



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103142992 A

(43) 申请公布日 2013.06.12

(21) 申请号 201210452226.6

(22) 申请日 2012.11.13

(71) 申请人 湖北一半天制药有限公司

地址 433300 湖北省荆州市监利县城东工业  
园

(72) 发明人 易镇海 李方芝

(51) Int. Cl.

A61K 38/05(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61P 3/02(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 31/401(2006.01)

A61K 31/405(2006.01)

A61K 31/4172(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

复方氨基酸注射液 15 双肽的制备方法

(57) 摘要

本发明属医药技术领域,具体而言,主要涉及复方氨基酸注射液 15 双肽的制备方法。本发明提供了一种含 15 种氨基酸和 2 种双肽注射液,所述注射液通过采用在注射液配制过程中抽真空,充氮气的处理,避免了配制灌装过程中溶液长时间与氧气接触,导致氨基酸氧化降解,溶液颜色加深;本发明所述方法按照氨基酸的溶解难易程度分次分批进行溶解,避免因难溶氨基酸在配制过程中析出结晶,最大限度的保证了氨基酸注射液的稳定性和质量。工艺科学合理,操作简单,成本低,且对生产设备要求较低。

1. 一种复方氨基酸双肽注射液的制备方法,其特征在于它包括以下步骤:

(1)按每 1000ml 复方氨基酸注射液的配方量称取以下组分:

L- 异亮氨酸	5.60
L- 亮氨酸	7.90
L- 赖氨酸醋酸盐	12.70
L- 甲硫氨酸	5.60
L- 苯丙氨酸	5.85
L- 苏氨酸	5.60
L- 色氨酸	1.90
L- 缬氨酸	7.30
L- 精氨酸	11.30
L- 组氨酸	6.80
L- 丙氨酸	16.00
L- 脯氨酸	6.80
L- 门冬氨酸	3.40
L- 谷氨酸	5.60
L- 丝氨酸	4.50
甘氨酸谷氨酰胺	30.27
甘氨酸酪氨酸	3.45

(2)对生产过程进行充氮处理,保证溶液残氧率在 4% 以下;

(3)向配制容器中加入全量 50%~90% 的注射用水,加热注射用水至一定温度,投入处方量的第一组氨基酸;搅拌溶解后,降温至一定温度,投入处方量的第二组氨基酸;搅拌溶解后,降温至一定温度,投入处方量的双肽,搅拌溶解;

(4)将上述溶液在充氮条件下,加入用适量的注射用水溶解了处方量活性炭的溶液(活性炭浓度为 0.05%~0.2%),保温搅拌 5 分钟至 20 分钟;冷却至室温后,加注射用水至全量,搅拌混匀;溶液经钛棒过滤器循环过滤脱炭至澄清;

(5)将过滤后的溶液灌装入包装容器中,灌装前后包装容器进行抽真空、充氮处理,灌装后的产品在 105℃~121℃灭菌 5~40 分钟。

2. 如权利要求 1 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于由 15 种氨基酸和 2 种双肽组成。

3. 如权利要求 1 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于生产过程中,采取全程充氮保护,控制溶液残氧率在 5% 以下。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于氨基酸溶解采用四组分批分次溶解,第一组溶解温度为 85℃~70℃;第二组溶解温度为 50℃~70℃;第三组溶解温度为 40℃~60℃。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于含有 pH 调节剂,pH 调节剂选自亚硫酸钠、柠檬酸钠、柠檬酸、氢氧化钠、磷酸氢二钠或磷酸二氢钠、磷酸二氢钾或磷酸氢二钾。

6. 如权利要求 6 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于生产过程中充入氮气的纯

度 $\geq 99.999\%$ 。

7. 如权利要求 1 所述的复方氨基酸双肽注射液,其特征在于所含甘氨酸谷氨酰胺和甘氨酸酪氨酸重量比为 100 :16 至 100 :20。

## 复方氨基酸注射液 15 双肽的制备方法

### 技术领域

[0001] 复方氨基酸注射液 15 双肽(2) 是含 15 种氨基酸和 2 种双肽注射液, 本发明涉及该药物的制备方法, 属于医药技术领域。

### 背景技术

[0002] 20 世纪 30 年代 Robert Elemn 观察到作为蛋白质水解产物形式的氨基酸可以安全的用于人, 这是迈向肠外营养的重要第一步。全胃肠外营养系 1968 年 Dudric 首先报道, 即经静脉供应人体所需的全部营养物质, 包括脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、维生素、电解质和微量元素, 使不能经口摄食的病人得以长期生存, 这是现代营养治疗学上的一项重大成就, 凡在疾病过程中口服营养不能或不充分而需营养支持的患者均为适应症, 主要有无法从胃肠道正常摄食, 消化道需要休息安静, 高代谢患者, 配合其他治疗。

[0003] 氨基酸营养液的基石, 其作用是维持细胞结构, 产生消化酶、激素和血浆蛋白。选择氨基酸制剂时, 需考虑氨基酸液所提供的总氮量必须充分满足机体的需要。混合液中必须含有 8 种必需氨基酸和 2 种半必需氨基酸, 各种必需氨基酸之间的量应符合国际公认的模式, 同时制剂中应提供多种非必需氨基酸。复方氨基酸液应含有体内组织中的各种氨基酸, 且在配方上尽量与人体氨基酸的比例相近, 称之为“平衡型氨基酸液”。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供复方氨基酸双肽注射液的制备方法, 解决氨基酸溶液制备过程中, 因氨基酸不稳定而影响产品质量的问题。

[0005] 本发明是这样实现的:

本发明复方氨基酸注射液包括下列重量份的组分:

L- 异亮氨酸	5.60
L- 亮氨酸	7.90
L- 赖氨酸醋酸盐	12.70
L- 甲硫氨酸	5.60
L- 苯丙氨酸	5.85
L- 苏氨酸	5.60
L- 色氨酸	1.90
L- 缬氨酸	7.30
L- 精氨酸	11.30
L- 组氨酸	6.80
L- 丙氨酸	16.00
L- 脯氨酸	6.80
L- 门冬氨酸	3.40
L- 谷氨酸	5.60

L- 丝氨酸	4.50
甘氨酸谷氨酰胺	30.27
甘氨酸酪氨酸	3.45
(1)按每 1000ml 复方氨基酸注射液的配方量称取以下组分：	
L- 异亮氨酸	5.60
L- 亮氨酸	7.90
L- 赖氨酸醋酸盐	12.70
L- 甲硫氨酸	5.60
L- 苯丙氨酸	5.85
L- 苏氨酸	5.60
L- 色氨酸	1.90
L- 缬氨酸	7.30
L- 精氨酸	11.30
L- 组氨酸	6.80
L- 丙氨酸	16.00
L- 脯氨酸	6.80
L- 门冬氨酸	3.40
L- 谷氨酸	5.60
L- 丝氨酸	4.50
甘氨酸谷氨酰胺	30.27
甘氨酸酪氨酸	3.45

(2)对生产过程进行充氮处理,保证溶液残氧率在 4% 以下；

(3)向配制容器中加入全量 50%~90% 的注射用水,加热注射用水至一定温度,投入处方量的第一组氨基酸；搅拌溶解后,降温至一定温度,投入处方量的第二组氨基酸；搅拌溶解后,降温至一定温度,第三组投入处方量的双肽,搅拌溶解完毕；

(4)将上述溶液在充氮条件下,加入用适量的注射用水溶解了处方量活性炭的溶液(活性炭浓度为 0.05%~0.2%),保温搅拌 5 分钟至 20 分钟；冷却至室温后,加注射用水至全量,搅拌混匀；溶液经钛棒过滤器循环过滤脱炭至澄明；

(5)将过滤后的溶液灌装入包装容器中,灌装前后包装容器进行抽真空、充氮处理,灌装后的产品在 105℃~121℃灭菌 5~40 分钟。

[0006] 对上述技术方案的进一步改进：所述(2)、(4)、(5)中充入氮气的浓度为 $\geq 99.999\%$ 。

[0007] 对上述技术方案的进一步改进：所述(3)中第一组氨基酸溶解注射用水加热温度为 95℃~70℃。

[0008] 对上述技术方案的进一步改进：所述(3)中第二组氨基酸溶解注射用水加热温度为 50℃~70℃。

[0009] 对上述技术方案的进一步改进：所述(3)中第三组双肽溶解注射用水加热温度为 40℃~60℃。

[0010] 本发明是含有甘氨酸谷氨酰胺双肽、甘氨酸酪氨酸双肽和 15 种复方平稳的氨基酸。每升中含有以甘氨酸谷氨酰胺形式存在的谷氨酰胺,酪氨酸；由于未再添加游离的甘氨酸。

酸,双肽结构的氨基末端的氨基酸无不平衡现象产生。而普通传统的复合氨基酸注射液不含谷氨酰胺。以 10% 复合氨基酸注射液(18-F)为例,基氮浓度为 1.52g/100ml。因此,本品比普通复方氨基酸更为完善,尤其对创伤、败血症和某些器官衰竭危重病人分解状况更方便、合理。

## 具体实施方式

[0011] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细说明。

### [0012] 实施例 1

按如下步骤配制复方氨基酸双肽注射液：

(1)按每 1000ml 复方氨基酸注射液的配方量称取以下组分：

L- 异亮氨酸	6.10
L- 亮氨酸	8.20
L- 赖氨酸醋酸盐	11.55
L- 甲硫氨酸	5.85
L- 苯丙氨酸	9.10
L- 苏氨酸	5.55
L- 色氨酸	2.00
L- 精氨酸	11.50
L- 缬氨酸	7.50
L- 组氨酸	9.25
L- 丙氨酸	15.85
L- 脯氨酸	9.25
L- 门冬氨酸	3.65
L- 谷氨酸	6.10
L- 丝氨酸	4.55
甘氨酸谷氨酰胺	31.58
甘氨酸酪氨酸	3.15

(2)对生产过程进行充氮处理,保证溶液残氧率在 4% 以下；

(3)向配制容器中加入全量 90% 的注射用水,加热注射用水至 80℃,投入处方量的第一组氨基酸；搅拌溶解后,降温至 75℃,投入处方量的第二组氨基酸；搅拌溶解后,降温至 50℃,投入处方量的第三组双肽,搅拌溶解完毕；

(4)将上述溶液在充氮条件下,加入用适量的注射用水溶解了处方量活性炭的溶液(活性炭浓度为 0.1%),保温搅拌 20 分钟；冷却至室温后,加注射用水至全量,搅拌混匀；溶液经钛棒过滤器循环过滤脱炭至澄清；

(5)将过滤后的溶液灌装入包装容器中,灌装前后包装容器进行抽真空、充氮处理,灌装后的产品在 121℃湿热灭菌 10 分钟。

[0013] 为了说明本发明复方氨基酸双肽注射液的制备方法,能够生产出合格稳定的产品,按照实施例 1 制备的复方氨基酸双肽注射液,于 121℃湿热灭菌 10 分钟。所得样品于室温条件下放置,分别于 3、6、9、12、18、24 个月取样检测,测定其性状、pH 值、透光率、可见异

物、氨基酸和双肽含量等项目。含量测定采用日本日立氨基酸分析仪进行分离测定,结果见表 1:

表 1 复方氨基酸双肽注射液室温留样考察结果

成分	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
性状	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体
pH 值	5.8	5.8	5.7	5.8	5.8	5.8	5.8
透光率(%)	99.0	98.8	98.6	98.7	98.5	98.4	98.1
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
细菌内毒素	符合规定	—	符合规定	—	—	—	符合规定
无菌	符合规定	—	符合规定	—	—	—	符合规定
丙氨酸	98.3	98.3	98.1	97.9	97.2	97.0	96.9
精氨酸	99.2	98.4	97.5	97.4	97.7	97.1	96.8
天冬氨酸	96.9	97.1	96.8	96.4	96.0	95.7	95.0
谷氨酸	98.8	98.2	98.1	97.9	97.6	96.9	96.2
组氨酸	99.7	99.3	98.7	98.6	97.4	96.7	96.1
异亮氨酸	98.7	98.6	98.1	97.8	97.3	97.0	96.3
亮氨酸	97.8	97.9	97.0	96.8	96.1	95.6	95.2
醋酸赖氨酸	98.8	98.7	98.1	97.8	97.3	96.5	95.9
蛋氨酸	97.0	97.1	97.1	96.9	96.3	95.8	95.2
苯丙氨酸	97.8	97.5	97.4	97.3	96.7	95.9	95.2
脯氨酸	97.5	97.4	97.6	97.5	97.4	97.8	97.0
丝氨酸	96.7	95.8	95.3	94.7	93.7	93.2	92.7
苏氨酸	97.3	97.2	97.2	96.2	95.7	95.4	94.8
色氨酸	98.9	98.6	98.5	97.9	97.8	96.9	96.2
缬氨酸	98.8	98.4	98.1	97.8	97.3	97.3	96.7
甘氨酸-L-谷氨酰胺	98.0	97.8	97.8	97.1	97.0	96.7	96.2
甘氨酸-L-酪氨酸	99.5	99.2	99.3	98.9	98.5	98.3	97.2

结果表明,本发明复方氨基酸双肽注射液在室温条件下存放 24 个月后,性状、pH 值、透光率和氨基酸和双肽含量等指标与 0 个月样品相比无明显变化。

#### [0014] 实施例 2

按如下步骤配制复方氨基酸双肽注射液:

(1)按每 1000ml 复方氨基酸注射液的配方量称取以下组分:

L- 异亮氨酸	6.10
L- 亮氨酸	8.20
L- 赖氨酸醋酸盐	11.55
L- 甲硫氨酸	5.85
L- 苯丙氨酸	9.10
L- 苏氨酸	5.55
L- 色氨酸	2.00
L- 精氨酸	11.50
L- 缬氨酸	7.50
L- 组氨酸	9.25
L- 丙氨酸	15.85
L- 脯氨酸	9.25
L- 门冬氨酸	3.65
L- 谷氨酸	6.10
L- 丝氨酸	4.55
甘氨酸谷氨酰胺	31.58
甘氨酸酪氨酸	3.15

(2)对生产过程进行充氮处理,保证溶液残氧率在 4% 以下;

(3)向配制容器中加入全量 90% 的注射用水,加热注射用水至 85℃,投入处方量的第一组氨基酸;搅拌溶解后,降温至 75℃,投入处方量的第二组氨基酸;搅拌溶解后,降温至 50℃,投入处方量的第三组双肽;搅拌溶解完毕;

(4)将上述溶液在充氮条件下,加入用适量的注射用水溶解了处方量活性炭的溶液(活性炭浓度为 0.05%),保温搅拌 20 分钟;冷却至室温后,加注射用水至全量,搅拌混匀;溶液经钛棒过滤器循环过滤脱炭至澄清;

(5)将过滤后的溶液灌装入包装容器中,灌装前后包装容器进行抽真空、充氮处理,灌装后的产品在 121℃湿热灭菌 12 分钟。

[0015] 为了进一步说明本发明复方氨基酸双肽注射液的制备方法,能够生产出合格稳定的产品,按照实施例 1 制备的复方氨基酸双肽注射液,于 121℃湿热灭菌 12 分钟。所得样品于 40℃条件下放置,分别于 1、2、3、6 个月取样检测,测定其性状、pH 值、透光率、可见异物、氨基酸和双肽含量等项目。含量测定采用日本日立氨基酸分析仪进行分离测定,结果见表 2:

表 2 复方氨基酸双肽注射液 40℃留样考察结果



成分	0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
性状	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体	微黄色澄明液体
pH 值	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
透光率(%)	98.9	99.0	98.8	98.7	98.4
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
细菌内毒素	符合规定	—	—	—	符合规定
无菌	符合规定	—	—	—	符合规定
丙氨酸	99.3	98.7	98.2	97.8	97.2
精氨酸	99.5	99.0	98.4	97.6	97.1
天冬氨酸	99.6	99.2	98.4	98.1	97.5
谷氨酸	98.3	98.0	97.7	97.2	97.0
组氨酸	99.8	99.1	98.5	98.1	97.3
异亮氨酸	98.5	98.0	97.6	97.1	96.5
亮氨酸	99.0	98.4	98.1	97.8	97.2
醋酸赖氨酸	99.0	98.0	97.5	97.2	97.1
蛋氨酸	98.6	98.2	97.8	97.4	97.0
苯丙氨酸	99.1	98.7	98.2	97.6	97.0
脯氨酸	98.5	98.0	97.6	97.5	97.0
丝氨酸	97.7	96.8	96.0	95.7	94.9
苏氨酸	98.7	98.2	98.0	97.2	96.7
色氨酸	98.9	98.2	97.4	97.1	96.5
缬氨酸	98.4	97.8	97.1	96.5	96.3
甘氨酸-L-谷氨酰胺	99.2	98.7	98.2	97.5	96.8
甘氨酸-L-酪氨酸	98.9	98.6	98.2	97.8	97.5

结果表明,所配制复方氨基酸双肽注射液的性状、pH 值、颜色、氨基酸和双肽含量均无明显差异,在合格范围内。同时稳定性考察结果表明,本品在长期放置过程中,溶液均一澄清,无氨基酸结晶析出,颜色无明显改变。因此,本发明解决了因大量投料导致氨基酸溶解性不好,如配制过程中温度过低导致氨基酸析出等。同时,在解决了氨基酸和双肽在溶液中不稳定,极易被氧化,导致溶液颜色变黄加深,含量下降等问题。同时本发明对生产设备要

求较低,并且易于生产人员操作。

[0016] 本说明书中若有未作详细描述的内容,应为本领域的技术人员公知的技术,此处不再赘述。