



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101773506 A

(43) 申请公布日 2010.07.14

(21) 申请号 201010103612.5

(22) 申请日 2010.01.28

(71) 申请人 广州白云山天心制药股份有限公司
地址 510300 广东省广州市滨江东路 808 号

(72) 发明人 谭胜连 司徒小燕 陈大为

(74) 专利代理机构 广州三辰专利事务所 44227
代理人 范钦正

(51) Int. Cl.

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物或含甘氨酸钠
的专用溶媒组合

(57) 摘要

本发明涉及头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物或含甘氨酸钠的专用溶媒组合,用于制药,它公开了头孢匹胺和甘氨酸钠组成重量比例是 1 : 0.152 ~ 0.210,以及头孢匹胺与甘氨酸钠的专用于注射用头孢匹胺的溶媒组合用药,其 0.5 克 1 瓶头孢匹胺配 2 ~ 10 毫升所述溶媒,1 克 1 瓶的头孢匹胺配 5 ~ 20 毫升所述溶媒。本发明的头孢匹胺易溶解,注射安全,能提供人体必须用的氨基酸提高患者的抵抗力,操作简便。

1. 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物,其特征是所述组合物由头孢匹胺和甘氨酸钠组成,所述头孢匹胺和甘氨酸钠的重量比是 1 : 0.152 ~ 0.210。

2. 根据权利要求 1 所述的头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物,其特征是所述头孢匹胺与甘氨酸钠的重量比是 1 : 0.166 ~ 0.195。

3. 根据权利要求 2 所述的头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物,其特征是所述头孢匹胺与甘氨酸钠的重量比是 1 : 0.181。

4. 头孢匹胺与甘氨酸钠的专用溶媒组合用药,其特征是所述溶媒是甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液,其溶媒中甘氨酸钠的含量为 0.010 ~ 0.078g/ml,甘氨酸与甘氨酸钠的重量比为 1 : 0.24 ~ 1.8,所述头孢匹胺与甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液使用前分开包装,头孢匹胺与甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液配比为 0.5 克 1 瓶头孢匹胺配 2 ~ 10 毫升甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液,1 克 1 瓶的头孢匹胺配 5 ~ 20 毫升甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液。

5. 根据权利要求 4 所述的头孢匹胺与甘氨酸钠的专用溶媒组合用药,其特征是所述溶媒中甘氨酸钠的含量为 0.017 ~ 0.061g/ml。

6. 根据权利要求 4 所述头孢匹胺与甘氨酸钠的专用溶媒组合用药,其特征是甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液中,甘氨酸与甘氨酸钠的重量比为 1 : 0.5 ~ 1.6。

7. 根据权利要求 4 所述头孢匹胺与甘氨酸钠的专用溶媒组合用药,其特征是头孢匹胺与甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液配比为 0.5 克 1 瓶头孢匹胺配 5 毫升所述专用溶媒,1 克 1 瓶头孢匹胺配 10 毫升所述专用溶媒。

头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物或含甘氨酸钠的专用溶媒组合

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及头孢匹胺(Cefpiramide)即7-[2-[(4-羟基-6-甲基吡啶-3-羰基)-氨基]-2-(4-羟基苯基)-乙酰氨基]-3-(1-甲基-1H-四唑-5-硫代甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸与甘氨酸钠的组合物或含甘氨酸钠的专用于注射用头孢匹胺的溶媒组合。

技术背景

[0002] 本品系半合成的第三代头孢菌素类抗生素。该药1985年在日本上市后已广泛应用于临床治疗细菌感染,取得良好疗效,不良反应少见而轻微。本品的特点为具有广泛的抗菌谱和杀菌力,对革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌均有强大的抗菌活力,对 β 内酰胺酶相当稳定。临床主要用于葡萄球菌属、消化球菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、流感杆菌、链球菌属等敏感菌感染引起的败血症、咽喉炎、扁桃体炎、急慢性支气管炎、肺炎、肺化脓性疾病、肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、脑膜炎、胆囊炎、胆道炎、子宫内感染等妇科感染。

[0003] 以钠盐的形式通过静脉注射或静脉滴注给药。

[0004] 现在上市的头孢匹胺产品大多是头孢匹胺与碳酸钠的组合物。这种组合物普遍存在溶解困难的问题,溶解时均有粘壁、粘底、结块等现象,溶解慢,溶解时间长,操作困难;而且临床用药的时候,注射部位会发生疼痛,或引起血管、肌肉刺激性症状和血栓静脉炎,如沿静脉走向出现条索状红线,局部组织红、肿、灼热、疼痛,有时伴有畏寒、发热等全身症状。故此,给临床用药带来很大的不便,使得它的推广应用受到了一定的限制,现已引起了生产厂家和医护人员的高度重视。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物,或含甘氨酸钠的专用溶媒组合,本发明的头孢匹胺易溶解,注射时安全,能提供人体必须的甘氨酸,提高患者的抵抗力,操作简便。

[0006] 本发明的技术解决方案是:

[0007] 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物,所述组合物由头孢匹胺和甘氨酸钠组成,所述头孢匹胺和甘氨酸钠的重量比是1:0.152~0.210。

[0008] 以上所述头孢匹胺与甘氨酸钠的重量比是1:0.166~0.195。

[0009] 本发明所述头孢匹胺与甘氨酸钠的重量比是1:0.181。

[0010] 头孢匹胺与甘氨酸钠的专用溶媒组合用药,所述溶媒是甘氨酸/甘氨酸钠注射液,其溶媒中甘氨酸钠的含量为0.010~0.078g/ml,甘氨酸与甘氨酸钠的重量比为1:0.24~1.8,所述头孢匹胺与甘氨酸/甘氨酸钠注射液使用前分开包装,头孢匹胺与甘氨酸/甘氨酸钠注射液配比为0.5克1瓶头孢匹胺配2~10毫升甘氨酸/甘氨酸钠注射液,1克1瓶的头孢匹胺配5~20毫升甘氨酸/甘氨酸钠注射液。

[0011] 以上所述溶媒中甘氨酸钠的含量为 0.017 ~ 0.061g/ml。

[0012] 以上本发明所述甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液中, 甘氨酸与甘氨酸钠的重量比为 1 : 0.5 ~ 1.6。

[0013] 以上本发明所述头孢匹胺与甘氨酸 / 甘氨酸钠注射液配比为 0.5 克 1 瓶头孢匹胺配 5 毫升所述专用溶媒, 1 克 1 瓶头孢匹胺配 10 毫升所述专用溶媒。

[0014] 本发明的两种技术方案, 制备方法包括以下步骤:

[0015] 1、头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物, 其制备步骤是: 在无菌环境中, 按上述技术方案中的比例要求, 称取一定量的无菌原料头孢匹胺和甘氨酸钠, 置混粉器中混合均匀, 再按一定规格分装至已消毒灭菌的抗生素瓶内, 轧盖即得。溶解时, 用注射用水、生理盐水或葡萄糖注入抗生素瓶内, 振摇即可。

[0016] 2、含甘氨酸钠的专用溶媒, 其制备步骤是: 把甘氨酸溶解于水中, 加入一定量的氢氧化钠, 使之成为甘氨酸 / 甘氨酸钠溶液, 再加水稀释至定量, 过滤, 按一定规格灌装, 消毒, 包装即可。

[0017] 应用本发明技术基本解决了头孢匹胺溶解困难的问题, 如下表 1 所示, 在不同的温度下对本发明产品及现有上市产品进行溶解速度方面的考察, 从结果可以看出, 本发明产品的溶解速度比现有上市产品快, 具有明显优势。

[0018] 表 1 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物或与专用溶媒的组合物 (下称本发明产品) 与现有上市产品溶解速度的考察

[0019]

		10℃	15℃	20℃	25℃	30℃
本发明产品	头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物	60"	45"	32"	28"	25"
	头孢匹胺与专用溶媒的组合物	25"	20"	18"	15"	13"
现有上市产品	头孢匹胺与碳酸钠的组合物	>3'	>3'	2' 30"	2' 02"	2' 20"

[0020] 另外, 本发明在临床应用时, 溶解以后, 头孢匹胺与甘氨酸钠发生反应, 生成了头孢匹胺钠盐和甘氨酸, 头孢匹胺钠盐是治疗疾病的主要成分, 而甘氨酸则是人体必需的氨

基酸的一种,能够提高人体的抵抗力。

[0021] 综上所述,本发明产品较现有上市产品具有以下优点:

[0022] 优点之一是基本解决了头孢匹胺溶解困难的问题。

[0023] 优点之二是药理实验证明,本发明在静脉注射和静脉滴注时很少甚至不引起血管、肌肉刺激性症状及血栓静脉炎。

[0024] 优点之三是临床应用本发明的产品,在治疗疾病的同时补充人体所必须的甘氨酸,提高患者的抵抗力。

具体实施方式

[0025] 实施例 1 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物

[0026] 称取头孢匹胺 150.0g,和甘氨酸钠 22.8g 进行混粉,混粉 1 小时后,按 0.5g/瓶规格进行分装,轧盖即得。

[0027] 实施例 2 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物

[0028] 称取头孢匹胺 150.0g,和甘氨酸钠 24.9g 进行混粉,混粉 1 小时后,按 0.5g/瓶规格进行分装,轧盖即得。

[0029] 实施例 3 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物

[0030] 称取头孢匹胺 100.0g,和甘氨酸钠 18.1g 进行混粉,混粉 1 小时后,按 0.5g/瓶规格进行分装,轧盖即得。

[0031] 实施例 4 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物

[0032] 称取头孢匹胺 120.0g,和甘氨酸钠 23.4g 进行混粉,混粉 1 小时后,按 1.0g/瓶规格进行分装,轧盖即得。

[0033] 实施例 5 头孢匹胺与甘氨酸钠的组合物

[0034] 称取头孢匹胺 100.0g,和甘氨酸钠 21g 进行混粉,混粉 1 小时后,按 1.0g/瓶规格进行分装,轧盖即得。

[0035] 实施例 6 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0036] 称取甘氨酸 90g,加注射用水 700ml,搅拌溶解,加入 25.15g 氢氧化钠,加注射用水至 1000ml,过滤,按 10ml/支规格进行灌装,消毒,按 1 支专用溶媒与 1 瓶 0.5g 规格的注射用头孢匹胺一起包装即可。

[0037] 实施例 7 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0038] 称取甘氨酸 60g,加注射用水 1000ml,搅拌溶解,加入 12.38g 氢氧化钠,加注射用水至 1500ml,过滤,按 5ml/支规格进行灌装,消毒,按 1 支专用溶媒与 1 瓶 0.5g 规格的注射用头孢匹胺一起包装即可。

[0039] 实施例 8 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0040] 称取甘氨酸 50g,加注射用水 200ml,搅拌溶解,加入 12.36g 氢氧化钠,加注射用水至 400ml,过滤,按 2ml/支规格进行灌装,消毒,按 1 支专用溶媒与 1 瓶 0.5g 规格的注射用头孢匹胺一起包装即可。

[0041] 实施例 9 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0042] 称取甘氨酸 100g,加注射用水 400ml,搅拌溶解,加入 8.24g 氢氧化钠,加注射用水至 500ml,过滤,按 5ml/支规格进行灌装,消毒,按 1 支专用溶媒与 1 瓶 1.0g 规格的注射用

头孢匹胺一起包装即可。

[0043] 实施例 10 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0044] 称取甘氨酸 50g, 加注射用水 300ml, 搅拌溶解, 加入 4.9g 氢氧化钠, 加注射用水至 1000ml, 过滤, 按 20ml/支规格进行灌装, 消毒, 按 1 支专用溶媒与 1 瓶 1.0g 规格的注射用头孢匹胺一起包装即可。

[0045] 实施例 11 头孢匹胺与含甘氨酸钠的专用溶媒组合

[0046] 称取甘氨酸 40g, 加注射用水 400ml, 搅拌溶解, 加入 6.60g 氢氧化钠, 加注射用水至 800ml, 过滤, 按 10ml/支规格进行灌装, 消毒, 按 1 支专用溶媒与 1 瓶 1.0g 规格的注射用头孢匹胺一起包装即可。

[0047] 安全性试验对比

[0048] (1) 豚鼠主动全身过敏性试验: 本品 7.75mg/kg.bw (按临床一次静脉注射拟用量的 1/5 倍换算等效量), 腹腔注射给药, 隔日一次, 连续三次。

[0049] 本发明产品: 对致敏后的两次攻击均无明显反应。

[0050] 头孢匹胺与碳酸钠的组合物: 给药组 5 例豚鼠在首次致敏后第 14 天和第 21 天进行攻击, 出现轻微立毛、抓鼻、打喷嚏、间断性发抖的 1 级过敏反应症状; 取未致豚鼠静脉注射本品 1.0ml 后, 也出现间断性发抖、抓鼻的反应症状。结论是, 发抖、抓鼻反应症状可能是药物作用引起的类似过敏反应, 但未见打喷嚏的反应症状。

[0051] (2) 兔血管刺激次试验: 本品 93.3mg/kg.bw, 耳缘静脉注射给药, 每天一次, 连续三天。

[0052] 本发明产品: 肉眼观察: 给药兔耳血管轮廓较清晰, 兔耳厚薄均匀, 未见改变; 病理组织学检查: 给药兔耳血管未见组织变性或坏死等刺激性反应。

[0053] 头孢匹胺与碳酸钠的组合物: 肉眼观察: 给药兔耳沿静脉走向出现条索状红线; 病理组织学检查: 给药兔耳可见局部血栓。

[0054] (3) 兔肌肉刺激性试验: 本品 166.7mg/ml, 股四头肌内单次注射给药 1.0ml。48 小时后观察。

[0055] 本发明产品: 肉眼观察: 给药部位肌肉组织与对照部位比较无差异。

[0056] 头孢匹胺与碳酸钠的组合物: 肉眼观察: 给药部位肌肉组织与对照部位比较, 出现红肿。

[0057] (4) 体外溶血试验: 本品浓度为 100.0mg/ml, 容积为 0.3ml。

[0058] 本发明产品及头孢匹胺与碳酸钠组合物两药液管在 2 小时内均不产生溶血作用。