

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/7036



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/08 A61P 11/00
A61P 13/00 A61P 17/02
A61P 31/00 A61P 29/00

[21] 申请号 200410018196.3

[43] 公开日 2005 年 1 月 26 日

[11] 公开号 CN 1569010A

[22] 申请日 2004.4.29
[21] 申请号 200410018196.3
[71] 申请人 浙江大学
地址 310027 浙江省杭州市西湖区浙大路 38 号
[72] 发明人 胡富强 姚彤炜 袁虹 曾苏

[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司
代理人 赵杭丽 张法高

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 硫酸依替米星制剂及其制备方法
[57] 摘要

本发明提供一种硫酸依替米星制剂及其制备方法，该硫酸依替米星制剂与血液等渗、并在有效期内能保持药物稳定、可用于静脉给药。本发明提供的硫酸依替米星注射液通过酸或碱等 pH 调节剂增加硫酸依替米星的溶解度，加入合适的等渗调节剂后，仍能够达到足够的药物溶解度，使其达到有效的药物浓度(>10 万单位/100ml)，起到迅速杀菌作用，且在合适的 pH 范围内稳定，以满足临床用药的需要。本发明增加了硫酸依替米星药物制剂新品种，扩大临床应用范围。本发明的生产工艺设计简便、合理，生产成本低，且提高产品质量。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种硫酸依替米星制剂，其特征是：该制剂的剂型为注射液，其药物组成为

处方 1:

硫酸依替米星 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)	10 万单位 /100 ml
等渗调节剂 1	5.48 g/100 ml
或等渗调节剂 2	0.9 g/100 ml
溶媒 加至	100ml

处方 2:

硫酸依替米星 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)	5 万单位/50 ml
等渗调节剂 1	2.74 g/50 ml
或等渗调节剂 2	0.45 g/50 ml
溶媒 加至	50ml

2. 根据权利要求 1 所述的硫酸依替米星注射液，提供的硫酸依替米星在水中的溶解度>10 万单位/100ml，溶液的渗透压与血液渗透压相等。

3. 根据权利要求 1 所述的硫酸依替米星注射液的制备方法，工艺包括：

(1) 取处方量的硫酸依替米星，置于溶媒中，溶解，加入活性炭煮沸 10 分钟，用布氏漏斗抽滤脱炭，滤液 (A) 备用，

(2) 取处方量的等渗调节剂，置于溶媒中，加入活性炭搅拌均匀后加热煮沸，滤去活性炭，滤液 (B) 备用，

(3) 两液混合均匀，用 pH 调节剂调节溶液 pH，加溶媒至全量，经测定 pH 值、有关物质与含量测定合格后，用微孔滤膜精滤，灌装，加涤纶薄膜，加塞，轧盖，115℃热压灭菌 30 分钟即得。

4. 根据权利要求 3 所述的硫酸依替米星注射液的制备方法，pH 调节剂包括各类酸或碱。

5. 根据权利要求 3 和 4 所述的硫酸依替米星注射液的制备方法，pH 调节剂调节 pH 值范围在 4.0~6.5 之间。

6. 根据权利要求 3 和 4 所述的硫酸依替米星注射液的制备方法，pH 调节剂所用的酸包括无机酸（如：硫酸、盐酸、磷酸以及根据专业知识可知的其他无机酸）和有机酸（如：醋酸、乳酸、甲磺酸、枸橼酸、酒石酸、马来酸以及根据

专业知识可知的其他有机酸)。

7. 根据权利要求3和4所述的硫酸依替米星注射液的制备方法, pH调节剂所用的碱包括各类无机碱(如:氢氧化钠、氢氧化钾以及根据专业知识可知的其他无机碱)和有机碱(如:三乙醇胺以及根据专业知识可知的其他有机碱)。

8. 根据权利要求3和4所述的硫酸依替米星注射液的制备方法, 采用酸调节pH时, pH范围可控制在1~5之间, 其中优选的范围在3.0~5.0之间, 最优选的范围在4.0~5.0之间。

9. 根据权利要求3和4所述的硫酸依替米星注射液的制备方法, 采用碱调节pH时, pH范围可控制在5~11之间, 其中优选的范围在5.0~8.0之间, 最优选的范围在5.0~6.5之间。

10. 根据权利要求3和4所述的硫酸依替米星注射液的制备方法, 选用的等渗调节剂包括氯化钠、葡萄糖和山梨醇等。

硫酸依替米星制剂及其制备方法

技术领域

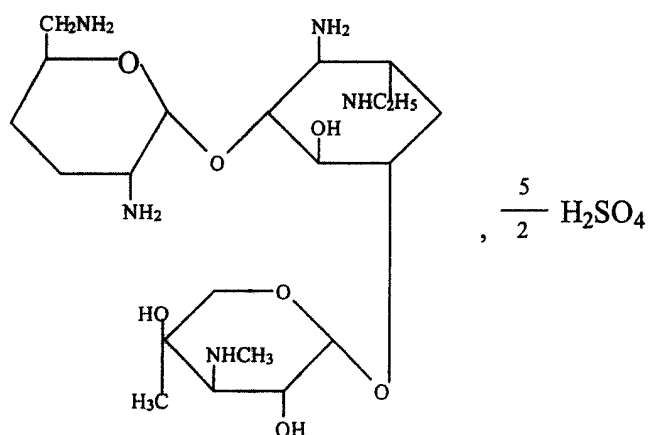
本发明属制药工程，涉及杀菌剂的药物组成及其制备工艺，尤其涉及硫酸依替米星药物组成、制剂及其制备工艺。该药物作用机理是抑制敏感菌正常的蛋白质合成，对大部分革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌有良好的抗菌作用

背景技术

硫酸依替米星为我国研制的一类新药，又名抗生素 89-07，爱大霉素，为半合成氨基糖苷类抗生素，具有抗菌谱宽、毒性低等优点。适用于对其敏感的大肠杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌、沙雷氏杆菌属、奇异变形杆菌、肠杆菌属、不动杆菌属、变形杆菌属、嗜血流感杆菌、绿脓杆菌和葡萄球菌属等引起的各种感染。其作用机理是抑制敏感菌正常的蛋白质合成，对大部分革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌有良好的抗菌作用。经 II、III 期临床试验结果证明，其临床有效率为 87.2%~91.8%，细菌清除率为 89.4%~91.7%，其对耳毒性较小。药代动力学研究结果：健康人于 1 小时内一次静脉滴注硫酸依替米星 100、150 和 200 mg，滴注完毕时的平均最高血清药物浓度分别为 11.30、14.60 和 19.79 mg/L；消除半衰期为 1.5~1.9 小时。24 小时内尿中原形药物的排出量约占给药剂量的 80%。血液中药物的蛋白结合率在 25%左右。健康人以 12 小时的间隔每日给药 2 次，连续 7 天，无明显的药物蓄积现象。

临床主要用于呼吸道感染：如急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、社区肺部感染等；**泌尿生殖系统感染：**如急性肾盂肾炎、膀胱炎、慢性肾盂肾炎和慢性膀胱炎急性发作；及**皮肤软组织感染和其他感染：**如急慢性蜂窝组炎、外伤、创伤和手术产后的感染等。是临床上治疗各种感染性疾病的有效药物。

硫酸依替米星的化学结构式如下:



分子式: $C_{21}H_{43}N_5O_7 \cdot 5/2H_2SO_4$

分子量: 722

1997 年获国家药品监督管理局批准生产。目前国内主要生产单位有无锡山禾药业股份有限公司、常州方圆制药有限公司和杭州爱大制药有限公司。其制剂有硫酸依替米星注射液和注射用硫酸依替米星, 目前尚无输液规格。临床使用的硫酸依替米星注射液有 1mL: 5 万单位和 2mL: 10 万单位的两种规格, 采用静脉滴注。由于每次使用时需溶于生理盐水或葡萄糖溶液中再进行注射, 易造成污染。为此, 为减少污染, 也为方便临床使用, 在全面文献和市场调研基础上, 将注射用小针剂改为 50mL: 5 万单位和 100mL: 10 万单位的两种输液。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种与血液等渗的、并在有效期内保持药物稳定的可用于静脉给药的硫酸依替米星注射液的药物制剂。

本发明的另一个目的是提供制备硫酸依替米星注射液的生产工艺, 该工艺包括:

(1) 取处方量的硫酸依替米星, 置于溶媒中, 溶解, 加入活性炭煮沸 10 分钟, 用布氏漏斗抽滤脱炭, 滤液 (A) 备用,

(2) 取处方量的等渗调节剂, 置于溶媒中, 加入活性炭搅拌均匀后加热煮沸, 滤去活性炭, 滤液 (B) 备用,

(3) 两液混合均匀, 用 pH 调节剂调节溶液 pH, 加溶媒至全量, 经测定 pH 值、有关物质与含量测定合格后, 用微孔滤膜精滤, 灌装, 加涤纶薄膜, 加塞, 轧盖, 115℃热压灭菌 30 分钟即得。

本发明提供的硫酸依替米星注射液的制备工艺, 考虑到人体生理条件的可耐受性, 应用于静脉注射或静脉滴注给药输液的 pH 值范围在 3.5~9.0 之间。因此, 通过酸或碱等 pH 调节剂增加硫酸依替米星的溶解度, 其最终溶液的 pH 也宜控制在此范围内, pH 调节剂包括各类酸或碱, 其中所用的酸包括无机酸 (如: 硫酸、盐酸、磷酸以及根据专业知识可知的其他无机酸) 和有机酸 (如: 醋酸、乳酸、甲磺酸、枸橼酸、酒石酸、马来酸以及根据专业知识可知的其他有机酸)。

本发明 pH 调节剂采用不同浓度的这些酸 (包括固体酸如枸橼酸等), 可不

同程度地增加硫酸依替米星溶液的稳定性, pH 范围可控制在 1~5 之间, 其中优选的范围在 3.0~5.0 之间, 最优选的范围在 4.0~5.0 之间。

本发明碱性 pH 调节剂包括各类无机碱(如: 氢氧化钠、氢氧化钾以及根据专业知识可知的其他无机碱)和有机碱(如: 三乙醇胺以及根据专业知识可知的其他有机碱)。

本发明 pH 调节剂采用不同浓度的这些碱(包括固体碱如氢氧化钠等), 可不同程度地增加硫酸依替米星溶液的稳定性, pH 范围可控制在 5~11 之间, 其中优选的范围在 5.0~8.0 之间, 最优选的范围在 5.0~6.5 之间。

本发明选用的等渗调节剂包括氯化钠、葡萄糖和山梨醇等。

本发明的又一个目的是提供硫酸依替米星注射液的药物组成, 该组成为:

处方 1:

硫酸依替米星 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)	10 万单位/100 ml
等渗调节剂 1	5.48 g/100 ml
或等渗调节剂 2	0.9 g/100 ml
溶媒 加至	100ml

处方 2:

硫酸依替米星 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)	5 万单位/50 ml
等渗调节剂 1	2.74 g/50 ml
或等渗调节剂 2	0.45 g/50 ml
溶媒 加至	50ml

本发明提供的硫酸依替米星注射液, 其硫酸依替米星在水中的溶解度>10 万单位/100ml; 溶液的渗透压与血液渗透压相等。

本发明具有以下优点: (1) 提供的硫酸依替米星注射液可达到有效的药物浓度(>10 万单位/100ml), 起到迅速杀菌作用; (2) 药液在合适的 pH 范围内稳定; (3) 加入合适的等渗调节剂后, 仍能够达到足够的药物溶解度, 并在有效期内药物稳定, 以满足临床用药的需要; (4) 增加了硫酸依替米星药物制剂新品种, 扩大临床应用范围; (5) 生产工艺设计简便、合理, 生产成本低, 且提高产品质量。

具体实施方式

本发明结合具体实施例作进一步说明。

实例 1.

取硫酸依替米星 10 万单位至约 80ml 的注射用水中，溶解，加入 5N 的醋酸调节溶液 pH，在醋酸加入的过程中，pH 随着加入的量而下降，在 pH 从 5.02 降至 1.0 的过程中，药液保持无色澄明，无药物析出。从以上实例可以看出，通过醋酸调节药液的 pH 值，当药液的 pH 控制在一定范围内（pH1.0~5.02）时，对硫酸依替米星在水溶液中溶解度无影响，可满足大于 10 万单位/100ml 的目标。

实例 2.

选用 10%的乳酸作为 pH 调节剂，采用与实例 1 相同的操作步骤，同样未出现药物析出现象。

实例 3.

选用 1N 的盐酸作为 pH 调节剂，相同与实例 1 的操作步骤，在 pH1.0~5.02 范围内，对硫酸依替米星在水中的溶解度无影响，可满足大于 10 万单位/100ml 的目标。

实例 4.

取硫酸依替米星 10 万单位溶于约 80ml 的注射用水中，加入氢氧化钠试液调节溶液 pH，当药液的 pH 值为 11.03 时，有少量固体析出，继续加入氢氧化钠试液，析出的固体量无明显增加。

实例 5.

取上述分别用醋酸、乳酸、盐酸和氢氧化钠等 pH 调节剂溶解的硫酸依替米星溶液（药物浓度均为 10 万单位/100ml，pH 值分别为 4.06，5.25，6.52，8.01）各二份，每份均为 100ml，分别加入 0.9g 的氯化钠和 5.48g 的山梨醇作等渗调节剂，室温搅拌使溶解，并置 0-5℃的冰箱中，放置 5、10 天后取样进行检查，结果见表 1。

表 1 不同等渗调节剂的加入对各种药液溶解性能的影响

pH 调节剂 (溶解药物用)	药液浓度	药液 pH 值	加入等渗调节剂后		0-5℃冷藏 10 天	
			氯化钠	山梨醇	氯化钠	山梨醇
5N 醋酸	10 万单位/100ml	4.06	+	+	+	+
10%乳酸	10 万单位/100ml	5.25	+	+	+	+
1N 盐酸	10 万单位/100ml	6.52	+	+	+	+
氢氧化钠试液	10 万单位/100ml	8.01	+	+	+	+

注：“+”表示可溶，“-”表示不互溶

由上述实验结果可知，可选用醋酸、乳酸和盐酸等作 pH 调节剂，选用山梨醇和氯化钠作等渗调节剂，使之适合于静脉注射或静脉滴注给药。本品属氨基糖苷类抗生素，不可用葡萄糖作为等渗调节剂。

实例 6.

处方组成

原辅料	规 格	
	5 万单位/瓶	10 万单位/瓶
硫酸依替米星	500 万单位 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)	1000 万单位 ($C_{21}H_{43}N_5O_7$ 计)
山梨醇	274 g	548g
(或氯化钠)	45g	90g
注射用水 加至	5000ml	10000ml
共制成	100 瓶	100 瓶

实例 7. 制备工艺

取处方量的硫酸依替米星，分散于适量热新鲜注射用水中，使溶解，加入 0.03% 活性炭煮沸 10 分钟，用布氏漏斗抽滤脱炭，滤液备用。

取处方量的山梨醇和氯化钠投入热注射用水中，使成 40-50% 的浓溶液，加入 0.1% 针用活性炭搅拌均匀后加热煮沸约 15 分钟，用布氏漏斗滤去活性炭，滤液备用。

两液混合均匀，加注射用水至全量，经测定 pH 值、有关物质与含量测定合格后，用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤。灌装 100ml 或 50ml 输液瓶，加涤纶薄膜，加

塞，轧盖，115℃热压灭菌 30 分钟即得。

实例 8.制剂的影响因素试验

(1) 光照试验

将灌封于无色玻璃输液瓶中的本品(批号 1: 等渗调节剂为山梨醇，批号 2: 等渗调节剂为氯化钠)同置于药物光照试验仪下，光照强度 4500LX±500LX，放置 5, 10 天后取样检查。结果见表 3、4。

表 3. 光照试验 (4500LX±500LX) (批号 1; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	山梨醇 含量 (%)
0	合格	4.82	无色透明溶液	6.37	104.1	99.5
5	合格	4.87	无色透明溶液	6.24	104.3	99.4
10	合格	4.81	无色透明溶液	6.29	103.4	99.4

表 4. 光照试验 (4500LX±500LX) (批号 2; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	氯化钠 含量 (%)
0	合格	4.75	无色透明溶液	6.15	103.9	100.6
5	合格	4.75	无色透明溶液	6.22	104.2	100.2
10	合格	4.68	无色透明溶液	6.22	105.2	100.5

试验结果表明，本品对光稳定。

(2) 高温试验

将灌封于无色输液瓶内的本品(批号 1: 等渗调节剂为山梨醇，批号 2: 等渗调节剂为氯化钠)置于 60℃的恒温箱中，放置 5、10 天后取样进行检查。结果见表 5、6。

表 5. 高温试验 (60℃恒温) (批号 1; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	山梨醇 含量 (%)
0	合格	4.82	无色透明溶液	6.37	104.1	99.5
5	合格	4.81	无色透明溶液	6.14	105.8	99.5
10	合格	4.84	无色透明溶液	6.26	104.2	99.4

表 6. 高温试验 (60℃恒温) (批号 2; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	氯化钠 含量 (%)
0	合格	4.75	无色透明溶液	6.15	103.9	100.6
5	合格	4.72	无色透明溶液	6.11	107.3	100.4
10	合格	4.74	无色透明溶液	6.15	106.7	100.5

试验结果表明, 本品在高温放置时有关物质无明显变化, 其它 pH 值、硫酸依替米星、氯化钠含量无明显变化, 故本品稳定。

(3) 冷藏试验

将灌封于无色输液瓶内的本品(批号 1: 等渗调节剂为山梨醇, 批号 2: 等渗调节剂为氯化钠)置于 0-5℃的冰箱中, 放置 5、10 天后取样进行检查。结果见表 7、8。

表 7. 冷藏试验 (0-5℃) (批号 1; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	山梨醇 含量 (%)
0	合格	4.82	无色透明溶液	6.37	104.1	99.5
5	合格	4.86	无色透明溶液	6.28	104.9	99.8
10	合格	4.79	无色透明溶液	6.13	102.2	99.5

表 8. 冷藏试验 (0-5℃) (批号 2; 规格: 10 万单位/100ml)

时间 (天)	澄明度	pH 值	色泽	有关物质 (%)	硫酸依替米星 含量 (%)	氯化钠 含量 (%)
0	合格	4.75	无色透明溶液	6.15	103.9	100.6
5	合格	4.76	无色透明溶液	6.18	100.2	100.6
10	合格	4.74	无色透明溶液	6.18	103.2	100.6

试验结果表明, 本品在低温放置时无药物析出, pH 值、有关物质和硫酸依替米星、氯化钠含量无明显变化, 故本品稳定

本发明涉及的部分参考文献:

1. 国家药监局标准[标准号: WS- (X-030)-2002]
2. 国家药监局标准[标准号: WS- (X-031)-2002]
3. 《中国药典》2000 版二部, 906~907 页
4. 《中国药典》2000 版二部, 38 页