



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102151257 A

(43) 申请公布日 2011.08.17

(21) 申请号 201110039360.9

(22) 申请日 2011.02.17

(71) 申请人 四川科瑞德凯华制药有限公司

地址 646106 四川省泸州市泸县福集镇工业
园区

(72) 发明人 陈刚 宋庆国

(51) Int. Cl.

A61K 31/255 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

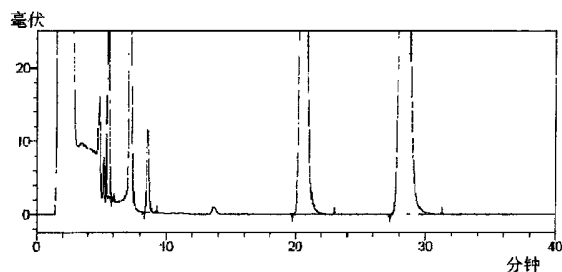
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 5 页

(54) 发明名称

一种白消安注射剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种白消安注射剂,它是将白消安溶解于含体积比为 33% 的 N, N- 二甲基乙酰胺和体积比为 67% 聚乙二醇 400 的混合溶剂中,白消安的浓度为 6mg/ml,混合溶剂中含有有机酸、有机酸碱金属或碱土金属盐,其用量占混合溶剂总量的 0.01% -5% w/v;所述的有机酸含有两个以上羧酸基团。本发明白消安注射剂可显著提高主成分的稳定性,使产品保质期延长至 24 个月以上,且产品各项指标(外观性状、四氢呋喃含量、主成分含量、杂质含量、内毒素、无菌检查等)符合质量标准要求。本发明注射剂活性成分及辅料无注射刺激性,且可作为临床注射用,在提高产品稳定性的同时又能够保证不会降低用药安全性。



1. 一种白消安注射剂,它是将白消安溶解于含体积比为 33%的 N, N- 二甲基乙酰胺和体积比为 67% 聚乙二醇 400 的混合溶剂中,白消安的浓度为 6mg/ml,其特征在于:混合溶剂中含有有机酸、有机酸碱金属或碱土金属盐,其用量占混合溶剂总量的 0.01% -5% w/v ;所述的有机酸含有两个以上羧酸基团。

2. 根据权利要求 1 所述的白消安注射剂,其特征在于:所述的有机酸、有机酸碱金属或碱土金属盐为乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠盐、乙二胺四乙酸四钠、酒石酸、枸橼酸、丁二酸、富马酸。

3. 根据权利要求 2 所述的白消安注射剂,其特征在于:所述的有机酸为酒石酸或枸橼酸。

4. 根据权利要求 3 所述的白消安注射剂,其特征在于:所述的有机酸为枸橼酸。

5. 根据权利要求 2-4 任意一项所述的白消安注射剂,其特征在于:混合溶剂中含有枸橼酸或其碱金属或碱土金属盐 0.1% -0.3% w/v。

6. 根据权利要求 5 所述的白消安注射剂,其特征在于:所述的枸橼酸碱金属盐为枸橼酸钠。

7. 一种制备权利要求 1-6 任意一项所述的白消安注射剂的方法,包括如下步骤:

a、将白消安溶解于 N,N- 甲基乙酰胺和聚乙二醇 400 的混合溶剂中,或加入单一溶剂再与另一溶剂混合,使最终溶剂中 N, N- 甲基乙酰胺和聚乙二醇 400 体积比为 1 : 2,溶液中白消安浓度为 6mg/ml ;

b、混合溶剂中加入有机酸或其碱金属或碱土金属盐,其用量占混合溶剂的 0.01% -5% w/v ;所述的有机酸含有两个以上羧酸基团;

c、加入溶解样品所用溶剂体积 0.3% 的活性炭充分搅拌,过滤;补充剩余溶剂,搅拌均匀。

d、灌装:0.22 μ m 微孔滤膜过滤,灌装。

8. 根据权利要求 7 所述的白消安注射剂的制备方法,其特征在于:所述的操作过程中环境温度不超过 35℃,相对湿度不超过 60%。

一种白消安注射剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种白消安注射剂,属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 白消安注射剂主要用于治疗慢性粒细胞白血病及真性红细胞增多症、骨髓纤维化等。目前市场销售的产品仅由 Ben Venue Laboratories, Inc 生产,我国临床使用的制剂为经 Otsuka Pharmaceutical Company, Ltd. 分装后在我国上市销售产品。关于本品的制剂有两项美国专利 US5430057 和 US5559148, 一项加拿大专利 CA2171738、一项欧盟专利 EP 0 725 637 B1。提出将本品溶于一定比例的 N,N- 二甲基乙酰胺、聚乙二醇 400 和 / 或水的混合溶液中制备而成。从白消安化学结构分析,本品不稳定性主要集中于易水解的酯键上,因而选择适宜的溶剂环境以减少酯键水解是解决本品稳定性的关键所在。显然,制剂中水分的存在不利于主成分的稳定性。

[0003] FDA 批准的该制剂说明书中对处方的描述为:白消安溶解于含 N,N- 二甲基乙酰胺(体积比,33%)和聚乙二醇 400(体积比,67%)的混合溶剂中,浓度为 6mg/ml。该制剂中的组分聚乙二醇 400 极易吸水,在生产过程中不可避免的环境暴露导致的水分吸收以及聚乙二醇 400、N,N- 二甲基乙酰胺或药物活性成分本身携带的微量水分足以影响到产品的稳定性。该产品保质期为 18 个月,活性成分白消安经降解产生有毒性的有机溶剂四氢呋喃和甲磺酸,一方面降低了药物的疗效,另一方面更增加药物的刺激性和毒性。对产品安全、稳定、有效性的控制除了选择纯度更高的原辅料外,增加产品内在的稳定性更是重中之重。这是因为产品从生产到临床应用于患者,可能会经历很长的贮存过程,而这期间所降解的产物是无法进行再次精制而将之去除的,因而选择一种更有效且安全的白消安注射剂十分必要。

[0004] 通过对文献及以往专利技术的检索,未发现其它方法可有效的提高白消安注射剂稳定性的报道。

发明内容

[0005] 本发明的技术方案是提供了一种更加稳定的白消安注射剂,本发明的另一技术方案是提供了该注射剂的制备方法。

[0006] 本发明提供了一种白消安注射剂,它是将白消安溶解于含体积比为 33% 的 N,N- 二甲基乙酰胺和体积比为 67% 聚乙二醇 400 的混合溶剂中,白消安的浓度为 6mg/ml,混合溶剂中含有有机酸、有机酸碱金属或碱土金属盐,其用量占混合溶剂总量的 0.01% -5% w/v;所述的有机酸含有两个以上羧酸基团。所述的重量体积百分含量是指每 100ml 注射液中含有两个以上羧酸基团的有机酸或其碱金属及碱土金属盐 0.01-5g。

[0007] 其中,所述的含两个以上羧酸基团的有机酸为乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠盐、乙二胺四乙酸四钠、酒石酸、枸橼酸、丁二酸、富马酸。

[0008] 进一步优选地,所述的含两个以上羧酸基团的有机酸或其碱金属及碱土金属盐为

酒石酸或枸橼酸或其碱金属及碱土金属盐。

[0009] 更进一步优选地,所述的含两个以上羧酸基团的有机酸或其碱金属及碱土金属盐为枸橼酸或其碱金属及碱土金属盐。

[0010] 其中,混合溶剂中含有枸橼酸或其碱金属及碱土金属盐 0.1% -0.3% w/v。

[0011] 本发明还提供了一种制备白消安注射剂的方法,包括如下步骤:

[0012] a、将白消安溶解于含体积比为 33% 的 N,N-二甲基乙酰胺和体积比为 67% 聚乙二醇 400 的混合溶剂中,白消安的浓度为 6mg/ml;

[0013] b、混合溶剂中加入含两个以上羧酸基团的有机酸或其碱金属及碱土金属盐,其用量占混合溶剂的 0.1% -0.3% (w/v);

[0014] c、加入溶解样品所用溶剂体积 0.3% 的活性炭充分搅拌,过滤;补充全量剩余溶剂,搅拌均匀。

[0015] d、灌装:0.22 μ m 微孔滤膜过滤,灌装;

[0016] 其中,所述的操作过程中环境温度不超过 35℃,相对湿度不超过 60%。

[0017] 发明人在实验室中发现水分的存在亦会影响到主成分在溶剂中的溶解度及活性成分的稳定性。由于本发明注射剂辅料中使用聚乙二醇 400,有很强的吸湿性,而水分含量在很大程度上决定了白消安注射剂贮藏过程的稳定性,活性炭为除内毒素/热源之用,用量可根据原辅料内毒素/热源荷载进行具体调整;且由于白消安热稳定性差,无法进行终端热灭菌,只能进行 0.22 μ m 微孔滤膜过滤除菌,灌装需在 100 级无菌区域进行。制备过程对环境所列特殊要求可保证产品生产过程中由空气所吸入得水分量达到产品要求,从而使产品降解反应降低到一定程度。

[0018] 本发明为可注射用制剂,经研究证实本发明白消安注射剂可显著提高主成分的稳定性,使产品保质期延长至 24 个月以上,且产品各项指标(外观性状、四氢呋喃含量、主成分含量、杂质含量、内毒素、无菌检查等)符合质量标准要求。本发明注射剂活性成分及辅料无注射刺激性,且可作为临床注射用,因而在提高产品稳定性的同时又能够保证不会降低用药安全性。

附图说明

[0019] 图 1 市售白消安注射剂,不含有机酸或其碱金属及碱土金属盐成分的药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0020] 图 2 实施例 1 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0021] 图 3 实施例 2 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0022] 图 4 实施例 3 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0023] 图 5 实施例 4 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0024] 图 6 实施例 5 药物溶液(选择 0.15% 丁二酸),经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0025] 图 7 实施例 6 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0026] 图 8 实施例 7 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0027] 图 9 实施例 8 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

[0028] 图 10 实施例 9 药物溶液,经 40℃ 加速考察 5 天后的高效液相色谱法样品图谱

具体实施方式

[0029] 实施例 1 本发明白消安注射剂的制备

[0030] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 1mg (占混合溶剂总量的 0.01% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀, 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0031] 实施例 2 本发明白消安注射剂的制备

[0032] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 / 枸橼酸钠 (1 : 1, m/m) 20mg (占混合溶剂总量的 0.2% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀。0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0033] 实施例 3 本发明白消安注射剂的制备

[0034] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 10mg (占混合溶剂总量的 0.1% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀。0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0035] 实施例 4 本发明白消安注射剂的制备

[0036] 取白消安原料药 60mg、酒石酸 20mg (占混合溶剂总量的 0.2% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀。0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0037] 实施例 5 本发明白消安注射剂的制备

[0038] 制备工艺同实施例 4, 其不同之处在于酒石酸可替换为乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠盐、乙二胺四乙酸四钠、枸橼酸、丁二酸、富马酸等各种含两个以上羧酸基团的有机酸或有机酸碱金属及碱土金属盐。

[0039] 实施例 6 本发明白消安注射剂的制备

[0040] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 500mg (占混合溶剂总量的 5% w/v), 加入 3.3ml N, N-甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀, 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0041] 实施例 7 本发明白消安注射剂的制备

[0042] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 100mg (占混合溶剂总量的 1% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀, 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0043] 实施例 8 本发明白消安注射剂的制备

[0044] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 20mg (占混合溶剂总量的 0.2% w/v), 加入 3.3ml N, N-甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀, 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0045] 实施例 9 本发明白消安注射剂的制备

[0046] 取白消安原料药 60mg、枸橼酸 30mg (占混合溶剂总量的 0.3% w/v), 加入 3.3ml N, N-二甲基乙酰胺, 搅拌使溶解。加入溶液体积 0.3% 的活性炭, 室温搅拌 30 分钟, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤。加入 6.7ml 聚乙二醇 400, 搅拌均匀, 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 无菌灌装。

[0047] 实施例 10 本发明白消安注射剂稳定性实验

[0048] 将实施例 1-9 制备的白消安注射液在 40℃ 条件下放置 5 天, 与市售白消安注射剂相比, 检测其中相关杂质。

[0049] 样品检测条件:

[0050] 采用高效液相色谱法进行测定

[0051] 色谱条件与系统适用性试验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 乙腈 - 水 - 三氟乙酸 (65 : 35 : 0.1) 为流动相, 检测波长为 281nm。MABD 和内标物峰对白消安峰的相对保留时间分别为 0.27 和 1.38。

[0052] 内标为 1,5- 二溴戊烷, 衍生化试剂为二乙基二硫代氨基甲酸钠。

[0053] 以白消安标准品作为外标, 计算杂质 / 内标峰面积比。

[0054] 样品及标准品均溶解于 N, N- 二甲基乙酰胺中, 内标溶解于乙醇中, 衍生化试剂溶解于水中。测定时内标加于样品及标准品溶液内, 再与衍生化试剂反应后, 高效液相色谱法检测。

[0055] 供试品中如有与 1- 甲磺酰 -4- 乙酰 - 丁二醇 (1-mesyl-4-acetyl-butanediol, 简称 MABD) 相对应的色谱峰 (对白消安峰的相对保留时间为 0.27), 按内标法以峰面积比计算 (MABD 对含量测定项下白消安的相对响应值为 1.7)。色谱图中空白溶液显示的色谱峰、未反应的二乙基二硫代氨基甲酸钠及其氧化产物的色谱峰, 对白消安峰的相对保留时间分别为约 0.35、0.49 和 0.65, 应予以扣除。

[0056] 数据解析:

[0057] 图 1-10 中 28 分钟左右色谱峰为内标物, 20 分钟左右色谱峰为白消安主峰, 其余图中未标示保留时间色谱峰均为空白样品中原有色谱峰, 在杂质计算时应扣除不计。

[0058] 具体见下表:

[0059] 市售白消安注射剂高效液相色谱法样品图谱见图 1, 峰表如下:

[0060]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
1	5.524	54780	484183	6.139
2	5.879	338	2528	0.032
3	8.559	11283	147042	1.865
4	20.538	96199	2979529	37.781
5	28.275	101364	4273090	54.183
总量		263964	7886371	100.00

[0061] 实施例 1 药物高效液相色谱法样品图谱见图 2, 峰表如下:

[0062]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
---	------	----	-----	--------

1	5.512	900	7037	0.091
2	5.888	632	5421	0.070
3	8.539	2335	30627	0.395
4	20.460	120642	3712689	47.863
5	28.153	95425	4001214	51.582
总量		219934	7756987	100.000

[0063] 实施例 2 药物高效液相色谱法样品图谱见图 3,峰表如下:

[0064]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
1	5.524	1931	15568	0.186
2	5.896	633	5508	0.066
3	8.552	253	3273	0.039
4	20.536	131948	4084962	48.755
5	28.270	101340	4269238	50.954
总量		236105	8378548	100.000

[0065] 实施例 3 药物高效液相色谱法样品图谱见图 4,峰表如下:

[0066]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比%
1	5.525	1115	8737	0.107
2	5.899	622	5456	0.067
3	8.553	269	3435	0.042
4	20.538	126021	3900351	47.675
5	28.272	101256	4263137	52.109
总量		229283	8181116	100.000

[0067] 实施例 4 药物高效液相色谱法样品图谱见图 5,峰表如下:

[0068]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比%
1	5.566	1761	14497	0.184
2	5.939	539	4756	0.060
3	8.637	5773	76422	0.970
4	20.775	112691	3526945	44.769
5	28.622	99832	4255562	54.017
总量		220596	7878182	100.000

[0069] 实施例 5 药物高效液相色谱法样品图谱见图 6, 峰表如下:

[0070]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比%
1	5.858	4514	38357	0.493
2	6.284	509	6331	0.081
3	9.221	186	2343	0.030
4	22.863	101694	3540864	45.522
5	31.755	87548	4190511	53.874
总量		194451	7778406	100.000

[0071] 实施例 6 药物高效液相色谱法样品图谱见图 7, 峰表如下:

[0072]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
1	5.868	908	6730	0.084
2	6.258	793	9470	0.118
3	22.837	105405	3745393	46.578
4	31.711	87673	4279460	53.220
总量		194779	8041053	100.000

[0073] 实施例 7 药物高效液相色谱法样品图谱见图 8, 峰表如下:

[0074]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比%
1	6.263	998	13768	0.169
2	22.840	109261	3886866	47.719
3	31.712	86923	4244724	52.112
总量		197182	8145358	100.000

[0075] 实施例 8 药物高效液相色谱法样品图谱见图 9, 峰表如下:

[0076]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
1	22.842	102715	3654996	46.358
2	31.716	86452	4229317	53.642
总量		189167	7884313	100.000

[0077] 实施例 9 药物高效液相色谱法样品图谱见图 10, 峰表如下:

[0078]

峰	保留时间	峰高	峰面积	峰面积百分比
1	6.633	32	2220	0.028
2	22.843	105033	3743645	46.799
3	31.715	86772	4253566	53.173
总量		191837	7999432	100.000

[0079] 根据检测方法中所述计算, 图 1-10 各杂质含量对比如下表:

[0080]

杂质 图谱号	RRT=0.27 (单酯化杂质)	RRT=0.29	RRT=0.41	总杂质 (除RRT=0.27)
1	21.79	0.07	3.88	3.95
2	0.54	0.17	0.69	0.86
3	0.70	0.15	0.09	0.24
4	0.38	0.14	0.09	0.24
5	0.66	0.11	1.95	2.06
6	1.90	0.26	0.06	0.32
7	0.30	0.25	未检出	0.55
8	0.03	0.26	未检出	0.28
9	0.03	0.02	未检出	0.05
10	未检出	0.16	未检出	0.16

[0081] 通过上述加速稳定性检测试验可知, 图 1 为市售白消安注射剂, 加速稳定性试验

显示总杂质含量明显高于本发明白消安注射液,质量不稳定;本发明白消安注射液中含有有机酸或其碱金属及碱土金属盐的含量为 0.01% -5% w/v 时,具有较佳的稳定性,尤其是在 0.1-0.3% w/v 时,稳定性最佳。可显著提高主成分的稳定性,使产品保质期延长至 24 个月以上,且活性成分及辅料均无注射刺激性,能在提高产品稳定性的同时又能够保证用药安全性。

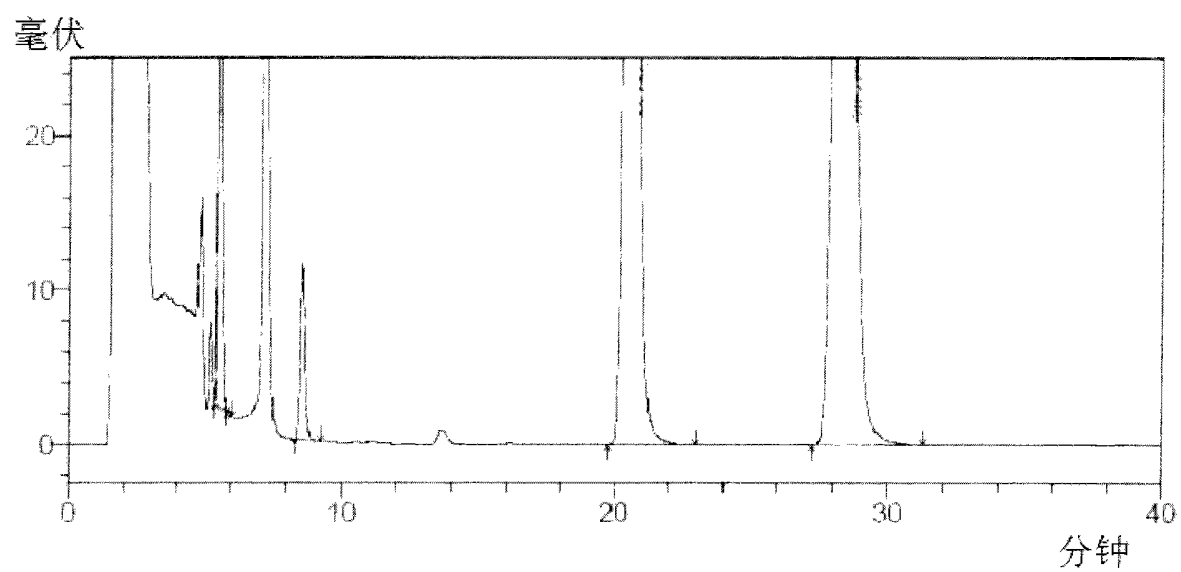


图 1

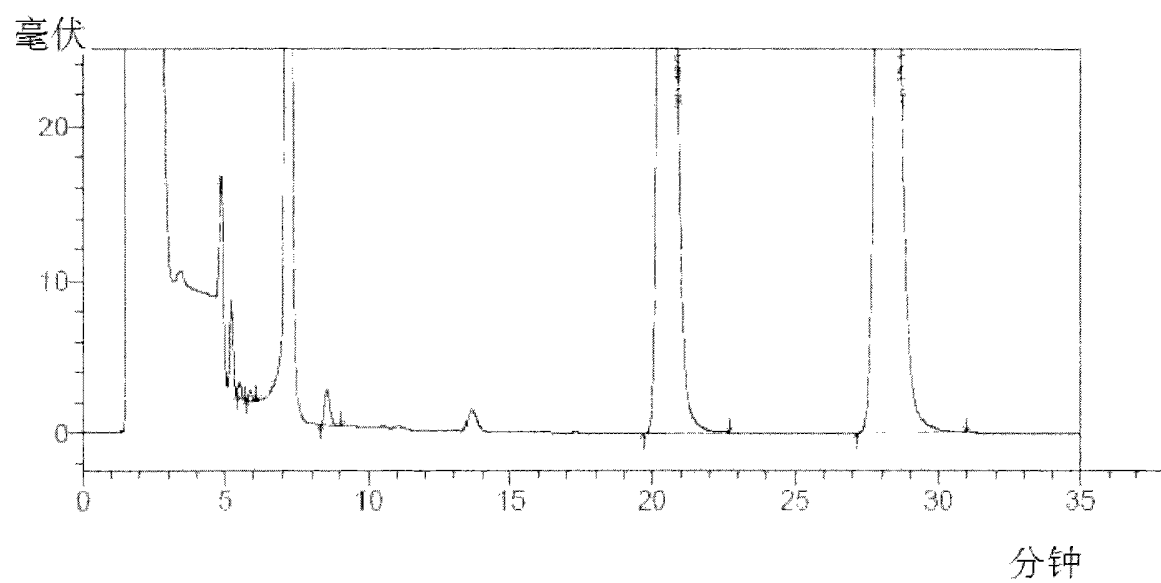


图 2

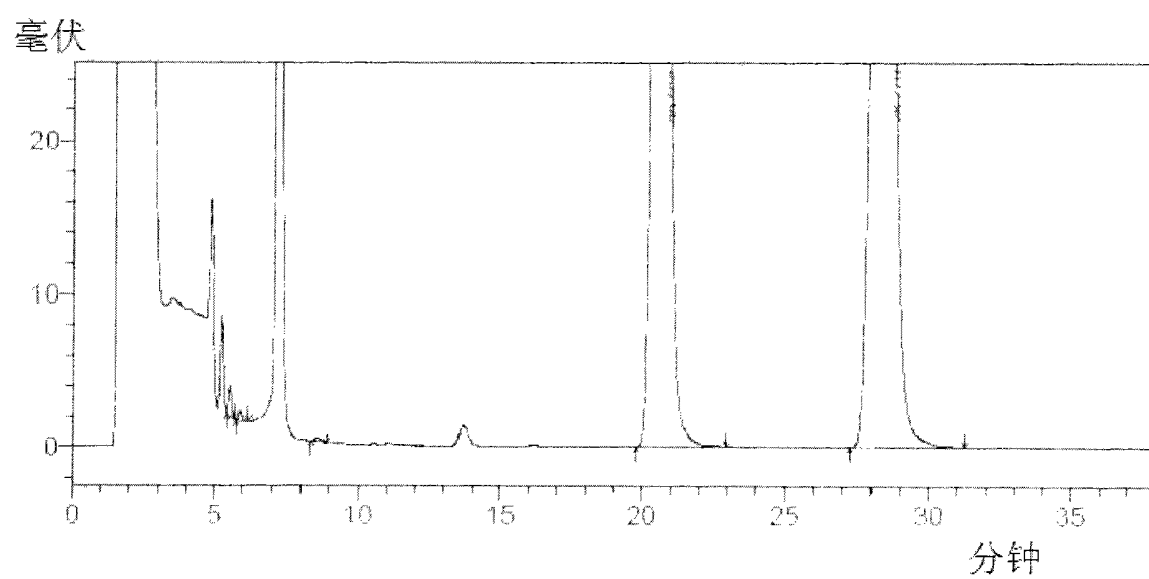


图 3

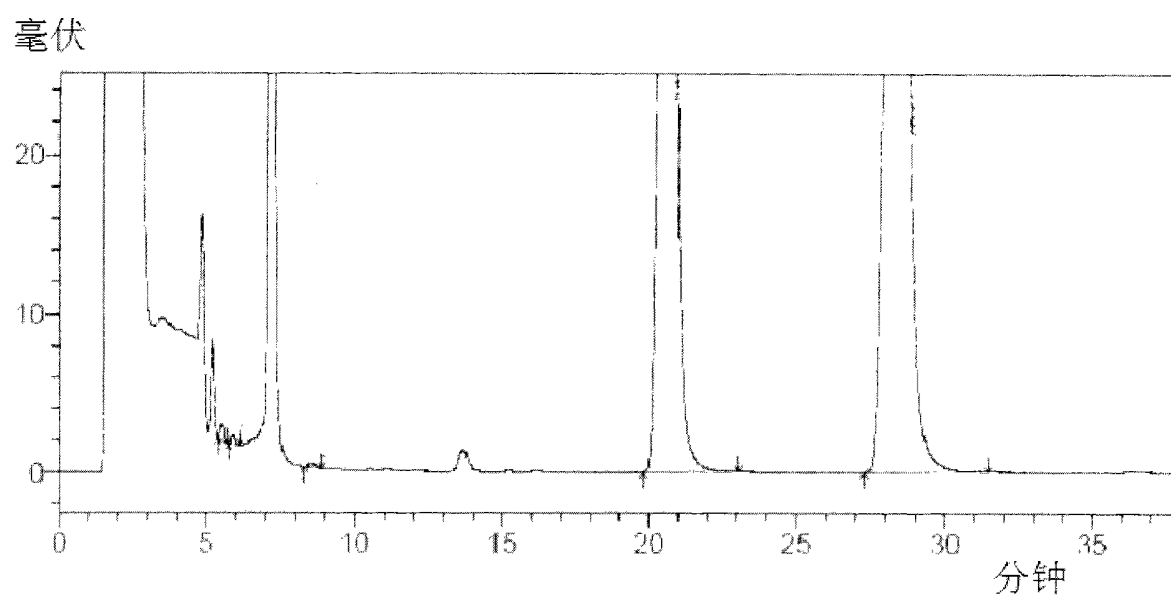


图 4

毫伏

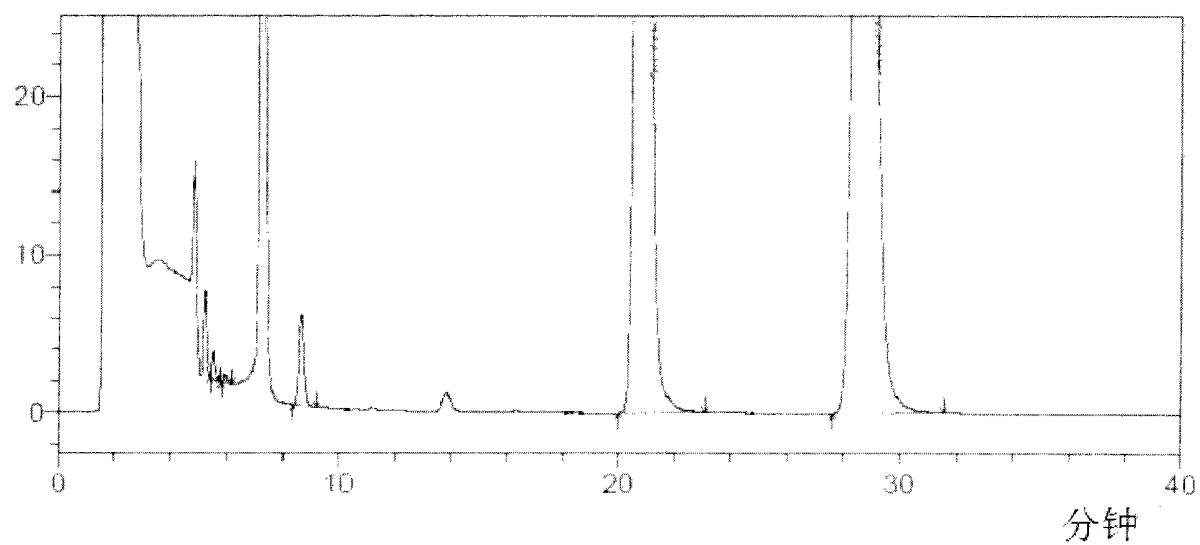


图 5

毫伏

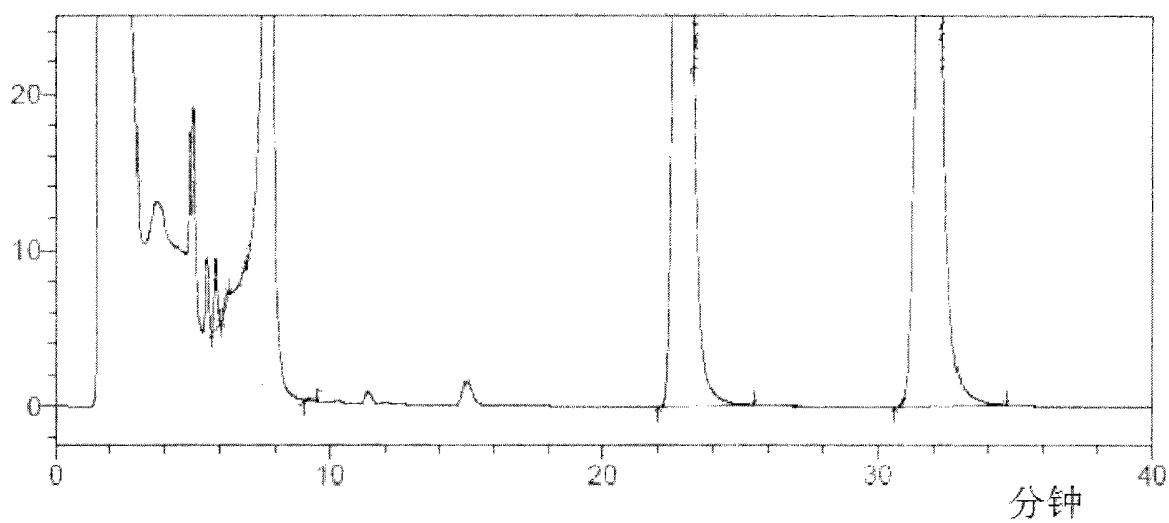


图 6

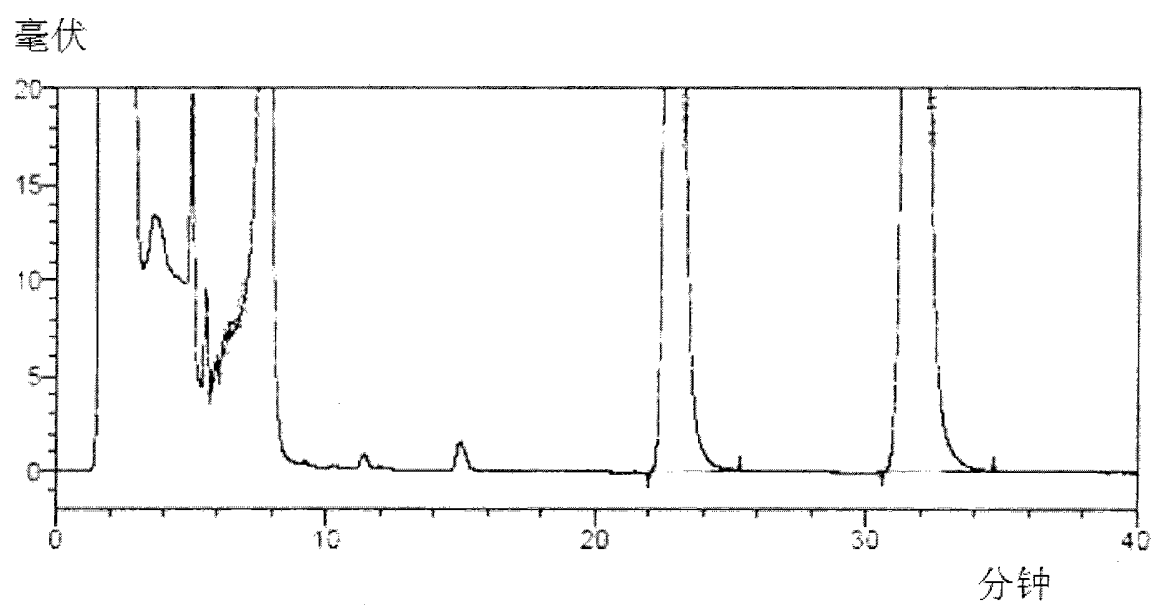


图 7

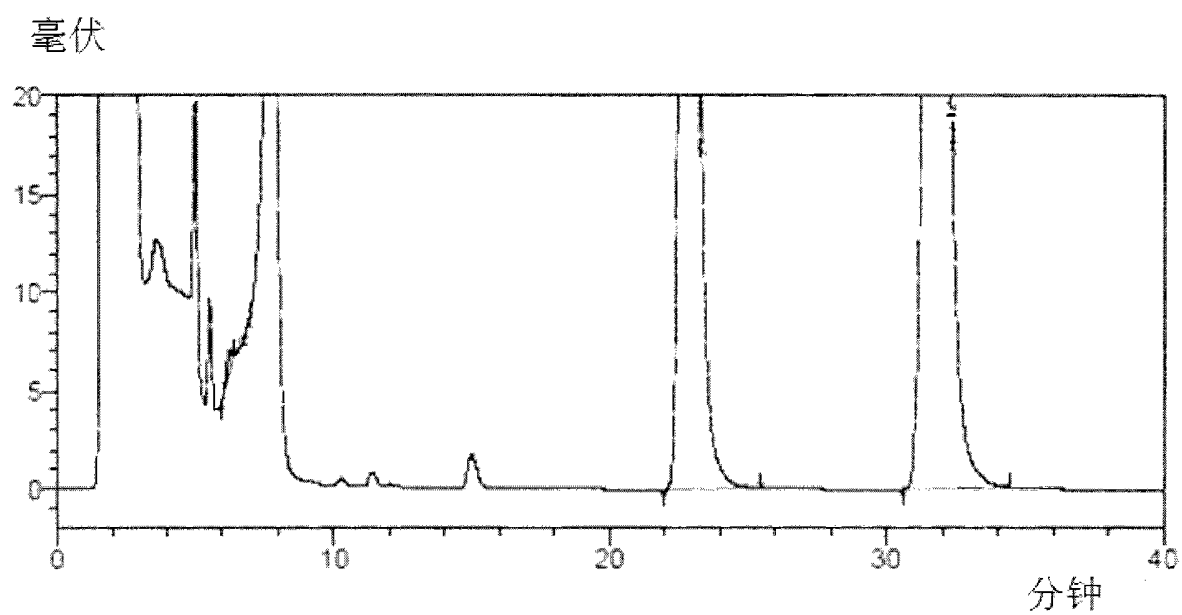


图 8

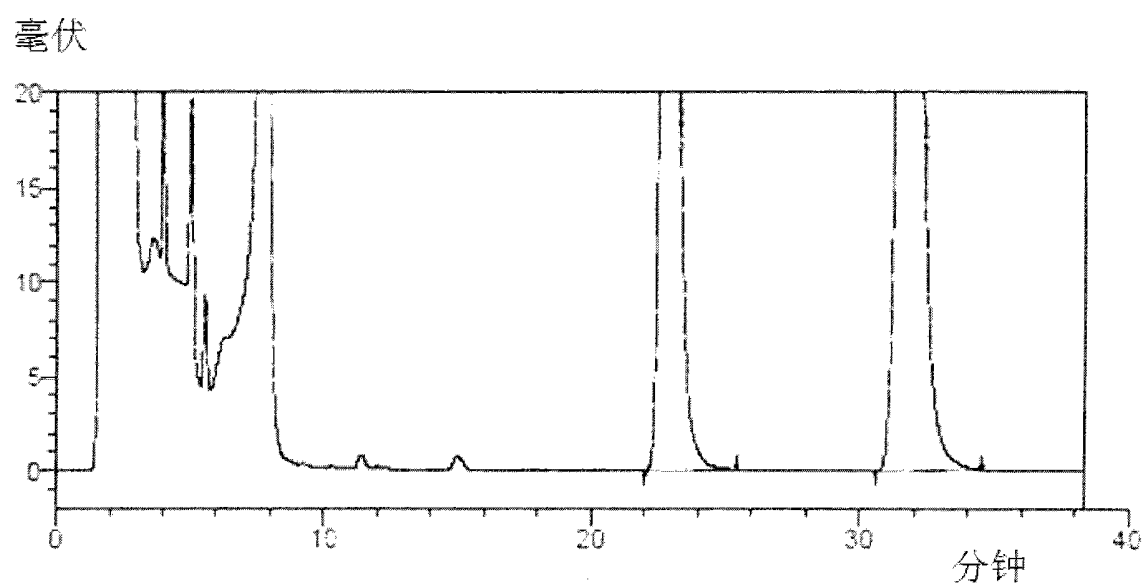


图 9

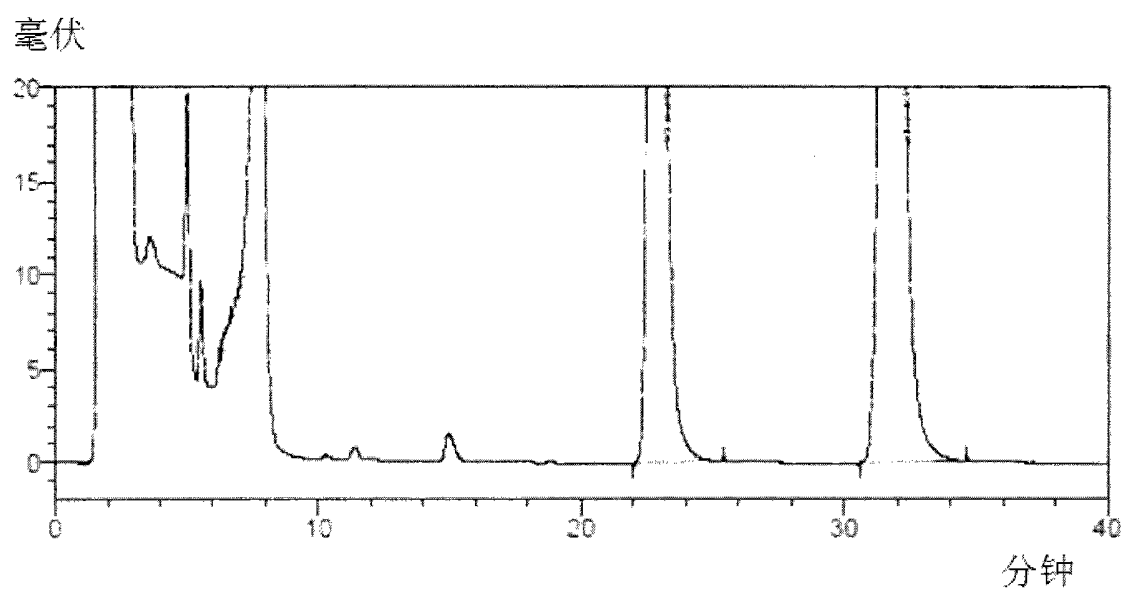


图 10