

Research on the Preparation Process of Telavancin Hydrochloride for Injection

Qide Li

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang, Jiangsu, 222062, China

Abstract

Objective: To study the preparation process of Travancin star hydrochloride for injection. **Methods:** According to the reference preparation VIBATIV literature information, the prescription composition of this product was studied, and the preparation process was determined by screening the pH range and lyophilization process of the intermediate product. **Results:** The best prescription was 0.25g telavan hydrochloride, hydroxypropanobide cyclodextrin 2.5g, and mannitol 0.3125g. Water for injection was added to 12.5ml. Intermediate product pH control range 4.3~4.7. Optimum freeze-drying process: pre-freezing stage: $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ pre-freezing for 3h; primary sublimation stage: heating rate from $7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ to $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, vacuum degree is $0.250 \pm 0.050\text{ mbar}$, maintenance for 15h; analytical drying stage: $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2h. **Conclusion:** The product preparation process is reliable, the quality is controllable, and the quality is consistent with the original product.

Keywords

travancin hydrochloride; prescription screening; freeze drying process

注射用盐酸特拉万星的制备工艺研究

李其德

正大天晴药业集团有限公司, 中国·江苏 连云港 222062

摘要

目的: 对注射用盐酸特拉万星的制备工艺进行研究。**方法:** 根据参比制剂VIBATIV文献信息, 对本品处方组成进行研究, 并通过对中间产品的pH值范围和冻干工艺进行筛选, 确定制备工艺。**结果:** 最佳处方为盐酸特拉万星0.25g, 羟丙基倍他环糊精2.5g, 甘露醇0.3125g, 注射用水加至12.5mL。中间产品pH控制范围4.3~4.7。最佳冻干工艺: 预冻阶段: $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预冻3h; 一次升华阶段: 以 $7\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 升温速率至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 真空度为 $0.250 \pm 0.050\text{ mbar}$, 维持15h; 解析干燥阶段: $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 维持2h。**结论:** 产品制备工艺可靠, 质量可控, 质量保持与原研产品一致。

关键词

盐酸特拉万星; 处方筛选; 冻干工艺

1 引言

特拉万星属于脂糖肽类抗生素, 为万古霉素半合成衍生物, 用于革兰氏阳性菌引起的成人复杂性皮肤和皮肤结构感染 (cSSSI) 治疗^[1-5]。2009年9月由 Theravance 公司开发的注射用盐酸特拉万星获 FDA 批准上市, 商品名: VIBATIV, 规格: 250mg, 剂型为注射剂 (注射用无菌粉末), 采用冷冻干燥法制得, 临床主要用于复杂性皮肤和皮肤结构感染 (cSSSI) 和医院获得性/呼吸相关的细菌性肺炎 (HABP/VABP) 患者的治疗。2013年6月, 经 FDA 批准增加适应症, 用于治疗革兰氏阳性菌敏感株所致的医院获得性肺炎 (NP)^[1,2]。截至目前, VIBATIV 先后在美国和欧盟上市销售,

国内暂时没有上市销售。

2 材料

2.1 药品与试剂

盐酸特拉万星 (连云港润众制药有限公司, 批号: 19914001、19914002、19914003); 参比制剂 VIBATIV (Theravance, Inc., 批号: 381703F); 羟丙基倍他环糊精 (HP- β -CD) (西安德利生物化工有限公司, 批号: 20140323); 甘露醇 (河北华旭药业有限责任公司, 批号: 1902060); 盐酸 (湖南尔康制药股份有限公司, 批号: 100620130304) 氢氧化钠 (湖南尔康制药股份有限公司, 批号: 100920131203); 中性硼硅玻璃管制注射剂瓶 (双峰格雷斯海姆医药包装 (丹阳) 有限公司); 注射用冷冻干燥用溴化丁基橡胶塞 (西氏医药服务新加坡公司); 抗生素瓶用铝塑组合盖 (上海久正医用包装材料有限公司)。

【作者简介】 李其德 (1980-), 男, 中国江苏连云港人, 本科, 高级工程师, 从事制剂研发研究。

2.2 仪器

XS-105 电子天平 (METTLER TOLEDO); S20-pH 酸度计 (METTLER TOLEDO); 98-2 磁力搅拌器 (南京科尔仪器设备有限公司); YB-2 澄明度检测仪 (天大天发科技有限公司); LYO-1 真空冷冻干燥机 (上海东富龙科技股份有限公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

3 方法与结果

3.1 参比制剂

本研究选用由 Theravance 和 Astellas 公司共同开发上市的商品 VIBATIV 作为参比制剂。根据其在美国和欧盟公开的文献信息, 获得处方组成信息, 详见表 1。

表 1 VIBATIV 处方信息

原辅料名称	单剂量用量
盐酸特拉万星	250mg
羟丙基倍他环糊精 (HP-β-CD)	2500mg
甘露醇	312.5mg
氢氧化钠 / 盐酸	pH 调节至 4.0~5.0

3.2 处方开发

3.2.1 羟丙基倍他环糊精 (HP-β-CD) 用量研究

本品原料药水溶性较差, 采用 HP-β-CD 进行包合增容。VIBATIV 处方组成中质量比 HP-β-CD: API=10 : 1, 已有研究表明此比例对肾功能衰退和损害的影响最低。对 HP-β-CD: API 比例进行研究确认, 以原料药溶解情况为考察指标。实验方法: 称取注射用水加入烧杯中, 加入羟丙基倍他环糊精, 搅拌溶清, 加入盐酸特拉万星, 搅拌约 30min 直至溶清, 于澄明度检测仪下观察, 结果见表 2。

表 2 羟丙基倍他环糊精用量研究处方及结果

HP-β-CD: API	1 : 1	5 : 1	10 : 1
盐酸特拉万星	0.25g	0.25g	0.25g
HP-β-CD	0.25g	1.25g	2.5g
注射用水	12.5g	12.5g	12.5g
溶液现象	浑浊	无色澄明液体	无色澄明液体

当 HP-β-CD: API 质量比 ≥ 5 时, API 能够溶解完全。为降低产品副作用, 结合 VIBATIV 处方信息, 最终选择 HP-β-CD: API 质量比为 10 : 1。

3.2.2 注射用水用量研究

VIBATIV FDA 说明书: 临床使用复溶药液浓度约 15mg/mL。处方中注射用水量可能会影响原料药溶解、冻干工艺、冻干后产品性质和复溶情况。因此, 本研究主要对药液浓度为 15mg/mL 和 20mg/mL 进行考察, 结果见表 3。

表 3 不同注射用水量对比研究结果

检测项目	处方 1	处方 2
药液浓度	20mg/mL	15mg/mL
冻干产品外观	白色冻干块状物	白色冻干块状物
复溶时间 (N=5, min)	7	7
溶液澄明度与颜色	无色澄明液体	无色澄明液体
酸度	4.4	4.4
水分 (%)	0.6	0.7

结果: 药液浓度为 15mg/mL 和 19mg/mL, 对本品质量无明显影响。为缩短冻干周期, 确定本品处方药液浓度为 19mg/mL, 注射用水量约 12.5g。

3.3 pH 值范围研究

VIBATIV 复溶后溶液 pH 值 4.5 (4.0~5.0)。本研究根据 VIBATIV 处方组成, 选用盐酸或氢氧化钠作为 pH 调节剂, 考察中间产品 pH 在 4.0~5.3 范围内对本品质量的影响。

对不同 pH 值的中间产品 (4.0、4.3、4.5、4.7、5.0、5.3) 进行影响因素试验考察。考察条件: 2℃~8℃、光照 (4500±500Lux) 和高温 40℃; 时间: 10 天。

结果: ①不同 pH 值中间产品冻干后均略有下降 (约 0.2~0.3); ②经影响因素考察 10 天, 不同 pH 值的冻干样品性状、酸度、水分、可见异物、溶液澄明度与颜色无明显差异; ③有关物质项变化: 40℃考察 10 天, 杂质 M、总杂质略有增加; 光照考察 10 天, 杂质 M、总杂质略有增加; 2℃~8℃考察 10 天, 有关物质无明显变化。

3.4 确定处方

经上述实验研究, 确定本品处方组成, 详见表 4。

表 4 确定处方组成

原辅料名称	单剂量用量
盐酸特拉万星	0.25g
羟丙基倍他环糊精	2.5g
甘露醇	0.3125g
氢氧化钠 / 盐酸	适量
注射用水加至	12.5mL

* 注射用水在冻干过程中几乎完全去除。

4 制备工艺研究

4.1 冻干工艺考察

根据冷冻干燥原理, 评估产品冻干能效及产品质量。因为冻干工艺直接关系到制品的外观、溶解速度、水分及稳定性等。本品工艺开发从预冻阶段、升华干燥以及解析干燥阶段进行优化筛选, 在保证产品质量的前提下尽可能缩短冻干周期, 降低能耗。具体研究内容详见表 5 和表 6。

表 5 冻干工艺试验设计

实验批次	1912133	1912152	2001223	2001263	2002113	2004202	
预冻	温度	-35℃		-30℃		-25℃	
	降温速率	全速降温					
	时间	3h			2.5h	3h	
一次升华	温度	0℃		5℃	15℃	10℃	
	升温速率	7℃/h		8.75℃/h	15℃/h	8.75℃/h	7℃/h
	真空度	0.25mbar					
	维持时间	23h	20h	13h	15h		
解析干燥	温度	5℃; 15℃		15℃			
	升温速率	2.5℃/h; 5℃/h		5℃/h	0℃/h	5℃/h	
	真空度	0.25mbar					
	维持时间	1h; 2h	1h; 3h	3h	—	7h	2h
极限真空	真空度	0.001 mbar					
	维持时间	4h	3.3h	1.2h	2.6h	1.8h	2.4h
压力升试验	Δ P < 0.01mbar/min						

表 6 冻干工艺研究试验产品检验结果

批号	1912133	1912152	2001223	2001263	2002113	2004202	
冻干成品检验项目	性状	▲	▲	▲	▲	▲	▲
	水分/%	0.64	0.38	0.47	0.57	0.40	0.49
	酸度	4.3	4.4	4.4	4.4	4.5	4.4
	复溶时间/min	7	—	8	8	7	8
	溶液澄清度与颜色	●	●	●	●	●	●
冻干周期/h	42	39.3	26.2	23.6	31.8	26.4	

注：“▲”为白色冻干块状物，“●”为无色澄明液体。

结果：采用上述工艺制备的 6 批样品，各项指标无明显差异。

4.2 冻干工艺确定

预冻阶段：对预冻温度（-35℃、-30℃、-25℃）以及维持时间（2.5h、3h）进行研究。最终确认预冻温度 -30℃ ± 5℃，待样品温度接近板层温度时，继续维持 3h，确保样品完全冻实。

一次升华阶段：对不同升温速率（10~15℃/h、25~30℃/h），不同升华温度（0℃、5℃、10℃、15℃）、真空度进行研究。最终确认一次升华温度 0℃~10℃，板层温度升温速率以 7℃/h~10℃/h，真空度 0.250 ± 0.050mbar 维持 15min，直至样品水迹线完全消失，继续维持到样品温度接近板层温度。

解析干燥阶段：对不同升温速率（0℃/h、5℃/h），解析

干燥温度（5℃、15℃）进行研究。最终确认板层温度以 5℃/h 的升温速率升高至 15℃、维持 2h，待样品温度接近板层温度时，停止真空控制，继续保温干燥。做压力升高试验，当 Δ P < 0.010mbar/min 时，干燥结束。

5 质量对比研究

将自制样品与参比制剂进行质量对比，检测结果见表 7。

表 7 自制制剂与参比制剂质量检测结果对比

样品信息	自制样品			VIBATIV	
批号	200426	200510	200513	381703F	
性状	▲	▲	▲	▲	
酸度	4.6	4.4	4.5	4.5	
溶液澄清度与颜色	●	●	●	●	
有关物质 1 (%)	杂质 B	未检出	未检出	未检出	0.10
	杂质 C	0.15	0.17	0.14	0.88
	杂质 D	0.65	0.77	0.63	1.81
	杂质 E	未检出	未检出	未检出	未检出
有关物质 2 (%)	杂质 M	0.57	0.49	0.56	2.18
	杂质 A	0.04	0.11	0.04	0.07
	杂质 K	0.11	0.22	0.12	0.31
总杂质 (%)	2.10	1.84	1.88	5.78	
水分 (%)	0.4	0.5	0.5	0.5	
含量 (%)	100.3	100.6	100	—	

注：“▲”为白色冻干块状物，“●”为无色澄明液体。

结果：自制样品杂质水平均低于参比制剂，性状、酸度、溶液澄清度与颜色、水分和含量均与参比一致。

6 讨论

结合参比制剂文献信息，通过对处方组成和生产工艺研究，最终确认产品处方和生产工艺。产品制备工艺流程：取处方量盐酸特拉万星、羟丙基倍他环糊精和甘露醇按一定的顺序溶于注射用水中，调节料液 pH 至 4.3~4.7。在无菌条件下，用 0.2 μm 聚偏二氟乙烯（PVDF）终端微孔过滤器过滤，灌装至 30mL 西林瓶中，半加塞，装盘，送入冻干机中干，轧盖，包装，即得白色冻干块状的注射用盐酸特拉万星合格产品，溶解时，能迅速溶解成澄清溶液。质量对比研究结果证明此产品制备工艺生产可靠，质量稳定可控。

参考文献

- [1] 陈春辉,李光辉.新型脂糖肽类抗生素:特拉万星[J].中国感染与治疗杂志,2012,12(2):153-157.
- [2] 林琳.治疗革兰阳性菌感染的新型药物[J].中国药业,2009,18(13):84-86.
- [3] 邵昌,周伟澄.半合成糖肽类抗生素的研究进展[J].中国医药工业杂志,2011(5):10.
- [4] 马培奇(编译).欧盟批准盐酸特拉万星治疗由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的院内肺炎[J].上海医药,2011,32(11):1.
- [5] Stryjewski M E, Chu V H, O' Riordan W D, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006,50(3):862-867.