

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910194746. X

[51] Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月10日

[11] 公开号 CN 101642562A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2009.8.28

[21] 申请号 200910194746. X

[71] 申请人 江苏万邦生化医药股份有限公司

地址 221004 江苏省徐州市金山桥经济开发区杨山路6号

共同申请人 上海复星医药(集团)股份有限公司

[72] 发明人 乔德水 孙秀丽 高雪芹 陈慧
徐良芹

[74] 专利代理机构 上海东亚专利商标代理有限公司

代理人 董梅

权利要求书2页 说明书7页

[54] 发明名称

艾塞那肽药用制剂及注射液的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种艾塞那肽药用制剂及注射液的制备方法，一种艾塞那肽药用制剂为适用于多种给药方式的稳定液体剂型，每100ml该药用制剂至少包含0.005~0.4g的艾塞那肽、0.1~0.75g的防腐剂、适量缓冲剂和等渗剂，所述的防腐剂选自三氯叔丁醇、苯乙醇中的一种或两种，所述药用制剂的pH值为3.0~7.0。制备方法为：按处方量将辅料防腐剂、等渗剂和缓冲剂，用注射用水溶解并移入配料罐；取辅料溶液或注射用水将艾塞那肽溶解；补加注射用水至总体积，搅拌混匀；药液用0.22μm滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液。优点是：所用防腐剂三氯叔丁醇具有抑菌和局部止痛双重作用；艾塞那肽注射液完成高温、强光、长期试验及加速试验的稳定性考察，质量稳定、适合长期储存。

- 1、一种艾塞那肽药用制剂，该药用制剂适用于多种给药的稳定液体剂型，其特征在于：每100ml该药用制剂至少包含为0.005~0.4g的艾塞那肽、0.1~0.75g的防腐剂、适量缓冲剂和等渗剂，其中，所述的防腐剂选自三氯叔丁醇、苯乙醇中的一种或两种，所述药用制剂的pH值为3.0~7.0。
- 2、根据权利要求1所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述的稳定液体剂型为注射剂，药用制剂为艾塞那肽注射液，注射用水不少于体积比的75%。
- 3、根据权利要求1或2所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述的艾塞那肽的含量为0.005g/100ml~0.1g/100ml。
- 4、根据权利要求1或2所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述的防腐剂含量为0.1g/100ml~0.5g/100ml。
- 5、根据权利要求1或2所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述药用制剂的pH值为4.0~5.0。
- 6、根据权利要求1或2所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述等渗剂含量为1g/100ml~10g/100ml，为甘露醇、山梨醇、肌醇、甘油、木糖醇、聚乙二醇、半乳糖、阿拉伯糖和乳糖中的一种或其组合。
- 7、根据权利要求6所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述的等渗剂为甘露醇。
- 8、根据权利要求1或2所述的艾塞那肽药用制剂，其特征在于：所述缓冲剂含量为0.02g/100ml~0.5g/100ml，为醋酸盐缓冲液。
- 9、针对权利要求2至8之一所述的艾塞那肽注射液的制备方法，其特征

在于包括下述步骤：

第一步：按处方量将辅料防腐剂、等渗剂和缓冲剂，依次用注射用水溶解并移入配料罐；

第二步：待辅料溶解完全后，取辅料溶液或注射用水将艾塞那肽溶解并移入配料罐，搅拌混匀；

第三步：补加注射用水至总体积，搅拌混匀，制得pH值在3.0~7.0的药液；

第四步：将药液用0.22 μ m滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液。

艾塞那肽药用制剂及注射液的制备方法

技术领域

本发明属于医药技术领域，尤其是一种艾塞那肽注射液及其制备方法。

背景技术

糖尿病是由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱，高血糖主要由胰岛素分泌或作用的缺陷引起。目前 2 型糖尿病的治疗目标是使血糖达到或接近正常水平，以饮食治疗和体育锻炼为基础，根据不同病情给予药物治疗。常用药物都有可能造成身体的不良反应，因此，需要为 2 型糖尿病患者开发更理想的控制血糖的治疗途径。

艾塞那肽（又称依西纳肽或依克那肽，Exenatide）即人工合成的 exendin-4，是一种人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的类似物，其氨基酸序列与 GLP-1 的氨基酸序列部分重合，故其与 GLP-1 具有相同的生理功能。当艾塞那肽与胰脏 GLP-1 受体结合后，可刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，从而降低 II 型糖尿病患者的空腹和餐后血糖，减缓胰岛 β 细胞功能的进行性衰退。由于艾塞那肽模拟 GLP-1 的葡萄糖调节作用，故又被称为肠促胰岛素激动剂。

此外，艾塞那肽还可从其他多种途径调节 II 型糖尿病患者的血糖水平，并促进体重减轻。临床上该药主要用于二甲双胍和/或磺脲类降糖药不能良好控制血糖的 II 型糖尿病患者。其优点是降糖作用强，不良反

应少，耐受性好。

中国专利申请号 00804847.9 公开了一种新型 exendin 激动剂制剂及其给药方法，指出一种包含 0.005%至 0.4%w/v 的 exendin-4、缓冲剂、等重量克分子渗透浓度调节剂和 0.005%-1.0%w/v 的防腐剂，所用防腐剂选自间甲酚、酚、苄醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供一种稳定的艾塞那肽药用制剂，以满足临床治疗的需要。

本发明所要解决的另一技术问题在于提供一种艾塞那肽注射液的制备方法。

本发明解决上述技术问题所采取的技术方案是：一种艾塞那肽药用制剂，该药用制剂适用于多种方式给药的稳定液体剂型，其中，每100ml 该药用制剂至少包含为0.005~0.4g的艾塞那肽、0.1~0.75g的防腐剂、适量的缓冲剂和等渗剂，其中，所述的防腐剂选自三氯叔丁醇、苯乙醇中的一种或两种，所述药用制剂的pH值为3.0~7.0。

具体的，每100ml 该药用制剂中艾塞那肽的含量为0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.055, 0.06, 0.065, 0.07, 0.075, 0.08, 0.085, 0.09, 0.095, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35或0.4g;

本发明优选三氯叔丁醇做防腐剂，三氯叔丁醇安全可靠，而且具有抑菌和局部止痛双重作用。

具体的，每100ml 该药用制剂中防腐剂的含量为0.1, 0.15, 0.2,

0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7或0.75 g;

药用制剂的pH值可以为3.0, 6.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5或7.0。

在上述方案基础上, 所述的稳定液体剂型为注射剂, 药用制剂为艾塞那肽注射液, 注射用水不少于体积比的75%。

在上述方案的基础上, 所述的艾塞那肽的含量为0.005g/100ml ~ 0.1g/100ml。

在上述方案的基础上, 所述的防腐剂含量为0.1g/100ml ~ 0.5g/100ml。

在上述方案的基础上, 注射液的pH值优选在4.0~6.0, 更优选的pH值为4.0~5.0, 最优选pH值4.5。

在上述方案的基础上, 所述的等渗剂含量为1g/100ml~10g/100ml, 为甘露醇、山梨醇、肌醇、甘油、木糖醇、聚乙二醇、半乳糖、阿拉伯糖和乳糖中的一种或其组合。

在上述方案的基础上, 所述的等渗剂为甘露醇。

具体的, 等渗剂含量为1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9或10 g/100ml, 优选为2~6g/100ml。

在上述方案的基础上, 所述缓冲剂含量为0.02g/100ml ~ 0.5g/100ml, 为醋酸盐缓冲液。

具体的, 缓冲剂的含量可以为0.02, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.23, 0.25, 0.27, 0.28, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45或0.5 g/100ml, 醋酸盐缓冲液具体为冰醋酸—三水合醋酸钠缓冲溶液。

本发明提供一种针对上述的艾塞那肽注射液的制备方法, 包括下述步骤:

第一步: 按处方量将辅料防腐剂、等渗剂和缓冲剂, 依次用注射用水溶

解并移入配料罐；

第二步：待辅料溶解完全后，取辅料溶液或注射用水将艾塞那肽溶解并移入配料罐，搅拌混匀；

第三步：补加注射用水至总体积，搅拌混匀，制得pH值在3.0~7.0的药液；

第四步：将药液用0.22 μm滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液。

本发明的有益效果是：

本发明的艾塞那肽注射液制剂，经检验，其性状、鉴别、有关物质、含量等指标均符合有关规定，其中所用防腐剂三氯叔丁醇具有抑菌和局部止痛双重作用；

以本发明制备的艾塞那肽注射液制剂进行了不同条件下的稳定性实验，现已完成高温（40℃）试验10天、强光试验10天、长期试验（2-8℃）8个月及加速试验（25℃）6个月的稳定性考察，结果表明本品不低于现有制剂的稳定性，具有质量稳定、适合长期储存的特点。

具体实施方式

下列实施例仅用于进一步详细说明本发明以及艾塞那肽注射液的制备方法，本发明的范围不能解释为仅由下列实施例构成。

实施例1

艾塞那肽注射液，包括下述组分：

组分	计量
艾塞那肽	5mg
甘露醇	3.6g

三氯叔丁醇	0.375g
冰醋酸	0.087g
三水合醋酸钠	0.143g
注射用水	加注至 100ml

艾塞那肽注射液的制备方法，按下述步骤：

- 第一步：按处方量将辅料三氯叔丁醇（防腐剂）、甘露醇（等渗剂）、冰醋酸和三水合醋酸钠（缓冲剂），依次用注射用水溶解并移入配料罐，搅拌溶解，注射用水用量应在药液总体积的75%以上；
- 第二步：待辅料溶解完全后，再将艾塞那肽用注射用水溶解并移入配料罐，搅拌均匀；
- 第三步：补加注射用水至总体积，混匀，测药液pH值在4.5左右；
- 第四步：将药液用0.22 μm的滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液，产品检测分装。

实施例2

艾塞那肽注射液，包括下述组分：

组分	计量
艾塞那肽	25mg
甘露醇	4.0g
三氯叔丁醇	0.5g
冰醋酸	0.105g
三水合醋酸钠	0.171g
注射用水	加注至 100ml

艾塞那肽注射液的制备方法，按下述步骤：

- 第一步：按处方量将辅料三氯叔丁醇（防腐剂）、甘露醇（等渗剂）、冰醋酸和三水合醋酸钠（缓冲剂），依次用注射用水溶解并移入配料罐，注射用水用量应在药液总体积的75%以上；
- 第二步：待辅料溶解完全后，取辅料溶液和注射用水适量，将艾塞那肽溶解并移入配料罐，搅拌均匀；
- 第三步：补加注射用水至总体积，混匀，测药液pH值在4.5左右；
- 第四步：将药液用0.22 μm的滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液，产品检测分装。

实施例3

艾塞那肽注射液，包括下述组分：

组分	计量
艾塞那肽	100mg
甘露醇	4.3g
三氯叔丁醇	0.5g
冰醋酸	0.105g
三水合醋酸钠	0.171g
注射用水	加注至 100ml

艾塞那肽注射液按下述步骤制备：

- 第一步：按处方量将辅料三氯叔丁醇（防腐剂）、甘露醇（等渗剂）、冰醋酸和三水合醋酸钠（缓冲剂），依次用注射用水溶解并移入配料罐，注射用水用量应在药液总体积的75%以上；
- 第二步：待辅料溶解完全后，取辅料溶液和注射用水适量，将艾塞那肽溶解并移入配料罐，搅拌均匀；

第三步：补加注射用水至总体积，混匀，测药液pH值在4.5左右；

第四步：将药液用0.22 μm的滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液，产品检测分装。

实施例4

艾塞那肽注射液，包括下述组分：

组分	计量
艾塞那肽	25mg
甘露醇	4.0g
苯乙醇	0.5g
冰醋酸	0.087g
三水合醋酸钠	0.143g
注射用水	加注至 100ml

艾塞那肽注射液按下述步骤制备：

第一步：按处方量将辅料苯乙醇（防腐剂）、甘露醇（等渗剂）、冰醋酸和三水合醋酸钠（缓冲剂），依次用注射用水溶解移入配料罐；

第二步：待辅料溶解完全后，再将艾塞那肽用注射用水溶解并移入配料罐，搅拌均匀；

第三步：补加注射用水至总体积，混匀，测药液pH值在4.5左右；

第四步：将药液用0.22 μm的滤膜过滤除菌，制成艾塞那肽注射液，产品检测分装。