



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113491668 B

(45) 授权公告日 2024.05.28

(21) 申请号 202010204802.X

A61P 31/16 (2006.01)

(22) 申请日 2020.03.22

A61P 31/14 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113491668 A

(56) 对比文件

CN 110664747 A, 2020.01.10

CN 1792362 A, 2006.06.28

(43) 申请公布日 2021.10.12

审查员 张志聪

(73) 专利权人 宁夏康亚药业股份有限公司

地址 750002 宁夏回族自治区银川市金凤

区宁安大街富安西巷57号

(72) 发明人 马永付 李锋 何仲贵 魏茹娟

陈丹 杨亚军

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

注射用药物组合制剂及其制备方法与应用

(57) 摘要

本申请提供了一种注射用药物组合制剂及其制备方法与应用,所述注射用药物组合制剂包括:活性成分阿比多尔硫酸盐、药学上可接受的水溶性填充剂和pH调节剂,其中所述阿比多尔硫酸盐、所述水溶性填充剂和所述pH调节剂的重量比为1:(0-3):(0.15-0.4);所述pH调节剂为磷酸盐。与现有技术中含有阿比多尔片剂不同,本发明中所提供的这种注射用药物组合药剂可以采用静脉滴注的方式注入人体内,避免口服给药吸收过程的影响,进而可以实现提高体内生物利用度的目的。

1. 一种注射用药物组合制剂,其中,所述注射用药物组合制剂包括:活性成分阿比多尔硫酸盐、药学上可接受的水溶性填充剂和pH调节剂,其中所述阿比多尔硫酸盐、所述水溶性填充剂和所述pH调节剂的重量比为1:0.2-2.5:0.17-0.35;所述水溶性填充剂为甘露醇或右旋糖酐;所述pH调节剂为磷酸氢二钠或磷酸氢二钾;所述注射用药物组合制剂为冻干粉;所述注射用药物组合制剂以重量比1:50-100溶解在注射用水中后pH值为2.5-4.5。

2. 根据权利要求1所述的注射用药物组合制剂,其中,每单位制剂含有相当于阿比多尔10-500mg的阿比多尔硫酸盐。

3. 根据权利要求2所述的注射用药物组合制剂,其中,每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-300mg的阿比多尔硫酸盐。

4. 根据权利要求2所述的注射用药物组合制剂,其中,每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-200mg的阿比多尔硫酸盐。

5. 根据权利要求2所述的注射用药物组合制剂,其中,每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-100mg的阿比多尔硫酸盐。

6. 根据权利要求1所述的一种注射用药物组合制剂的制备方法,所述制备方法包括:

配料:按重量比称取活性物质阿比多尔硫酸盐、药学上可接受的水溶性填充剂和pH调节剂;

配液:将pH调节剂溶于85%-95%处方量的溶媒注射用水中,加入所述活性物质阿比多尔硫酸盐,搅拌使溶解,再加入水溶性填充剂,搅拌使溶解,接着加注射用水,得到初混溶液备用,其中,所述初混溶液中阿比多尔硫酸盐的质量含量为20.0g/L-75.0g/L,所述初混溶液的pH值为2.5-3.5;

除热源:在初混溶液中注射针用活性炭,常温下搅拌,之后依次采用0.8 μ m和0.45 μ m微孔过滤器进行粗滤,去除活性炭,得到除热溶液备用;

过滤除菌:将所述除热溶液经孔径为0.22 μ m微孔过滤器过滤,得到除菌溶液备用;

灌装冻干:将所述除菌溶液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中或液层高度不高于12mm的平面器皿中,在低温真空条件下冷冻干燥;

所述冷冻干燥步骤包括:

将罐装后的所述除菌溶液放入冻干机预冷至-50 $^{\circ}$ C~-40 $^{\circ}$ C,并保持2h-6h;

接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100 μ bar \pm 10bar,温度升温至-25 $^{\circ}$ C~-15 $^{\circ}$ C,持续6h-12h;

接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至15 $^{\circ}$ C-25 $^{\circ}$ C,持续5h~8h。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的注射用药物组合制剂在制备预防和治疗A、B型流感病毒引起的流感的药物中的应用。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的注射用药物组合制剂在制备抑制中东呼吸系统综合征冠状病毒的药物中的应用。

注射用药物组合制剂及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,具体涉及一种注射用药物组合制剂及其制备方法;还涉及一种前述注射用药物组合制剂或药物注射液在用于预防和治疗A、B型病毒引起的流感和呼吸系统综合征冠状病毒感染方面的疾病的药物中的应用。

背景技术

[0002] 急性呼吸道感染是临床上最为常见的疾病之一,90%以上由呼吸道病毒引起,其中以流感病毒所引起的流行性感最为严重,具有较高的死亡率。冠状病毒属于套式病毒目、冠状病毒科、冠状病毒属,是一类具有囊膜、基因组为线性单股正链的RNA病毒,是自然界广泛存在的一大类病毒。某些冠状病毒会感染人类并引起疾病,比如中东呼吸综合征(MERS)和严重急性呼吸综合征(SARS),其症状可由普通感冒到重症肺部感染。

[0003] 阿比多尔(Arbidol),其化学名为1-甲基-4-[(二甲氨基)甲基]-2-(苯硫基甲基)-5-羟基-6-溴-1H-吡啶-3-羧酸乙酯,盐酸阿比多尔由前苏联VNIKHFI公司开发,1993年在俄罗斯上市,用于治疗、预防流感和急性病毒性呼吸道感染。在流感爆发期间,阿比多尔的有效率达80%。

[0004] 专利申请号201610421259.2公布盐酸阿比多尔在制备预防和治疗抗中东呼吸系统综合征冠状病毒的药物中的应用,其通过三种抗病毒药效模型评价,结果表明盐酸阿比多尔化合物对中东呼吸系统综合征冠状病毒抑制作用,可阻断中东呼吸系统综合征冠状病毒感染宿主细胞。

[0005] 然而,盐酸阿比多尔为类白色结晶性粉末,其在甲醇中易溶,在水、稀盐酸和氢氧化钠试液中几乎不溶。国内外上市的制剂为普通片剂和胶囊剂,规格有50mg和100mg。据动物药代动力学,大鼠灌胃给予盐酸后迅速吸收,血浆 T_{max} 为20min,150mg/kg, C_{max} 为5.9 μ g/ml, $t_{1/2}$ 为6.7h,300mg/kg, C_{max} 为12.9 μ g/ml, $t_{1/2}$ 为15.0h,绝对生物利用度为35.6%,给药后48h,40%药物以原形排出体外,其粪便中排出38.9%,尿中排出不足0.12%。上市产品用法用量:3~6岁儿童每次50mg;6~12岁儿童每次100mg;12岁以上及成人每次200mg,根据不同疾病情况每天服用1~4次;由于盐酸阿比多尔溶解性问题,静脉给药有效剂量时在与葡萄糖注射液、氯化钠注射液配伍时浑浊,不可静脉给药。

[0006] 在现有技术中曾公布过一种盐酸阿比多尔注射液剂型及其制备,然而其文件内容存在明显缺陷,根据本人实验室结果其水溶液在100 $^{\circ}$ C条件下5min其颜色由无色变为橙黄色,且有大量不溶物析出,其含量降低40%以上;80 $^{\circ}$ C条件下30min其颜色由无色变为浅黄色,有白色絮状物析出,因此作为溶液剂型其不可耐受终端热压灭菌。

[0007] 在现有技术中也曾公布过一种阿比多尔及其盐的静脉给药制剂及制备方法,其最优选为甲磺酸盐,其在水中溶解度达60mg/ml,根据实验室结果,甲磺酸阿比多尔水溶液1mg/ml时,外观轻微浑浊,其溶解度未见显著提高,与盐酸盐形式接近。且采用热压灭菌进行说明,均存在不能够耐受热压灭菌的缺陷。

[0008] 正是由于活性物质阿比多尔的盐的溶解性不佳的现状,现有技术中含有阿比多尔

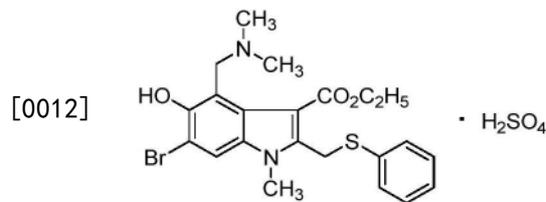
的药剂只有片剂和胶囊的口服剂型,然而口服剂型的人体内生物利用度较差,故提高阿比多尔体内生物利用度,同时解决其配伍稳定性,便于临床用药,是亟待解决的关键问题。

发明内容

[0009] 为了解决现有技术中阿比多尔制剂体内生物利用度差的问题,本发明提供了一种注射用药物组合制剂及其制备方法与在用于预防和治疗A、B型病毒引起的流感和呼吸系统综合征冠状病毒感染方面的疾病的药物中的应用。

[0010] 正如背景技术部分所提及的,现有技术中已有阿比多尔盐酸盐片剂,然而这种片剂体内生物利用度较差且药物见效慢;研发人员也曾经尝试制作注射剂,然而在制备注射剂的过程中问题较多,不但药物溶解度有问题,制备过程中经常有析出物,而且注射液灭菌过程也不可避免的产生析出物,这就导致了现有技术中只生产了阿比多尔的口服片剂和胶囊剂,而从未有注射剂出现的原因。为了克服这一问题,在本发明在提出了如下方案。

[0011] 在本发明的一个方面,提供了一种注射用药物组合制剂,其中,所述注射用药物组合制剂包括:活性成分阿比多尔硫酸盐、药学上可接受的水溶性填充剂和pH调节剂,其中所述阿比多尔硫酸盐、所述水溶性填充剂和所述pH调节剂的重量比为1:(0-3):(0.15-0.4);所述pH调节剂为磷酸盐。其中活性成分阿比多尔硫酸盐具有如下结构式:



[0013] 在本发明中所提供的这种注射用药物组合药剂,通过采用溶解度较高的阿比多尔硫酸盐,同时利用磷酸盐与阿比多尔硫酸盐按比例配合,不但实现了阿比多尔的高溶解度,使其在pH2~4范围内不加任何助溶剂、增溶剂其溶解度可达到50mg~200mg/ml,可满足阿比多尔临床有效用药浓度要求,从而保证药品疗效。与现有技术中含有阿比多尔口服剂型相同,本发明中所提供的这种注射用药物组合药剂可以采用注射的方式注入人体内,进而可以实现提高体内生物利用度的目的。

[0014] 在本发明的一种优选方式中,中所述阿比多尔硫酸盐、所述水溶性填充剂和所述pH调节剂的重量比为1:(0.2-2.5):(0.17-0.35);在该范围内,所配制的注射用药物组合物的稳定性更佳。

[0015] 在本发明的一种优选方式中,每单位制剂含有相当于阿比多尔10mg-500mg的阿比多尔硫酸盐;优选每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-300mg的阿比多尔硫酸盐;更优选每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-200mg的阿比多尔硫酸盐;特别优选每单位制剂含有相当于阿比多尔50mg-100mg的阿比多尔硫酸盐。

[0016] 在本发明的一种优选方式中,所述注射用药物组合制剂为磷酸氢盐,优选为选自磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾的一种或二种组合物。与其他pH调节剂,例如枸橼酸盐、醋酸盐及简单的一元碱氢氧化钠、氢氧化钾相比,采用磷酸盐解决了注射液外观性状及稳定性问题,在pH3.5~6.0范围内,用枸橼酸钠、醋酸钠、硼酸钠时,其所配制的溶液均有不同程度的浑浊,其中枸橼酸钠、醋酸钠、硼酸钠更加严重,且静置后均有蓝色乳

光,而使用磷酸盐调节pH值未见乳光现象,且所配置的溶液稳定性较好。

[0017] 在本发明的一种优选方式中,所述注射用药物组合制剂还含有药学上可接受的水溶性填充剂,所述水溶性填充剂选自蔗糖、葡萄糖、乳糖、右旋糖酐、甘露醇一种或多种组合物;更优选地,所述水溶性填充剂为甘露醇与右旋糖酐。

[0018] 在本发明所提供的注射用药物组合制剂中,除了水溶性填充剂,还包括其他药学上可接受的助溶剂或赋形剂。

[0019] 在本发明的一种优选方式中,所述注射用药物组合制剂为溶媒结晶无菌粉末或冻干粉。

[0020] 在本发明的一种优选方式中,所述注射用药物组合制剂以重量比1:(50-100)溶解在注射用水中后pH值为2.5-4.5。在本发明中通过优化注射用药物组合物在特定用量的注射用水中的pH值,能够有效改善注射用药物组合制剂与葡萄糖注射液的相容性,从而解决了阿比多尔注射液静滴时稀释剂选择问题。

[0021] 在本发明的第二个方面,还提供了一种注射用药物组合制剂的制备方法,所述注射用药物组合制剂为冻干粉,所述制备方法包括:

[0022] 在本发明的一种优选方式中,所述冻干粉的制备方法包括:

[0023] 配料:按重量比1:(0.2-2.5):(0.15-0.4)称取活性物质阿比多尔硫酸盐、药学上可接受的水溶性填充剂和pH调节剂;

[0024] 配液:将pH调节剂溶于85%-95%处方量的溶媒注射用水中,加入所述活性物质阿比多尔硫酸盐,搅拌使溶解,再加入水溶性填充剂,搅拌使溶解,接着加注射用水,得到初混溶液备用,其中所述初混溶液中阿比多尔硫酸盐的质量含量为(20.0-75.0)g/L。

[0025] 优选情况下,所述初混溶液的pH值为2.1-3.9,特别优选pH值为2.5-3.5。经测量,将初混溶液的pH值控制在这一范围内,所制备的药物组合物冻干粉溶解在注射用水中后pH值为2.5-4.5,能够有效改善注射用药物组合制剂与葡萄糖注射液的相容性,从而解决了阿比多尔注射液静滴时稀释剂选择问题。

[0026] 优选情况下,在配液的过程中,在加入水溶性填充剂搅拌溶解后,可以再补充添加部分pH调节剂的注射用水混合液用以调节初混溶液的pH调节剂使其初混溶液的pH值符合要求,pH调节剂的注射用水混合液的浓度为0.001-0.01mol/L。

[0027] 除热源:在初混溶液中注射针用活性炭,常温下搅拌,之后依次采用0.8 μ m和0.45 μ m微孔过滤器进行粗滤,去除活性炭,得到除热溶液备用,优选地,注射针用活性炭的用量比为0.05-0.1wt%;

[0028] 过滤除菌:将所述除热溶液经孔径为0.22 μ m微孔过滤器过滤(优选2次及以上),得到除菌溶液备用;

[0029] 灌装冻干:将所述除菌溶液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中或液层高度不高于12mm的平面器皿中,在低温真空条件下冷冻干燥。

[0030] 在本发明中通过采用如上方法所制备的注射用药物组合物,能够增加阿比多尔硫酸盐的溶解度与稳定性,而且还有利于优化其与稀释剂的相容性,使其适用于注射静滴。

[0031] 在本发明一种优选方案中,所述冷冻干燥步骤包括:

[0032] 将罐装后的所述除菌溶液放入冻干机中预冷至-50 $^{\circ}$ C~-40 $^{\circ}$ C,并保持2-6h;

[0033] 接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100 μ bar \pm 10bar,温度升温至-

25℃ ~ -15℃,持续6-12h;

[0034] 接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至15-25℃,持续5h~8h。

[0035] 而本发明所提供的阿比多尔硫酸盐,其在室温条件下的纯水介质中不加任何增溶剂、助溶剂可制成浓度高达到100mg/ml的溶解度,远高于现有技术报道的溶解度值,且选择磷酸盐作为pH调节剂时,该药物组合制剂可满足生理pH需求,以及在pH2~4范围内完全满足临床有效药物剂量的要求,同时该药物组合制剂制备工艺采用真空冻干工艺,避免高压灭菌的热不稳定性。

[0036] 在本发明的一种优选方案中,所述pH调节剂为磷酸氢盐,优选为选自磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾的一种或二种组合物,所述pH调节剂为磷酸氢二钠时,所采用的材料为无水磷酸氢二钠或二水磷酸氢二钠或十二水磷酸氢二钠;所述pH调节剂为磷酸二氢钠时,所采用的材料为十二水磷酸二氢钠。其中,在本发明注射用药物组合制剂的配料过程中,pH调节剂与阿比多尔硫酸盐的重量比以无水磷酸氢盐的重量计算。

[0037] 在本发明的另一个方面,还提供了一种前述注射用药物组合制剂,或者由前述方法制备的注射用药物组合制剂在预防和治疗A、B型病毒引起的流感和呼吸系统综合征冠状病毒感染方面的疾病的药物中的应用。

[0038] 且在治疗新冠病毒感染的肺炎成果报道中明确指出,阿比多尔初步测试发现,在体外细胞实验中,阿比多尔在10~30微摩尔浓度下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制冠状病毒达60倍,并有显著抑制病毒对细胞的病变效应。

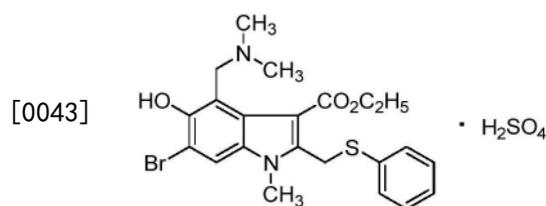
[0039] 在所述药物组合制剂在使用前,采用5%葡萄糖注射液复溶,稀释至100ml~500ml,采取静脉滴注的方式,与片剂相比,本身所提供的药物组合制剂在复溶后可以采用注射的方式作用于人体,避免口服给药吸收过程,从而提高药物的生物体内利用度。

具体实施方式

[0040] 本发明结合实例作进一步的说明,但这些实施例并不是对本发明的限制。

[0041] 制备例

[0042] 一种阿比多尔硫酸盐制备工艺,具体制备方法如下:



[0044] 称取碳酸钠59.8g溶于5000mL水中,加入盐酸阿比多尔200g充分搅拌、分散升温至25℃,搅拌4h。抽滤,大量水洗滤饼,抽干。所得固体60℃鼓风干燥过夜。得白色固体(阿比多尔)335.7g,收率94.0%。

[0045] 阿比多尔100.0g溶于400mL二氯甲烷中,充分搅拌,冰水浴下滴加浓硫酸21.5g,大量固体析出,继续搅拌30min。减压蒸出溶剂(30℃,-0.07MPa),浓缩至干。加入500mL丙酮打浆10min。抽滤,滤饼用丙酮洗涤。得白色固体,于40℃鼓风干燥4h。得白色固体(硫酸阿比多尔, $C_{22}H_{25}BrN_2O_3S \cdot H_2O_4S$)104.23g,收率86.7%。

[0046] 根据试验对比,采用该方法制备的阿比多尔硫酸盐在纯水介质中的溶解度可达

100mg/ml以上,远远高于其盐酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐在水介质中的溶解度,且在pH2~4范围内不加任何助溶剂、增溶剂其溶解度可达到50mg~20mg/ml,可满足阿比多尔临床有效用药浓度要求,从而保证药品疗效。

[0047] 实施例一:

[0048] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	90.38g (阿比多尔计 75.0g)
	磷酸氢二钠	15.18g
[0049]	注射用水	1250ml

制成 500 支 (150mg/支)

[0050] 制备工艺:

[0051] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于90%处方量溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐,搅拌使溶解后加注射用水至全量得到初混溶液,初混溶液的pH值为2.7;

[0052] 除热源:在上述药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于室温下搅拌30min后,分别用0.8 μ m和0.45 μ m微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0053] 过滤除菌:将上述药液经孔径为0.22 μ m微孔过滤器过滤2次,过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0054] 灌装:将上述药液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中(装量2.5ml/支,液层厚度小于9mm);

[0055] 冻干:将罐装后的所述除菌溶液放入冻干机中预冷至-45 $^{\circ}$ C,保持2-6h;接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100 μ bar,温度升温至-20 $^{\circ}$ C,持续8h;接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至20 $^{\circ}$ C,持续5h;干燥后,压冷冻用注射干燥无菌粉末用溴化丁基橡胶塞后,轧铝塑组合盖,即得。

[0056] 实施例二:

[0057] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	90.38g (阿比多尔计 75.0g)
	磷酸氢二钠	15.18g
[0058]	甘露醇	30.0g
	注射用水	1250ml

制成 500 支 (150mg/支)

[0059] 制备工艺:

[0060] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于90%处方量的溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,用0.005mol/L磷酸氢二钠溶液调节pH至2.8,加注射用水至全量;

[0061] 除热源:在上述药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于室温下搅拌30min后,分别

用0.8 μm 和0.45 μm 微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0062] 过滤除菌:将上述药液经孔径为0.22 μm 微孔过滤器过滤2次,过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0063] 灌装:将上述药液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中(装量2.5ml/支,液层厚度小于9mm);

[0064] 冻干:将灌装后的所述除菌溶液放入冻干机中预冷至-45 $^{\circ}\text{C}$,保持2-6h;接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100 μbar ,温度升温至-20 $^{\circ}\text{C}$,持续8h;接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至20 $^{\circ}\text{C}$,持续5h;干燥后,压冷冻用注射干燥无菌粉末用溴化丁基橡胶塞后,轧铝塑组合盖,即得。

[0065] 与实施例1所制备的药物组合物制剂相比,实施例2所制备的药物组合物颜色更白且药物粉末更为疏松。

[0066] 实施例三:

[0067] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	96.4g (阿比多尔计 80.0g)
	磷酸氢二钠	17.3g
[0068]	甘露醇	50.0g
	注射用水	2000ml

制成 800 支 (100mg/支)

[0069] 制备工艺:

[0070] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于90%处方量的溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐加入,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,用0.005mol/L磷酸氢二钠调节pH至2.8,加注射用水至全量;

[0071] 除热源:在上述药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于室温下搅拌30min后,分别用0.8 μm 和0.45 μm 微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0072] 过滤除菌:将上述药液经孔径为0.22 μm 微孔过滤器过滤2次,过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0073] 灌装:将上述药液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中(装量2.5ml/支,液层厚度小于9mm);

[0074] 冻干:将灌装后的所述除菌溶液放入预冷冻干机中至-45 $^{\circ}\text{C}$,保持2-6h;接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100 μbar ,温度升温至-20 $^{\circ}\text{C}$,持续8h;接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至20 $^{\circ}\text{C}$,持续5h;干燥后,压冷冻用注射干燥无菌粉末用溴化丁基橡胶塞后,轧铝塑组合盖,即得。

[0075] 实施例四:

[0076] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	48.2g (阿比多尔计 40.0g)
	磷酸氢二钠	11.2g
[0077]	甘露醇	48.0g
	<u>注射用水</u>	<u>2000ml</u>

制成 800 支 (50mg/支)

[0078] 制备工艺:

[0079] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于90%处方量的溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐加入,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,用0.005mol/L磷酸氢二钠溶液调节pH至3.0,加注射用水至全量;

[0080] 除热源:在上述药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于20℃~30℃条件下搅拌细粉30min后,分别用0.8μm和0.45μm微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0081] 过滤除菌:将上述药液经孔径为0.22μm微孔过滤器过滤2次,过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0082] 灌装:将上述药液在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中(装量2.5ml/支,液层厚度小于9mm);

[0083] 冻干:将罐装后的所述除菌溶液放入冻干机中预冷至-45℃,保持2-6h;接着将所述冻干机的真空度降至将真空度控制在100μbar,温度升温至-20℃,持续8h;接着在保持真空度的情况下,将冻干机的温度升至20℃,持续5h;干燥后,压冷冻用注射干燥无菌粉末用溴化丁基橡胶塞后,轧铝塑组合盖,即得。

[0084] 实施例五:

[0085] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	48.2g (阿比多尔计 40.0g)
	磷酸氢二钾	9.0g
[0086]	右旋糖酐 40	18.0g
	<u>注射用水</u>	<u>2000ml</u>

制成 (200mg/支)

[0087] 制备工艺:

[0088] 配液:将处方量的磷酸氢二钾溶于90%处方量的溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐加入,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,用0.005mol/L磷酸氢二钾调节pH至3.0,加注射用水至全量;

[0089] 除热源:在上述药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于室温下搅拌30min后,分别用0.8μm和0.45μm微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0090] 过滤除菌:将上述药液经孔径为0.22μm微孔过滤器过滤2次,过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0091] 灌装:将上述药液在无菌条件下分装于平皿中(液层厚度小于9mm);在低温真空条件下冷冻干燥(参见实施例1),干燥后混合,在无菌条件下分装于中性硼硅玻璃管制硅化镀膜注射剂西林瓶中(冻干粉装量360mg/支),压冷冻用注射干燥无菌粉末用溴化丁基橡胶塞后,轧铝塑组合盖,即得。

[0092] 对比例1:

[0093] 原料配比如下:

	阿比多尔硫酸盐	48.2g (阿比多尔计 40.0g)
[0094]	磷酸氢二钠	11.0g
	注射用水	2000ml

[0095] 制成 100 支 (200mg/支)

[0096] 制备工艺:

[0097] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于80%处方量的溶媒注射用水中,加入处方量的阿比多尔硫酸盐加入,搅拌使完全溶解,用0.05mol/L氢氧化钠调节pH至3.0,加注射用水至全量;

[0098] 吸附除热源:在上述步骤药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于45℃条件下搅拌吸附30min后,分别用0.8μm和0.45μm微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0099] 过滤除菌:将上述步骤药液经孔径为0.22μm微孔过滤器过滤至已灭菌的洁净密闭容器中,备用;

[0100] 灌装、融封:将上述步骤药液在无菌条件下灌装于安瓿瓶中(装量10ml/支),融封。

[0101] 灭菌:将上述融封样品于121℃、-0.1Mpa条件下终端灭菌10min,即得。

[0102] 试验发现,样品溶液由灭菌前的无色澄明溶液,灭菌后变成橙黄色,且有大量析出物,采用高效液相色谱法对样品进行测定,发现灭菌前的样品含量为98.5%,灭菌后样品含量不到10%。

[0103] 对比例2:

[0104] 原料配比如下:

	阿比多尔盐酸盐	48.2g (阿比多尔计 40.0g)
	丙二醇	200.0g
[0105]	注射用水	至 2000ml

制成 100 支 (200mg/支)

[0106] 制备工艺:

[0107] 配液:将处方量的阿比多尔盐酸盐溶于处方量的丙二醇中,加入1500ml注射用水,用0.05mol/L氢氧化钠调节pH至3.0,加注射用水至全量;

[0108] 吸附除热源:在上述步骤药液中加入0.1% (g/V) 针用活性炭,于40℃~50℃条件下搅拌吸附30min后,分别用0.8μm和0.45μm微孔过滤器进行过滤,去除活性炭;

[0109] 过滤除菌:将上述步骤药液经孔径为0.22μm微孔过滤器过滤至已灭菌的洁净密闭

容器中,备用;

[0110] 灌装、融封:将上述步骤药液在无菌条件下灌装于安瓿瓶中(装量10ml/支),融封。

[0111] 灭菌:将上述融封样品于121℃、-0.1Mpa条件下终端灭菌10min,即得。

[0112] 试验发现,样品溶液由灭菌前的无色澄明溶液,灭菌后变成橙黄色,且有大量析出物,采用高效液相色谱法对样品进行测定,发现灭菌前的样品含量为99.3%,灭菌后样品含量不到5%。

[0113] 对比例3:

[0114] 原料配比如下:

阿比多尔硫酸盐 48.2g (阿比多尔计 40.0g)

磷酸氢二钠 30.0g

[0115] 甘露醇 48.0g

注射用水 2000ml

制成 800 支 (50mg/支)

[0116] 制备工艺:

[0117] 配液:将处方量的磷酸氢二钠溶于95%用量的注射用水中,加入处方量的主药加入,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,测得pH为4.0,有白色不溶物析出。

[0118] 对比例4:

[0119] 原料配比如下:

阿比多尔硫酸盐 48.2g (阿比多尔计 40.0g)

氢氧化钠 10.0g

[0120] 甘露醇 48.0g

注射用水 2000ml

制成 800 支 (50mg/支)

[0121] 制备工艺:

[0122] 配液:将处方量的氢氧化钠溶于85%用量的注射用水中,加入处方量的主药加入,搅拌使溶解后,加入处方量的甘露醇,搅拌使完全溶解,用0.01mol/L氢氧化钠溶液调节pH至3.0~4.0,加水至全量,静置后有白色不溶物析出,且有乳光现象。

[0123] 测试例:

[0124] 一、复溶测试

[0125] 观察实施例1-5所制备药物组合制剂的形状、有效成分重量含量、以及在5ml的5%葡萄糖注射液中的复溶效果,具体结果如表1所示。

[0126] 表1.

[0127]

项目	性状	含量(wt%)	复溶后
----	----	---------	-----

实施例一	白色粉末及疏松块状物	99.8	无色澄明液体
实施例二	白色粉末及疏松块状物	100.1	无色澄明液体
实施例三	白色粉末及疏松块状物	99.7	无色澄明液体
实施例四	白色粉末及疏松块状物	99.6	无色澄明液体
实施例五	白色粉末及疏松块状物	100.2	无色澄明液体

[0128] 二、相容性测试

[0129] 因本发明所提供的药物组合制剂为静脉滴注给药,故应对其给药时所用稀释剂进行考察,确保其具有良好的相容性;临床上静脉滴注常用稀释剂有(0.9%)氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液及复方氯化钠注射液。

[0130] 根据临床已上市片剂与胶囊剂用法用量,其3~6岁儿童每次50mg;6~12岁儿童每次100mg;12岁以上及成人每次200mg,根据不同疾病情况每天服用1~4次;拟定以200mg(阿比多尔计算),使用上述稀释剂分别溶解或稀释并稀释至250ml,测试结果如表2所示。

[0131] 表2.

[0132]

样品		5%葡萄糖注射液	0.9%氯化钠注射液	乳酸钠林格注射液		
给药前	对照	性状	无色澄明溶液	无色澄明溶液	无色澄明溶液	
		pH	4.28	5.71	6.62	
给药后 实施例	实施例一	性状	无色澄明溶液	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	
		pH	3.75	5.21	6.30	
	实施例二	性状	无色澄明溶液	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	
		pH	3.68	5.19	6.35	
	实施例三	性状	无色澄明溶液	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	
		pH	3.70	5.22	6.31	
	实施例四	性状	无色澄明溶液	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	
		pH	3.69	5.08	6.19	
	实施例五	性状	无色澄明溶液	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	
		pH	3.73	5.18	6.25	
	给药后 对比例	对比例 2	性状	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物	浑浊,有白色析出物
			pH	3.57	5.14	6.34

[0133] 由表2试验结果可知,由本发明实施例1-5所制备的药物组合制剂,相比于0.9%氯化钠注射液和乳酸钠林格注射液,与5%葡萄糖注射液有较好的相容性,能够获取无色澄明溶液且无析出物。

[0134] 由表2试验结果可知,由本发明实施例1-5所制备的药物组合制剂,相比于对比例2采用阿比多尔盐酸盐所制备的药物组合制剂,其与5%葡萄糖注射液有较好的相容性,能够获取无色澄明溶液且无析出物。