



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106038538 A

(43)申请公布日 2016. 10. 26

(21)申请号 201610231269.X

(22)申请日 2016.04.14

(66)本国优先权数据

201510183751.6 2015.04.17 CN

(71)申请人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

(72)发明人 石晓磊 孙飘扬 赵静 孙怡

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

A61K 31/4174(2006.01)

A61J 1/05(2006.01)

B65D 30/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种右美托咪定的预混合制剂

(57)摘要

本发明涉及一种右美托咪定的预混合制剂。具体而言,本发明涉及包装在含有塑料的容器中右美托咪定或其药学上可接受的盐的即用型预混合(premixed,ready to use)制剂,其可以用于重症监护病房(ICU)病患的镇静和操作时的镇静(Procedural Sedation)。

1. 一种包装在容器中的预混合制剂,其含有作为活性成分的右美托咪定或其盐,其中所述的容器具有与活性成分接触层,所述接触层为塑料成分。

2. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中所述接触层的塑料成分为非pvc的塑料。

3. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中所述接触层的塑料成分选自聚丙烯、聚乙烯、改性乙烯/丙烯聚合物、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)、环烯烃共聚物、环聚烯烃中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中右美托咪定的浓度为0.05 μ g/mL至50 μ g/mL之间。

5. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中右美托咪定的浓度为约4 μ g/mL。

6. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中还含有浓度为约0.9%的重量百分比的氯化钠。

7. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其总体积约为20mL、50mL或100mL。

8. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中所述容器整体为塑料容器。

9. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中所述容器选自塑料软袋、塑料瓶、塑料预灌装注射器或塑料卡式瓶。

10. 根据权利要求9所述的预混合制剂,其中所述塑料软袋是单一成分单层的或单一成分多层共挤,或者是不同成分单层或不同成分多层共挤得到的。

11. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中所述容器为POLYELITE[®]EHC。

12. 根据权利要求1所述的预混合制剂,其中右美托咪定的可药用盐为盐酸盐。

13. 权利要求1至12任一项所述的预混合制剂在制备用于ICU重症患者的镇静、伤患在最初插管时的镇静、在治疗过程中机械通气时的镇静或非插管病人手术或短期过程镇静的药物中的用途。

一种右美托咪定的预混合制剂

技术领域

[0001] 本发明包装在含有塑料的容器中的右美托咪定或其药学上可接受的盐的即用型预混合(premixed, ready to use)制剂,其可以用于重症监护病房(ICU)病患的镇静和操作时的镇静(Procedural Sedation)。

背景技术

[0002] 右美托咪啉是 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激动剂,其化学名为:(+)-4-(S)-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑。右美托咪定被用于ICU重症患者或伤患在最初插管时的镇静或在治疗过程中机械通气时的镇静,也可用于非插管病人手术或短期过程镇静。

[0003] 起初,右美托咪定是以200mcg/2mL的浓缩注射液方式上市销售的,使用时需要将其进行稀释后方可对病人施用。包含右美托咪定的即用型的预混合制剂(Precedex™ (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium Chloride Injection)在2013年5月由HOSPIRA公司率先推向美国市场,有三个规格80mcg/20mL(4mcg/mL)、200mcg/50mL(4mcg/mL)、400mcg/100mL(4mcg/mL)。该制剂与1999年上市的200mcg/2mL(100mcg/mL)的盐酸右美托咪定浓缩注射液相比,减少了再稀释步骤,节约了时间和成本,有助于避免人为操作失误引起的污染和过量的风险。而US8242158、US8338470、US8455527、US8648106指出采用某些塑料包装该产品容易引起含量的降低,和/或杂质升高。

[0004] 迄今为止,包含右美托咪定的即用型预混合制剂被做成用玻璃瓶包装的,而玻璃瓶有以下几个劣势:①输液方式:输液过程中必须经与外界相通的通气管向瓶内引入空气来产生压力,而空气中的灰尘、微生物可由此进入玻璃瓶内引发输液感染。②玻璃瓶材料:玻璃瓶在制备灭菌包装运输过程中,可出现脱片现象,致固体颗粒进入输液或出现裂痕破损而引起感染,这种破损不易觉察,往往在病人出现输液反应后才发现,这给输液安全造成很大隐患。③玻璃瓶装液体在运输及储存过程中,所占空间大并且容易破碎、生产中因清洗困难而易造成污染。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种包装在容器中预混合制剂,其含有作为活性成分的右美托咪定或其盐,其中所述的容器具有与活性成分接触层,所述接触层为塑料成分。在本发明优选的实施方案中,所述的容器整体为塑料容器。

[0006] 在本发明优选的实施方案中,所述的预混合制剂为即用型制剂,其不需要进一步稀释即可直接向病人施用。

[0007] 在本发明进一步优选的实施方案中,所述的塑料容器可以是塑料软袋、塑料瓶、塑料预灌封注射器、塑料卡式瓶等的一种。

[0008] 本发明提供的包装在容器中预混合制剂,接触层的塑料成分优选是非聚氯乙烯(PVC)的。所述非PVC的材质可以是聚丙烯(pp)、聚乙烯(PE)、改性乙烯/丙烯聚合物、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)、环烯烃共聚物(COC)、环聚烯烃(Cyclic Polyolefin, COP)的一种或

多种材料。

[0009] 本发明提供的包装在容器中预混合制剂,接触层的塑料成分中也可以在其中增加一种或多种安全的材料或添加剂,例如苯乙烯-乙烯-丁烯(SEB聚合物)、抗氧化剂、硬脂酸钙等。

[0010] 本发明提供的可储存即用型预混合右美托咪定组合物的塑料容器可以是塑料软袋,塑料软袋可以是单一成分单层或多层共挤,也可以是不同成分单层或不同成分多层共挤。塑料软袋的内层(与药物接触层)优选聚丙烯(pp)、聚乙烯(PE)、改性乙烯/丙烯聚合物、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)、环烯烃共聚物(COC)、环聚烯烃(COP)的一种或多种材料组成。

[0011] 在本发明优选的实施方案中,所提供的塑料容器是塑料软袋,塑料软袋可以是单一成分单层或单一成分多层共挤,也可以是不同成分单层或不同成分多层共挤得到的。塑料软袋的内层(与药物接触层)优选环烯烃共聚物(COC)、环聚烯烃(COP)。

[0012] 本发明提供的可储存即用型预混合右美托咪定组合物的塑料容器可以是塑料瓶、塑料预灌封注射器、塑料卡式瓶等的一种,其与药液接触的材料优选聚丙烯(pp)、聚乙烯(PE)、改性乙烯/丙烯聚合物、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)、环烯烃共聚物(COC)、环聚烯烃(COP)的一种或多种,优选环烯烃共聚物(COC)或环聚烯烃(COP)。

[0013] 在本发明特别优选的一个实施方案中,所述的塑料容器购自日本川洋行,其商品名为POLYELITE®EHC。

[0014] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其含右美托咪定约为0.05μg/mL至50μg/mL之间。

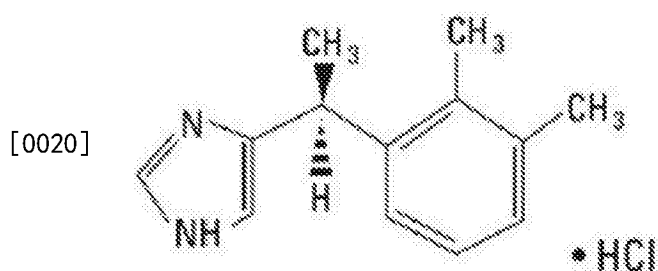
[0015] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其含右美托咪定浓度约为4μg/mL。

[0016] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,还可进一步含有等渗剂,优选浓度为约0.9%的重量百分比的氯化钠。

[0017] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其总体积约为20mL、50mL或100mL。

[0018] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,可被用于ICU重症患者或伤患在最初插管时的镇静或治疗过程中机械通气时的镇静,也可用于非插管病人手术或短期过程镇静。

[0019] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其“右美托咪定组合物”指一种药物溶液,包含右美托咪定或药学上可接受的盐形式,氯化钠和注射用水。其中药学上可接受的盐形式可以包括盐酸、硫酸、磷酸、醋酸、马来酸、草酸、甲磺酸。优选的为盐酸右美托咪定。其结构式如下:



[0021] 该组合物优选肠道外给药。

[0022] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,可在较长时间内保持物理、化学、生物等性质稳定。在选择塑料容器中外观、含量、有关物质、微生物限度、内毒素等均在可接受的范围内,可与玻璃瓶包装的产品质量一致。特别的,经过检测,本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂在(40℃/75%RH)条件下考察三个月,活性成分含量基本不减少或杂质含量基本不增加。

[0023] 本发明提供的储存在容器中的即用型预混合右美托咪定组合物,其“即用型预混合”指医护人员可直接给患者施用该制剂,不用经过额外的制备,例如稀释过程,有助于避免人为操作失误引起的污染和过量的风险。

[0024] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其“塑料容器”指可用于药品储存的塑料容器,优选非pvc的塑料,可以是塑料软袋、塑料瓶、塑料预灌装注射器,塑料卡式瓶等。塑料软袋可以是单一成分单层或多层共挤,也可以是不同成分单层或多层共挤,均可以进行灭菌处理,用于肠道外给药。

[0025] 本发明提供的包装在含有塑料的容器中预混合制剂,其优选肠道外给药,制备过程包括溶液配制、过滤、灌装、灭菌。

[0026] 本发明提供的储存在所提供的容器中的即用型预混合右美托咪定组合物,稳定性可以与玻璃瓶包装的产品媲美,同时塑料包装可克服现有技术的缺陷,例如塑料输液袋在输液过程中不需使用空气管路,避免液体与空气接触,减少输液污染,而且塑料包装容器体积小,重量轻,不易破碎。

具体实施方式

[0027] 以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制本发明的范围。

[0028] 实施例1:即用型预混合右美托咪定组合物塑料包装材料的选择

[0029] 分别将盐酸右美托咪定和氯化钠溶解于注射用水,配制成每毫升含4μg右美托咪定和9mg氯化钠的即用型预混合药液,经0.22μm的PVDF滤膜过滤后分装50mL在内层为不同材质的多层共挤输液软袋中,进行121度,15min的灭菌。将灭菌后样品放置在加速条件下(40℃/75%RH)进行稳定性考察。内层为不同材质的多层共挤输液软袋分别由不同厂家的输液薄膜热封制得,包括德国波利西尼APP114(内层为聚丙烯)、德国波利西尼APP114-LP(内层为聚丙烯)、美国希悦尔的M312-C(改性乙烯/丙烯聚合物)、日本细川洋行的AE1(内层为聚乙烯)、日本细川洋行的EHC(内层为环聚烯烃),并与玻璃瓶进行对比。

[0030] 表1:即用型预混合右美托咪定组合物在不同包装中的稳定性数据(40℃%/75%RH)

[0031]

		玻璃瓶	AE1	M312-C	APP114	EHC	APP114-LP
灭菌前	含量	100.3%					
	总杂	未检出					
	pH	5.7					
灭菌后	含量	100.0%	91.9%	85.0%	96.6%	98.9%	96.6%
	总杂	未检出	未检出	未检出	0.20%	未检出	未检出
	pH	5.7	5.4	5.3	5.4	5.7	5.3
2w	含量	100.0%	未检测	未检测	97.8%	100.2	99.1%
	总杂	未检出	未检测	未检测	0.85%	未检出	0.94%
	pH	5.7	未检测	未检测	5.4	5.7	5.3
1M	含量	99.8%	未检测	未检测	99.1%	100.4%	99.3%
	总杂	未检出	未检测	未检测	0.84%	未检出	0.44%

[0032]

	pH	5.7	未检测	未检测	5.4	5.6	5.3
2M	含量	99.1%	未检测	未检测	98.7%	100.0%	98.1
	总杂	未检出	未检测	未检测	2.78%	未检出	3.29%
	pH	5.8	未检测	未检测	5.4	5.6	5.3
3M	含量	99.1	未检测	未检测	未检测	100.5%	未检测
	总杂 (%)	未检出	未检测	未检测	未检测	未检出	未检测
	pH	5.9	未检测	未检测	未检测	5.6	未检测

[0033] 结果表明,将右美托咪啶药液灌装在不同的包装材料中,进行了三个月的加速稳定性考察,检测含量、有关物质和pH。药液装在内层为cop材质的输液软袋中与装在玻璃瓶中结果接近,含量、有关物质和pH均未发生明显改变。而装在内层为PE和改性乙烯/丙烯共聚物的输液袋中的药液含量在灭菌后降低较为明显,但是杂质没有增加,说明右美托咪啶吸附在该两种材质的输液软袋上引起含量降低。而装在内层为pp材质的输液软袋中的药液含量和pH未见明显改变,但是总杂在加速条件下有所增加。