



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102198106 A

(43) 申请公布日 2011.09.28

(21) 申请号 201110144489.6

A61P 1/04 (2006.01)

(22) 申请日 2011.05.31

(71) 申请人 武汉普生制药有限公司

地址 430223 湖北省武汉市江夏区庙山阳光
大道 1 号

(72) 发明人 刘浏 陈葵祖 徐林华 梅媛
王萍

(74) 专利代理机构 武汉荆楚联合知识产权代理
有限公司 42215

代理人 王健

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种能同时提高稳定性和复溶性的注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂及其制备方法。该制剂包含以重量份计的兰索拉唑 20 ~ 40 份、葡聚糖 5 ~ 50 份、亚硫酸钠 5 ~ 40 份、增溶剂 5 ~ 60 份、纳米载体材料 10 ~ 100 份、冻干骨架剂 10 ~ 100 份。其制备方法为：将葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中，加入注射用水搅拌至溶解，调节 pH 值，加入兰索拉唑和纳米载体材料，继续搅拌至均匀，加入冻干骨架剂搅拌使其溶解，补充注射用水至全量，经脱色、精滤、分装、冷冻干燥得冻干制剂。

1. 一种注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂,其特征在于包含以重量份计的以下组分:兰索拉唑 20 ~ 40 份、葡聚糖 5 ~ 50 份、亚硫酸钠 5 ~ 40 份、增溶剂 5 ~ 60 份、纳米载体材料 10 ~ 100 份、冻干骨架剂 10 ~ 100 份;

其中所述的增溶剂选自聚维酮 K30 或 K15、右旋糖酐 40 或 70、环糊精及其衍生物、羟丙基- β -环糊精、泊洛沙姆类、聚山梨脂类、司盘类中的至少一种,优选羟丙基- β -环糊精;

其中所述的纳米载体材料选自聚乳酸、聚乙交酯、乙交酯与丙交酯共聚物、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚(ϵ -己内酯)及聚氰基丙烯酸烷基酯、聚碳酸酯、聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物,聚乙二醇单甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物中的至少一种,优选聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物;

其制备步骤包含:

(1)称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中,加入处方量 80% 的注射用水搅拌至溶解,用氢氧化钠调节 pH 值为 12 ~ 13;称取处方量的兰索拉唑加入上述药液中,搅拌至溶解;在搅拌下加入处方量的纳米载体材料,继续搅拌 3 ~ 5 个小时至均匀;再加入处方量的冻干骨架剂,搅拌使其溶解,补充注射用水至全量;

(2)加入溶液总体积 0.05~0.3% 的药用炭,搅拌吸附 30 ~ 50 分钟,取样,测定药液的 pH 值及含量;

(3)用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤除菌,得兰索拉唑纳米粒混悬液,经冷冻干燥得冻干制剂。

2. 根据权利要求 1 所述的注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂,其特征在重量份的以下组分为:兰索拉唑 30 份、葡聚糖 5 ~ 20 份、亚硫酸钠份 5 ~ 20 份、增溶剂 20 ~ 40 份、纳米载体材料 50 ~ 70 份、冻干骨架剂 50 ~ 70 份。

3. 根据权利要求 1—2 任一项所述的一种注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂,其特征在于所述的冻干骨架剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、氯化钠、甘氨酸中的至少一种,优选甘露醇。

4. 一种制备权利要求 1—3 任一项所述注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂的方法,其特征在于制备步骤包含:

(1)称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中,加入处方量 80% 的注射用水搅拌至溶解,用氢氧化钠调节 pH 值为 12 ~ 13;称取处方量的兰索拉唑加入上述药液中,搅拌至溶解;在搅拌下加入处方量的纳米载体材料,继续搅拌 3 ~ 5 个小时至均匀;再加入处方量的冻干骨架剂,搅拌使其溶解,补充注射用水至全量;

(2)加入溶液总体积 0.05~0.3% 的药用炭,搅拌吸附 30 ~ 50 分钟,取样,测定药液的 pH 值及含量;

(3)用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤除菌,得兰索拉唑纳米粒混悬液,经冷冻干燥得冻干制剂。

5. 根据权利要求 4 所述的一种制备权利要求 1—3 任一项所述注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂的方法,其特征在于步骤(3)中的冷冻干燥步骤为:①预冻:将分装好的药液置于-40℃预冻 3 ~ 4 小时;②升华:抽真空,升温加热 11 ~ 14 小时至-25℃,保温约 6 小时至基本干燥,再升温 2 ~ 3 小时至 0℃;③再干燥:升温 2 ~ 3 小时至 30℃,保温 3 ~ 4 小时。

注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种质子泵抑制剂类药物及其制备方法,尤其涉及一种注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 兰索拉唑(Lansoprazole), 化学名称为:2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基-1H-苯并咪唑]。兰索拉唑为抗酸及抗溃疡类药物,是第二代质子泵抑制剂,具有作用机制独特、特异性高、抑酸作用强、持续时间久等特点,可广泛应用于治疗与胃酸分泌有关的各种消化功能紊乱性疾病。

[0003] 兰索拉唑的作用机制和奥美拉唑一样,也是通过抑制胃酸分泌的最好环节 H/K-ATP 酶(质子泵)而发挥作用。但是兰索拉唑并不是直接抑制 H/K-ATP 酶,而是通过在胃壁细胞的细胞内小管的酸性环境下转化为具有生物活性的次磺酸和次磺酰胺形式的药物,该活性药物与 H/K-ATP 酶的巯基脱水偶联,从而抑制该酶的 H-K 运转机制而发挥抑制胃酸分泌作用。因此兰索拉唑可以完全阻断乙酰胆碱、胃必素、组织胺等化学介质刺激引起的胃酸分泌,具有强烈而持久的抑酸作用。

[0004] 兰索拉唑由于在酸性条件下不稳定,在胃中容易被胃酸破坏分解,制成片剂或胶囊口服吸收较慢,且生物利用度较低,因而需要将其制成注射剂,来避免由于口服而在胃中被胃酸破坏分解,提高其生物利用度。同时,注射剂还适用于伴有出血的胃溃疡、十二指肠溃疡、应激性溃疡及急性胃粘膜病变等不适用口服症状的治疗。

[0005] 由于兰索拉唑溶液的稳定性非常差,且不能高温灭菌,只能采用冷冻干燥方法制备注射剂,而采用普通制剂方法制备的兰索拉唑冻干制剂复溶后明显可见异物,不溶性微粒检查结果不合格。

[0006] 因此,现有的兰索拉唑冻干粉针都是围绕着提高其稳定性和复溶性筛选各种有效的辅料。例如:CN 101129368A 公开了一种含有兰索拉唑的冻干粉针,辅料中采用聚乙二醇作为稳定剂,虽然对提高稳定性有一定效果,但复溶性没有得到根本的解决。CN 101543474B 提供了一种以兰索拉唑为活性成分,加上氢氧化钠、生物降解聚合物、乳化剂、骨架剂、稳定剂等辅料,采用复乳法制备亚微乳剂,再进一步冻干制成注射用冻干制剂,但没有从根本上解决稳定性问题,因为亚微乳在热力学上是不稳定的,且在制备过程及贮存中乳滴都有增大的倾向。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种能同时提高稳定性和复溶性的注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂。

[0008] 本发明的另一个目的在于提供上述一种制备注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂的方法。

[0009] 本发明解决的技术方案是:一种注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂,包含以重量份

计的以下组分：兰索拉唑 20～40 份、葡聚糖 5～50 份、亚硫酸钠 5～40 份、增溶剂 5～60 份、纳米载体材料 10～100 份、冻干骨架剂 10～100 份。

[0010] 所述的注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂，优选的以重量份计的组分为：兰索拉唑 30 份、葡聚糖 5～20 份、亚硫酸钠 5～20 份、增溶剂 20～40 份、纳米载体材料 50～70 份、冻干骨架剂 50～70 份。

[0011] 所述的增溶剂选自聚维酮 K30 或 K15、右旋糖酐 40 或 70、环糊精及其衍生物、羟丙基-β-环糊精、泊洛沙姆类、聚山梨脂类、司盘类中的一种或几种，优选羟丙基-β-环糊精。

[0012] 所述的纳米载体材料选自聚乳酸、聚乙交酯、乙交酯与丙交酯共聚物、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚(ε-己内酯)及聚氰基丙烯酸烷基酯、聚碳酸酯、聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物，聚乙二醇单甲醚-聚丙交酯嵌段共聚物中的至少一种，优选聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物。

[0013] 所述的冻干骨架剂选自甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、木糖醇、氯化钠、甘氨酸中的一种或几种，优选甘露醇。

[0014] 本发明还提供了一种制备注射用兰索拉唑纳米粒冻干制剂的方法，其特征在于依次包含以下步骤：

(1) 称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中，加入处方量 80% 的注射用水搅拌至溶解，用氢氧化钠调节 pH 值至 12～13；称取处方量的兰索拉唑加入上述药液中，搅拌至溶解；在搅拌下加入处方量的纳米载体材料，继续搅拌 3～5 个小时至均匀；再加入处方量的冻干骨架剂，搅拌使其溶解，补充注射用水至全量。

[0015] (2) 加入溶液总体积 0.05%～0.3% 的药用炭，搅拌吸附 30～50 分钟，取样，测定药液的 pH 值及含量。

[0016] (3) 所配药液 pH 值和含量合格后，经 0.22 μm 微孔滤膜精滤除菌，得兰索拉唑纳米粒混悬液，经冷冻干燥得冻干制剂。

[0017] 所述冷冻干燥包含以下步骤：①预冻：将分装好的药液置于 -40℃ 预冻 3～4 小时；②升华：抽真空，升温加热 11～14 小时至 -25℃，保温约 6 小时至基本干燥，再升温 2～3 小时至 0℃；③再干燥：升温 2～3 小时至 30℃，保温 3～4 小时得冻干制剂。

[0018] 与现有技术相比，本发明的优点是：

1、选用羟丙基-β-环糊精作为增溶剂。在普通的兰索拉唑的制备工艺中，一般的增溶剂根本无法使兰索拉唑完全溶于水中，基本上是根据调节 PH 来达到溶解兰索拉唑的目的，但是在复溶的过程中往往就达不到对注射剂澄清度的要求。本发明选用羟丙基-β-环糊精包合的药物就没有这方面的弊端，不仅溶解速度快、释放快，且能增加生物体对药物的吸收，有利于提高药物的生物利用度。此外，羟丙基-β-环糊精在人体内基本上不被分解代谢，也不积累，口服羟丙基-β-环糊精绝大多数随粪便排出体外，非肠道给药基本上全部随尿液排出体外，可降低药物对人体的毒副作用。

[0019] 2、选用聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物作为生物可降解的纳米载体材料。聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物作为生物可降解的纳米载体材料，在形成乳状液和聚合固化纳米粒的过程中，药物即被包裹于纳米粒中或吸附于纳米粒表面，大大提高了兰索拉唑注射制剂的稳定性，保证了产品质量。相比较没有加入纳米载体材料的普通制剂而言，在保存条件

上有了更大范围,相比较在同等条件下的同类产品中稳定性更好,有效性更高。此外,由生物可降解的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物作为纳米粒的载体,在人体内可以得到较快的降解,相对于不可降解的纳米载体材料,使兰索拉唑在体内的释药速率和有效利用率有了较大的提高。同时,生物可降解的纳米载体材料相对于单体的聚乳酸和聚乙二醇来说,聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物的亲水性能大大提高,保证了长期澄清度的合格,并使纳米粒药物的释药性能大大改善。

[0020] 3、将羟丙基- β -环糊精与聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物(PELA)配合使用时,大大提高了兰索拉唑注射制剂的溶解度和稳定性,尤其是溶液状态的稳定性更加优良,使得兰索拉唑的能够长期保持澄清度合格状态,羟丙基- β -环糊精作为增溶剂,可以起到使纳米粒保持较小粒径的作用,同时可用于纳米颗粒的长循环修饰,提高颗粒的载药量,并额外的提高了兰索拉唑在体内的释药速率。

[0021] 4、本发明制备方法只需采用常规的工艺设备,就可工业规模、高效率生产,产品质量稳定,是一种独特和普遍适用的,低成本的工业化制备方法。

具体实施方式

[0022] 本发明申请人经过广泛而深入的研究,意外的发现,将羟丙基- β -环糊精与聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物配合使用时,大大提高了兰索拉唑注射制剂的溶解度和稳定性,尤其是溶液状态的稳定性更加优良,使得兰索拉唑的能够长期保持澄清度合格状态。本发明申请人选用羟丙基- β -环糊精作为增溶剂,选用可生物降解的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物作为纳米载体材料,是从众多增溶剂和纳米载体材料中经过多次试验,进行反复比较筛选出来的,虽然羟丙基- β -环糊精和聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物的性能是众所周知的,但将它们配合起来用于提高兰索拉唑冻干制剂的稳定性和复溶性,是本申请人经反复研究和试验才得出的解决方案,这其中还包括制备方法中配液和冷冻干燥工艺的选择,都是经过反复试验的结果。

[0023] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,以助于理解本发明的内容。

[0024] 实施例 1:

配方:兰索拉唑 30 g、葡聚糖 10g、亚硫酸钠 10g、羟丙基- β -环糊精 30g、聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物 60g、甘露醇 60g。

[0025] 制备方法:

(1)准备:常规处理配液所用管道、容器具后,以注射用水洗涤清洁;西林瓶、胶塞先粗洗后漂洗,然后烘干、灭菌、冷却备用。

[0026] (2)配液:先称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中,加入处方量 80%的注射用水搅拌使溶解,以 10mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 12.3;另称取处方量的兰索拉唑加入上述药液中,搅拌使溶解(必要时用 1mol/L 氢氧化钠溶液或 1mol/L 盐酸溶液调 pH 值);在搅拌下加入处方量的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物,继续搅拌 4 个小时至均匀。再加入处方量的甘露醇搅拌使其溶解,补充注射用水至全量。

[0027] (3)脱色:加入溶液总体积 0.1%的药用炭,室温下搅拌吸附约 40 分钟得兰索拉唑纳米粒混悬液,取样,测定药液的 pH 值及含量。

[0028] (4)过滤分装:所配药液 pH 值和含量合格后,经 0.22 μ m 微孔滤膜精滤除菌,得兰

索拉唑纳米粒混悬液,药液滤至避光的无菌储液瓶内,检查药液澄清度和可见异物合格后,分装半加塞。

[0029] (5)冷冻干燥:①预冻:将分装好的药液置于 -40°C 预冻3小时;②升华:抽真空至15Pa,升温加热12小时至 -25°C ,保温约6小时至基本干燥,再升温2小时至 0°C 。③再干燥:升温2小时至 30°C ,保温3小时,即得冻干制剂。

[0030] (6)压塞、轧盖、包装、检验、入库。

[0031] 实施例2:

配方:兰索拉唑 30 g、葡聚糖 5g、亚硫酸钠 5g、羟丙基- β -环糊精 20g、聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物 50g、甘露醇 50g。

[0032] 制备方法:

(1)准备:常规处理配液所用管道、容器具后,以注射用水洗涤清洁;西林瓶、胶塞先粗洗后漂洗,然后烘干、灭菌、冷却备用。

[0033] (2)配液:先称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中,加入处方量80%的注射用水搅拌使溶解,以10mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至12;另称取处方量的兰索拉唑加入上述药液中,搅拌使溶解(必要时用1mol/L氢氧化钠溶液或1mol/L盐酸溶液调pH值);在搅拌下加入处方量的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物,继续搅拌3个小时至均匀。再加入处方量的甘露醇搅拌使其溶解,补充注射用水至全量。

[0034] (3)脱色:加入溶液总体积0.05%的药用炭,室温下搅拌吸附约30分钟得兰索拉唑纳米粒混悬液,取样,测定药液的pH值及含量。

[0035] (4)过滤分装:所配药液pH值和含量合格后,经 $0.22\mu\text{m}$ 微孔滤膜精滤除菌,得兰索拉唑纳米粒混悬液,药液滤至避光的无菌储液瓶内,检查药液澄清度和可见异物合格后,分装半加塞。

[0036] (5)冷冻干燥:①预冻:将分装好的药液置于 -40°C 预冻4小时;②升华:抽真空至15Pa,升温加热11小时至 -25°C ,保温约6小时至基本干燥,再升温3小时至 0°C 。③再干燥:升温3小时至 30°C ,保温4小时,即得冻干制剂。

[0037] (6)压塞、轧盖、包装、检验、入库。

[0038] 实施例3:

配方:兰索拉唑 30 g、葡聚糖 20g、亚硫酸钠 20g、羟丙基- β -环糊精 40g、聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物 70g、甘露醇 70g。

[0039] 制备方法:

(1)准备:常规处理配液所用管道、容器具后,以注射用水洗涤清洁;西林瓶、胶塞先粗洗后漂洗,然后烘干、灭菌、冷却备用。

[0040] (2)配液:先称取处方量的葡聚糖、增溶剂、亚硫酸钠置于配液罐中,加入处方量80%的注射用水搅拌使溶解,以10mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至13;另称取处方量的兰索拉唑,加入上述药液中,搅拌使溶解(必要时用1mol/L氢氧化钠溶液或1mol/L盐酸溶液调pH值);在搅拌下加入处方量的聚乙二醇-聚乳酸嵌段共聚物,继续搅拌5个小时至均匀。再加入处方量的甘露醇搅拌使其溶解,补充注射用水至全量。

[0041] (3)脱色:加入溶液总体积0.3%的药用炭,室温下搅拌吸附约50分钟得兰索拉唑纳米粒混悬液,取样,测定药液的pH值及含量。

[0042] (4) 过滤分装 : 所配药液 pH 值和含量合格后, 经 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜精滤除菌, 得兰索拉唑纳米粒混悬液, 药液滤至避光的无菌储液瓶内, 检查药液澄清度和可见异物合格后, 分装半加塞。

[0043] (5) 冷冻干燥 : ①预冻 : 将分装好的药液置于 -40°C 预冻 4 小时 ; ②升华 : 抽真空至 15Pa, 升温加热 14 小时至 -25°C , 保温约 6 小时至基本干燥, 再升温 3 小时至 0°C 。③再干燥 : 升温 3 小时至 30°C , 保温 4 小时, 即得冻干制剂。

[0044] (6) 压塞、轧盖、包装、检验、入库。

[0045] 实施例 4 : 质量稳定性考察

将以上实施例 1—3 制备的样品放于温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下进行考察, 分别于 0 月、1 月、3 月、6 月取各样品进行各项检测指标检验, 结果见表 1。

[0046] 表 1 :

时间	样品	性状	碱度	澄清度	有关物质 (%)	含量 (%)
0 月	实施例 1	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.21	101.3
	实施例 2	类白色疏松块状物	12.1	澄清	0.19	100.1
	实施例 3	类白色疏松块状物	12.1	澄清	0.20	103.7
1 月	实施例 1	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.21	101.2
	实施例 2	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.20	100.1
	实施例 3	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.21	103.1
3 月	实施例 1	类白色疏松块状物	12.3	澄清	0.22	101.2
	实施例 2	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.22	100.0
	实施例 3	类白色疏松块状物	12.1	澄清	0.22	102.9
6 月	实施例 1	类白色疏松块状物	12.2	澄清	0.23	101.0
	实施例 2	类白色疏松块状物	12.1	澄清	0.25	99.9
	实施例 3	类白色疏松块状物	12.0	澄清	0.25	102.8

以上结果表明三批样品在温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 6 个月, 性状、碱度、澄清度、有关物质、含量检测均无明显变化, 各项指标均符合标准要求, 产品质量稳定。

[0047] 实施例 5：安全性试验

异常毒性检查。依据《中国药典》2010 年版附录 XI C 异常毒性检验法,将本发明制备的样品用氯化钠溶液稀释成一定浓度的供试品溶液,注入符合试验要求的小鼠体内,结果小鼠在 48 小时内均没有死亡现象,说明本品异常毒性符合规定。

[0048] 细菌内毒素检查。依据《中国药典》2010 年版附录 XI E 项进行检查,结果符合规定。