发明名称  二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液及其制备方法

摘要

本发明公开了一种二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液及制备方法，它包括(重量百分比)：0.1％～2.4％的二乙酰氨乙酸乙二胺，97.6％～99.9％的等渗调节剂、缓冲液及注射用水，它将二乙酰氨乙酸乙二胺与等渗调节剂组成50ml、100ml、250ml、500ml大容量注射液，可直接静脉滴注，操作简便，不易造成二次污染，使用方便、安全可靠，成本可大降低，临床应用更为广泛。
1. 一种二乙酰胺乙酸乙二胺大容量注射液，其特征在于：它包括(重量百分比)：0.1%～2.4%的二乙酰胺乙酸乙二胺、97.6%～99.9%的等渗调节剂、缓冲液及注射用水。

2. 如权利要求1所述的二乙酰胺乙酸乙二胺大容量注射液，其特征在于：所述的等渗调节剂为木糖醇、山梨醇、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、乳酸钠中的一种或几种组合。

3. 如权利要求1所述的二乙酰胺乙酸乙二胺大容量注射液，其制备方法是
   (1)、生产前处理好生产所用的设备及管道；
   (2)、称量：按配比量精确称取二乙酰胺乙酸乙二胺和等渗调节剂；
   (3)、配液：将称量好的等渗调节剂及二乙酰胺乙酸乙二胺分别用注射用水溶解完全后，合并，加注射用水至全量；
   (4)、加入活性炭，搅拌13～16分钟，调节pH值在4.5～6.5的范围内，经半成品化验，测其含量及pH值合格后，经过滤脱炭，再经0.22um微孔滤膜精滤；
   (5)、检查澄清度合格后，灌封于玻璃输液瓶中，灭菌包装即得。
二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液及其制备方法

技术领域
本发明涉及一种二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液及其制备方法。

背景技术
二乙酰氨乙酸乙二胺曾用名：新凝灵；类别：止血药，用于预防和治疗各种原因出血。对手术渗血、外科出血、呼吸道出血、五官出血、妇科出血、痔疮出血、泌尿道出血、癌出血、消化道出血、颅脑出血等均有较好疗效。经临床验证，本品高效、安全、应用方便，对各种出血疗效优于止血敏、止血苯酸及止血环酸等常用止血药。尤其在目前血源易被各种病源污染的情况下，本品更具临床推广价值。而《国家药品标准》化学药品地方标准升国家标准第一册中只收载了“二乙酰氨乙酸乙二胺注射液”小针剂型，市场价格高，且临床应用时要以5%的葡萄糖注射液稀释后使用，操作不便，在配制过程中易造成交叉污染，因而临床应用时常引起各种输液反应如发烧、恶心、发冷、心跳过快或过缓等，严重时导致病人休克，危及病人生命安全。

发明内容
本发明的目的就是提供一种用于直接静脉滴注，可避免造成交叉污染的二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液及其制备方法。

本发明的二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液包括(重量百分比)：0.1%—2.4%的二乙酰氨乙酸乙二胺、97.6%—99.9%的等渗调节剂、缓冲液及注射用水。

所述的等渗调节剂为木糖醇、山梨醇、氟化钠、氯化钾、氯化钠、氯化镁、乳酸钠中的一种或几种组合。所述的缓冲液为盐酸、醋酸、乳酸或氢氧化钠等。

本发明的二乙酰氨乙酸乙二胺大容量注射液制备方法：
1、生产前处理好生产所用的设备及管道；
2、称量：按配比量精确称取二乙酰氨乙酸乙二胺和等渗调节剂；
3、配液：将称量好的等渗调节剂及二乙酰氨乙酸乙二胺分别用注射用水溶解完全后，合并，加注射用水至全量；
4、加入活性炭，搅拌13—16分钟，调节pH值在4.5—6.5的范围内，经半成品化验，测其含量及pH值合格后，经过滤脱炭，再经0.22um微孔滤膜精滤；
5、检查澄明度合格后，灌封于玻璃输液瓶中，灭菌包装即得。
本发明的乙酰氨基酚二胺大容量注射液的优点和效果：
1. 乙酰氨基酚乙胺与等渗调节剂等组成配方的50ml、100ml、250ml、
   500ml大容量注射液可直接静脉滴注，操作简便，不易造成污染，应用安全、
   可靠。
2. 采用重蒸馏技术，加活性炭吸附热原及杂质，并用0.22um微孔滤膜过
   滤药液中的微粒，更好地控制并提高了药品质量。
3. 成本可大大降低，减轻病人负担。
4. 临床应用更为广泛，市场潜力巨大。

本发明的乙酰氨基酚乙胺大容量注射液系改变剂型的药品，属药品注
册管理办法中的第五类，根据《药品注册管理办法》规定：小水针剂、粉针剂、
大输液之间互相改变的第五类新药，如给药方法、剂型与原剂型一致，可免做
临床研究。

具体实施方式
实施例1： 乙酰氨基酚乙胺木糖醇注射液及制备方法：
原料配比：按1000瓶用量

<table>
<thead>
<tr>
<th>物质</th>
<th>数量</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>乙酰氨基酚乙胺</td>
<td>600g</td>
</tr>
<tr>
<td>木糖醇</td>
<td>12500g</td>
</tr>
<tr>
<td>注射用水</td>
<td>250000ml</td>
</tr>
</tbody>
</table>

制备方法：
1. 提前一天处理管道及配液用的容器具，使用前用注射用水再冲洗；
2. 称量：精确称取乙酰氨基酚乙胺和木糖醇；
3. 配液：将称量好的木糖醇加入到50%配液量的注射用水中，加热搅拌溶
   解完全，加入配液量0.05%的活性炭，加热煮沸15分钟左右，过滤脱炭，再将
   乙酰氨基酚乙胺用少量注射用水溶解完全后，与上述滤液混合均匀，加注
   射用水至全量。
4. 加入活性炭，加热搅拌10分钟左右，调节pH值在5.5-6.0范围内，
   经半成品化验，测其含量及pH值合格后，过滤脱炭，再经0.22um微孔滤膜精
   滤。
5. 检查澄明度合格后，灌封于250ml的玻璃输液瓶中。灭菌包装即得。

实施例2： 二乙酰氨基乙胺乙胺大容量注射液原料配比中等渗调节剂为山梨
醇，其余原料及制备方法均与实施例1相同。

实施例3： 二乙酰氨基乙胺乙胺大容量注射液原料配比中等渗调节剂为氯化
钠，其余原料及制备方法均与实施例 1 相同。

实施例 4： 二乙酰氯乙酸二胺大容量注射液原料配比中等渗调节剂为氯化钠，氯化钾，氯化钙，其余原料及制备方法均与实施例 1 相同。

实施例 5： 二乙酰氯乙酸二胺大容量注射液原料配比中等渗调节剂为乳酸钠，氯化钾，氯化钙，氯化钠，其余原料及制备方法均与实施例 1 相同。

实施例 1 中制备的二乙酰氯乙酸二胺木糖醇注射液为二乙酰氯乙酸二胺与木糖醇的灭菌水溶液，规格为每 250ml 中含二乙酰氯乙酸乙二胺 0.6g 与木糖醇 12.5g。含二乙酰氯乙酸乙二胺应为标示量的 90.0%～110.0%，木糖醇应为标示量的 95.0%～105.0%。其稳定性研究：

1. 样品、试剂及仪器

   样品： 二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液（自制，批号 20011016、20011017、20011018，中试样品三批，批号：20020521、20020522、20020523）

   仪器： 恒温箱（上海控温仪器设备厂），光照实验箱（光照度 4500Lx），高效液相色谱仪（日本岛津公司生产），pH-计（上海精科雷磁厂）。

   考察项目： 外观、pH 值、澄清度、有关物质及二乙酰氯乙酸乙二胺、木糖醇含量。

2. 测定条件： (1) 强光照射： 取二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液，批号 20011016，将样品置于光照实验箱内，分别于第 5、10 天取样，比较外观并测试其它考察指标。结果与 0 天比较。 (2) 高温条件： 取二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液，批号 20011016，置于 60℃恒温箱内，分别于第 5、10 天取样，比较外观并测试其它考察指标。结果与 0 天比较。 (3) 低温环境： 取二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液，批号 20011016，置于低温 4℃条件下，分别于第 5、10 天取样，比较外观并测试其它考察指标。结果与 0 天比较。 (4) 加速试验： 取样品 3 批，批号分别为 20011016、20011017、20011018，按上市包装，在温度 40℃、相对湿度为 75%的条件下放置 6 个月，分别于 1、2、3、6 月取样测试，比较外观并测试其它考察指标。结果与 0 个月比较。 (5) 长期试验： 取二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液初试样品三批，批号：20011016、20011017、20011018，按上市包装，置温度 25℃、相对湿度为 60%的条件下，分别于 0、3、6、9、12 个月取样，比较外观并测定其它考察指标，结果与 0 个月比较。取二乙酰氯乙酸乙二胺木糖醇注射液中试样品三批，批号：
20020521、20020522、20020523，按上市包装，放置温度25℃；相对湿度为60%条件下，分别于0、3、6个月取样，比较外观并测定其他考察指标，结果与0月比较。

3、稳定性试验结果

(1) 影响因素试验（批号20011016）

<table>
<thead>
<tr>
<th>时间 (天)</th>
<th>性 状</th>
<th>澄明度</th>
<th>pH 值</th>
<th>有关物质 (%)</th>
<th>标示含量 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>二乙酰氨乙酸</td>
<td>乙二胺 (%)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>木糖醇 (%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>光照</td>
<td>0</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.0</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td>4500lx</td>
<td>10</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.8</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td>高温 60℃</td>
<td>5</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td>低温 4℃</td>
<td>5</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.0</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>10</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
</tr>
</tbody>
</table>

在强光照射、高温 60℃ 及低温条件下对二乙酰氨乙酸乙二胺木糖醇注射液的外观性状、澄明度、pH 值、有关物质、二乙酰氨乙酸乙二胺含量、木糖醇含量等进行考察，结果表明，pH 值有所下降，光照、高温 60℃ 下二乙酰氨乙酸乙二胺含量、木糖醇含量及有关物质均符合规定。说明本品对低温、光照、高温均较稳定。

(2) 加速试验结果（RH75%, 40℃）

<table>
<thead>
<tr>
<th>批号</th>
<th>时间 (月)</th>
<th>性 状</th>
<th>澄明度</th>
<th>pH 值</th>
<th>有关物质 (%)</th>
<th>标示含量 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>二乙酰氨乙酸</td>
<td>乙二胺 (%)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>木糖醇 (%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>20011016</td>
<td>0</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>101.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.9</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.8</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.7</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.8</td>
</tr>
<tr>
<td>20011017</td>
<td>0</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.9</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.8</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2</td>
<td>无色的透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>4.8</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.2</td>
</tr>
</tbody>
</table>
二乙酰氨基乙酸乙二胺木糖醇注射液经加速6个月对其外观性状、澄明度、pH值、有关物质、二乙酰氨基乙酸乙二胺含量、木糖醇含量等进行考察，结果表明，pH值略有下降，二乙酰氨基乙酸乙二胺含量及有关物质变化不明显，都在限度范围内，木糖醇含量稳定。

(3)、长期试验结果（RH60%，25℃）

<table>
<thead>
<tr>
<th>批号</th>
<th>时间 (月)</th>
<th>性 状</th>
<th>澄明度</th>
<th>pH 值</th>
<th>有关物质 (%)</th>
<th>标示含量 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>二乙酰氨基乙酸乙二胺 (%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

20011016
| 0      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 5.0 | 符合规定 | 101.2 | 100.3 |
| 3      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 5.0 | 符合规定 | 100.8 | 100.3 |
| 6      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.9 | 符合规定 | 100.3 | 100.1 |
| 9      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.8 | 符合规定 | 100.2 | 99.9  |
| 12     | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.7 | 符合规定 | 99.8  | 100.1 |

20011017
| 0      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.9 | 符合规定 | 100.6 | 101.0 |
| 3      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.8 | 符合规定 | 100.2 | 100.8 |
| 6      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.8 | 符合规定 | 100.1 | 100.8 |
| 9      | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.7 | 符合规定 | 99.8  | 100.9 |
| 12     | 无色的澄明液体 | 符合规定 | 4.7 | 符合规定 | 99.5  | 100.8 |

二乙酰氨基乙酸乙二胺木糖醇注射液初试样品（20011016、20011017、20011018）在模拟上市包装条件下，经室温自然放置12个月试验，对其
外观性状、澄清度、pH 值、有关物质、二乙酰基乙酸乙二胺含量、木糖醇含量等进行考察，结果表明其外观性状几无变化，pH 值略有下降，二乙酰基乙酸乙二胺含量及有关物质变化不大、木糖醇含量基本不变，说明二乙酰基乙酸乙二胺木糖醇注射液初试样品在 12 个月内基本稳定。

(4) 中试试验结果（RH60%，25℃）

<table>
<thead>
<tr>
<th>批号</th>
<th>时间 (月)</th>
<th>性 状</th>
<th>澄清度</th>
<th>pH 值</th>
<th>有关物质 (%)</th>
<th>标示含量 (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>二乙酰基乙酸乙二胺 (%)</td>
</tr>
<tr>
<td>20020521</td>
<td>0</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.1</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.8</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.0</td>
</tr>
<tr>
<td>20020522</td>
<td>0</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.5</td>
<td>符合规定</td>
<td>101.5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.3</td>
<td>符合规定</td>
<td>101.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.3</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.8</td>
</tr>
<tr>
<td>20020523</td>
<td>0</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.7</td>
<td>符合规定</td>
<td>101.6</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.6</td>
<td>符合规定</td>
<td>101.2</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6</td>
<td>无色透明液体</td>
<td>符合规定</td>
<td>5.5</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.9</td>
</tr>
</tbody>
</table>

中试样品（20020521、20020522、20020523）在模拟上市包装条件下，经室温自然放置 6 个月试验考察，结果表明其外观性状几无变化，pH 值略有下降，二乙酰基乙酸乙二胺含量、木糖醇含量及有关物质变化不大，说明二乙酰基乙酸乙二胺木糖醇注射液中试样品 6 个月内基本稳定。