



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103536559 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201310481826. X

(22) 申请日 2013. 10. 15

(71) 申请人 海南卫康制药(潜山)有限公司

地址 246300 安徽省安庆市潜山县梅城镇彭
岭工业区

(72) 发明人 汪六一 汪金灿 饶经纬

(74) 专利代理机构 安徽信拓律师事务所 34117

代理人 鞠翔

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006. 01)

A61K 31/4196 (2006. 01)

A61K 47/36 (2006. 01)

A61K 31/722 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

注射用比阿培南组合物冻干粉针

(57) 摘要

本发明提供一种注射用比阿培南组合物冻干粉针, 涉及药品及药品制造技术领域, 包含以下重量份原料成分: 比阿培南 1 份, 壳聚糖纳米粒 0.2 ~ 10 份, 注射用水 91.18 ~ 93.08 份。本发明的优点是: 本发明提供的阿培南组合物冻干粉针使用壳聚糖纳米粒替代甘露醇作为冻干粉针的冻干骨架剂, 消除了甘露醇对人体的活性作用, 不仅同时很好地解决了稳定性和溶解度的问题, 而且显著增强了比阿培南的抗菌效果, 在临床上可减少比阿培南用量, 降低比阿培南不良反应, 是一种成功的比阿培南组合物冻干粉针制剂, 为比阿培南的临床应用开创了新思路。

1. 一种注射用比阿培南组合物冻干粉针,其特征在于,包含以下重量份的原料成分:

比阿培南	1 份
壳聚糖纳米粒	0.2 ~ 10 份
注射用水	91.18 ~ 93.08 份。

2. 一种权利要求 1 所述注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(一)壳聚糖纳米粒的制备:

(1)将壳聚糖粉末粉碎后经过 100 目筛网过筛;

(2)称取上述过 100 目筛网的壳聚糖粉末 100g,室温下加入 0.1mol/L 乙酸溶液 40L,磁力搅拌,使壳聚糖完全溶解,得壳聚糖乙酸溶液;

(3)用 1%NaOH 调节 pH=5.0;

(4)搅拌下加入 1%三聚磷酸钠 1667g 至壳聚糖乙酸溶液中,得胶体溶液,使壳聚糖 / 三聚磷酸钠质量比为 6:1,通过阴阳离子的静电作用交联成纳米粒;

(5)将上述胶体溶液 4℃高速离心 30min,收集下层沉淀,用纯水洗涤 3 次后,冷却并置减压干燥箱中干燥得到壳聚糖纳米粒,水分低于 2%,粒径 $\leq 100\text{nm}$,zeta 电位约为 15mv;

(二)注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备:

(1)将处方量的壳聚糖纳米粒缓慢加入到处方量的注射用水中,边加入边搅拌至溶解;

(2)加入处方量的比阿培南并搅拌溶解至澄清;

(3)用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.0,加入 0.1%的活性炭搅拌 30min,滤除活性炭,药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 微孔滤膜过滤,检测中间体含量,按比阿培南计每瓶 0.2g 计算装量;

(4)根据检测要求灌装,半压塞后送入冷冻干燥机中,降温至 -40℃,保温 2h 后,缓慢升温至 -5℃~ 0℃升华干燥,再升温至 35℃后,保温 3h,冷冻干燥结束,出箱。

注射用比阿培南组合物冻干粉针

技术领域：

[0001] 本发明涉及药品及药品制造技术领域，尤其涉及一种注射用比阿培南组合物冻干粉针。

背景技术：

[0002] 比阿培南(Biapenem) 化学名称为(-)-6-[[(4R,5S,6S)-2-羧基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-3-基]硫]-6,7-二氢-5H-吡啶[1,2-a][1,2,4]三唑-4-鎓内盐。

[0003] 比阿培南由日本 Lederle 公司和美国氰胺公司开发，由日本 Lederle 公司和日本明治株式会社于 2002 年 3 月联合在日本上市。

[0004] 比阿培南是新型 1β -甲基碳青霉烯类抗生素，抗菌谱广，对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、需氧菌和厌氧菌均有良好的杀菌作用；抗革兰氏阴性菌，特别是抗绿脓杆菌的活性比亚胺培南强；对需氧性革兰氏阳性菌的抗菌活性稍低于亚胺培南；抗厌氧菌活性与亚胺培南相同。

[0005] 本品对 β -内酰胺酶稳定，不需合用酶抑制剂。对肾脱氢肽酶(DHP-I)的稳定性较伊米培南强，无须和 DHP-I 抑制剂联合用药；药物动力学性质优良，毒性低，无肾毒性及中枢神经系统毒性；对并发性腹腔内感染、下呼吸道感染以及并发性尿道感染有良好的治疗效果，耐受性好，不良反应率低。临床适用于治疗细菌性脑膜炎、慢性支气管炎继发感染、肺炎、肺化脓症、肾盂肾炎、复杂性膀胱炎、腹膜炎及子宫附件炎，预计会成为治疗重症感染的新的一线药物。比阿培南对整形手术感染、妇科感染以及耳鼻喉感染均有较好的疗效，已经在全世界多个国家上市。

[0006] 目前比阿培南上市销售的剂型为无菌分装制剂，是由无菌原料药直接分装获得的粉针剂，该剂型对原料和环境要求较高，成本较大；而比阿培南在水溶液中稳定性又较差，不适合做成水针制剂。

[0007] 中国发明专利(CN102068413)公开了一种比阿培南脂质体冻干制剂，是将比阿培南用含有抗氧化剂的中性磷脂、负电荷磷脂和胆固醇形成的脂质体封装得到的冻干制剂。该脂质体冻干制剂毒副作用减小，药效未降低，且解决了质量稳定性问题。但脂质体的粒径宽且分布广，其载药量大小不易控制，临床应用剂量不易控制。

[0008] 壳聚糖是一种氨基多糖聚合物，是由天然无活性的甲壳素经脱乙酰基后得到的。壳聚糖呈弱碱性，有很强的亲水性，可与盐酸和醋酸等无机或有机酸合成盐。壳聚糖有良好的生物相容性、可降解性和黏膜粘附性，其很多生理活性使其在医药领域特别是药物制剂方面有着广泛的应用。壳聚糖纳米粒是一种粒径不大于 100nm 的微粒，作为一种药物载体具有缓释和靶向作用，但目前临床上还没有含壳聚糖纳米粒的药物剂型。

发明内容：

[0009] 本发明在大量实验的基础上，研发了一种注射用比阿培南组合物冻干粉针，解决

了本领域目前存在的比阿培南粉针的不足,为比阿培南冻干粉针制剂领域开拓了新的局面。

[0010] 本发明所要解决的技术问题采用以下技术方案来实现。

[0011] 本发明提供的比阿培南组合物冻干粉针,由比阿培南、壳聚糖纳米粒、注射用水构成,其特征在于:壳聚糖纳米粒可以作为比阿培南的骨架剂、增溶剂、增效剂(壳聚糖纳米粒本身具有一定的抗菌活性,与比阿培南组合后起到协同抗菌作用)。

[0012] 一种注射用比阿培南组合物冻干粉针,其特征在于,包含以下重量份的原料成分:

[0013] 比阿培南 1 份

[0014] 壳聚糖纳米粒 0.2 ~ 10 份

[0015] 注射用水 91.18 ~ 93.08 份。

[0016] 本发明提供一种注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0017] 一、壳聚糖纳米粒的制备:

[0018] 1、将壳聚糖粉末粉碎后经过 100 目筛网过筛;

[0019] 2、称取 100g 的壳聚糖粉末在室温下(20℃)加入 0.1mol/L 乙酸溶液 40L,磁力搅拌,使壳聚糖完全溶解,得壳聚糖乙酸溶液(C=2.5g/L);

[0020] 3、用 1%NaOH 调节 pH=5.0;

[0021] 4、搅拌下加入 1% 三聚磷酸钠 1667g 至壳聚糖乙酸溶液中,使壳聚糖 / 三聚磷酸钠质量比为 6:1,通过阴阳离子的静电作用交联成纳米粒;

[0022] 5、将上述胶体溶液 4℃ 高速离心(18000r/min) 30min,收集下层沉淀,用纯水洗涤 3 次后,冷却后真空干燥(30℃以下)得到壳聚糖纳米粒,水分低于 2%,粒径 ≤ 100nm, zeta 电位约为 15mV;

[0023] 二、注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备:

[0024] 1、将处方量的壳聚糖纳米粒缓慢加入到处方量的注射用水中,边加入边搅拌至溶解;

[0025] 2、加入处方量的比阿培南并搅拌溶解至澄清;

[0026] 3、用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.0,加入 0.1% 的活性炭搅拌 30min,滤除活性炭,药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 微孔滤膜过滤,检测中间体含量,按比阿培南计每瓶 0.2g 计算装量;

[0027] 4、根据检测要求灌装,半压塞后送入冷冻干燥机中,降温至 -40℃,保温 2h 后,缓慢升温至 -5℃ ~ 0℃ 升华干燥,再升温至 35℃ 后,保温 3h,冷冻干燥结束,出箱。

[0028] 本发明的有益效果为:

[0029] 本发明提供的阿培南组合物冻干粉针使用壳聚糖纳米粒替代甘露醇作为冻干粉针的冻干骨架剂,消除了甘露醇对人体的活性作用,不仅同时很好地解决了稳定性和溶解度的问题,而且显著增强了比阿培南的抗菌效果,在临床上可减少比阿培南用量,降低比阿培南不良反应,是一种成功的比阿培南组合物冻干粉针制剂,为比阿培南的临床应用开创了新思路。

具体实施方式：

[0030] 以下实施例用于说明本发明,然而,这些实施例不限制本发明范围。

[0031] 实施例一、注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备,以 1000 支计。

[0032] 1、处方：

[0033] 比阿培南 200g

[0034] 壳聚糖纳米粒 100g

[0035] 注射用水 2000ml

[0036] 2、制备工艺：

[0037] 称取 100g 的壳聚糖纳米粒缓慢加入到 2000ml 的注射用水中,边加入边搅拌至溶解。

[0038] 加入 200g 的比阿培南并搅拌溶解至澄清。

[0039] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.0,加入 0.1% 的活性炭搅拌 30min,滤除活性炭,药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 微孔滤膜过滤,检测中间体含量,按比阿培南计每瓶 0.2g 计算装量。

[0040] 根据检测要求灌装,半压塞后送入冷冻干燥机中,降温至 -40°C ,保温 2h 后,缓慢升温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 升华干燥,再升温至 35°C 后,保温 3h,冷冻干燥结束,出箱。

[0041] 实施例二、注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备,以 1000 支计。

[0042] 1、处方：

[0043] 比阿培南 200g

[0044] 壳聚糖纳米粒 130g

[0045] 注射用水 2000ml

[0046] 2、制备工艺：

[0047] 称取 130g 的壳聚糖纳米粒缓慢加入到 2000ml 的注射用水中,边加入边搅拌至溶解。

[0048] 加入 200g 的比阿培南并搅拌溶解至澄清。

[0049] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.0,加入 0.1% 的活性炭搅拌 30min,滤除活性炭,药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 微孔滤膜过滤,检测中间体含量,按比阿培南计每瓶 0.2g 计算装量。

[0050] 根据检测要求灌装,半压塞后送入冷冻干燥机中,降温至 -40°C ,保温 2h 后,缓慢升温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 升华干燥,再升温至 35°C 后,保温 3h,冷冻干燥结束,出箱。

[0051] 实施例三、注射用比阿培南组合物冻干粉针的制备,以 1000 支计。

[0052] 1、处方：

[0053] 比阿培南 200g

[0054] 壳聚糖纳米粒 80g

[0055] 注射用水 2000ml

[0056] 2、制备工艺：

[0057] 称取 80g 的壳聚糖纳米粒缓慢加入到 2000ml 的注射用水中,边加入边搅拌至溶解。

[0058] 加入 200g 的比阿培南并搅拌溶解至澄清。

[0059] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.0, 加入 0.1% 的活性炭搅拌 30min, 滤除活性炭, 药液再经 0.45 μm 和 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 检测中间体含量, 按比阿培南计每瓶 0.2g 计算装量。

[0060] 根据检测要求灌装, 半压塞后送入冷冻干燥机中, 降温至 -40°C , 保温 2h 后, 缓慢升温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 升华干燥, 再升温至 35°C 后, 保温 3h, 冷冻干燥结束, 出箱。

[0061] 抑菌性实验

[0062] 实验目的: 观察注射用比阿培南组合物冻干粉针的抑菌作用;

[0063] 药物: 40mg/ml 比阿培南溶液, 40mg/ml 壳聚糖纳米粒溶液, 20mg/ml 比阿培南组合物溶液;

[0064] 方法及判断标准: 使用纸片法, 观察抑菌圈的大小。抑菌圈越大, 表示药物抑菌作用越强, 即细菌对该药敏感度越高。抑菌程度标准如下: 抑菌圈 $<10\text{mm}$, 表示不敏感或轻度敏感; 抑菌圈 $10\text{mm} \sim 15\text{mm}$, 表示中度敏感; 抑菌圈 $>15\text{mm}$, 表示高度敏感。

[0065] 步骤:

[0066] 1、用灭菌小棉签蘸取已配制好的金黄色葡萄球菌液(浓度为 108cfu/ml), 以刚浸湿整个棉签为度, 轻轻地从 4 个不同方向平行交叉划线, 使菌液均匀涂布于整个琼脂平板表面。

[0067] 2、分别配制 40mg/ml 比阿培南溶液, 40mg/ml 壳聚糖纳米粒溶液, 20mg/ml 比阿培南组合物溶液, 各取 2ml 于试管中(另加一组空白对照), 并标记。用无菌小镊子取圆形滤纸 8 张, 每两张浸于同一种药液中, 浸透后取出, 沥去过量的药液。将 2 片含一种药液的滤纸分别放在已接种细菌的琼脂平板表面的不同区域。为了位置间隔准确, 事先在皿底用标记笔做上记号。

[0068] 3、将培养皿放入孵箱内于 37°C 孵育 24h, 观察纸片周围有无抑菌圈, 将结果记录于表 1 中。测量抑菌圈的直径, 比较各药的抗菌效力。

[0069] 结果:

[0070] 表 1 抑菌性试验结果($n=8$)

[0071]

药物	抑菌圈平均直径(mm)
空白对照	0
比阿培南	16.52
壳聚糖纳米粒	9.75
比阿培南组合物	17.60

[0072] 通过体外实验证明含壳聚糖纳米粒的 0.2g 比阿培南与不含壳聚糖纳米粒的 0.4g 比阿培南抗菌效力相近, 可见, 该组合物在抑制菌落的形成过程中具有良好的协同作用, 壳聚糖纳米粒的使用减少了比阿培南的用量, 值得临床推广应用。

[0073] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书中描述的仅为本发明

的优选例,并不用来限制本发明,在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等效物界定。