



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101721360 A

(43) 申请公布日 2010.06.09

(21) 申请号 200910224209.5

(22) 申请日 2009.11.25

(71) 申请人 蚌埠丰原医药科技发展有限公司

地址 233010 安徽省蚌埠市大庆路 23 号

(72) 发明人 徐荣明 陈文婕 顾攀 赵辉

魏珺璇 杨廷

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

公司 11002

代理人 王朋飞

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

乌拉地尔果糖注射液及制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种乌拉地尔果糖注射液及其制备方法。本发明的注射液由乌拉地尔、果糖、注射用水和酸碱度调节剂组成,其中,所述乌拉地尔的质量体积浓度为 0.01%~0.05%;所述果糖的质量体积浓度为 5%~10%;pH 值为 3.1~6.1。与现有乌拉地尔注射液相比,优点在于施用时不用考虑患者的体内的胰岛素量,特别适用于伴有糖尿病的高血压患者和围手术期的高血压患者;并且在应用本发明的注射液过程中,可避免目前现有产品使用过程中的中间环节感染和污染,更加安全、方便和快捷;而且本发明的乌拉地尔果糖注射液的制备方法操作简单,适于工业化大生产。

1. 一种乌拉地尔果糖注射液,其特征在于,由乌拉地尔、果糖、注射用水和酸碱度调节剂组成,其中,所述乌拉地尔的质量体积浓度为 0.01%~0.05%;所述果糖的质量体积浓度为 5%~10%;pH 值为 3.1~6.1。

2. 如权利要求 1 所述的乌拉地尔果糖注射液,其特征在于,所述酸碱度调节剂为 0.05~0.2mol/l 的氢氧化钠溶液和 0.5~2mol/l 的盐酸。

3. 如权利要求 2 所述的乌拉地尔果糖注射液,其特征在于,所述酸碱度调节剂为 0.1mol/l 的氢氧化钠溶液和 1mol/l 的盐酸。

4. 如权利要求 1~3 任一所述的乌拉地尔果糖注射液的应用,其特征在于,用于治疗伴有糖尿病的高血压危象和术前、中、后期对血压升高的控制性降压。

5. 如权利要求 1~3 任一所述的乌拉地尔果糖注射液的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

1) 称取果糖,加配方量 5~15%的注射用水,加质量为配方总质量 0.1~0.15%的活性炭,煮沸 10~20 分钟,趁热过滤;

2) 称取乌拉地尔,加配方量 5~15%的注射用水,用浓度为 0.5~2mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.1~4.0,加热搅拌使溶液通过步骤 1) 中滤过果糖溶液的碳层,滤液与果糖溶液混合,加注射用水至全量的 70~80%,混匀,用 0.05~0.2mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.5~5.5,加注射用水至全量,混匀;

3) 精滤,灌封;

4) 在 115℃下灭菌 30 分钟。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,步骤 2) 之后,步骤 3) 之前,还包括 i) 测定中间体含量。

7. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,步骤 4) 之后,还包括 5) 灯检。

乌拉地尔果糖注射液及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体的说,涉及一种乌拉地尔果糖注射液及制备方法。

背景技术

[0002] 目前,我国高血压患者近 1.6 亿,糖尿病患者近 3000 万,其中 90% 为 2 型糖尿病,高血压合并糖尿病的患者约 1500 万。高血压患者中,糖尿病的患病率约为 10%~20%,糖尿病患者中约 50% 合并高血压。

[0003] 高血压是糖尿病患者极其常见的合并症,糖尿病人群中高血压的患病率很高,世界卫生组织 (WHO) 报道在糖尿病患者中,高血压的患病率为 20%~40%,我国大约是 40%~50%,糖尿病患者高血压患病率是非糖尿病人群的 1.5~3 倍。反之,高血压患者比血压正常的人更容易发生糖尿病。高血压人群中糖尿病的患病率是正常血压人群的 2~2.5 倍,85% 的高血压患者易发生糖尿病,大约 50% 的高血压病患者也同时有 2 型糖尿病 (T2DM)。

[0004] 高血压和高血糖都是导致心脑血管疾病的重要原因,合并高血压的糖尿病患者更是心脑血管疾病的高危人群。糖尿病人一旦合并高血压后死亡率成倍增高。据《中华医学杂志》2008 年 1 月 22 日报道,一项全国性调查表明,我国糖尿病合并高血压患者血压控制不理想,控制达标率至多只有 31%。

[0005] 在手术麻醉期间,患者受调节激素的影响,血糖升高。在糖尿病及非糖尿病患者中,较大的手术常使血糖升高至 8.3~11.1mmol/L 或更高,因此糖尿病患者尤其是胰岛素缺乏或用量不足者,在进行较大手术时更易发生严重高血糖,甚至诱发酮症或酮症酸中毒。

[0006] α 受体阻滞剂选择性阻滞血管平滑肌 α 受体,使小动脉和小静脉舒张,副作用小,对糖化代谢无不良影响,可改善糖耐量,也可改善胰岛素敏感性,长期应用还有一定的调脂作用,因此是糖尿病高血压可供选择的药物;乌拉地尔为苯哌嗪取代的咪唑啉衍生物,主要是通过激活 5-羟色胺受体,降低延髓心血管控制中枢的交感反馈调节而起降压作用,不发生常见的反射性心动过速;外周作用主要为阻断突触后 α_1 受体,使外周阻力下降而扩张血管。因此对糖尿病患者或非糖尿病患者,手术过程中一般采用乌拉地尔注射液来控制血压。

[0007] 目前使用的乌拉地尔注射液是乌拉地尔小针剂,其弊端主要为:1) 用葡萄糖作为能量补充剂,需要依赖胰岛素才能代谢,容易导致体内血糖大幅度波动,高血糖使脂肪分解受抑制而且还会加重糖尿病患者症状;2) 易污染,小针剂在稀释过程中,容易造成污染,使得热源不合格;3) 对急症重症患者在使用该品种时,应需要配制而不能及时地使用,不够方便。

[0008] 基于上述原因,本发明提供了一种能用于治疗糖尿病的高血压危象和术前、中、后期对血压升高的控制性降压的乌拉地尔注射液。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种乌拉地尔果糖注射液及其制备方法。

[0010] 本发明的乌拉地尔果糖注射液由乌拉地尔、果糖、注射用水和酸碱度调节剂组成,其中,所述乌拉地尔的质量体积浓度为 0.01%~0.05% (即每 100ml 水溶解 0.01~0.05g);所述果糖的质量体积浓度为 5%~10% (即每 100ml 水溶解 5~10g);pH 值为 3.1~6.1。

[0011] 所述酸碱度调节剂可采用本领域常用的酸和碱,优选 0.05-0.2mol/l 的氢氧化钠溶液和 0.5-2mol/l 的盐酸,更优选 0.1mol/l 的氢氧化钠溶液和 1mol/l 的盐酸,将所述注射液的 pH 值调整为 3.1~6.1。

[0012] 果糖是一种左旋六碳糖,为葡萄糖的异构体。果糖药理作用基本上与葡萄糖相同,具有直接供给热能、补充体液及营养全身的功效。但果糖静脉给药后在体内代谢却比葡萄糖快,易被机体吸收利用,果糖代谢主要靠不依赖胰岛素调控的果糖激酶,因此它可以绕过糖酵解的限速酶——磷酸果糖激酶进行自主代谢,所以果糖的代谢强度主要决定于果糖的浓度,无论有没有胰岛素的调节,都可以代谢为糖原,因此,果糖代谢速度快的特点可使其在补充糖尿病患者体内能量的同时有效控制血糖浓度的波动。

[0013] 因此,该注射液特别适合于治疗伴有糖尿病的高血压危象和术前、中、后期对血压升高的控制性降压。

[0014] 本发明的目的还在于提供乌拉地尔果糖注射液的制备方法,该方法操作简单,适于工业化大生产。

[0015] 所述乌拉地尔果糖注射液的制备方法,包括如下步骤:

[0016] 1) 称取果糖,加配方量 5~15% 的注射用水,加质量为配方总质量 0.1%~0.15% 的活性炭,煮沸 10~20 分钟,趁热过滤;

[0017] 2) 称取乌拉地尔,加配方量 5-15% 的注射用水,用浓度为 0.5-2mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.1~4.0,加热搅拌使溶液通过步骤 1) 中滤过果糖溶液的碳层,滤液与果糖溶液混合,加注射用水至全量的 70~80%,混匀,用 0.05-0.2mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.5~5.5,加注射用水至全量,混匀;

[0018] 3) 精滤,灌封;

[0019] 4) 在 115℃ 下灭菌 30 分钟。

[0020] 其中,步骤 2) 之后,步骤 3) 之前,还包括 i) 测定中间体含量,如中间体含量为标示量的 $\pm 5\%$,认为合格,进行下一步。

[0021] 步骤 4) 之后,还包括 5) 灯检。

[0022] 本发明确定了乌拉地尔果糖注射液的重要工艺参数, pH 值的范围,并提供了该注射液的制备方法,为生产的质量控制和合理的生产工艺流程提供了有益的帮助;与现有的乌拉地尔注射液相比,优点在于施用时无需考虑患者的体内的胰岛素量,特别适用于伴有糖尿病的高血压患者和围手术期的高血压患者;并且在应用本发明的注射液过程中,可避免目前现有产品使用过程中的中间环节感染和污染,更加安全、方便和快捷。

具体实施方式

[0023] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0024] 实施例 1

[0025] 考察 pH 值与溶解度的关系,通过磷酸盐缓冲液配制不同 pH 值的水溶液,按照中国

药典 2005 年版二部溶解度试验方法进行试验,考察乌拉地尔的溶解度情况。结果见表 1:

[0026] 表 1 pH 值与溶解度的关系

[0027]

pH 值	2.8	3.2	4.1	5.0	5.5	6.1	6.8
溶解度 (mg/ml)	10.94	10.88	9.71	8.98	8.33	7.68	5.01

[0028] 显然, pH 值越低, 溶解度越大, 当 pH 值 = 6.8 时, 溶解度明显降低。

[0029] 其次, 考察不同 pH 值对乌拉地尔稳定性的影响, 通过配制不同 pH 值的乌拉地尔果糖溶液, 灌封于安瓿中, 于 100℃ 加热 6 小时, 用 HPLC 法测定乌拉地尔含量和有乌拉地尔关物质, 结果见表 2。

[0030] 表 2 不同 pH 值对乌拉地尔稳定性的影响

[0031]

pH 值	加热前浓度 (mg/ml)	加热后浓度 (mg/ml)	有关物质 (%)
3.1	0.6214	0.6203	小于 1.0
4.2	0.6214	0.6211	小于 1.0
4.5	0.6214	0.6215	小于 1.0
5.0	0.6214	0.6208	小于 1.0
5.5	0.6214	0.6201	小于 1.0
6.1	0.6214	0.6203	小于 1.0

[0032] 显然, 乌拉地尔在 pH 值 3.1 ~ 6.1 之间稳定。

[0033] 实施例 2

[0034] 配方: 果糖 50g; 乌拉地尔 0.1g; 1mol/l 盐酸溶液和 0.1mol/l 氢氧化钠溶液; 活性炭 1g; 注射用水约 1000ml。

[0035] 称取果糖 50g, 加注射用水 100ml, 加活性炭 1g, 煮沸 15 分钟, 趁热过滤;

[0036] 另称取乌拉地尔 0.1g, 加注射用水 100ml, 用浓度为 1mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.3, 加热搅拌使溶液通过滤过果糖溶液的碳层, 滤液与果糖溶液混合, 加注射用水至全量的 70%, 混匀, 用 0.1mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.5, 加注射用水至 1000ml, 混匀;

[0037] 测定中间体含量, 合格后精滤, 灌封;

[0038] 在 115℃ 下灭菌 30 分钟, 灯检。

[0039] 实施例 3

[0040] 配方：果糖 100g；乌拉地尔 0.32g；2mol/l 盐酸溶液和 0.2mol/l 氢氧化钠溶液；活性炭 1.1g；注射用水约 1000ml。

[0041] 称取果糖 100g，加注射用水 100ml，加 1.1g 活性炭，煮沸 20 分钟，趁热过滤；

[0042] 另称取乌拉地尔 3.2g，加注射用水 100ml，用浓度为 2mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.5，加热搅拌使溶液通过滤过果糖溶液的碳层，滤液与果糖溶液混合，加注射用水至全量的 80%，混匀，用 0.2mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.6，加注射用水至 1000ml，混匀；

[0043] 测定中间体含量，合格后精滤，灌封；

[0044] 在 115℃ 下灭菌 30 分钟，灯检。

[0045] 实施例 4

[0046] 配方：果糖 50g；乌拉地尔 0.5g；0.5mol/l 盐酸溶液和 0.05mol/l 氢氧化钠溶液；活性炭 1g；注射用水约 1000ml。

[0047] 称取果糖 50g，加注射用水 100ml，加 0.1% 活性炭，煮沸 15 分钟，趁热过滤；

[0048] 另称取乌拉地尔 0.5g，加注射用水 100ml，用浓度为 0.5mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.1，加热搅拌使溶液通过滤过果糖溶液的碳层，滤液与果糖溶液混合，加注射用水至全量的 70%，混匀，用 0.05mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.7，加注射用水至 1000ml，混匀；

[0049] 测定中间体含量，合格后精滤，灌封；

[0050] 在 115℃ 下灭菌 30 分钟，灯检。

[0051] 实施例 5

[0052] 配方：果糖 100g；乌拉地尔 0.1g；1mol/l 盐酸溶液和 0.1mol/l 氢氧化钠溶液；活性炭 1g；注射用水约 1000ml。

[0053] 称取果糖 100g，加注射用水 100ml，加 0.1% 活性炭，煮沸 15 分钟，趁热过滤；

[0054] 另称取乌拉地尔 0.1g，加注射用水 100ml，用浓度为 1mol/l 盐酸溶液调节 pH 值为 3.8，加热搅拌使溶液通过滤过果糖溶液的碳层，滤液与果糖溶液混合，加注射用水至全量的 80%，混匀，用 0.1mol/l 氢氧化钠溶液调节 pH 值为 4.9，加注射用水至 1000ml，混匀；

[0055] 测定中间体含量，合格后精滤，灌封；

[0056] 在 115℃ 下灭菌 30 分钟，灯检。

[0057] 实施例 6

[0058] 通过三批中试产品加速试验（温度为 40℃，相对湿度为 75±1%）6 个月和长期试验（温度为 25±2℃，相对湿度为 60±1%）24 个月的研究，分别在加速试验 1、2、3、6 个月和长期试验 3、6、9、12、18、24 个月对重要指标（外观、澄明度、pH 值、含量、有关物质）进行考察，结果各项考察指标均未见明显变化，表明本品稳定性良好。见表 3-4。

[0059] 表 3 乌拉地尔果糖注射液加速试验结果

[0060]

批号	考察项目	0	1个月	2个月	3个月	6个月
20070609	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体

[0061]

	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.21	4.27	4.35	4.42	4.50
	乌拉地尔含量	99.3	99.4	99.2	99.1	99.3
	果糖含量	100.0	99.9	99.9	99.8	99.9
	有关物质	0.43	0.45	0.44	0.42	0.44
20070612	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体
	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.35	4.38	4.44	4.51	4.57
	乌拉地尔含量	98.9	99.1	99.3	99.2	99.0
	果糖含量	99.8	99.7	99.6	99.7	99.8
	有关物质	0.38	0.40	0.41	0.42	0.37
20070615	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体
	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.28	4.30	4.29	4.28	4.28
	乌拉地尔含量	99.3	99.4	99.2	99.4	99.3
	果糖含量	99.8	99.6	99.8	99.7	99.7
	有关物质	0.50	0.48	0.47	0.49	0.48

[0062] 表4 乌拉地尔果糖注射液长期试验结果

[0063]

批号	考察项目	0	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
2007 0609	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体
	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.21	4.25	4.31	4.28	4.27	4.22	4.26
	乌拉地尔含量	99.3	99.3	99.4	99.4	99.2	99.3	99.3
	果糖含量	100.0	99.9	100.1	100.0	99.9	99.8	99.9

[0064]

	有关物质	0.43	0.45	0.51	0.42	0.50	0.48	0.45
2007 0612	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体
	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.35	4.32	4.36	4.35	4.31	4.33	4.35
	乌拉地尔含量	98.9	99.0	99.1	99.0	98.9	98.9	98.9
	果糖含量	99.8	99.7	99.8	99.7	99.8	99.8	99.7
	有关物质	0.38	0.40	0.39	0.42	0.46	0.42	0.43
2007 0615	外观	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体	无色透明液体
	澄明度	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
	pH值	4.28	4.30	4.31	4.35	4.30	4.33	4.35
	乌拉地尔含量	99.3	99.2	99.5	99.4	99.4	99.5	99.4
	果糖含量	99.8	99.6	99.8	99.7	99.7	99.8	99.7
	有关物质	0.50	0.52	0.54	0.53	0.52	0.51	0.53

[0065] 实施例 7

[0066] 对实施例 1 制备的乌拉地尔果糖注射液进行了血管刺激性、过敏性及溶血性试验。

[0067] 一实验目的

[0068] 观察乌拉地尔果糖注射液的全身用药毒性,为临床安全用药提供依据。

[0069] 二血管刺激性实验

[0070] 取体重为 2.0-2.5kg 健康兔子 12 只,随机分为 2 组,每组 6 只。采用兔耳缘静脉缓慢注射 5ml/kg,一组用乌拉地尔果糖注射液,另一组用乌拉地尔葡萄糖注射液,每天一次,连续给药 7 天,于最后一次给药 24 小时后剪断兔耳,置于 10% 甲醛溶液中固定标本,然后送病理进行组织学检查(在兔耳缘静脉的不同部位的 5 处取材,即从注射始初部位开始向心端每隔 1cm 作一切片)。

[0071] 经兔耳缘静脉病理学检查,乌拉地尔果糖注射液组兔耳缘静脉管壁完整,内皮细胞结构清楚,无明显病变,血管轻度扩张充血,无炎细胞浸润。乌拉地尔葡萄糖注射液对照组耳缘静脉的组织学变化与用药组相似。结果表明,用药组静脉血管正常,未见有变性、坏死等明显刺激反应。

[0072] 三乌拉地尔果糖注射液的过敏试验

[0073] 取体重 230g 左右的健康豚鼠 18 只,分为 3 组,每组 6 只,即乌拉地尔果糖注射液组、天花粉组、生理盐水对照组。分别间日注射乌拉地尔果糖注射液 1ml、等容量生理盐水及天花粉 2.5mg,共注射 3 次,然后再分为两组,每组 3 只。分别在第一次注射后 14 日及 21 日有腹腔注射乌拉地尔果糖注射液 0.2ml,等容量生理盐水及天花粉 0.25mg,然后观察过敏反应情况。表 5 为过敏反应分级标准。实验结果见表 6、表 7。

[0074] 表 5 豚鼠过敏反应分级表

[0075]

反应权数	反映症状
0	无反应症状
1	只有轻微颤抖或竖毛
2	有几次咳嗽、有抓鼻, 颤抖或竖毛
3	多次或连续咳嗽、伴有呼吸困难或痉挛、抽搐
4	痉挛、抽搐, 大小便失禁、休克或死亡

[0076] 表 6 第 14 天豚鼠激发后的反应

[0077]

样品	动物数 只	致敏量 /只	激发量 /只	过敏反应症 状
乌拉地尔果糖注射液	3	1ml	0.2ml	0级
生理盐水	3	1ml	0.2ml	0级
天花粉	3	2.5mg	0.25mg	4级

[0078] 表 7 第 21 天豚鼠激发后的反应

[0079]

样品	动物数 只	致敏量 /只	激发量 /只	过敏反应症 状
----	----------	-----------	-----------	------------

[0080]

乌拉地尔果糖注射液	3	1ml	0.2ml	0级
生理盐水	3	1ml	0.2ml	0级
天花粉	3	2.5mg	0.25mg	4级

[0081] 结果表明:乌拉地尔果糖注射液未引起豚鼠过敏反应。

[0082] 四溶血实验

[0083] (1) 2%兔血混悬液的制备

[0084] 取家兔一只,从心脏取血 10ml 至洁净干燥的小烧杯中,用玻璃棒搅拌除去纤维蛋白,加生理盐水 3ml,离心弃去上清液,再加 10ml 生理盐水,轻轻摇匀,离心,弃上清液,如此几次至上清液不呈红色为止;量取血球 2ml 加生理盐水至 100ml 稀释成 2%的混悬液供测试用。

[0085] (2) 试验

[0086] 取试管 7 只,按下表加入各溶液、摇匀,乌拉地尔果糖注射液浓度为乌拉地尔 0.01%、果糖 5%,分别于 37℃恒温水浴中保温 0.5、1、2、3 小时,观察结果,见表 8。

[0087] 表 8 乌拉地尔果糖注射液溶血试验结果

[0088]

试管	1	2	3	4	5	6	7
2%兔血混悬液/ml	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
生理盐水/ml	2.2	2.1	2.4	2.0	2.1	2.3	/
乌拉地尔果糖注射液/ml	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	/	/
蒸馏水/ml	/	/	/	/	/	/	2.5
37℃保温0.5小时	—	—	—	—	—	—	+++
37℃保温1.0小时	—	—	—	—	—	—	+++
37℃保温2.0小时	—	—	—	—	—	—	+++
37℃保温3.0小时	—	—	—	—	—		+++

[0089] 注 :+++ 完全溶血 ;++ 部分溶血 ;+ 凝聚 ;— 不凝聚,无凝聚

[0090] 从表 8 结果可见,乌拉地尔果糖注射液在 3 小时内未引起溶血和细胞凝聚。