



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105997902 A

(43)申请公布日 2016.10.12

(21)申请号 201610598760.6

A61P 11/10(2006.01)

(22)申请日 2015.05.15

(62)分案原申请数据

201510247944.3 2015.05.15

(71)申请人 苗怡文

地址 276017 山东省临沂市高新技术产业
开发区科技创业园A321金迪科技信息
服务中心

(72)发明人 胡广花

(51)Int.Cl.

A61K 9/19(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

C07C 215/44(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

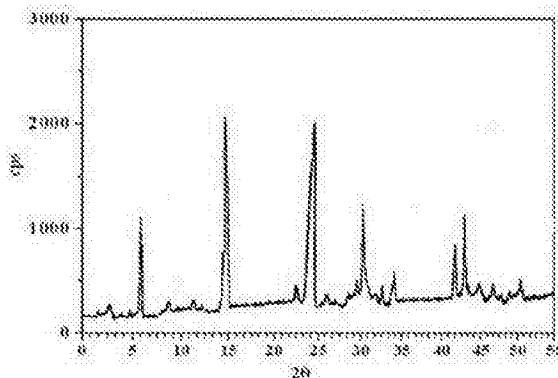
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索
组合物

(57)摘要

本发明公开了一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,属于医药技术领域。所述的冻干粉针剂组合物由盐酸氨溴索、甘露醇组成。所述的盐酸氨溴索为新品型化合物,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示,是一种不同于现有技术报道的盐酸氨溴索,经试验发现,本发明的盐酸氨溴索化合物具有较好的溶解性和较高的稳定性,方便了各种制剂的制备,利用本发明提供盐酸氨溴索晶型化合物制成的冻干粉针剂组分简单、稳定性好。



1. 一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,其特征在于:所述的组合物由盐酸氨溴索、甘露醇组成;所述的盐酸氨溴索为晶体,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示;所述的组合物中盐酸氨溴索与甘露醇的重量比为1:8。

2. 根据权利要求1所述的治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,其特征在于由如下方法制得:

取上述盐酸氨溴索化合物,用注射用水搅拌溶解,加入处方量的甘露醇,调节pH值,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

3. 根据权利要求2所述的治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,其特征在于:所述调节pH为5.5-6.5。

4. 根据权利要求2所述的治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,其特征在于,所述低温冷冻干燥过程为:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物

[0001] 本申请是申请人苗怡文提出的发明专利申请(发明名称为:一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,申请号为:2015102479443,申请日为:2015年5月15日)的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明属于医药技术领域,涉及一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物。

背景技术

[0003] 盐酸氨溴索(Ambroxol Hydrochloride)又名沐舒痰,是一种呼吸道润滑祛痰药和粘液溶解药,盐酸氨溴索,化学名称为反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]环己醇盐酸盐,为白色至微黄色结晶性粉末;盐酸氨溴索具有粘液排除促进作用及溶解分泌物的特性,它可促进呼吸道内粘稠分泌物的排除及减少粘液的滞留,因而显著促进排痰,改善呼吸状况。能促进肺表面活性物质的分泌、气道液的分泌及纤毛运动。盐酸氨溴索在临床上广泛用于各种急、慢性呼吸道疾病引起的痰液粘稠、咳痰困难等。

[0004] 目前,关于盐酸氨溴索的多晶型已经公开了很多专利和文献。

[0005] 专利ZL201210513123.6公开了一种盐酸氨溴索晶型以及由这种晶型制得的药物组合物,所述的盐酸氨溴索晶型在以 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 衍射角表示的X射线粉末衍射图谱在 6.9° , 7.2° , 12.8° , 15.6° , 17.5° , 20° , 21° , 22° , 24° 处显示出特征衍射峰。

[0006] 专利ZL201210231927.7涉及一种无定型盐酸氨溴索化合物及其制备方法,该无定型粉末的X射线粉末衍射图谱无明显的特征峰。

[0007] 专利申请201410071920.2涉及一种盐酸氨溴索化合物及口腔崩解片。本发明的盐酸氨溴索使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示。盐酸氨溴索口腔崩解片中含有盐酸氨溴索10~30重量份、填充剂50~80重量份、崩解剂10~15重量份、助流剂0.3~1.6重量份、润滑剂0.4~1.6重量份、矫味剂8~16重量份。

[0008] 盐酸氨溴索难溶于水,对制剂的制备带来很大困难,本发明提出了一种新的盐酸氨溴索化合物,具有较好的溶解性和较高的稳定性,方便了各种制剂的制备,利用本发明提供盐酸氨溴索晶型化合物制成的冻干粉针剂组分简单、稳定性好。

发明内容

[0009] 本发明的发明目的在于提供一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物。

[0010] 为了完成本发明的目的,采用的技术方案为:

本发明涉及一种治疗呼吸系统疾病的药物盐酸氨溴索组合物,其中所述的组合物由盐酸氨溴索、甘露醇组成;所述的盐酸氨溴索为晶体,使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示。

[0011] 优选的,上述盐酸氨溴索与甘露醇的重量比为1:3.5-10。

[0012] 优选的,上述盐酸氨溴索与甘露醇的重量比为1:5.5-8。

[0013] 优选的,上述盐酸氨溴索与甘露醇的重量比为1:6。

[0014] 所述的组合物的制备方法包括以下步骤:

取上述盐酸氨溴索化合物,用注射用水搅拌溶解,加入处方量的甘露醇,调节pH值,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0015] 优选的,以上所述调节pH为5.5-6.5。

[0016] 优选的,以上所述低温冷冻干燥过程为:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0017] 本发明组合物中的盐酸氨溴索晶体的制备方法包括以下步骤:

(1)将盐酸氨溴索固体加入甲醇、2-甲基四氢呋喃和乙腈的混合溶剂中,混合溶剂的体积为盐酸氨溴索重量的8倍,甲醇、2-甲基四氢呋喃和乙腈的体积比为8:3.5:2.5;

(2)控制温度在35-45℃的条件下,在步骤(1)得到的溶液中加入乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂,混合溶剂的体积为盐酸氨溴索重量的10倍,乙醇和乙酸乙酯的体积比为5:1.5;

(3)加入乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂后,以速率为3-4.5℃/min降温至-10℃,在-10℃静置5-7小时,析出晶体,过滤,滤饼用乙醇洗涤,真空干燥后得到盐酸氨溴索化合物。

[0018] 下面对本发明的技术方案做进一步的解释和说明:

本发明通过对结晶条件的精细控制,制备出了一种与现有技术不同的盐酸氨溴索新晶型,该盐酸氨溴索晶体的X-射线粉末衍射图与现有技术不同。同时由于该晶型的特有性质,经试验发现,本发明提出的新的盐酸氨溴化合物,具有较好的溶解性和较高的稳定性,方便了各种制剂的制备,利用本发明提供盐酸氨溴索晶型化合物制成的冻干粉针剂组分简单、稳定性好。

附图说明

[0019] 图1为本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体的X-射线粉末衍射图谱。

具体实施方式

[0020] 下面通过具体实施例对本发明的发明内容作进一步详细的说明,但并不因此而限定本发明的内容。

[0021] 实施例1:盐酸氨溴索晶体的制备

(1)将盐酸氨溴索固体加入甲醇、2-甲基四氢呋喃和乙腈的混合溶剂中,混合溶剂的体积为盐酸氨溴索重量的8倍,甲醇、2-甲基四氢呋喃和乙腈的体积比为8:3.5:2.5;

(2)控制温度在35-45℃的条件下,在步骤(1)得到的溶液中加入乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂,混合溶剂的体积为盐酸氨溴索重量的10倍,乙醇和乙酸乙酯的体积比为5:1.5;

(3)加入乙醇和乙酸乙酯的混合溶剂后,以速率为3-4.5℃/min降温至-10℃,在-10℃

静置5-7小时,析出晶体,过滤,滤饼用乙醇洗涤,真空干燥后得到盐酸氨溴索化合物。

[0022] 制备得到的盐酸氨溴索晶体使用Cu-K α 射线测量得到的X-射线粉末衍射图如图1所示,高效液相色谱测定其纯度为99.99%。

[0023] 实施例2:盐酸氨溴索冻干粉针剂的制备,步骤如下:

取本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体30g,用注射用水搅拌溶解,加入105g的甘露醇,调节pH值为5.5-6.5,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0024] 冷冻干燥分为预冻、升华和干燥:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0025] 实施例3:盐酸氨溴索冻干粉针剂的制备,步骤如下:

取本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体30g,用注射用水搅拌溶解,加入165g的甘露醇,调节pH值为5.5-6.5,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0026] 冷冻干燥分为预冻、升华和干燥:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0027] 实施例4:盐酸氨溴索冻干粉针剂的制备,步骤如下:

取本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体30g,用注射用水搅拌溶解,加入180g的甘露醇,调节pH值为5.5-6.5,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0028] 冷冻干燥分为预冻、升华和干燥:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0029] 实施例5:盐酸氨溴索冻干粉针剂的制备,步骤如下:

取本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体30g,用注射用水搅拌溶解,加入240g的甘露醇,调节pH值为5.5-6.5,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0 μ m,0.45 μ m,0.22 μ m的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0030] 冷冻干燥分为预冻、升华和干燥:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0031] 实施例6:盐酸氨溴索冻干粉针剂的制备,步骤如下:

取本发明实施例1制备的盐酸氨溴索晶体30g,用注射用水搅拌溶解,加入300g的甘露醇,调节pH值为5.5-6.5,然后搅拌20分钟pH不变后,补加注射用水至10L,然后用活性炭粗滤,依次经1.0μm,0.45μm,0.22μm的微孔滤膜除菌过滤,滤进无菌室,测定pH及含量合格后,灌装,压半塞,放入已降温至-50℃的冻干箱中,低温冷冻干燥35小时压塞出箱,轧盖。

[0032] 冷冻干燥分为预冻、升华和干燥:

预冻:将药品放入冻干箱冷冻,温度为-50℃,时间为100min;

升华:药品冻结后,开动真空机抽真空至10Pa,关闭冷冻机,给药品升温使冻结品温度升至-20℃,时间为20小时20min;

干燥:将药品逐渐升温至0℃,保温真空干燥10h,继续升温至25℃保温真空干燥3h。

[0033] 实验例1:流动性实验

本实验例对本发明实施例1的盐酸氨溴索化合物的流动性进行检测,采用固定漏斗法,将漏斗置于坐标纸上的适宜高度,使盐酸氨溴索化合物从漏斗口自由流下,直到形成的圆锥体顶部与漏斗口接触,测出盐酸氨溴索化合物堆积层的斜边与水平线的夹角(休止角 θ)。实验结果如表1所示。

[0034] 表1:流动性实验结果

批次	1	2	3	4	5	平均值
$\theta (^{\circ})$	28	30	31	32	30	30.2

从表1的实验结果分析,本发明实施例1制备得到的盐酸氨溴索化合物的流动性很好。

[0035] 实验例2:溶解度对比试验

将以下盐酸氨溴索的溶解度进行检测,

对比例1:市售盐酸氨溴索(武汉英和制药有限公司);

对比例2:按照专利ZL201210513123.6的实施例1制备;

对比例3:按照专利ZL201210231927.7的实施例1制备;

对比例4:按照专利申请201410071920.2的实施例1制备;

1. 测定在20℃条件下100g水的饱和溶液中盐酸氨溴索的质量;实验结果如表2所示。

[0036] 表2溶解度对比试验结果

批次	1	2	3	4	5	平均值
实施例1	4.03	4.05	4.02	4.04	4.05	4.04
对比例1	0.48	0.49	0.51	0.48	0.50	0.49
对比例2	0.50	0.51	0.50	0.50	0.49	0.50
对比例3	0.49	0.49	0.51	0.52	0.49	0.50
对比例4	0.52	0.53	0.49	0.51	0.52	0.51

由表2可以看出,本发明盐酸氨溴索的水溶性大大提高,给制剂制备带来了方便。

[0037] 实验例3:影响因素实验

1. 高温试验

取实施例4制备得到的冻干粉针剂,模拟上市包装,置密封洁净容器中,于 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 温度下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,试验结果与0天比较。

[0038] 2. 高湿度试验

取实施例4制备得到的冻干粉针剂,模拟上市包装,置密封洁净容器中,在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 相对湿度 $90\%\pm 5\%$ 的条件下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,试验结果与0天比较。

[0039] 3. 强光照射试验

取实施例4制备得到的冻干粉针剂,模拟上市包装,置密封洁净容器中,置于照度为4500lx的条件下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测,结果与0天比较。结果见下表:

表3影响因素试验结果

考察因素	时间(天)	性状	溶液的澄清度	有关物质(%)	含量(%)
	0	无色澄明液体	符合规定	0.007	100.0
光照	5	无色澄明液体	符合规定	0.008	99.9
	10	无色澄明液体	符合规定	0.009	100.1
高温 40°C	5	无色澄明液体	符合规定	0.007	100.0
	10	无色澄明液体	符合规定	0.008	99.9
高湿 92.5%	5	无色澄明液体	符合规定	0.009	99.9
	10	无色澄明液体	符合规定	0.010	99.8

结果表明:本发明盐酸氨溴索冻干粉针剂,其稳定性能良好,在高温、高湿、强光照条件下,均保持性能稳定。对本发明其他实施例制备得到的盐酸氨溴索冻干粉针剂进行影响因素实验,得到了相同的实验结果。

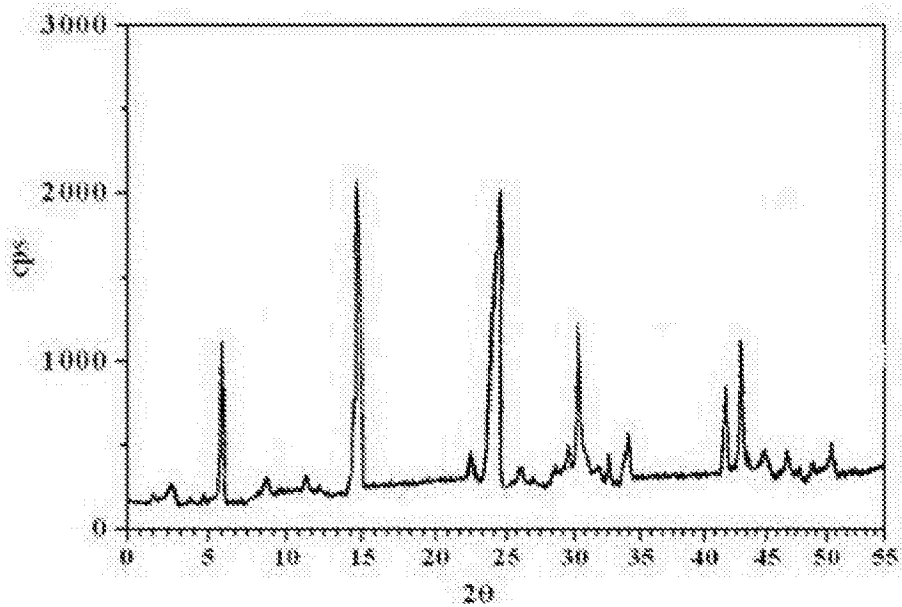


图1