

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104840436 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 19

---

(21) 申请号 201510320016. 5

(22) 申请日 2015. 06. 11

(71) 申请人 刘磊

地址 100871 北京市海淀区颐和园路 5 号

(72) 发明人 刘磊 官清华

(51) Int. Cl.

A61K 9/19(2006. 01)

A61K 31/517(2006. 01)

A61P 13/08(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

A61P 7/10(2006. 01)

A61P 13/10(2006. 01)

---

权利要求书3页 说明书17页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物,其中包括:特拉唑嗪、赋形剂,所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合;所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:10~1000。本发明还涉及制备所述药物组合物的方法。本发明药物组合物具有如说明书所述优异性质。

1. 一种药物组合物，其中包括：特拉唑嗪、赋形剂。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于：

所述特拉唑嗪还可以是其药用盐或其溶剂合物例如水合物；

所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐；

所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物；

其中所述赋形剂选自：甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合；

所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为 1:10 ~ 1000，例如 1:20 ~ 750，例如 1:25 ~ 500；

所述赋形剂选自：甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸；

所述赋形剂选自：甘露醇、乳糖、甘氨酸；和 / 或

所述赋形剂不包括明胶或水解明胶。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于：

其是冷冻干燥的组合物；

其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂；

其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂，该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的；

其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂，该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的，每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 5mg，例如每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 2.5mg；

该药物组合物在密封条件下、在 40℃ 避光放置 6 个月的时间内，杂质 A 增加率小于 100%，特别是小于 75%，更特别是小于 50%；和 / 或

其中水分含量低于 10%，优选低于 8%，优选低于 7%，更优选低于 5%。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于：

其中还包括酸碱调节剂；

所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合；

所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液，例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液；

所述任选的酸碱调节剂的量是，使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 范围内的量，例如该溶液的 pH 值在 3.5 ~ 4.5 范围内的量；

其中还包括枸橼酸；和 / 或

特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:1 ~ 10，例如 1:2 ~ 5。

5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于：

其基本上是按包括如下的步骤制备的：

(a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂，加入适量注射用水，搅拌使溶解，

(b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭，搅拌，过滤脱炭；

(c) 补加注射用水至处方全量，搅拌均匀，测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量，必要时（或者任选地）用酸碱调节剂调节至 pH3.0 ~ 5.0，优选 pH3.5 ~ 4.5；

(d) 将药液除菌过滤,灌装于西林瓶中;

(e) 冷冻干燥除去水分,压塞,即得;

其中步骤(a)中所述适量注射用水是处方全量的60~70%量的注射用水;

其中步骤(b)中所述活性炭的添加量是在药液中活性炭浓度达到0.05~0.15%的量;

其中步骤(b)中所述搅拌是搅拌吸附10~20min,例如搅拌吸附15min;

其中步骤(b)中所述过滤脱炭的方式是:用孔径为1um的钛棒脱碳过滤后,再用0.45um的聚醚砜滤芯将药液粗滤;

其中步骤(c)中所述补加注射用水至处方全量是指补加注射用水直至活性成分浓度为0.1~5mg/ml(例如0.2~2mg/ml)的量;和/或

其中步骤(d)中所述除菌过滤是使用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤。

6. 使特拉唑嗪稳定的方法,该方法包括使特拉唑嗪与赋形剂制成药物组合物的步骤,该药物组合物中特拉唑嗪与赋形剂形成均一混合物。

7. 根据权利要求6的方法,其特征在于:

所述药物组合物是冷冻干燥的组合物;

所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂;

所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的;

所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的,每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~5mg,例如每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~2.5mg;

所述药物组合物中包括:特拉唑嗪、赋形剂;

所述特拉唑嗪还可以是其药用盐或其溶剂合物例如水合物;

所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐;

所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物;

所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合;

所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:10~1000,例如1:20~750,例如1:25~500;

所述赋形剂不包括明胶或水解明胶。

8. 根据权利要求6的方法,其特征在于:

该方法其使得该药物组合物在密封条件下、在40℃避光放置6个月的时间内,杂质A增加率小于100%,特别是小于75%,更特别是小于50%;

所述药物组合物是由西林瓶密封包装;

所述药物组合物是由西林瓶密封包装,并且在西林瓶中呈圆饼状;

所述药物组合物水分含量低于10%,优选低于8%,优选低于7%,更优选低于5%;

所述药物组合物中还包括酸碱调节剂;

所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合;

所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液,例如1M盐酸溶液或者1M氢氧化钠

溶液；

所述任选的酸碱调节剂的量是，使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 范围内的量，例如该溶液的 pH 值在 3.5 ~ 4.5 范围内的量；

其中还包括枸橼酸；

特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:1 ~ 10，例如 1:2 ~ 5；和 / 或

所述药物组合物基本上是按包括如下的步骤制备的：

(a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂（以及任选的枸橼酸），加入适量注射用水，搅拌使溶解，

(b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭，搅拌，过滤脱炭；

(c) 补加注射用水至处方全量，搅拌均匀，测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量，必要时（或者任选地）用酸碱调节剂调节至 pH3.0 ~ 5.0，优选 pH3.5 ~ 4.5；

(d) 将药液除菌过滤，灌装于西林瓶中；

(e) 冷冻干燥除去水分，压塞，即得。

9. 制备药物组合物例如权利要求 1-5 任一项的药物组合物的方法，其基本上包括如下步骤：

(a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂，加入适量注射用水，搅拌使溶解，

(b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭，搅拌，过滤脱炭；

(c) 补加注射用水至处方全量，搅拌均匀，测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量，必要时（或者任选地）用酸碱调节剂调节至 pH3.0 ~ 5.0，优选 pH3.5 ~ 4.5；

(d) 将药液除菌过滤，灌装于西林瓶中；

(e) 冷冻干燥除去水分，压塞，即得。

10. 根据权利要求 9 的方法，其特征在于：

所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物；

所述赋形剂选自：甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合；

特拉唑嗪与赋形剂的重量比为 1:10 ~ 1000，例如 1:20 ~ 750，例如 1:25 ~ 500；

所述赋形剂不包括明胶或水解明胶；

所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂，该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的，每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 5mg，例如每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 2.5mg；

所述药物组合物在密封条件下、在 40℃ 避光放置 6 个月的时间内，杂质 A 增加率小于 100%，特别是小于 75%，更特别是小于 50%；

所述药物组合物中水分含量低于 10%，优选低于 8%，优选低于 7%，更优选低于 5%；和 / 或

该方法进一步如说明书第三方面任一实施方案所述。

## 药物组合物

### 技术领域

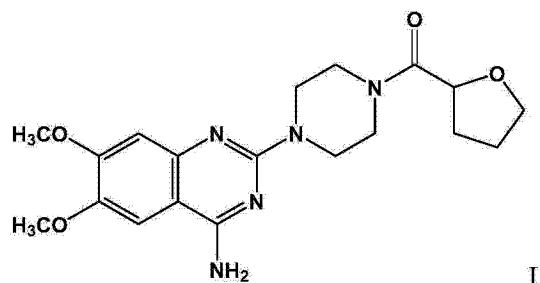
[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一类组合物,特别是涉及一类可注射给药的组合物。

### 背景技术

[0002] 特拉唑嗪 (Terazosin) 通常以其盐酸盐用于临床,已上市片剂或胶囊剂的规格有 1mg、2mg 和 5mg 等。盐酸特拉唑嗪可用于治疗良性前列腺增生症,也可用于治疗高血压,可单独使用或与其它抗高血压药物如利尿剂或  $\alpha$  1- 肾上腺素能阻滞剂合用。针对现有的临床适应症,特拉唑嗪用于成人的日剂量常用范围为 1 ~ 10mg。特拉唑嗪用于治疗良性前列腺增生 (BPH),用药后良性前列腺增生症状减轻和尿流速改善与膀胱颈和前列腺中的  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体阻断所引起的平滑肌松弛有关。因为在膀胱体中有相对少的  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体,因此特拉唑嗪能够减轻膀胱出口的阻塞而不影响膀胱的收缩。此外,特拉唑嗪通过减少总外周血管阻力从而使血压降低。特拉唑嗪的血管舒张、血压降低作用似乎主要是由  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体阻断所引起的。

[0003] 特拉唑嗪化学名为 (4-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基) 甲酮,分子式为  $C_{19}H_{25}N_5O_4$ ,化学结构式为以下式 I :

[0004]



[0005] 现有的特拉唑嗪或其药用盐在临幊上主要以口服制剂形式呈现,例如片剂、胶囊剂等。然而在用于急性病症治疗时,这些口服制剂是不能满足临幊需求的,通常而言注射制剂是有益的。

[0006] 因此,本领域仍然期待有可用于急性疾病治疗使用的特拉唑嗪及其类似物的药物组合物。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种可用于急性疾病治疗使用的特拉唑嗪或其药用盐的药物组合物,并且期待这种药物组合物呈现令人满意的药学特征。本发明已经出人意料的发现,具有本发明特征的药物组合物作为药物制剂使用可以获得如本发明所述的技术效果。本发明基于此发现而得以完成。

[0008] 为此,本发明第一方面提供了一种药物组合物,其中包括:特拉唑嗪、赋形剂。

[0009] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪还可以是其

药用盐或其溶剂合物例如水合物。

[0010] 在本发明中,当提及特拉唑嗪时,其不但包括以上结构所示的化合物,还包括上述结构化合物的药学可接受的盐(例如盐酸盐),以及上述结构化合物及其盐的溶剂合物例如水合物。在本发明的一个优选实施方案中,所述特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。本发明下文使用作为式I化合物典型示例的特拉唑嗪进行了大量研究以表明本发明出人意料的效果;在下文试验特别是生物学试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0011] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐。

[0012] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物。在下文试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0013] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合。

[0014] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:10~1000。

[0015] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:20~750。

[0016] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:25~500。

[0017] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸。

[0018] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、甘氨酸。已经出人意料地发现,在特拉唑嗪与特定量的特定赋形剂组合时,可以有效地抑制组合物中与特拉唑嗪有关的杂质的增长速度。

[0019] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述赋形剂不包括明胶或水解明胶。已经出人意料地发现,添加明胶或者水解明胶对于组合物的制备是不利的。

[0020] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其是冷冻干燥的组合物。

[0021] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂。

[0022] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的。

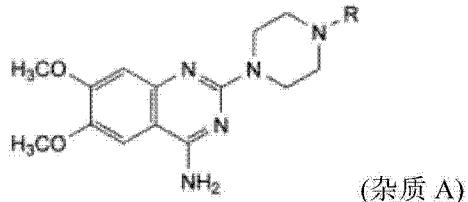
[0023] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的,每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~5mg,例如每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~2.5mg。

[0024] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中该药物组合物在密封条件下、在40℃避光放置6个月的时间内,杂质A增加率小于100%,特别是小于75%,更特别是

小于 50%。

[0025] 术语“杂质 A”是 N-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)piperazine 或称为 6,7-dimethoxy-2-(piperazin-1-yl)quinazolin-4-amine, 即具有 R 为 H 的下式化合物：

[0026]



[0027] 据信该杂质 A 是活性成分水解产生的。尽管本发明药物组合物是一种基本无水（通常而言水分含量低于 5%）的冷冻干燥制剂，但是已经发现，即使在这种基本无水的干燥状态下，这种杂质仍然明显地会有随着组合物的贮藏时间延长而增加。这也是现行版美国药典 (USP35)、现行版英国药典 (BP2013) 和现行版欧洲药典 (EP8.0) 中均给予严格监控的原因。

[0028] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其由西林瓶密封包装。

[0029] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其由西林瓶密封包装，并且在西林瓶中呈圆饼状。

[0030] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其中水分含量低于 10%，优选低于 8%，优选低于 7%，更优选低于 5%。

[0031] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其中还包括酸碱调节剂。在一个实施方案中，所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合。在一个实施方案中，所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液，例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液。

[0032] 众所周知，经低温冷冻 - 真空干燥而获得的冷冻干燥粉针剂（通常简称为冻干粉针剂或冻干粉针），其是首先将各物料用溶剂溶解（通常而言是用水溶解），配制成一溶液，然后使该溶液进行低温冷冻，再进行抽真空、升华、干燥而获得的一种基本无水（通常而言水含量低于 8%，特别是通常低于 7%，特别是通常低于 5%）的粉末状物或块状物。因此，该固体冻干物的酸碱度通常通过配制过程调节溶液的 pH 值来控制；或者可以通过处方调整以使获得的固体冻干物在规定的溶解 / 稀释程度下控制该溶解 / 稀释液的 pH 值来控制（此称为控制固体冻干物的酸碱度）；后一方式通常更为普遍使用，例如药典中所载的诸多冻干粉针剂均以此方式控制制品的酸碱度，而这种方式控制产品的酸碱度通常可以不具体规定酸碱调节剂的处方量，而仅规定终产品的酸碱度即可。同样适用于本发明的是，根据本发明第一方面任一实施方案所述的冻干粉针剂，其中所述任选的酸碱调节剂的量是，使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 范围内的量，例如该溶液的 pH 值在 3.5 ~ 4.5 范围内的量。

[0033] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物，其中还包括枸橼酸。在一个实施方案中，特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1 : 1 ~ 10。在一个实施方案中，特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1 : 2 ~ 5。已经出人意料地发现，当向经冷冻干燥制成的组合物中添加适量

枸橼酸特别是特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为1:2~5量的枸橼酸时可以有益地制得具有优异性能的粉针剂。

[0034] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其基本上是按包括如下的步骤制备的：

[0035] (a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂（以及任选的枸橼酸），加入适量注射用水，搅拌使溶解，

[0036] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭，搅拌，过滤脱炭；

[0037] (c) 补加注射用水至处方全量，搅拌均匀，测定溶液pH值和任选的测定活性成分含量，必要时（或者任选地）用酸碱调节剂调节至pH3.0~5.0，优选pH3.5~4.5；

[0038] (d) 将药液除菌过滤，灌装于西林瓶中；

[0039] (e) 冷冻干燥除去水分，压塞，即得。

[0040] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(a)中所述适量注射用水是处方全量的60~70%量的注射用水。

[0041] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(b)中所述活性炭的添加量是在药液中活性炭浓度达到0.05~0.15%的量。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(b)中所述搅拌是搅拌吸附10~20min，例如搅拌吸附15min。

[0043] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(b)中所述过滤脱炭的方式是：用孔径为1um的钛棒脱碳过滤后，再用0.45um的聚醚砜滤芯将药液粗滤。

[0044] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(c)中所述补加注射用水至处方全量是指补加注射用水直至活性成分浓度为0.1~5mg/ml（例如0.2~2mg/ml）的量。

[0045] 根据本发明第一方面任一实施方案的冷冻干燥粉针剂，其中步骤(d)中所述除菌过滤是使用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤。

[0046] 进一步的，本发明第二方面提供了使特拉唑嗪稳定的方法，该方法包括使特拉唑嗪与赋形剂制成药物组合物的步骤，该药物组合物中特拉唑嗪与赋形剂形成均一混合物。

[0047] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述药物组合物是冷冻干燥的组合物。

[0048] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂。

[0049] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂，该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的。

[0050] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂，该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的，每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~5mg，例如每瓶中的特拉唑嗪的量为0.1mg~2.5mg。

[0051] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述药物组合物中包括：特拉唑嗪、赋形剂。

[0052] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法，其中所述特拉唑嗪还可以是其药用盐或其溶剂合物例如水合物。

[0053] 在本发明中,当提及特拉唑嗪时,其不但包括以上结构所示的化合物,还包括上述结构化合物的药学可接受的盐(例如盐酸盐),以及上述结构化合物及其盐的溶剂合物例如水合物。在本发明的一个优选实施方案中,所述特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。本发明下文使用作为式I化合物典型示例的特拉唑嗪进行了大量研究以表明本发明出人意料的效果;在下文试验特别是生物学试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0054] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐。

[0055] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物。在下文试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0056] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合。

[0057] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:10~1000。

[0058] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:20~750。

[0059] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为1:25~500。

[0060] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸。

[0061] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、甘氨酸。已经出人意料地发现,在特拉唑嗪与特定量的特定赋形剂组合时,可以有效地抑制组合物中与特拉唑嗪有关的杂质的增长速度。

[0062] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂不包括明胶或水解明胶。已经出人意料地发现,添加明胶或者水解明胶对于组合物的制备是不利的。

[0063] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其使得该药物组合物在密封条件下、在40°C避光放置6个月的时间内,杂质A增加率小于100%,特别是小于75%,更特别是小于50%。

[0064] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物是由西林瓶密封包装。

[0065] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物是由西林瓶密封包装,并且在西林瓶中呈圆饼状。

[0066] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物水分含量低于10%,优选低于8%,优选低于7%,更优选低于5%。

[0067] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物中还包括酸碱调节剂。在一个实施方案中,所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合。在一个实施方案中,所述

的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液,例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液。

[0068] 众所周知,经低温冷冻 - 真空干燥而获得的冷冻干燥粉针剂(通常简称为冻干粉针剂或冻干粉针),其是首先将各物料用溶剂溶解(通常而言是用水溶解),配制成一溶液,然后使该溶液进行低温冷冻,再进行抽真空、升华、干燥而获得的一种基本无水(通常而言水含量低于 8%,特别是通常低于 7%,特别是通常低于 5%)的粉末状物或块状物。因此,该固体冻干物的酸碱度通常通过配制过程调节溶液的 pH 值来控制;或者可以通过处方调整以使获得的固体冻干物在规定的溶解 / 稀释程度下控制该溶解 / 稀释液的 pH 值来控制(此称为控制固体冻干物的酸碱度);后一方式通常更为普遍使用,例如药典中所载的诸多冻干粉针剂均以此方式控制制品的酸碱度,而这种方式控制产品的酸碱度通常可以不具体规定酸碱调节剂的处方量,而仅规定终产品的酸碱度即可。同样适用于本发明的是,根据本发明第一方面任一实施方案所述的冻干粉针剂,其中所述任选的酸碱调节剂的量是,使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 范围内的量,例如该溶液的 pH 值在 3.5 ~ 4.5 范围内的量。

[0069] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中还包括枸橼酸。在一个实施方案中,特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:1 ~ 10。在一个实施方案中,特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:2 ~ 5。

[0070] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物基本上是按包括如下的步骤制备的:

[0071] (a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂(以及任选的枸橼酸),加入适量注射用水,搅拌使溶解,

[0072] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭,搅拌,过滤脱炭;

[0073] (c) 补加注射用水至处方全量,搅拌均匀,测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量,必要时(或者任选地)用酸碱调节剂调节至 pH3.0 ~ 5.0,优选 pH3.5 ~ 4.5;

[0074] (d) 将药液除菌过滤,灌装于西林瓶中;

[0075] (e) 冷冻干燥除去水分,压塞,即得。

[0076] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(a)中所述适量注射用水是处方全量的 60 ~ 70% 量的注射用水。

[0077] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述活性炭的添加量是在药液中活性炭浓度达到 0.05 ~ 0.15% 的量。

[0078] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述搅拌是搅拌吸附 10 ~ 20min,例如搅拌吸附 15min。

[0079] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述过滤脱炭的方式是:用孔径为 1um 的钛棒脱碳过滤后,再用 0.45um 的聚醚砜滤芯将药液粗滤。

[0080] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(c)中所述补加注射用水至处方全量是指补加注射用水直至活性成分浓度为 0.1 ~ 5mg/ml(例如 0.2 ~ 2mg/ml)的量。

[0081] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤(d)中所述除菌过滤是使用 0.22um 的聚醚砜滤芯进行除菌过滤。

[0082] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其还包括降低所述药物组合物在冷冻干燥过程中喷瓶发生率的处理步骤。在一个实施方案中,该步骤是与赋型剂一起向组合物

中添加枸橼酸。在一个实施方案中,特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:1 ~ 10。在一个实施方案中,特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:2 ~ 5。

[0083] 进一步地,本发明第三方面提供了制备药物组合物的方法,该药物组合物中包括:特拉唑嗪、赋形剂,该药物组合物是通过冷冻干燥工艺制成的。

[0084] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪还可以是其药用盐或其溶剂合物例如水合物。

[0085] 在本发明中,当提及特拉唑嗪时,其不但包括以上结构所示的化合物,还包括上述结构化合物的药学可接受的盐(例如盐酸盐),以及上述结构化合物及其盐的溶剂合物例如水合物。在本发明的一个优选实施方案中,所述特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。本发明下文使用作为式 I 化合物典型示例的特拉唑嗪进行了大量研究以表明本发明出人意料的效果;在下文试验特别是生物学试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0086] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐。

[0087] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪是盐酸特拉唑嗪二水合物。在下文试验中,如未另外指明,所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

[0088] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸、可溶性糊精、黄原胶、明胶、水解明胶、阿拉伯胶、果胶、瓜尔胶、桃胶、黄芪胶、金合欢胶、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸盐、或其组合。

[0089] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为 1:10 ~ 1000。

[0090] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为 1:20 ~ 750。

[0091] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述特拉唑嗪与赋形剂的重量比为 1:25 ~ 500。

[0092] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、甘氨酸。

[0093] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂选自:甘露醇、乳糖、甘氨酸。已经出人意料地发现,在特拉唑嗪与特定量的特定赋形剂组合时,可以有效地抑制组合物中与特拉唑嗪有关的杂质的增长速度。

[0094] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述赋形剂不包括明胶或水解明胶。已经出人意料地发现,添加明胶或者水解明胶对于组合物的制备是不利的。

[0095] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂。

[0096] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的。

[0097] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中所述药物组合物是冷冻干燥的可用于注射的粉针剂,该粉针剂是用玻璃瓶密封包装的,每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~

5mg, 例如每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 2.5mg。

[0098] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中所述药物组合物在密封条件下、在 40°C 避光放置 6 个月的时间内, 杂质 A 增加率小于 100%, 特别是小于 75%, 更特别是小于 50%。

[0099] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中所述药物组合物由西林瓶密封包装。

[0100] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中所述药物组合物由西林瓶密封包装, 并且在西林瓶中呈圆饼状。

[0101] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中所述药物组合物中水分含量低于 10%, 优选低于 8%, 优选低于 7%, 更优选低于 5%。

[0102] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中所述药物组合物中还包括酸碱调节剂。在一个实施方案中, 所述的酸碱调节剂选自氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、或其组合。在一个实施方案中, 所述的酸碱调节剂是盐酸溶液或者氢氧化钠溶液, 例如 1M 盐酸溶液或者 1M 氢氧化钠溶液。

[0103] 众所周知, 经低温冷冻 - 真空干燥而获得的冷冻干燥粉针剂 (通常简称为冻干粉针剂或冻干粉针), 其是首先将各物料用溶剂溶解 (通常而言是用水溶解), 配制成一溶液, 然后使该溶液进行低温冷冻, 再进行抽真空、升华、干燥而获得的一种基本无水 (通常而言水含量低于 8%, 特别是通常低于 7%, 特别是通常低于 5%) 的粉末状物或块状物。因此, 该固体冻干物的酸碱度通常通过配制过程调节溶液的 pH 值来控制; 或者可以通过处方调整以使获得的固体冻干物在规定的溶解 / 稀释程度下控制该溶解 / 稀释液的 pH 值来控制 (此称为控制固体冻干物的酸碱度); 后一方式通常更为普遍使用, 例如药典中所载的诸多冻干粉针剂均以此方式控制制品的酸碱度, 而这种方式控制产品的酸碱度通常可以不具体规定酸碱调节剂的处方量, 而仅规定终产品的酸碱度即可。同样适用于本发明的是, 根据本发明第一方面任一实施方案所述的冻干粉针剂, 其中所述任选的酸碱调节剂的量是, 使所述冻干粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 范围内的量, 例如该溶液的 pH 值在 3.5 ~ 4.5 范围内的量。

[0104] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物, 其中还包括枸橼酸。在一个实施方案中, 特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:1 ~ 10。在一个实施方案中, 特拉唑嗪和枸橼酸的重量比为 1:2 ~ 5。

[0105] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其基本上包括如下步骤:

[0106] (a) 称取处方量的特拉唑嗪和赋形剂 (以及任选的枸橼酸), 加入适量注射用水, 搅拌使溶解,

[0107] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭, 搅拌, 过滤脱炭;

[0108] (c) 补加注射用水至处方全量, 搅拌均匀, 测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量, 必要时 (或者任选地) 用酸碱调节剂调节至 pH3.0 ~ 5.0, 优选 pH3.5 ~ 4.5;

[0109] (d) 将药液除菌过滤, 灌装于西林瓶中;

[0110] (e) 冷冻干燥除去水分, 压塞, 即得。

[0111] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法, 其中步骤 (a) 中所述适量注射用水是处方全量的 60 ~ 70% 量的注射用水。

[0112] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述活性炭的添加量是在药液中活性炭浓度达到0.05~0.15%的量。

[0113] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述搅拌是搅拌吸附10~20min,例如搅拌吸附15min。

[0114] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中步骤(b)中所述过滤脱炭的方式是:用孔径为1um的钛棒脱碳过滤后,再用0.45um的聚醚砜滤芯将药液粗滤。

[0115] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中步骤(c)中所述补加注射用水至处方全量是指补加注射用水直至活性成分浓度为0.1~5mg/ml(例如0.2~2mg/ml)的量。

[0116] 根据本发明第三方面任一实施方案的方法,其中步骤(d)中所述除菌过滤是使用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤。

[0117] 在本发明上述制备方法的步骤中,虽然其描述的具体步骤在某些细节上或者语言描述上与下文具体实施方式部分的制备例中所描述的步骤有所区别,然而,本领域技术人员根据本发明全文的详细公开完全可以概括出以上所述方法步骤。

[0118] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0119] 下面对本发明作进一步的描述。

[0120] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0121] 已经发现,本发明方法制备得到的呈冷冻干燥粉针剂形式的药物组合物具有出人意料的优点。例如体现在以下方面的稳定性试验、复溶时间、喷瓶率等:

[0122] 稳定性试验:下文实施例1至实施例12制备得到的全部组合物,置于40°C处放置6月以进行高温处置试验;对于每一组合物,使用美国药典USP35版第4787页特拉唑嗪片(<http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/usp35/data/v35300/usp35nf30s0m80842.html>)之【杂质】检测项中的方法,测定该组合物在0月时以及在6月时的有关物质即杂质A(相对于主成分的)含量,按下式计算杂质A的含量增加百分数(%,可简称为“杂质A增量”):

[0123]

$$\text{杂质 A 增量}(\%) = \frac{6\text{月杂质 A 含量} - 0\text{月杂质 A 含量}}{0\text{月杂质 A 含量}} \times 100\%$$

[0124] 上述全部呈粉针剂形式的组合物使用同一批原料药制备得到,全部粉针剂在0月时的杂质A含量基本相当,均在0.08~0.11%范围内,但是经过上述高温处置后,不同样品呈现明显不同的杂质A变化情况。具体地说:实施例10和实施例12所得全部组合物以及实施例11所得#111至#114四者的杂质A增量(%)均在114~235%范围内,例如#121和#122的杂质A增量(%)分别为207%和234%;实施例1~9所得全部组合物以及实施例11所得#115至#119五者的杂质A增量(%)均在17~32%范围内,例如实施例

1 组合物的杂质 A 增量 (%) 为 22%。可见,与使用不足量的甘露醇相比,或者与使用其它种类的常规冻干赋形剂相比,使用本发明量甘露醇、乳糖、甘氨酸能够赋予组合物优异的稳定性,特别是杂质 A 这种据信为水解杂质在组合物长期贮藏过程中增长速度得到抑制。而不足量的甘露醇或者即使是同类的常规冻干赋形剂,却出人意料地显示它们不能赋予组合物的这种效果。

[0125] 复溶时间测定 :取下文各实施例制备得到的组合物粉针剂,向每瓶中加入适量注射用水使固体物浓度均达到 5% 的程度,静置,计算从加水至完全溶解所需要的时间。结果 : 实施例 1-9 所得全部粉针剂以及实施例 11 所得 #111 至 #117 七者的复溶时间均小于 20 秒, 均在 9 ~ 18 秒范围内 ;但是实施例 11 所得 #118 至 #119 二者的复溶时间分别达 132 秒和 184 秒,过大量的甘露醇使得粉针剂复溶时间显著地延长,因此从甘露醇的用量来讲,低于等于 500 份 (相对于 1 份特拉唑嗪) 是有益的。在另外的追加试验中,参照实施例 11 的配方 / 制法,不同的是改用乳糖或甘氨酸,结果同样地显示,乳糖或甘氨酸用量大于等于 1000 份 (相对于 1 份特拉唑嗪) 的粉针剂复溶时间均大于 110 秒,小于等于 500 份 (相对于 1 份特拉唑嗪) 的粉针剂复溶时间均小于 30 秒 ;另外,参照实施例 11 改用乳糖或甘氨酸的粉针,在进行 40°C 处放置 6 月时,与实施例 11 所得结果相似,赋形剂用量大于等于 25 份 (相对于 1 份特拉唑嗪) 的粉针中杂质 A 增量 (%) 增量均小于 40%,而赋形剂用量小于等于 15 份 (相对于 1 份特拉唑嗪) 的粉针中杂质 A 增量 (%) 增量均大于 95%。

[0126] 下文在制备粉针剂的全部实施例中,每批次冻干时至少有 500 瓶进行冷冻干燥,半加塞的药液冷冻干燥完毕后,观察至少 250 瓶的粉针是否有喷瓶的问题发生,并统计喷瓶发生率。已经发现,实施例 1-8 全部批次的粉针剂中,均有 2-5% 不等的喷瓶发生率,尽管中种发生率不高而且仅仅是影响粉针外观,但是通常来讲这种现象是本领域技术人员期待克服的 ;但是实施例 9 所得 9 批粉针剂的喷瓶组成发生率却均为 0,鉴于实施例 9 的冻干方法与实施例 1-3 是相同的,因此实施例 1-8 的喷瓶现象与处方有关,而微量枸橼酸的加入可以克服这种现象。

[0127] 在本发明中,优选的本发明冻干粉针剂组合物在用水制成为每 1ml 中含活性成分 0.5mg 的溶液后,再根据中国药典 2010 年版二部附录 VI H 项下的方法即 pH 值测定法测定该冻干粉针的酸碱度。

[0128] 冷冻干燥粉针剂的制备过程是本领域技术人员公知的制药工艺,例如如下冻干曲线 A 和冻干曲线 B 所示的两种示意性的冻干曲线 :

[0129]

冻干曲线 A			冻干曲线 B		
时间/h	样品真空/mba	样品温度/°C	时间/h	样品真空/mba	样品温度/°C
0	—	25	0	—	22
0.5	—	2	0.5	—	-4
1	—	-3	1	—	-25
2	—	-42	2	—	-45
3	—	-43	3	410	-45
4	—	-44	3.5	0.2	-35

[0130]

5	—	-46	4	0.1	-32
6	600	-42	5	0.15	-28
6.5	0.2	-37	6	0.15	-25
7	0.18	-35	8	0.15	-25
8	0.18	-29	10	0.15	-21
9	0.18	-25	12	0.15	-18
10	0.18	-24	15	0.18	-10
12	0.2	-20	18	0.18	5
15	0.4	-18	18.5	0.17	28
18	0.3	-15	19	0.17	34
21	0.15	-14	20	0.18	40
24	0.17	-3	24	0.2	40
25	0.1	21			
26	0.1	33			
28	0.1	40			
30	0.1	41			
33	0.1	42			

[0131] 在下文制备冷冻干燥粉针剂中的具体实例中,如未另外特别说明,所用的冻干曲线是冻干曲线 A。

[0132] 冷冻干燥粉针剂中的水含量是一般在 8% 以下,优选低于 7%,更优选低于 5%。水分控制可通过适当调整冷冻干燥程序来控制。该冷冻干燥粉针剂中的水分含量可根据许多已知方法来测定,例如干燥失重法。

[0133] 在本发明中,为了在必要时调节药液的 pH 值,可以向组合物中加入适当的 pH 调节剂。尽管本发明人仅用不具缓冲能力的强酸或强碱溶液例如氢氧化钠水溶液和盐酸水溶液

进行调节,然而,本领域技术人员理解,如果用这种不具缓冲能力的 pH 调节剂处理能满足体系的 pH 要求,则具有缓冲能力的 pH 调节剂将更加能够实现本发明目的,因此这些缓冲剂不但能够调节 pH 值,而且能稳定 pH 值。因此本发明所列任一 pH 调节剂或其组合均包括在本发明精神和范围内。

[0134] 在制备本发明冻干粉针剂时,所配制的药液中,固体物含量是为 1 ~ 20% (w/v), 优选 1 ~ 15% (w/v), 再更优选 1 ~ 10%。由于冻干粉针剂通常是在管状西林瓶中进行冷冻干燥得到,本领域技术人员理解这种产品在获得成品甚至在供医生使用之前,通常均呈现一个圆饼状,尽管该圆饼的体积理论上讲会比原有水溶液的体积少(稍有缩小),然而通常这种缩小通常不会缩小到原水溶液体积 50%,通常会在原水溶液体积的 80~120% 之间,更通常在原水溶液体积的 90~100% 之间,而从终产品西林瓶内可观察到原水溶液液面痕迹(主体饼状物因冻干缩小后残留在瓶壁上的液面痕迹,即便西林瓶中的冻干品因各种原因例如碰撞等原因而呈粉末状,通常仍然可以保留原有的液面痕迹),据此痕迹亦可估计出该冷冻干燥组合物在冷冻干燥之前的水溶液体积。因此,虽然本发明提供的是一种基本无水的冷冻干燥粉针剂,然而根据该粉针剂仍然可以大致估计出其在配制时,至少在冷冻干燥开始之前的药液体积,根据该估计出的体积以及西林瓶中的干燥终产物的重量,亦可计算到在制备本发明冻干粉针剂时,所配制的药液中的固体物的含量。因此,根据本发明第一方面的冻干粉针剂,其在配制时的药液的固体物含量是为 1 ~ 20% (w/v), 优选 1 ~ 15% (w/v), 再更优选 1 ~ 10%。

[0135] 在本发明中,符号 %, 根据其所使用的语境,可以具有本领域技术人员容易理解的含义。例如在提及固体物含量时,该符号表示重量 / 体积的百分数 (w/v, 例如 g/100ml); 又例如在提及冷冻干燥粉针剂中的“水含量”时,例如水含量在 8% 以下,此时该符号 % 表示重量 / 重量的百分数 (w/w, g/100g)。一般而言,在固体分散在液体中时, % 表示重量 / 体积百分数; 在固体分散在固体中或者液体分散在固体中(例如粉针的含水量)时, % 表示重量 / 重量百分数。在其它情况下,如无另外说明,符号 % 表示重量 / 重量百分数。

[0136] 在配制本发明的药液时,本领域技术人员公知,可使用例如约 0.45μm 的微孔滤膜进行粗滤过滤,在将药液灌装到西林瓶中之前,可以使用例如约 0.22μm 的微孔滤膜进行精滤过滤以除菌,必要时可以过滤多次。

[0137] 根据本发明的冻干粉针剂,其用注射用水复溶,通常而言复溶时间在 30 秒内,优选在 20 秒内,更优选在 15 秒内。

[0138] 根据本发明的呈冻干粉针剂形式的组合物,其用水制成每 1ml 中含活性化合物 0.5mg 的溶液并根据中国药典 2010 年版二部附录 VI H 项下的方法测定,该溶液的 pH 值为 3.0 ~ 5.0。在一个实施方案中, pH 值为 3.5 ~ 4.5。

[0139] 本发明提供的冻干粉针剂可以在 25℃ 以下干燥处保存至少 24 个月,可以满足一般的冷冻干燥粉针剂的贮藏要求。

[0140] 临幊上,盐酸特拉唑嗪可用于治疗良性前列腺增生症。盐酸特拉唑嗪也可用于治疗高血压,可单独使用或与其它抗高血压药物如利尿剂或 β - 肾上腺素能阻滞剂合用。

[0141] 药效学方面,良性前列腺增生 (BPH): 与 BPH 有关的症状涉及膀胱出口阻塞,它包括两个基本组成部分: 静态部分和动态部分。静态部分是前列腺增大的结果。一段时间内,前列腺会不断扩大。然而,临幊研究表明,前列腺的大小与 BPH 症状的严重性或尿道阻塞的

程度无关。动态部分是前列腺和膀胱颈平滑肌紧张增加的功能，导致膀胱出口的狭窄。平滑肌紧张是由  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体的交感神经刺激作用介导的，该受体在前列腺、前列腺囊和膀胱颈中是丰富的。给予特拉唑嗪后症状减轻和尿流速改善与膀胱颈和前列腺中的  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体阻断所引起的平滑肌松弛有关。因为在膀胱体中有相对少的  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体，因此特拉唑嗪能够减轻膀胱出口的阻塞而不影响膀胱的收缩。对排尿的总体功能和症状进行了综合评价，与空白治疗的病人相比，用特拉唑嗪治疗的病人有明显 ( $p \leq 0.001$ ) 大的总体改善。长期试验中，特拉唑嗪使症状和尿流速最大值分数都有明显改善，提示特拉唑嗪使平滑肌细胞松弛。尽管阻断  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体也降低因外周血管阻力增加而引起的高血压病人的血压，但血压正常的 BPH 男性病人用特拉唑嗪治疗时未引起临幊上明显的血压降低作用。

[0142] 高血压：在动物中，特拉唑嗪通过减少总外周血管阻力从而使血压降低。特拉唑嗪的血管舒张、血压降低作用似乎主要是由  $\alpha$  1- 肾上腺素能受体阻断所引起的。在给药后 15 分钟内，特拉唑嗪使血压逐渐降低。患有轻度（大约 77%，舒张压 95–105mmHg）或中度（大约 23%，舒张压 105–115mmHg）高血压的病人，按照 5–20mg/ 天的总剂量，每日一次或两次给予特拉唑嗪进行临床试验。同所有拮抗剂一样，因为特拉唑嗪在首次或前几次给药后可使血压急速下降，因此起始剂量为 1mg，然后调整到某一固定剂量或调整到某一特定血压终点（通常仰卧位的舒张压为 90mmHg）。在给药间期末（通常 24 小时）测量血压，结果显示，降压作用持续整个间期，通常，仰卧位的收缩压降低比空白大 5–10mmHg，舒张压的降低大 3.5–8mmHg。给药后 24 小时测量，心率未改变。引起血压反应的量与哌唑嗪类似，但低于氢氯噻嗪。特拉唑嗪小剂量组在统计学上明显地减少病人的总胆固醇、低密度和极低密度脂蛋白，但对高密度脂蛋白和甘油三酯没有明显改变。

[0143] 毒理致癌、致突变和生殖毒性方面，特拉唑嗪没有致突变作用。也无证据支持特拉唑嗪有致癌作用。治疗对睾丸的重量和形态不产生影响。以 30 和 120mg/kg/ 天剂量给药，子宫涂片与对照涂片相比精子含量减少并且精子的数量与随后的受孕有比较好的相关性。当以 40 和 250mg/kg/ 天（29 和 175 倍于人推荐最大剂量）的剂量口服给予大鼠一年或两年时，睾丸萎缩的发生率明显增加，但在 8mg/kg/ 天（> 人推荐最大剂量的 6 倍）剂量时没有增加。在狗的实验中，300mg/kg/ 天（> 人推荐最大剂量的 500 倍）给药 3 个月时也观察到了睾丸萎缩，但剂量为 20mg/kg/ 天（> 人推荐最大剂量的 38 倍）时没有观察到了睾丸萎缩。怀孕期致畸作用尚未在怀孕妇女中进行足够的和很好的对照性研究并且特拉唑嗪在怀孕期的安全性尚未确定。不推荐在怀孕期使用特拉唑嗪，除非证明有益性高于对产妇和胎儿的危险性。

[0144] 药代动力学方面，男性患者服药后基本上完全吸收。饭后立即服药对吸收程度的影响极小，但使血浆浓度达峰时间延迟大约 40 分钟。特拉唑嗪的肝首过代谢很小。服药后约 1 小时达到峰值，半衰期约为 12 小时。在年龄对特拉唑嗪药代动力学影响的研究中发现，70 岁和 20–39 岁年龄的病人，其血浆半衰期分别为 14.0 和 11.4 小时。血浆蛋白结合率为 90–94%。约 40% 经尿排泄，约 60% 随粪便排出。

## 具体实施方式

[0145] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述，然而，本发明的范围并不限

于下述实施例。本领域的专业人员能够理解，在不背离本发明的精神和范围的前提下，可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和 / 或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的，但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。以下实施例进一步说明本发明，而不是限制本发明。任何依据本发明构思所作出的仅仅为形式上的而非实质性的等效变换都应视为本发明的技术方案范畴。

[0146] 在下面的例子中，如未另外说明，制备粉针剂时是使用同一批次的特拉唑嗪原料药（为盐酸特拉唑嗪二水合物，本发明对其计量时均是指以游离碱计；经检测，其符合美国药典 USP35 版第 4785 页所收载的盐酸特拉唑嗪（二水合物）的质量标准）。

[0147] 在下面的例子中，使用的 pH 调节剂（在本发明中亦即酸碱调节剂），如无另外说明，是 1M 氢氧化钠溶液或者 1M 盐酸溶液，其用量是使制备粉针剂时，使冷冻干燥前所配制的溶液的 pH 值调节至某一规定值或范围，该规定值或范围是冷冻干燥所得干粉用注射用水稀释成含活性成分 0.5mg/ml（如配液中低于此浓度，则不进行调节，本发明上下文均类似地处理）的溶液所测定的 pH 值的值或范围。下文制备步骤为了举例的目的，并基于各举例的可比较性而作了某些具体描述，本领域技术人员根据已有知识完全可以从中概括得到本发明制备冻干粉针剂的方法。在下面配液制备各种组合物中，如未另外说明，每批的总配液量为 1000 瓶的量，但是列明配方时，均以每瓶含特拉唑嗪计 1mg 的量阐明。

[0148] 实施例 1：制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0149] 配方：

[0150] 特拉唑嗪 :1mg,

[0151] 甘露醇 :50mg,

[0152] 酸碱调节剂 :必要时使用适量，调节 pH 至以下制法中的规定值，

[0153] 注射用水 :至 1ml。

[0154] 制法：

[0155] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料，加入适量（处方全量的 65%）注射用水，搅拌使溶解，

[0156] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭 (0.1%)，搅拌（使吸附 15min），过滤脱炭（用孔径为 1um 的钛棒脱碳过滤后，再用 0.45um 的聚醚砜滤芯将药液粗滤）；

[0157] (c) 补加注射用水至处方全量，搅拌均匀，测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量，必要时（或者任选地）用酸碱调节剂调节至 pH4.0（本实施例以及本发明全部实施例，此处步骤 (c) 直接调节 pH 值至此规定值，经冻干得到的粉针剂用注射用水溶解成含特拉唑嗪 0.5mg/ml 浓度的溶液时该溶液的 pH 值，该值与步骤 (c) 直接调节 pH 值相同）；

[0158] (d) 将药液除菌过滤（用 0.22um 的聚醚砜滤芯进行除菌过滤），灌装于西林瓶中；

[0159] (e) 冷冻干燥除去水分（水分含量低于 3%），压塞，即得。

[0160] 另外，通过每瓶分装药液量的调节，可以制成每瓶中的特拉唑嗪的量为 0.1mg ~ 2.5mg 量的粉针剂。

[0161] 实施例 2：制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0162] 配方：

[0163] 特拉唑嗪 :1mg,

[0164] 甘露醇 :25mg,

[0165] 酸碱调节剂 :必要时使用适量, 调节 pH 至以下制法中的规定值,

[0166] 注射用水 :至 2.5ml。

[0167] 制法:

[0168] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料, 加入适量 (处方全量的 70%) 注射用水, 搅拌使溶解,

[0169] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭 (0.15%), 搅拌 (使吸附 10min), 过滤脱炭 (用孔径为 1um 的钛棒脱碳过滤后, 再用 0.45um 的聚醚砜滤芯将药液粗滤);

[0170] (c) 补加注射用水至处方全量, 搅拌均匀, 测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量, 必要时 (或者任选地) 用酸碱调节剂调节至 pH4.5;

[0171] (d) 将药液除菌过滤 (用 0.22um 的聚醚砜滤芯进行除菌过滤), 灌装于西林瓶中;

[0172] (e) 冷冻干燥除去水分 (水分含量低于 4%), 压塞, 即得。

[0173] 实施例 3: 制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0174] 配方:

[0175] 特拉唑嗪 :1mg,

[0176] 甘露醇 :500mg,

[0177] 酸碱调节剂 :必要时使用适量, 调节 pH 至以下制法中的规定值,

[0178] 注射用水 :至 5ml。

[0179] 制法:

[0180] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料, 加入适量 (处方全量的 60%) 注射用水, 搅拌使溶解,

[0181] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭 (0.05%), 搅拌 (使吸附 20min), 过滤脱炭 (用孔径为 1um 的钛棒脱碳过滤后, 再用 0.45um 的聚醚砜滤芯将药液粗滤);

[0182] (c) 补加注射用水至处方全量, 搅拌均匀, 测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分含量, 必要时 (或者任选地) 用酸碱调节剂调节至 pH3.5;

[0183] (d) 将药液除菌过滤 (用 0.22um 的聚醚砜滤芯进行除菌过滤), 灌装于西林瓶中;

[0184] (e) 冷冻干燥除去水分 (水分含量低于 5%), 压塞, 即得。

[0185] 实施例 4: 制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0186] 配方:

[0187] 特拉唑嗪 :1mg,

[0188] 甘露醇 :100mg,

[0189] 酸碱调节剂 :必要时使用适量, 调节 pH 至以下制法中的规定值,

[0190] 注射用水 :至 2ml。

[0191] 制法:

[0192] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料, 加入适量 (处方全量的 65%) 注射用水, 搅拌使溶解,

[0193] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭 (0.1%), 搅拌 (使吸附 15min), 过滤脱炭 (用孔径为 1um 的钛棒脱碳过滤后, 再用 0.45um 的聚醚砜滤芯将药液粗滤);

[0194] (c) 补加注射用水至处方全量, 搅拌均匀, 测定溶液 pH 值和任选的测定活性成分

含量,必要时(或者任选地)用酸碱调节剂调节至 pH3.0;

[0195] (d) 将药液除菌过滤(用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤),灌装于西林瓶中;

[0196] (e) 冷冻干燥除去水分(水分含量低于3%),压塞,即得。本实施例使用冷冻干燥曲线B进行冻干。

[0197] 实施例5:制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0198] 配方:

[0199] 特拉唑嗪:1mg,

[0200] 甘露醇:250mg,

[0201] 酸碱调节剂:必要时使用适量,调节pH至以下制法中的规定值,

[0202] 注射用水:至5ml。

[0203] 制法:

[0204] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料,加入适量(处方全量的65%)注射用水,搅拌使溶解,

[0205] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭(0.1%),搅拌(使吸附15min),过滤脱炭(用孔径为1um的钛棒脱碳过滤后,再用0.45um的聚醚砜滤芯将药液粗滤);

[0206] (c) 补加注射用水至处方全量,搅拌均匀,测定溶液pH值和任选的测定活性成分含量,必要时(或者任选地)用酸碱调节剂调节至pH5.0;

[0207] (d) 将药液除菌过滤(用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤),灌装于西林瓶中;

[0208] (e) 冷冻干燥除去水分(水分含量低于3%),压塞,即得。

[0209] 实施例6:制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0210] 配方:

[0211] 特拉唑嗪:1mg,

[0212] 甘露醇:25mg,

[0213] 酸碱调节剂:必要时使用适量,调节pH至以下制法中的规定值,

[0214] 注射用水:至0.5ml。

[0215] 制法:

[0216] (a) 称取处方量的活性成分和固体辅料,加入适量(处方全量的65%)注射用水,搅拌使溶解,

[0217] (b) 向上一步骤所得药液中加入活性炭(0.1%),搅拌(使吸附15min),过滤脱炭(用孔径为1um的钛棒脱碳过滤后,再用0.45um的聚醚砜滤芯将药液粗滤);

[0218] (c) 补加注射用水至处方全量,搅拌均匀,测定溶液pH值和任选的测定活性成分含量,必要时(或者任选地)用酸碱调节剂调节至pH4.0;

[0219] (d) 将药液除菌过滤(用0.22um的聚醚砜滤芯进行除菌过滤),灌装于西林瓶中;

[0220] (e) 冷冻干燥除去水分(水分含量低于3%),压塞,即得。

[0221] 实施例7:制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0222] 分别参照实施例1-3的配方和制法,不同的仅是将其中的甘露醇替换为等量的乳糖,得到三批粉针剂分别记为#71、#72、#73。

[0223] 实施例8:制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0224] 分别参照实施例1-3的配方和制法,不同的仅是将其中的甘露醇替换为等量的甘

氨酸,得到三批粉针剂分别记为 #81、#82、#83。

[0225] 实施例 9 :制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0226] 分别参照实施例 1-3 的配方和制法,不同的仅是向其中与甘露醇一起再追加枸橼酸(其量是特拉唑嗪的 3.5 倍),得到三批粉针剂分别记为 #91、#92、#93;分别参照实施例 1-3 的配方和制法,不同的仅是向其中再追加枸橼酸(其量是特拉唑嗪的 2 倍),得到三批粉针剂分别记为 #94、#95、#96;分别参照实施例 1-3 的配方和制法,不同的仅是向其中再追加枸橼酸(其量是特拉唑嗪的 5 倍),得到三批粉针剂分别记为 #97、#98、#99。

[0227] 实施例 10 :制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0228] 分别参照实施例 1 的配方和制法,不同的仅是将其中的甘露醇替换为等量的山梨醇、木糖醇、葡萄糖、或麦芽糖,得到四批粉针剂分别记为 #101、#102、#103、#104。

[0229] 实施例 11 :制备特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂

[0230] 分别参照实施例 1 的配方和制法,不同的仅是将其中的甘露醇的量改为:0mg、5mg、10mg、15mg、25mg、100mg、500mg、1000mg、或 2000mg(后四者所加水量适当调整使药液中固形物浓度为 10%),得到四批粉针剂分别记为 #111、#112、#113、#114、#115、#116、#117、#118、#119。

[0231] 实施例 12 :制备特拉唑嗪冷冻干燥组合物

[0232] 将 2g 盐酸特拉唑嗪、7.5g 明胶、0.5g 水解明胶、14g 甘露醇用 350ml 水溶解,将所得药液分装于西林瓶中,每瓶 2ml,然后放入冷冻干燥机内按本发明冻干曲线 A 进行冷冻干燥,得组合物 #121。

[0233] 将 2g 盐酸特拉唑嗪加 200ml 水溶解,形成溶液 A;将 7.5g 明胶、0.5g 水解明胶、14g 甘露醇、1.5g 阿司巴甜、1.4g 薄荷醇、0.1g 新橙皮苷二氢查尔酮溶于 100ml 水中,形成溶液 B;将溶液 A 和溶液 B 混合,并加适量水稀释至 350ml,充分搅拌。将所得药液分装于西林瓶中,每瓶 2ml,然后放入冷冻干燥机内按本发明冻干曲线 A 进行冷冻干燥,得组合物 #122。

[0234] 产业适用性

[0235] 本发明提供了一种具有优异性质的可注射用的特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂,以及该特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂的制备方法。本发明制备得到的可注射用的特拉唑嗪冷冻干燥粉针剂具有优异的理化性质。