

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101716149 B

(45) 授权公告日 2013.04.10

(21) 申请号 200910250194.X

审查员 马彦冬

(22) 申请日 2009.11.30

(73) 专利权人 宜昌人福药业有限责任公司

地址 443005 湖北省宜昌市开发区大连路
19# 技术部

(72) 发明人 李莉娥 李杰 陈顺 符义刚

(74) 专利代理机构 北京天奇智新知识产权代理
有限公司 11340

代理人 王泽云

(51) Int. Cl.

A61K 9/19(2006.01)

A61K 31/05(2006.01)

A61P 23/00(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1907954 A, 2007.02.07, 权利要求 1-6.

CN 101247809 A, 2008.08.20, 说明书第 6 页
第 1-3 段.

CN 101583271 A, 2009.11.18, 权利要求 1..

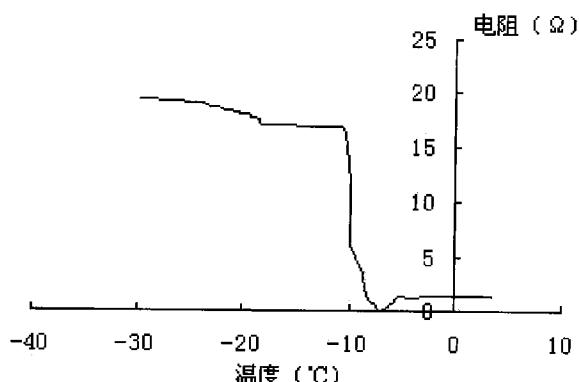
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

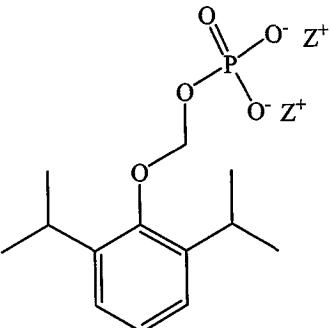
一种新的前体药物制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种水溶性丙泊酚前体化合物的冻干制剂及制备方法。采用本发明的方法所得丙泊酚前体化合物的冻干制剂具有良好的水溶解性、稳定性及安全性。



1. 一种注射用冷冻干燥制剂, 其包含治疗上有效量的式 I 化合物和 / 或赋形剂:



式 I

这里, Z 为钠;而且, 所述的制剂不含抗氧化剂和 / 或缓冲剂;

所述制剂的制备方法, 由如下步骤制备得到:

a. 按所述配方称量, 将所述式 I 化合物溶解于注射用水, 任选地, 再加入冻干赋性剂, 搅拌至溶解完全;

b. 将步骤 a 所得的药液溶液中加入的活性碳, 搅拌, 然后过滤;

c. 微孔滤膜过滤除菌;

d. 冷冻干燥;

步骤 d 所述的冷冻干燥为:

i. 预冻: 无菌条件下将经灭菌的药液于 -10 ~ -60°C 预冻 1 ~ 4 小时;

ii. 一次干燥: 设置温度为 -30 ~ 0°C 下进行一次干燥 8 ~ 24 小时;

iii. 二次干燥: 在 0 ~ 40°C 下继续干燥 2 ~ 12 小时; 所述的赋性剂选自由乳糖、甘露醇、葡萄糖、水解明胶、山梨醇、门冬氨酸、丙氨酸、丝氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、缬氨酸、甘氨酸、盐酸半胱氨酸、盐酸精氨酸、氯化钠、氯化钙、蔗糖、果糖、枸橼酸钠、磷酸钠盐所组成的组, 为其中的一种, 或者任选的两种或两种以上的混合物。

2. 如权利要求 1 所述的制剂, 包含占该制剂重量 50~100 重量% 的式 I 化合物, 和 0~50 重量% 的赋形剂, 而且, 所述的制剂不含抗氧化剂和 / 或缓冲剂。

3. 如权利要求 2 所述的制剂, 其中, 赋形剂的含量为 0 ~ 25 重量%。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的制剂, 所述的赋形剂为甘露醇。

5. 如权利要求 1 所述的制剂, 其中, 步骤 d 所述的冷冻干燥为:

i. 预冻: 无菌条件下将经灭菌的药液于 -10 ~ -60°C 预冻 1 ~ 4 小时;

ii. 一次干燥: 设置温度为 -30 ~ 0°C 下进行一次干燥 8 ~ 24 小时;

iii. 二次干燥: 在 0 ~ 40°C 下继续干燥 2 ~ 12 小时。

6. 如权利要求 5 所述的制剂, 其中, 步骤 d 中一次干燥温度为 -10 ~ 0°C。

7. 如权利要求 6 所述的制剂, 其中, 步骤 d 中二次干燥温度为 20 ~ 30°C。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项权利要求所述的冻干制剂在制备用于诱导和维持全身麻醉的短效静脉麻醉剂, 或者用于加强监护成年病人接受机械通气时的镇静, 或者用于外科手术及诊断时的清醒镇静药物中的应用。

一种新的前体药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术,更具体地说,涉及一种丙泊酚水溶性前体化合物的冷冻干燥制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 成功地将药物输送给患者对治疗疾病极其重要,然而,许多具有生物活性的临床药物却由于药物极低的水溶性使其应用受到限制。由于水溶性不佳,许多药物通常在共溶剂或者在增溶剂的存在下配制,给临床使用造成了不便。

[0003] 丙泊酚(2,6-二异丙基苯酚)为低分子量的苯酚衍生物,它用作催眠剂或镇静剂,经静脉注射目前已广泛的使用于麻醉或镇静的诱导和维持。其用作麻醉剂的优点包括:经静脉给药、麻醉起效和消除迅速和比其它注射麻醉剂如巴比妥类的副作用少等。

[0004] 尽管丙泊酚是一种优良的麻醉剂,但是它是一种水不溶性药物,很难将其直接配制成水溶液后供静脉注射。为解决丙泊酚的给药问题,药剂学家进行了大量的研究。最初使用可注射用的非离子表面活性剂 Cremophore^{EL} 对其增溶,制备 1% 丙泊酚的水溶液,但是,已表明在静脉注射 Cremophore^{EL} 具有一些副作用,其中最主要的是过敏反应。

[0005] WO96/32135 中描述了包含丙泊酚与羟丙基 β -环糊精包合复合物的药用组合物,制备成透明溶液的注射剂。国内亦有 CN1625414A 和 CN1454085A 两篇类似专利。羟丙基 β -环糊精作为药用辅料具有良好的水溶性和增溶效果,作为直接用于静脉注射给药羟丙基 β -环糊精却存在一定的安全性问题。

[0006] 目前,丙泊酚上市产品的剂型主要为乳剂。通过使用植物油、乳化剂、附加成分和毒性改进剂等将丙泊酚制备成乳剂,国外许多专利 (US5,714,520; US 5,731,355; US 5,731,356; US 5,908,869) 均有报道。成功上市的丙泊酚乳剂商品名为“Diprivan”,其处方为:

- [0007] 丙泊酚 10mg/ml
- [0008] 豆油 100mg/ml
- [0009] 甘油 22.5mg/ml
- [0010] 卵磷脂 12mg/ml
- [0011] EDTA-2Na 0.005%

[0012] 普通乳剂为非均相液体制剂,属于热力学和动力学的不稳定体系;普通乳剂中药物、豆油和卵磷脂在加工过程中的高温处理和液态形式长期贮存容易产生降解和氧化;长期放置过程中乳滴粒子易于合并和出现粒径增大等现象。

[0013] 作为脂肪乳剂,静脉给药也引起对患者不利的高甘油三酯血症,尤其长时期接受输液的患者。同时脂肪乳剂更难以与其他静脉输注药物共用。该制剂的任何物理变化如脂滴大小的变化都能导致药物的药理学性质改变和引起副作用如肺栓塞。

[0014] 而脂肪乳中的脂肪类物质在液态环境中是微生物生长的良好基质,该制剂在贮存和使用过程中存在着细菌和真菌污染的风险,同时该制剂呈浓厚的白色,也很难通过肉眼

观察小瓶检测到细菌或真菌的污染以及其他物理化学的变化。

[0015] 另外,脂肪乳剂不能经受剧烈振摇和高低温贮存,这些均使得该产品在生产、运输和贮存、使用过程中带来不便。

[0016] 因为上述原因,临幊上需要安全的、能直接水溶的丙泊酚注射制剂。

[0017] 专利国际申请 W000/08033 描述了一种水溶性和稳定的丙泊酚前药及其制备方法,该发明的水溶性前药的特点在于 1- 羟基被磷酰氧甲基醚基团取代,这使得丙泊酚在水中的溶解度大大增加。

[0018] 丙泊酚水溶性前药(即 1- 羟基被磷酰氧甲基醚基团取代)进入人体后经内皮细胞表面的碱性磷酸酯酶水解释放丙泊酚。该水溶性前药在水溶液中具有不稳定,在酸性至中性条件下易水解,生成丙泊酚,丙泊酚容易被氧化生成相应的醌或者氢醌均是有害的物质,这三种物质难溶于水,且均呈黄色。此外,该化合物在水溶液中在高温条件下不稳定,分解成丙泊酚,不能耐受常规注射剂灭菌温度。

[0019] 专利国际申请 W003086413 提供一种丙泊酚水溶性前药水溶液剂的制备方法,该方法中添加了抗氧剂、pH 缓冲剂和抗张剂等一系列辅料,制备过程需充氮进行保护。然而该方法需要添加抗氧化剂,如亚硫酸钠、一硫代甘油等,缓冲剂选择枸橼酸缓冲液、tris 缓冲液等,这些添加剂对于注射用途存在着一定风险。并且该专利优选的抗氧化剂一硫代甘油属于不常见的抗氧化剂,在高于药用浓度时被认为是毒性物质,且有突变性(见药用辅料手册,第四版, [英]R. C. 罗等编,郑俊民主译,2005 年 1 月第一版,469 页),对人体存在着一定的风险,在国内,并没有批准该辅料的药用生产和销售。另外,若该溶液剂的包装密闭一旦破坏,则严重的影响该制剂的稳定性。

[0020] 专利 W02008045189 提供了另外一种丙泊酚水溶性前药的处方,该处方指出丙泊酚水溶性前药的水解与 pH 相关,在 pH9~10 之间,降解很小,选择 TRIS 缓冲液和碳酸钠作为 pH 调节剂,即可保证封装在塑料包装也能稳定。但是在实际操作中,我们发现该处方不能耐受高温高压灭菌,稳定性差,由于不能达到最终灭菌方式,因此无菌保证水平得不到保证,并且大生产对生产条件和设备要求很高。

[0021] 因此,现有的丙泊酚水溶性前药(即 1- 羟基被磷酰氧甲基醚基团取代)的水溶液制剂都不是最安全和长期稳定的。本领域需要有这种能保持长期稳定并且安全性能高的制剂。

发明内容

[0022] 本发明的目的是为解决丙泊酚的水溶性前体化合物在水系介质中不稳定的问题,并提供一种丙泊酚水溶性前药(即 1- 羟基被磷酰氧甲基醚基团取代)的可供临幊使用的安全稳定的制剂,克服了现有技术中存在的不足。

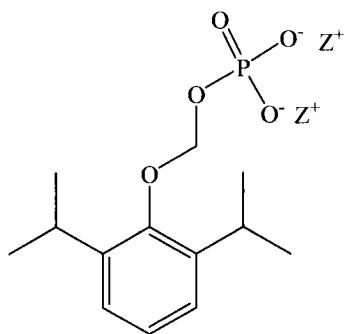
[0023] 本发明目的是提供一种安全稳定的注射用丙泊酚水溶性前药冷冻干燥制剂。

[0024] 本发明的另一个目的是提供上述制剂的制备方法。

[0025] 本发明的第三个目的是提供上述制剂的用途。

[0026] 具体地说,本发明提供了一种注射用冷冻干燥制剂,其包含治疗上有有效量的式 I 化合物和 / 或赋形剂:

[0027]



[0028] 式 I

[0029] 这里, Z 选自由氢、碱金属和胺所组成的组 ;而且, 所述的制剂不含抗氧化剂和 / 或缓冲剂。

[0030] 在本发明的实施方案中, 所述式 I 化合物中的 Z 为钠或钾, 优选地, Z 为钠。

[0031] 在一种本发明的优选实施方案中, 本发明所提供的注射用冷冻干燥制剂, 含有占制剂总重量 0 ~ 50 重量% 的赋形剂, 优选地, 含有占制剂总重量 0 ~ 25 重量% (含 25%) 的赋形剂。

[0032] 在一种本发明的优选实施方案中, 本发明提供了一种注射用冷冻干燥制剂, 其包含占该制剂重量 50-100 重量% (优选地, 75-100 重量%) 的式 I 化合物, 和 0-50 重量% (优选地, 0-25 重量%) 的赋形剂, 而且, 所述的制剂不含抗氧化剂和 / 或 pH 缓冲剂。

[0033] 在本发明所提供的上述注射用冷冻干燥制剂中, 所述的赋形剂选自由乳糖、甘露醇、葡萄糖、水解明胶、山梨醇、门冬氨酸、丙氨酸、丝氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、缬氨酸、甘氨酸、盐酸半胱氨酸、盐酸精氨酸、氯化钠、氯化钙、蔗糖、果糖、枸橼酸钠、磷酸钠盐 (例如钾盐、钠盐或铵盐) 所组成的组, 可以是其中的一种, 或者任意两种或两种以上的混合物 ;特别优选地, 所述赋性剂为甘露醇。

[0034] 在本发明所提供的上述注射用冷冻干燥制剂中, 其含水量 ≤ 5%, 优选地, 含水量 ≤ 3%。

[0035] 在一个优选实施方案中, 利用冷冻干燥技术制造药物制剂, 最终产品在真空状态或者充氮状态压塞, 药物以固体形式存在。

[0036] 另一方面, 本发明提供了上述冷冻干燥制剂的制备方法, 包括如下步骤 :

[0037] a. 按所述配方称量, 将所述式 I 化合物溶解于注射用水, 任选地再加入冻干赋性剂, 搅拌至溶解完全 ;

[0038] b. 将步骤 a 所得的药液溶液中加入的活性碳, 搅拌, 然后过滤 ;这里, 优选地, 活性炭的用量为 0.05 ~ 1.0% (w/v), 搅拌的时间为 30 分钟 ;

[0039] c. 微孔滤膜过滤除菌, 优选地, 应用 0.22um 微孔滤膜 ;

[0040] d. 冷冻干燥。

[0041] 在本发明所提供的上述制备方法中, 步骤 d 所述的冷冻干燥为 :

[0042] i. 预冻 :无菌条件下将经灭菌的药液于 -10 ~ -60°C (优选 -30 ~ -50°C) 预冻 1 ~ 4 小时 ;

[0043] ii. 一次干燥 :设置温度为 -30 ~ 0°C (优选 -10 ~ 0°C) 下进行一次干燥 8 ~ 24 小时 ;

[0044] iii. 二次干燥 :在 0 ~ 40°C (优选 20 ~ 30°C) 下继续干燥 2 ~ 12 小时。

[0045] 在在本发明所提供的上述制备方法中,在步骤 d 后进一步包括充氮气。

[0046] 第三方面,本发明提供了上述注射用冷冻干燥制剂的用途,所述制剂适用于用作诱导和维持全身麻醉的短效静脉麻醉剂,可以用于加强监护成年病人接受机械通气时的镇静,也可用于外科手术及诊断时的清醒镇静。

[0047] 本发明的制剂可经标准的 iv(静脉) 稀释溶液,如生理盐水、乳酸林格溶液、葡萄糖溶液等一起使用;具体剂量可参考丙泊酚的剂量予以确定,例如,剂量可为 0.1 ~ 100mg/kg,或者 5 ~ 500mg/ml;在确定剂量时麻醉师可根据具体情况进行调整。

[0048] 在实验中,我们发现在真空状态或充氮气条件下,丙泊酚水溶性前药以固体状态可以在常温保持有效期 2 年内物理化学性质无明显变化,即采用 HPLC 色谱分析,含量降低 < 10%,丙泊酚增加 < 0.5%,无其他杂质峰增加。在加入一些常见的冻干赋型剂,如氯化钠、甘露醇等,也没有发现与丙泊酚水溶性前药存在配伍问题。

[0049] 此外我们惊奇的发现在与多元羟基化合物,如甘露醇、山梨醇等混合,即便在高温 (60℃) 放置 3 个月,依然能保证物理化学性质无明显变化,即采用 HPLC 色谱分析,含量降低 < 10%,丙泊酚增加 < 1%,无其他杂质峰增加。推测可能由于丙泊酚水溶性前药或丙泊酚与多元羟基醇形成了某种络合物,保护前药不被分解和丙泊酚结构中的酚羟基不被氧化。

[0050] 因此,我们认为以固体形式存在的水溶性丙泊酚的冻干产品是优于该品种水介质制剂的更合适的保存方式。通过比较冻干前后药物,我们发现,冻干工艺不影响药物的稳定性。相对比前述的水介质制剂,冻干制剂可以无需添加抗氧剂和 pH 缓冲剂等对人体具有刺激性或有害的物质,安全性更高,可稳定的长期保存。

[0051] 并且,由于冻干制剂的一般特性,即临使用前用临床常见的注射用溶液,如注射用水、葡萄糖注射液、氯化钠注射液等,稀释使用时,可迅速溶解成可供临床使用的溶液,避免水系介质制剂可能存在的受温度影响造成的析晶现象或沉淀现象。

[0052] 本发明所提供的制剂,没有前述专利中添加的可能存在对人体高风险的抗氧剂(如一硫代甘油)、缓冲剂(如 tris 试剂)等,安全性高;而且,所用的赋性剂均为常见的静脉注射物质,其安全性也得到公认。

[0053] 此外,本发明所提供的注射用冷冻干燥制剂中的式 I 化合物在水系介质中是不稳定的;本发明通过冷冻干燥技术,得到该化合物的冷冻干燥固态块状物,经过中国药典的稳定性方法证实,可长期稳定存放。而且,本发明所提供的注射用冷冻干燥制剂,其制备方法没有涉及高温灭菌步骤,该制剂不受液态水解的影响。

[0054] 根据本发明的实施方案,利用冷冻干燥技术制造药物制剂的方法特别有利;式 I 化合物在水中易溶,其溶解度大于 250mg/mL。本发明人采用电阻法测定式 I 化合物水溶液的共晶点温度在 -10℃ 左右,结果见图 1。

附图说明

[0055] 图 1 表示的是式 I 化合物 (Z 为钠) 水溶液的共晶点温度。

具体实施方式

[0056] 下面通过具体的实例来说明本发明的技术方案,所述的实施例仅用于对本发明中

化合物 I 的制剂的制备进行描述和说明,但并不限于以下示例,任何采用冷冻干燥方法进行本制剂的制备方法均可视为本发明的范围。

[0057] 实施例 1 式 I 化合物 (Z 为钠) 的冻干粉针剂

[0058] 处方:单剂量

[0059] 式 I 化合物 (Z 为钠) 0.1g

[0060] 甘露醇 0.025g

[0061] 注射用水 适量

[0062] 制备方法为:按所述配方称量,将式 I 化合物 (Z 为钠) 溶解于注射用水,再加入甘露醇,搅拌至溶解完全。加入的活性碳用量为 0.05 ~ 1.0% (w/v),搅拌 30 分钟,过滤。滤液通过 0.22um 微孔滤膜过滤除菌,灌装于西林瓶或者管制瓶中,半加塞,置冷冻干燥机隔板上,于 -30 ~ -50°C 预冻 1 ~ 4 小时,然后设置温度为 -10 ~ 0°C 下进行一次干燥 8 ~ 24 小时,在 20 ~ 30°C 下继续干燥 2 ~ 12 小时至水分达到要求。真空或充氮气压塞即可,制得样品复溶迅速,溶液澄清。

[0063] 实施例 2 不含赋形剂的式 I 化合物 (Z 为钠) 的冻干粉针剂

[0064] 处方:单剂量

[0065] 式 I 化合物 (Z 为钠) 0.1g

[0066] 注射用水 适量

[0067] 制备方法为:按所述配方称量,将式 I 化合物 (Z 为钠) 溶解于注射用水,搅拌至溶解完全。加入的活性碳用量为 0.05 ~ 1.0% (w/v),搅拌 30 分钟,过滤。滤液通过 0.22um 微孔滤膜过滤除菌,灌装于西林瓶或者管制瓶中,半加塞,置冷冻干燥机隔板上,于 -30 ~ -50°C 预冻 1 ~ 4 小时,然后设置温度为 -10 ~ 0°C 下进行一次干燥 8 ~ 24 小时,在 20 ~ 30°C 下继续干燥 2 ~ 12 小时至水分达到要求。真空或充氮气压塞即可,制得样品复溶迅速,溶液澄清。

[0068] 实施例 3 式 I 化合物 (Z 为钠) 与一般常见的冻干赋型剂的相容性实验

[0069] 参考《化学药物制剂研究技术指导原则》和《中国药典》2005 年版二部附录稳定性考察方法,采用高效液相法测定式 I 化合物 (Z 为钠) 与一般常见的冻干赋型剂的相容性。

[0070] 下表为式 I 化合物 (Z 为钠) 与氯化钠、甘露醇在不同条件下的测定结果

[0071]

考察项目	时间	性状	含量 (%)	有关物质(%)	丙泊酚(%)
化合物 I	(0 天)	白色粉末	91.37	0.010	0.014
	(高温 10 天)	白色粉末	91.69	0.032	0.014
	(光照 10 天)	白色粉末	91.25	0.273	0.003
化合物 I: NaCl (1: 10)	(0 天)	白色粉末	8.44	0.040	0.011
	(高温 10 天)	白色粉末	8.16	0.034	0.005
	(光照 10 天)	白色粉末	8.20	0.177	0.003
化合物 I: 甘露 醇 (1: 10)	(0 天)	白色粉末	8.27	0.060	0.011
	(高温 10 天)	白色粉末	8.19	0.045	0.013
	(光照 10 天)	白色粉末	8.17	0.212	0.004

[0072] 实施例 4 实施例 2 制得的冻干制剂的稳定性考察情况

[0073] 应用 HPLC 色谱分析, 分别历经 6 个月加速考察条件和 24 个月长期考察条件测量活性化合物的有关物质和含量, 测试了实施例 1、2 的冻干制剂。

[0074] 由下列表所示数值知道, 本发明的冻干制剂保持稳定。

[0075] 下表为实施例 1 和 2 的冻干制剂在中国药典 2005 年版二部附录 XIX C 加速考察条件 (温度 40℃, 湿度 75%) 下历经 6 个月的有关物质和含量情况

[0076]

时间	实施例	外观	pH 值	溶液的澄清度与颜色	有关物质%	水分 %	含量 %
0 月	1	白色冻干疏松块状	8.70	复溶迅速, 澄清无色	0.40	2.15	98.71
	2	白色冻干疏松块状	8.87	复溶迅速, 澄清无色	0.32	2.59	98.62
1 月	1	白色冻干疏松块状	8.72	复溶迅速, 澄清无色	0.41	2.16	98.77
	2	白色冻干疏松块状	8.90	复溶迅速, 澄清无色	0.31	2.59	98.28
2 月	1	白色冻干疏松块状	8.69	复溶迅速, 澄清无色	0.41	1.18	98.61
	2	白色冻干疏松块状	8.91	复溶迅速, 澄清无色	0.32	2.59	98.18
3 月	1	白色冻干疏松块状	8.71	复溶迅速, 澄清无色	0.42	2.16	98.33
	2	白色冻干疏松块状	8.88	复溶迅速, 澄清无色	0.33	2.57	98.02
6 月	1	白色冻干疏松块状	8.72	复溶迅速, 澄清无色	0.40	2.15	98.40
	2	白色冻干疏松块状	8.65	复溶迅速, 澄清无色	0.31	2.59	98.19

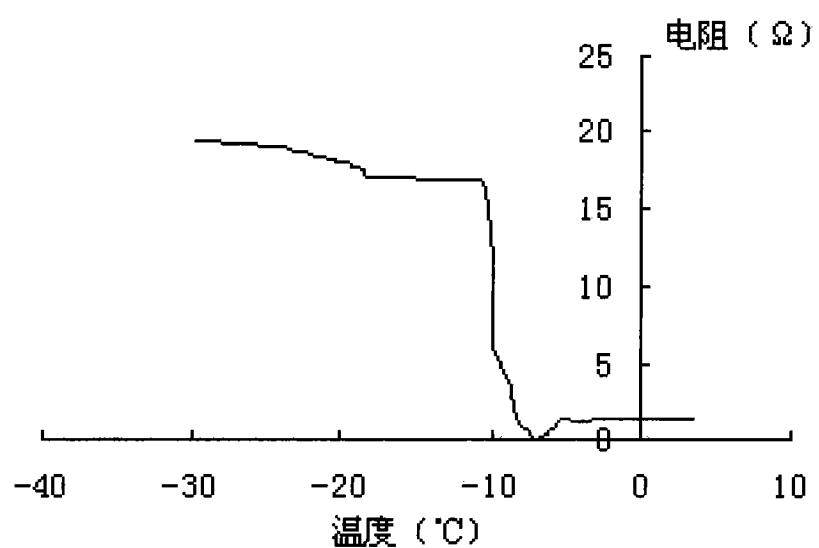


图 1