



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102697718 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210215458. X

(22) 申请日 2012. 06. 28

(71) 申请人 武汉武药科技有限公司

地址 430074 湖北省武汉东湖开发区光谷创业街 6 栋 2 楼

(72) 发明人 于艳春 耿海明 沈恒 吴娟
刘艺婷

(74) 专利代理机构 北京鼎佳达知识产权代理事务
所(普通合伙) 11348
代理人 蒋常雪

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 31/192(2006. 01)

A61K 47/18(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

一种布洛芬注射液组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种布洛芬注射液,注射液由活性成分布洛芬、助溶剂精氨酸组成,其特点在于:此注射液中布洛芬、精氨酸摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 1.2,并且同时使用氨水和盐酸作为 pH 值调节剂,在布洛芬和精氨酸的溶液中加入氨水调 pH 值为 7.8 ~ 9.0,其不溶性微粒有明显减少,而且解决了注射液与氯化钠以及葡萄糖注射液的配伍相容性问题;再用盐酸溶液回调 pH 值为 7.0 ~ 8.0,使药液的 pH 值与人体血液 pH 值相同或相近,提高患者用药的顺应性和舒适度。

1. 一种布洛芬注射液,注射液由活性成分布洛芬、助溶剂精氨酸组成,其特征在于:注射液同时使用盐酸和氨水作为 pH 值调节剂。

2. 根据权利要求 1 所述的注射液,其特征在于:布洛芬与精氨酸的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 1.2。

3. 根据权利要求 1 所述的注射液,其特征在于:使用氨水调节药液 pH 为 7.8 ~ 9.0。

4. 根据权利要求 1 所述的注射液,其特征在于:使用盐酸调节药液 pH 为 7.0 ~ 8.0。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的注射液,其特征在于:注射液制备方法,其步骤为:

(1) 称取布洛芬,精氨酸,加入到应配体积 80%注射用水中,室温搅拌溶解完全;

(2) 记录溶液初始 pH 值,用 5%氨水溶液调 pH 值为 7.8 ~ 9.0;

(3) 按 0.05% (W/V) 加入针用活性炭,25℃下搅拌 20min,粗滤,滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;

(4) 用 5%盐酸溶液调 PH 值为 7.0 ~ 8.0,最后补加注射用水至全量;

(5) 中间体检查;

(6) 通氮气保护,灌封于安瓿瓶中;

(7) 121℃,15min 高压蒸汽灭菌、检漏;

(8) 将安瓿逐支进行灯检;

(9) 抽样全检;

(10) 包装。

一种布洛芬注射液组合物及其制备方法

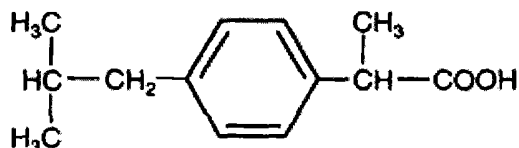
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种布洛芬注射液组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 布洛芬为具有下列结构式的非甾体抗炎镇痛药,具有抗炎、镇痛、解热作用。

[0003]



[0004] α -甲基-4-(2-甲基丙基)苯乙酸

[0005] 布洛芬是解热镇痛药中的经典药物,能抑制前列腺素的合成,具有镇痛、解热作用。

[0006] 布洛芬是解热镇痛药中的经典药物,能抑制前列腺素的合成,具有镇痛、解热和抗炎的作用。因疗效显著,不良反应少,上市后迅速在世界上广泛应用,市场不断扩大,20世纪80年代后期,欧美许多国家将其转为非处方药,使其销售增长加速,现已成为全球最畅销的OTC药物之一。国内现有布洛芬片、布洛芬分散片、布洛芬口腔崩解片、布洛芬胶丸、布洛芬糖浆、布洛芬咀嚼片、布洛芬软胶囊、布洛芬缓释胶囊、布洛芬口服混悬液等剂型上市。

[0007] 由于布洛芬在水中几乎不溶,仅在碱性溶液中易溶,说明布洛芬在水中的溶解性与溶液的pH密切相关;根据FDA批准的布洛芬注射液说明书可知,本品在临床使用时应首先用氯化钠注射液和葡萄糖注射液稀释至布洛芬浓度不大于4mg/ml,在进行静脉滴注。而葡萄糖注射液(pH值为3.2~5.5)和氯化钠注射液(pH值为4.5~7.0)的pH值均低于7.0,与本品配伍使用时由于溶液pH值发生改变而导致布洛芬的析出。

[0008] 美国专利US6727286公开了一种布洛芬注射液,该注射液由布洛芬和精氨酸组成,该专利建议布洛芬与精氨酸的摩尔比为小于1:1,但该专利并未提及这种布洛芬注射液成品检查项中可见异物及不溶性微粒情况,以及与葡萄糖注射液和氯化钠注射液等配伍相容性情况。经试验验证,将美国市售布洛芬注射液分别与葡萄糖注射液和氯化钠注射液配伍使用,最后药液浓度分别为2mg/ml和4mg/ml,均出现不同程度的乳光和不溶性微粒增加的现象。

发明内容

[0009] 本发明针对现有布洛芬注射液存在的不足,即可见异物检查项和与配伍溶液氯化钠以及葡萄糖注射液的相容性不好,提供一种能够显著提高产品质量的布洛芬注射液组合物及制备方法。

[0010] 本发明人通过大量试验和研究发现,改善布洛芬和精氨酸的配比,并且组合物中加入氨水和盐酸pH值调节剂,不仅使布洛芬注射剂的不溶性微粒有明显减少,而且解决了注射液与氯化钠以及葡萄糖注射液的配伍相容性问题,改善患者用药的顺应性,实现了布

洛芬注射液的工业化大批量生产,其产品体外溶血试验为阴性,静脉滴注给药对豚鼠未见过敏反应,对家兔未见血管刺激作用,从而完成了本发明。

[0011] 这其中的原因是:在布洛芬、精氨酸摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 1.2 的情况下,在布洛芬和精氨酸的溶液中加入氨水调 pH 值为 7.8 ~ 9.0,其不溶性微粒有明显减少,同时解决了注射液与氯化钠以及葡萄糖注射液的配伍相容性问题;再用盐酸溶液回调 pH 值为 7.0 ~ 8.0,使药液的 pH 值与人体血液 pH 值相同或相近,提高患者用药的顺应性和舒适度。

[0012] 本发明提供一种布洛芬注射液,注射液由活性成分布洛芬、助溶剂精氨酸组成,其特点在于:注射液同时使用盐酸和氨水作为 pH 值调节剂。

[0013] 上述布洛芬注射液,布洛芬与精氨酸的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 1.2。

[0014] 上述布洛芬注射液,使用氨水调节药液 pH 为 7.8 ~ 9.0。

[0015] 上述布洛芬注射液,使用盐酸调节药液 pH 为 7.0 ~ 8.0。

[0016] 本发明还提供了一种布洛芬注射剂制备方法,其步骤为:

[0017] (1) 称取布洛芬,精氨酸,加入到应配体积 80% 注射用水中,室温搅拌溶解完全;

[0018] (2) 记录溶液初始 PH 值,用 5% 氨水溶液调 pH 值为 7.8 ~ 9.0;

[0019] (3) 按 0.05% (W/V) 加入针用活性炭,25℃ 下搅拌 20min,粗滤,滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤;

[0020] (4) 用 5% 盐酸溶液调 pH 值为 7.0 ~ 8.0,最后补加注射用水至全量;

[0021] (5) 中间体检查;

[0022] (6) 通氮气保护,灌封于安瓿瓶中;

[0023] (7) 121℃,15min 高压蒸汽灭菌、检漏;

[0024] (8) 将安瓿逐支进行灯检;

[0025] (9) 抽样全检;

[0026] (10) 包装。

[0027] 通过上述方法制得的布洛芬注射液和按美国专利号为 US6727286 所公开的技术制备的布洛芬注射液(下称对比制剂)进行稳定性对比试验和临床配伍试验显示:

[0028] 本发明能够显著改善布洛芬注射液的可见异物检查项。

[0029] 根据影响因素、加速和长期 6 个月稳定性试验结果表明,本发明制备的布洛芬注射液对高温和强光的耐受能力良好,质量稳定性较好。

[0030] 由本发明的样品进行临床配伍试验结果可知,本发明制备的布洛芬注射液临床配伍的静脉输注液,性状均为无色澄明液体,无可见异物,不溶性微粒检查符合规定、pH 值、含量、有关物质均无明显变化,这些数据充分表明本发明制备的布洛芬注射液,能够满足临床静脉滴注的要求,患者顺应性更好。

具体实施方式

[0031] 以下结合实施例对本发明作进一步的详细描述,但并非对本发明的限制,凡依照本发明公开内容所作的任何本领域的等同替换,均属于本发明的保护范围。

[0032] 实施例 1

[0033] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0034]

布洛芬	400 g
精氨酸	338g
氨水	调 pH 值至 8.4
盐酸	调 pH 值至 7.4

[0035] 注射用水加至 4000ml

[0036] 按处方量称取布洛芬 400g(1.94mol), 精氨酸 338g(1.94mol), 加入到 3200ml 注射用水中, 室温搅拌溶解完全; 用 5% (W/V) 氨水溶液调 pH 值至 8.4; 按 0.05% (W/V) 加入针用活性炭, 25℃下搅拌 20min, 粗滤, 滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 再 5% (W/V) 盐酸溶液调 pH 值至 7.4, 最后加入注射用水定容至 4000ml; 中间体检查; 通氮气保护, 灌封于 5ml 安瓿瓶中, 4ml/支; 121℃, 15min 高压蒸汽灭菌、检漏; 将安瓿逐支进行灯检; 抽样全检; 包装。

[0037] 实施例 2

[0038] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0039]

布洛芬	400 g
精氨酸	338g
氨水	调 pH 值至 7.8
盐酸	调 pH 值至 7.0

[0040] 注射用水加至 4000ml

[0041] 按处方量称取布洛芬 400g, 精氨酸 338g 加入到 3200ml 注射用水中, 室温搅拌溶解完全; 用 5% (W/V) 氨水溶液调 pH 值至 7.8; 按 0.05% (W/V) 加入针用活性炭, 25℃下搅拌 20min, 粗滤, 滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 再 5% (W/V) 盐酸溶液调 pH 值至 7.0, 最后加入注射用水定容至 4000ml; 中间体检查; 通氮气保护, 灌封于 5ml 安瓿瓶中, 4ml/支; 121℃, 15min 高压蒸汽灭菌、检漏; 将安瓿逐支进行灯检; 抽样全检; 包装。

[0042] 实施例 3

[0043] 每 1000 支注射液制剂含有下述成分:

[0044]

布洛芬	400 g
精氨酸	338g
氨水	调 pH 值至 9.0
盐酸	调 pH 值至 8.0

[0045] 注射用水加至 4000ml

[0046] 按处方量称取布洛芬 400g, 精氨酸 338g 加入到 3200ml 注射用水中, 室温搅拌溶解完全; 用 5% (W/V) 氨水溶液调 pH 值至 9.0; 按 0.05% (W/V) 加入针用活性炭, 25℃下搅拌 20min, 粗滤, 滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤; 再 5% (W/V) 盐酸溶液调 pH 值至 8.0, 最

后加入注射用水定容至 4000ml ;中间体检查 ;通氮气保护,灌封于 5ml 安瓿瓶中,4ml/ 支 ;
121℃,15min 高压蒸汽灭菌、检漏 ;将安瓿逐支进行灯检 ;抽样全检 ;包装。

[0047] 实施例 4 对实施例 1 制备的布洛芬注射液的性能试验

[0048] 将按本发明实施例 1 制备的布洛芬注射液,批号 :100802 与市售对比制剂 W049420AA 进行质量对比研究,结果如下 :

[0049] 一、高温试验

[0050] 60℃热破坏 :本品在 60℃高温条件下放置 10 天,与 0 天比较,外观颜色无变化,有关物质、含量基本未变,本品对热较稳定。

[0051] 表 1100802 批高温试验检测结果

[0052]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μ m	≥25 μ m
0	无色澄清液体	0.03	0.01	0.10	101.9	7.42	42.1	0.7
5	无色澄清液体	0.02	0.01	0.08	101.2	7.43	53.1	0.6
10	无色澄清液体	0.02	0.01	0.08	100.8	7.45	52.1	0.8

[0053] 表 2 市售 W049420AA 高温试验检测结果

[0054]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μ m	≥25 μ m
0	无色澄清液体	0.05	0.02	0.08	100.8	7.45	146.2	12.4
5	无色澄清液体	0.05	0.04	0.13	100.5	7.42	143.3	14.0
10	无色澄清液体	0.06	0.04	0.13	102.2	7.44	145.2	18.8

[0055]

[0056] 二、强光试验

[0057] 4500LX 光破坏 :本品在强光照条件下,与 0 天比较,外观颜色无明显变化,有关物质、含量基本未变,本品对光较稳定。

[0058] 表 3100802 批强光照射试验检测结果

[0059]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μm	≥25 μm
0	无色澄清液体	0.03	0.01	0.10	101.9	7.44	46.7	0.5
5	无色澄清液体	0.02	0.02	0.09	101.5	7.44	46.4	0.6
10	无色澄清液体	0.02	0.01	0.08	100.2	7.45	58.5	0.6

[0060] 表 4 市售 W049420AA 强光照射试验检测结果

[0061]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μm	≥25 μm
0	无色澄清液体	0.05	0.01	0.08	100.8	7.45	140.9	13.2
5	无色澄清液体	0.05	0.04	0.13	100.2	7.44	141.8	14.8
10	无色澄清液体	0.08	0.06	0.16	101.6	7.46	145.7	19.7

[0062] 三、低温试验

[0063] 冷冻循环:外观颜色无明显变化,有关物质、含量基本未变,本品在冷冻循环条件下较稳定。

[0064] 表 5100802 冷冻循环试验检测结果

[0065]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μm	≥25 μm
0	无色澄清液体	0.03	0.01	0.10	101.9	7.44	46.3	0.8
12	无色澄清液体	0.01	0.01	0.07	101.1	7.42	42.9	0.7

[0066] 表 6 市售 W049420AA 冷冻循环试验检测结果

[0067]

时间 (天)	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量(%)	pH	不溶性微粒	
		最大未知 单杂	4-异丁基苯 乙酮	总杂质			≥10 μm	≥25 μm
0	无色澄清液体	0.05	0.01	0.08	100.8	7.45	142.7	14.8
12	无色澄清液体	0.05	0.03	0.12	102.6	7.44	141.0	14.3

[0068] 四、加速和长期试验：

[0069] 本品用市售包装，在 40℃、相对湿度 75% 的条件下加速试验 6 个月，在 25℃，RH60% 条件下放置 6 个月各项检测指标均无明显变化，均符合标准规定。

[0070] 表 7100802 批样品稳定性试验测定结果

[0071]

试验 项目	时间	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量 (%)	pH	不溶性微粒	
			最大未 知单杂	4-异丁 基苯乙 酮	总杂 质			≥10 μm	≥25 μm
	0 个月	无色澄清液体	0.03	0.01	0.10	101.9	7.44	43.7	0.5
加速	1 个月	无色澄清液体	0.03	0.01	0.10	101.3	7.45	57.4	0.6

[0072]

试验	2 个月	无色澄清液体	0.02	0.01	0.08	100.4	7.45	53.5	0.7
	3 个月	无色澄清液体	0.02	0.03	0.09	98.5	7.44	48.4	0.6
	6 个月	无色澄清液体	0.02	0.02	0.08	100.9	7.42	49.1	0.8
长期 试验	3 个月	无色澄清液体	0.02	0.02	0.07	97.6	7.44	51.0	0.6
	6 个月	无色澄清液体	0.02	0.02	0.07	102.1	7.43	53.7	0.7

[0073] 表 8 市售 W049420AA 批样品稳定性试验测定结果

[0074]

试验 项目	时间	外观性状	布洛芬有关物质(%)			布洛芬 含量 (%)	pH	不溶性微粒	
			最大未 知单杂	4-异丁 基苯乙 酮	总杂 质			≥10 μm	≥25 μm
	0 个月	无色澄清液体	0.05	0.01	0.08	100.8	7.45	148.2	14.2
加速 试验	1 个月	无色澄清液体	0.06	0.04	0.15	100.4	7.45	151.0	14.8
	2 个月	无色澄清液体	0.04	0.06	0.15	100.0	7.44	139.7	16.7
	3 个月	无色澄清液体	0.04	0.09	0.18	100.1	7.43	151.3	17.3
	6 个月	无色澄清液体	0.04	0.07	0.15	101.7	7.44	162.7	18.8
长期 试验	3 个月	无色澄清液体	0.04	0.03	0.09	101.4	7.45	166.8	16.9
	6 个月	无色澄清液体	0.02	0.04	0.09	101.4	7.44	172.0	18.1

[0075] 五、配伍试验

[0076] 各取自制布洛芬注射液 100802 批 1 支, 分别加入到 100ml 的 0.9% 氯化钠注射液 (以下简称氯化钠)、100ml 的 5% 葡萄糖注射液 (以下简称葡萄糖) 中、100ml 的乳酸钠林格注射液 (以下简称乳酸钠林格) 中, 其布洛芬稀释浓度为 4mg/ml, 摇匀, 于 0h、2h、4h、6h、8h, 分别精密量取 5ml 上述样品置 10ml 量瓶中, 配伍溶液溶解稀释至刻度, 精密量取 20 μl 进样, 测定有关物质。其结果见表 9。同时考察 pH 值、可见异物、渗透压及不溶性微粒, 并与稀释浓度为 2mg/ml 的市售对照制剂布洛芬注射液进行对比, 其试验结果: 自制 1100802 批布洛芬注射液分别稀释到 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液以及乳酸钠林格注射液中, 浓度 4mg/ml, 溶液在 8h 内稳定; 可见异物和不溶性微粒检查合格; 渗透压符合规定; 配伍溶液布洛芬有关物质在 8h 内无明显变化; 对照制剂布洛芬注射液在三种配伍溶液中稀

释浓度为 4mg/ml 时,溶液立刻浑浊,可见异物检查不合格;当稀释浓度为 2mg/ml 时,虽然 4 小时内在 5% 葡萄糖注射液以及乳酸钠林格注射液中可见异物检查合格,但不溶性微粒检查不合格(大输液限度:大于等于 $10\mu\text{m}$ 的粒子不得多于 25 个;大于等于 $25\mu\text{m}$ 的粒子不得多于 3 个)。

[0077] 表 9 配伍实验检测结果

[0078]

样品		pH	可见异物	渗透压 mOsm/kg	布洛芬 总杂质	不溶性微粒(个/ml)	
						$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
氯化钠+ 布洛芬注射液 (100802)	0h	6.12	合格	311	0.06	3.0	0.1
	2h	6.11	合格	313	0.06	4.0	0.0
	4h	6.12	合格	312	0.06	17.7	0.0
	6h	6.15	合格	313	0.07	13.1	0.1
	8h	6.13	合格	314	0.07	12.5	0.0
氯化钠+ 布洛芬注射液(对照制剂)	0h	5.89	合格	295	0.08	53.9	27.2
	2h	5.87	合格	297	0.11	52.3	11.2
	4h	5.88	不合格	296	0.11	132.9	16.3
	6h	5.89	不合格	298	0.11	130.7	19.4

[0079]

	8h	5.86	不合格	297	0.11	228.8	31.4
葡萄糖+ 布洛芬注射液 (100802)	0h	6.07	合格	292	0.07	4.0	0.0
	2h	6.08	合格	295	0.08	4.9	0.0
	4h	6.06	合格	294	0.08	5.2	0.1
	6h	6.05	合格	293	0.08	5.5	0.1
	8h	6.08	合格	291	0.09	6.8	0.2
葡萄糖+ 布洛芬注射液(对 照制剂)	0h	5.89	合格	274	0.09	4.9	3.5
	2h	5.88	合格	276	0.09	5.7	1.6
	4h	5.87	合格	275	0.10	38.8	4.4
	6h	5.89	不合格	274	0.09	154.4	14.1
	8h	5.86	不合格	276	0.10	110.4	15.2
乳酸钠林格+ 布洛芬注射液 (100802)	0h	6.08	合格	296	0.06	7.5	0.7
	2h	6.05	合格	298	0.05	9.3	0.0
	4h	6.06	合格	297	0.06	11.7	0.4
	6h	6.07	合格	298	0.06	12.9	0.4
	8h	6.07	合格	296	0.06	12.3	0.2
乳酸钠林格+ 布洛芬注射液(对 照制剂)	0h	5.88	合格	263	0.10	13.8	0.3
	2h	5.85	合格	265	0.11	19.5	0.2
	4h	5.86	合格	264	0.10	28.7	3.3
	6h	5.84	合格	265	0.11	28.8	2.3
	8h	5.84	合格	263	0.10	29.9	1.5

[0080] 六、特殊安全性试验

[0081] 为了解自制布洛芬注射液的安全性,按《化学药品刺激性、过敏性和溶血性研究技

术指导原则》进行体外溶解试验、豚鼠全身过敏试验及家兔血管刺激性试验,结果如下:(1) 体外溶血试验:浓度为 4mg/ml 的布洛芬注射液在观察期内未见溶血作用,也未见红细胞凝聚作用;(2) 全身过敏试验:布洛芬注射液低剂量组(2mg/ml)及高剂量组(4mg/ml)分别在试验 1、3、5、7、9 天致敏(注射容量为 0.5mg/支)、末次致敏后第 10 天激发给药(注射容量为 1.0mg/支),受试豚鼠在观察期内均未见过敏反应;(3) 血管刺激性试验:经家兔耳静脉滴注布洛芬注射液(2mg/ml 及 4mg/ml,每日一次,连续 7 天),肉眼观察和病理组织学检查结果表明:布洛芬注射液对家兔耳静脉未见刺激性反应,恢复期眼观及病理组织学检查未见异常。