



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105853473 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610196278.X

(22)申请日 2016.03.31

(71)申请人 海南合瑞制药股份有限公司

地址 570311 海南省海口市国家高新区药  
谷工业园二期药谷四路

(72)发明人 钟正明

(74)专利代理机构 北京元中知识产权代理有限  
责任公司 11223

代理人 另婧

(51) Int. Cl.

A61K 36/16(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61K 31/4015(2006.01)

权利要求书1页 说明书14页

(54)发明名称

一种奥拉西坦的药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,具体地说,涉及一种奥拉西坦的药物组合物,其中,所述的药物组合物为注射用水针剂,其组成包括:奥拉西坦200mg/mL、水溶性银杏叶提取物1.0~3.0mg/mL、枸橼酸0.5~2.0mg/mL、渗透压调节剂(如氯化钠,葡萄糖)、pH调节剂,其中药物组合物的pH值为4.5~5.0。本发明还提供了一种奥拉西坦药物组合物注射液的制备方法,包括原料药溶解、活性炭脱色、调节pH、灭菌等步骤。按照本发明配方和制备方法得到的药物组合物中奥拉西坦和水溶性银杏叶提取物起协同作用,增强了奥拉西坦修复大脑神经细胞的能力,提高了其改善患者记忆和思维能力的作用,同时拥有良好的稳定性。

1. 一种奥拉西坦的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物为注射用水针剂,其组成包括:

奥拉西坦 200mg/mL  
水溶性银杏提取物 1.0~3.0mg/mL  
枸橼酸 0.5~2.0mg/mL

优选:

奥拉西坦 200mg/mL  
水溶性银杏提取物 1.5~3.0mg/mL  
枸橼酸 0.5~1.0mg/mL。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物还包括渗透压调节剂,优选为氯化钠或葡萄糖中的一种。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于,所述的渗透压调节剂为氯化钠时浓度为5~20mg/mL,优选5~10mg/mL;所述的渗透压调节剂为葡萄糖时浓度为40~60mg/mL。

4. 根据权利要求1~3任意一项所述的药物组合物,其特征在于,所述的水溶性银杏提取物中银杏总黄酮甙 $\geq 24\%$ ,银杏总萜内脂 $\geq 6\%$ 。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物中还包括pH调节剂,所述的pH调节剂为枸橼酸钠,通过加入适量的pH调节剂控制所述注射用水针剂的pH值为4.5~5.0,优选4.5~4.8。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中金属离子的浓度小于1ppm。

7. 一种权利要求1所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下步骤:

(1)在氮气保护条件下,将注射用水加热至40℃~60℃,液体中残氧量低于2ppm;

(2)在氮气保护条件下,取水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

(3)在氮气保护条件下,向步骤(1)所述的注射用水溶液中缓缓加入步骤(2)所述的水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的注射用水溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至完全溶解;

(4)在步骤(3)所述完全溶解后的溶液中加入重量比为0.1~0.3%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

(5)将步骤(4)所述过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.5~5.0,补充注射用水至全量;

(6)用微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

(7)充氮灌封于安瓿瓶后,进行热压灭菌。

8. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述的注射用水在加热前还加入了渗透压调节剂,所述渗透压调节剂为氯化钠或葡萄糖中的一种。

9. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,步骤(5)中所述的pH值为4.5~4.8。

10. 根据权利要求7所述的制备方法,其特征在于,步骤(7)中所述的热压灭菌温度为121℃,灭菌时间15~30分钟,优选15分钟。

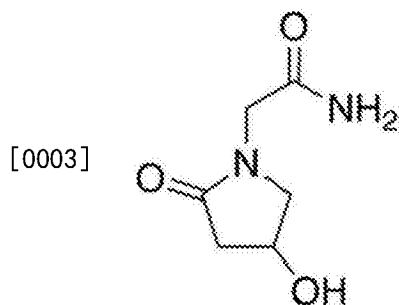
## 一种奥拉西坦的药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,具体地说,涉及一种奥拉西坦的药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 奥拉西坦(Oxiracetam)是一种吡咯烷酮类衍生物,化学名为4-羟基-2-氧代吡咯烷-N-乙酰胺,分子是为 $C_6H_{10}N_2O_3$ ,结构式如下:



[0004] 由意大利史克比切姆公司于1974年研发成功并于1987年上市。该药在市面上有多种剂型,其中注射液给药方式为溶于生理盐水或其他稀释液中静脉滴注,每次4g,每日一次,可酌情增减用量。对神经功能缺失的治疗通常疗程为2周,对记忆与智能障碍的治疗通常疗程为3周。

[0005] 奥拉西坦是吡拉西坦的衍生物,其主要作用机理包括以下几个方面:1.促进磷脂酰胆碱和磷酸乙醇胺合成,提高大脑中ATP/ADP的比值,使大脑中蛋白质和核酸的合成增加;2.增强脑的可塑性变化,强化突触的成型性,改善老年痴呆症、记忆障碍症患者的记忆和学习功能;3.降低脑血管阻力,抑制血小板聚集,改善微循环并增加脑组织血流量;4.促进受损神经细胞兴奋性氨基酸的神经毒性作用。适用于脑损伤及其引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗,尤适用于老年性痴呆症,还可用于神经官能症、脑炎等脑部疾病的康复期治疗等。

[0006] 奥拉西坦的分子构象存在羟基和羰基位于吡咯环同侧和异侧两种情况,而现有技术中对这两种空间构象不同的奥拉西坦不能分离开来,因此当奥拉西坦的羟基和羰基同时位于吡咯环的同侧时,容易形成分子内的氢键,这就会造成奥拉西坦在注射用水中溶解度的降低,特别受贮存时间和环境温度的影响,会出现从注射液中析出白色的晶体粉末的情况。

[0007] 另外,在实际生产过程中,奥拉西坦需要接触金属容器并且加热到40-60℃是进行溶解,并且还需要经历高温进行灭菌,因此在成品注射液中会检测到痕量的金属离子,由于这些金属离子本身具有氧化羟基的作用,会导致注射液中的有关物质含量随长时间的存放而增高,尤其在极端高温天气贮存时,这种氧化对产品稳定性造成的影响不可忽略。

[0008] 申请号为201410135403.7的中国发明专利公开了一种含有4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺的药物组合物,该药物组合物包括奥拉西坦和冰片成分,在治疗血管性痴呆和老年性痴呆引起的神经运动功能障碍和受损记忆功能障碍时具有协同作用。但由于冰片性

寒,且本身含有的龙脑和2-萘醇具有一定的刺激性,可能会在制成注射液之后会使老年患者产生过敏等不良反应。

[0009] 申请号为201210176595.7的中国发明专利公开了一种稳定的S-奥拉西坦注射用制剂及其制备方,以S-奥拉西坦或其盐为药用活性成分,与药学上可接受的辅料制成的可供注射用的组合物。该药物组合物使用了乙二胺四乙酸二钠钙作为络合剂去除注射液中可能存在的金属离子,但乙二胺四乙酸二钠钙无法螯合钙离子,依然会对药物稳定性产生影响。

[0010] 申请号为200910131292.1的中国发明专利公开了一种以左旋奥拉西坦为活性成分的注射用针剂,该发明以左旋奥拉西坦或其盐或其纯化水合物为药用活性成分,与药学上可接受的辅料制成的可供注射用的组合物。该药物组合物中使用的抗氧化剂为亚硫酸氢钠,在其自身被氧化后会产生亚硫酸盐对人体造成危害。

[0011] 有鉴于此,特提出本发明。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的在于克服现有的技术缺陷,提供一种稳定性更好,药效更优异的奥拉西坦药物组合物。

[0013] 为实现本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0014] 一种奥拉西坦的药物组合物,其中,所述的药物组合物为注射用水针剂,其组成包括:

[0015] 奥拉西坦 200mg/mL

[0016] 水溶性银杏提取物 1.0~3.0mg/mL

[0017] 枸橼酸 0.5~2.0mg/mL

[0018] 优选,所述的注射用水针剂的组成包括:

[0019] 奥拉西坦 200mg/mL

[0020] 水溶性银杏提取物 1.5~3.0mg/mL

[0021] 枸橼酸 1.0~2.0mg/mL

[0022] 银杏叶提取物(EGb761)具有抗氧化活性、心血管活性、抗炎活性及抗肿瘤的活性作用,是目前治疗心脑血管类疾病的常用中药,有效成分主要是银杏黄酮类和银杏二萜内脂类化合物,其中银杏黄酮苷类成分主要包括槲皮素、山柰酚、异鼠李素。银杏二萜内脂类成分主要包括银杏内酯A、B、C、J、M及白果内酯。

[0023] 本发明意外地发现,在处方中加入一定量的水溶性银杏叶提取物和枸橼酸后,二者在抗氧化性上产生了协同作用,并且由于枸橼酸自身对金属离子的螯合能力,可以清除因工艺问题遗留在奥拉西坦药物组合物注射液中的痕量金属元素。同时经过动物实验对该药物组合物的研究发现,水溶性银杏叶提取物增强了奥拉西坦治疗记忆障碍和改善学习能力的效果。

[0024] 本发明所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物还包括渗透压调节剂,所述渗透压调节剂为氯化钠、葡萄糖中的一种。

[0025] 本发明所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物还包括渗透压调节剂,优选为氯化钠、葡萄糖中的一种。

[0026] 本发明所述的药物组合物,其特征在于,所述的渗透压调节剂为氯化钠时浓度为5~20mg/mL,优选5~10mg/mL;所述的渗透压调节剂为葡萄糖时浓度为40~60mg/mL。

[0027] 本发明所述的水溶性银杏提取物中银杏总黄酮甙 $\geq 24\%$ ,银杏总萜内脂 $\geq 6\%$ 。

[0028] 本发明所述的药物组合物还包括pH调节剂,其中,所述pH调节剂为枸橼酸钠,通过加入适量的pH调节剂控制所述注射用水针剂的pH值在4.5~5.0之间,优选pH值范围是4.5~4.8。在考量了磷酸盐缓冲液、氢氧化钠、盐酸等传统缓冲试剂对奥拉西坦长期稳定性的影响后,选用了与枸橼酸可以形成缓冲对的枸橼酸钠,所选的缓冲剂可以使枸橼酸更好地起到金属离子螯合剂的作用。

[0029] 本发明所述的药物组合物中金属离子的浓度小于1ppm,由于工艺过程中的痕量金属离子会对奥拉西坦产生氧化作用,因此要严格控制其痕量浓度。

[0030] 本发明还提出了一种奥拉西坦的药物组合物的制备方法,该制备方法包括如下步骤:

[0031] (1)在氮气保护条件下,将注射用水加热至40℃~60℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0032] (2)在氮气保护条件下,取水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0033] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的注射用水溶液中缓缓加入步骤(2)所述的水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的注射用水溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0034] (4)在步骤(3)所述完全溶解后的溶液中加入重量比为0.1~0.3%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0035] (5)将步骤(4)所述过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.5~5.0,补充注射用水至全量;

[0036] (6)用微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0037] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,进行热压灭菌。

[0038] 上述制备方法中,步骤(1)中所述的注射用水在加热前还加入了渗透压调节剂,所述渗透压调节剂为氯化钠或葡萄糖中的一种。

[0039] 步骤(5)中所述的pH值为4.5~4.8。

[0040] 步骤(7)中所述的热压灭菌温度为121℃,灭菌时间15~30分钟,优选15分钟,为防止高温对药物组合物稳定性的影响,在保证灭菌效果的情况下灭菌时间不宜过长。

[0041] 与现有技术相比,本发明的奥拉西坦药物组合物注射液具有更好的稳定性和更好的药效。

## 具体实施方式

[0042] 以下为本发明的具体实施方式,所述的实施例是为了进一步描述本发明,而不是限制本发明。

[0043] 首先对本发明的奥拉西坦药物组合物进行处方筛选实验,选用相同含量的奥拉西坦(200mg/mL)、渗透压调节剂(氯化钠)和不同浓度的水溶性银杏叶提取物(EGb761)、枸橼酸组成处方以及组分相同的药品组合物在不同pH条件下进行溶液外观、可见异物、相关物质或金属离子含量的测定来确定成分的优选范围,按照发明内容中的制备方法进行,测试结果见表1~表3:

[0044] 表1处方筛选水溶性银杏叶提取物(EGb761)浓度实验结果

[0045]

EGb761(mg/mL)	枸橼酸(mg/mL)	溶液外观	相关物质(%)
0.2	1.0	澄清无色透明	0.057
0.4	1.0	澄清无色透明	0.049
0.6	1.0	澄清无色透明	0.036
0.8	1.0	澄清无色透明	0.031
1.0	1.0	澄清无色透明	0.020
1.4	1.0	澄清无色透明	0.020
1.8	1.0	澄清无色透明	0.019
2.2	1.0	澄清无色透明	0.019
2.6	1.0	澄清无色透明	0.018
3.0	1.0	澄清无色透明	0.018
3.2	1.0	澄清无色透明	0.020
3.4	1.0	澄清透明,淡棕色	0.022
3.6	1.0	澄清透明,淡棕色	0.022
3.8	1.0	澄清透明,红棕色	0.024
4.0	1.0	澄清透明,红棕色	0.025

[0046] 由表1可知,水溶性银杏叶提取物浓度在0.2~0.8mg/mL范围时相关物质检测含量较高,不符合质量标准的要求,水溶性银杏叶提取物浓度在1.0~3.0mg/mL范围时相关物质开始下降程度不明显之后接近3.2mg/mL时有所提升,且溶液颜色由无色转为淡棕红色,不符合质量标准的要求,因此选择1.0~3.0mg/mL为水溶性银杏叶提取物的优选浓度范围。

[0047] 表2处方筛选枸橼酸浓度实验结果

[0048]

EGb761(mg/mL)	枸橼酸(mg/mL)	可见异物	金属离子(ppm)
1.5	0.1	无可见异物	1.32
1.5	0.2	无可见异物	1.19
1.5	0.4	无可见异物	1.02
1.5	0.5	无可见异物	0.91
1.5	0.8	无可见异物	0.82
1.5	1.0	无可见异物	0.74
1.5	1.2	无可见异物	0.68
1.5	1.5	无可见异物	0.62
1.5	1.8	无可见异物	0.56
1.5	2.0	无可见异物	0.51
1.5	2.2	有不溶性颗粒	0.45
1.5	2.5	有不溶性颗粒	0.41
1.5	3.0	有不溶性颗粒	0.37

[0049] 由表2可知,枸橼酸浓度在0.1~0.4mg/mL范围时相关物质检测含量较高,不符合

质量标准的的要求,枸橼酸浓度在2.2~3.0mg/mL范围时相关物质依然下降,但溶液中出现少量不溶性颗粒,不符合质量标准的的要求,因此选择0.5~2.0mg/mL为枸橼酸的优选浓度范围。

[0050] 表3处方筛选pH值实验结果(其中水溶性银杏叶提取物浓度为1.5mg/mL、枸橼酸浓度为1.0mg/mL)

[0051]

溶液 pH 值	可见异物	相关物质(%)
3.5	无可见异物	0.026
3.7	无可见异物	0.025
3.9	无可见异物	0.023
4.0	无可见异物	0.022
4.2	无可见异物	0.019
4.4	无可见异物	0.020

[0052]

4.5	无可见异物	0.016
4.7	无可见异物	0.014
4.9	无可见异物	0.015
5.0	无可见异物	0.015
5.2	无可见异物	0.019
5.4	无可见异物	0.021
5.5	无可见异物	0.024
5.7	无可见异物	0.027
5.9	有不溶性颗粒	0.026

[0053] 由表3可知,pH值在3.5~4.5范围时相关物质检测含量较高但呈下降趋势,pH值在5.2~5.9范围时相关物质含量较低但呈上升趋势,且pH升至5.9时溶液出现不溶性颗粒,不符合质量标准的的要求,因此选择相关物质含量最低并且趋势平稳的pH范围4.5~5.0为优选浓度范围。

[0054] 综上所述,实施例选择的水溶性银杏叶提取物的浓度范围是1.0~3.0mg/mL,选择的枸橼酸的浓度范围是0.5~2.0mg/mL,选择的pH值范围是4.5~5.0。

[0055] 实施例1

[0056] 处方:

	奥拉西坦	200g
	水溶性银杏提取物	1.0g
[0057]	枸橼酸	2.0g
	氯化钠	5g
	pH 调节剂	适量
	注射用水加至	1000mL

[0058] 制备工艺:

[0059] (1)在氮气保护条件下,取处方量的氯化钠溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至40℃~60℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0060] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0061] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0062] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.1%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0063] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.5,补充注射用水至全量;

[0064] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0065] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌30min得成品。

[0066] 实施例2

[0067] 处方:

	奥拉西坦	200g
	水溶性银杏提取物	3.0g
[0068]	枸橼酸	0.5g
	氯化钠	20g
	pH 调节剂	适量
	注射用水加至	1000mL

[0069] 制备工艺:

[0070] (1)在氮气保护条件下,取处方量的氯化钠溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至60℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0071] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0072] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0073] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.3%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0074] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至5.0,补充注射用水至全量;

[0075] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0076] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌20min得成品。

[0077] 实施例3

[0078] 处方:

奥拉西坦 200g

水溶性银杏提取物 1.5g

[0079] 枸橼酸 1.0g

氯化钠 10g

pH 调节剂 适量

注射用水加至 1000mL

[0080] 制备工艺:

[0081] (1)在氮气保护条件下,取处方量的氯化钠溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至50℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0082] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0083] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0084] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.2%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0085] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.8,补充注射用水至全量;

[0086] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0087] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌15min得成品。

[0088] 实施例4

[0089] 处方:

奥拉西坦 200g

水溶性银杏提取物 1.5g

[0090] 枸橼酸 0.5g

葡萄糖 50g

pH 调节剂 适量

注射用水加至 1000mL

[0091] 制备工艺:

[0092] (1)在氮气保护条件下,取处方量的葡萄糖溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至40℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0093] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0094] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0095] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.2%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0096] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.8,补充注射用水至全量;

[0097] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0098] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌20min得成品。

[0099] 实施例5

[0100] 处方:

奥拉西坦 200g

水溶性银杏提取物 3.0g

枸橼酸 1.0g

[0101]

葡萄糖 40g

pH 调节剂 适量

注射用水加至 1000mL

[0102] 制备工艺:

[0103] (1)在氮气保护条件下,取处方量的葡萄糖溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至50℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0104] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0105] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0106] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.1%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0107] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.5,补充注射用水至全量;

[0108] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0109] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌15min得成品。

[0110] 实施例6

[0111] 处方:

	奥拉西坦	200g
	水溶性银杏提取物	1.0g
[0112]	枸橼酸	2.0g
	葡萄糖	60g
	pH 调节剂	适量
	注射用水加至	1000mL

[0113] 制备工艺:

[0114] (1)在氮气保护条件下,取处方量的葡萄糖溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至60℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0115] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物和枸橼酸,加注射用水充分溶解;

[0116] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0117] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.3%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0118] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至5.0,补充注射用水至全量;

[0119] (6)用0.22μm微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;

[0120] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121℃进行热压灭菌30min得成品

[0121] 对比例1

[0122] 处方:

	奥拉西坦	200g
[0123]	水溶性银杏提取物	1.5g
	氯化钠	10g
[0124]	pH 调节剂	适量
	注射用水加至	1000mL

[0125] 制备工艺:

[0126] (1)在氮气保护条件下,取处方量的氯化钠溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至50℃,液体中残氧量低于2ppm;

[0127] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的水溶性银杏提取物,加注射用水充分溶解;

[0128] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;

[0129] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.2%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;

[0130] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25℃,用枸橼酸钠调节pH值至4.8,补充注射用水至全量;

- [0131] (6)用0.22 $\mu$ m微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤；
- [0132] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121 $^{\circ}$ C进行热压灭菌15min得成品。
- [0133] 对比例2
- [0134] 处方:
- |      |      |
|------|------|
| 奥拉西坦 | 200g |
| 枸橼酸  | 1.0g |
- [0135] 氯化钠 10g
- pH 调节剂 适量
- 注射用水加至 1000mL
- [0136] 制备工艺:
- [0137] (1)在氮气保护条件下,取处方量的氯化钠溶解于70%~80%处方量的注射用水中,加热至50 $^{\circ}$ C,液体中残氧量低于2ppm;
- [0138] (2)在氮气保护条件下,另取处方量的枸橼酸,加注射用水充分溶解;
- [0139] (3)在氮气保护条件下,在步骤(1)所述的混合溶液中缓缓加入步骤(2)所述的混合溶液,同时加入奥拉西坦原料药,充分搅拌至全部溶解;
- [0140] (4)在步骤(3)所述的混合溶液中加入重量比为0.2%的针用活性炭搅拌均匀,静置20分钟脱色后用微孔滤膜过滤除炭;
- [0141] (5)将步骤(4)所述的过滤后的溶液温度降至25 $^{\circ}$ C,用枸橼酸钠调节pH值至4.8,补充注射用水至全量;
- [0142] (6)用0.22 $\mu$ m微孔滤膜对步骤(5)的溶液进行过滤;
- [0143] (7)充氮灌封于安瓿瓶后,设定温度121 $^{\circ}$ C进行热压灭菌15min得成品。
- [0144] 对比例3
- [0145] 选自市售品奥拉西坦注射液(生产厂家:哈尔滨三联药业股份有限公司,商品名:欧兰同,剂型为1g:5mL)。
- [0146] 试验例1高温光照影响因素试验
- [0147] 将本发明实施例1、2、4、5和对比例1~3制得的奥拉西坦药物组合物注射液分别进行连续10天的高温(60 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C)和光照(4500Lx $\pm$ 500Lx)影响因素试验并于第5、10天取样检测相关物质和奥拉西坦含量,所得试验结果见表4。
- [0148] 表4高温与光照影响因素试验结果

[0149]

实验内容		实施 例 1	实施 例 2	对比 例 1	实施 例 4	实施 例 5	对比 例 2	对比 例 3
处方量 (加注射 用水至 1000mL)	奥拉西坦	200g	200g	200g	200g	200g	200g	市售
	EGb761	1.0g	3.0g	1.5g	1.5g	3.0g	-	
	枸橼酸	2.0g	0.5g	-	0.5g	1.0g	1.0g	
	pH	4.5	5.0	4.8	4.8	4.5	4.8	
高温试验	0d	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03
检测有关 物质 (%)	5d	0.07	0.06	0.13	0.08	0.07	0.15	0.21
	10d	0.12	0.13	0.21	0.16	0.14	0.24	0.32
高温试验	0d	100.3	100.1	100.2	100.2	99.9	100.0	100.1
检测奥拉 西坦 (%)	5d	99.6	99.7	98.6	99.8	99.5	98.9	97.3
	10d	99.1	98.9	97.4	99.3	99.1	98.1	96.4
上述试验中, 溶液外观、可见异物均符合中国药典的要求。								
光照试验后	0d	0.03	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03
检测有关物	5d	0.07	0.05	0.06	0.04	0.07	0.03	0.12

[0150]

质 (%)	10d	0.12	0.12	0.16	0.09	0.10	0.17	0.24
光照试验后 检测奥拉西 坦含量 (%)	0d	99.8	100.2	99.9	100.1	100.3	100.2	100.0
	5d	99.4	99.7	99.1	99.7	99.6	99.2	98.7
	10d	98.9	99.3	98.0	99.3	99.3	98.4	97.2
上述试验中, 溶液外观、可见异物均符合中国药典的要求。								

[0151] 由表4可见, 对比例1与实施例相比缺少枸橼酸成分, 对比例2与实施例相比缺少水溶性银杏叶提取物成分, 对比例3为市售品, 分析上述对比例与实施例有关物质含量发现对比市售品处方中单独添加水溶性银杏叶提取物或单独添加枸橼酸都可以起到降低相关物质含量的作用, 但是在实施例中同时添加水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的处方作用下相关物质含量更低。同时由表4可知, 相比市售品而言在处方中单独添加水溶性银杏叶提取物或单独添加枸橼酸都可以稳定奥拉西坦含量, 但是在实施例中同时添加水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的处方作用下奥拉西坦含量稳定且高于单独添加的对比例。综合上述内容, 本发明实施例耐高温光照稳定性均优于对比例, 说明水溶性银杏叶提取物与枸橼酸协同增强了奥拉西坦药物组合物的耐温耐光稳定性。

[0152] 试验例2加速试验

[0153] 将本发明实施例3、6和对比例1~3制得的奥拉西坦药物组合物注射液分别进行加速试验,在40℃±2℃条件下,相对湿度75%±5%的恒温恒湿状态储存6个月,于0,1,3,6月各取样检测,所得试验结果见表5。

[0154] 表5加速试验结果

[0155]

样品名	检测时间	溶液外观	可见异物	有关物质(%)	含量(%)
实施例 3	0 个月	无色澄清	无可见异物	0.02	99.9
	1 个月	无色澄清	无可见异物	0.04	99.5
	3 个月	无色澄清	无可见异物	0.12	99.1
	6 个月	无色澄清	无可见异物	0.16	98.2
实施例 6	0 个月	无色澄清	无可见异物	0.02	100.2
	1 个月	无色澄清	无可见异物	0.06	99.7
	3 个月	无色澄清	无可见异物	0.15	99.4
	6 个月	无色澄清	无可见异物	0.19	98.3

[0156]

对比例 1	0 个月	无色澄清	无可见异物	0.03	99.9
	1 个月	无色澄清	无可见异物	0.14	99.3
	3 个月	无色澄清	无可见异物	0.26	98.4
	6 个月	无色澄清	有不溶颗粒	0.40	97.1
对比例 2	0 个月	无色澄清	无可见异物	0.02	99.8
	1 个月	无色澄清	无可见异物	0.16	98.9
	3 个月	无色澄清	无可见异物	0.32	97.9
	6 个月	无色澄清	有不溶颗粒	0.48	96.4
对比例 3	0 个月	无色澄清	无可见异物	0.03	100.1
	1 个月	无色澄清	无可见异物	0.26	97.3
	3 个月	淡棕色	有不溶颗粒	0.43	96.3
	6 个月	淡棕色	有不溶颗粒	0.62	95.2

[0157] 由表5可知,实施例3和实施例6处方在经过6个月的加速试验后,溶液外观及可见异物项目均符合药典标准,相关物质有所上升,但在质量标准可接受范围,奥拉西坦含量下降速度缓慢;而单独添加水溶性银杏叶提取物的对比例1处方和单独添加枸橼酸的对比例2处方在经过半年的加速试验后,虽然效果强于加速3个月溶液外观和可见异物即发生变化的对比例3,但相比于实施例3、6,对比例1、2可见异物项目在6个月时不符合药典要求,相关

物质含量上升较多,奥拉西坦降幅较大。综上所述,说明水溶性银杏叶提取物与枸橼酸协同增强了奥拉西坦药物组合物的加速稳定性,其效果优于单独使用水溶性银杏叶提取物或枸橼酸的处方,并远好于市售同类药品。

[0158] 试验例3对樟柳碱致痴呆小鼠的记忆、学习能力的影响

[0159] 1实验材料

[0160] 1.1受试药物:实施例1、3、5和对比例1~3得到的奥拉西坦药物。

[0161] 1.2动物材料:SPF级小鼠,80只雌雄各半,体重为18~22g。

[0162] 1.3装置:通道式水迷宫(4盲端),避暗法明暗箱。

[0163] 2实验方法步骤

[0164] 2.1分组与给药

[0165] 小鼠80只,按照随机分布原则分成8组,分别为空白对照组、模型组、实施例1组、实施例3组、实施例5组、对比例1组、对比例2组、对比例3组,每组10只。空白对照组和模型组每日给予生理盐水,药物组给予实施例2、4、6和对比例1~3的方法得到的奥拉西坦药物组合物,每日1次,连续14天。

[0166] 2.2训练及造模

[0167] 从给药第1日开始,对上述各组小鼠进行通道式水迷宫训练和避暗法电击试验,每日3次连续7天,经训练离开迷宫时间不超过20秒,路线选择错误不超过2次为训练合格,给药第8、10、12日,除空白对照组外,其余各组小鼠均在给药后1小时腹腔注射樟柳碱(5.0mg/kg)进行记忆障碍造模,注射后30分钟开始进行通道式水迷宫和避暗试验,训练结果不合格即造模成功。于第14日造模后进行能力测试。

[0168] 2.3记忆、学习能力测试记录方法

[0169] 避暗法:明暗箱中暗室通以36V交流电,将小鼠面部背向洞口,放入明室,同时启动计时器。动物穿过洞口进入暗室受到电击,计时停止,取出小鼠。记录进入暗室的潜伏期及5分钟内受到电击的次数,即错误次数。

[0170] 通道式水迷宫:将小鼠头朝向墙壁放入水迷宫中,开始记录。记录其游完全程的时间(潜伏期)和游入盲端的次数(错误次数),如超出2分钟按2分钟记。

[0171] 3数据分析与结论

[0172] 3.1避暗法实验结果及分析

[0173] 记录小鼠进入暗室的潜伏期以及5分钟内受到电击的次数,结果如表6所示:表6避暗法实验结果( $\bar{x}\pm s$ , N=10)

[0174]

组别	潜伏期(s)	错误次数(/5min)
空白对照组	269.7±12.4	1.2±0.9
模型组	69.2±15.6*	7.3±2.6*
实施例1组	131.5±38.3**	3.2±1.8**
实施例3组	152.2±52.3**	2.4±0.8**
实施例5组	136.4±41.5**	3.4±1.2**
对比例1组	105.9±29.4***	3.9±1.4***
对比例2组	93.7±24.8***	5.8±1.9***

对比例3组	85.1 ± 28.6***	6.3 ± 2.8***
-------	----------------	--------------

[0175] 与空白对照比较,\*为 $P < 0.01$ ;与模型组比较:\*\*为 $P < 0.01$ ,\*\*\*为 $P < 0.05$ 。

[0176] 由表6可见,与模型组相比,实施例1、3、5组( $P < 0.01$ )和对比例1~3组( $P < 0.05$ )均可延长樟柳碱致痴呆模型小鼠在明室的潜伏期并降低其前往暗室遭受电击的次数。其中不含有水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的对比例3组可以改善造模小鼠的记忆学习能力,但是效果不及添加了水溶性银杏叶提取物成分的对比例1组,和添加了枸橼酸成分的对比例2组,而同时添加水溶性银杏叶提取物和枸橼酸成分的实施例1、3、5组相比对比例1、2组起到了更为显著的改善作用。由此可知水溶性银杏叶提取物,枸橼酸,奥拉西坦三者的组合物可以产生协同效果,其作用远大于单独成分。

[0177] 3.2通道式水迷宫实验结果及分析

[0178] 记录小鼠游完全程的时间(潜伏期)和游入盲端的次数(错误次数),结果如表7所示:

[0179] 表7通道式水迷宫实验结果( $\bar{x} \pm s, N=10$ )

[0180]

组别	潜伏时间(s)	错误次数
空白对照组	18.2 ± 1.5	1.1 ± 0.6
模型组	2min*	6.2 ± 2.7*
实施例1组	31.7 ± 6.3**	2.4 ± 1.8**
实施例3组	28.6 ± 5.7**	2.1 ± 1.5**
实施例5组	33.9 ± 5.9**	2.8 ± 1.4**
对比例1组	59.0 ± 11.6***	4.6 ± 2.1***
对比例2组	64.4 ± 15.4***	4.2 ± 1.6***
对比例3组	72.1 ± 13.0***	5.3 ± 2.2***

[0181] 与空白对照比较,\*为 $P < 0.01$ ;与模型组比较:\*\*为 $P < 0.01$ ,\*\*\*为 $P < 0.05$ 。

[0182] 由表7可见,与模型组相比,实施例1、3、5组( $P < 0.01$ )和对比例1~3组( $P < 0.05$ )均可降低樟柳碱致痴呆模型小鼠在水迷宫中的潜伏时间并减少其进入盲端的次数。其中不含有水溶性银杏叶提取物和枸橼酸的对比例3组可以改善记忆障碍小鼠的认知学习能力,但是效果不及添加了水溶性银杏叶提取物成分的对比例1组,和添加了枸橼酸成分的对比例2组,而同时添加水溶性银杏叶提取物和枸橼酸成分的实施例1、3、5组相比对比例1、2组起到了更为显著的作用。由此可知水溶性银杏叶提取物,枸橼酸,奥拉西坦三者的组合物可以产生协同效果,其作用远大于单独成分。

[0183] 对本发明其它实施例所制备的奥拉西坦药物组合物也进行了上述试验,其获得的结果相似。

[0184] 以上对本发明做了详尽的描述,其目的在于让熟悉本领域的技术人员能够了解本发明的内容并加以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,凡根据本发明的精神实质所做的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围内。