

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510007090.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 9 日

[11] 公开号 CN 1813744A

[22] 申请日 2005.2.3

[21] 申请号 200510007090.8

[71] 申请人 南京圣和药业有限公司

地址 210038 江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路 9 号

[72] 发明人 张 仓 滕再进 李 强

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 王 旭

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

左旋加替沙星在静脉输注制剂的制备方法及其由该方法制备的制剂

[57] 摘要

本发明提供了左旋加替沙星静脉输注制剂的制备方法，以及由该方法制备的制剂。左旋加替沙星静脉输注制剂的制备方法包括以下步骤：a. 将左旋加替沙星在 pH 2 ~ 3 的注射用水中溶解；b. 加入药物可接受的辅料，搅拌，用药学上可接受的碱调 pH 至 3.0 ~ 5.5；c. 加入活性炭 0.02 重量% ~ 0.1 重量%的活性炭脱色，然后脱炭，通过微孔滤膜过滤；d. 直接灌装，灭菌制成输液制剂或针剂；或冷冻干燥制成冻干制剂。

1. 左旋加替沙星静脉输注制剂的制备方法，其包括以下步骤：
 - a. 将左旋加替沙星在 pH 2~3 的注射用水中溶解；
 - 5 b. 加入药物可接受的辅料，搅拌，用药学上可接受的碱调 pH 至 3.0~5.5；
 - c. 加入活性炭 0.02 重量%~0.1 重量%的活性炭脱色，然后脱炭，通过微孔滤膜精滤；
 - d. 直接灌装，灭菌制成输液制剂或针剂；或冷冻干燥制成冻干制
 - 10 剂。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 a 中左旋加替沙星在 pH 2.5 的注射用水中溶解。
3. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 a 中所述注射用水用药学上可接受的酸调节 pH，所述药学上可接受的酸选自无机酸和有机酸，
15 优选盐酸、甲磺酸、酒石酸、枸橼酸、乳酸，更优选乳酸。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 b 中最终调节 pH 至 4.0。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中在步骤 b 中所述药学上可接受碱为有机碱或无机碱，优选为有机碱或无机碱的稀碱溶液，更优选为 NaOH 溶液、NaHCO₃ 溶液、KOH 溶液或 KHCO₃ 溶液，特别优选为 1~0.1mol/L 的
20 NaOH 溶液。
6. 根据权利要求 1-5 中任何一项的方法制备的左旋加替沙星静脉输注制剂。
7. 根据权利要求 6 的左旋加替沙星静脉输注制剂，其为输液制剂、针剂、或冻干粉针剂型。
- 25 8. 根据权利要求 7 的左旋加替沙星静脉输注制剂，其中所述左旋加替沙星静脉输注制剂为输液制剂，其进一步包含渗透压调节剂，所述渗透压调节剂选自氯化钠、葡萄糖、或右旋糖酐、或其混合物，优选氯化钠、或葡萄糖、或其混合物。

-
9. 根据权利要求 7 的左旋加替沙星静脉输注制剂, 其中所述左旋加替沙星静脉输注制剂为冻干粉针, 其进一步包含赋形剂山梨醇或甘露醇, 优选为山梨醇; 所述赋形剂的用量为左旋加替沙星重量的 25%~100%。
- 5 10. 根据权利要求 6-9 中任何一项的左旋加替沙星静脉输注制剂, 其中所述左旋加替沙星静脉输注制剂的 pH 值为 3.0~5.5, 优选 4.0。

左旋加替沙星在静脉输注制剂的制备方法及其由该方法制备的制剂

5 技术领域

本发明涉及左旋加替沙星在静脉输注制剂的制备方法及其由该方法制备的制剂。

背景技术

- 10 加替沙星 ($C_{19}H_{22}FN_3O_4$) 为新一代氟喹诺酮类抗菌药, 主要通过抑制 DNA 旋转酶及 IV 型拓扑异构酶, 从而阻碍细菌 DNA 复制、转录、修复以及细胞分裂和染色体分配。体外实验证明加替沙星对临床上多种常见致病菌有抗菌作用, 如对厌氧菌、肺炎支原体及衣原体等有较好的抗菌活性。左旋加替沙星 (1-环丙基-6-氟-1, 4-二氢-8-甲氧基-7-(3-(s)-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代喹啉-3-羧酸, CA 号: 258879-52-6)
- 15 为加替沙星的左旋体, 其在抗菌活性以及临床用药疗效方面与加替沙星消旋体及加替沙星右旋体无太大区别, 但左旋加替沙星在延长 APD 效应方面明显低于右旋加替沙星, 即降低心脏毒性 (见 Japanese Journal of Chemotherapy; 27-30, Volume 47, 1999; 112-123, Volume
- 20 47, 1999; and 124-130, Volume 47, 1999), 故更适用于用作药物。

左旋加替沙星在水中微溶, 采用常规方法制成的输液剂质量不稳定, 无法满足工业化生产的要求。

发明内容

- 25 本发明的一个目的是提供左旋加替沙星静脉输注制剂的制备方

法。本发明的另一个目的是提供由该方法制备的左旋加替沙星静脉输注制剂，包括输液制剂、冻干粉针制剂、针剂。所述制剂起效快、质量稳定。

本发明提供了一种左旋加替沙星静脉输注制剂的制备方法，其包括以下步骤：

- a. 将左旋加替沙星在 pH 2~3 的注射用水中溶解；
- b. 加入药物可接受的辅料，搅拌，用药学上可接受的碱调 pH 至 3.0~5.5；
- c. 加入活性炭 0.02 重量%~0.1 重量%的活性炭脱色，然后脱炭，
10 通过微孔滤膜精滤；
- d. 直接灌装，灭菌制成输液制剂或针剂；或冷冻干燥制成冻干制剂。

按照本发明，在步骤 a 中左旋加替沙星优选在 pH 2.5 的注射用水中溶解。所述注射用水用药学上可接受的酸调节 pH，所述药学上可接受的酸选自无机酸和有机酸，优选盐酸、甲磺酸、酒石酸、枸橼酸、
15 乳酸，更优选乳酸。

按照本发明，在步骤 b 中最终调节 pH 优选至 4.0。在步骤 b 中所述药学上可接受碱为有机碱或无机碱，优选为有机碱或无机碱的稀碱溶液，更优选为 NaOH 溶液、NaHCO₃ 溶液、KOH 溶液或 KHCO₃ 溶液，特别优
20 选为 1~0.1mol/L 的 NaOH 溶液。

本发明提供了由上述方法制备的左旋加替沙星静脉输注制剂。该左旋加替沙星静脉输注制剂为输液制剂、针剂、或冻干粉针剂型。

按照本发明的左旋加替沙星静脉输注制剂的 pH 值为 3.0~5.5，优选 4.0。

25 在本发明的一个实施方案中，所述左旋加替沙星静脉输注制剂为输液制剂，其进一步包含渗透压调节剂，所述渗透压调节剂选自氯化钠、葡萄糖、或右旋糖酐、或其混合物，优选氯化钠、或葡萄糖、或其混合物。

在本发明的另一个实施方案中，所述左旋加替沙星静脉输注制剂
30 为冻干粉针，其进一步包含赋形剂山梨醇或甘露醇，优选为山梨醇；所

述赋形剂的用量为左旋加替沙星重量的 25%~100%。

本发明的发明人实验发现左旋加替沙星在水中微溶，在酸性或碱性溶液中左旋加替沙星的溶解度有很大提高，经大量稳定性考察（室温长期放置）表明加替沙星在碱性溶液中不稳定。左旋加替沙星在水中的溶解度为 1: 104，但将其制为左旋加替沙星盐后极大提高了其在水中的溶解度，如左旋加替沙星盐酸盐在水中的溶解度达 1: 16。发明人选择用临床可用酸（包括无机酸和有机酸，优选盐酸、甲磺酸、酒石酸、枸橼酸、乳酸，更优选乳酸）将其制成左旋加替沙星盐来增大左旋加替沙星在水中的溶解性，适用于静脉输注制剂的生产。加入酸的量可通过测定溶液的 pH 来控制，pH 在 2~3 时即能使加替沙星溶解完全，优选为 2.5。

根据增加左旋加替沙星在水中的溶解度，可以将其制为左旋加替沙星静脉输注制剂，包括输液制剂、冻干粉针制剂以及针剂。

左旋加替沙星静脉输注制剂中采用不同的辅料，即可将其制为输液制剂或冻干粉针制剂或针剂。加入的辅料为渗透压调节剂时可制为输液制剂，优选渗透压调节剂为氯化钠、葡萄糖、右旋糖酐中一种或几种任意比例混合，更优选渗透压调节剂为氯化钠、葡萄糖中一种或任意比例混合；渗透压调节剂用量可根据等渗原理计算得出。加入赋形剂时可制为冻干粉针制剂，优选赋形剂为山梨醇或甘露醇，更优选为山梨醇；赋形剂的用量为左旋加替沙星重量的 25%~100%。加入注射用溶媒时可制为针剂，优选注射用溶媒为注射用水；注射用溶媒的量可根据左旋加替沙星盐的溶解度以及实际生产制剂规格得出。

实验发现将其左旋加替沙星制为左旋加替沙星盐后溶液过酸，不适用于人体，且无法控制产品质量。故选择一个合适的溶液的 pH 值范围来保证制品能用于人体，且减少 pH 值过低对制品的主药破坏。通过对制品的质量的检验确定 pH 在 3.5~5.5，优选为 4.0。经实验选择有机碱或无机碱调节 pH 值，优选为有机碱或无机碱的稀碱溶液，更优选为 NaOH 溶液、NaHCO₃ 溶液、KOH 溶液或 KHCO₃ 溶液，特别优选为 1~

0.1mol/L 的 NaOH 溶液。

在制备过程中活性炭的浓度对制品的质量有很大影响，因活性炭在吸附杂质与热原的同时对主药也有吸附，对制品的颜色以及主药含量均有影响。实验发现活性炭浓度越大，制品颜色越浅，制品主药含量降低越多。实验证明活性炭浓度为 0.02%~0.1%(重量)时适用于大生产控制制品的质量，更优选活性炭浓度为 0.05%。

发明人还发现，在制剂制备过程中外源性金属铁离子影响制品的颜色，故在配置的过程中应避免接触任何金属铁器。

根据本发明的一个实施方案，本发明的左旋加替沙星冻干粉针制剂的制备方法如下：

- a. 将左旋加替沙星加入至部分注射用水中，加入药学上可接受的酸至 pH 在 2~3（优选 2.5），搅拌，溶解；
- b. 加入赋形剂，搅拌，溶解，用药学上可接受的碱调 pH3.0~5.5（优选 pH4.0）；
- c. 加注射用水至所需量，加入活性炭 0.02%~0.1%（优选 0.05%），搅拌 20 分钟，5 μ m 钛棒脱炭，再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，灌装于西林瓶中；
- d. 冷冻干燥；
- e. 塞胶塞，轧盖。

20

根据本发明的一个实施方案，本发明的左旋加替沙星输液制剂的制备方法如下：

- a. 将左旋加替沙星加入至部分注射用水中，加入药学上可接受的酸至 pH 在 2~3（优选 2.5），使药物溶解；
- b. 加入渗透压调节剂，搅拌，溶解，用药学上可接受的碱调 pH3.0~5.5（优选 pH4.0）；
- c. 加注射用水至所需量，加入活性炭 0.02%~0.1%(优选 0.05%)，搅拌 20 分钟，5 μ m 钛棒脱炭，再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤；

d. 灌封, 灭菌。

根据本发明的一个实施方案, 本发明的左旋加替沙星针剂的制备方法如下:

- 5 a. 将左旋加替沙星加入至部分注射用水中, 加入药学上可接受的酸至 pH 在 2~3 (优选 2.5), 使药物溶解;
- b. 加入注射用溶媒, 搅拌, 溶解, 用药学上可接受的碱调 pH3.0~5.5 (优选 pH4.0);
- 10 c. 加注射用水至所需量, 加入活性炭 0.02%~0.1% (优选 0.05%), 搅拌 20 分钟, 5 μ m 钛棒脱炭, 再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤;
- d. 灌封, 灭菌。

根据本发明提供左旋加替沙星静脉输注制剂的制备工艺可制为多种供静脉输注剂型, 包括输液制剂、冻干粉针制剂以及针剂。本发明
15 左旋加替沙星静脉输注制剂的制备工艺简单可行, 产品质量可靠、稳定性良好。

具体实施方式。

实施例 1: 左旋加替沙星冻干制剂,

20 处方为:

- (a) 左旋加替沙星 40mg/ml
- (b) 山梨醇 20mg/ml
- (c) 注射用水加至 5ml

以制成 100 瓶注射用左旋加替沙星制剂为例, 具体制备方法如下:
25 先称取处方量的加替沙星加入至部分注射用水中, 加 1mol/L 的乳酸溶液搅拌, 溶解; 用 1mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 至 4.0, 加入处方量的山梨醇, 搅拌, 溶解, 加注射用水至全量; 加入 0.05%注射制剂用活性炭搅匀, 搅拌 20 分钟, 5 μ m 钛棒脱炭, 再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的

微孔滤膜精滤，灌装于西林瓶中；冷冻干燥；塞胶塞，轧盖。

实施例 2：山梨醇含量对于注射用左旋加替沙星制剂外观的影响。

按实施例 1 的方法，用含山梨醇 10mg/ml ~40mg/ml 范围中不同
5 浓度的溶液制备注射用左旋加替沙星制剂。结果见表 1。

表 1. 山梨醇含量对于注射用左旋加替沙星制剂外观的影响

山梨醇含量 (mg/ml)	制剂外观
10	较疏松
20	疏松块状
40	疏松块状

实施例 3：左旋加替沙星葡萄糖注射液制剂

10 处方为：

(a) 加替沙星 2mg/ml

(b) 葡萄糖 50mg/ml

(c) 注射用水加至 100ml

以制成 100 瓶左旋加替沙星葡萄糖注射液制剂为例，具体制备方法如下：先将处方量的左旋加替沙星加入至部分注射用水中，加入
15 0.8mol/L 的乳酸溶液，搅拌，溶解；取处方量的葡萄糖加入至溶液中用 0.1mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 至 4.5；加注射用水至全量；加入 0.1% 针用活性炭搅匀，搅拌 20 分钟，5 μ m 钛棒脱炭，再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，灌装于输液瓶中；灭菌。

20

实施例 4：左旋加替沙星氯化钠注射液制剂

处方为：

(a) 加替沙星 2mg/ml

(b) 氯化钠 9mg/ml

(c) 注射用水加至 100ml

以制成 100 瓶左旋加替沙星氯化钠注射液制剂为例，具体制备方法如下：先将处方量的左旋加替沙星加入至部分注射用水中，加入 1.5mol/L 的枸橼酸溶液，搅拌，溶解；取处方量的氯化钠加入至溶液中使用 0.2mol/L 的 NaHCO₃ 溶液调节 pH 至 5.0；加注射用水至全量；加入 0.05% 针用活性炭搅匀，搅拌 20 分钟，5 μ m 钛棒脱炭，再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，灌装于输液瓶中；灭菌。

10

实施例 5：左旋加替沙星注射液制剂

处方为：

(a) 加替沙星 20mg/ml

(b) 注射用水加至 10ml

15 以制成 100 瓶左旋加替沙星注射液制剂为例，具体制备方法如下：先将处方量的左旋加替沙星加入至部分注射用水中，加入 2mol/L 的乳酸溶液，搅拌，溶解；取处方量的葡萄糖加入至溶液中使用 0.5mol/L 的 NaOH 溶液调节 pH 至 3.5；加注射用水至全量；加入 0.02% 针用活性炭搅匀，搅拌 20 分钟，5 μ m 钛棒脱炭，再经筒式滤器 0.45 μ m 和 0.22 μ m 的微孔滤膜精滤，灌装于输液瓶中；灭菌。

20

实施例 6：不同活性炭浓度对左旋加替沙星静脉输注制剂主药含量的影响。

25 按实施例 4 的方法，用不同浓度活性炭脱炭制得左旋加替沙星氯化钠注射液制剂。结果见表 2。

表 2. 活性炭浓度对左旋加替沙星氯化钠注射液制剂的影响

活性炭浓度	吸附前含量	吸附后含量	制品色泽
0.02%	100.4%	96.7%	大于 3 号标准比色液
0.05%	100.4%	90.8%	小于 3 号标准比色液
0.1%	100.4%	83.3%	小于 3 号标准比色液

5 实施例 7：外源性金属离子对左旋加替沙星静脉制剂制品质量的影响。

按实施例 4 的方法，在所制得的溶液中加入适量标准铁溶液，使 Fe3+浓度分别为 0、0.05、0.1、0.15、0.2 或 0.3 (μg/ml)。结果见表 3。

10

表 3. 外源性金属离子对制品的影响

Fe3+含量	A430nm（黄绿色）	A450nm（橙黄色）
0	0.036	0.006
0.05	0.044	0.012
0.1	0.050	0.017
0.15	0.058	0.021
0.2	0.063	0.026
0.3	0.075	0.035

实施例 8：左旋加替沙星静脉制剂制品稳定性考察。
按实施例 4 的方法，将制得的左旋加替沙星氯化钠注射液室温长

期放置考察其稳定性。结果见表 4。

表 4. 制品稳定性考察

放置时 间	有 关 物 质 (%)	含 量 (%)	外观
1 个月	0.53	99.5	良好
2 个月	0.52	99.7	良好
3 个月	0.51	99.6	良好
6 个月	0.56	98.9	良好
12 个月	0.56	99.4	良好