



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102973494 A

(43) 申请公布日 2013.03.20

(21) 申请号 201110258883.2

(22) 申请日 2011.09.02

(71) 申请人 天圣制药集团股份有限公司

地址 408300 重庆市垫江县朝阳工业园区  
(垫江桂溪)

(72) 发明人 李华

(74) 专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任  
公司 50209

代理人 周韶红

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61P 23/02(2006.01)

A61J 3/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种碳酸利多卡因注射液的制备方法

(57) 摘要

一种碳酸利多卡因注射液的制备方法,其制备步骤包括配制溶液、调 pH、过滤和灭菌,其特征在于:所述过滤为用 0.22  $\mu$ m 醋酸纤维素微孔滤膜将调 pH 后的溶液过滤,再用 0.22  $\mu$ m 的 PVDF 微孔滤膜过滤至澄明后灌封于安瓿。本发明采用 0.22  $\mu$ m 醋酸纤维素微孔滤膜对调 pH 后溶液进行过滤,再用 PVDF 微孔滤膜过滤,并采用 121 $^{\circ}$ C 高压蒸汽灭菌,彻底去除掉溶液中的杂质和菌体,提高了制剂的生物利用度和吸收效果,且工艺简单,方便易行。本发明制剂临床使用安全有效,副作用小,且与现有的碳酸利多卡因注射液相比起效时间和痛觉消失时间明显缩短,麻醉持续时间延长。

1. 一种碳酸利多卡因注射液的制备方法,其制备步骤包括配制溶液、调 pH、过滤和灭菌,其特征在于:所述过滤为将调 pH 后的溶液先用 0.22  $\mu$ m 醋酸纤维素微孔滤膜过滤,再用 0.22  $\mu$ m 的 PVDF 微孔滤膜过滤至澄明后灌封于安瓿中。

2. 如权利要求 1 所述的碳酸利多卡因注射液的制备方法,其特征在于:所述灭菌为将所述灌封后安瓿用 121℃ 高压蒸汽灭菌 15min,压力为 103 ~ 137kpa。

## 一种碳酸利多卡因注射液的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种麻醉类药物,具体涉及一种碳酸利多卡因注射液的制备方法。

### 背景技术

[0002] 我国麻醉医学、疼痛和重症监护治疗医学正在迅速发展,麻醉药及急救与心血管用药日益增多,麻醉药的使用越加的广泛。无论是老年人还是小孩,在疾病治疗过程中有疼痛出现时一般都会用到麻醉药,比如在门诊手术中很常用,在一些意外事故中受伤的患者常需局部麻醉;麻醉药广泛用于孕妇刮宫、分娩时给予止痛;在口腔临床实践中,局部麻醉药的使用已经是必需。据调查,在美国口腔临床实践中,每周使用的局部麻醉药超过 6 百万支安瓿,或者每年超过 300 百万支安瓿。因此,研制高效和安全的治疗疾病中所产生疼痛的新药,一直是全球制药企业追求的目标。

[0003] 局部麻醉药是一种以适当浓度局部应用于人体皮肤和粘膜等组织,作用于神经末梢或神经干,阻断神经的传导功能,使局部组织或相应神经支配的区域产生暂时性的、可逆性的感觉丧失,首先消失的是钝性持续痛,如压痛,其次是锐性短暂痛、触觉、感觉。临床上现用的麻醉药主要包括酯类和酰胺类,国内现在常用的酯类局麻药物有:普鲁卡因和地卡因等。酰胺类局麻药物有:利多卡因、布比卡因等。

[0004] 酰胺类局部麻醉药阻断神经细胞膜上的电压门控性  $\text{Na}^+$  通道 (voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels),使传导阻滞,产生局麻作用。局麻药的作用具有频率和电压依赖性。盐酸利多卡因局麻作用较强,其维持时间较长,并且有较强的组织穿透性和扩散性,在治疗各种原因的室性心律失常时效果显著。在临床工作中正在得到普遍的应用,但是其毒性较大。

[0005] 现有研究发现,局部麻醉药溶液只有同时存有不带电荷的碱基和阳离子才能发挥较好的麻醉效能。局部麻醉药要从注射部位弥散到神经干,必须通过纤维屏障方能达到神经膜。要完成这个输送任务,唯有不带电荷的脂溶性碱基来承担。所以,有多少局麻药分子能最终到达神经膜,取决于该药离解后碱基的浓度。在碱性条件下,碱基比率增加,可增强局部麻醉药通透神经膜的能力。盐类局部麻醉药溶液中,处在动态平衡状态的阳离子与碱基的多少取决于溶液的 pH 值, pH 值越大,脂溶性碱基所占比例越大。脂溶性碱基能穿透神经纤维性神经鞘膜而进入细胞内,在细胞内解离出部分阳离子迅速与轴膜结合,从而阻断神经冲动传导,发挥麻醉作用。临床上广泛应用的盐酸利多卡因 pH 值 3.5-5.5,由于酸性条件下,仅有少量碱基,无法运送更多的局麻分子到达神经膜,使麻醉潜伏期延长。而碳酸利多卡因含有较多碱基状态的局部麻醉药,注入神经组织周围可迅速通过神经膜,使进入膜内的碱基能解离出阳离子,不仅可缩短局部麻醉药起效时间,且能加强神经冲动的阻滞作用。在生理的  $\text{CO}_2$  分压 (3645mmHg) 条件下碳酸利多卡因的 pH 为 6.7,注射后  $\text{CO}_2$  逸出,利多卡因以非离子形式渗入神经细胞的细胞膜,并且逸出的  $\text{CO}_2$  快速扩散可产生以下两方面作用:(1) 对神经有直接抑制作用;(2)  $\text{CO}_2$  通过对 pH 的影响促进局麻药的弥散与捕获,使神经抑制效应增强。现有碳酸利多卡因注射液的配方为:

[0006]

盐酸利多卡因	200g
碳酸氢钠	适量
药用炭	2g
注射用水	加至 10000ml

[0007] 其制备方法为：

[0008] (1) 配制溶液：将碳酸氢钠、盐酸利多卡因分别配制成体积浓度为 5% 的碳酸氢钠水溶液和 60% 的盐酸利多卡因水溶液；

[0009] (2) 调 pH：将上述碳酸氢钠水溶液与盐酸利多卡因水溶液混合，加注射用水至全量，将药用炭加入，搅拌吸附，并用二氧化碳气体调节混合后溶液的 pH 值至 6.3 ~ 6.8 范围内；

[0010] (3) 过滤：将调 pH 后的溶液用 0.22  $\mu\text{m}$  的 PVDF 微孔滤膜过滤；

[0011] (4) 取样检测，合格后灌封于安瓿；

[0012] (5) 灭菌：将安瓿用 100℃ 流通蒸汽灭菌 30min，检漏，灭菌结束后待安瓿温度降至 30℃  $\pm$  2℃；

[0013] (6) 将已灭菌的安瓿取出用大容量工业甩水机在转速 150-250rpm 下反复振荡 1-5min 并冷却直至内容物恢复为无色澄清液体。

[0014] 采用上述制备方法制备的碳酸利多卡因注射液中存在异物，因此，对该药的生物利用度及吸收效果造成很大影响。

## 发明内容

[0015] 本发明的目的在于提供一种无异物的碳酸利多卡因注射液的制备方法。

[0016] 本发明的目的是这样实现的，一种碳酸利多卡因注射液的制备方法，其制备步骤包括配制溶液、调 pH、过滤和灭菌，其特征在于：所述过滤为将调 pH 后的溶液先用 0.22  $\mu\text{m}$  醋酸纤维素微孔滤膜过滤，再用 0.22  $\mu\text{m}$  的 PVDF 微孔滤膜过滤至澄明后灌封于安瓿。

[0017] 所述聚偏二氟乙烯微孔滤膜是利用自动连续制膜机将聚偏二氟乙烯树脂，溶剂，致孔添加剂构成的铸膜液双面涂敷于聚酯无纺布上，经相转化制备而成，机械强度高，抗张强度纵向大于 250N/50mm，横向大于 150N/50mm，具有良好耐热性和化学稳定性，能耐受 128-142℃ 的高压蒸汽消毒，能耐受强酸、脂肪族、芳香族以及醇、醛、酮、醚等多种有机溶剂和无机溶剂。因有聚酯无纺布的存在，聚偏二氟乙烯微孔滤膜不耐受苛性碱、卤化物及强化性酸的腐蚀。聚偏二氟乙烯微孔滤膜两面覆盖完整，无纤维暴露，表面孔分布密集，孔形呈圆形及椭圆形，正反面孔径一致，孔径范围分布窄，有较强的负静电性及疏水性，是一种既能够应用于液体除菌、除微粒过滤又可应用于气体除湿、除菌、除尘过滤的新型精密过滤膜。

[0018] 一般微孔滤膜的选择很多，比如混合纤维素微孔滤膜、尼龙类微孔滤膜、聚砜类微孔滤膜、聚丙烯类微孔滤膜等等，但是在实验过程中发现使用这些微孔滤膜都不能达到很好的效果，依然会有异物出现。在选用聚偏二氟乙烯微孔滤膜过滤后，对制剂进行了中间品的检查，有效成分的含量很高、无异物而且总杂质很少。

[0019] 为了进一步提高吸收效果,上述灭菌为将灌封后的安瓿用 121℃ 高压蒸汽灭菌 15min,压力为 103 ~ 137kpa。

[0020] 灭菌方法有很多种,比如湿热灭菌法、干热灭菌法、辐射灭菌法、气体灭菌法,但是对于注射液而言最前沿的灭菌方法是终端灭菌。终端灭菌是在控制微生物污染量的基础上,在药品灌封后,通过湿热灭菌方式除菌。一般来说,本发明所用灭菌方法成本低,无菌保证水平高,适宜于大容量注射剂和小容量注射剂的灭菌。在原工艺中采用的是 100℃ 流通蒸汽 30min 灭菌,灭菌时间较长影响生产进度,同时,灭菌不彻底,灭菌效果欠佳。本发明采用 121℃ 高压蒸汽灭菌 15min,对于细菌的繁殖体和芽孢的杀伤力较大,能杀死上述碳酸利多卡因注射液中所有的细菌繁殖体和芽孢,灭菌效果可靠,方法简便易行。从整个药物的安全性考虑,用此种方法可以提高药物的安全性。

[0021] 本发明具有如下有益效果,本发明采用 0.22 μm 醋酸纤维素微孔滤膜对调 pH 后的溶液进行过滤,再用 PVDF 微孔滤膜过滤,并采用 121℃ 高压蒸汽灭菌,彻底去除掉溶液中的杂质和菌体,提高了制剂的生物利用度和吸收效果,且工艺简单,方便易行。本发明制剂临床使用安全有效,副作用小,且与现有的碳酸利多卡因注射液相比起效时间和痛觉消失时间明显缩短,麻醉持续时间延长。

## 具体实施方式

[0022] 实施例 1,一种碳酸利多卡因注射液,批号 20110101 批,配方为:

[0023]

盐酸利多卡因	200g
碳酸氢钠	适量
药用炭	2g
注射用水	加至 10000ml

[0024] 其制备方法包括以下步骤:

[0025] (1) 配制溶液:将碳酸氢钠、盐酸利多卡因分别配制成体积浓度为 5% 的碳酸氢钠水溶液和 60% 的盐酸利多卡因水溶液;

[0026] (2) 调 pH:将步骤 (1) 配制的碳酸氢钠水溶液缓慢倒入盐酸利多卡因水溶液中搅拌均匀,补加冷注射用水至全量,再加入药用炭,搅拌吸附,并用二氧化碳气体调节溶液的 pH 值至 6.3 ~ 6.8 范围内;

[0027] (3) 将步骤 (2) 调 pH 后的溶液用板框衬 0.22 μm 聚偏二氟乙烯微孔滤膜过滤后,再用 0.22 μm PVDF 微孔滤膜滤至澄清;

[0028] (4) 取样检测,合格后灌封于安瓿;

[0029] (5) 灭菌:将步骤 (4) 所述安瓿用 121℃ 高压蒸汽灭菌 15min,检漏,灭菌结束后待安瓿温度降至 30℃ ± 2℃;

[0030] (6) 将步骤 (5) 中灭菌的安瓿取出用大容量工业甩水机在转速 150-250rpm、1-5min 的条件下反复振荡并冷却直至内容物恢复为无色澄清液体。

[0031] 将本实施例制备的碳酸利多卡因注射液(批号 20110101)与现有的碳酸利多卡因

注射液（批号 20110101-1）均进行性状、溶液颜色、pH 值、有关物质、可见异物、不溶性微粒、热原、无菌等主要质量指标检测，检测结果比较如下：

[0032] 表 1 质量指标检测结果比较

[0033]

批号	20110101-1	20110101
最小 F0 值	4.8	17.36
性状	无色的澄明液体	无色的澄明液体
pH 值	6.4	6.6
溶液的颜色	符合规定	符合规定
可见异物	无烟雾状微粒柱、明显可见异物，细微可见异物	无烟雾状微粒柱、明显可见异物、细微可见异物
不溶性微粒	$\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数为 74； $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数为 31	$\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数为 57； $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数为 20
总杂质（%）	0.25	0.14
热原	符合规定	符合规定
无菌检查	符合规定	符合规定
有效成分含量（%）	98.3	103.5

[0034]

[0035] 从上表可以看出，本实施例制备的碳酸利多卡因注射液性能优于采用现有技术制备的碳酸利多卡因注射液。

[0036] 临床试验情况：

[0037] 1、选择 408 例 ASA I ~ II 级腹部和四肢手术病人，其中男 248 例，女 160 例，年龄 15 ~ 5 岁，随机分成本两组，A 组用本实施例制备的碳酸利多卡因注射液，为碳酸利多卡因 A 组，B 组为现有的碳酸利多卡因注射液，为碳酸利多卡因 B 组。

[0038] 2、观察指标①起效时间：从第一次给药至痛觉减低所需时间；②痛觉完全消失时间：从第一次给药至痛觉完全消失时间；③麻醉持续时间：从第一次给药至病人感觉痛觉时间；④神经节段数：用针刺体表无疼痛的神经支配区域。

[0039] 3、效果分析

[0040] 表 3 两组病人麻醉效果分析表 ( $A \pm S$ )

[0041]

麻醉方式	组别	例数	起效时间 (min)	痛觉消失时间 (min)	麻醉持续时间 (min)	硬膜外阻滞范围(神经节段数)
臂丛麻醉	A	68	$0.7 \pm 0.3$	$3.9 \pm 1.5$	$53.2 \pm 24.3$	6.0
	B	64	$3.5 \pm 2.8$	$7.4 \pm 3.7$	$52.5 \pm 20.8$	6.0
	T 值		6.43	5.47	0.12	—
硬膜外麻醉	A	142	$1.4 \pm 0.8$	$7.0 \pm 1.2$	$54.2 \pm 20.2$	$11.3 \pm 3.8$
	B	134	$3.7 \pm 1.4$	$12.7 \pm 2.2$	$51.4 \pm 12.0$	$10.8 \pm 3.5$
	T 值		13.5	4.86	1.1	0.9

[0042] 表 3 数据表明, A 组比 B 组的起效时间快, 痛觉消失时间明显缩短, 麻醉持续时间延长, 神经节段数增多 ( $P < 0.05$ )。

[0043] 实施例 2, 一种碳酸利多卡因注射液, 批号为 20110102 批, 配方为:

[0044]

盐酸利多卡因	200g
碳酸氢钠	适量
药用炭	2g
注射用水	加至 10000ml

[0045] 其制备方法包括以下步骤:

[0046] (1) 配制溶液: 将碳酸氢钠、盐酸利多卡因分别配制成体积浓度为 5% 的碳酸氢钠水溶液和 60% 的盐酸利多卡因水溶液;

[0047] (2) 调 pH: 将碳酸氢钠水溶液缓慢倒入盐酸利多卡因水溶液中搅拌混匀, 补加冷注射用水至全量, 将药用炭加入上述液体中, 搅拌吸附, 并用二氧化碳气体调节溶液的 pH 值至 6.3 ~ 6.8 范围内;

[0048] (3) 将调 pH 后的溶液用板框衬 0.22  $\mu\text{m}$  聚偏二氟乙烯微孔滤膜过滤后, 再用 0.22  $\mu\text{m}$  PVDF 微孔滤膜滤至澄明;

[0049] (4) 取样检测, 合格后灌封于安瓿;

[0050] (5) 灭菌: 将步骤 (4) 所述安瓿用 121℃ 高压蒸汽灭菌 15min, 检漏, 灭菌结束后待

安瓿温度降至  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;

[0051] (6) 将步骤 (5) 中灭菌的安瓿取出用大容量工业甩水机在转速 150-250rpm、1-5min 的条件下反复振荡并冷却直至内容物恢复为无色澄清液体。

[0052] 本实施例制备的碳酸利多卡因注射液 (批号 20110102) 与现有的碳酸利多卡因注射液 (批号 20110102-1) 均进行性状、溶液颜色、pH 值、有关物质、可见异物、不溶性微粒、热原、无菌等主要质量指标检测,检测结果比较如下:

[0053] 表 5 两批样品质量指标检测结果

[0054]

批号	20110102-1 批	20110102 批
最小 F0 值	4.6	16.73
性状	无色的澄明液体	无色的澄明液体
pH 值	6.2	6.5
溶液的颜色	符合规定	符合规定
可见异物	无烟雾状微粒柱、明显可见异物, 细微可见异物	无烟雾状微粒柱、明显可见异物, 细微可见异物
不溶性微粒	$\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数为 77; $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数为 35	$\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数为 49; $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数为 16
总杂质 (%)	0.28	0.12
热原	符合规定	符合规定
无菌检查	符合规定	符合规定
有效成分含量 (%)	98.5	120.7

[0055]

[0056] 从上表可以看出,本实施例制备的碳酸利多卡因注射液优于采用现有技术制备的碳酸利多卡因注射液。

[0057] 临床试验情况:

[0058] 1、择期手术患者 40 例,年龄 23-67 岁,男 26 例,女 14 例。拟施手术为腹部肿物摘除术,其中子宫肌瘤切除术 8 例,卵巢囊肿切除术 6 例。其余为下腹部肿瘤切除术。将 40 例患者随机分为两组:A 组男 12 例,女 8 例,平均年龄 44.46 岁,B 组,男 14 例,女 6 例,平均年龄 45.25 岁。

[0059] 2、两组患者术前 6h 禁食、水,均未术前用药。均采用硬膜外麻醉,注药速度相同。为减少麻醉期低血压发生,可同时静脉快速补液,必要时静脉滴注麻黄素纠正。两组患者均



取右侧卧位,位于L行硬膜外穿刺术(直入法),成功后头向置管,深度为34cm,固定后改平卧位。开放上肢静脉,静脉滴注复方氯化钠。连续监测心电图、血压、血氧饱和度。用药选择:A组为本实例制备的碳酸利多卡因注射液;B组为现有的碳酸利多卡因注射液。硬膜外腔注药后,准确记录起效时间(麻醉平面出现)、阻滞完善时间(麻醉平面固定)、麻醉阻滞平面。观测围麻醉期两组患者相对应时段血压、心率等的变化。

[0060] 3、统计学处理

[0061] 两组间所有数据采用t检验,将 $P < 0.05$ 定为差异有统计学意义。

[0062] 4、疗效

[0063] 两组患者在年龄、身高、体重等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),手术过程平稳,辅助用药(氟一芬合剂)及术中液量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者麻醉监测发现B组麻醉起效时间、麻醉阻滞完善时间均比A组明显缩短( $P < 0.01$ );麻醉阻滞平面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具体数据见下表。

[0064] 表6 两组患者麻醉情况( $\bar{x} \pm s$ )

[0065]

组别	起效时间(min)	阻滞完善时间(min)	阻滞平面
A组	$5.4 \pm 0.8$	$12.2 \pm 2.6$	$7.9 \pm 1.0$
B组	$2.8 \pm 0.4$	$6.7 \pm 1.5$	$7.7 \pm 0.9$

[0066] 上表数据表明,本发明碳酸利多卡因注射液起效比原有的碳酸利多卡因注射液快。