



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101856356 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 13

(21) 申请号 201010217449. 5

(22) 申请日 2010. 07. 05

(71) 申请人 山东罗欣药业股份有限公司

地址 276017 山东省临沂市罗庄区罗七路

(72) 发明人 李明华 陈雨 宋良伟

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限
责任公司 11223

代理人 王明霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/546 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

C07D 501/36 (2006. 01)

C07D 501/12 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

头孢西酮钠组合物粉针

(57) 摘要

本发明提供一种头孢西酮钠组合物, 该组合物包括质量百分比为 99. 1-99. 9% 的头孢西酮钠晶体与 0. 1-0. 9% 苯甲酸钠, 上述头孢西酮钠组合物制备成的头孢西酮钠粉针在比较高的温度下存放, 有关物质的变化也比较小, 长时间放置基本不降解, 非常便于运输、储放。

1. 一种头孢西酮钠组合物,该组合物包括质量百分比为 99.1-99.9%的头孢西酮钠晶体与 0.1-0.9%苯甲酸钠。

2. 根据权利要求 1 所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,所述的头孢西酮钠晶体的 X-射线粉末衍射图中在 6.0° , 11.5° , 12.3° , 16.8° , 17.5° , 18.8° , 20.0° , 21.8° , 25.9° , 26.8° 和 29.4° 衍射角处有特征峰。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,所述的苯甲酸钠的质量百分比为 0.5-0.7%,头孢西酮钠晶体的质量百分比为 99.3-99.5%。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,所述头孢西酮钠晶体的制备方法为:在温度为 $50-60^{\circ}\text{C}$,将头孢西酮钠固体溶解于 50-75%的乙醇溶液中,然后再降温至 $0-5^{\circ}\text{C}$,得到白色晶体,过滤,滤饼用丙酮洗涤,在 $40-50^{\circ}\text{C}$ 的条件下,真空干燥后 2-5 小时,得到头孢西酮钠晶体。

5. 根据权利要求 4 所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,在降温的过程中,以 $1.2-1.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度,将头孢西酮钠溶液从 $50-60^{\circ}\text{C}$ 降温到 $35-40^{\circ}\text{C}$,然后在该温度静置 10-15 分钟,随后以 $2.0-2.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度,将温度从 $35-40^{\circ}\text{C}$ 降到 $0-5^{\circ}\text{C}$,在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 时,静置 1-2.5 小时。

6. 根据权利要求 4 所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,所述的头孢西酮钠与乙醇溶液的重量比为 1 : 5-1 : 9.0。

7. 根据权利要求 6 所述的头孢西酮钠组合物,其特征在于,所述的头孢西酮钠与乙醇溶液的重量比为 1 : 5.5-1 : 7.5。

8. 一种含有上述头孢西酮钠组合物的头孢西酮钠组合物粉针,其特征在于,该粉针含有质量百分比为 99.1%-99.9%头孢西酮钠晶体和 0.1-0.9%的苯甲酸钠。

9. 根据权利要求 8 所述的头孢西酮钠组合物粉针,其特征在于,该粉针含有苯甲酸钠的质量百分比为 0.5-0.7%的,头孢西酮钠晶体的质量百分比为 99.3-99.5%。

头孢西酮钠组合物粉针

技术领域

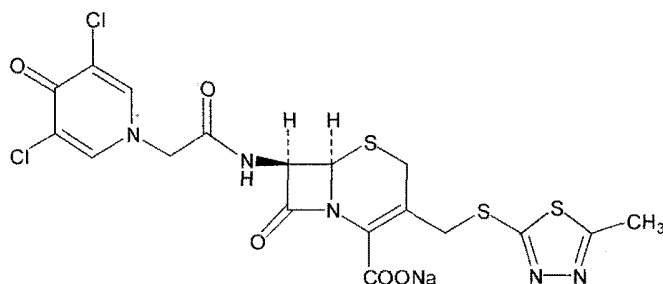
[0001] 本发明涉及一种头孢西酮钠组合物粉针及其制备方法。

背景技术

[0002] 头孢西酮钠 (cefazedone sodium) 于 20 世纪 70 年代末, 由 E Merck, Darmstadt 实验室开发研制, 为第一代头孢菌素类抗生素。1979 年, 由 E 默克公司率先在德国上市, 其后, 在周边国家及韩国、罗马尼亚、台湾等国家和地区上市。头孢西酮钠为半合成头孢菌素类抗生素主要通过干扰和阻止细菌细胞壁的合成, 达成抑制和杀菌的目的。对临床常见的革兰阳性和部分革兰阴性菌、部分厌氧菌均有较好的抗菌活性, 可用于呼吸系统、泌尿系统、胃肠道感染及妇科、腹膜、皮肤、软组织和整形外科等敏感均引起感染的治疗。

[0003] 头孢西酮钠的化学名称为: (6R, 7R)-3-(5-甲基-1, 3, 4-噻二唑基-2-巯甲基)-7-(3, 5-二氯-4-吡啶酮-1-乙酰基胺基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4. 2. 0]辛-2-烯-2-羧酸

[0004]



[0005] 钠盐。其结构式为:

[0006] 分子式为 $C_{18}H_{25}Cl_2N_5O_5S_3$, 本发明预提供一种含有新的头孢西酮钠晶体组合物。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种头孢西酮钠组合物, 该组合物中所含的辅料种类少、且用量很少。

[0008] 本发明的另一个目的是提供一种含有上述头孢西酮钠组合物的头孢西酮钠粉针。该粉针的稳定性好, 成分简单。

[0009] 本发明的最后一个目的是提供一种头孢西酮钠晶体的制备方法。

[0010] 一种头孢西酮钠组合物, 该组合物包括质量百分比为 99.1-99.9% 的头孢西酮钠晶体与 0.1-0.9% 苯甲酸钠。

[0011] 所述的头孢西酮钠晶体的 X-射线粉末衍射图中在 6.0° , 11.5° , 12.3° , 16.8° , 17.5° , 18.8° , 20.0° , 21.8° , 25.9° , 26.8° 和 29.4° 衍射角 ($2\theta \pm 0.1$) 处有特征峰。

[0012] 所述的苯甲酸钠的质量百分比为 0.5-0.7%, 头孢西酮钠晶体的质量百分比为 99.3-99.5%。

[0013] 上述头孢西酮钠晶体的制备方法,在温度为 50-60℃,将头孢西酮钠固体溶解于 50-75%的乙醇溶液中,然后再降温至 0-5℃,得到白色晶体,过滤,滤饼用丙酮洗涤,在 40-50℃的条件下,真空干燥后 2-5 小时,得到头孢西酮钠晶体。

[0014] 在降温的过程中,以 1.2-1.5℃/min 的速度,将头孢西酮钠溶液从 50-60℃降温到 35-40℃,然后在该温度静置 10-15 分钟,随后以 2.0-2.5℃/min 的速度,将温度从 35-40℃降到 0-5℃,在 0-5℃时,静置 1-2.5 小时。

[0015] 所述的头孢西酮钠与乙醇溶液的重量比为 1 : 5-1 : 9.0,其优选 1 : 5.5-1 : 7.5。

[0016] 一种头孢西酮钠组合物粉针,该粉针含有质量百分比为 99.1% -99.9% 头孢西酮钠晶体和 0.1-0.9% 的苯甲酸钠。

[0017] 所述的头孢西酮钠晶体具有上述晶体特征。

[0018] 优选,所述的头孢西酮钠晶体的粒径为 90-150 μm。

[0019] 上述的制得头孢西酮钠晶体径过筛得到粒径为 90-150 μm 的粉末,不需要进一步的粉碎,直接过筛即可,在该粒度的头孢西酮钠晶体,其吸湿能力差,即该头孢西酮钠晶体粉末的流动性高,然后再与苯甲酸钠混合,所得头孢西酮钠组合物粉针混合均匀,装量差小,由于其吸湿能力差,使得粉针的稳定性更好。

[0020] 本发明提供的头孢西酮钠组合物中,头孢西酮钠晶体的稳定性好,其粉针在比较高的温度下存放,有关物质的变化也比较小,长时间放置基本不降解,非常便于运输、储放。

附图说明

[0021] 图 1 本发明的头孢西酮钠晶体的 X-射线粉末衍射图。

具体实施方式

[0022] 实施例 1

[0023] 头孢西酮钠晶体的制备方法:在温度为 50℃,将头孢西酮钠固体溶解于 60%的乙醇溶液中,,以 1.5℃/min 的速度,将头孢西酮钠溶液从 50℃降温到 40℃,然后在该温度静置 10 分钟,随后以 2.0℃/min 的速度,将温度从 40℃降到 5℃,在 5℃时,静置 1.5 小时,得到白色晶体,过滤,滤饼用丙酮洗涤,在 40℃的条件下,真空干燥后 5 小时,得到头孢西酮钠晶体。所得头孢西酮钠晶体进行 X-射线粉末衍射,如图 1 所示,在 6.0°,11.5°,12.3°,16.8°,17.5°,18.8°,20.0°,21.8°,25.9°,26.8° 和 29.4° 衍射角 (2θ ±0.1) 处有特征峰,且经过示差扫描量热法检测,本发明所得到的头孢西酮钠晶体与专利申请 CN200910304464.0 所述的头孢西酮钠晶体的熔点不同。

[0024] 实施例 2

[0025] 头孢西酮钠晶体的制备方法:在温度为 60℃,将头孢西酮钠固体溶解于 75%的乙醇溶液中,然后以 1.2℃/min 的速度,将头孢西酮钠溶液从 60℃降温到 35℃,然后在该温度静置 15 分钟,随后以 2.5℃/min 的速度,将温度从 35℃降到 0℃,在 0℃时,静置 2.5 小时,得到白色晶体,过滤,滤饼用丙酮洗涤,在 45℃的条件下,真空干燥后 4 小时,得到头孢西酮钠晶体。对所得到的头孢西酮钠进行如实施例 1 所述的检测,其结果与其相吻合。

[0026] 实施例 3

[0027] 头孢西酮钠晶体的制备方法：在温度为 55℃，将头孢西酮钠固体溶解于 50% 的乙醇溶液中，然后以 1.3℃/min 的速度，将头孢西酮钠溶液从 55℃ 降温到 35℃，然后在该温度静置 10 分钟，随后以 2.2℃/min 的速度，将温度从 35℃ 降到 5℃，在 5℃ 时，静置 2.0 小时。再降温至 0-5℃，得到白色晶体，过滤，滤饼用丙酮洗涤，在 50℃ 的条件下，真空干燥后 2 小时，得到头孢西酮钠晶体。对所得到的头孢西酮钠进行如实施例 1 所述的检测，其结果与其相吻合。

[0028] 实施例 4

[0029] 头孢西酮钠组合物粉针：

[0030] 处方：

[0031] 头孢西酮钠晶体 500g

[0032] 苯甲酸钠 2.5g

[0033] _____

[0034] 共 1000 瓶

[0035] 制备工艺：在无菌条件下精确称取 500g 头孢西酮钠晶体，然后称取 2.5g 无菌苯甲酸钠粉末，并与头孢西酮钠置于固体粉末混合机中均匀混合，所得原料转入无菌制剂车间，按每瓶 0.5g 有效成分精密计量分装，压盖，即得头孢西酮钠组合物无菌粉针。

[0036] 实施例 5

[0037] 头孢西酮钠组合物粉针：

[0038] 处方：

[0039] 头孢西酮钠晶体 500g

[0040] 苯甲酸钠 3.5g

[0041] _____

[0042] 共 1000 瓶

[0043] 制备工艺：在无菌条件下精确称取 500g 头孢西酮钠晶体，然后称取 3.5g 无菌苯甲酸钠粉末，并与头孢西酮钠置于固体粉末混合机中均匀混合，所得原料转入无菌制剂车间，按每瓶 0.5g 有效成分精密计量分装，压盖，即得头孢西酮钠组合物无菌粉针。

[0044] 实施例 6

[0045] 头孢西酮钠组合物粉针：

[0046] 处方：

[0047] 头孢西酮钠晶体 500g

[0048] 苯甲酸钠 2.0g

[0049] _____

[0050] 共 1000 瓶

[0051] 制备工艺：在无菌条件下精确称取 500g 头孢西酮钠晶体，然后称取 2.0g 无菌苯甲酸钠粉末，并与头孢西酮钠置于固体粉末混合机中均匀混合，所得原料转入无菌制剂车间，按每瓶 0.5g 有效成分精密计量分装，压盖，即得头孢西酮钠组合物无菌粉针。

[0052] 实施例 7

[0053] 头孢西酮钠组合物粉针：

[0054] 处方：

[0055] 头孢西酮钠晶体 1000g

[0056] 苯甲酸钠 9g

[0057]

[0058] 共 1000 瓶

[0059] 制备工艺:在无菌条件下精确称取 1000g 头孢西酮钠晶体,然后称取 9g 无菌苯甲酸钠粉末,并与头孢西酮钠置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,按每瓶 1.0g 有效成分精密计量分装,压盖,即得头孢西酮钠组合物粉针。

[0060] 实验例 1

[0061] 本实验例对实施例 4 的头孢西酮钠组合物粉针分三批分别按照《中国药典》2005 版第二部加速试验方法,分别于 1、2、3、6 月末取样测定各项指标,试验结果见表 1。

[0062] 表 1 注射用头孢西酮钠粉针样品加速试验

[0063]

批次	时间(月)	性状	有关物质	pH	标示含量
第一批	0	类白色粉末	0.82%	5.67	100.58%
	1	类白色粉末	0.85%	5.67	100.56%
	2	类白色粉末	0.86%	5.69	100.52%
	3	类白色粉末	0.91%	5.68	100.51%
	6	类白色粉末	0.95%	5.70	100.43%
第二批	0	类白色粉末	0.78%	5.68	99.56%
	1	类白色粉末	0.79%	5.67	99.56%
	2	类白色粉末	0.81%	5.69	99.52%
	3	类白色粉末	0.85%	5.72	99.51%
	6	类白色粉末	0.89%	5.71	99.39%
第三批	0	类白色粉末	0.79%	5.66	100.12%
	1	类白色粉末	0.81%	5.67	100.05%
	2	类白色粉末	0.80%	5.67	100.04%
	3	类白色粉末	0.85%	5.70	99.98%
	6	类白色粉末	0.88%	5.73	99.92%

[0064] 发明人对实施例 5、6 和 7 的其他头孢西酮钠粉针也进行了上述加速试验,其结果与之相吻合。

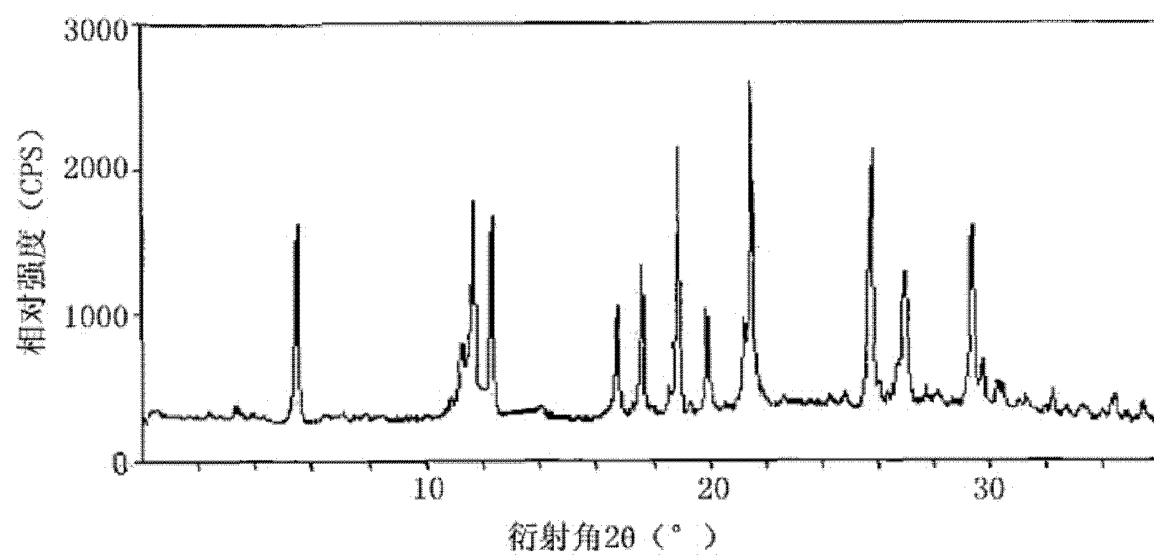


图 1