



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102898438 A

(43) 申请公布日 2013.01.30

(21) 申请号 201210341462.0

(22) 申请日 2012.09.14

(71) 申请人 北京新天宇科技开发有限公司

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号仪器厂一层东

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

C07D 499/68 (2006.01)

C07D 499/86 (2006.01)

C07D 499/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 8 页

(54) 发明名称

哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶及其制备方法、
以及包含该共晶的药物组合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶及其制备方法、以及包含该共晶的药物组合物及其在治疗产 NDM-1 “超级细菌”等耐药菌的感染上的应用。所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶包含在 X-射线粉末衍射分析谱图中由 2θ 表示的 14.24、16.58、16.79、17.77、19.20、20.21、20.39、23.06、27.86 和 32.16° 的衍射角。本发明提供的共晶具有优良的溶解度、低吸湿性及较小的粉末体积，在工业生产中易于过滤和干燥、纯度高，有关物质含量低；由该共晶制备的复方制剂稳定性明显改善，不但能延长了产品货架寿命，而且进一步提高了产品的安全性，降低了药品的潜在的不良风险，进一步保护了患者健康。

1. 一种哌拉西林钠与舒巴坦钠（摩尔比 1 : 1）的共晶，其包含在 X-射线粉末衍射分析谱图中由 2θ 表示的 14.24、16.58、16.79、17.77、19.20、20.21、20.39、23.06、27.86 和 32.16° 的衍射角。

2. 根据权利要求 1 所述的共晶，其特征在于，其在 X-射线粉末衍射分析谱图中，晶面间距 $d(\text{\AA})$ 、衍射峰高相对强度 I/I_0 和 2θ 的参数，记为 $d/I/I_0/2\theta$ ，其包括：6.21/100.0/14.24, 5.34/28.5/16.58, 5.27/10.6/16.79, 4.98/12.9/17.77, 4.61/29.0/19.20, 4.39/22.2/20.21, 4.35/17.4/20.39, 3.85/7.9/23.06, 3.20/18.6/27.86, 2.78/8.2/32.16。

3. 根据权利要求 2 所述的共晶，其特征在于， $d/I/I_0/2\theta$ 包括：6.21/100.0/14.24, 5.34/28.5/16.58, 5.27/10.6/16.79, 5.05/4.2/17.53, 4.98/12.9/17.76, 4.83/3.4/18.36, 4.61/29.0/19.20, 4.39/22.2/20.21, 4.35/17.4/20.39, 3.85/7.9/23.06, 3.61/4.0/24.58, 3.56/5.2/24.96, 3.20/18.6/27.85, 3.09/4.5/28.78, 2.90/3.0/30.77, 2.84/4.2/31.42, 2.78/8.2/32.16, 2.66/3.8/33.65, 2.57/2.9/34.85, 2.49/5.8/35.93, 2.34/4.6/38.31, 2.31/3.8/38.82。

4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述的共晶，其特征在于，其在差示扫描量热分析谱图中，在 192.2°C、287.9°C 处有放热峰。

5. 根据权利要求 1~4 任意一项所述的共晶，其特征在于，其在红外吸收光谱中，在 3437、2976、1774、1715、1676、1607、1520、1464、1398、1304、1196、1124、1090、1013、949、897、750、704、600 cm^{-1} 处有吸收峰。

6. 权利要求 1~5 任意一项所述共晶的制备方法，包括：将哌拉西林钠和舒巴坦钠加入至酮、二甲基甲酰胺和水的混合溶液 1 中，再加入酮 1，滤出不溶物；然后于 2~10°C 下静置 20~30 小时，将生成的晶体滤出；再依次用酮、二甲基甲酰胺和水的混合溶液 2、酮 2 洗涤滤出的晶体，即得共晶。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述的酮、酮 1 和酮 2 均选自：苯丙酮，2-戊酮，丁酮和丙酮中的一种或几种。

8. 一种哌拉西林钠和舒巴坦钠的质量比为 2 : 1（分别以哌拉西林和舒巴坦计）粉针剂，其中含有 1%~100% 的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于，含有 50%~100% 的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶。

10. 权利要求 8~9 任意一项所述的药物组合物在制备治疗产 NDM-1 耐药菌感染的药物中的应用。

哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶及其制备方法、以及包含该共晶的药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及复方药物的共晶领域,具体地,涉及抗菌药物哌拉西林钠与舒巴坦钠的共晶及其制备方法,以及包含该哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物及其在治疗产NDM-1“超级细菌”等耐药菌感染中的应用。

背景技术

[0002] NDM-1是新德里金属 β -内酰胺酶-1(New Delhi metallo- β -lactamase-1)的英文缩写,由2010年8月11日发表在英国著名医学杂志《The Infectious Diseases》的一篇文章所报道。由于携带该基因的细菌会产生一种特殊的 β -内酰胺酶,且活性部位为金属离子,又首先在印度首都新德里出现,所以得名:NDM-1。产NDM-1的细菌一般以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,这些细菌既可引起医院内感染,也有社区感染;包括尿路感染、血流感染、肺炎、导管相关感染、伤口感染等。全球上市的近200种抗生素对这种新型超级细菌几乎束手无策(房咪,等,2011)。因此,寻找一种能有效抑制产NDM-1“超级细菌”等耐药菌感染的药物已经迫在眉睫。

[0003] 哌拉西林钠(Piperacillin sodium)是半合成青霉素类抗生素,临床适用于敏感肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属所致的败血症、上尿路及复杂性尿路感染、呼吸道感染、胆道感染、腹腔感染、盆腔感染以及皮肤和软组织感染等。舒巴坦钠(Sulbactam sodium, SBT)是一种 β -内酰胺酶抑制剂,对耐药的金葡菌、肺炎杆菌及大肠杆菌产生的青霉素酶十分有效,还能穿透细菌胞壁,抑制细菌在胞内产生的 β -内酰胺酶;而SBT本身还有显著抑制脆弱拟杆菌产生的头孢菌素酶,能有效杀死不动杆菌(张春辉,等,2004)。哌拉西林钠、舒巴坦钠联用有较好的稳定性,对临床常见产酶菌显示出了较强的抗菌活性,扩大了抗菌谱,在国内外市场应用广阔(孙明杰,等,2007)。

[0004] 晶型是药物的一个重要的理化性质,在药品质量控制方面,不同晶型可能具有不同的稳定性进而影响药品质量。若药品晶型固定,则质量更稳定,更易控制,否则可能造成药品批次之间的质量差异,使其稳定性各不相同。

[0005] 专利申请JP2007099763A公开了两种哌拉西林钠一水合物的新结晶,分别命名为I型结晶和II型结晶,这两种晶型的特征在于在PXRD中分别具有以下特征衍射角(2θ): 3.9、4.6、5.6、6.7、9.8和7.3、7.9°。该专利指出这两种晶型的哌拉西林钠在溶出、吸湿性、纯度、稳定性等方面的性能均好于无定形的哌拉西林钠。

[0006] 其中,I型的制备方法是:将一定量(例如60g)的哌拉西林钠加入至一定量醇的水溶液中(例如120mL乙醇+12mL水),滤出不溶物后,先后加入一定量的溶剂(例如300mL四氢呋喃),再滴加入一定量的酸溶液(例如6mL乙酸+60mL四氢呋喃),然后于15-20℃下搅拌24小时,将生成的晶体滤出,以醇溶液(例如乙醇/-其他溶剂)洗涤得目标产物,含水量3.2%。

[0007] II型的制备方法是:将一定量(例如2g)的哌拉西林钠加入至一定量醇的水溶液

中（例如 4mL 乙醇+1mL 水），滤出不溶物后，加入一定量的碱（例如 0.03g 乙酸钠）及一定量的乙醇（例如 12mL），然后于 5℃下搅拌 24 小时，将生成的晶体滤出，以乙醇洗涤得目标产物，含水量 3.2%。

[0008] 专利 JP2007246514A 公开了两种哌拉西林钠的结晶，一种为哌拉西林一水合物，另一种为哌拉西林溶剂化物的新颖结晶，分别命名为 III 型结晶和 IV 型结晶。这两种晶型的特征在于在 PXRD 中分别具有以下特征衍射角 (2θ) :6.1、10.2、12.4、15.6、15.8、18.6 和 5.3、6.1、8.7、10.2、12.4、18.6°。该专利指出与无定形的哌拉西林钠相比，这两种结晶形式具有优良的溶解度、低吸湿性及较小的粉末体积，在工业生产中易于过滤和干燥，纯度高，有关物质含量低。

[0009] 其中，III 型的制备方法是：将一定量（例如 2g）的哌拉西林钠加入至一定量酮、DMF 和水的混合溶液中（例如 2mL 丁酮+DMF 3.8mL+0.6mL 水），然后再加入一定量的酮（例如 10mL 丁酮），滤出不溶物，然后于 5℃下静置 24 小时，将生成的晶体滤出，再先后以一定量的酮溶液（例如 3mL 丁酮+DMF0.9mL+0.1mL 水）、一定量的酮（例如 6mL 丁酮）洗涤得目标产物，含水量 3.2%。

[0010] IV 型的制备方法是：将一定量（例如 2g）的哌拉西林钠加入至一定量二氧六环、水和另一种溶剂的混合溶液中（例如 6mL 二氧六环+1.2mL 水+丙酮 13mL），滤出不溶物后，于 5℃下静置 24 小时，将生成的晶体滤出，再以一定量的酮溶液（例如 10mL 丙酮）洗涤得目标产物，含水量 3.0%，二氧六环含量 7.3%。

[0011] 专利申请 CN200880003783.1 公开了两种哌拉西林钠一水合物的新晶型，分别命名为 V 型结晶和 VI 型结晶。这两种晶型的特征在于在 PXRD 中分别具有以下特征衍射角 (2θ) :3.7、5.5、7.3、11.6、14.5、18.0 和 5.6、7.8、12.3、15.5、17.5、23.3、24.8、28.5°。该专利指出与无定形的哌拉西林钠相比，这两种结晶形式具有优良的溶解度、低吸湿性，在工业生产中易于过滤和干燥，纯度高，有关物质含量低。

[0012] 其中，V 型的制备方法是：将一定量（例如 50g）的 III 型哌拉西林钠结晶加入至配备过滤器的压力容器（68mm 内径，180mm 长）中，在一定温度（例如 40℃）和一定压力下（例如 20MPa）以至少加入一种溶剂的二氧化碳混合物（例如二氧化碳：乙酸甲酯=96：4）处理后得到。

[0013] VI 型的制备方法是：将一定量（例如 200g）的 III 型哌拉西林钠结晶加入至配备过滤器的压力容器（68mm 内径，180mm 长）中，在一定温度（例如 40℃）和一定压力下（例如 40MPa）以纯二氧化碳处理一定时间（例如 4 小时）得到。

[0014] 而在舒巴坦钠的晶型方面——周福富等研究了反应溶媒乙酸乙酯、丙酮、乙醇、甲醇对舒巴坦钠晶态的影响，通过偏光显微镜观察发现在不同溶媒中反应的舒巴坦钠干品其晶态差异较大。丙酮为溶媒时，舒巴坦钠结晶类似薄形圆盘体，干品结块严重；乙酸乙酯为溶媒时，舒巴坦钠结晶类似圆柱体，晶体较大，流动性较好；乙醇为溶媒时，舒巴坦钠结晶类似不规则的圆锥或扇形类粘合体，流动性好；甲醇为溶媒时，舒巴坦钠结晶为分散的长细针状体，松密度小，流动性差，粉碎后流动性可适当改善（淮海医药，2005，9(23)，423）。但以上研究仅提供了简单的形貌描述图，无粉末 X-射线衍射、TG/DSC 等系统全面的研究，即未对舒巴坦钠开展晶型研究。

[0015] 药品有效期是指该药品被批准的使用期限，表示该药品在规定的贮存条件下能够

保证质量稳定的期限。在医院的采购过程中,一般要求采购至少有 1 年以上有效期的药品;在仓储和药房配发过程中,往往会发生药品因过期或即将过期而不能配发的情况。目前市售的哌拉西林钠与舒巴坦钠各自的制剂的有效期均为 24 个月。由于抗生素从生产到临床有较长的过程,包括检验运输等等,并且临床抗生素用量大,因此有时会出现由于药品有效期较短,易发生退换货、难以销售等问题。若能提高哌拉西林钠与舒巴坦钠相关产品的稳定性,延长药品的有效期,必然会提高其经济性和安全性。而哌拉西林钠舒巴坦钠复方制剂在临床上有较好的应用价值(孙明杰,2007),但并无有关其混合物结晶晶态的研究报道,在生产过程中更没有通过晶型控制产品的质量。

[0016] 药物共晶是活性药物成分通过氢键、 $\pi-\pi$ 堆积作用、范德华力等非共价键和共晶形成物结合在一个晶格中形成的。它是一种新的药物固体形态,在药剂学中有很大的应用价值。与两种或几种药物简单混合相比,药物共晶可以在不改变药物共价结构的同时引入新的组分,并极大地提高复方药物的稳定性。因此,研究 药物共晶,有利于选择和增进药物疗效,保证固体原料药及其制剂在制备和储存过程中含量、纯度的稳定性及晶型的一致性,并可延长药品有效期。

[0017] 市售哌拉西林钠的性状为白色或类白色无定形粉末,因而以其为原料的复方哌拉西林钠与舒巴坦钠(无辅料)也为无定形固体,最终导致目前市售的哌拉西林钠与舒巴坦钠复方制剂的有效期仅勉强达到 24 个月。因此,在工业上仍然期望能够发现具有更加稳定形态的哌拉西林钠与舒巴坦钠复方制剂,通过提高复方药物的稳定性,延长药品的有效期,亦必然会提高其经济性和安全性。

发明内容

[0018] 本发明的目的之一在于,提供一种哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶。该晶体可以有效地解决目前哌拉西林钠与舒巴坦钠复方制剂的稳定性差、有效期短等现有技术存在的问题。

[0019] 本发明的另一目的在于,提供一种所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的制备方法。

[0020] 本发明的又一目的在于,提供一种包含所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物及其制备方法。

[0021] 本发明的再一目的在于,提供所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物在制备治疗产 NDM-1 “超级细菌”等耐药菌感染的药物中的应用。

[0022] 本发明提供的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶,其包含在 X-射线粉末衍射分析谱图中由 2θ 表示的 14.24、16.58、16.79、17.77、19.20、20.21、20.39、23.06、27.86 和 32.16° 的衍射角。

[0023] 本发明提供的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶,其在 X-射线粉末衍射分析谱图中,晶面间距 $d(\text{\AA})$ 和衍射峰高相对强度 I/I_0 的参数(记为 $d/I/I_0$)包括:6.21/100.0, 5.34/28.5, 5.27/10.6, 4.98/12.9, 4.61/29.0, 4.39/22.2, 4.35/17.4, 3.85/7.9, 3.20/18.6, 2.78/8.2。

[0024] 具体地,所述共晶在 X-射线粉末衍射分析谱图中,晶面间距 $d(\text{\AA})$ 、衍射峰高相对强度 I/I_0 和 2θ 的参数(记为 $d/I/I_0/2\theta$)包括:6.21/100.0/14.24, 5.34/28.5/16.58, 5.27/10.6/16.79, 4.98/12.9/17.77, 4.61/29.0/19.20, 4.39/22.2/20.21,

4.35/17.4/20.39, 3.85/7.9/23.06, 3.20/18.6/27.85, 2.78/8.2/32.16。

[0025] 进一步地, $d/I/I_0/2\theta$ 优选包括: 6.21/100.0/14.24, 5.34/28.5/16.58, 5.27/10.6/16.79, 5.05/4.2/17.53, 4.98/12.9/17.76, 4.83/3.4/18.36, 4.61/29.0/19.20, 4.39/22.2/20.21, 4.35/17.4/20.39, 3.85/7.9/23.06, 3.61/4.0/24.58, 3.56/5.2/24.96, 3.20/18.6/27.85, 3.09/4.5/28.78, 2.90/3.0/30.77, 2.84/4.2/31.42, 2.78/8.2/32.16, 2.66/3.8/33.65, 2.57/2.9/34.85, 2.49/5.8/35.93, 2.34/4.6/38.31, 2.31/3.8/38.82。

[0026] 其中, 所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶在差示扫描量热分析谱图中, 约在 192.2°C、287.9°C 处有放热峰。

[0027] 其中, 所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶在红外吸收光谱中, 约在 3437、2976、1774、1715、1676、1607、1520、1464、1398、1304、1196、1124、1090、1013、949、897、750、704、600 cm^{-1} 处有吸收峰。

[0028] 进一步地, 所述红外吸收光谱由 KBr 压片法测定得到。

[0029] 本发明提供的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的制备方法, 包括: 将哌拉西林钠和舒巴坦钠加入至酮、二甲基甲酰胺 (DMF) 和水的混合溶液 1 中, 再加入酮 1, 滤出不溶物; 然后于 2 ~ 10°C 下静置 20 ~ 30 小时, 将生成的晶体滤出; 再依次用酮、二甲基甲酰胺和水的混合溶液 2、酮 2 洗涤滤出的晶体, 即得共晶。

[0030] 其中, 所述的酮 (混合溶液 1 和 2 中的酮以及酮 1 和酮 2) 均选自: 苯丙酮, 2-戊酮, 丁酮和丙酮中的一种或几种, 优选丁酮或 / 和丙酮。

[0031] 其中, 哌拉西林钠、舒巴坦钠的投料摩尔比在一定的范围内波动对共晶 A 的质量无影响, 该范围为 2 : 1 ~ 1 : 2, 优选为 1.5 : 1 ~ 1 : 1.5, 更优选 1.25 : 1 ~ 1 : 1.25, 最优选 1.057 : 1 ~ 1 : 1.054。

[0032] 进一步地, 滤出不溶物后, 静置的温度优选 5°C。静置的时间优选 24 小时。

[0033] 其中, 混合溶液 1 中酮、二甲基甲酰胺和水三者的体积比为 (40 ~ 50) : (30 ~ 35) : 12。混合溶液 2 中酮、二甲基甲酰胺和水三者的体积比为 (720 ~ 800) : (60 ~ 68) : (20 ~ 24)。

[0034] 其中, 哌拉西林钠与混合溶液 1 总量的质量体积比 (g : mL) 为 (40 ~ 42) : (82 ~ 97)。

[0035] 其中, 哌拉西林钠与酮 1 的质量体积比 (g : mL) 为 (40 ~ 42) : (280 ~ 300)。

[0036] 本发明提供的包含所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物, 其中含有 1% ~ 100% 所述的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶, 优选含有 20% ~ 100% 所述的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶, 更优选含有 50% ~ 100% 所述的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶。这里的百分数指的是重量百分比。

[0037] 其中, 所述药物组合物中除了共晶外, 还含有 0 ~ 80% 的哌拉西林钠或 / 和舒巴坦钠, 优选 0 ~ 50%。加入的量是相对于药物组合物的总重量而言的。

[0038] 本发明的药物组合物还可以制备成药学上可接受的剂型, 具体可以为注射剂。

[0039] 其中, 所述注射剂优选为粉针剂。

[0040] 本发明所述药物组合物的制备方法, 包括: 将共晶过 80 目筛粉碎后, 在无菌室 100 级条件下混合, 即得; 也可以将共晶粉碎后, 加入所述比例的哌拉西林钠或 / 和舒巴坦钠,

再进行混合。

[0041] 本发明的药物组合物使得哌拉西林钠和舒巴坦钠的装量差异降至最低,有效降低两者标示比例范围的波动。

[0042] 本发明提供所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物在制备抗菌药物中的应用。

[0043] 进一步地,本发明提供所述哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶的药物组合物在制备治疗耐药菌感染的药物中的应用,即上述抗菌药物指治疗耐药菌感染的药物。

[0044] 更进一步地,耐药菌指:NDM-1“超级细菌”等耐药菌。

[0045] 本发明将哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶命名为:哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A(在本申请文本中简称“共晶 A”)。

[0046] 为了提高复方哌拉西林钠舒巴坦钠的稳定性,本申请的发明人在研究哌拉西林钠与舒巴坦钠复方制剂的过程中,深入考察了哌拉西林钠的现有晶型研究,我们的重复研究表明:由于哌拉西林钠一水合物晶型 I 和 II 制备过程中需要额外加入有机酸或有机碱,而哌拉西林钠本身为有机弱碱,结果导致产物中混入相当量的哌拉西林一水合物,虽然产品物理的稳定性提高,但产品的含量不稳定,不利于临床用药。而在晶型 IV 的制备中用到有机溶剂二氧六环,其明显对患者健康不利。此外,哌拉西林钠一水合物晶型 V 和 VI 采用超临界流体处理,明显增加产品生产的难度、安全性和成本。因而,综合比较,我们认为进行晶型 III 具有药用潜力,其制备条件也比较合理。然而,本申请的发明人经过大量的实验却意外地发现:以哌拉西林钠 III 晶型的制备条件处理复方哌拉西林钠舒巴坦钠时,得到的晶体产物居然不含 III 晶型哌拉西林钠及现有的其他晶型的哌拉西林钠,得到的是一种新的哌拉西林钠与舒巴坦钠的共晶,其在工业生产中易于过滤和干燥,具有优良的溶解度($>2\%$)和低吸湿性($<1\%$),含量高(室温放置 28 个月其中的哌拉西林钠和舒巴坦钠的含量均高于 96.5%),有关物质含量低(室温放置 28 个月总的有关物质不超过 2%)。由该共晶(命名为:共晶 A)制备的复方组合物/制剂稳定性明显改善,不但延长了产品货架寿命,而且进一步提高了产品的安全性,降低了药品的潜在的不良风险,进一步保护了患者健康。

[0047] 通常地,在药物组合物/制剂的生产过程中,由于称量、混合、装样等操作的影响,导致单位制剂的含量不可能与标示量一致。因而,按照相关的制剂指导原则,单位制剂中活性物质的含量范围在标示量的 90%~110%之间时通常可以视为各单位制剂间的含量一致,为合格产品。相应地,复方制剂虽然活性物质超过一个,但是对各活性物质的含量要求相同。然而,对于复方制剂,虽然单位制剂中的每个活性物质的含量范围在标示量的 90%~110%之间时可以视为各单位制剂间的含量一致,但是各活性物质含量的相对比例范围将扩大。对于含有两个活性物质的复方制剂而言,例如标示比例为 1:1 的两个活性物质的复方制剂,根据上述原则,则其中的两个活性物质的实际比例范围在 81.8%~122.2%时通常仍然视为合格。然而,如此宽的波动范围极易使临床上对药物敏感的患者受到潜在的损害,并且可能影响药效,因而,一直期望发现能够有效降低复方制剂中活性物质比例的波动范围的方法。

[0048] 而本发明中,在哌拉西林钠与舒巴坦钠的药物组合物或复方制剂中使用本发明的共晶,能够克服装量偏差。由于共晶中哌拉西林钠和舒巴坦钠的比例固定,基本恒定地保持

在质量比 2 : 1 左右,因而在制备该复方时就避免了常规生产中分别投料造成的舒巴坦钠和哌拉西林钠的比例批次间变异大,特别是潜在的、影响临床效果的严重比例失调问题,提高了给药的准确性。

[0049] 因此,本发明提供的共晶用于治疗产 NDM-1“超级细菌”等耐药菌的感染,抗菌活性不变,疗效稳定;具有优良的溶解度、低吸湿性及较小的粉末体积,由其制备的复方组合物/制剂稳定性明显改善,延长了产品货架寿命和有效期,提高了产品的经济性;使用本发明的共晶制备复方制剂能够克服装量偏差,避免了常规生产中分别投料舒巴坦钠和哌拉西林钠造成两者比例批次间变异大的问题,质量更易控制;并且在工业生产中易于过滤和干燥、纯度高,有关物质含量低;这些都进一步提高了产品的安全性,降低了药品的潜在的不良风险,进一步保护了患者健康。

附图说明

[0050] 图 1-a 显示按实施例 1 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 X 射线粉末衍射谱图(全部部分),纵坐标表示强度,横坐标表示 2θ 衍射角。

[0051] 图 1-b 显示按实施例 1 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 X 射线粉末衍射谱图(2θ 衍射角低于 40° 的部分),纵坐标表示强度,横坐标表示 2θ 衍射角。

[0052] 图 2 显示按实施例 4 测得的市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂(质量比 2 : 1, 无定形)的 X 射线粉末衍射谱图,纵坐标表示强度,横坐标表示 2θ 衍射角。

[0053] 图 3 显示按实施例 1 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 DSC 谱图。

[0054] 图 4 显示按实施例 1 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 IR 谱图,纵坐标表示透射率,横坐标表示波数。

[0055] 图 5 显示按实施例 4 测得的市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂(质量比 2 : 1, 无定形)的 IR 谱图,纵坐标表示透射率,横坐标表示波数。

[0056] 图 6 显示按实施例 1 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 HPLC 图。

[0057] 图 7 显示按实施例 2 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 HPLC 图。

[0058] 图 8 显示按实施例 3 制备得到的哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 的 HPLC 图。

[0059] 图 9 显示按实施例 5 测得的以中检所提供的哌拉西林钠、舒巴坦钠对照品按摩尔比为 1 : 1(分别以哌拉西林和舒巴坦计)混合后的 HPLC 图。

具体实施方式

[0060] 以下通过各实施例对本发明作进一步描述,但是这些实施例不限制本发明的保护范围。

[0061] 本发明未具体描述的实验操作方法和条件均为本领域的常规选择。

[0062] 本发明采用的是 BRUKER D8 ADVANCE X 射线粉末衍射仪,测定条件: $\text{CuK}\alpha$ 辐射,管压 40kV, 2θ 扫描范围 $5^\circ \sim 60^\circ$, 扫描速度 17.7s/步 , 步长 0.02° 。X 射线粉末衍射实验数据以晶面间距 $d(\text{\AA})$ 和衍射峰相对强度 I/I_0 表示(如实施例 1 表 1 中的 $I\%$), 记为 $d/I/I_0$ 。X 射线粉末衍射图谱的理论探讨可见于“X 射线衍射过程(X-ray diffraction procedures)”, H. P. Klug 和 L. E. Alexander, J. Wiley, New York(1974)。采用德国 NETZSCH 公司 STA409 综合热分析仪进行 DSC 测定。测定条件: 升温速度 10K/min ; 保护气 N_2 流量 30mL/min ; 吹扫气

N₂ 流量 20mL/min ;温度范围 35-300℃。采用德国 Bruker 公司的 Tensor 27 红外光谱仪, KBr 压片法测定红外光谱。

[0063] 本发明中所有的含量及纯度测定均采用高效液相 (HPLC) 的方法, 色谱条件 :用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以 0.005mol/L 四丁基氢氧化铵 - 乙腈 (70 : 30) ;用醋酸调 pH 至 5.0 为流动相, 流速为每分钟 1.5mL ;检测波长为 230nm。理论塔板数按舒巴坦峰计算应不得低于 3500, 哌拉西林峰与舒巴坦峰的分离度应符合规定, 使用 HPLC 正式测定前, 还需对各具体待定量物质的精密度、准确度、线性和范围做方法学验证。

[0064] 本发明中的“中检所”就是指中国药品生物制品检定所。

[0065] 本发明所给出的温度为摄氏度, 此外, 除具体说明外, 哌拉西林钠和舒巴坦钠的量均以相应的哌拉西林和舒巴坦计。所用的高纯度酮指的是 :酮的质量含量不低于 99%。

[0066] 实施例 1

[0067] 将哌拉西林钠 (以盐计) 40g (0.074mol) 和舒巴坦钠 (以盐计) 20g (0.078mol), 加入至 40mL 丙酮 +32mL DMF+12mL 水的混合溶液 (混合溶液 1) 中, 然后再加入 280mL 丙酮 (高纯度酮 1), 过滤出不溶物后, 于 5℃ 下静置 24 小时, 将生成的晶体滤出, 再先后以 72mL 丙酮 +6.8mL DMF+2.4mL 水的混合溶液 (混合溶液 2)、以及 120mL 丙酮 (高纯度酮 2) 洗涤上述静置后滤出的晶体, 得到白色晶体, 即哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A, 其 X- 射线粉末衍射谱图如图 1-a 所示 (对应的数据见表 1, 2 θ 衍射角低于 40 的部分见附图 1-b), 其 DSC 谱图如图 3 所示, 其 IR 谱图与如图 4 所示。

[0068] 表 1 :共晶 A 的 X- 射线粉末衍射数据

[0069]

扫描:5.0/59.8995/0.0205/1(sec),Cu,I(max)=9877								
峰:13-pts/抛物线型过滤器, 阈值=3.0,有效数字截止点 (Cutoff) =0.1%,BG=3/1.0								
强度=计数,2T(0)=0.0(°),波长间距=1.54056A(Cu/K- α 1)								
#	2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I ₁ %	FWHM
1	14.241	6.2140	504	9373	100.0	50823	100.0	0.089
2	16.582	5.3418	592	2672	28.5	14637	28.8	0.090
3	16.790	5.2761	602	995	10.6	5477	10.8	0.090
4	17.536	5.0532	590	397	4.2	2074	4.1	0.086
5	17.768	4.9876	581	1210	12.9	6927	13.6	0.094
6	18.368	4.8263	567	322	3.4	1615	3.2	0.082
7	19.207	4.6172	559	2717	29.0	14793	29.1	0.089
8	20.211	4.3901	539	2084	22.2	16556	32.6	0.130
9	20.395	4.3509	534	1634	17.4	11078	21.8	0.111
10	23.063	3.8532	501	736	7.9	3128	6.2	0.070
11	24.581	3.6185	451	376	4.0	3432	6.8	0.150
12	24.969	3.5632	442	485	5.2	2878	5.7	0.097
13	27.857	3.2000	419	1740	18.6	10591	20.8	0.100
14	28.783	3.0991	414	418	4.5	3454	6.8	0.136
15	30.772	2.9032	394	282	3.0	1897	3.7	0.110
16	31.426	2.8443	385	393	4.2	1996	3.9	0.083
17	32.161	2.7809	356	772	8.2	5395	10.6	0.115
18	33.656	2.6607	322	356	3.8	3777	7.4	0.174
19	34.850	2.5723	309	273	2.9	1764	3.5	0.106
20	35.936	2.4970	287	539	5.8	4102	8.1	0.125
21	38.313	2.3473	260	427	4.6	3390	6.7	0.130
22	38.828	2.3174	252	355	3.8	2928	5.8	0.135

[0070]

[0071] 实施例 2

[0072] 将哌拉西林钠(以盐计)400g(0.74mol)和舒巴坦钠(以盐计)179g(0.70mol),加入至 400mL 丙酮+300mL DMF+120mL 水的混合溶液(混合溶液 1)中,然后再加入 2800mL 丙酮(高纯度酮 1),过滤出不溶物后,于 5℃下静置 24 小时,将生成的晶体滤出,再先后以 700mL 丙酮+60mL DMF+20mL 水的混合溶液(混合溶液 2)、以及 1200mL 丙酮(高纯度酮 2)洗涤上述静置后滤出的晶体,得到白色晶体,即哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A,其 X-射线粉末衍射谱图,DSC 谱图和 IR 谱图分别和图 1、3 和 4 相近,能够表示出制备得到的是共晶 A。

[0073] 实施例 3

[0074] 将哌拉西林钠（以盐计）420g(0.78mol) 和舒巴坦钠（以盐计）200g(0.78mol)，加入至 500mL 丙酮+350mL DMF+120mL 水的混合溶液（混合溶液 1）中，然后再加入 3000mL 丙酮（高纯度酮 1），过滤出不溶物后，于 5℃下静置 24 小时，将生成的晶体滤出，再先后以 800mL 丙酮+60mLDMF+20mL 水的混合溶液（高纯度酮 2）、以及 1400mL 丙酮（高纯度酮 2）洗涤上述静置后滤出的晶体，得到白色晶体，即哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A，其 X-射线粉末衍射谱图，DSC 谱图和 IR 谱图分别和图 1、3 和 4 相近，能够表示出制备得到的是共晶 A。

[0075] 实施例 4

[0076] 对市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2：1）进行晶型测定，其 X-射线粉末衍射谱图为附图 2；对市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂进行 KBr 压片法测定红外光谱，其 IR 为附图 5。

[0077] 实施例 5

[0078] 以中检所提供的哌拉西林钠、舒巴坦钠对照品按摩尔比为 1：1 混合后（以盐计，分别精确称取 53.9mg 和 25.5mg）作为外标（混合样品），采用高效液相色谱法测定哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 中的哌拉西林钠和舒巴坦钠的含量。

[0079] 测定方法：分别精密称取实施例 1、实施例 2、实施例 3 及外标的样品 100mg（以实际重量计），加流动相溶解并稀释成 1mL 含待测样品 1mg 的溶液，精密量取 10 μ L，注入色谱仪，按外标法以峰面积计算出各供试品中 $C_{23}H_{27}N_5O_7S$ 和 $C_8H_{11}NO_5S$ 的含量。实施例 1～3 的样品中每毫克含哌拉西林钠和舒巴坦钠（以盐计）分别为 679 μ g/321 μ g, 675 μ g/325 μ g 和 680 μ g/320 μ g，哌拉西林钠和舒巴坦钠的摩尔比分别是 0.999、1.020 和 0.994（以盐计）。HPLC 图谱分别见附图 6～9。相应峰结果也请见表 2～5。

[0080] 表 2：按实施例 1 制备得到的共晶 A 的 HPLC 峰结果

[0081]

序号	名称	保留时间	面积（微伏*秒）	高度（微伏）	USP 分离度	USP 理论踏板数	USP 拖尾
1	舒巴坦	4.802	570687	69116		7585.101	1.039
2	哌拉西林	10.212	6618632	367246	14.956	6941.741	1.488

[0082] 表 3：按实施例 2 制备得到的其晶 A 的 HPLC 峰结果

[0083]

序号	名称	保留时间	面积（微伏*秒）	高度（微伏）	USP 分离度	USP 理论踏板数	USP 拖尾
1	舒巴坦	4.798	573376	69263		7557.222	1.041
2	哌拉西林	10.209	6514093	362468	14.963	6966.025	1.483

[0084] 表 4：按实施例 3 制备得到的共晶 A 的 HPLC 峰结果

[0085]

序号	名称	保留时间	面积(微伏*秒)	高度(微伏)	USP 分离度	USP 理论踏板数	USP 拖尾
1	舒巴坦	4.801	584629	70955		7623.588	1.038
2	哌拉西林	10.206	6817938	378007	14.924	6900.812	1.503

[0086] 表 5 :中检所混合样品的 HPLC 峰结果

[0087]

序号	名称	保留时间	面积(微伏*秒)	高度(微伏)	USP 分离度	USP 理论踏板数	USP 拖尾
1	舒巴坦	4.800	565675	68481		7600.944	1.040
2	哌拉西林	10.210	6555252	364598	14.977	6973.506	1.486

[0088] 上述测定结果表明,本发明实施例 1 ~ 3 的共晶 A 中包含了确定摩尔比例的哌拉西林钠和舒巴坦钠,两者的摩尔比为 1 (非常接近)。

[0089] 本发明的共晶是个独立的产物,它单独可以用于制备复方制剂,它也可以与共晶中的某个成分混合后制备复方制剂,均可以达到国家药品标准的规定,如以下实施例 6 ~ 9。

[0090] 实施例 6 :哌拉西林钠:舒巴坦钠质量比为 2 : 1 的粉针剂的制备

[0091] 处方一 :哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 3000g,共制备 1000 支。

[0092] 制备方法 :将哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 过 80 目筛粉碎,在无菌室 100 级条件下,采用多向运动混合机混合均匀后,用分装机进行分装,每瓶装 3.0g,轧盖、贴签、包装,得到符合国家药品标准的质量比为 2 : 1 的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(分别以哌拉西林和舒巴坦计)无菌粉针剂。

[0093] 实施例 7 :哌拉西林钠:舒巴坦钠质量比为 2 : 1 的粉针剂的制备

[0094] 处方二 :哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 727.5g,舒巴坦钠 22.5g,共制备 1000 支。

[0095] 制备方法 :将哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 和过 80 目筛粉碎后,在无菌室 100 级条件下,加入舒巴坦钠,采用多向运动混合机混合均匀后,用分装机进行分装,每瓶装 0.75g,轧盖、贴签、包装,得符合国家药品标准的质量比为 2 : 1 的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(分别以哌拉西林和舒巴坦计)无菌粉针剂。

[0096] 实施例 8 :哌拉西林钠:舒巴坦钠质量比为 2 : 1 的粉针剂的制备

[0097] 处方三 :哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 750g,舒巴坦钠 265g,哌拉西林钠 485g,共制备 1000 支。

[0098] 制备方法 :将哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 和过 80 目筛粉碎后,在无菌室 100 级条件下,加入舒巴坦钠和哌拉西林钠,采用多向运动混合机混合均匀后,用分装机进行分装,每瓶装 1.5g,轧盖、贴签、包装,得符合国家药品标准的质量比为 2 : 1 的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(分别以哌拉西林和舒巴坦计)无菌粉针剂。

[0099] 实施例 9 :哌拉西林钠:舒巴坦钠质量比为 2 : 1 的粉针剂的制备

[0100] 处方四 :哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 450g,舒巴坦钠 600g,哌拉西林钠 1200g,共制备 1000 支。

[0101] 制备方法：将哌拉西林钠与舒巴坦钠共晶 A 和过 80 目筛粉碎后，在无菌室 100 级条件下，加入舒巴坦钠和哌拉西林钠，采用多向运动混合机混合均匀后，用分装机进行分装，每瓶装 2.25g，轧盖、贴签、包装，得符合国家药品标准的质量比为 2 : 1 的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠（分别以哌拉西林和舒巴坦计）无菌粉针剂。

[0102] 实施例 10

[0103] 以实施例 6 ~ 9 制剂处方中能够波动的哌拉西林钠和舒巴坦钠的最大量（即除共晶外的部分），分别除以制剂中相应的总的哌拉西林钠和舒巴坦钠的量，得到各自的含量波动范围，然后取极值之差即为两者含量比例的上下限波动范围。实施例 6 完全使用共晶，两者的比例固定，无法变化，故为 0；市售品两者的变化范围均为 -10% ~ 10%，则极值之差为 20%，结果见表 6。

[0104] 表 6：各制剂中哌拉西林钠：舒巴坦钠的含量比例范围

[0105]

制剂	哌拉西林钠的波动范围	舒巴坦钠的波动范围	哌拉西林钠：舒巴坦钠的含量比例波动的上下限范围
实施例 6 样品	90%~110%	90%~110%	0
实施例 7 样品	90%~110%	90%~110%	0.6%
实施例 8 样品	90%~110%	90%~110%	10.6%
实施例 9 样品	90%~110%	90%~110%	16%
市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2:1）	90%~110%	90%~110%	20%

[0106] 由表 6 的结果可以看出，包含一定比例的（20% ~ 100%）本发明的共晶 A 的制剂均可以有效地降低制剂产品中哌拉西林钠：舒巴坦钠的含量比例的波动范围，极大地保证了给药量的准确性，对保证药品的有效性和安全性提供了进一步的保证。

[0107] 实施例 11

[0108] 对实施例 6、7、8 和 9 的粉针剂样品，以及市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（质量比均为 2 : 1）进行质量检测和稳定性考察，稳定性试验包括：在 40℃ ± 2℃、RH 75% ± 5% 条件下加速试验 6 个月，和 25℃ ± 2℃、RH 60% ± 10% 下放置 28 个月的长期稳定性试验。得到试验数据结果如表 7 和 8 所示。

[0109] 表 7：加速试验结果

[0110]

时间	样品	性状	pH	澄明度 (溶解性)	有关物质 (%)	舒巴坦钠含 量 (%)	哌拉西林钠含 量 (%)
0 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.58	99.4	99.6
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.60	99.4	99.6
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.61	99.3	99.4
	实施例 9 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.64	99.1	99.3
	市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.9	符合规定	0.65	99.0	99.5
1 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.61	99.2	99.4
	实施例 7 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.63	99.1	99.2
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.69	99.0	99.0
	实施例 9 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.81	98.7	98.9
	市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.6	符合规定	0.83	98.6	99.0
2 月	实施例 6 样品	白色粉末	6.0	符合规定	0.66	99.0	99.1
	实施例 7 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.69	98.8	98.9
	实施例 8 样品	白色粉末	6.0	符合规定	0.77	98.6	98.7
	实施例 9 样品	白色粉末	5.5	符合规定	0.99	98.5	98.4
	市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.4	符合规定	1.14	98.3	98.1
3 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.81	98.8	98.9
	实施例 7 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.85	98.6	98.6
	实施例 8 样品	白色粉末	5.6	符合规定	1.08	98.4	98.6
	实施例 9 样品	白色粉末	5.5	符合规定	1.34	98.0	98.4
	市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.3	符合规定	1.44	97.8	98.4
6 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.8	符合规定	1.09	98.1	98.7
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	1.20	97.9	98.4
	实施例 8 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.47	97.4	98.0
	实施例 9 样品	白色粉末	5.3	符合规定	2.26	97.1	97.4
	市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.1	符合规定	2.75	96.9	97.2

[0111]

[0112] 表 8 :长期试验结果

[0113]

时间	样品	性状	pH	澄明度 (溶解性)	有关物质 (%)	舒巴坦钠含 量 (%)	哌拉西林钠 含量 (%)
0 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.58	99.4	99.6
	实施例 7 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.60	99.4	99.6
	实施例 8 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.61	99.3	99.4
	实施例 9 样品	白色粉末	5.7	符合规定	0.64	99.1	99.3
	市售哌拉西林钠舒	白色粉末	5.9	符合规定	0.65	99.0	99.5

[0114]

	巴坦钠粉针剂						
3 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.60	99.3	99.3
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.61	99.2	99.2
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.66	99.0	99.1
	实施例 9 样品	白色粉末	5.7	符合规定	0.73	98.9	99.0
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.6	符合规定	0.80	98.7	99.1
6 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.7	符合规定	0.70	99.1	99.0
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.73	98.9	98.9
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.80	98.7	98.6
	实施例 9 样品	白色粉末	5.8	符合规定	1.09	98.5	98.4
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.6	符合规定	1.18	98.1	98.4
9 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.81	98.8	98.8
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	0.83	98.6	98.7
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	0.97	98.3	98.4
	实施例 9 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.28	98.0	98.1
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.6	符合规定	1.40	97.8	98.0
12 月	实施例 6 样品	白色粉末	6.0	符合规定	0.89	98.6	98.6
	实施例 7 样品	白色粉末	5.7	符合规定	0.90	98.4	98.4
	实施例 8 样品	白色粉末	5.9	符合规定	1.15	98.0	98.1
	实施例 9 样品	白色粉末	5.6	符合规定	1.56	97.7	97.8
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.5	符合规定	1.71	97.6	97.7
18 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.9	符合规定	1.02	98.3	98.3
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	1.06	98.1	98.2
	实施例 8 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.57	97.6	97.7
	实施例 9 样品	白色粉末	5.5	符合规定	2.05	97.2	97.4
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.4	符合规定	2.32	97.1	97.3
24 月	实施例 6 样品	白色粉末	6.0	符合规定	1.17	98.0	98.1
	实施例 7 样品	白色粉末	5.8	符合规定	1.20	97.9	98.0
	实施例 8 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.86	97.3	97.4

[0115]

	实施例 9 样品	白色粉末	5.3	符合规定	2.49	97.0	96.9
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	5.2	符合规定	2.78	96.9	96.8
28 月	实施例 6 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.30	97.6	97.9
	实施例 7 样品	白色粉末	5.7	符合规定	1.38	97.3	97.7
	实施例 8 样品	白色粉末	5.5	符合规定	2.05	96.8	97.1
	实施例 9 样品	白色粉末	5.2	符合规定	2.99	96.5	96.6
	市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂	白色粉末	4.9	符合规定	3.26	96.3	96.4

[0116] 由以上表 7～8 的数据结果可以看出：本发明实施例 6、7 和 8 制剂的稳定性优于市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2：1），而实施例 9 的制剂虽然略优于市售品，但无显著性差别。本发明实施例 6、7 和 8 的样品在加速 6 个月和长期 28 个月后各项质量指标均无明显变化，均符合质量标准要求，而在同样的条件下实施例 9 的样品的指标变化明显，处于不合格的边缘。类似地，市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2：1）在加速与长期试验条件下出现杂质增加与含量下降等明显变化，在第 28 个月时市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2：1）由于有关物质超标已经为不合格样品。

[0117] 上述加速和长期稳定性试验充分说明：采用在本发明的共晶 A 为原料生产的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠的产品质量更加稳定，也更适用于药品工业化生产。

[0118] 实施例 12：抗菌活性测定

[0119] 采用实施例 6 和 8 制剂的样品进行抗菌活性测定。

[0120] 方法：将实施例 6、8 制剂的样品和市售哌拉西林钠舒巴坦钠粉针剂（2：1）用蒸馏水稀释至 512mg/L。每测定一种样品时均取 15 支试管，另取 2 支分别做阳性对照和阴性对照。各试管均加 1mL MH 肉汤。将 1mL 用蒸馏水稀释至 512mg/L 的样品加入第一支试管，混匀后吸出 1mL 至第 2 支试管，依次 2 倍稀释至第 10 支试管，吸出 1mL 弃去。此时，各管样品浓度分别为 256、128、64、32、16、8、4、2、1、0.5mg/L。

[0121] 产 NDM-1 的 NS-91（肺炎克雷伯菌）、NS-96（大肠埃希菌）来自于临床分离，ATCC25922（大肠埃希菌）购自 ATCC。菌株先用生理盐水校正至 0.5 麦氏比浊浓度，再用 MH 肉汤 1：10 稀释（含菌量约为 10^7 CFU/mL），将 50 μ L 稀释后的菌液分别从加至各管和阳性对照管，每管 50 μ L，最终菌液浓度为 5×10^5 CFU/mL。接种后盖上试管塞，放入 37℃ 恒温培养箱过夜后测定最低抑菌浓度（MIC），结果如表 9 所示：

[0122] 表 9：各样品对三株临床分离的菌株的抑菌作用（MIC，mg/L）

[0123]

样品	菌株 (MIC)		
	NS-91 (肺炎克雷伯菌)	NS-96 (大肠埃希菌)	ATCC25922 大肠埃希菌
实施例 6 样品	1	2	0.5
实施例 8 样品	1	2	0.5
市售哌拉西林钠舒 巴坦钠粉针剂	1	2	0.5

[0124] 从上表可见:实施例 6 和 8 的制剂能有效抑制产 NDM-1“超级细菌”,可用于治疗产 NDM-1 “超级细菌”等耐药菌的感染。对实施例 7 和 9 做同样的实验,效果类似。

[0125] 表明采用在本发明的共晶 A 为原料生产的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠的产品疗效稳定,能够替代市售品,且优于市售品。

[0126] 工业实用性

[0127] 本发明包含所述哌拉西林钠和舒巴坦钠共晶的药物组合物具有抗菌作用,尤其对于产 NDM-1 “超级细菌”等耐药菌感染有明显的治疗作用。

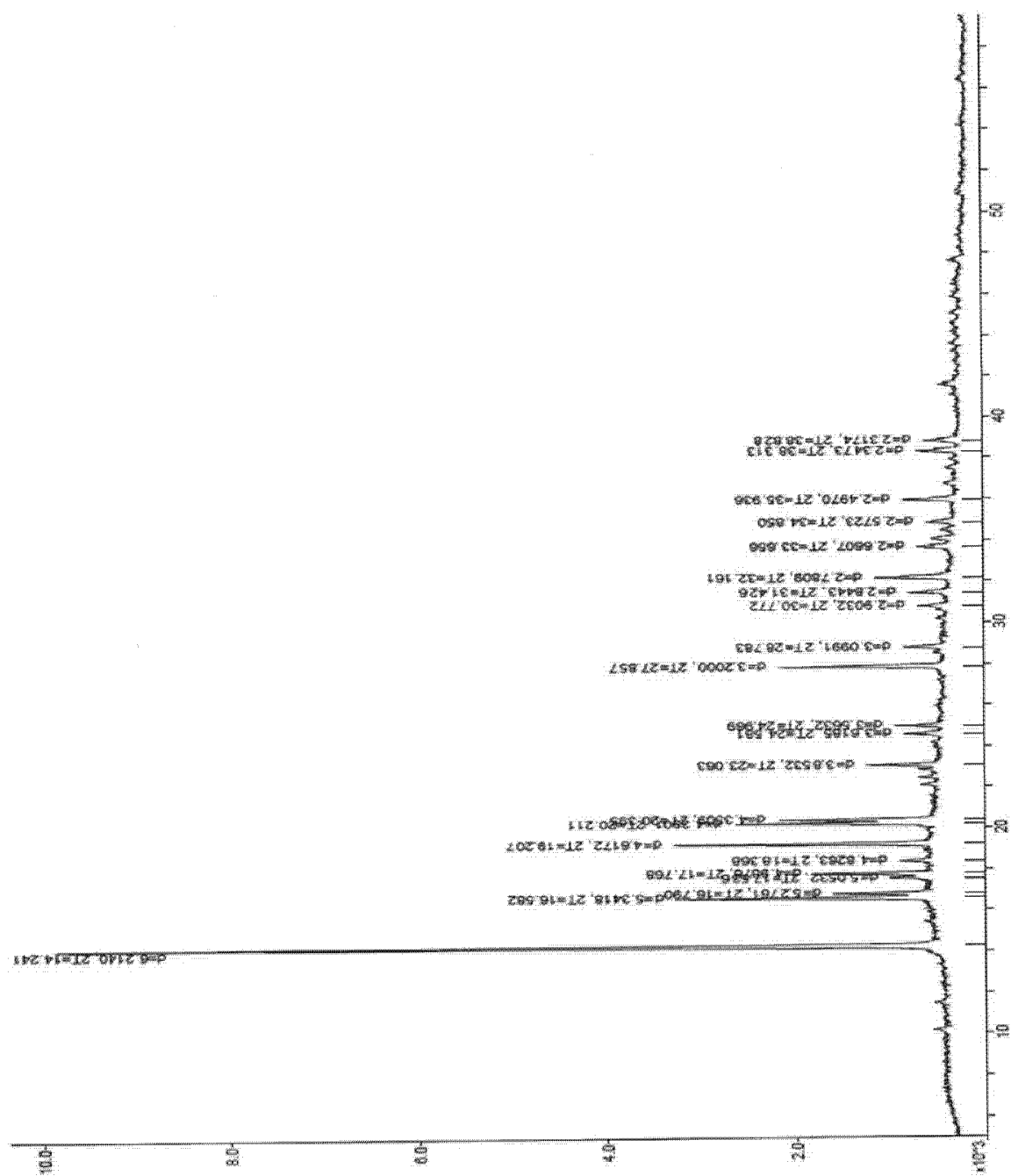


图 1-a

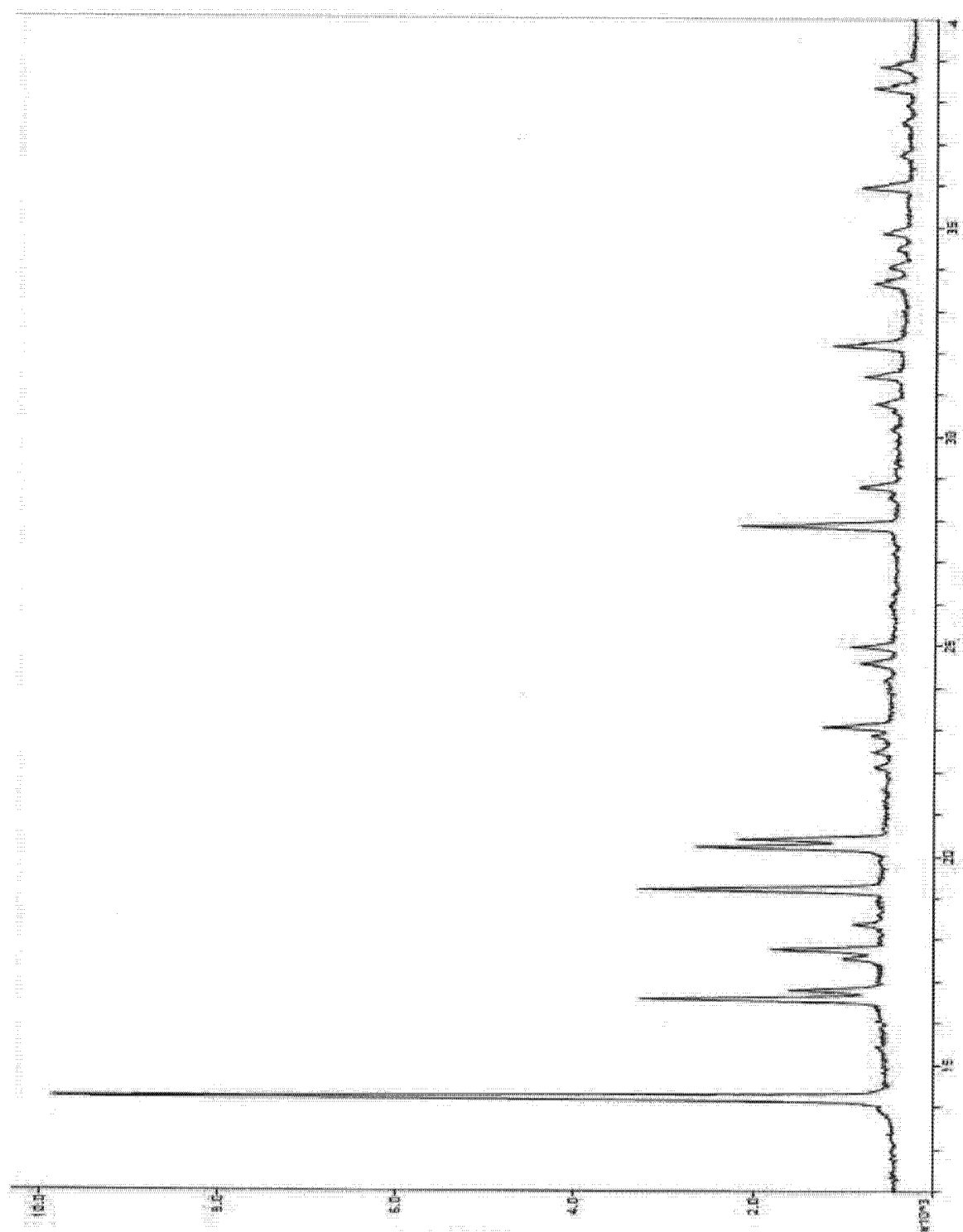


图 1-b

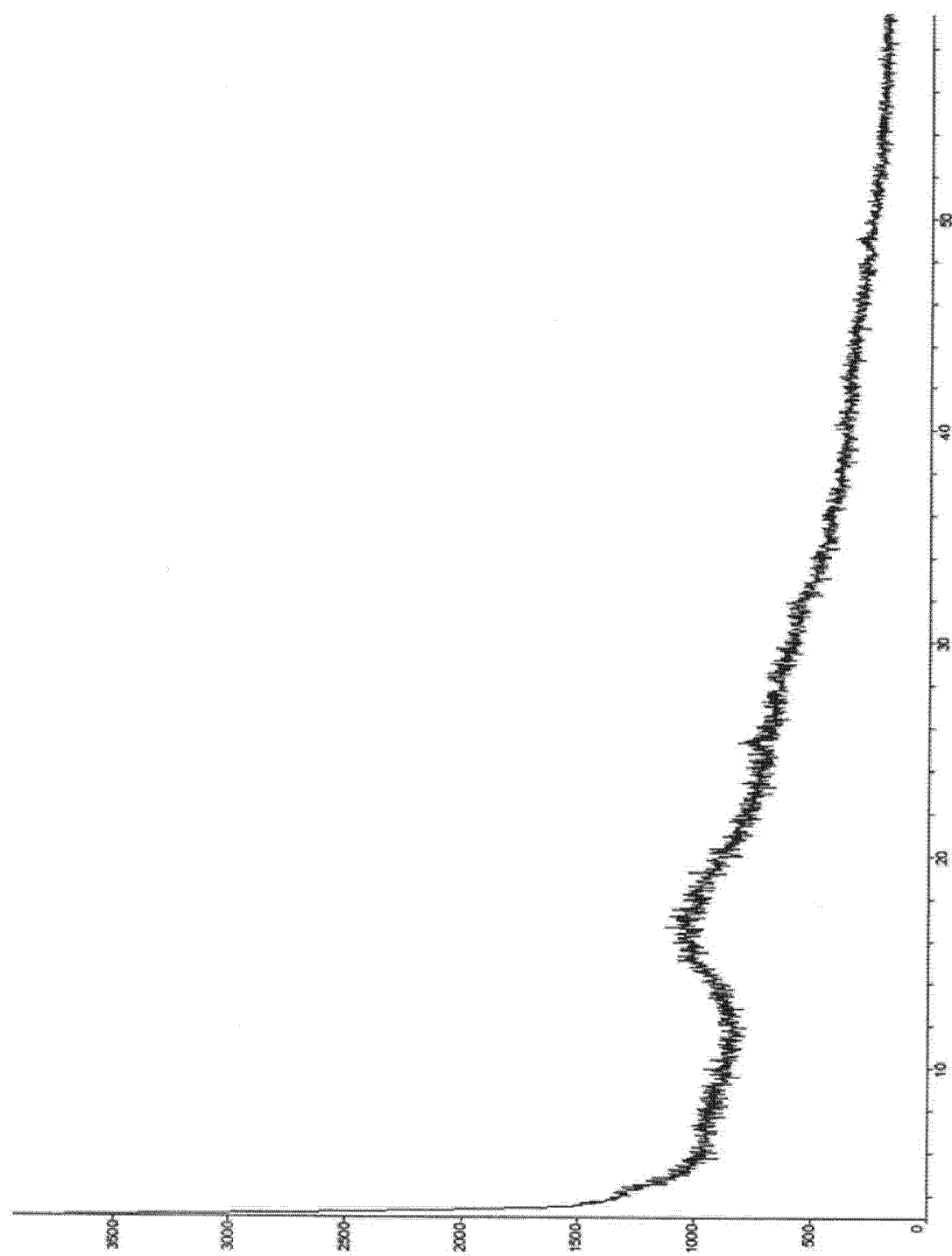


图 2

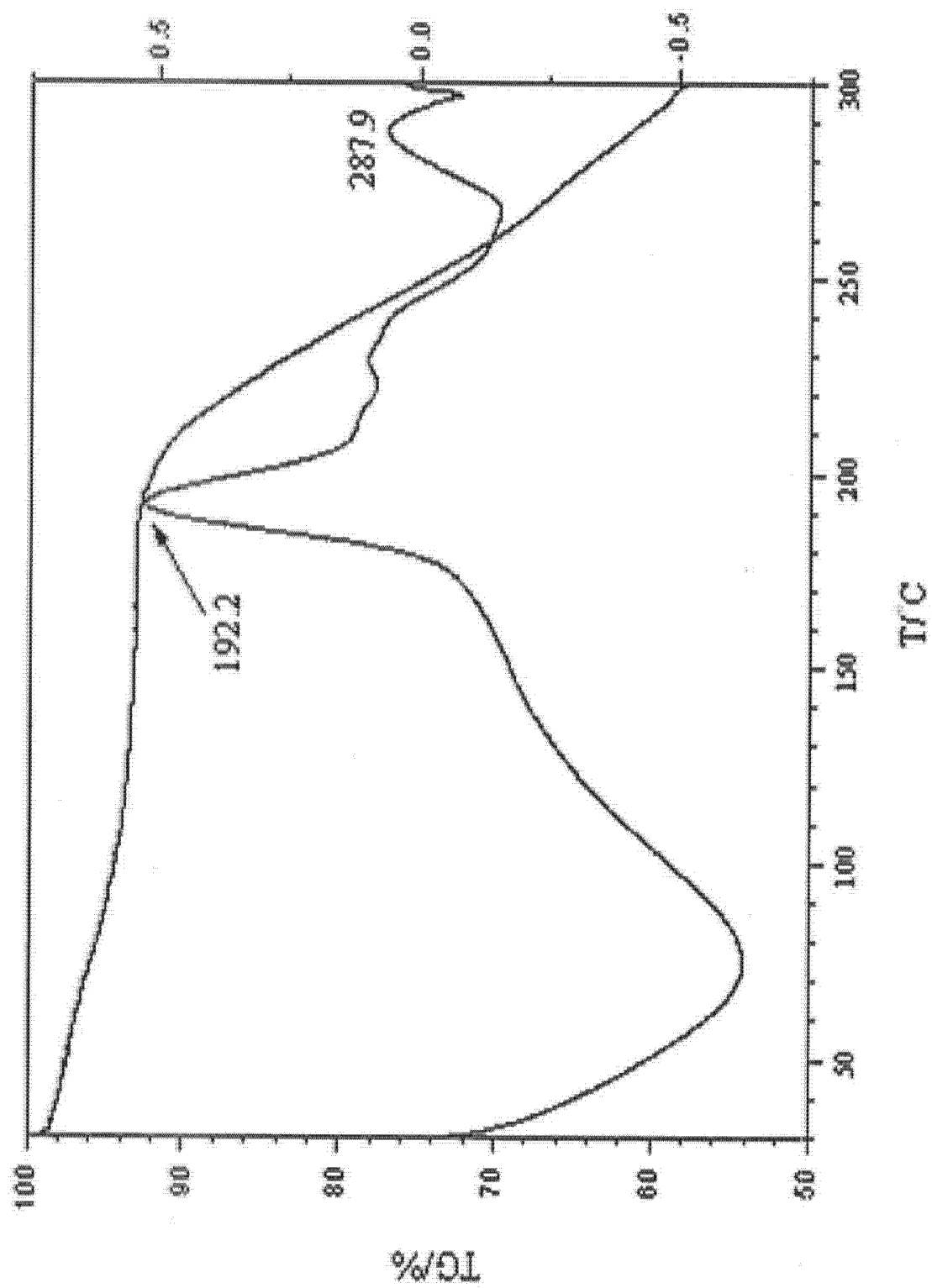


图 3

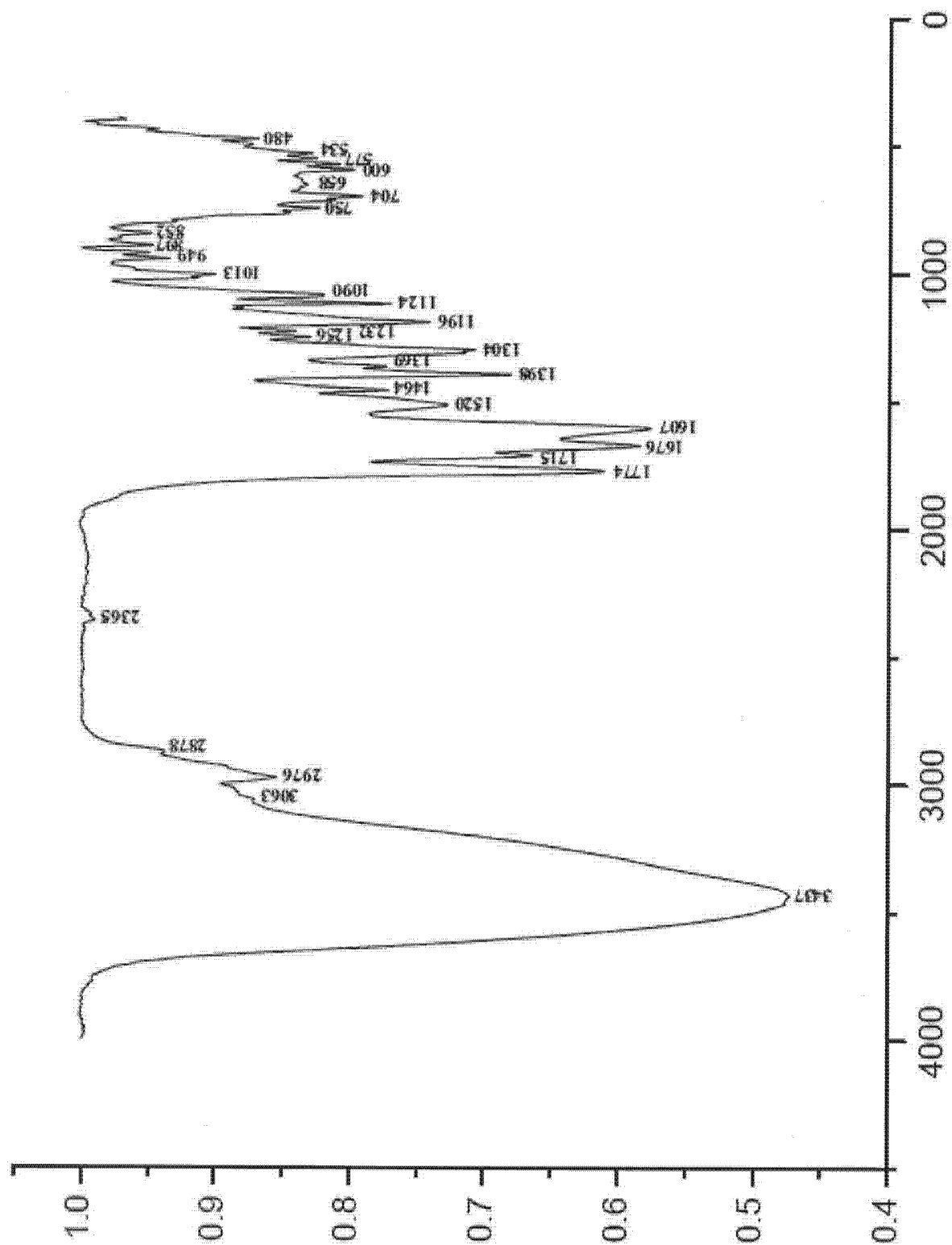


图 4

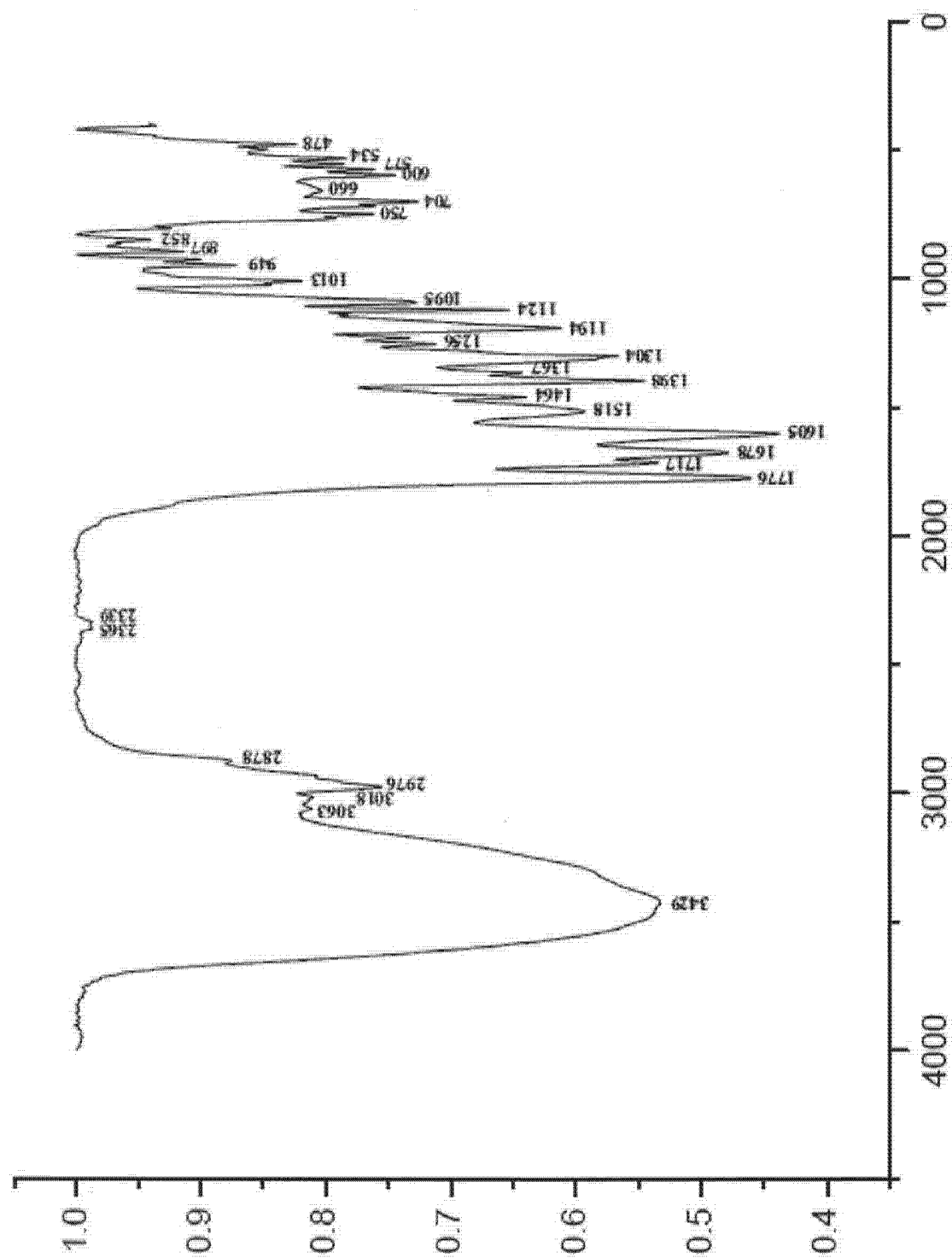


图 5

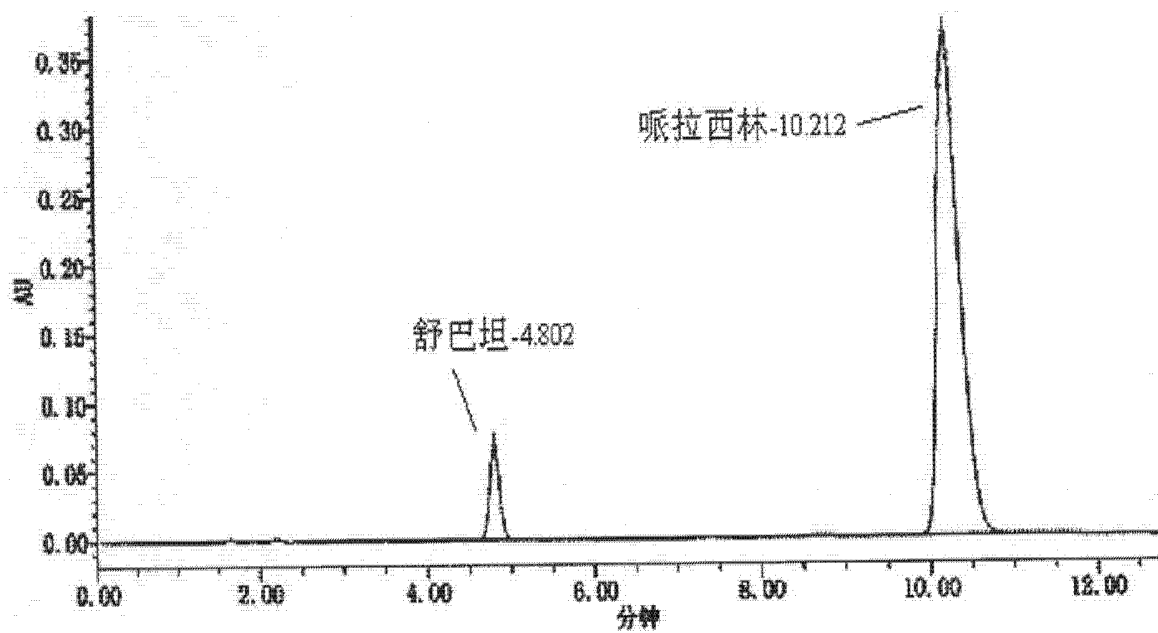


图 6

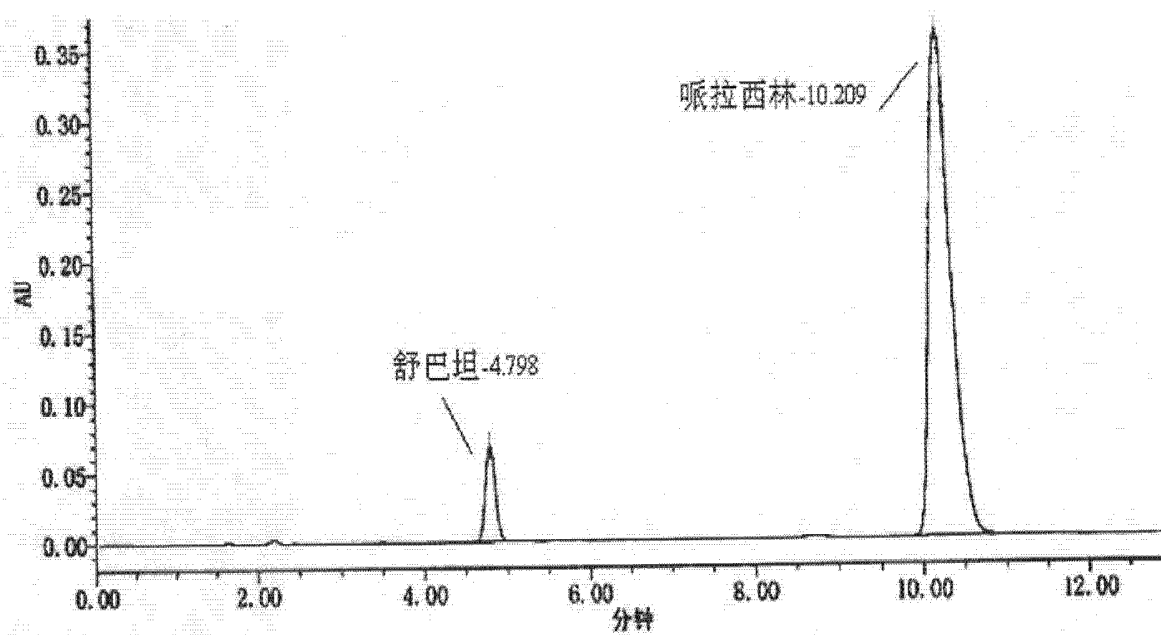


图 7

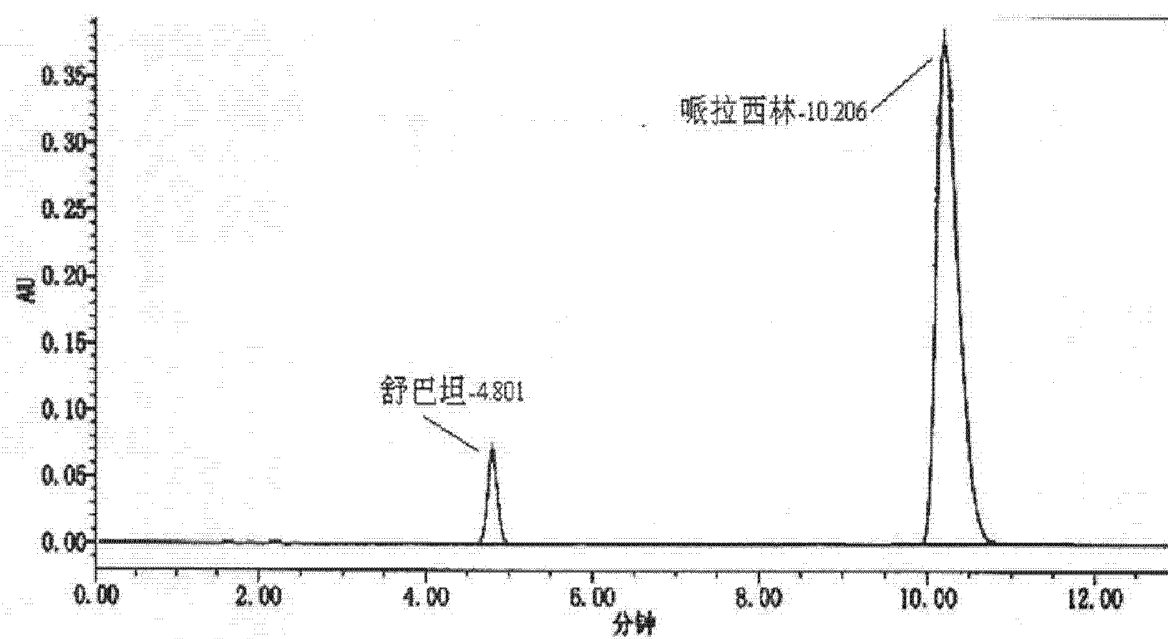


图 8

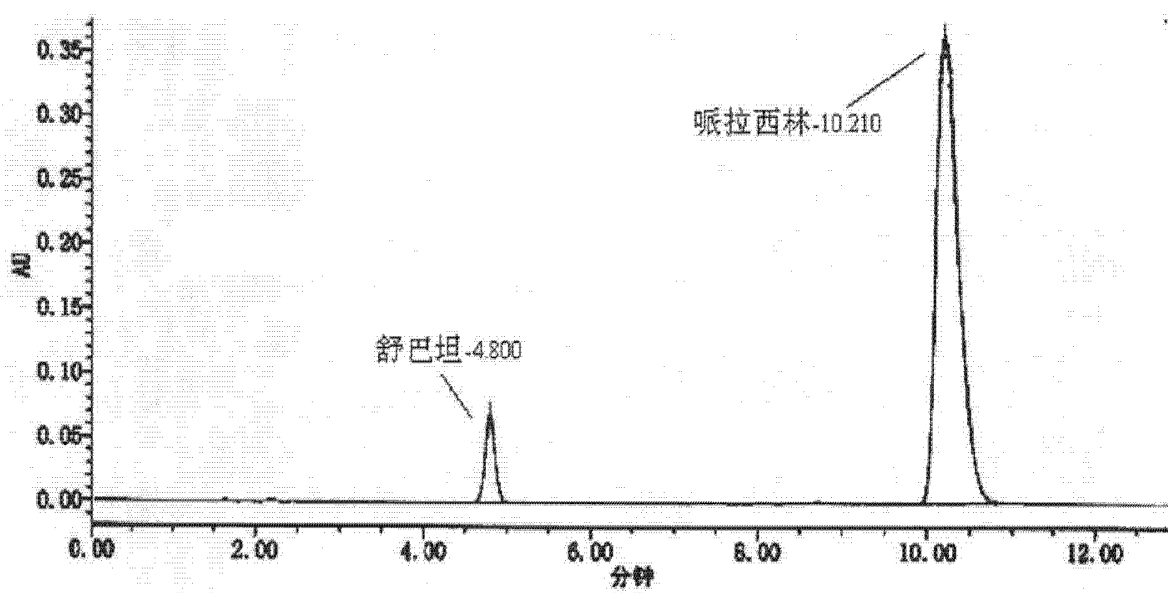


图 9