



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103585116 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201310481790. 5

(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 汪宁卿

(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 31/5383 (2006. 01)

A61K 47/36 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

A61K 31/722 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针

(57) 摘要

本发明提供一种注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针,涉及药品及药品制造技术领域,包含以下重量份原料成分:左氧氟沙星 7.26 ~ 9.17 份,壳聚糖纳米粒 4.65 ~ 6.76 份,注射用水 73.34 ~ 87.10 份。本发明的优点是:1)该组合物能维持较长时间和较高的药物浓度,具有一定的缓释功能;2)该组合物在体内释药较单用左氧氟沙星,明显具有结肠特异性靶向释药特点;3)抗菌活性显著增强且使患者用药周期缩短,降低了左氧氟沙星蓄积引起不良反应发生的可能性;4)壳聚糖纳米粒可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。

1. 一种注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针,其特征在于,包含以下重量份的原料成分:

左氧氟沙星	7.26 ~ 9.17 份
壳聚糖纳米粒	4.65 ~ 6.76 份
注射用水	73.34 ~ 87.10 份。

2. 一种权利要求 1 所述注射用左氧氟沙星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 100g 的壳聚糖粉末在室温下加入 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,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,冷却后真空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)注射用左氧氟沙星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)加入处方量的左氧氟沙星并搅拌溶解至澄清;

3)用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.1,加入 0.1%的活性炭搅拌 30 分钟,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,按左氧氟沙星计每瓶 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 2 小时候,缓慢升温至 -5℃~ 0℃升华干燥,再升温至 35℃后,保温 3 小时,冷冻干燥结束,出箱。

注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针

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左氧氟沙星组合物冻干粉针。

背景技术：

[0002] 左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋体，其体外抗菌活性约为氧氟沙星的两倍。其作用机制是通过抑制细菌 DNA 旋转酶的活性，阻止细菌 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。该药治疗呼吸道感染、泌尿生殖系感染和皮肤软组织感染等取得良好疗效。

[0003] 结肠是人体内最大的细菌和毒素库，细菌占结肠内容物干重的二分之一，结肠菌落是引起复合伤、多脏器联合损伤、严重烧伤等病情较重的伤员全身感染的最直接的感染源。正常的肠粘膜组织具有强大的屏障功能，但结肠损伤时除了导致腹腔内严重污染，亦引起细菌和毒素直接进入血液循环，造成细菌和毒素移位，发展成肠源性败血症，甚至导致多脏器功能衰竭而危及生命。

[0004] 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。壳聚糖的结构与纤维素十分相似，只是糖环 C2 上的乙酰氨基代替了羟基，这个乙酰氨基赋予壳聚糖特殊的特性，使其可以用于药物制剂方面。壳聚糖在弱酸溶剂中易于溶解，特别值得指出的是溶解后的溶液中含有氨基，这些氨基通过结合负电子来抑制细菌。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。壳聚糖的很多生理活性使其在医药领域有着广泛的应用。

[0005] 患者依从性在微生物感染的治疗中是重要问题。配制多种活性物为单一剂型可提高患者依从性导致显著临床效益。然而，为了成为药物有效的，这种单一剂型必须满足多种可展性要求如稳定性。壳聚糖纳米粒作为新型的抗菌材料是一种粒径小于 100nm 的微粒，该纳米微粒由于抗菌剂的高比表面积和高反应活性的特殊效应，大大提高了整体的抗菌效果。用壳聚糖纳米粒制成的各种制品，可有效避免细菌的传播，并能，作为一种药物载体具有缓释、靶向作用且单独使用时具有较弱的抗菌、抑菌作用。

发明内容：

[0006] 本发明的目的就是针对含单一成分的左氧氟沙星抗菌药物，提供一种缓释、结肠靶向给药且抗菌作用更强的左氧氟沙星抗菌药物组合物及其药物制剂。

[0007] 本发明所要解决的技术问题采用以下技术方案来实现。

[0008] 本发明提供左氧氟沙星组合物，该组合物的处方由左氧氟沙星、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左氧氟沙星的骨架剂、增溶剂、增效剂（壳聚糖纳米粒本身具有一定的抗菌活性，与左氧氟沙星组合后起到协同抗菌作用）。

[0009] 一种注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针，其特征在于，包含以下重量份的原料成分：

[0010] 左氧氟沙星 7.26 ~ 9.17 份

[0011] 壳聚糖纳米粒 4.65 ~ 6.76 份

[0012] 注射用水 73.34 ~ 87.10 份

[0013] 本发明提供一种注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0014] (一)壳聚糖纳米粒的制备:

[0015] 1)将壳聚糖粉末粉碎后经过 100 目筛网过筛;

[0016] 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);

[0017] 3)用 1%NaOH 调节 pH=5.0;

[0018] 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;

[0019] 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;

[0020] (二)注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针的制备:

[0021] 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;

[0022] 2)加入处方量的左氧氟沙星并搅拌溶解至澄清;

[0023] 3)用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.1,加入 0.1%的活性炭搅拌 30 分钟,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,按左氧氟沙星计每瓶 0.2g 计算装量;

[0024] 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 2 小时,缓慢升温至 -5℃~0℃升华干燥,再升温至 35℃后,保温 3 小时,冷冻干燥结束,出箱。

[0025] 本发明的有益效果为:

[0026] 本发明提供一种左氧氟沙星与壳聚糖纳米粒按 1:0.6 比例混合的组合物,并制成注射用冻干粉针作为抗菌药物用于临床。本发明人通过查阅大量的文献资料和多次试验筛选论证,该组合物具有如下优点:1)该组合物能维持较长时间和较高的药物浓度,具有一定的缓释功能;2)该组合物在体内释药较单用左氧氟沙星,明显具有结肠特异性靶向释药特点;3)抗菌活性显著增强且使患者用药周期缩短,降低了左氧氟沙星蓄积引起不良反应发生的可能性;4)壳聚糖纳米粒可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。

具体实施方式:

[0027] 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。

[0028] 实施例一、注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针的制备,以 1000 支计。

[0029] 处方:

[0030] 左氧氟沙星 200g

[0031] 壳聚糖纳米粒 120g

[0032] 注射用水 2000ml

[0033] 2. 制备工艺：

[0034] 称取 120g 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。

[0035] 加入 200g 的左氧氟沙星并搅拌溶解至澄清。

[0036] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.1，加入 0.1% 的活性炭搅拌 30 分钟，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，按左氧氟沙星计每瓶 0.2g 计算装量。

[0037] 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 2 小时，缓慢升温至 -5℃～0℃升华干燥，再升温至 35℃后，保温 3 小时，冷冻干燥结束，出箱。

[0038] 实施例二、注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针的制备，以 1000 支计。

[0039] 1. 处方：

[0040] 左氧氟沙星 200g

[0041] 壳聚糖纳米粒 109g

[0042] 注射用水 2000ml

[0043] 2. 制备工艺：

[0044] 称取 109g 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。

[0045] 加入 200g 的左氧氟沙星并搅拌溶解至澄清。

[0046] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.1，加入 0.1% 的活性炭搅拌 30 分钟，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，按左氧氟沙星计每瓶 0.2g 计算装量。

[0047] 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 2 小时，缓慢升温至 -5℃～0℃升华干燥，再升温至 35℃后，保温 3 小时，冷冻干燥结束，出箱。

[0048] 实施例三、注射用左氧氟沙星组合物冻干粉针的制备，以 1000 支计。

[0049] 处方：

[0050] 左氧氟沙星 200g

[0051] 壳聚糖纳米粒 135g

[0052] 注射用水 2000ml

[0053] 2. 制备工艺：

[0054] 称取 135g 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。

[0055] 加入 200g 的左氧氟沙星并搅拌溶解至澄清。

[0056] 用磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的缓冲盐调 pH 至 5.1，加入 0.1% 的活性炭搅拌 30 分钟，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，按左氧氟沙星计每瓶 0.2g 计算装量。

[0057] 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 2 小时，缓慢升温至 -5℃～0℃升华干燥，再升温至 35℃后，保温 3 小时，冷冻干燥结束，出箱。

[0058] 实验资料

[0059] 一：血药浓度测定实验

[0060] 样品分类(0.2g 为例):

[0061] 样品 1:实施例 1 制备的产品

[0062] 样品 2:市售注射用左氧氟沙星(A 厂)

[0063] 1. 实验步骤:

[0064] (1) 实验家兔的准备、分组及给药方法

[0065] 体重 2.5 ~ 3kg, 耳完整无缺, 静脉清晰, 血流通畅无阻滞的健康家兔 20 只, 随机分成 2 组(甲、乙), 提前 12h 禁食, 甲组注射实施例 1 制备的产品, 乙组注射市售注射用左氧氟沙星, 注射剂量均为 60mg/kg, 通过耳缘静脉给药, 记录时间。

[0066] (2) 实验家兔取血时间和方法

[0067] 取血时间: 给药后, 在 0.25 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 4 5 79h 分别取兔耳静脉血 2ml。

[0068] 取血方法: 家兔耳静脉切口法固定家兔, 在兔耳静脉处剪毛, 用酒精棉球擦洗, 并用手弹打耳根部, 使局部充血, 用手术刀片在耳缘静脉远心端 进行横切, 滴血取血样 1.5 ~ 2ml。取血毕, 用干棉球压住出血口数分钟即可止血, 下次取血时, 可在原刀口出进行。出血太慢时, 可用二甲苯涂擦兔耳, 使其充血。

[0069] (3) 分离血清及测定

[0070] 将血样置于室温下, 10 ~ 30min 凝血, 若室温在 10℃ 以下, 可将血样置于 37℃ 水浴中或孵箱内保持 2h 左右, 加速血清渗出, 待血清渗出后, 离心(2500 转/min), 分离上清液(血清)。

[0071] 吸取血清 0.5ml 置试管中, 按实验内容 1 各加蒸馏水至 2.0ml 起操作, 在 $\lambda = 540\text{nm}$ 处测定上清液的吸收度 A, 并在标准曲线方程计算出左氧氟沙星的浓度。

[0072] 2. 实验结果:

[0073] 表一

[0074] 样品 1:实施例 1 制备的产品(甲组)

[0075]

平均血药浓度 (mg/L)	时间										
	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0	7.0	9.0
	19.5	15.2	11.3	9.7	6.8	5.9	4.1	3.2	2.5	1.4	0.6

[0076] 表二样品 2:市售注射用左氧氟沙星(乙组)

[0077]

平均血药浓度 (mg/L)	时间										
	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	4.0	5.0	7.0	9.0
	13.2	10.5	7.4	5.8	4.4	3.1	2.4	1.3	0.9	0.3	0.1

[0078] 比较表一和表二可知,该发明提供的左氧氟沙星组合物在血液中的半衰期较市售品长,该组合物能维持较长时间和较高的药物浓度,表明该组合物除靶向释药特性外,尚具有较强的缓释功能。

[0079] 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。