



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101966147 A

(43) 申请公布日 2011.02.09

(21) 申请号 201010293328.9

(22) 申请日 2010.09.27

(71) 申请人 四川阳光润禾药业有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区科园南二
路1号6栋A座

(72) 发明人 王颖 袁明旭 伍熹

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

布洛芬注射液组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明针对现有布洛芬注射液存在的不足,提供了一种能够显著提高产品的质量稳定性,满足临床配伍需求的布洛芬注射液及制备方法,该注射液由布洛芬和助溶剂按 1 : 1.001 ~ 2 的摩尔比制成,注射液的 pH 值为 7.5 ~ 9.0。本发明制备的布洛芬注射液对高温和强光的耐受能力显著提高,具有更好的稳定性,并对血管无刺激性,能够有效满足临床静脉滴注的要求。而且,本发明的制备方法,具有工艺简单,制成品稳定性好的优点。

1. 一种布洛芬注射液,其特征在于,该注射液由布洛芬和助溶剂按 1 : 1.001 ~ 2 的摩尔比制成。

2. 根据权利要求 1 所述的布洛芬注射液,其特征在于,所述助溶剂为精氨酸、赖氨酸、组氨酸或它们的混合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的布洛芬注射液,其特征在于,每 1 ~ 10ml 注射液中含有布洛芬 100 ~ 1000mg、助溶剂 72 ~ 1688mg。

4. 根据权利要求 3 所述的布洛芬注射液,其特征在于每 2 ~ 8ml 注射液中含布洛芬 200 ~ 800mg,助溶剂 144 ~ 1350mg。

5. 根据权利要求 4 所述的布洛芬注射液,其特种在于每 4ml 注射液含有布洛芬 400mg,助溶剂 288 ~ 675mg。

6. 根据权利要求 4 所述的布洛芬注射液,其特种在于每 8ml 注射液含有布洛芬 800mg,助溶剂 576 ~ 1350mg。

7. 根据权利要求 1 所述的布洛芬注射液,其特征在于,布洛芬和精氨酸的摩尔比为 1 : 1.05。

8. 根据权利要求 1 ~ 7 中任意一项所述的布洛芬注射液,其特征在于,该注射液的 pH 值为 7.5 ~ 9.0。

9. 权利要求 1 ~ 8 中任意一项的布洛芬注射液的制备方法,其特征在于,该方法包括下列步骤:

A、按处方量称取布洛芬和助溶剂,先取助溶剂置于容器中,加入注射用水,搅拌使之溶解,再加入布洛芬,不断搅拌使之溶解,用 pH 调节剂控制溶液的 pH 值为 7.5 ~ 9.0,再加注射用水至全量,搅拌混合均匀;

B、在 A 步骤获得的溶液中加入 0.05 ~ 0.5% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 10 ~ 30 分钟,滤过脱炭后备用;

C、将 B 步骤获得的溶液用 0.22 ~ 0.45 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明,检验,分装,灌封于安瓿瓶中制成符合注射剂要求的注射液。

10. 根据权利要求 9 所述的布洛芬注射液制备方法,其特征在于步骤 C 中通过湿热蒸汽灭菌后制得所述注射液。

11. 根据权利要求 9 所述的布洛芬注射液制备方法,其特征在于,所述 pH 调节剂为氢氧化钠或盐酸溶液。

布洛芬注射液组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及到一种布洛芬注射液及其制备方法。

背景技术

[0002] 布洛芬是解热镇痛药中的经典药物,能抑制前列腺素的合成,具有镇痛、解热和抗炎的作用。因疗效显著,不良反应少,上市后迅速在世界上广泛应用,市场不断扩大,20 世纪 80 年代后期,欧美许多国家将其转为非处方药,使其销售增长加速,现已成为全球最畅销的 OTC 药物之一。国内现有布洛芬片、布洛芬分散片、布洛芬口腔崩解片、布洛芬胶丸、布洛芬糖浆、布洛芬咀嚼片布洛芬软胶囊、布洛芬缓释胶囊、布洛芬口服混悬液等剂型上市。

[0003] 由于布洛芬在水中几乎不溶,仅在碱性溶液中易溶,说明布洛芬在水中的溶解性与溶液的 pH 值密切相关;根据 FDA 批准的布洛芬注射液说明书可知,本品在临床使用时应首先用氯化钠注射液和葡萄糖注射液稀释至布洛芬浓度不大于 4mg/ml,再进行静脉滴注。而葡萄糖注射液(pH 值为 3.2 ~ 5.5)和氯化钠注射液(pH 值为 4.5 ~ 7.0)的 pH 值均低于 7.0,与本品配伍使用时由于溶液 pH 值发生改变而导致布洛芬的析出。

[0004] 美国专利 US6727286 公开了一种布洛芬注射液,该注射液由布洛芬和精氨酸组成,该专利建议布洛芬与精氨酸的摩尔比为小于 1 : 1,但该专利并未提及这种布洛芬注射液与葡萄糖注射液和氯化钠注射液等临床配伍使用的情况。经试验验证,将该布洛芬注射液分别与葡萄糖注射液和氯化钠注射液配伍使用后出现不同程度的乳光和可见异物增加的现象,而且该注射液在 60℃ 高温条件下,10 天后还出现样品性状颜色明显改变,有关物质显著增加,4-异丁基苯乙酮杂质大于 0.1% 的现象;该注射液在常温贮藏条件下放置 6 个月不仅发生样品性状颜色的改变,而且有关物质明显增加,其长期稳定性较差,不利于其长期贮藏和临床使用。

发明内容

[0005] 本发明针对现有布洛芬注射液存在的不足,提供了一种能够显著提高产品的质量稳定性,满足临床配伍需求的布洛芬注射液及制备方法。

[0006] 本发明人通过大量试验和研究发现,改变布洛芬与助溶剂的配比,不仅大大提高了注射液的稳定性,而且解决了该注射液与葡萄糖注射液和氯化钠注射液配伍相容性问题,实现了布洛芬注射液的工业化大批量生产,从而完成了本发明。

[0007] 本发明提供一种布洛芬注射液,该注射液由布洛芬和助溶剂按 1 : 1.001 ~ 2 的摩尔比制成,其中助溶剂为精氨酸、赖氨酸、组氨酸的一种或它们的混合物,最优选的助溶剂为精氨酸。

[0008] 本发明所述的每单位剂量布洛芬注射液由下列原料制成:

[0009] 布洛芬 100 ~ 1000mg

[0010] 助溶剂 72 ~ 1688mg

[0011] 注射用水加至 1 ~ 10ml

[0012] 本发明所述的每单位剂量布洛芬注射液也可由下列原料制成：

[0013] 布洛芬 200 ~ 800mg

[0014] 助溶剂 144 ~ 1350mg

[0015] 注射用水加至 2 ~ 8ml

[0016] 本发明所述的每单位剂量布洛芬注射液也可由下列原料制成：

[0017] 布洛芬 400mg

[0018] 助溶剂 288 ~ 675mg

[0019] 注射用水加至 4ml

[0020] 本发明所述的每单位剂量布洛芬注射液也可由下列原料制成：

[0021] 布洛芬 800mg

[0022] 助溶剂 576 ~ 1350mg

[0023] 注射用水加至 8ml

[0024] 本发明还提供了一种布洛芬注射液制备方法，其步骤为：

[0025] ①、按处方量（摩尔比 1 : 1.001 ~ 2）的比例称取布洛芬和助溶剂，先将助溶剂注入注射用水使之溶解，再加入布洛芬，不断搅拌使之溶解，检查溶液的 pH 值，若溶液的 pH 值在 7.5 ~ 9.0 的范围内，则直接加注射用水至全量并搅拌混合均匀，若溶液的 pH 值小于 7.5 或者大于 9.0，则用 pH 调节剂调节溶液 pH 值为 7.5 ~ 9.0，再加注射用水至全量，搅拌混合均匀；

[0026] ②、在步骤①获得的溶液中加入 0.05 ~ 0.5% (W/V) 的针用活性炭，40 ~ 60℃保温搅拌吸附 10 ~ 30 分钟，滤过脱炭后备用；

[0027] ③、将步骤②获得的溶液用 0.22 ~ 0.45 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明，检验，分装，灌封于安瓿瓶中，使每支安瓿瓶中主药含量为 100 ~ 1000mg，灭菌（通过湿热蒸汽灭菌），检漏，灯检，得成品。

[0028] 上述步骤①中使用的 pH 调节剂为氢氧化钠或盐酸溶液。

[0029] 第③步骤中，将灌封于安瓿瓶的布洛芬溶液于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟，或者于 121℃湿热蒸汽灭菌 8 ~ 15 分钟。

[0030] 通过上述方法制得的布洛芬注射液 pH 值为 7.5 ~ 9.0。

[0031] 通过将本发明制得的布洛芬注射液和按美国专利号为 US 6727286 所公开的技术制备的布洛芬注射液（下称对比制剂）进行稳定性对比试验和临床配伍试验显示：

[0032] 1、本发明能够显著提高布洛芬注射液的稳定性

[0033] 根据影响因素试验和长期 6 个月稳定性试验结果表明，本发明制备的布洛芬注射液对高温和强光的耐受能力对比剂明显提高，稳定性更好。本发明制得的布洛芬注射液中 4-异丁基苯乙酮含量远低于对比剂，进一步说明本发明制得的布洛芬注射液安全性优于对比剂。

[0034] 2、本发明制备的布洛芬注射液能够有效满足临床用药的需求

[0035] 由室温放置 2 日和室温放置 6 个月的样品进行的临床配伍试验结果可知，本发明制备的布洛芬注射液临床配伍的静脉输注液，性状均为无色澄明液体，无可见异物，pH 值、含量、4-异丁基苯乙酮、有关物质均无明显变化，质量稳定性较好，这些数据充分说明本发明制备的布洛芬注射液能够满足临床静脉滴注的要求，且质量稳定性显著提高，患者顺应

性更好。

[0036] 3、本发明能够显著提高布洛芬注射液的安全性

[0037] 特殊安全性试验（溶血性和局部刺激性试验）结果表明，本发明制备的布洛芬注射液对血管无刺激性，无溶血性，安全性符合临床用药的需要。

[0038] 同时，本发明的制备方法，具有工艺简单，制成品稳定性好的优点。

具体实施方式

[0039] 以下结合实施例对本发明作进一步的详细描述，但并非对本发明的限制，凡依照本发明公开内容所作的任何本领域的等同替换，均属于本发明的保护范围。

[0040] 实施例 1

[0041] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分：

[0042] 布洛芬 100g

[0043] 赖氨酸 72g

[0044] 注射用水加至 1000ml

[0045] 按处方量称取赖氨酸，加入 600 ~ 900ml 注射用水，搅拌使之溶解，再加入处方量的布洛芬，不断搅拌使之溶解，测定溶液的 pH 值约为 7.3，用氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值为 7.5 ~ 8.5，再加注射用水至 1000ml，搅拌混合均匀；加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭，40 ~ 60℃ 保温搅拌吸附 20 分钟，滤过脱炭备用；将上述溶液用 0.22 μm 和 0.45 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明，半成品检验合格后，分装，灌封于 1000 支 1ml 安瓿瓶中，使每支安瓿瓶中主药含量为 100mg，于 115℃ 湿热蒸汽灭菌 30 分钟，检漏，灯检，得成品。

[0046] 实施例 2

[0047] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分：

[0048] 布洛芬 200g

[0049] 组氨酸 155g

[0050] 注射用水加至 2000ml

[0051] 按处方量称取组氨酸，加入 1200 ~ 1800ml 注射用水，搅拌使之溶解，再加入处方量的布洛芬，不断搅拌使之溶解，测定溶液的 pH 值约为 7.2，用氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值为 8.0 ~ 9.0，再加注射用水至 2000ml，搅拌混合均匀；加入配置总量 0.2% (W/V) 的针用活性炭，40 ~ 60℃ 保温搅拌吸附 20 分钟，滤过脱炭备用；将上述溶液用 0.22 μm 和 0.45 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明，半成品检验合格后，分装，灌封于 1000 支 2ml 安瓿瓶中，使每支安瓿瓶中主药含量为 200mg，于 115℃ 湿热蒸汽灭菌 30 分钟，检漏，灯检，得成品。

[0052] 实施例 3

[0053] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分：

[0054] 布洛芬 400g

[0055] 精氨酸 354g

[0056] 注射用水加至 4000ml

[0057] 按处方量称取精氨酸，加入 2400 ~ 3600ml 注射用水，搅拌使之溶解，再加入处方量的布洛芬，不断搅拌使之溶解，测定溶液的 pH 值为 7.8 ~ 8.8，再加注射用水至 4000ml，搅拌混合均匀；加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭，40 ~ 60℃ 保温搅拌吸附 20 分

钟,滤过脱炭备用;将上述溶液用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 5ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 400mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0058] 实施例 4

[0059] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0060] 布洛芬 400g

[0061] 精氨酸 506g

[0062] 注射用水加至 4000ml

[0063] 将上述处方的原辅料按照实施例 3 的方法制备成 1000 支布洛芬注射液制剂。

[0064] 实施例 5

[0065] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0066] 布洛芬 400g

[0067] 精氨酸 675g

[0068] 注射用水加至 4000ml

[0069] 按处方量称取精氨酸,加入 2400 ~ 3600ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值约为 9.3,用盐酸溶液调节溶液的 pH 值为 8.0 ~ 9.0,再加注射用水至 4000ml,搅拌混合均匀;加入配置总量 0.2% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 30 分钟,滤过脱炭备用;将上述溶液用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 5ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 400mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0070] 实施例 6

[0071] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0072] 布洛芬 800g

[0073] 精氨酸 708g

[0074] 注射用水加至 8000ml

[0075] 按处方量称取精氨酸,加入 4800 ~ 7200ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值为 8.0 ~ 9.0,再加注射用水至 8000ml,搅拌混合均匀;加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟,滤过脱炭备用;将上述溶液用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 10ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 800mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0076] 实施例 7

[0077] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0078] 布洛芬 800g

[0079] 精氨酸 1010g

[0080] 注射用水加至 8000ml

[0081] 将上述处方的原辅料按照实施例 6 的方法制备成 1000 支布洛芬注射液制剂。

[0082] 实施例 8

[0083] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0084] 布洛芬 800g

[0085] 精氨酸 1350g

[0086] 注射用水加至 8000ml

[0087] 按处方量称取精氨酸,加入 4800 ~ 7200ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值约为 9.3,用盐酸溶液调节溶液 pH 值为 7.8 ~ 8.8,再加注射用水至 8000ml,搅拌混合均匀;加入配置总量 0.2% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 30 分钟,滤过脱炭备用;将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 10ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 800mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0088] 实施例 9

[0089] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0090] 布洛芬 400g

[0091] 赖氨酸 566g

[0092] 注射用水加至 4000ml

[0093] 按处方量称取赖氨酸,加入 2400 ~ 3600ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值约为 7.3,用氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值为 8.0 ~ 9.0,再加注射用水至 4000ml,搅拌混合均匀;加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟,滤过脱炭备用;将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 5ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 400mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0094] 实施例 10

[0095] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0096] 布洛芬 800g

[0097] 组氨酸 620g

[0098] 注射用水加至 8000ml

[0099] 按处方量称取组氨酸,加入 4800 ~ 7200ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值约为 7.2,用氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值为 8.0 ~ 9.0,再加注射用水至 8000ml,搅拌混合均匀;加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭,40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟,滤过脱炭用;将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明,半成品检验合格后,分装,灌封于 1000 支 8ml 安瓿瓶中,使每支安瓿瓶中主药含量为 800mg,于 115℃湿热蒸汽灭菌 30 分钟,检漏,灯检,得成品。

[0100] 实施例 11

[0101] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0102] 布洛芬 400g

[0103] 赖氨酸 284g

[0104] 精氨酸 340g

[0105] 注射用水加至 4000ml

[0106] 按处方量称取赖氨酸和精氨酸,加入 2400 ~ 3600ml 注射用水,搅拌使之溶解,再加入处方量的布洛芬,不断搅拌使之溶解,测定溶液的 pH 值为 7.5 ~ 8.0,再加注射用水至

4000ml, 搅拌混合均匀; 加入配置总量 0.2% (W/V) 的针用活性炭, 40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟, 滤过脱炭用; 将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明, 半成品检验合格后, 分装, 灌封于 1000 支 5ml 安瓿瓶中, 使每支安瓿瓶中主药含量为 400mg, 于 121℃湿热蒸汽灭菌 10 分钟, 检漏, 灯检, 得成品。

[0107] 实施例 12

[0108] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0109] 布洛芬 800g

[0110] 组氨酸 620g

[0111] 精氨酸 780g

[0112] 注射用水加至 8000ml

[0113] 按处方量称取组氨酸和精氨酸, 加入 4800 ~ 7200ml 注射用水, 搅拌使之溶解, 再加入处方量的布洛芬, 不断搅拌使之溶解, 测定溶液的 pH 值为 7.5 ~ 8.0, 再加注射用水至 8000ml, 搅拌混合均匀; 加入配置总量 0.2% (W/V) 的针用活性炭, 40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟, 滤过脱炭用; 将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明, 半成品检验合格后, 分装, 灌封于 1000 支 8ml 安瓿瓶中, 使每支安瓿瓶中主药含量为 800mg, 于 121℃湿热蒸汽灭菌 10 分钟, 检漏, 灯检, 得成品。

[0114] 实施例 13

[0115] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0116] 布洛芬 1000g

[0117] 精氨酸 900g

[0118] 注射用水加至 10000ml

[0119] 按处方量称取精氨酸, 加入 6000 ~ 9000ml 注射用水, 搅拌使之溶解, 再加入处方量的布洛芬, 不断搅拌使之溶解, 测定溶液的 pH 值为 7.8 ~ 8.8, 再加注射用水至 10000ml, 搅拌混合均匀; 加入配置总量 0.1% (W/V) 的针用活性炭, 40 ~ 60℃保温搅拌吸附 20 分钟, 滤过脱炭备用; 将上述溶液用 0.22 μm 微孔滤膜精滤至滤液澄明, 半成品检验合格后, 分装, 灌封于 1000 支 10ml 安瓿瓶中, 使每支安瓿瓶中主药含量为 1000mg, 于 121℃湿热蒸汽灭菌 10 分钟, 检漏, 灯检, 得成品。

[0120] 试验例:

[0121] 对比制剂的制备

[0122] 按照 US6727286 实施例 1 各组分的配比, 称取 8.2g 精氨酸, 10.0g 布洛芬, 加水 100ml 制成对比制剂, 并调节其 pH 值为 7.4, 灭菌、封装, 得到对比制剂。

[0123] 将本发明制备的布洛芬注射液与对比制剂进行质量对比研究, 结果如下:

[0124] 试验例 1: 高温试验

[0125] 将本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液与对比制剂分别在 60℃和 40℃温度下进行高温试验, 分别于第 5 天和 10 天取样检验, 按重点质量指标进行检测, 分别考察性状、pH 值、有关物质、4- 异丁基苯乙酮及含量等项目, 结果见表 1、2。

[0126] 表 1 高温 60℃试验结果

[0127]

项目	取样点	性状	pH 值	有关物质 (%)	4-异丁基苯 乙酮(%)	含量 (%)
[0128]						
实施例 3 样品	0 天	无色澄明液体	8.32	0.15	0.014	100.25
	5 天	无色澄明液体	8.34	0.26	0.025	99.93
	10 天	无色澄明液体	8.32	0.40	0.054	99.98
实施例 6 样品	0 天	无色澄明液体	8.28	0.14	0.013	100.11
	5 天	无色澄明液体	8.30	0.25	0.022	99.87
	10 天	无色澄明液体	8.32	0.38	0.045	99.81
对比制剂	0 天	无色澄明液体	7.42	0.22	0.037	99.71
	5 天	微黄色的澄明液体	7.35	0.78	0.16	99.46
	10 天	浅黄色的澄明液体	7.32	1.29	0.34	98.65

[0129] 表 2 高温 40℃ 试验结果

[0130]

项目	取样点	性状	pH 值	有关物质 (%)	4-异丁基苯 乙酮(%)	含量 (%)
实施例 3 样品	0 天	无色澄明液体	8.32	0.15	0.014	100.25
	5 天	无色澄明液体	8.30	0.16	0.016	100.14
	10 天	无色澄明液体	8.32	0.17	0.022	100.18
实施例 6 样品	0 天	无色澄明液体	8.28	0.14	0.013	100.11
	5 天	无色澄明液体	8.30	0.15	0.016	99.95
	10 天	无色澄明液体	8.30	0.16	0.020	99.98
对比制剂	0 天	无色澄明液体	7.42	0.22	0.037	99.71
	5 天	几乎无色的澄明液体	7.28	0.38	0.092	99.52
	10 天	微黄色的澄明液体	7.22	0.69	0.15	99.36

[0131] 上述结果表明,本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液样品经 60℃ 放置 10 天,与 0 天相比,性状、pH 值、含量均无明显变化,有关物质和 4-异丁基苯乙酮有所增加,但仍在合格范围内,并且明显好于对比制剂;本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液样品经 40℃ 放置 10 天,与 0 天相比,性状、pH 值、含量、有关物质和 4-异丁基苯乙酮均无明显变化,并且明显好于对比制剂。由此说明,本发明的布洛芬注射液对高温的耐受能力对比制剂明显提高,稳定性更好。

[0132] 试验例 2:强光试验

[0133] 将本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液与对比制剂在 4500±500Lux 条件下

进行强光试验,分别于第 5 天和 10 天取样检验,按重点质量指标进行检测,分别考察性状、pH 值、有关物质、4-异丁基苯乙酮及含量等项目,结果见表 3。

[0134] 表 3 强光 ($4500 \pm 500\text{Lux}$) 试验结果

[0135]

项目	取样点	性状	pH 值	有关物质 (%)	4-异丁基苯乙酮 (%)	含量 (%)
实施例 3 样品	0 天	无色澄明液体	8.32	0.15	0.014	100.25
	5 天	无色澄明液体	8.33	0.16	0.019	100.19
	10 天	无色澄明液体	8.29	0.27	0.034	100.18
实施例 6 样品	0 天	无色澄明液体	8.28	0.14	0.013	100.11
	5 天	无色澄明液体	8.29	0.16	0.018	100.05
	10 天	无色澄明液体	8.30	0.26	0.032	100.14
对比制剂	0 天	无色澄明液体	7.42	0.22	0.037	99.71
	5 天	几乎无色的澄明液体	7.36	0.34	0.084	99.54
	10 天	微黄色的澄明液体	7.29	0.54	0.13	99.38

[0136] 上述结果表明,本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液样品经强光 ($4500 \pm 500\text{Lux}$) 放置 10 天,与 0 天相比,性状、pH 值、含量均无明显变化,有关物质和 4-异丁基苯乙酮有所增加,但仍在合格范围内,并且明显好于对比制剂。由此说明,本发明的布洛芬注射液对强光的耐受能力对比剂明显提高,稳定性更好。

[0137] 试验例 3:长期稳定性试验

[0138] 将本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液与对比制剂在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 下进行长期稳定性试验,分别于第 3、6 个月取样检验,按重点质量指标进行检测,分别考察性状、pH 值、有关物质、4-异丁基苯乙酮及含量等项目,结果见表 4。

[0139] 表 4 长期稳定性试验结果

[0140]

项目	取样点	性状	pH 值	有关物质 (%)	4-异丁基苯 乙酮(%)	含量 (%)
实施例 3 样品	0 月	无色澄明液体	8.35	0.11	0.008	100.98
	3 月	无色澄明液体	8.35	0.13	0.010	101.23
	6 月	无色澄明液体	8.36	0.13	0.014	100.90
实施例 6 样品	0 月	无色澄明液体	8.33	0.12	0.007	100.45
	3 月	无色澄明液体	8.36	0.11	0.011	100.37
	6 月	无色澄明液体	8.33	0.12	0.015	100.20
对比制剂	0 月	无色澄明液体	7.40	0.24	0.035	99.88
	3 月	几乎无色的澄明液体	7.35	0.56	0.12	98.14
	6 月	微黄色的澄明液体	7.33	0.88	0.18	96.88

[0141]

[0142] 上述结果表明,本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液样品经温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 下放置 6 个月,与 0 月相比,性状、pH 值、含量、有关物质和 4-异丁基苯乙酮均无明显变化;而对比制剂经温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 下放置 6 个月,与 0 月相比,性状明显改变,有关物质和 4-异丁基苯乙酮明显增加,含量明显下降。由此说明,本发明的布洛芬注射液的质量稳定性对比制剂明显提高,稳定性更好。

[0143] 试验例 4:临床配伍试验

[0144] 按照 FDA 批准的布洛芬注射液说明书上规定的用法用量,考察了本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液及对比制剂在室温放置 2 日及 6 个月,对不同 pH 值的 0.9%氯化钠注射液和 5%葡萄糖注射液配伍的稳定性。研究结果见以下表:

[0145] 表 5 室温放置 2 日发明实施例 3 样品与 0.9%氯化钠注射液配伍试验

[0146]

时间(小时)	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基 苯乙酮	含量下降率
0	无色澄明液体, 无可见异物	7.71	0.09%	0.010%	——
4	无色澄明液体, 无可见异物	7.69	0.10%	0.008%	-0.28%
8	无色澄明液体, 无可见异物	7.65	0.10%	0.008%	-0.35%
12	无色澄明液体, 无可见异物	7.67	0.11%	0.007%	-0.24%
24	无色澄明液体, 无可见异物	7.63	0.10%	0.007%	-0.09%

[0147] 表 6 室温放置 2 日发明实施例 3 样品与 5%葡萄糖注射液配伍试验

[0148]

时间（小时）	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
0	无色澄明液体，无可见异物	7.52	0.11%	0.009%	——
4	无色澄明液体，无可见异物	7.48	0.11%	0.009%	0.17%
8	无色澄明液体，无可见异物	7.45	0.11%	0.008%	-0.15%
12	无色澄明液体，无可见异物	7.42	0.10%	0.007%	-0.04%
24	无色澄明液体，无可见异物	7.45	0.10%	0.007%	0.12%

[0149] 表 7 室温放置 2 日发明实施例 6 样品与 0.9%氯化钠注射液配伍试验

[0150]

时间（小时）	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
0	无色澄明液体，无可见异物	7.68	0.06%	0.006%	——
4	无色澄明液体，无可见异物	7.65	0.08%	0.006%	-0.18%
8	无色澄明液体，无可见异物	7.65	0.07%	0.006%	-0.11%
12	无色澄明液体，无可见异物	7.64	0.07%	0.006%	0.04%
24	无色澄明液体，无可见异物	7.62	0.08%	0.007%	0.12%

[0151]

[0152] 表 8 室温放置 2 日发明实施例 6 样品与 5%葡萄糖注射液配伍试验

[0153]

时间（小时）	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
0	无色澄明液体，无可见异物	7.54	0.06%	0.006%	——
4	无色澄明液体，无可见异物	7.53	0.06%	0.006%	0.10%
8	无色澄明液体，无可见异物	7.52	0.08%	0.006%	-0.05%
12	无色澄明液体，无可见异物	7.50	0.08%	0.006%	-0.04%
24	无色澄明液体，无可见异物	7.50	0.07%	0.006%	0.17%

[0154] 表 9 室温放置 2 日对比制剂与 0.9%氯化钠注射液配伍试验

[0155]

时间(小时)	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
0	有轻微乳光	6.28	0.23%	0.06%	——
4	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.25	0.34%	0.09%	-0.22%
8	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.18	0.48%	0.12%	-0.45%
12	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.16	0.57%	0.15%	-0.79%
24	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.15	0.64%	0.18%	-0.92%

[0156] 表 10 室温放置 2 日对比制剂与 5% 葡萄糖注射液配伍试验

[0157]

时间(小时)	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
0	有轻微乳光	5.64	0.21%	0.06%	——
4	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.62	0.38%	0.11%	-0.44%
8	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.62	0.54%	0.13%	-0.62%
12	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.55	0.65%	0.17%	-0.87%
24	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.53	0.77%	0.26%	-1.24%

[0158] 由上述试验结果可知, 室温放置 2 日本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液临床配伍的静脉输注液, 性状均为无色澄明液体, 无可见异物, pH 值、含量、有关物质、4-异丁基苯乙酮均无明显变化; 而对比制剂临床配伍的静脉输注液, 性状为有乳光, 有颗粒状沉淀, 有关物质和 4-异丁基苯乙酮均有明显增加。

[0159] 表 11 室温放置 6 个月三种样品与 0.9% 氯化钠注射液配伍试验

[0160]

项目	时间(小时)	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
实施例 3 样品	0	无色澄明液体, 无可见异物	7.71	0.09%	0.010%	——
	24	无色澄明液体, 无可见异物	7.69	0.10%	0.010%	-0.20%
实施例 6 样品	0	无色澄明液体, 无可见异物	7.65	0.08%	0.008%	——
	24	无色澄明液体, 无可见异物	7.67	0.09%	0.009%	-0.14%
对比制剂	0	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.16	0.57%	0.15%	——
	24	有乳光, 有颗粒状沉淀	6.10	0.64%	0.18%	-0.72%

[0162] 表 12 室温放置 6 个月三种样品与 5% 葡萄糖注射液配伍试验

[0163]

项目	时间(小时)	外观性状	pH 值	有关物质	4-异丁基苯乙酮	含量下降率
实施例 3 样品	0	无色澄明液体, 无可见异物	7.65	0.09%	0.010%	——
	24	无色澄明液体, 无可见异物	7.62	0.10%	0.008%	-0.28%
实施例 6 样品	0	无色澄明液体, 无可见异物	7.66	0.10%	0.008%	——
	24	无色澄明液体, 无可见异物	7.63	0.11%	0.007%	-0.24%
对比制剂	0	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.78	0.57%	0.15%	——
	24	有乳光, 有颗粒状沉淀	5.71	0.64%	0.18%	-0.92%

[0164] 由上述试验结果可知, 室温放置 6 个月, 本发明实施例 3 和 6 制备的布洛芬注射液临床配伍的静脉输注液, 性状均为无色澄明液体, 无可见异物, pH 值、含量、有关物质、4-异丁基苯乙酮均无明显变化; 而对比制剂临床配伍的静脉输注液, 性状为有乳光, 有颗粒状沉淀, 有关物质和 4-异丁基苯乙酮均有明显增加, 可见其质量稳定性存在问题。由此可见本发明的布洛芬注射液可以满足临床静脉滴注的要求, 且质量稳定性显著提高, 患者顺应性更好。

[0165] 试验例 5: 特殊安全性试验

[0166] 刺激性试验

[0167] 对本发明实施例 6 的布洛芬注射液进行局部刺激性试验, 结果如下:

[0168] 给药期间和给药结束后肉眼观察注射部位外观未见充血、水肿等明显刺激现象, 病理组织学检查显示, 最后一次给药后 48h 2、4、5 号及继续观察至给药结束后第 14 天 1、3、6 号动物滴注对照品侧和滴注供试品侧耳缘静脉管腔内未见血栓形成, 管壁腔面光滑, 内皮细胞扁平、核细小、深染, 中膜平滑肌纤维稀少, 外膜纤维组织红染。管壁各层组织未见细胞肿胀、变性、坏死, 未见急慢性炎细胞浸润。皮肤表皮及附属器未见明显异常, 皮下组织未见充血水肿及炎性细胞浸润, 未见纤维组织增生。

[0169] 溶血性试验

[0170] 对本发明实施例 6 的布洛芬注射液进行溶血性试验, 结果如下:

[0171] 布洛芬注射液各管在肉眼观察期间, 均见上层液无色澄明, 红细胞全部下沉, 振摇后能很好分散, 均未出现溶血和红细胞凝聚反应, 与阴性对照管相同。阳性对照管 15 分钟即出现溶血, 上层液澄明红色, 管底无细胞残余。采用紫外可见分光光度计在 545nm 波长处测试各管吸光度值 (见表 13), 布洛芬注射液各管的溶血率均小于 5%。

[0172] 表 13 紫外可见分光光度计测试吸光度值及溶血率

[0173]

试管组别	试管编号	药物 (ml)	平均吸光度值(OD)	溶血率 (%)
供	1	0.1	0.022	1.58
试	2	0.2	0.015	0.73
品	3	0.3	0.018	1.09
组	4	0.4	0.019	1.22
管	5	0.5	0.014	0.61
阴性对照管	6	0.9%氯化钠注射液	0.009	/
阳性对照管	7	蒸馏水	0.832	100

[0174] 综上所述,本发明所述的布洛芬注射液对血管无刺激性,无溶血性,安全性符合临床用药的需要。