

[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 200910077842.6

[51] Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 8 日

[11] 公开号 CN 101474147A

[22] 申请日 2009.1.22

[21] 申请号 200910077842.6

[71] 申请人 北京康瑞达彤医药科技有限公司

地址 100039 北京市海淀区西翠路五号 3 号
1104

[72] 发明人 罗 军

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 牛利民

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法。每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 30~45g, 甘露醇 5~23g, 磷酸氢二钠 0.5g~1.5g 调节 pH 值, 其余的为注射用水。其制备方法包括避光条件下, 将甘露醇加至全量 80% 的注射用水中溶解, 再将马来酸桂哌齐特加入甘露醇水溶液中搅拌溶解, 用 4% 磷酸氢二钠溶液调节 pH 值, 补加注射用水至全量。本发明选用了安全性高的甘露醇作为稳定剂, 且产品的制备过程采用避光操作, 更有效的降低了马来酸桂哌齐特顺式异构体的含量, 提高了产品的稳定性和临床用药的安全性。

1、一种马来酸桂哌齐特注射液，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 30~45g，甘露醇 5~23g，磷酸氢二钠 0.5~1.5g，其余为注射用水。

2、根据权利要求 1 所述马来酸桂哌齐特注射液，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 32g、35g 或 40g。

3、根据权利要求 1 或 2 所述马来酸桂哌齐特注射液，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有甘露醇 10-20g。

4、根据权利要求 3 所述马来酸桂哌齐特注射液，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 32g 或 40g，甘露醇 20g。

5、一种权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，包含如下顺序的步骤：先将甘露醇加入到全量 80% 的注射用水中溶解，再将马来酸桂哌齐特加入甘露醇溶液中搅拌溶解，再加入磷酸氢二钠溶液调节 pH 值，再补加注射用水至全量；而且，在制备过程采用避光操作。

6、如权利要求 5 所述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，其特征在于：所述的调节 pH 值为 3.5-4.5。

7、如权利要求 5 所述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，其特征在于：所述的磷酸氢二钠溶液为 4% 磷酸氢二钠溶液。

8、如权利要求 5-7 中任一权利要求所述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 32g、35g 或 40g，甘露醇 10-20g。

9、如权利要求 8 所述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，其特征在于：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 32g 或 40g，甘露醇 20g。

一种马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物制剂，特别是涉及一种马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法。

背景技术

马来酸桂哌齐特，化学名为：(E)-1-{4-[(3', 4', 5'-三甲氧基肉桂酰基)]1-哌嗪}乙酰吡咯啉顺丁烯二酸盐，分子式： $C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot C_4H_4O_4$ 。马来酸桂哌齐特具有钙离子拮抗机制及独特的内源性腺苷增效作用，临床中使用马来酸桂哌齐特注射液治疗心脑血管和外周血管疾病。但是马来酸桂哌齐特注射液不稳定，经长期放置，其中具有较大毒性的马来酸桂哌齐特顺式异构体的含量明显升高，对药物安全性影响较大。

公开号 CN101204372A 的中国发明专利申请，公开了一种马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法，其处方中含有马来酸桂哌齐特，D-山梨醇，磷酸氢二钠，和适量注射用水。该发明通过选用磷酸氢二钠作为 pH 值调节剂控制马来酸桂哌齐特溶液的 pH 值，并调整磷酸氢二钠加入工艺和加入速度，降低马来酸桂哌齐特顺式异构体的含量。从处方筛选和制备工艺方面，该发明的技术方案仍有提升的空间。

马来酸桂哌齐特顺式异构体毒性较大，因此它的含量是控制马来酸桂哌齐特注射液及原料药质量的重要指标。马来酸桂哌齐特注射液经过长期放置，马来酸桂哌齐特顺式异构体含量升高，对临床用药的安全性影响较大；因此，如何提高马来酸桂哌齐特注射液的稳定性和安全性是本领域亟待解决的问题。

发明内容

本发明提供了一种新的马来酸桂哌齐特注射液及其制备方法，用甘露醇作为稳定剂，由于本品对光不稳定，见光后会促使马来酸桂哌齐特顺式异构体含量快速升高，因此在制备过程中同时采用避光操作，有效的抑制了产品配制过程和长期放置过程中马来酸桂哌齐特注射液中马来酸桂哌齐特顺式异构体含量的升高，提高了产品的稳定性和用药的安全性。

本发明提供了一种马来酸桂哌齐特注射液，每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 30~45g，甘露醇 5~23g，磷酸氢二钠溶液调节 pH 值，其余的为注射用水；优选为：每 1000ml 注射液中含有马来酸桂哌齐特 32g、35g 或 40g，甘露醇 20g，磷酸氢二钠溶液调节 pH 值至 3.5~4.5，其余为注射用水。

本发明提供了上述马来酸桂哌齐特注射液的制备方法，包括如下步骤：

- (1) 将甘露醇加至全量 80% 的注射用水中溶解；
- (2) 将马来酸桂哌齐特加入甘露醇水溶液中搅拌溶解；
- (3) 用磷酸氢二钠溶液调 pH 值，补加注射用水至全量；
- (4) 加入针剂用活性炭，过滤后，灌装入包装中；
- (5) 熔封，灭菌，即得。

以上步骤 (1) - (5) 均在避光条件下操作。

现有的马来酸桂哌齐特注射液中使用 D-山梨醇作为稳定剂。在急性毒性方面，大鼠，IV 山梨醇的 LD₅₀ 为：7.1g/kg，大鼠，IV 的甘露醇 LD₅₀ 为：9.69g/kg，说明用于制备注射液时，甘露醇比山梨醇有更好的安全性。本品选用注射级的甘露醇作为稳定剂，而且用量比山梨醇小，且甘露醇注射液静脉注射临床的常用量按体重为 0.2-2g/kg，根据本发明的马来酸桂哌齐特注射液的用法用量，一次给药，进入体内甘露醇的量仅 0.16g，从而更有效保证临床用药的安全性。

本发明所述的马来酸桂哌齐特注射液及制备工艺与现有技术相比，具

有以下优点:

1、制备过程中避光操作,更有效的降低了马来酸桂哌齐特顺式异构体的含量;

2、选用甘露醇作为稳定剂,更有效的降低了马来酸桂哌齐特注射液长期放置过程中,马来酸桂哌齐特顺式异构体的含量,提高了临床用药的安全性;

3、辅料的用量降低,降低了生产成本,提高了产品的安全性;

4、制备工艺更加简单,提高了生产效率,适合规模化生产。

具体实施方式

溶解实验

称取马来酸桂哌齐特 0.46g 和甘露醇 2.52g,加入 80ml 注射用水,搅拌溶解,补加注射用水至 100ml。溶液为无色澄明液体。将其置于 4℃ 的冰箱中 24 小时,观察,溶液仍为无色澄明液体。故本品的溶解性良好。

对比实验

分别以山梨醇、甘露醇为稳定剂,制备马来酸桂哌齐特溶液样品 1 和 2,在加速实验 T: 40℃, RH: 75% 的条件下放置 30 天,考察两种溶液马来酸桂哌齐特的含量及有关物质的变化情况,结果见表 1。

制备例 1:

样品 1: 避光操作,称取 D-山梨醇 2.54g 加入 80ml 注射用水中,搅拌溶解;然后称取马来酸桂哌齐特 4.05g 加入到上述溶液,搅拌溶解;用 4% 的磷酸氢二钠溶液调 pH 值为 4.15,补加注射用水至 100ml。制得马来酸桂哌齐特溶液。

样品 2: 避光操作,称取甘露醇 2.54g 加入 80ml 注射用水中,搅拌溶解;然后称取马来酸桂哌齐特 4.08g 加入到上述溶液,搅拌溶解;用 4% 的磷酸氢二钠溶液调 pH 值为 4.12,补加注射用水至 100ml。制得马来酸桂哌齐特溶液。

表1 对比实验

样品	稳定剂	时间	马来酸桂哌齐特含量 (%)	有关物质含量 (%)	
				马来酸桂哌齐特顺式异构体	其他杂质
1	山梨醇	0 天	99.5	0.132	0.155
		30 天	99.3	0.156	0.157
2	甘露醇	0 天	99.6	0.092	0.148
		30 天	99.5	0.095	0.150

由表1数据可见，两种样品的含量无明显变化，选用甘露醇作为稳定剂样品的马来酸桂哌齐特顺式异构体及其他杂质都较低（顺式异构体以及其他杂质的测定方法参见马来酸桂哌齐特注射液国家药品标准WS1-(X-328)-2004Z）。

甘露醇用量对马来酸桂哌齐特溶液稳定性的影响

分别选择加入0.5%、2%、2.5%（w/v）的甘露醇，制备马来酸桂哌齐特注射液，通过121℃、15min高温湿热灭菌，考察灭菌前后其含量及有关物质的变化，选择甘露醇的合适用量。

制备例2:

样品3：称取甘露醇0.25g加入40ml注射用水中，搅拌溶解；然后称取马来酸桂哌齐特2.03g加入到上述溶液，搅拌溶解；用4%的磷酸氢二钠溶液调pH值为4.05，补加注射用水至50ml，过滤，灌装。

样品4：称取甘露醇1.08g加入40ml注射用水中，搅拌溶解；然后称取马来酸桂哌齐特2.04g加入到上述溶液，搅拌溶解；用4%的磷酸氢二钠溶液调pH值为4.01，补加注射用水至50ml，过滤，灌装。

样品5：称取甘露醇1.26g加入40ml注射用水中，搅拌溶解；然后称取马来酸桂哌齐特2.06g加入到上述溶液，搅拌溶解；用4%的磷酸氢二钠溶液调pH值为4.08，补加注射用水至50ml，过滤，灌装。

将上述制得的三种样品121℃、15min高温湿热灭菌，检测结果如下：

表2 甘露醇用量对马来酸桂哌齐特溶液稳定性的影响

样品	甘露醇 用量 (%)	条件	马来酸桂 哌齐特含 量 (%)	有关物质 (%)	
				马来酸桂哌齐 特顺式异构体	其他杂质
3	0.5%	灭菌前	99.8	0.112	0.145
		灭菌后	99.6	0.118	0.148
4	2%	灭菌前	99.5	0.112	0.144
		灭菌后	99.4	0.114	0.145
5	2.5%	灭菌前	99.3	0.113	0.147
		灭菌后	99.1	0.117	0.149

由表 2 数据得知, 含 0.5% (w/v) 至 2.5% (w/v) 甘露醇的马来酸桂哌齐特注射液处方, 各样品的含量和有关物质在灭菌前后无明显变化。

加速实验

实验样品:

样品 6: 本发明马来酸桂哌齐特注射液, 处方及制备工艺详见实施例 1;

样品 7: 根据公开号 CN101204372A 的中国发明专利申请所述实施例 1 的处方及制备工艺制得本样品。

将上述两种样品, 在加速实验 T: 40℃, RH: 75%条件下放置 90 天, 考察马来酸桂哌齐特溶液的含量及有关物质的变化情况。结果如下:

表 3 加速实验的考察

样品	时间	马来酸桂 哌齐特含 量 (%)	有关物质 (%)	
			马来酸桂哌齐 特顺式异构体	其他杂质
6	0 天	99.7	0.081	0.156
	90 天	99.1	0.123	0.164
7	0 天	99.6	0.165	0.186
	90 天	98.5	0.521	0.328

由表 3 数据可见, 本发明马来酸桂哌齐特注射液与公开号 CN101204372A 的马来酸桂哌齐特注射液比较, 马来酸桂哌齐特含量和有关物质的变化情况均优于后者, 所以本发明马来酸桂哌齐特注射液具有更好的稳定性。

安全性试验结果及评价

1. 采用豚鼠进行了本品的过敏试验：试验结果表明马来酸桂哌齐特注射液静脉给药无致过敏作用。

2. 采用家兔进行了本品的溶血试验：试验结果表明马来酸桂哌齐特注射液静脉注射给药无静脉刺激作用。

3. 采用家兔进行了本品的血管刺激性试验：试验结果表明马来酸桂哌齐特注射液对家兔红细胞无体外溶血及凝集作用。

试验结果表明本品静脉给药是安全的。

实施例 1

1. 处方：

马来酸桂哌齐特 80g

甘露醇 40g

注射用水 加至 2000ml

共制得 1000 支

2. 制备工艺，以下步骤均在避光下操作：

- (1) 称取处方量的甘露醇加入 1600ml 注射用水中，搅拌溶解。
- (2) 将处方量的马来酸桂哌齐特加入上述溶液，搅拌溶解。
- (3) 4%的磷酸氢二钠溶液调 pH 值为 4.15。
- (4) 补加注射用水至 2000ml，加入 2g 活性炭，50℃保温搅拌 20min，过滤脱炭。
- (5) 中间品检测：PH 值和马来酸桂哌齐特的含量。
- (6) 中间品检测合格后，用 0.22 μm 的微孔滤膜过滤，灌封。
- (7) 121℃，15min 高温湿热灭菌。

实施例 2

1. 处方

马来酸桂哌齐特	320g
甘露醇	200g
注射用水	加至 10000ml
共制得	1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 3.85。

实施例 3

1. 处方

马来酸桂哌齐特	320g
甘露醇	150g
注射用水	加至 10000ml
共制得	1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 3.64。

实施例 4

1. 处方

马来酸桂哌齐特	80g
甘露醇	30g
注射用水	加至 2000ml
共制得	1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 4.25。

实施例 5

1. 处方

马来酸桂哌齐特	350g
甘露醇	200g
注射用水	加至 10000ml

共制得 1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 4.45。

实施例 6

1. 处方

马来酸桂哌齐特 450g

甘露醇 200g

注射用水 加至 10000ml

共制得 1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 3.55。

实施例 7

1. 处方

马来酸桂哌齐特 320g

甘露醇 100g

注射用水 加至 10000ml

共制得 1000 支

2. 制备工艺：依实施例 1 制备工艺，其中调节 pH 值为 4.35。