

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510054951.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 20 日

[11] 公开号 CN 1833637A

[22] 申请日 2005.3.16

[21] 申请号 200510054951.8

[71] 申请人 安徽龙科马生物制药有限责任公司

地址 230088 安徽省合肥市长江西路 669 号  
合肥国家高新技术产业开发区科学大  
道 93 号

[72] 发明人 王 健 吕 玲

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种新的硫普罗宁冻干粉制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种用于治疗慢性肝病的硫普罗宁冻干粉制剂及其制备方法。其特征在于该冻干粉是由活性成分硫普罗宁、人体可接受的非活性载体通过适当的保护剂采用适当的制备工艺制备而成的。其规格为含活性成分硫普罗宁 1~1000mg, 非活性载体为右旋糖苷、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、乳糖、氨基酸类中的任一种或混合物中的任一种, 山梨醇、果糖、糖类物质, 制备工艺包括药液配制、调节药液 pH 值、除热原、除菌、罐装和冷冻干燥等步骤。本发明种的该制剂在临床使用时生理盐水溶解即可, 不需要专用溶媒。

1、一种新的可供注射用的硫普罗宁冻干粉制剂及制备方法。

2、根据权利要求1所述，本发明所涉及的冻干粉制剂及制备方法，其特征在于该冻干粉是由活性成分硫普罗宁和人体可接受的非活性药用载体及保护剂组成：该制剂的制备方法是将药物溶解后，加适当的保护剂，将药液的pH值调节至人体可接受的范围，然后经冷冻干燥后制成的疏松块状物。该制剂在供临床使用时，直接用生理盐水溶解并稀释即可，不需要专有溶媒。

3、根据权利要求1所述，其特征在于本发明的冻干粉制剂的制备工艺包括如下步骤：

①取注射用水置配料桶中，称取人体可接受的非活性药用载体盒适当的保护剂，溶解，取原料药加入上述溶液中，溶解。

②将上述溶液用碱性物质调节pH值至3.0~8.0，加注射用水至全量。

③取针用活性炭加入上述溶液中，搅拌，过滤，脱炭。

④测中间体含量、pH值，合格后，除菌过滤，将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。

4、根据权利要求2所述，其特征在于该冻干粉制剂所含的活性成分硫普罗宁含量规格为1mg~1000mg，优选为50mg~500mg，更优选为100mg~200mg。

5、根据权利要求2所述，其特征在于该冻干粉制剂所含的非活性载体可以是下述中的任一种或它们混合物中的任一种：右旋糖苷、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、乳糖、氨基酸类中的任一种或混合物的任一种、山梨醇、果糖及羧甲基纤维素钠。

6、根据权利要求2所述，其特征在于用碱性物质调节药液的pH范围为3.0~8.0，优选为3.5~6.0，更优选为4.0~5.0。

7、根据权利要求3所述，其特征在于溶液pH值调节剂为人体可接受的碱性物质，这些碱性物质可以是下述中的任意一种或它们混合物中的任意一种：氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、葡甲胺、枸橼酸钠、醋酸钠。

8、根据权利要求 2 所述，其特征在于该冻干粉制剂所含的保护剂可以是下述中的任意一种或它们混合物中的任意一种：枸橼酸钠、L-半胱氨酸、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素 C。

9、根据权利要求 8 所述，其特征在于该冻干粉制剂所含的保护剂的用量为 0~5.0%(w/v)。

## 一种新的硫普罗宁冻干粉制剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及的硫普罗宁冻干粉制剂及制备方法,目的在于提供一种稳定的冻干粉制剂及其简便的制备方法,以克服现有的冻干粉制剂的制备工艺烦琐、生产成本较高和水针制剂中硫普罗宁不稳定的缺点。该冻干粉制剂制备方法是:将药物溶解后,加适当的保护剂,将药液的 pH 值调节至人体可接受的范围,然后经冷冻干燥后制成的疏松块状物。该制剂在供临床使用时,直接用生理盐水溶解并稀释即可,不需要专有溶媒。

### 技术背景

硫普罗宁是一种代谢改善调节剂,主要用于改善慢性肝病的肝功能。该产品的口服制剂及水针剂已经上市,但普遍存在稳定性较差的问题。国外已上市的有日本参天制药株式会社 5% 的硫普罗宁钠水针剂(规格 2ml、5ml)。静脉注射液制剂具有起效快,生物利用度高,疗效好的特点,但由于硫普罗宁在水中稳定性差,易发生氧化反应,故水溶液注射液存在储存时间短的弊端,使用有效期短,影响了该产品的安全和有效使用。

冻干粉制剂可以解决上述硫普罗宁的稳定性问题,中国专利“硫普罗宁冻干粉针注射液”(公开号 CN 1488343A)和“硫普罗宁制剂”(公开号 CN 1404827A)中虽然都提供了硫普罗宁冻干粉的制备方法,但这种方法制成的制剂 pH 在 1.5~2.5,酸性较强,因此对包装材料和制剂的使用提出了特殊的要求:a、管制西林瓶先经过酸处理,以提高管制西林瓶的稳定性和耐酸性,对包装材料提出了更高的要求,增加了生产成本;b、制剂在临床使用时先用 2ml 5% 的碳酸氢钠注射液(专用溶媒)溶解后,再加入到输液器中静脉滴注,这为临床使用带来不便,同时易造成污染。

本发明所提供的冻干粉制剂既不需要用专用溶媒溶解,临床应用方便,又解

决了现有硫普罗宁水针剂不稳定的难题;本发明所提供的冻干粉制剂的制备方法简单易行,降低了生产成本。

### 发明内容

本发明的一个目的在于提供一种稳定的硫普罗宁冻干粉制剂;本发明的另一个目的在于提供制备硫普罗宁冻干粉制剂的制备方法。本发明所涉及的硫普罗宁冻干粉制剂是由活性化合物硫普罗宁和人体可接受的非活性载体及适当的保护剂组成。其中硫普罗宁的含量规格为 1mg~1000mg,优选为 50mg~500mg,更优选为 100mg~200mg。其人体可接受非活性载体可以是下述中的任一种或它们混合物中的任一种:右旋糖苷、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、乳糖、氨基酸类中的任一种或混合物中的任一种、山梨醇、果糖、羧甲基纤维素钠。其保护剂可以是下述中的任意一种或它们混合物中任意一种:枸橼酸、枸橼酸钠、L-半胱氨酸、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素 C,保护剂的用量为 0~5.0%(w/v)。

本发明的冻干粉制剂是经过适当的制备技术制备而成的疏松冻干粉末,其制备过程包括如下步骤:

- ①取注射用水置配料桶中,称取人体可接受的非活性药用载体和适当的保护剂,溶解,取原料药加入上述溶液中,溶解。
- ②将上述溶液用碱性物质调节 pH 值至 3.0~8.0,加注射用水至全量。
- ③取针用活性炭加入上述溶液中,搅拌,过滤,脱炭。
- ④测中间体含量、pH 值,合格后,除菌过滤,然后将药液分装于西林瓶中,冷冻干燥,即可。

本发明溶液的 pH 范围为 2.0~8.0,优选为 3.5~6.0,更优选为 4.0~5.0。药液的 pH 值调节剂为人体可接受的碱性物质,这些碱性物质可以是下述中的任意一种或它们混合物中的任意一种:氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、葡甲胺、枸橼酸钠、醋酸钠;其保护剂可以是下述中的任意一种或它们混合物中的任意一种:枸橼酸、枸橼酸钠、L-半胱氨酸、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素 C,保护剂的用量为 0~5.0%(w/v)。

本发明涉及的硫普罗宁冻干粉制剂不仅稳定性好,安全可靠,疗效好,而且比水针剂具有较好的稳定性,比已公开的中国专利“硫普罗宁冻干粉针注射液”(公开号 CN 1488343A)和“硫普罗宁制剂”(公开号 CN 1404827A)中提供的冻干粉制剂在临床使用时更方便,生产成本低。

我们将通过以下试验进一步说明本发明的特点。

### 一、硫普罗宁冻干粉、硫普罗宁水针及硫普罗宁钠水针的初步稳定性试验

硫普罗宁是治疗慢性迁延性肝炎的有效药物，临床应用广泛，在国外已经上市的水针剂有日本参天制药株式会社的5%硫普罗宁钠水针剂（规格2ml、5ml）。参照《医疗药日本医药品集》第9版（1985）P558（硫普罗宁钠水针剂）方法制备了规格2ml的“5%硫普罗宁水针剂”和“5%硫普罗宁钠水针剂”，并与本发明的“硫普罗宁冻干粉”同时在高温40℃、60℃及强光照射下（4500±500Lx）放置10天，进行初步影响因素试验。

有关物质检测采用HPLC法。

取内容物少量，精密称定，用蒸馏水稀释成1mg/ml的供试液。HPLC色谱条件如下：

柱子：C<sub>18</sub>柱 250×4.6mm 5μm

流动相：甲醇：水=3:7 用磷酸调节pH2.5

检测波长：205nm

进样量：5μl

硫普罗宁的保留时间：4分钟，杂质的保留时间6分钟，归一化法测定杂质的含量。

试验结果见表1-7

表1 0天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	99.66	99.75	99.74
有关物质（%）	0.31	0.27	0.23

表2 高温（40℃）5天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	95.35	94.76	99.56
有关物质（%）	4.68	5.22	0.43

表 3 高温（60℃） 5 天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	93.09	92.64	99.33
有关物质（%）	6.89	7.32	0.68

表 4 光照（4500±500Lx） 5 天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	91.25	91.69	99.23
有关物质（%）	8.71	8.27	0.76

表 5 高温（40℃） 10 天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	93.48	93.98	99.43
有关物质（%）	6.49	6.01	0.59

表 6 高温（60℃） 10 天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	91.27	91.68	99.21
有关物质（%）	8.75	8.26	0.78

结论：硫普罗宁水针和硫普罗宁钠水针高温 40℃、60℃下放置 10 天后，它们的含量和有关物质都发生了明显的变化。而硫普罗宁冻干粉的含量和有关物质变化较小。试验结果表明：在高温 40℃、60℃下，硫普罗宁冻干粉比硫普罗宁水针和硫普罗宁钠水针稳定。

表 7 光照（4500±500Lx） 10 天试验结果

	硫普罗宁水针	硫普罗宁钠水针	硫普罗宁冻干粉
含量（%）	86.22	87.07	98.54
有关物质（%）	13.82	12.88	1.45

结论：硫普罗宁水针和硫普罗宁钠水针强光照射（ $4500 \pm 500\text{Lx}$ ）下放置 10 天后，它们的含量和有关物质都发生了明显的变化。而硫普罗宁冻干粉的含量和有关物质变化较小。试验结果表明：在强光照射（ $4500 \pm 500\text{Lx}$ ）下，硫普罗宁冻干粉比硫普罗宁水针和硫普罗宁钠水针稳定，但从测定结果看，硫普罗宁冻干粉的含量也有下降的趋势，有关物质也有升高的趋势，因此，本发明的冻干粉应避光保存。

## 二、硫普罗宁冻干粉的药理药效学试验

动物试验表明，硫普罗宁对硫代乙酰胺、四氯化碳所造成小鼠急性肝损伤模型中血清 AST/ALT 的升高有显著的降低作用，对慢性肝损伤模型甘油三酯的蓄积有显著的抑制作用，可以促进肝糖元合成、抑制胆固醇升高，有利于血清白蛋白/球蛋白比值回升，明显减轻肝组织的损伤程度。

我们用以下试验说明本发明的硫普罗宁冻干粉对肝损伤的保护作用。

### 1、材料和方法

1.1 药品 硫普罗宁冻干粉，规格：100mg/瓶，批号：040524-2，临用前以生理盐水配制；

四氯化碳（ $\text{CCl}_4$ ），淮南市化学试剂厂产品，批号：030219，实验前用花生油配成 0.15% 的溶液；

还原型谷胱甘肽，产品，批号：031128。

1.2 动物 昆明种小鼠，体重 18—22g，由安徽医科大学动物中心提供。

1.3 仪器 日立 7060C 全自动生化分析仪，日本产品。

1.4 方法

#### 1.4.1 硫普罗宁冻干粉对 $\text{CCl}_4$ 引起小鼠急性肝损伤的作用

取 60 只小鼠，♀ ♂ 各半，随机分为 6 组，每组 10 只，即对照组、 $\text{CCl}_4$  病理模型组、硫普罗宁冻干粉小、中、大剂量组（ $37.5$ 、 $75$ 、 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）和阳性药物对照组（还原型谷胱甘肽  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ）。对照组和  $\text{CCl}_4$  病理模型组小鼠给予生理盐水 im，硫普罗宁组和阳性药物对照组给予受试药 im，共 7 天。末次给药后 1h，除对照组外，各组小鼠均 ip 0.15%  $\text{CCl}_4$  10ml  $\cdot \text{kg}^{-1}$  以造成小鼠实验性急性肝损伤模型。24h 后各小鼠眼眶取血，测定血清谷丙转氨酶（ALT）



和谷草转氨酶（AST）。同时处死小鼠，取同一部位适量肝组织，福尔马林固定，石蜡包埋切片后做 HE 染色，光镜下观察肝脏病变情况。

试验结果

与对照组比较，CCl<sub>4</sub> 病理模型组小鼠血清 ALT、AST 值明显升高（ $P<0.01$ ，与 CCl<sub>4</sub> 病理模型组相比，阳性药物对照组、硫普罗宁小、中、大剂量组对小鼠血清 ALT、AST 值均显著降低（ $P<0.05$ ），见表 1；病理组织学结果显示，对照组小鼠肝脏标本未见明显病理改变，CCl<sub>4</sub> 病理模型组所有标本均见肝细胞有轻度～中度～重度等不同程度的水肿变性，其中轻度 1 例，中度 4 例，重度 5 例，并见间质及汇管区有不同程度的慢性炎细胞浸润，1 例标本还可见肝脏有多灶性的液化性坏死伴炎症细胞浸润；而大、中、小剂量组和阳性药物对照组肝细胞病变明显减轻，仅少数标本（小剂量组各 2 例）肝细胞有轻度～中度水肿变性，其余标本未见明显病变。总之，硫普罗宁冻干粉剂能够剂量依赖性地显著降低 CCl<sub>4</sub> 导致血清 ALT、AST 值升高，并明显减轻 CCl<sub>4</sub> 引起的肝组织损伤。

表 1 硫普罗宁对 CCl<sub>4</sub> 引起肝损伤小鼠 ALT 及 AST 的影响（ $\bar{x} \pm S$ ， $n=10$ ）

组别	剂量（mg·kg <sup>-1</sup> ）	ALT（U/L）	AST（U/L）
对照组	—	48.6±9.79	130.6±20.4
CCl <sub>4</sub> 病理模型组	—	80.0±17.2**	189.8±32.1**
阳性药物对照组			
硫普罗宁+CCl <sub>4</sub>	37.5	62.7±16.2	155.7±33.7
	75	56.4±13.2	147.7±30.9
	150	54.6±5.57	145.4±18.3

以下通过实施例来进一步说明本发明，但不是对本发明的限制。

### 实施例 1：硫普罗宁冻干粉制备

#### 处方

硫普罗宁	100.0g
甘露醇	180.0g
注射用水	加至 1.0L
制成冻干品	1000 瓶

#### 制备工艺

①取注射用水置配料桶中，称取甘露醇，搅拌使溶解，然后取原料药加入上述溶液，搅拌使其溶解。

②将上述溶液用 10mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.0~6.0，加注射用水至全量。

③取 0.05% (w/v) 针用活性炭加入上述溶液中，50℃搅拌 15min，过滤，脱炭。

④测中间体含量、pH 值，合格后，经 0.22μm 的微孔滤膜除菌过滤，然后将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。

### 实施例 2：硫普罗宁冻干粉制备

#### 处方

硫普罗宁	100.0g
右旋糖酐	80.0g
注射用水	加至 1.0L
制成冻干品	1000 瓶

#### 制备工艺

①取注射用水置配料桶中，称取右旋糖酐，搅拌使溶解，然后取原料药加入上述溶液，搅拌使其溶解。

②将上述溶液用 10mol/L 的碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 3.0~6.0，加注射用水至全量。

③取 0.1% (w/v) 针用活性炭加入上述溶液中，50℃搅拌 15min，过滤，脱

炭。

④测中间体含量、pH 值，合格后，经 0.22 $\mu$ m 的微孔滤膜除菌过滤，然后将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。

### 实施例 3：硫普罗宁冻干粉制备

#### 处方

硫普罗宁	100.0g
L-半胱氨酸	10.0g
甘露醇	150.0 g
注射用水	加至 1.0L
制成冻干品	1000 瓶

#### 制备工艺

①取注射用水置配料桶中，称取 L-半胱氨酸，搅拌使溶解，然后取原料药加入上述溶液，搅拌使其溶解。

②将上述溶液用 10mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.0~6.0，加注射用水至全量。

③取 0.1% (w/v) 针用活性炭加入上述溶液中，50℃搅拌 15min，过滤，脱炭。

④测中间体含量、pH 值，合格后，经 0.22 $\mu$ m 的微孔滤膜除菌过滤，然后将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。

### 实施例 4：硫普罗宁冻干粉制备

#### 处方

硫普罗宁	100.0g
乳糖	150.0g
枸橼酸钠	15.0g
注射用水	加至 1.0L
制成冻干品	1000 瓶

### 制备工艺

①取注射用水置配料桶中，称取乳糖、枸橼酸钠，搅拌使溶解，然后取原料药加入上述溶液，搅拌使其溶解。

②将上述溶液用 10mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.0~6.0，加注射用水至全量。

③取 0.1% (w/v) 针用活性炭加入上述溶液中，50℃搅拌 15min，过滤，脱炭。

④测中间体含量、pH 值，合格后，经 0.22μm 的微孔滤膜除菌过滤，然后将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。

### 实施例 5：硫普罗宁冻干粉制备

#### 处方

硫普罗宁	100.0g
甘氨酸	160.0g
注射用水	加至 1.0L
制成冻干品	1000 瓶

### 制备工艺

①取注射用水置配料桶中，称取甘氨酸，搅拌使溶解，然后取原料药加入上述溶液，搅拌使其溶解。

②将上述溶液用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.0~6.0，加注射用水至全量。

③取 0.05% (w/v) 针用活性炭加入上述溶液中，50℃搅拌 15min，过滤，脱炭。

④测中间体含量、pH 值，合格后，经 0.22μm 的微孔滤膜除菌过滤，然后将药液分装于西林瓶中，冷冻干燥，即可。