



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102228445 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 02

(21) 申请号 201110180739. 1

(22) 申请日 2011. 06. 30

(71) 申请人 山东弘立医学动物实验研究有限公司

地址 250101 山东省济南市高新区舜华路
750 号大学科技园 5 层 B 区 A502 室

(72) 发明人 厉保秋 厉凌子 高继友

(51) Int. Cl.

A61K 9/19 (2006. 01)

A61K 31/505 (2006. 01)

A61P 1/18 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 17/00 (2006. 01)

A61P 17/16 (2006. 01)

A61P 27/02 (2006. 01)

A61P 39/06 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉

(57) 摘要

本发明公开了一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的稳定的固体制剂,即一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉。其药用辅料为 β -环糊精和碳酸氢钠。本发明的另一方面还提供了含四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制备方法。发明人在药物处方及制备工艺研究中,发现 β -环糊精和碳酸氢钠作为辅料可显著提高四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉的稳定性。有利于四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物固体制剂的开发及为患者的自我用药提供方便。

1. 一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂,其特征在于:由四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物和医学上可接受的药用辅料组成,所述医学上可接受的药用辅料为 β -环糊精和碳酸氢钠。

2. 根据权利要求1所述的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂,其特征在于:所述四氢嘧啶衍生物为羟基四氢嘧啶。

3. 根据权利要求1-2所述的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂,其特征在于:所述 β -环糊精与四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的重量比为(0.1-0.5):1。

4. 根据权利要求1-2所述的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂,其特征在于:所述碳酸氢钠与四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的重量比为(0.02-0.04):1。

5. 一种制备权利要求1-4所述四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂的制备方法,其特征在于,所述方法为:

1)配液:将处方量的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物与碳酸氢钠混合,加入适量注射用水,室温下搅拌溶解,然后加入处方量的 β -环糊精,50℃恒温加热20分钟;

2)脱色:按每100ml溶液加入0.03g针用活性炭的比例向步骤1)配制的溶液加入针用活性炭,室温下搅拌10分钟脱色,过滤除碳,补加注射用水至规定量,然后用0.22 μ m微孔滤膜过滤,分装于西林瓶,半压塞;

3)冻干:a、预冻:将分装于西林瓶的溶液迅速冷冻至-50℃~-40℃,维持冷冻6小时;b、一次干燥:抽真空至20Pa,然后以4℃/小时的升温速度升温至-12℃~-4℃,恒温干燥6小时;c、二次干燥:一次干燥后,以8℃/小时的升温速度升温至30℃~45℃;恒温干燥5小时。

6. 根据权利要求5所述的制备四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂的方法,其特征在于,所述方法为:

步骤1)所述注射用水用量为每1g四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物用180ml注射用水;

步骤2)所述注射用水规定量为每1g四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物用200ml注射用水;

步骤3)a、预冻过程中所述预冻温度为-48℃;b、一次干燥过程中所述升温至-8℃;c、二次干燥过程中所述升温至40℃。

一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,特别涉及一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂。

背景技术

[0002] 四氢嘧啶,化学名 1,4,5,6-四氢-2-甲基-4-嘧啶羧酸,英文名 ectoine, CAS 号 96702-03-3,是 1985 年发现的存在于天然生物体内的小分子化学物质。其衍生物羟基四氢嘧啶即 1,4,5,6-四氢-2-甲基-5-羟基-4-嘧啶羧酸。

[0003] 大量的研究表明,四氢嘧啶及其衍生物具有广泛的药理活性,有很大的药用价值。前期研究表明,四氢嘧啶及其衍生物,尤其是羟基四氢嘧啶主要存在于深海极端嗜盐菌体内,对维持细菌细胞的渗透压具有重要作用,具有抗氧化、抗衰老、抗紫外线、保护蛋白质等生物大分子、提高生物对高温、干旱、高寒的极端环境的抵抗能力等作用。

[0004] 随后,四氢嘧啶被应用于化妆品,作为保湿成分使用。

[0005] 近年来,国内外对四氢嘧啶的研究更加深入,研究发现四氢嘧啶及其衍生物对慢性阻塞性肺炎、特应性皮炎、过敏性结膜炎、胰腺炎等也具有良好的治疗作用。为其药用开发提供了基础。

[0006] 但是,四氢嘧啶及其衍生物具有特殊的理化性质,适于制备液体制剂,如滴眼液等。其固体制剂,如片剂、胶囊、冻干粉针等则面临稳定性差等棘手问题。尤其是其冻干粉针剂,难以成型,且贮存困难,不利于患者自我用药,也不利于长期储存和使用。

发明内容

[0007] 针对上述现有技术,本发明的目的之一是提供一种稳定性强的一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂。

[0008] 本发明的另一目的是提供一种适于规模化生产的一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂的制备方法。

[0009] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案为:

一种四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂,其特征在于:由四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物和医学上可接受的药用辅料组成,所述医学上可接受的药用辅料为 β -环糊精和碳酸氢钠。

[0010] 所述四氢嘧啶衍生物为羟基四氢嘧啶。

[0011] 所述 β -环糊精与四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的重量比为(0.1-0.5):1。

[0012] 所述碳酸氢钠与四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的重量比为(0.02-0.04):1。

[0013] 一种制备上述四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂的制备方法,其步骤为:

1)配液:将处方量的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物与碳酸氢钠混合,加入适量注射用水,室温下搅拌溶解,然后加入处方量的 β -环糊精,50℃恒温加热 20 分钟;

2) 脱色 : 按每 100ml 溶液加入 0.03g 针用活性炭的比例向步骤 1) 配制的溶液加入针用活性炭, 室温下搅拌 10 分钟脱色, 过滤除碳, 补加注射用水至规定量, 然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 分装于西林瓶, 半压塞 ;

3) 冻干 :

a、预冻 : 将分装于西林瓶的溶液迅速冷冻至 $-50^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$, 维持冷冻 6 小时 ;

b、一次干燥 : 抽真空至 20Pa, 然后以 $4^{\circ}\text{C} / \text{小时}$ 的升温速度升温至 $-12^{\circ}\text{C} \sim -4^{\circ}\text{C}$, 恒温干燥 6 小时 ;

c、二次干燥 : 一次干燥后, 以 $8^{\circ}\text{C} / \text{小时}$ 的升温速度升温至 $30^{\circ}\text{C} \sim 45^{\circ}\text{C}$; 恒温干燥 5 小时。

[0014] 所述步骤 1) 所述注射用水用量为每 1g 四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物用 180ml 注射用水 ;

水 ;

所述步骤 2) 所述注射用水规定量为每 1g 四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物用 200ml 注射用水 ;

所述步骤 3) a、预冻过程中所述预冻温度为 -48°C ;

b、一次干燥过程中所述升温至 -8°C ;

c、二次干燥过程中所述升温至 40°C 。

[0015] 本发明中所用的术语“针用活性炭”为输液剂常用的活性炭, 这对本领域技术人员而言是不言自明的。

[0016] 本发明中所用的术语“抽真空”为冻干粉制剂制备技术中常用的术语, 这对本领域技术人员而言是不言自明的。

[0017] 在药物制剂及制备工艺研究过程中, 本发明人惊奇的发现, β -环糊精和适量的碳酸氢钠作为冻干粉辅料, 可出乎意料的解决困扰四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物注射用冻干粉制剂的稳定性等问题, 所得的四氢嘧啶或四氢嘧啶衍生物的注射用冻干粉制剂外观饱满、不宜塌陷萎缩、稳定性、溶解性及复溶性好, 能够经受长期储存, 在加速试验常见的高温、高湿环境下能够保持制剂稳定性。

具体实施方式

[0018] 下面结合实施例对本发明作进一步的解释。应当理解的是, 以下实施例仅用于解释本发明, 而不是限制本发明的保护范围。

[0019] 实施例 1 四氢嘧啶的注射用冻干粉制剂及其制备

配方如下 :

四氢嘧啶	10g
碳酸氢钠	0.3g
β -环糊精	4g

制备方法如下 :

1) 配液 : 将处方量的四氢嘧啶与碳酸氢钠混合, 加入 1800ml 注射用水, 室温下搅拌溶解, 然后加入处方量的 β -环糊精, 50°C 恒温加热 20 分钟 ;

2) 脱色 : 按每 100ml 溶液加入 0.03g 针用活性炭的比例向步骤 1) 配制的溶液加入针

用活性炭,室温下搅拌 10 分钟脱色,过滤除碳,补加注射用水至 2000ml,然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,分装于西林瓶,半压塞;

3) 冻干:

a、预冻:将分装于西林瓶的溶液迅速冷冻至 -48°C ,维持冷冻 6 小时;

b、一次干燥:抽真空至 20Pa,然后以 4°C / 小时的升温速度升温至 -8°C ,恒温干燥 6 小时;

c、二次干燥:一次干燥后,以 8°C / 小时的升温速度升温至 40°C ;恒温干燥 5 小时。

实施例 2 羟基四氢嘧啶的注射用冻干粉制剂及其制备

配方如下:

羟基四氢嘧啶	10g
碳酸氢钠	0.2g
β -环糊精	3g

制备方法如下:

1) 配液:将处方量的羟基四氢嘧啶与碳酸氢钠混合,加入 1800ml 注射用水,室温下搅拌溶解,然后加入处方量的 β -环糊精, 50°C 恒温加热 20 分钟;

2) 脱色:按每 100ml 溶液加入 0.03g 针用活性炭的比例向步骤 1) 配制的溶液加入针用活性炭,室温下搅拌 10 分钟脱色,过滤除碳,补加注射用水 2000ml,然后用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤,分装于西林瓶,半压塞;

3) 冻干:

a、预冻:将分装于西林瓶的溶液迅速冷冻至 -42°C ,维持冷冻 6 小时;

b、一次干燥:抽真空至 20Pa,然后以 4°C / 小时的升温速度升温至 -10°C ,恒温干燥 6 小时;

c、二次干燥:一次干燥后,以 8°C / 小时的升温速度升温至 40°C ;恒温干燥 5 小时。

[0020] 实施例 3 辅料选择及稳定性试验

取四氢嘧啶原料药分为五份,每份 10g,第一份不加辅料,第二份加入 0.5g 甘露醇;第三份加入 0.5g β -环糊精,第四份加入 0.5g 甘露醇和 0.02g 碳酸氢钠,第五份加入 0.2g 碳酸氢钠。

[0021] 上述五份样品每份加入 1800ml 注射用水混匀后, 50°C 恒温加热 20 分钟,然后按实施例 1 步骤 2)、3) 完成冻干。

[0022] 将上述五份样品的冻干粉与实施例 1 制备的冻干粉各取 3 份,分别置光照 (4500 ± 500) lx、高温 (50 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 及高湿 (70 ± 5) 条件下放置 60 天,分别于第 10 天、30 天及 60 天时取样,观察其外观性状及主药含量。结果表明,高湿环境对四氢嘧啶的稳定性影响非常明显,不加碳酸氢钠的样品,稳定性差,高湿环境下,放置 30 天后,四氢嘧啶含量降低超过 27%;而加碳酸氢钠的样品在加速试验条件下,四氢嘧啶含量降低低于 15%,实施例 1 制备的样品,四氢嘧啶含量降低低于 5%。加速试验条件下,各组样品的性状变化,见下表:

表 1

组别	性状
第一份	外形不饱满、高温条件下干结,粒度不均匀,高湿条件下萎缩。
第二份	外形饱满,粒度不均匀,高湿条件下萎缩。
第三份	外形饱满,高温条件下干结,粒度均一,高湿条件下萎缩。

第四份	外形饱满,高温条件下干结,粒度不均匀,高湿条件下不萎缩。
第五份	外形不饱满,高温条件下干结,粒度不均匀,
实施例 1 制品	外形饱满,高温条件下干结,粒度均匀,高湿条件下不萎缩。

由表 1 可见 β -环糊精和碳酸氢钠有利于四氢嘧啶冻干粉的稳定,并且,出乎意料的是,适量碳酸氢钠的加入对四氢嘧啶冻干粉的含量及性状均有显著的稳定作用。

[0023] 实施例 4 冻干工艺筛选

选定实施例 1 的处方,根据冻干工艺各阶段的注射用水量、温度及冻干时间设定三种不同冻干工艺,并对最终产品进行考察,以确定合理的工艺参数。所设定的三种不同冻干工艺如下表 2:

表 2

工艺	步骤	温度	时间	注射用水总用量
冻干工艺 1	预冻	-30℃~-40℃	6 小时	每 1g 四氢嘧啶注射用水总用量为 200ml
	一次干燥	-12℃~-4℃	6 小时	
	二次干燥	30℃~45℃	5 小时	
冻干工艺 2	预冻	-20℃~-10℃	8 小时	每 1g 四氢嘧啶注射用水总用量为 150ml
	一次干燥	-20℃~-15℃	14 小时	
	二次干燥	30℃~40℃	10 小时	
冻干工艺 3	预冻	-20℃~-10℃	5 小时	每 1g 四氢嘧啶注射用水总用量为 300ml
	一次干燥	-10℃~-5℃	6 小时	
	二次干燥	50℃~60℃	2 小时	

对采用以上三种工艺制备的冻干粉的外观性状进行评价,评价时间为制备完成当日及在室温湿度 20% 条件下放置 36 小时后,结果如下表 3:

表 3

指标	冻干工艺 1	冻干工艺 2	冻干工艺 3
外观	外形饱满, 粒度均一, 36 小时后不萎缩	外形饱满, 粒度不均一, 36 小时后萎缩	外形不饱满, 粒度不均一, 36 小时不萎缩

由表 3 可见,注射用水量及冻干过程中的冻干温度和冻干时间,对四氢嘧啶冻干粉的性状有显著的影响。三种制备工艺中,冻干工艺 1 制备的冻干粉外观具有良好的稳定性,显著优于冻干工艺 2 和冻干工艺 3,利于运输和储存。