 (5) 中,控制盐酸浓度是为控制盐酸溶液的加入量在一定范围内,又不至于造成局部酸根浓度过大从而破坏了药物的稳定状态,盐酸溶液浓度为 0.05 ~ 1N,优选为 0.1 ~ 0.5N;控制最终溶液 pH 值是因为药物在溶液状态下不稳定,其降解程度与溶液的 pH 值有关,强碱状态和偏酸状态均会加速药物的降解,最终药液的 pH 值优选为 7.5 ~ 8.5。

[0026] 步骤 (6) 中的活性炭优选为 0.01% ~ 1% g/ml 的针剂用活性炭;无菌过滤优选为 0.2 $\mu$ m 的微孔滤膜或滤棒。

[0027] 步骤 (7) 优选为:将 (5) 中得到的溶液定量分装于注射剂瓶,然后进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰冻干粉;或将 (6) 中得到的无菌溶液定量分装于注射剂瓶,然后进行冷冻干燥,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。所述注射剂瓶优选为中性硼硅冻干管制注射剂瓶。

[0028] 所述冷冻干燥,一般来讲,要求小瓶在约 -45 ~ -40℃ 均热处理约 3 ~ 8 小时,然后加热冻干机板层到约 -35 ~ -25℃,维持此温度,低压冻干机腔室压力在约 200 毫托下维持约 10 ~ 48 小时。加热冻干机板层至约 -20 ~ -10℃,维持此温度,低压冻干机腔室压力在约 200 毫托下维持约 5 ~ 20 小时。加热冻干机板层温度至约 40℃,并在约 100 毫托或更低的压力下于 40℃ 保持约 3 ~ 10 小时,然后冷却冻干机板层到室温。在从冻干机中取出之前,小瓶在约 200 毫托或更低压力的部分真空下完全密封。这些小瓶在不高于约 30℃ 的温度下贮存备用。

[0029] 也可将 (5) 中得到的溶液进行成批冻干,然后将所得粉末进行分装,得盐酸头孢唑兰冻干粉;或将 (6) 中得到的无菌溶液进行成批冻干,然后将所得粉末进行无菌分装,得盐酸头孢唑兰无菌冻干粉。

[0030] 通过本发明得到的盐酸头孢唑兰冻干粉产品质量稳定,纯度较高,符合日本药典 JP15 标准。与现有技术相比,本发明盐酸头孢唑兰冻干粉具有以下优势:(1) 提高了产品在临床应用阶段的稳定性,更加符合临床用药习惯;(2) 剂量更加准确,操作更加简便;(3) 避免使用大量的、有轻微毒性的有机溶剂,简化了生产操作步骤,降低了生产过程中的潜在危险,利于保护生产工人的安全。

## 具体实施方式

[0031] 以下的实施例仅在于更详细地说明本发明,而不是限制本发明。

[0032] 实施例 1:盐酸头孢唑兰冻干粉(规格:1g)的制备

[0033] 处方组成(1000 支):

[0034]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0035] 操作:

[0036] (1) 室温常压下,将 95%乙醇 3L 加入到 20L 玻璃反应器中,搅拌下,加入 60%处方

量的盐酸头孢唑兰,搅拌 15 分钟;

[0037] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 2L 注射用水中,然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中,搅拌 20 分钟;

[0038] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中,搅拌 150 分钟;

[0039] (4) 向 (3) 中加水 2L,搅拌至溶液澄清;

[0040] (5) 使用 0.1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.5,溶液总体积约 10L;

[0041] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭,搅拌 15 分钟,过滤除炭,再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤,得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0042] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶,用氯化冻干丁基胶塞半压塞,置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥,冷冻干燥操作参数如下:

[0043] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 4 小时;

[0044] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0045] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0046] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;

[0047] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0048] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;

[0049] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 10 小时;

[0050] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;

[0051] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 6 小时;

[0052] j、冷却板层温度至室温 (约 20℃ ~ 30℃); 和

[0053] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0054] 最后,从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0055] 最终产品显示出约 2.0% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时,稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表给出了本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0056] 实施例 1 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0057]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.6	1.3
冻干产物	98.3	1.7

[0058] 实施例 2: 盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格: 1g) 的制备

[0059] 处方组成 (1000 支):

[0060]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0061] 操作：

[0062] (1) 室温常压下,将 95%乙醇 3L 加入到 20L 玻璃反应器中,搅拌下,加入 50%处方量的盐酸头孢唑兰,搅拌 15 分钟；

[0063] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 3L 注射用水中,然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中,搅拌 20 分钟；

[0064] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中,搅拌 60 分钟；

[0065] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L,搅拌至溶液澄清；

[0066] (5) 使用 0.5N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0,溶液总体积约 9L；

[0067] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭,搅拌 15 分钟,过滤除炭,再用膜为 0.2umPES 滤膜无菌过滤,得盐酸头孢唑兰无菌液；

[0068] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20mlI 类西林瓶,用氯化冻干丁基胶塞半压塞,置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥,冷冻干燥操作参数如下：

[0069] a、在 -40℃板层温度下均热处理约 4 小时；

[0070] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃的板层温度；

[0071] c、在约 -30℃和约 200 毫托压力下保持约 30 小时；

[0072] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃的板层温度；

[0073] e、在约 -20℃和约 200 毫托压力下保持约 10 小时；

[0074] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃的板层温度；

[0075] g、在约 20℃和约 100 毫托压力下保持 20 小时；

[0076] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃的板层温度；

[0077] i、在约 40℃和约 100 毫托下保持约 6 小时；

[0078] j、冷却板层温度至室温（约 20℃～30℃）；和

[0079] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0080] 最后,从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0081] 最终产品显示出约 1.8% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时,稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0082] 实施例 2 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0083]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.5	0.5
无菌过滤药液	98.8	1.2
冻干产物	98.3	1.7

[0084] 实施例 3 : 盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格 : 1g) 的制备

[0085] 处方组成 (1000 支) :

[0086]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0087] 操作 :

[0088] (1) 室温常压下, 将 95% 乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中, 搅拌下, 加入 30% 处方量的盐酸头孢唑兰, 搅拌 20 分钟;

[0089] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 1L 注射用水中, 然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中, 搅拌 30 分钟;

[0090] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中, 搅拌 150 分钟,

[0091] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L, 搅拌至溶液澄清;

[0092] (5) 使用 0.2N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0, 溶液总体积约 7L;

[0093] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭, 搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤, 得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0094] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶, 用氯化冻干丁基胶塞半压塞, 置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥, 冷冻干燥操作参数如下:

[0095] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 6 小时;

[0096] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0097] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 36 小时;

[0098] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;

[0099] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 10 小时;

[0100] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;

[0101] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 15 小时;

[0102] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;

[0103] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 8 小时;

[0104] j、冷却板层温度至室温 (约 20℃ ~ 30℃); 和



[0105] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0106] 最后,从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0107] 最终产品显示出约 1.9% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时,稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0108] 实施例 3 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0109]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.5	0.5
无菌过滤药液	98.7	1.3
冻干产物	98.2	1.8

[0110] 实施例 4: 盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格: 1g) 的制备

[0111] 处方组成 (1000 支):

[0112]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0113] 操作:

[0114] (1) 室温常压下,将 80% 乙醇 3L 加入到 20L 玻璃反应器中,搅拌下,加入 40% 处方量的盐酸头孢唑兰,搅拌 15 分钟;

[0115] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 2L 注射用水中,然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中,搅拌 20 分钟;

[0116] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中,搅拌 150 分钟;

[0117] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L,搅拌至溶液澄清;

[0118] (5) 使用 0.1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.3,溶液总体积约 10L;

[0119] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭,搅拌 15 分钟,过滤除炭,再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤,得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0120] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶,用氯化冻干丁基胶塞半压塞,置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥,冷冻干燥操作参数如下:

[0121] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 4 小时;

[0122] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0123] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 30 小时;

- [0124] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度；
- [0125] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 15 小时；
- [0126] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度；
- [0127] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 10 小时；
- [0128] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度；
- [0129] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 6 小时；
- [0130] j、冷却板层温度至室温（约 20℃ ~ 30℃）；和
- [0131] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。
- [0132] 最后，从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。
- [0133] 最终产品显示出约 1.8% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时，稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱（HPLC）结果（面积%）。
- [0134] 实施例 4 样品制备过程中的 HPLC 分析
- [0135]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.5	1.5
冻干产物	98.1	1.9

- [0136] 实施例 5：盐酸头孢唑兰冻干粉（规格：1g）的制备

- [0137] 处方组成（1000 支）：

- [0138]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

- [0139] 操作：

- [0140] (1) 室温常压下，将 90% 乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中，搅拌下，加入 55% 处方量的盐酸头孢唑兰，搅拌 20 分钟；

- [0141] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 2L 注射用水中，然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中，搅拌 20 分钟；

- [0142] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中，搅拌 180 分钟；

- [0143] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L，搅拌至溶液澄清；

[0144] (5) 使用 0.1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.2, 溶液总体积约 9L;

[0145] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭, 搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤, 得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0146] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶, 用氯化冻干丁基胶塞半压塞, 置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥, 冷冻干燥操作参数如下:

[0147] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 6 小时;

[0148] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0149] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0150] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;

[0151] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0152] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;

[0153] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 15 小时;

[0154] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;

[0155] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 8 小时;

[0156] j、冷却板层温度至室温 (约 20℃ ~ 30℃); 和

[0157] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0158] 最后, 从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0159] 最终产品显示出约 1.9% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时, 稳定的溶液澄清时间不低于 6 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0160] 实施例 5 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0161]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.9	1.1
冻干产物	98.4	1.6

[0162] 实施例 6: 盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格: 1g) 的制备

[0163] 处方组成 (1000 支):

[0164]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74

氯化钠	0.12	8.58
-----	------	------

[0165] 操作：

[0166] (1) 室温常压下,将 95%乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中,搅拌下,加入 50%处方量的盐酸头孢唑兰,搅拌 30 分钟；

[0167] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 1L 注射用水中,然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中,搅拌 30 分钟；

[0168] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中,搅拌 120 分钟；

[0169] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L,搅拌至溶液澄清；

[0170] (5) 使用 0.2N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0,溶液总体积约 7L；

[0171] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭,搅拌 20 分钟,过滤除炭,再用膜为 0.2umPES 滤膜无菌过滤,得盐酸头孢唑兰无菌液；

[0172] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20mlI 类西林瓶,用氯化冻干丁基胶塞半压塞,置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥,冷冻干燥操作参数如下：

[0173] a、在 -40℃板层温度下均热处理约 5 小时；

[0174] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃的板层温度；

[0175] c、在约 -30℃和约 200 毫托压力下保持约 30 小时；

[0176] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃的板层温度；

[0177] e、在约 -20℃和约 200 毫托压力下保持约 10 小时；

[0178] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃的板层温度；

[0179] g、在约 20℃和约 100 毫托压力下保持 15 小时；

[0180] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃的板层温度；

[0181] i、在约 40℃和约 100 毫托下保持约 6 小时；

[0182] j、冷却板层温度至室温（约 20℃～30℃）；和

[0183] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0184] 最后,从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0185] 最终产品显示出约 1.7% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时,稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0186] 实施例 6 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0187]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.6	0.4
无菌过滤药液	98.8	1.2
冻干产物	98.3	1.7

[0188] 实施例 7 : 盐酸头孢唑兰冻干粉 ( 规格 : 1g ) 的制备

[0189] 处方组成 ( 1000 支 ) :

[0190]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0191] 操作 :

[0192] (1) 室温常压下, 将 95% 乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中, 搅拌下, 加入 40% 处方量的盐酸头孢唑兰, 搅拌 15 分钟;

[0193] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 4L 注射用水中, 然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中, 搅拌 30 分钟;

[0194] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中, 搅拌 90 分钟;

[0195] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L, 搅拌至溶液澄清;

[0196] (5) 使用 1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0, 溶液总体积约 9L;

[0197] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭, 搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤, 得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0198] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机进行成批冷冻干燥, 冷冻干燥操作参数如下:

[0199] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 4 小时;

[0200] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0201] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 36 小时;

[0202] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;

[0203] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 10 小时;

[0204] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;

[0205] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 15 小时;

[0206] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;

[0207] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 8 小时;

[0208] j、冷却板层温度至室温 ( 约 20℃ ~ 30℃ )。

[0209] 从冻干机干燥腔中取出冻干粉, 然后在无菌、低湿操作环境下粉碎、分装至 20ml I 类西林瓶, 压塞, 得最终制剂。

[0210] 最终产品显示出约 2.0% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时, 稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 ( 面积% )。

[0211] 实施例 7 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0212]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.7	1.3
冻干产物	98.2	1.8

[0213] 实施例 8 : 盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格 : 1g) 的制备

[0214] 处方组成 (1000 支) :

[0215]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	83.88
无水碳酸钠	0.206	16.12

[0216] 操作 :

[0217] (1) 室温常压下, 将 95% 乙醇 3L 加入到 20L 玻璃反应器中, 搅拌下, 加入 50% 处方量的盐酸头孢唑兰, 搅拌 15 分钟;

[0218] (2) 将处方量的无水碳酸钠溶于 2L 注射用水中, 然后将无水碳酸钠溶液加入到溶液 (1) 中, 搅拌 20 分钟;

[0219] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中, 搅拌 150 分钟;

[0220] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L, 搅拌至溶液澄清;

[0221] (5) 使用 0.1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.3, 溶液总体积约 10L;

[0222] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭, 搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤, 得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0223] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶, 用氯化冻干丁基胶塞半压塞, 置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥, 冷冻干燥操作参数如下:

[0224] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 4 小时;

[0225] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;

[0226] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0227] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;

[0228] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 20 小时;

[0229] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;

[0230] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 10 小时;

[0231] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;

[0232] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 6 小时;

[0233] j、冷却板层温度至室温 (约 20℃ ~ 30℃); 和

[0234] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。

[0235] 最后,从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。

[0236] 最终产品显示出约 1.8% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时,稳定的溶液澄清时间不低于 4 小时。下表说明本实施例生产稳定盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。

[0237] 实施例 8 样品制备过程中的 HPLC 分析

[0238]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.5	1.5
冻干产物	98.3	1.7

[0239] 对比例 1:

[0240] 采用 CN200810094043.5 所述方法,取 10.72g 盐酸头孢唑兰、2.06g 无水碳酸钠、1.2g 氯化钠混合均匀,分装为 10 小瓶,取其中 1 瓶加入注射用水 10ml,震荡溶解,但在 0.5 小时之后,溶液逐渐变浑浊,有不溶性物质析出。

[0241] 对比例 2:盐酸头孢唑兰冻干粉 (规格:1g) 的制备

[0242] 处方组成 (1000 支):

[0243]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

[0244] 操作:

[0245] (1) 室温常压下,将 95%乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中,搅拌下,加入 20%处方量的盐酸头孢唑兰,搅拌 15 分钟;

[0246] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 4L 注射用水中,然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中,搅拌 30 分钟;

[0247] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中,搅拌 90 分钟;

[0248] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L,搅拌至溶液澄清;

[0249] (5) 使用 1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0,溶液总体积约 9L;

[0250] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭,搅拌 15 分钟,过滤除炭,再用膜为 0.2umPES 滤膜无菌过滤,得盐酸头孢唑兰无菌液;

[0251] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20mlI 类西林瓶,用氯化冻干丁基胶塞半压塞,置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥,冷冻干燥操作参数如下:

- [0252] a、在 -40℃板层温度下均热处理约 4 小时；
- [0253] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃的板层温度；
- [0254] c、在约 -30℃和约 200 毫托压力下保持约 36 小时；
- [0255] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃的板层温度；
- [0256] e、在约 -20℃和约 200 毫托压力下保持约 10 小时；
- [0257] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃的板层温度；
- [0258] g、在约 20℃和约 100 毫托压力下保持 15 小时；
- [0259] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃的板层温度；
- [0260] i、在约 40℃和约 100 毫托下保持约 8 小时；
- [0261] j、冷却板层温度至室温（约 20℃～30℃）；和
- [0262] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。
- [0263] 最后，从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。
- [0264] 最终产品显示出约 2.0% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时，溶液澄清稳定时间在 2 小时以内。下表说明本对比例生产盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱（HPLC）结果（面积%）。
- [0265] 对比例 2 样品制备过程中的 HPLC 分析
- [0266]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.5	1.5
冻干产物	98.1	1.9

- [0267] 对比例 3：盐酸头孢唑兰冻干粉（规格：1g）的制备
- [0268] 处方组成（1000 支）：
- [0269]

组分	重量 (kg)	重量百分比 (%)
盐酸头孢唑兰	1.072	76.68
无水碳酸钠	0.206	14.74
氯化钠	0.12	8.58

- [0270] 操作：
- [0271] (1) 室温常压下，将 95%乙醇 2L 加入到 20L 玻璃反应器中，搅拌下，加入 70%处方量的盐酸头孢唑兰，搅拌 15 分钟；
- [0272] (2) 将处方量的无水碳酸钠和氯化钠溶于 4L 注射用水中，然后将混合溶液加入到溶液 (1) 中，搅拌 30 分钟；



- [0273] (3) 将剩余处方量的盐酸头孢唑兰加入到溶液 (2) 中, 搅拌 90 分钟;
- [0274] (4) 向 (3) 中加注射用水 2L, 搅拌至溶液澄清;
- [0275] (5) 使用 1N 盐酸溶液调节溶液 pH 值到 8.0, 溶液总体积约 9L;
- [0276] (6) 加入 0.1% (g/ml) 的针用活性炭, 搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 再用膜为 0.2um PES 滤膜无菌过滤, 得盐酸头孢唑兰无菌液;
- [0277] (7) 将盐酸头孢唑兰无菌液分装至 20ml I 类西林瓶, 用氯化冻干丁基胶塞半压塞, 置 GLZMQ-1 冷冻真空干燥机冷冻干燥, 冷冻干燥操作参数如下:
- [0278] a、在 -40℃ 板层温度下均热处理约 4 小时;
- [0279] b、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -30℃ 的板层温度;
- [0280] c、在约 -30℃ 和约 200 毫托压力下保持约 36 小时;
- [0281] d、以约 0.1℃ /min 的速率加热到约 -20℃ 的板层温度;
- [0282] e、在约 -20℃ 和约 200 毫托压力下保持约 10 小时;
- [0283] f、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 20℃ 的板层温度;
- [0284] g、在约 20℃ 和约 100 毫托压力下保持 15 小时;
- [0285] h、以约 0.5℃ /min 的速率加热到约 40℃ 的板层温度;
- [0286] i、在约 40℃ 和约 100 毫托下保持约 8 小时;
- [0287] j、冷却板层温度至室温 (约 20℃ ~ 30℃); 和
- [0288] k、在约 100 毫托的部分真空下将塞子塞紧。
- [0289] 最后, 从冻干机干燥腔中取出这些小瓶作为最终制剂。
- [0290] 最终产品显示出约 1.9% w/w 的水含量。最终制剂使用注射用水稀释到 0.1g/ml 浓度时, 溶液澄清稳定时间在 2 小时以内。下表说明本对比例生产盐酸头孢唑兰产品过程中样品的高效液相色谱 (HPLC) 结果 (面积%)。
- [0291] 对比例 3 样品制备过程中的 HPLC 分析
- [0292]

	HPLC, 面积%	
	头孢唑兰	总降解物
批量药物原料	99.4	0.6
无菌过滤药液	98.6	1.4
冻干产物	98.2	1.8

[0293] 从对比例可以看出, 参照现有技术方法将盐酸头孢唑兰与无水碳酸钠和氯化钠直接混合, 不能得到稳定的澄清溶液; 在本发明保护范围之外, 如减少或增加第 (1) 步中盐酸头孢唑兰投入量, 所得最终制剂复溶时澄清溶液稳定时间缩短到 2 小时以内, 临床应用受到限制。