

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810021778.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 101366694A

[22] 申请日 2008.8.13

[21] 申请号 200810021778.5

[71] 申请人 芜湖康奇制药有限公司

地址 241000 安徽省芜湖市弋江区高新技术
产业开发区滨江大道 1 号

[72] 发明人 方贵林 端木于良 杨帆 甘定娟
张玮

[74] 专利代理机构 芜湖安汇知识产权代理有限公司

代理人 徐晖

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

三磷酸腺苷二钠注射液及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了三磷酸腺苷二钠注射液及其制备方法，所述的稳定剂为碳酸胍，所述的制备方法为将 ATP 溶解于温度为 30-40℃，占总体积 30-40% 的注射用水中，使之溶解，再加入碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠，磷酸氢二钠至上述溶液中，搅拌均匀，再加入针用活性炭，搅拌吸附，过滤活性炭，加入温度 20℃~30℃ 注射用水至全量，用适量的硫酸溶液调节 pH 值至 8.8-9.5，混合均匀，药液经微孔滤膜过滤后，灌封。本发明与现有技术相比，不加入吐温 80，提高了有效成分 ATP 的纯度，同时降低了有关物质的含量，减小毒副作用，临床使用方便，不需要稀释直接肌注，治疗效果和患者耐受性都很好。

1、三磷酸腺苷二钠注射液，其特征在于：所述的稳定剂为碳酸胍。

2、根据权利要求1所述的三磷酸腺苷二钠注射液，其特征在于：所述的碳酸胍与三磷酸腺苷二钠的重量比为0.2-0.5：1。

3、根据权利要求2所述的三磷酸腺苷二钠注射液，其特征在于：在上述注射液中加入无水亚硫酸钠，其与三磷酸腺苷二钠的重量比为0.1-0.3。

4、根据权利要求1所述的三磷酸腺苷二钠注射液，其特征在于：在上述注射液中加入磷酸盐做为缓冲液，使注射液的pH值控制为8.8-9.5。

5、权利要求1所述的三磷酸腺苷二钠注射液的制备方法为，其特征在于：将ATP溶解于温度为30-40℃，占总体积30-40%的注射用水中，使之溶解，再加入碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠，磷酸氢二钠至上述溶液中，搅拌均匀，再加入针用活性炭，搅拌吸附，过滤活性炭，加入温度20℃~30℃注射用水至全量，用适量的硫酸溶液调节pH值至8.8-9.5，混合均匀，药液经微孔滤膜过滤后，灌封。

三磷酸腺苷二钠注射液及其制备方法

技术领域

本发明属于药品的注射剂及其制备方法，特别属于三磷酸腺苷二钠注射液及其制备方法。

背景技术

三磷酸腺苷二钠为一种辅酶，有改善机体代谢的作用，参与体内脂肪、蛋白质、糖、核酸以及核苷酸的代谢。三磷酸腺苷二钠原料及注射液收载于《中国药典》2005 年版二部，属国家基本药物，其主药三磷酸腺苷二钠容易降解、对热不稳定。“三磷酸腺苷二钠氯化钠注射液及其制备方法”（中国专利 ZL 03142254.3）介绍了在注射液中加入吐温 80 做为稳定剂，但吐温 80 做为稳定剂本身存在着以下安全性的问题：如过敏、溶血等不良反应，并且有可能对心血管等系统有一定的影响。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种不含吐温 80 的、稳定的三磷酸腺苷二钠(ATP)注射液及其制备方法。

本发明解决技术问题的技术方案为：三磷酸腺苷二钠注射液，所述的稳定剂为碳酸胍。

所述的碳酸胍与三磷酸腺苷二钠的重量比为 0.2-0.5：1。

为了增强主药三磷酸腺苷二钠的稳定性，还可在上述注射液中加入无水亚硫酸钠，其与三磷酸腺苷二钠的重量比为 0.1-0.3。

为了使主药三磷酸腺苷二钠更加稳定，还可在上述注射液中加入磷酸盐做为缓冲液（磷酸二氢钠，磷酸氢二钠），使注射液的 pH 值控制为 8.8-9.5。

本发明的制备方法为：将 ATP 溶解于温度为 30-40℃，占总体积 30-40% 的注射用水中，使之溶解，再加入碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠，磷酸氢二钠至上述溶液中，搅拌均匀，再加入针用活性炭，搅拌吸附，过滤活性炭，加入温度 20℃~30℃ 注射用水至全量，用适量的硫酸溶液调节 pH 值至 8.8-9.5，混合均匀，药液经微孔滤膜过滤后，灌封。

本品主要成分三磷酸腺苷二钠易分解为二磷酸腺苷二钠和一磷酸腺苷二钠，而碳酸胍作为稳定剂，主成分不易分解。

无水亚硫酸钠作为抗氧化剂，与碳酸胍协同作用，可使三磷酸二钠注射液在有效期内各项指标符合规定。

本发明所述的注射液中含有磷酸盐缓冲对，使得所制备的注射液的 pH 值能维持在一个恒定适宜的范围，从而增加了注射液的稳定性，减少 pH 值变化过大对肌体的不良反应。

本发明与现有技术相比，不加入吐温 80，提高了有效成分 ATP 的纯度，同时降低了有关物质的含量，减小毒副作用，临床使用方便，不需要稀释直接肌注，治疗效果和患者耐受性都很好。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作详细的说明。

实施例 1：

三磷酸腺苷二钠	100g
碳酸胍	50g
无水亚硫酸钠	10g
磷酸二氢钠	15g
磷酸氢二钠	20

0.1M 硫酸	适量
---------	----

注射用水加到	10000ml
--------	---------

将 ATP 溶解于 3000ml 的注射用水中（水温 30℃～40℃），随后将碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠加入至上述溶液中混合，搅拌均匀，加入 0.05% 的针用活性炭，搅拌吸附 15 分钟，脱炭过滤后，加注射用水至全量，用适量硫酸溶液调节 pH 值至 8.8，混合均匀后，测半成品的 pH 值、含量，合格后，药液经微孔滤膜过滤后，供灌封，由于硫酸溶液的用量很少，对整个药液的体积影响可以忽略不计。

实施例 2:

三磷酸腺苷二钠	100g
---------	------

碳酸胍	30g
-----	-----

无水亚硫酸钠	20g
--------	-----

磷酸二氢钠	15g
-------	-----

磷酸氢二钠	20
-------	----

0.1M 硫酸	适量
---------	----

注射用水加到	10000ml
--------	---------

将 ATP 溶解于 3000ml 的注射用水中（水温 30℃～40℃），随后将碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠加入至上述溶液中混合，搅拌均匀，加入 0.05% 的针用活性炭，搅拌吸附 15 分钟，脱炭过滤后，加注射用水至全量，用适量硫酸溶液调节 pH 值至 9，混合均匀后，测半成品的 pH 值、含量，合格后，药液经微孔滤膜过滤后，供灌封，由于硫酸溶液的用量很少，对整个药液的体积影响可以忽略不计。

实施例 3:

三磷酸腺苷二钠	100g
碳酸胍	20g
无水亚硫酸钠	30g
磷酸二氢钠	15g
磷酸氢二钠	20
0.1M 硫酸	适量
注射用水加到	10000ml

将 ATP 溶解于 3000ml 的注射用水中（水温 30℃～40℃），随后将碳酸胍、无水亚硫酸钠、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠加入至上述溶液中混合，搅拌均匀，加入 0.05% 的针用活性炭，搅拌吸附 15 分钟，脱炭过滤后，加注射用水至全量，用适量硫酸溶液调节 pH 值至 9.5，混合均匀后，测半成品的 pH 值、含量，合格后，药液经微孔滤膜过滤后，供灌封，由于硫酸溶液的用量很少，对整个药液的体积影响可以忽略不计。

本发明三磷酸腺苷二钠注射液的检测标准为《中国药典》2005 年版中规定的标准。

将实施例 1、2、3 分别在室温、避光的条件下放置，测定其初始含量及 3 年后的主药含量，3 个实施例的主药初含量与 3 年后主药的含量基本相同，有关物质基本无增加。