



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111184688 B

(45) 授权公告日 2021.09.17

(21) 申请号 202010159848.4	CN 103301466A ,2013.09.18
(22) 申请日 2020.03.10	CN 10787276A ,2018.03.27
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111184688 A	WO 2012/071480A2 ,2012.05.31 WO 2005/123193A3 ,2005.12.29 TIMMERMAN et al..Effect of
(43) 申请公布日 2020.05.22	dexamethasone on fetal hepatic glutamine-glutamate exchange.《Am J Physiol Endocrinol Metab》.2000,第278卷第E839-E845页.
(73) 专利权人 成都天台山制药有限公司 地址 611531 四川省成都市邛崃市天兴大道88号天台山制药	黄湘等.地塞米松磷酸钠注射液的工艺探讨.《实用中西医结合临床》.2006,第6卷(第5期),第83页.
(72) 发明人 李玉红 何玉祥 李伟 胡军 陈先祥 冷振华	bookoneyep5.醋酸地塞米松注射液说明书.《道客巴巴www.doc88.com/p-0079216613496.html》.2015, Demir et al..Voltammetric
(51) Int.Cl. A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)	Determination of Ophthalmic Drug Dexamethasone Using Poly-glycine Multi Walled Carbon Nanotubes Modified Paste Electrode.《CURRENT ANALYTICAL CHEMISTRY》.2018,第14卷(第1期),第83-89页.
(56) 对比文件 CN 104856946A ,2015.08.26	审查员 于彦民 权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

醋酸地塞米松注射液和制法

(57) 摘要

本发明涉及醋酸地塞米松注射液和制法。具体地说,本发明醋酸地塞米松注射液包含活性成分醋酸地塞米松、氯化钠、注射用水等。本发明采用常规方法制备醋酸地塞米松注射液。本发明醋酸地塞米松注射液呈现如说明书所述优良技术效果。

1. 醋酸地塞米松注射液,其组成为:醋酸地塞米松4~6mg/ml、氯化钠7~9mg/ml、1.3~1.7mg/ml聚山梨酯80、硫柳汞8~12 $\mu$ g/ml、羧甲基纤维素钠4~6mg/ml、甘氨酸3~5mg/ml、枸橼酸0.5~1mg/ml、注射用水加至1ml。

2. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中醋酸地塞米松的浓度为4.5~5.5mg/ml。

3. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中醋酸地塞米松的浓度为5mg/ml。

4. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中氯化钠的浓度为7.5~8.5mg/ml。

5. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中氯化钠的浓度为8mg/ml。

6. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中聚山梨酯80的浓度为1.4~1.6mg/ml。

7. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中聚山梨酯80的浓度为1.5mg/ml。

8. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中硫柳汞的浓度为9~11 $\mu$ g/ml。

9. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中硫柳汞的浓度为10 $\mu$ g/ml。

10. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中羧甲基纤维素钠的浓度为4.5~5.5mg/ml。

11. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中羧甲基纤维素钠的浓度为5mg/ml。

12. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中甘氨酸的浓度为4mg/ml。

13. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其中枸橼酸的浓度为0.75mg/ml。

14. 根据权利要求1的醋酸地塞米松注射液,其是按照包括如下步骤的方法制备得到的:

(1) 向配方体积70~80%的注射用水中加入氯化钠使溶解;

(2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲基纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤,升温煮沸;

(3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80、甘氨酸、枸橼酸和醋酸地塞米松,继续煮沸20~40min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

(4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环30~60min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压均质和高压均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m,补加水至全量,过滤;

(5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌,即得。

15. 制备权利要求1~14任一项所述醋酸地塞米松注射液的方法,包括如下步骤:

(1) 向配方体积70~80%的注射用水中加入氯化钠使溶解;

(2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲基纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤,升温煮沸;

(3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸20~40min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

(4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环30~60min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压均质和高压均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m,补加水至全量,过滤;

(5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌,即得。

## 醋酸地塞米松注射液和制法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种注射液以及它们的制备方法,尤其是涉及一种以醋酸地塞米松为活性成分的注射液及其制备方法,由于醋酸地塞米松在水中不能溶解,本发明提供的醋酸地塞米松注射液是一种混悬型注射液。

### 背景技术

[0002] 地塞米松(Dexamethasone,简称DXMS)于1957年首次合成,1960年Merck&Co.生产地塞米松磷酸钠,到目前为止上市的地塞米松衍生物已达12种以上,已列名于世界卫生组织基本药物标准清单之中,为基础公卫体系必备药物之一。

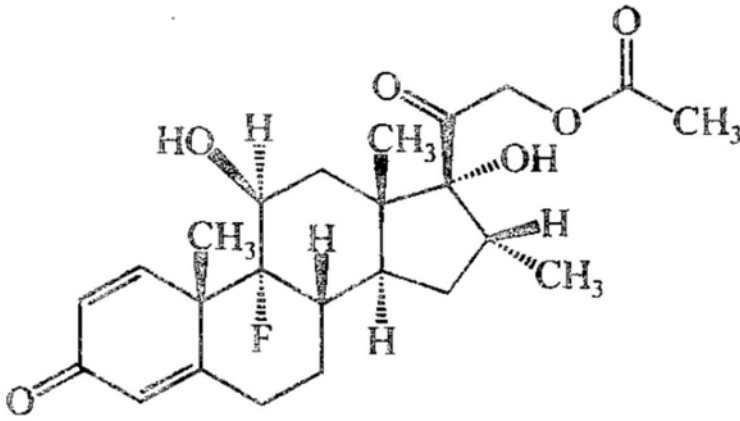
[0003] 地塞米松的化学结构为泼尼松龙的B环9 $\alpha$ 位引入氟原子,D环16 $\alpha$ 位引入甲基;9 $\alpha$ 氟及16 $\alpha$ 甲基均使其抗炎活性显著增强,而16 $\alpha$ 甲基则显著地降低了地塞米松的水钠潴留副作用。地塞米松与泼尼松龙的临床生物等效剂量比为0.75:5,生物半衰期为36-54小时,列为长效糖皮质激素。

[0004] 地塞米松与其他糖皮质激素一样,具有抗炎、抗内毒素、抑制免疫、抗休克及增强应激反应等药理作用,故广泛应用于各科治疗多种疾病,如自身免疫性疾病,过敏,炎症,哮喘及皮肤科、眼科疾病。地塞米松磷酸钠注射剂更是抢救垂危病人不可缺少的急救药品,近十几年来,临床医师应用地塞米松磷酸钠治疗和预防各类中西药引起的药物过敏及治疗病毒性感冒引起的发烧等症,使地塞米松临床用药量逐年增加,中国已成为世界上最大的地塞米松市场。

[0005] 地塞米松价格低廉,在美国一个月疗程通常花费低于25美元。在印度,早产疗程一次仅需0.5美元。地塞米松在大多数国家都能轻易取得。地塞米松是一种人工合成的皮质类固醇,可用于治疗多种症状,包含风湿性疾病,某些皮肤病、严重过敏、哮喘、慢性阻塞性肺病、义膜性喉炎、脑水肿,也可能与抗生素合并用于结核病患者。本品在美国的怀孕分级为C级,需评估用药成效大于副作用才能给药;在澳洲则被评为A级,表示本品常用于孕妇,且没有证据显示会对胎儿造成危害。

[0006] 地塞米松的经典衍生物包括地塞米松磷酸钠和醋酸地塞米松。在现行版中国药典中收录了醋酸地塞米松原料药以及醋酸地塞米松片、醋酸地塞米松乳膏、醋酸地塞米松注射液和复方醋酸地塞米松乳膏等多种剂型。醋酸地塞米松,Dexamethasone Acetate,是地塞米松21位醋酸酯化产物,其化学名为16 $\alpha$ -甲基-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-三羟基-9 $\alpha$ -氟孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-21-醋酸酯,分子式为C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>06</sub>,分子量为434.50,其化学结构式为:

[0007]



[0008] 醋酸地塞米松为白色或类白色的结晶或结晶性粉末,无臭。醋酸地塞米松在丙酮中易溶,在甲醇或无水乙醇中溶解,在乙醇或三氯甲烷中略溶,在乙醚中极微溶解,在水中不溶。

[0009] 醋酸地塞米松注射液是临床常用的一种制剂,已收入多个版本的中国药典。注射液中的活性药物浓度为5mg/ml,临床上有0.5ml、1ml和5ml的三种不同规格可供使用。醋酸地塞米松注射液为微细颗粒的混悬液,静置后微细颗粒下沉,振摇后成均匀的乳白色混悬液。

[0010] 醋酸地塞米松注射液在临床上主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。如结缔组织病,类风湿性关节炎、严重的支气管哮喘,皮炎等过敏性疾病,溃疡性结肠炎,急性白血病,恶性淋巴瘤等。通常的用法用量是,肌注:一次1~8mg,一日1次;也可用于腱鞘内注射或关节腔,软组织的损伤部位内注射,一次0.8~6mg,间隔两周1次;局部皮内注射,每点0.05~0.25mg,共2.5mg,一周1次;鼻腔、喉头、气管、中耳腔、耳管注入0.1~0.2mg,一日1~3次。贮藏方法是在常温遮光密闭保存,有效期可达24个月。

[0011] 醋酸地塞米松原料药中存在未酯化的游离地塞米松,醋酸地塞米松本身在水性介质中亦有水解的可能,尽管游离型的地塞米松同样具有生物学活性,然而鉴于其理化性质与醋酸地塞米松存在差异,尤其是在注射液中如果游离型地塞米松含量变化可能会对注射液的理化性质造成不可预期的后果。另外,由于醋酸地塞米松注射液是一种混悬液,保持注射液中微粒大小的稳定性亦是该类注射液需要特别关注的,例如在长期放置过程中微粒大小的变化是需要特别关注的。然而现有技术醋酸地塞米松注射液制剂技术方面仍显不足,尤其是例如含水醋酸地塞米松注射液中活性成分的化学稳定性以及微粒物理稳定性,仍然是本领域期待改进的。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的在于提供一种醋酸地塞米松注射液,本发明的另一目的在于提供一种制备本发明所述醋酸地塞米松注射液的方法。已经出人意料地发现,本发明方法和配方呈现一个或者多个如本发明所述优异技术效果,本发明基于此发现而得以完成。

[0013] 为此,本发明第一方面提供了一种醋酸地塞米松注射液,其包含醋酸地塞米松、氯化钠、聚山梨酯80、硫柳汞、羧甲纤维素钠、注射用水。

[0014] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中醋酸地塞米松的浓度为4~6mg/ml,例如4.5~5.5mg/ml,例如5mg/ml。

[0015] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中氯化钠的浓度为7~9mg/ml,例如7.5~8.5mg/ml,例如8mg/ml。

[0016] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中聚山梨酯80的浓度为1.3~1.7mg/ml,例如1.4~1.6mg/ml,例如1.5mg/ml。

[0017] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中硫柳汞的浓度为8~12 $\mu$ g/ml,例如9~11 $\mu$ g/ml,例如10 $\mu$ g/ml。

[0018] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中羧甲纤维素钠的浓度为4~6mg/ml,例如4.5~5.5mg/ml,例如5mg/ml。

[0019] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中包含:

[0020] 醋酸地塞米松4~6mg/ml、

[0021] 氯化钠7~9mg/ml、

[0022] 1.3~1.7mg/ml聚山梨酯80、

[0023] 硫柳汞8~12 $\mu$ g/ml、

[0024] 羧甲纤维素钠4~6mg/ml、

[0025] 注射用水加至1ml。

[0026] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中包含:

[0027] 醋酸地塞米松4.5~5.5mg/ml、

[0028] 氯化钠7.5~8.5mg/ml、

[0029] 1.4~1.6mg/ml聚山梨酯80、

[0030] 硫柳汞9~11 $\mu$ g/ml、

[0031] 羧甲纤维素钠4.5~5.5mg/ml、

[0032] 加注射用水至1ml。

[0033] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中包含:

[0034] 醋酸地塞米松5mg、

[0035] 氯化钠8mg、

[0036] 1.5mg聚山梨酯80、

[0037] 硫柳汞10 $\mu$ g、

[0038] 羧甲纤维素钠5mg、

[0039] 加注射用水至1ml。

[0040] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其是按照包括如下步骤的方法制备得到的:

[0041] (1) 向配方体积70~80%的注射用水(例如温度为50~60 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解;

[0042] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(例如通过30目滤网),升温煮沸;

[0043] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸20~40min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

[0044] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环30~60min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(500~800bar)均质和高压(1200~1300bar)均质,反复进

行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu\text{m}$ ,补加水至全量,过滤(例如用孔径75 $\mu\text{m}$ 、材质聚丙烯的滤芯);

[0045] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(例如115 $^{\circ}\text{C}$ 灭菌30分钟),即得。

[0046] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中还包含甘氨酸。在一个实施方案中,甘氨酸的浓度为3~5mg/ml,例如4mg/ml。在一个实施方案中,甘氨酸是与聚山梨酯80一起添加的。

[0047] 根据本发明第一方面的醋酸地塞米松注射液,其中还包含枸橼酸。在一个实施方案中,枸橼酸的浓度为0.5~1mg/ml,例如0.75mg/ml。在一个实施方案中,枸橼酸是与聚山梨酯80一起添加的。已经出人预料的发现,当在注射液中与聚山梨酯80一起同时添加甘氨酸和枸橼酸二者时,不但能够抑制游离型地塞米松含量的增长(地塞米松醋酸酯经酯键水解形成游离型地塞米松),而且能够使注射液中的微粒更稳定。

[0048] 进一步的,本发明第二方面提供了制备醋酸地塞米松注射液的方法,该注射液包含醋酸地塞米松、氯化钠、聚山梨酯80、硫柳汞、羧甲纤维素钠、注射用水,该方法包括如下步骤:

[0049] (1) 向配方体积70~80%的注射用水(例如温度为50~60 $^{\circ}\text{C}$ )中加入氯化钠使溶解;

[0050] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(例如通过30目滤网),升温煮沸;

[0051] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸20~40min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

[0052] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环30~60min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(500~800bar)均质和高压(1200~1300bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu\text{m}$ ,补加水至全量,过滤(例如用孔径75 $\mu\text{m}$ 、材质聚丙烯的滤芯);

[0053] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(例如115 $^{\circ}\text{C}$ 灭菌30分钟),即得。

[0054] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中醋酸地塞米松的浓度为4~6mg/ml,例如4.5~5.5mg/ml,例如5mg/ml。

[0055] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中氯化钠的浓度为7~9mg/ml,例如7.5~8.5mg/ml,例如8mg/ml。

[0056] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中聚山梨酯80的浓度为1.3~1.7mg/ml,例如1.4~1.6mg/ml,例如1.5mg/ml。

[0057] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中硫柳汞的浓度为8~12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,例如9~11 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,例如10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0058] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中羧甲纤维素钠的浓度为4~6mg/ml,例如4.5~5.5mg/ml,例如5mg/ml。

[0059] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中包含:

[0060] 醋酸地塞米松4~6mg/ml、

- [0061] 氯化钠7~9mg/ml、
- [0062] 1.3~1.7mg/ml聚山梨酯80、
- [0063] 硫柳汞8~12 $\mu$ g/ml、
- [0064] 羧甲纤维素钠4~6mg/ml、
- [0065] 注射用水加至1ml。
- [0066] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中包含:
- [0067] 醋酸地塞米松4.5~5.5mg/ml、
- [0068] 氯化钠7.5~8.5mg/ml、
- [0069] 1.4~1.6mg/ml聚山梨酯80、
- [0070] 硫柳汞9~11 $\mu$ g/ml、
- [0071] 羧甲纤维素钠4.5~5.5mg/ml、
- [0072] 加注射用水至1ml。
- [0073] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中包含:
- [0074] 醋酸地塞米松5mg、
- [0075] 氯化钠8mg、
- [0076] 1.5mg聚山梨酯80、
- [0077] 硫柳汞10 $\mu$ g、
- [0078] 羧甲纤维素钠5mg、
- [0079] 加注射用水至1ml。
- [0080] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中还包含甘氨酸。在一个实施方案中,甘氨酸的浓度为3~5mg/ml,例如4mg/ml。在一个实施方案中,甘氨酸是与聚山梨酯80一起添加的。
- [0081] 根据本发明第二方面的方法,其中所述醋酸地塞米松注射液中还包含枸橼酸。在一个实施方案中,枸橼酸的浓度为0.5~1mg/ml,例如0.75mg/ml。在一个实施方案中,枸橼酸是与聚山梨酯80一起添加的。
- [0082] 本发明任一方面或该任一方面的任一实施方案所具有的任何技术特征同样适用其它任一实施方案或其它任一方面的任一实施方案,只要它们不会相互矛盾,当然在相互之间适用时,必要的话可对相应特征作适当修饰。下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。
- [0083] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。
- [0084] 本发明醋酸地塞米松注射液呈现出如下文具体实施方式中所记载的优良技术效果,例如在下文试验例1和试验例2中,同时测定市售醋酸地塞米松注射液(H51020723,1ml:5mg),结果该市售注射液:0月和6月均无凝聚现象、0月和6月均未检出50 $\mu$ m及以上的粒子、0月大粒子比例1.8%、6月大粒子比例为8.86%;0月地塞米松含量0.086%、6月地塞米松增加率324.2%。需要说明的是,虽然上述市售品H51020723以及本文实施例1~5和实施例7~

8所得注射液在0月和6月时均符合2015年版中国药典1531页所载醋酸地塞米松注射液的规定,但是从粒子大小和杂质地塞米松含量两个参数方面考虑,实施例6所得注射液明显地更优。上述6月试验相当于注射液在药典规定的贮藏条件下放置24个月,即其能反应药品整个有效期内的性能,这是本领域技术人员公知的。

[0085] 本发明醋酸地塞米松注射液为微细颗粒的混悬液,静置后微细颗粒下沉,振摇后成均匀的乳白色混悬液。临床上主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。如结缔组织病,类风湿性关节炎,严重的支气管哮喘,皮炎等过敏性疾病,溃疡性结肠炎,急性白血病,恶性淋巴瘤等。本发明醋酸地塞米松注射液可以分装到不同容量的玻璃瓶中,例如每瓶0.5ml、1ml、2ml、5ml等规格。本发明醋酸地塞米松注射液可以通过肌内注射,一次1~8mg,一日1次。本发明醋酸地塞米松注射液也可以通过腱鞘内注射或关节腔、软组织的损伤部位内注射,一次0.8~6mg,间隔两周1次。本发明醋酸地塞米松注射液还可以通过局部皮内注射,每点0.05~0.25mg,共2.5mg,一周1次。本发明醋酸地塞米松注射液还可以通过鼻腔、喉头、气管、中耳腔、耳管注入:0.1~0.2mg,一日1~3次。本发明醋酸地塞米松注射液亦可以通过静脉注射:一般2~20mg/次,一日1次。

[0086] 本发明醋酸地塞米松注射液的活性成分为肾上腺皮质激素类药,其抗炎、抗过敏、抗休克作用比泼尼松更显著,而对水钠潴留和促进排钾作用很轻,对垂体-肾上腺抑制作用较强。1. 抗炎作用:本产品可减轻和防止组织对炎症的反应,从而减轻炎症的表现。激素抑制炎症细胞,包括巨噬细胞和白细胞在炎症部位的集聚,并抑制吞噬作用、溶酶体酶的释放以及炎症化学中介物的合成和释放。可以减轻和防止组织对炎症的反应,从而减轻炎症的表现。2. 免疫抑制作用:包括防止或抑制细胞介导的免疫反应,延迟性的过敏反应,减少T淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性细胞的数目,降低免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力,并抑制白介素的合成与释放,从而降低T淋巴细胞向淋巴母细胞转化,并减轻原发免疫反应的扩展。可降低免疫复合物通过基底膜,并能减少补体成分及免疫球蛋白的浓度。

[0087] 通常地讲,肌注醋酸地塞米松后于8小时达血药浓度峰值。血浆蛋白结合率较其他皮质激素类药物为低。

[0088] 地塞米松有原型药、地塞米松磷酸酯和地塞米松醋酸酯等多种形式,地塞米松磷酸酯因其水溶性如多制成溶液型注射液,而地塞米松醋酸酯可制成片剂、乳膏剂和如本发明所述的醋酸地塞米松注射液这种混悬型注射液。它们在临床上有一些共性,但是在具体用法上可能会有所区别。

[0089] 地塞米松又名氟美松、氟甲强的松龙、德沙美松,是糖皮质类激素。其生物有氢化可地松、泼尼松等,其药理作用主要是抗炎、抗毒、抗过敏、抗风湿,临床使用较广泛。极易自消化道吸收,其血浆 $T_{1/2}$ 为190分钟,组织 $T_{1/2}$ 为3日,肌注地塞米松磷酸钠或地塞米松醋酸酯后分别于1小时和8小时达血药浓度峰值。该品血浆蛋白结合率较其他皮质激素类药物为低。该品0.75mg的抗炎活性相当于5mg泼尼松龙。肾上腺皮质激素类药,抗炎、抗过敏和抗毒作用较泼尼松更强,水钠潴留和促进排钾作用很轻,可肌注或静滴对垂体-肾上腺抑制作用较强。

[0090] 地塞米松及其生物体的抗炎作用和免疫抑制作用如上文详述的。地塞米松口服制剂极易自消化道吸收,其血浆 $T_{1/2}$ 为190分钟,组织 $T_{1/2}$ 为3日,肌注地塞米松磷酸钠或地塞米松醋酸酯后分别于1小时和8小时达血药浓度峰值。该品血浆蛋白结合率较其他皮质激素



类药物低,该品0.75mg的抗炎活性相当于5mg泼尼松龙。口服地塞米松易自消化道吸收,也可经皮吸收,肌内注射地塞米松磷酸磷酸钠或醋酸地塞米地塞米松后分别于1h和8h后达到血浓度峰值。血浆蛋白结合率低于其他皮质激素类药物,约为77%,易于透过胎盘而几乎未灭活。地塞米松生物半衰期约190min,组织半衰期约为3天,65%以上的药物在24h内从尿液中排出,主要为非活性代谢产物。各种地塞米松的制剂具有广泛的适应症,例如但不限于:

1. 可兴奋腺苷酸环化酶,抑制磷酸二酯酶,增高cAMP水平,从而提高支气管 $\beta$ 受体对拟肾上腺素药及茶碱类的敏感性,间接发挥支气管解痉作用。并通过发挥抗炎、抗过敏作用。以缓解支气管痉挛、减轻支气管充血水肿、减少黏液分泌。
2. 用于治疗过敏性疾病:如过敏性皮炎、药物性皮炎(药疹)、血清病、鼻炎、药物反应、荨麻疹、过敏性紫癜等。
3. 休克:可用于感染性休克、过敏性休克及急性心肌梗死或心肌传导阻滞所引起的心源性休克的辅助治疗。
4. 中毒性疾病:能缓解由细菌、病毒感染所引起的中毒症状,有良好的退热作用。
5. 溃疡性结肠炎:与锡类散等合用做保留灌肠,可缓解症状。
6. 协助皮质醇增多增多症的诊断:做地塞米松抑制试验有助于本病的诊断。
7. 治疗顽固性咯血:每天10~20mg,加入1000ml液体中静脉点滴,一般6~8h滴完。紧急时可用10mg推注,再静脉滴注2~3天后,视病情停药或改口服维持,巩固疗效。用药7天不止血者,停药、改用其他方法止血。
8. 治疗急性化学性肺水肿:宜早期足量应用,地塞米松10~20mg加葡萄糖注射剂20ml静注,每天1次或2次。
9. 各种炎症性疾病如局限性肠炎、结核性脑膜炎、葡萄膜炎、甲状腺炎、肺结核、旋毛虫病、过敏性外耳炎、感染性外耳炎等。
10. 脂溢性皮炎、扁平苔藓、神经性皮炎、天疱疮、银屑病、史-约综合征(Stevens-Johnson综合征)、瘢痕性脱发、大疱性皮炎、痤疮等皮肤病。
11. 各种原因引起的眼部炎症,包括角膜炎、巩膜炎、虹膜炎、疱疹性眼炎、交感性眼炎、白内障摘除并植入人工晶体后引起的术后眼内炎症、青光眼手术、角膜移植手术、治疗近视手术等。
12. 类风湿性关节炎、痛风性关节炎、强直性脊柱炎、上髌炎、滑囊炎、骨关节炎、腱鞘炎、银屑病性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、肾病综合征、成人Still病、结节病、高钙血症等疾病。
13. 血液系统疾病如特发性血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血、溶血性贫血、急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤等。
14. 伴有颅内压增高的脑水肿等。
15. 预防新生儿呼吸窘迫综合征。
16. 库欣综合征的诊断与病因鉴别诊断。
17. 吸入性肺炎、LOEFFLER综合征、铍中毒、类固醇21-羟化酶缺乏症等。

[0091] 地塞米松及其衍生物应用范围广、作用强、疗效明显,是常用的糖皮质激素,在抢救过敏性疾病、休克、内分泌危象等急重症中都起到了关键作用,是临床上不可缺少的药物。地塞米松抗炎作用及控制皮肤过敏作用强于泼尼松,其0.75mg抗炎活性相当于5mg泼尼松,对皮肤过敏症效果较好。对哮喘持续状态等危急情况的疾病,可短期内用地塞米松大剂量静脉滴注效果良好,可每次静脉滴注5~20mg,4~6h可重复给药,48~72h后减量,5~7天停药。对各种原因所致的脑水肿患者可首次给予10mg静脉注射。以后每4~6小时肌内注射2~4mg,一般24h内可缓解,48~72h减量,7天内停药。

[0092] 地塞米松应用范围广,作用强,疗效明显,是常用的糖皮质激素,在抢救过敏性疾病、休克、内分泌危象等急重症中都起到了关键作用,是临床上不可缺少的药物。地塞米松抗炎作用及控制皮肤过敏作用强于泼尼松,其0.75mg抗炎活性相当于5mg泼尼松,对皮肤过敏症效果较好。对哮喘持续状态等危急情况的疾病,可短期内用地塞米松大剂量静脉滴注效果良好,可每次静脉滴注5~20mg,4~6h可重复给药,48~72h后减量,5~7天停药。对各

种原因所致的脑水肿患者可首次给予10mg静脉注射。以后每4~6小时肌内注射2~4mg,一般24h内可缓解,48~72h减量,7天内停药。

[0093] 通过采用本发明的配方和工艺,制备得到的醋酸地塞米松注射液呈现优异的效果。

### 具体实施方式

[0094] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段,所用原材料均为市售商品。

[0095] 下面列出的片剂处方,以每1ml醋酸地塞米松注射液中各物料的量计,注射液分装时以每瓶1ml的量装量,在实际投料时,每批投料物料不少于10L。

#### [0096] 实施例1:制备醋酸地塞米松注射液

[0097] 处方:

[0098] 醋酸地塞米松5mg、

[0099] 氯化钠8mg、

[0100] 1.5mg聚山梨酯80、

[0101] 硫柳汞10 $\mu$ g、

[0102] 羧甲纤维素钠5mg、

[0103] 加注射用水至1ml。

[0104] 制法:

[0105] (1) 向配方体积75%的注射用水(温度为55 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解;

[0106] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(通过30目滤网),升温煮沸;

[0107] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸30min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

[0108] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机(广州钰翔,下同)进行剪切循环45min,然后在高压均质机(常州超力,下同)中对药液依次进行中压(650bar)均质和高压(1250bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m(15~50 $\mu$ m的粒数不超过总粒数的3%),补加水至全量,过滤(用孔径75 $\mu$ m、材质聚丙烯的滤芯);

[0109] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(115 $^{\circ}$ C灭菌30分钟),即得。

#### [0110] 实施例2:制备醋酸地塞米松注射液

[0111] 处方:

[0112] 醋酸地塞米松4.5mg、

[0113] 氯化钠7.5mg、

[0114] 1.6mg聚山梨酯80、

[0115] 硫柳汞9 $\mu$ g、

[0116] 羧甲基纤维素钠5.5mg、

[0117] 加注射用水至1ml。

[0118] 制法:

[0119] (1) 向配方体积80%的注射用水(温度为50 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解;

[0120] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲基纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(通过30目滤网),升温煮沸;

[0121] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸35min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

[0122] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环50min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(800bar)均质和高压(1200bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m(15~50 $\mu$ m的粒数不超过总粒数的3%),补加水至全量,过滤(用孔径75 $\mu$ m、材质聚丙烯的滤芯);

[0123] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(115 $^{\circ}$ C灭菌30分钟),即得。

[0124] 实施例3:制备醋酸地塞米松注射液

[0125] 处方:

[0126] 醋酸地塞米松5.5mg、

[0127] 氯化钠8.5mg、

[0128] 1.4mg聚山梨酯80、

[0129] 硫柳汞11 $\mu$ g、

[0130] 羧甲基纤维素钠4.5mg、

[0131] 加注射用水至1ml。

[0132] 制法:

[0133] (1) 向配方体积70%的注射用水(温度为60 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解;

[0134] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲基纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(通过30目滤网),升温煮沸;

[0135] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸25min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%;

[0136] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环40min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(500bar)均质和高压(1300bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m(15~50 $\mu$ m的粒数不超过总粒数的3%),补加水至全量,过滤(用孔径75 $\mu$ m、材质聚丙烯的滤芯);

[0137] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(115 $^{\circ}$ C灭菌30分钟),即得。

[0138] 实施例4:制备醋酸地塞米松注射液

[0139] 处方:

[0140] 醋酸地塞米松6mg、

[0141] 氯化钠7mg、

[0142] 1.7mg聚山梨酯80、

[0143] 硫柳汞8 $\mu$ g、

[0144] 羧甲纤维素钠6mg、

[0145] 加注射用水至1ml。

[0146] 制法：

[0147] (1) 向配方体积73%的注射用水(温度为57 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解；

[0148] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(通过30目滤网),升温煮沸；

[0149] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸20min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%；

[0150] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环30min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(750bar)均质和高压(1220bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m(15~50 $\mu$ m的粒数不超过总粒数的3%),补加水至全量,过滤(用孔径75 $\mu$ m、材质聚丙烯的滤芯)；

[0151] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(115 $^{\circ}$ C灭菌30分钟),即得。

[0152] 实施例5:制备醋酸地塞米松注射液

[0153] 处方：

[0154] 醋酸地塞米松4mg、

[0155] 氯化钠9mg、

[0156] 1.3mg聚山梨酯80、

[0157] 硫柳汞12 $\mu$ g、

[0158] 羧甲纤维素钠4mg、

[0159] 加注射用水至1ml。

[0160] 制法：

[0161] (1) 向配方体积78%的注射用水(温度为52 $^{\circ}$ C)中加入氯化钠使溶解；

[0162] (2) 向氯化钠溶液中加入硫柳汞,搅拌使溶解,接着缓慢加入羧甲纤维素钠并搅拌分散,继续搅拌使充分溶解后,过滤(通过30目滤网),升温煮沸；

[0163] (3) 向上述煮沸的溶液中加入聚山梨酯80和醋酸地塞米松,继续煮沸40min使药液充分溶解,冷却至室温,加注射用水至配方体积的85~90%；

[0164] (4) 将上一步骤所得药液用高剪切均质乳化机进行剪切循环60min,然后在高压均质机中对药液依次进行中压(550bar)均质和高压(1280bar)均质,反复进行中压均质和高压均质交替处理直至粒径小于15 $\mu$ m(15~50 $\mu$ m的粒数不超过总粒数的3%),补加水至全量,过滤(用孔径75 $\mu$ m、材质聚丙烯的滤芯)；

[0165] (5) 将上一步骤所得滤液灌装于玻璃瓶中,封口,热压灭菌(115 $^{\circ}$ C灭菌30分钟),即得。

[0166] 实施例6:分别参照实施例1~5,不同的仅是与聚山梨酯80一起还分别向物料中添加甘氨酸/枸橼酸,5个例子中的两种物质的添加量分别为4mg/0.75mg、3mg/1mg、5mg/0.5mg、3.5mg/0.6mg、4.5mg/0.9mg,制得5种注射液,分别记为实施例61~实施例65,例如本

实施例6中参照实施例1制得的注射液记为实施例61。实施例7：分别参照实施例61～实施例63的3种注射液，不同的仅是只添加相应量的甘氨酸而不添加枸橼酸，制得3种注射液，分别记为实施例71～实施例73。实施例8：分别参照实施例61～实施例63的3种注射液，不同的仅是只添加相应量的枸橼酸而不添加甘氨酸，制得3种注射液，分别记为实施例81～实施例83。

[0167] 试验例1：注射液的粒度测定

[0168] 测定法：取供试品注射液，用力振摇30秒，加甘油溶液(1→2)适量稀释，吸取供试品，置载玻片上，覆以盖玻片，轻压使颗粒分布均匀，注意防止气泡混入，立即在50～100倍显微镜下检视盖玻片全部视野，观察是否存在凝聚现象和是否存在50 $\mu\text{m}$ 及以上的粒子(应无凝聚现象，并不得检出50 $\mu\text{m}$ 及以上的粒子)；再在200～500倍的显微镜下检视盖玻片视野内的总粒数(Ma，至少检视1000个粒子数量的视野)以及上述视野中大于15～50 $\mu\text{m}$ 的粒数(M1，大粒子)。按下式计算大粒子比例：

[0169] 大粒子比例 =  $(M1 \div M) \times 100\%$

[0170] 经测定，实施例1～8所制得的全部注射液，均无凝聚现象、均未检出50 $\mu\text{m}$ 及以上的粒子、大粒子比例均在1.2～1.6%范围内，例如实施例61注射液无凝聚现象、均未检出50 $\mu\text{m}$ 及以上的粒子、大粒子比例为1.37%。

[0171] 接着，使注射液在玻璃瓶密封状态下置于避光且40 $^{\circ}\text{C}$ 温度处达6个月(此处置方式在本发明中可称为“高温6月试验”，可分别测定此试验的0月和6月数据)，同上法测定6月时各注射液的粒度。6月时的结果：全部注射液均未出现凝聚现象；全部注射液均未检出50 $\mu\text{m}$ 及以上的粒子；实施例1～5和实施例7～8所得全部注射液的大粒子比例在8.7～11.2%范围内，例如实施例1注射液的大粒子比例为9.43%；实施例6所得全部注射液的大粒子比例在1.4～2.1%范围内，例如实施例61注射液的大粒子比例为1.68%。这一结果表明，在注射液中同时添加甘氨酸和枸橼酸时能够使混悬型注射液的粒度性能保持优良稳定性，不添加此二种试剂或者仅添加其一无法获得粒度物理稳定性优良的性能。

[0172] 试验例2：注射液的有关物质检查测定

[0173] 参照《中国药典》2015年版二部1530页的醋酸地塞米松有关物质检查的方法，测定实施例1～8所得全部注射液经历高温6月试验的0月和6月的杂质地塞米松含量。

[0174] 各注射液使用同一批原料药制得，各注射液0月地塞米松含量均在0.07～0.09%范围内。6月数据方面，对于每一注射液，按下式计算其经历6个月处置后的杂质地塞米松增加率：

[0175] 地塞米松增加率 =  $[(6\text{月地塞米松含量} - 0\text{月地塞米松含量}) \div 0\text{月地塞米松含量}] \times 100\%$

[0176] 结果，实施例1～5以及实施例7～8所得全部注射液的地塞米松增加率均在306～387%范围内，例如实施例1注射液的地塞米松增加率为338.8%；实施例6所得全部注射液的地塞米松增加率均在53～96%范围内，例如实施例1注射液的地塞米松增加率为72.4%。这一结果表明，在注射液中同时添加甘氨酸和枸橼酸时能够使混悬型注射液的水解杂质含量性能保持优良稳定性，不添加此二种试剂或者仅添加其一无法获得化学稳定性优良的性能。

[0177] 试验例3：注射液的质量检查

[0178] 参照《中国药典》2015年版二部1531页的醋酸地塞米松注射液的检查方法,测定实施例1~8所得全部注射液经历高温6月试验的0月和6月的主要质量指标。结果:

[0179] 性状:全部注射液0月和6月均符合上述药典标准规定;

[0180] pH值:全部注射液0月和6月均符合上述药典标准规定,pH值均在4.94~6.12范围内,由于枸橼酸添加量少,未明显影响注射液的pH值,每一样品0月与6月数据基本无差异且均符合标准规定,例如实施例61注射液0月与6月的pH值分别为5.13和5.19%;

[0181] 活性成分的含量:每一样品0月与6月数据均在标示量的95%~105%范围内,例如实施例61注射液0月与6月的含量分别为标示量的99.3%和98.9%。

[0182] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。