



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104490780 B

(45)授权公告日 2017.04.19

(21)申请号 201510021939.0

A61K 31/05(2006.01)

(22)申请日 2015.01.16

A61P 23/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61J 3/00(2006.01)

申请公布号 CN 104490780 A

(56)对比文件

CN 101045042 A, 2007.10.03,

(43)申请公布日 2015.04.08

CN 1843338 A, 2006.10.11,

(73)专利权人 河北一品制药有限公司

CN 102805728 A, 2012.12.05,

地址 052165 河北省石家庄市经济技术开
发区三峡路

WO 2014033751 A2, 2014.03.06,

(72)发明人 可方远 武玉洁 王丽娜 赵翠然
张晓倩 张晓彩 程瑶

CN 101006992 A, 2007.08.01,

(74)专利代理机构 石家庄新世纪专利商标事务
所有限公司 13100

CN 101199480 A, 2008.06.18,

代理人 齐兰君

US 6100302 A, 2000.08.08,

(51)Int.Cl.

US 7468394 B1, 2008.12.23,

A61K 9/107(2006.01)

齐琰 等.丙泊酚脂肪乳注射液的处方及其
制备工艺研究.《北方药学》.2014,第11卷(第9
期),第66-67页.

审查员 黄强

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种丙泊酚脂肪乳注射液的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种丙泊酚脂肪乳注射液的制备方法,将大豆油、卵磷脂和油酸混匀升温后加入丙泊酚,在氮气保护下将油相喷入水相中制得乳液,乳液剪切后制得初乳,然后在10000psi~20000psi压力下均质后得到乳剂半成品,再经过滤、充氮、灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。本发明增强了粒径均匀度,改善了初乳粒径偏差过大的缺点,提高了成品乳剂的稳定性,经检测乳液平均粒径在210~230nm,粒径偏差0.20~0.30,符合脂肪乳注射剂对粒径的要求,经检测没有大于1μm的乳粒,明显好于国家药品标准乳液大粒子含有1μm的乳粒不得大于3%的标准,理化性质稳定,毒副作用低,降低了注射时的疼痛感,增加了患者用药的依从性,具有良好的应用前景。

1. 一种丙泊酚脂肪乳注射液的制备方法,其特征在于它包含以下步骤:
 - a. 在氮气保护下,将大豆油、卵磷脂和油酸以50:6:1的质量比混匀后升温到70℃~85℃,然后加入丙泊酚,待丙泊酚分散均匀后,得到澄清的油相备用,所述丙泊酚与大豆油、卵磷脂和油酸混合物的质量比为1:9~15;
 - b. 在氮气保护下,将甘油和注射用水以1:44的质量比混匀后,调pH到7.0过滤,再将滤液加热到45℃~60℃后备用;
 - c. 在氮气保护下将70℃~85℃的油相通过0.15~0.5mm孔径的喷嘴,以80~145 ml/min的喷雾量喷入剪切速度为10000rpm/min的水相中制得乳液,当油相分散完毕后,乳液继续以10000rpm/min剪切速度剪切5~10分钟后调pH至6.5~9.0得初乳;
 - d. 将制得的初乳通氮气除氧后,在10000psi~20000psi压力下均质三次后得到丙泊酚脂肪乳剂半成品;
 - e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过微孔滤膜过滤、充氮、灌装、封口后,经121℃、12分钟旋转蒸汽灭菌制得丙泊酚脂肪乳注射液。

一种丙泊酚脂肪乳注射液的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及水乳剂的制备,具体涉及丙泊酚脂肪乳注射液的制备工艺。

背景技术

[0002] 丙泊酚为静脉全麻诱导药,在临幊上适用于不同年龄和部位的各种大小手术,因具有起效快、苏醒迅速、副作用小而轻等特点在临幊普遍应用。上世纪80年代,阿斯利康公司研制开发出了丙泊酚,剂型为脂肪乳注射剂,并以商品名“得普利麻”上市。目前,丙泊酚已在全世界100多个国家和地区广泛应用。我国于上世纪90年代中期开始从国外进口丙泊酚,自丙泊酚在我国上市后,很快就受到市场青睐,应用量持续上升。

[0003] 目前丙泊酚脂肪乳注射液制备工艺均采用普通乳化工艺或反复高压均质乳化的方法制备生产,这种工艺过程复杂,平行性较差,大于 $1\mu\text{m}$ 的粒子占2%以上,个别粒子甚至超过了 $5\mu\text{m}$,且容易破乳,影响到乳剂的理化稳定性。

发明内容

[0004] 本发明提供一种丙泊酚脂肪乳剂生产工艺,以克服初乳粒径偏差过大、乳液易破乳,且高压均质后乳液粒径偏差过大的缺陷。

[0005] 本发明工艺借助水包油乳剂的特点,首先将丙泊酚分散在 $70^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 的卵磷脂、油酸、注射用大豆油混合物中,溶解澄清得油相,水相处于高剪切状态,通过蠕动泵将油相打入处于水面以下的雾化器中,雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液,乳液继续以 $10000\text{rpm}/\text{min}$ 剪切速度剪切5~10分钟后制得初乳。

[0006] 制备好初乳后经过高压均质后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0007] 其制备工艺步骤如下:

[0008] a. 在氮气保护下,将大豆油、卵磷脂和油酸以 $50:6:1$ 的质量比混匀后升温到 $70^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$,然后加入丙泊酚,待丙泊酚分散均匀后,得到澄清的油相备用,所述丙泊酚与大豆油、卵磷脂和油酸混合物的质量比为 $1:9 \sim 15$;

[0009] b. 在氮气保护下,将甘油和注射用水以 $1:44$ 的质量比混匀后,调pH到7.0过滤,再将滤液加热到 $45^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 后备用;

[0010] c. 在氮气保护下将 $70^{\circ}\text{C} \sim 85^{\circ}\text{C}$ 的油相通过 $0.15 \sim 0.5\text{mm}$ 孔径的喷嘴,以 $80 \sim 145\text{ml}/\text{min}$ 的喷雾量喷入剪切速度为 $10000\text{rpm}/\text{min}$ 的水相中制得乳液,当油相分散完毕后,乳液继续以 $10000\text{rpm}/\text{min}$ 剪切速度剪切5~10分钟后调pH至 $6.5 \sim 9.0$ 得初乳;

[0011] d. 将制得的初乳通氮气除氧后,在 $10000\text{psi} \sim 20000\text{psi}$ 压力下均质三次后得到丙泊酚脂肪乳剂半成品;

[0012] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过微孔滤膜过滤、充氮、灌装、封口后,经 121°C 、12分钟旋转蒸汽灭菌制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0013] 本发明卵磷脂作为制备丙泊酚脂肪乳注射液的乳化剂,甘油作为等渗调节剂,油酸为稳定剂,pH值调节剂为氢氧化钠水溶液。

[0014] 本发明取得的有益效果：

[0015] 本发明采用雾化技术改善了现有工艺制备过程中初乳粒径偏差过大的缺点，增强了粒径均匀度，进而制备出偏差小、粒径适合的乳液。本发明丙泊酚脂肪乳注射液经检测乳液平均粒径在210~230nm, 100%分布粒径小于1μm, 粒径偏差在0.20~0.30, 符合脂肪乳注射剂对粒径的要求，经显微镜检测没有大于1μm的乳粒，明显好于国家药品标准乳液大粒子含有1μm的乳粒不得大于3%的标准，所制备的丙泊酚静脉乳剂理化性质稳定，毒副作用低，降低了注射时的疼痛感，增加了患者用药的依从性，具有良好的应用前景。

具体实施方式

[0016] 实施例1：

[0017] a. 在氮气保护下，将103克大豆油、12克卵磷脂和1.0克油酸混匀后升温到70℃~85℃，然后再加入10克丙泊酚，以防丙泊酚过早氧化，从而达到有效治疗剂量，待丙泊酚分散均匀后，得到澄清的油相备用；

[0018] b. 在氮气保护下，将甘油22.0克和880ml注射用水混匀后，用氢氧化钠水溶液调pH到7.0过滤，再将滤液加热到45℃~60℃后备用；

[0019] c. 在氮气保护下水相以10000rpm/min的速度剪切，同时将氮气保护下的70℃~85℃的油相通过蠕动泵打入处于水面下的FD高压喷雾器，喷雾器采用0.3mm孔径的喷嘴、以80~145 ml/min的喷雾量喷雾，雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液，油相分散完毕后乳液继续以10000rpm/min的速度剪切5~10分钟后调pH至6.5~9.0得初乳，初乳平均粒径在652nm左右，相对标准偏差小于0.625；

[0020] d. 将制得的初乳通氮气除氧后，在10000psi~20000psi压力下均质三次，第一次在10000psi压力下均质，均质后的粒径为340nm；第二次和第三次分别在15000+4000psi(背压)压力下均质，均质后的粒径分别为251nm和218nm；经上述三次均质后得到粒径偏差均较小的丙泊酚脂肪乳剂半成品；

[0021] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过0.8μm微孔滤膜过滤，然后充氮、灌装、封口，经121℃、12分钟蒸汽灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0022] 实施例2：本实施例与实施例1不同之处是处方量放大2倍。

[0023] a. 在氮气保护下，将204克大豆油、24克卵磷脂和2.0克油酸混匀后升温到70℃~85℃，然后再加入20克丙泊酚，待丙泊酚分散均匀后，得到澄清的油相备用；

[0024] b. 在氮气保护下，将甘油44.0克和1760ml注射用水混匀后，用氢氧化钠水溶液调pH到7.0过滤，再将滤液加热到45℃~60℃后备用；

[0025] c. 在氮气保护下水相以10000rpm/min的速度剪切，同时将氮气保护下的70℃~85℃的油相通过蠕动泵打入处于水面下的FD高压喷雾器，喷雾器采用0.3mm孔径的喷嘴、以80~145 ml/min的喷雾量喷雾，雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液，油相分散完毕后乳液继续以10000rpm/min的速度剪切5~10分钟后调pH至6.5~9.0得初乳，初乳平均粒径在652nm左右，相对标准偏差小于0.625；

[0026] d. 将制得的初乳通氮气除氧后，在10000psi~20000psi压力下均质三次，第一次在10000psi压力下均质，均质后的粒径为345nm；第二次和第三次分别在15000+4000psi(背压)压力下均质，均质后的粒径分别为258nm和220nm；经上述三次均质后得到粒径偏差均较

小的丙泊酚脂肪乳剂半成品；

[0027] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过0.8μm微孔滤膜过滤，然后充氮、灌装、封口，经121℃、12分钟蒸汽灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0028] 实施例3：本实施例与实施例1不同之处是处方量放大3倍。

[0029] a. 在氮气保护下，将306克大豆油、36克卵磷脂和3.0克油酸混匀后升温到70℃～85℃，然后再加入30克丙泊酚，待丙泊酚分散均匀后，得到澄清的油相备用；

[0030] b. 在氮气保护下，将甘油66.0克和2640ml注射用水混匀后，用氢氧化钠水溶液调pH到7.0过滤，再将滤液加热到45℃～60℃后备用；

[0031] c. 在氮气保护下水相以10000rpm/min的速度剪切，同时将氮气保护下的70℃～85℃的油相通过蠕动泵打入处于水面下的FD高压喷雾器，喷雾器采用0.3mm孔径的喷嘴、以80～145 ml/min的喷雾量喷雾，雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液，油相分散完毕后乳液继续以10000rpm/min的速度剪切5～10分钟后调pH至6.5～9.0得初乳，初乳平均粒径在652nm左右，相对标准偏差小于0.625；

[0032] d. 将制得的初乳通氮气除氧后，在10000psi～20000psi压力下均质三次，第一次在10000psi压力下均质，均质后的粒径为349nm；第二次和第三次分别在15000+4000psi(背压)压力下均质，均质后的粒径分别为260nm和223nm；经上述三次均质后得到粒径偏差均较小的丙泊酚脂肪乳剂半成品；

[0033] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过0.8μm微孔滤膜过滤，然后充氮、灌装、封口，经121℃、12分钟蒸汽灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0034] 实施例4：本实施例与实施例1不同之处是处方量放大5倍。

[0035] a. 在氮气保护下，将510克大豆油、60克卵磷脂和5.0克油酸混匀后升温到70℃～85℃，然后再加入50克丙泊酚，丙泊酚分散均匀后，得到澄清的油相备用；

[0036] b. 在氮气保护下，将甘油110.0克和4400ml注射用水混匀后，用氢氧化钠水溶液调pH到7.0过滤，再将滤液加热到45℃～60℃后备用；

[0037] c. 在氮气保护下水相以10000rpm/min的速度剪切，同时将氮气保护下的70℃～85℃的油相通过蠕动泵打入处于水面下的FD高压喷雾器，喷雾器采用0.3mm孔径的喷嘴、以80～145 ml/min的喷雾量喷雾，雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液，油相分散完毕后乳液继续以10000rpm/min的速度剪切5～10分钟后调pH至6.5～9.0得初乳，初乳平均粒径在652nm左右，相对标准偏差小于0.625；

[0038] d. 将制得的初乳通氮气除氧后，在10000psi～20000psi压力下均质三次，第一次在10000psi压力下均质，均质后的粒径为343nm；第二次和第三次分别在15000+4000psi(背压)压力下均质，均质后的粒径分别为257nm和227nm；经上述三次均质后得到粒径偏差均较小的丙泊酚脂肪乳剂半成品；

[0039] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过0.8μm微孔滤膜过滤，然后充氮、灌装、封口，经121℃、12分钟蒸汽灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0040] 实施例5：本实施例与实施例1不同之处是处方量放大10倍。

[0041] a. 在氮气保护下，将1020克大豆油、120克卵磷脂和10.0克油酸混匀后升温到70℃～85℃，然后再加入100克丙泊酚，待丙泊酚分散均匀后，得到澄清的油相备用；

[0042] b. 在氮气保护下，将甘油220.0克和8800ml注射用水混匀后，用氢氧化钠水溶液

调pH到7.0过滤,再将滤液加热到45℃~60℃后备用;

[0043] c. 在氮气保护下水相以10000rpm/min的速度剪切,同时将氮气保护下的70℃~85℃的油相通过蠕动泵打入处于水面下的FD高压喷雾器,喷雾器采用0.3mm孔径的喷嘴、以80~145 ml/min的喷雾量喷雾,雾化出来的小油滴均匀分散在水相中得到乳液,油相分散完毕后乳液继续以10000rpm/min的速度剪切5~10分钟后调pH至6.5~9.0得初乳,初乳平均粒径在652nm左右,相对标准偏差小于0.625;

[0044] d. 将制得的初乳通氮气除氧后,在10000psi~20000psi压力下均质三次,第一次在10000psi压力下均质,均质后的粒径为340nm;第二次和第三次分别在15000+4000psi(背压)压力下均质,均质后的粒径分别为259nm和230nm;经上述三次均质后得到粒径偏差均较小的丙泊酚脂肪乳剂半成品;

[0045] e. 将丙泊酚脂肪乳剂半成品通过0.8μm微孔滤膜过滤,然后充氮、灌装、封口,经121℃、12分钟蒸汽灭菌后制得丙泊酚脂肪乳注射液。

[0046] 本实施例按实施例1的方法进行中试放大,考察中试实验与小试实验的平行性。结果显示,小试工艺与中试工艺的测定结果相差不大,制备的初乳状态基本一致,采用雾化器后乳液粒径偏差均明显减小,提高了成品的稳定性,结果见表1,可以向生产方向再扩大试行。

[0047] 实施例1到实施例5初乳和成品粒径见表1:

[0048] 表1 乳液粒径数据

实施例	粒径	偏差	备注
1	652	0.625	初乳
	218	0.256	成品
2	662	0.623	初乳
	220	0.269	成品
3	678	0.612	初乳
	223	0.260	成品
4	712	0.714	初乳
	227	0.275	成品
5	730	0.730	初乳
	230	0.278	成品

[0050] 本发明制备的丙泊酚脂肪乳注射液经过检测合格,结果如下:

[0051] 含量: 丙泊酚90~105%。

[0052] 粒径: 平均粒径220nm,未检测到大于1μm的乳粒。

[0053] 杂质: 小于1%。

[0054] 酸值: 符合规定。

[0055] 过氧化值: 符合规定。

- [0056] pH值:6.00~8.5。
- [0057] 溶血磷脂: 符合规定。
- [0058] 本发明制备的丙泊酚脂肪乳注射液稳定性良好,结果如下:
- [0059] 加速试验:选择40℃±2℃、RH75%±5%条件下进行6个月。
- [0060] 长期试验:选择室温条件下放置24个月。
- [0061] 结果显示,两种条件下制备的乳剂均未出现分层、絮凝、破裂、酸败,含量稳定,杂质在1.5%以下。
- [0062] 用不同孔径的喷孔喷雾制备的初乳粒径与传统方法的对比见表1:
- [0063] 表2 丙泊酚脂肪乳注射液初乳粒径检测结果
- [0064]

喷嘴型号	喷嘴孔径	喷雾量	初乳粒径(nm)	偏差
FD ₁	0.15mm	20~46ml/min	558	0.512
FD ₂	0.20mm	49~89 ml/min	590	0.678
FD ₃	0.30mm	80~145 ml/min	612	0.688
FD ₄	0.40mm	95~178 ml/min	652	0.712
FD ₅	0.50mm	130~245ml/min	712	0.743
—	—	—	957	1.023

[0065] 由上表结果可知,喷嘴孔孔径越小,制备的初乳粒径和偏差均减小,与不采用雾化器的传统方法相比,新方法制备的初乳粒径和偏差均显著下降。但由于孔径减小喷雾阻力加大,油相入水相时间会过长,辅料中的丙泊酚、卵磷脂、油酸等均易被氧化,故本发明选择孔径适中的0.3 mm孔径的喷嘴的喷雾器。