



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102349893 A

(43) 申请公布日 2012.02.15

(21) 申请号 201110237886.8

(22) 申请日 2011.08.19

(71) 申请人 福建天泉药业股份有限公司

地址 364000 福建省龙岩市莲庄路 28 号

(72) 发明人 邓志平 邓志明 邓志清 徐广鑫

卢仲森 陈钟培

(51) Int. Cl.

A61K 31/4152(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 7/10(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

依达拉奉药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种依达拉奉药物组合物,其特征在于,该依达拉奉药物组合物包括:依达拉奉 1.5g、盐酸半胱氨酸 0.5g、亚硫酸氢钠 1.0g 和注射用水 1000ml。通过本发明解决了目前临床上没有可使用的依达拉奉组合物的问题。

1. 依达拉奉药物组合物,其特征在于,包括:依达拉奉 1.5g、盐酸半胱氨酸 0.5g、亚硫酸氢钠 1.0g 和注射用水 1000ml。

2. 根据权利要求 1 所述的依达拉奉药物组合物的制备方法,其特征在于,包括:

取总配制量 1000ml 的 60% 的注射用水,加入 1.5g 的依达拉奉、0.5g 的盐酸半胱氨酸、1.0g 的亚硫酸氢钠、针用活性炭 0.02% (W/V) 或 0.05%,搅拌;过滤脱炭;加注射用水至 1000ml,并用氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.5-5.0;过滤,充氮灌封于安瓿中,灭菌。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,所述氢氧化钠溶液为 0.1mol/L 的氢氧化钠溶液。

4. 根据权利要求 2 所述的方法,其特征在于,用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5。

5. 根据权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其特征在于,所述安瓿为 10ml,所述依达拉奉注射液的规格为 10ml:15mg。

6. 根据权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其特征在于,所述注射用水的温度为 70℃。

7. 根据权利要求 2 至 4 中任一项所述的方法,其特征在于,用氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.5-5.0 之后,以 0.22 微米的微孔滤膜过滤至澄明。

依达拉奉药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及药品领域,具体而言,涉及一种依达拉奉药物组合物。

背景技术

[0002] 目前世界上仅有日本的三菱株式会社研制的依达拉奉注射液(商品名:Radicut®)上市,我国至今尚无此产品上市。日本上市产品为 20ml 水针,每支针剂含 30mg 依达拉奉,为无色澄明注射液。由于依达拉奉水溶液中溶解度很小,在水性注射液的配制过程中,难以在小体积的水溶液中找到有效的药物浓度,因而 30mg 依达拉奉需要用将近 20ml 的水溶解,用水量约为药物量的 670 倍。而且在注射剂的配制及灭菌过程需要在加热状态下进行,容易使依达拉奉降解而产生较多的有害杂质。

[0003] 依达拉奉是世界上第一个脑保护剂,即自由基清除剂,英文名为:Edaravone,化学名为:3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉,依达拉奉能有效清除氧自由基,抑制脂质过氧化,改善脑细胞(血管内皮细胞、神经细胞)的功能。依达拉奉作用于脑梗塞前期,抑制脑水肿、缩小脑梗塞区、减轻神经症候群的发作、抑制迟发性神经细胞的死亡以及缺血性脑血管障碍的出现和进展(即恶化),保护脑组织的结构和功能。依达拉奉可有效减轻脑梗塞后脑组织损伤造成的神经症状和功能障碍。但是目前并没有临床上可使用依达拉奉的注射液,并且,现有技术中也没有公开任何的依达拉奉注射液的制备方法。

发明内容

[0004] 针对现有技术中没有临床上可使用的依达拉奉药物组合物的问题而提出本发明,为此,本发明的主要目的在于提供一种依达拉奉药物组合物,以解决上述问题。

[0005] 根据本发明的一个方面,提供了一种依达拉奉药物组合物,包括:依达拉奉 1.5g、盐酸半胱氨酸 0.5g、亚硫酸氢钠 1.0g 和注射用水 1000ml。。

[0006] 根据本发明的另一方面,还提供了一种上述依达拉奉药物组合物的制备方法,包括:取总配制量 1000ml 的 60% 的注射用水,加入 1.5g 的依达拉奉、0.5g 的盐酸半胱氨酸、1.0g 的亚硫酸氢钠、针用活性炭 0.02% (W/V) 或 0.05%,搅拌;过滤脱炭;加注射用水至 1000ml,并用氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.5-5.0;过滤,充氮灌封于安瓿中,灭菌。

[0007] 优选地,所述氢氧化钠溶液为 0.1mol/L 的氢氧化钠溶液。

[0008] 优选地,用氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5。

[0009] 优选地,所述安瓿为 10ml,所述依达拉奉药物组合物的规格为 10ml:15mg。

[0010] 优选地,所述注射用水的温度为 70℃。

[0011] 优选地,用氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.5-5.0 之后,以 0.22 微米的微孔滤膜过滤至澄明。

[0012] 通过本发明,解决了目前临床上没有可使用的依达拉奉药物组合物的问题。

具体实施方式

[0013] 本实施例中提供的依达拉奉药物组合物处方如下：

[0014]

依达拉奉 1.5g

盐酸半胱氨酸 0.5g

亚硫酸氢钠 1.0g

注射用水 ad 1000ml

[0015] 在本实施例中,优选的依达拉奉药物组合物规格为:10ml:15mg。

[0016] 依达拉奉在水中几乎不溶,在丙酮或醋酸乙酯中略溶,在氯仿或甲醇中易溶。而本实施例中的处方经试验,依达拉奉:1.5g、盐酸半胱氨酸:0.5g、亚硫酸氢钠:1.0g,注射用水加至 1000ml。溶解状况良好。经灭菌后和存放半年以上,仍无色澄明。

[0017] 依达拉奉注射液的 PH 值试验。表一为不同 pH 值的试验情况。

[0018] 表一

[0019]

原 pH 值		3.5 0	4.1 0	4.6 0	5.0 0	5.70	6.35	7.05	8.1 0
pH 值	加热后	3.5 5	4.0 5	4.6 5	4.9 5	5.60	6.20	7.00	8.0 5
澄明度	加热前	澄明							
	加热后	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明	澄 明
溶 液 色 泽	加热前	无色							
	加热后	无 色	无 色	无 色	无 色	无 色	几 乎 无 色	几 乎 无 色	微 黄

[0020] 根据供静脉滴注用的注射液,一般 pH 应控制在 3.0-8.5 之间,经试验本品 pH 值拟控制在 3.5-5.0,依达拉奉注射液在此范围中稳定。pH 值的调节,可使用稀盐酸和 0.1mol/L 氢氧化钠溶液进行调节。

[0021] 依达拉奉注射液的活性炭吸附试验

[0022] 为了达到最好的吸附效果和最少的主药吸附量,在本实施例中对活性炭的用量进行了试验。

[0023] 一、处方：

[0024]

处方量	实际投料量①	②
依达拉奉（100%） 1.5g	15.0276g	7.9017g
盐酸半胱氨酸 0.5g	5.0340g	2.5270g
亚硫酸氢钠 1.0g	10.0099g	5.0602g
注射用水 1000ml	10000ml	5000 ml
活性炭（0.05%/0.02%） 0.5g	5.017g	1.0588g

[0025] 二、实验步骤：

[0026] 取总配制量约 60% 的热注射用水（70℃）依次加入依达拉奉、盐酸半胱氨酸、亚硫酸氢钠，搅拌至完全溶解后，再分别加入活性炭 0.05%（W/V）和 0.02%（W/V），搅拌 15 分钟，过滤脱炭，加水至全量。测其 pH 值，用 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节至 4.5 左右。灌装、115℃ 灭菌 30 分钟。

[0027] 三、实验结果：

[0028]

	样品①	样品②
调前 pH 值	4.06	4.22
调后 pH 值	4.48	4.62
灭菌后 pH 值	4.10	4.10
加炭前含量%	99.8%	97.6%
脱炭后含量%	86.4%	96.9%
灭菌前有关物质	符合规定	符合规定
灭菌后有关物质	符合规定	符合规定
热原	符合规定	符合规定

[0029] 实验结果证明，用 0.05% 的活性炭，能达到所需的去除热原的结果，但是主药吸附的太多，而用 0.02% 的活性炭，既能达到所需的去除热原的结果，又能使主药含量下降得少，因此，采用 0.02% 的活性炭进行吸附。

[0030] 制备工艺

[0031] 首先，取总配制量约 60% 的热注射用水（70℃），依次加入处方量的依达拉奉、盐酸半胱氨酸、亚硫酸氢钠、针用活性炭 0.02%（W/V），搅拌 15min。过滤脱炭。加水至全量。用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 4.5，测定半成品含量控制在 100%。过滤，以 0.22 微米的微孔滤膜过滤至澄明。充氮灌封于 10ml 安瓿中。115℃ 30min 灭菌即得。

[0032] 依达拉奉药物组合物与常用输液配伍的稳定性试验

[0033] 临床使用时，需将依达拉奉药物组合物加入常用输液中静脉滴注，为给临床使用提供参考依据，对依达拉奉药物组合物与三种常用输液配伍后，进行 6 小时内的稳定性考察。

[0034] 临床使用时，根据在临床使用情况，受试者用量为 0.5mg/kg，按平均体重按 60kg

计,一般用量为 30mg。为此,按下述方法进行配伍。

[0035] 依达拉奉药物组合物与常用输液配伍的稳定性试验

[0036]

样 品	配 伍
1 依达拉奉 15mg/二支小针	250ml 0.9% 氯化钠注射液
2 依达拉奉 15mg/二支小针	250ml 5% 葡萄糖注射液
3 依达拉奉 15mg/二支小针	250ml 葡萄糖氯化钠注射液

[0037] 试验温度:18 ~ 25℃

[0038] 依达拉奉药物组合物与常用输液配伍后主药含量的变化情况

[0039]

样品	0h	2h	4h	6h
1	100.0%	100.5%	100.6%	100.2%
2	100.0%	100.2%	100.2%	100.3%
3	100.0%	99.8%	99.3%	99.1%

[0040] 结论:依达拉奉药物组合物与 5% 葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、0.9% 氯化钠注射液、配伍后,在 6 小时内其色泽、澄明度、主药含量均无明显变化,提示临床可配伍使用。

[0041] 本实施例的原辅料来源及其质量标准:盐酸半胱氨酸质量标准符合中国药典 2005 版,亚硫酸氢钠质量标准符合中国药典 2005 版。

[0042] 在本实施例中还提供了药代动力学参数:以 2mg/kg 单剂量静脉注射依达拉奉,雄性、雌性大鼠、雄性比格犬的血浆放射性浓度消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 分别为:5.07、5.31、12.1 小时。原型药物的 $t_{1/2\beta}$ 分别为:1.26、5.09、0.70 小时。血浆中原型药物的 $AUC_{0-\infty}$ 为:雄性大鼠 0.79 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$; 雌性大鼠 0.82 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$; 雄性比格犬 0.66 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。注射依达拉奉 2mg/kg 后迅速分布至全身,在肾脏中出现高浓度,脑中达有效浓度 0.59 $\mu\text{g}/\text{g}$,并分布至雌雄生殖器官。它具有向胎儿、乳汁分布的能力。给药 24 小时后,在组织中的浓度达到低值。反复给药有蓄积的倾向。依达拉奉的血浆蛋白结合率对大鼠 86%,狗 52%。依达拉奉的代谢速度快,对于大鼠和狗的主要代谢产物为硫酸化产物和葡萄糖醛酸化产物。依达拉奉主药在给药后 24 小时内经粪便、尿液排泄,几乎没有呼气排泄,能通过胆汁排泄,但较少。

[0043] 健康正常人 1 日 2 回 2 日间静脉内注射 0.5mg/kg/30 分,给药后血浆中原型药物 C_{\max} 为:888 \pm 171ng/ml。 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 分别为:0.27 \pm 0.11hr,2.27 \pm 0.80hr; $AUC_{0-\infty}$, C_L , V_{dss} 分别为 742 \pm 95ng \cdot hr/ml,683 \pm 98ml/kg/hr,0.93 \pm 0.20L/kg。依达拉奉主要代谢物为硫酸化物和葡萄糖醛酸化产物,分别主要在肝脏、肾脏形成。健康正常人 1 日 2 回 7 日间反复静脉内注射依达拉奉 1mg/kg/40min/day,药物主要经尿液排泄(66-91%,按照给药量折算),尿液中硫酸化产物(5.8-6.6%),葡萄糖醛酸化产物(70.1-78.0%)。

[0044] 成人在脑梗塞发作后 24 小时内应用依达拉奉,每次 30mg,给药前用 0.9% 生理盐水稀释后静脉滴注,或直接以 100ml 输液静脉滴注,每次持续 30 分钟,每天早晚各一次,持续给药 14 天。

[0045] 实施例 1

[0046] 在洁净条件下,在 600ml 注射用水中通入氮气饱和,投入 3g 依达拉奉细粉混悬于其中,加入 3g 三羟甲基氨基甲烷,搅拌使药物溶解后,加入 36g 甘露醇和 0.1g 硫代硫酸钠搅拌溶解,加入 0.3% 针用炭处理后,微孔滤膜过滤,所得无热原的澄明液分装于无菌西林瓶中,按冻干工艺制备即得规格为 30mg/ 瓶的依达拉奉冻干粉针剂。

[0047] 实施例 2

[0048] 在洁净条件下,将 3g 依达拉奉细粉混悬于 300ml 注射用水中,加入 3.6g 三羟甲基氨基甲烷,搅拌使药物溶解后,加入 18g 甘露醇和 0.2g 硫代硫酸钠搅拌溶解,加入 0.3% 针用炭处理后,微孔滤膜过滤,所得无热原的澄明液分装于无菌西林瓶中,按冻干工艺制备即得规格为 30mg/ 瓶的依达拉奉冻干粉针剂。

[0049] 实施例 3

[0050] 在洁净条件下,将 3g 依达拉奉细粉混悬于 300ml 注射用水中,加入 3g 三羟甲基氨基甲烷和 0.5g 精氨酸,搅拌使药物溶解后,加入 18g 甘露醇和 0.3% 亚硫酸钠搅拌溶解,加入 0.3% 针用炭处理后,微孔滤膜过滤,所得无热原的澄明液分装于无菌西林瓶中,按冻干工艺制备即得规格为 30mg/ 瓶的依达拉奉冻干粉针剂。

[0051] 实施例 4

[0052] 在洁净条件下,将 3g 依达拉奉细粉混悬于 600ml 20mM 氢氧化钠液中,并连续通入氮气,加入 0.5g 鸟氨酸,搅拌使药物完全溶解后,加入 36g 甘露醇和 0.3g 硫代硫酸钠搅拌溶解,加入 0.3% 针用炭处理后,微孔滤膜过滤,所得无热原的澄明液分装于无菌西林瓶中,按冻干工艺制备即得规格为 30mg/ 瓶的依达拉奉冻干粉针剂。

[0053] 实施例 5

[0054] 在洁净条件下,将 3g 依达拉奉细粉混悬于 200ml 0.75% 碳酸钠溶液中,搅拌使药物溶解后,加入 20mg 乙二胺四乙酸二钠和 12g 甘露醇搅拌溶解,用 0.3% 针用炭处理,微孔滤膜过滤,将所得无热原的澄明液分装于无菌西林瓶中,按冻干工艺冻干,即得规格为 30mg/ 瓶的依达拉奉冻干粉针剂。

[0055] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。