



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102008461 A

(43) 申请公布日 2011.04.13

(21) 申请号 201010524961.4

(22) 申请日 2010.10.25

(71) 申请人 北京世纪博康医药科技有限公司
地址 100070 北京市丰台科技园区海鹰路9
号金汤大厦3段203

(72) 发明人 郝守祝

(51) Int. Cl.

A61K 31/192(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种注射用布洛芬药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种注射用的布洛芬药物组合物,通过将磷酸二氢钾、氢氧化钠加入到布洛芬和精氨酸溶液中,达到最适的 pH 值,从而改善了布洛芬药物组合物在临床应用中的稳定性。实验表明,本发明组合物溶液用氯化钠注射液或葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液进行稀释后至少可以稳定存在 8 小时。

1. 一种注射用布洛芬药物组合物，包含布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠。
2. 根据权利要求 1 的布洛芬药物组合物，所述布洛芬是 R- 布洛芬、S- 布洛芬或者二者的混合物。
3. 根据权利要求 2 的布洛芬药物组合物，所述布洛芬是 S- 布洛芬。
4. 根据权利要求 1 的布洛芬药物组合物，所述精氨酸是 L- 精氨酸、D- 精氨酸或者二者的混合物。
5. 根据权利要求 1 的布洛芬药物组合物，其中布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠的质量比例是 1 : 0.5-5 : 0.1-1.5 : 0.01-0.2。
6. 根据权利要求 1 的布洛芬药物组合物，其中布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠的质量比例是 1 : 1-2 : 0.2-1 : 0.05-0.1。
7. 根据权利要求 1 的布洛芬药物组合物，还包含乙二醇、丙二醇或者二者的混合物。
8. 上述任一权利要求的布洛芬药物组合物，pH 是 6.5-10。
9. 根据权利要求 8 的布洛芬药物组合物，pH 是 7.5-9.5。
10. 权利要求 1-9 任一布洛芬药物组合物的制备方法，包括将布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠溶解于水混合均匀的步骤。
11. 权利要求 1-9 任一权利要求的布洛芬药物组合物在制备治疗疼痛、炎症、发热和布洛芬可缓解和治疗的疾病中的药物中的用途。

一种注射用布洛芬药物组合物

技术领域

[0001] 本发明公开了一种注射用的布洛芬药物组合物，具体的是包含布洛、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠的药物组合物，属于医药领域。

背景技术

[0002] 布洛芬，化学名 2-(4-异丁基苯基)丙酸，是临床上常用的非甾体类消炎镇痛药物，主要治疗关节炎、缓解诸如感冒、痛经等引起的多种类型轻度和中度疼痛。目前应用的布洛芬主要是消旋体，已有的研究证实 S-布洛芬在人体内具有药理活性，而 R-布洛芬基本无效，R-布洛芬进入人体后，约有 60% 转换为 S-布洛芬后才具有药理活性。

[0003] 由于布洛芬在水中的溶解度很低，因此制备一种易溶于水的布洛芬组合物成为一项药物行业关注的问题。尽管口服制剂通常是临床上的优先选择，但是常见的布洛芬剂型如片剂、散剂、胶囊等均存在溶出慢、吸收不完全等技术问题，另外对于一些不能、不适或不便使用口服药物患者，若能提供可注射的布洛芬，则可给这些患者提供一种新的疼痛缓解或发热治疗选择，因此注射用布洛芬组合物已经成为目前制药领域的技术热点。

[0004] 已有的技术，如 US5200558 通过将布洛芬与不低于布洛芬用量的精氨酸制备成精氨酸布洛芬盐，但是这会导致精氨酸的用量浪费，同时生产时需要采用多余的技术工序将精氨酸分离出来；CN018237649 针对上述问题进行了一定的技术改进，通过将精氨酸与布洛芬的摩尔比控制在不到 1 : 1，从而减少了生产步骤，但是实际应用中发现，此技术方案提供的组合物和氯化钠注射液或者葡萄糖注射液或者乳酸钠林格注射液配伍后稳定性不佳，会迅速变浑浊并且在 2 小时以内就会出现可见的药物析出，给实际临床应用带来了很大困难；CN031455042 公开了一种精氨酸和布洛芬的混合物，通过将二者溶解于乙醇然后蒸干乙醇获得，然而该申请依旧没有克服布洛芬精氨酸组合物溶解于氯化钠注射液或者葡萄糖注射液或者乳酸钠林格注射液稳定性不佳的问题，同时残留的乙醇会进一步加剧稳定性的降低；类似的技术方案，如 CN2009100933135 也制备了与 CN031455042 相似的复合物，同样不能解决在葡萄糖注射液或氯化钠注射液稀释后的长时间稳定性问题。

[0005] 由于布洛芬溶液（注射液）布洛芬浓度较高，直接注射于人体会产生严重的注射疼痛，因此临床需稀释后进行静脉输注。通常是采用 0.9% 的氯化钠注射液或者 5% 的葡萄糖注射液或者乳酸钠林格注射液稀释至 4mg/mL 或者更低浓度方可给病人使用，如上所述，现有技术领域提供的布洛芬溶液虽然初步解决了布洛芬溶解度低的问题，但是其所提供的布洛芬溶液在临床应用时在氯化钠注射液、葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液等中的稳定性很差，通常于 2 小时内就会出现沉淀，临床应用非常困难。

[0006] 因此，本领域依旧需要一种既解决了布洛芬的水溶性问题又能在氯化钠注射液、葡萄糖注射液和乳酸钠林格注射液等环境中保持长时间稳定的注射用布洛芬组合物。

发明内容

[0007] 申请人进行了大量的实验，欣喜的发现在通过将磷酸二氢钾和氢氧化钠加入到布洛芬、精氨酸溶液中所获得的组合物不仅解决了布洛芬水溶性差的问题，并且所制备的组合物在氯化钠注射液或葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液中的稳定性有了显著的提高，至少可以稳定存在 8 小时，明显优于现有技术提供的布洛芬注射液在氯化钠注射液或葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液中的稳定性。

[0008] 本发明的注射用布洛芬药物组合物，包含布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠。其中布洛芬、精氨酸、磷酸二氢钾、氢氧化钠的质量比例可以是 1 : 0.5-5 : 0.1-1.5 : 0.01-0.2，优选质量比例可以是 1 : 1-2 : 0.2-1 : 0.05-0.1。

[0009] 在本发明药物组合物中，所述布洛芬可以是 R- 布洛芬、S- 布洛芬或者二者的混合物消旋布洛芬 (RS- 布洛芬)，尽管只有 S- 布洛芬在人体内具有直接的生理活性，但是本领域技术人员公知，R- 布洛芬在人体内相关蛋白酶的作用下会转化为 S- 布洛芬，已有的大多数的布洛芬药物制剂也是采用消旋的布洛芬 (R- 布洛芬和 S- 布洛芬的混合物)，因此本发明中并不限定布洛芬的类型，无论采用何种布洛芬对映体最后在人体内所起到的药理活性都是一致的，基于生产和原料来源的考虑，本发明组合物优选采用 S- 布洛芬。

[0010] 在本发明药物组合物中，所述精氨酸是常见氨基酸的一种，本领域技术人员公知多数的氨基酸均有 D 或者 L 两种构型，同样的精氨酸也有 D- 精氨酸和 L- 精氨酸两种，二者的区别仅在于光学上的左手性和右手性，并不影响其药学理化性质，因此应用于本发明的精氨酸可以是 D- 精氨酸、L- 精氨酸或者二者的混合物。基于生产和原料来源的考虑，本发明优选的采用 L- 精氨酸。

[0011] 在本发明药物组合物中，通过加入磷酸二氢钾和氢氧化钠起到稳定的效果并使溶液环境达到合适的碱性，从而使本发明组合物溶液澄明并显著改善其在氯化钠注射液或葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液的稳定性，长时间不析出。本发明组合物适合的 PH 是 6.5-10，优选的本发明组合物 PH 是 7.8-9.5。

[0012] 在上述基础上，本发明组合物还可以加入布洛芬用量 1-5% 的乙二醇、丙二醇或者二者的混合物进一步增加本发明组合物的稳定性，以质量计。

[0013] 进一步的，本发明提供了所述注射用布洛芬组合物的制备方法，包括以下步骤：

[0014] 1. 将精氨酸，磷酸二氢钾、氢氧化钠和布洛芬加入到水中，搅拌均匀至溶解，澄明。

[0015] 2. 向上述溶液中加入活性炭，滤过，然后除去活性炭；加入注射用水，至所需浓度，然后用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物。

[0016] 在上述制备方法中，由于在实际生产中通常采用 60°C 或者 80°C 的注射用水，因此可以根据实际生产的需要在步骤 2 中加入冷却至室温的步骤。

[0017] 在上述基础上，以上述布洛芬药物组合物为半成品，进一步制备成药学领域常见的注射剂，包括但不限于下述几种注射剂型：

[0018] 1. 布洛芬注射液：将布洛芬药物组合物封装于安瓿瓶中，封口，高温

115-126℃（通常是 121℃）下灭菌 10-30min，包装、储存。在临床使用时，将其用氯化钠注射液或者葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液稀释至所需浓度。

[0019] 2. 布洛芬输液：先将输液瓶、胶塞等物品洗涤灭菌备用；将布洛芬药物组合物溶液与常规的输液用辅料水溶液混合均匀后灌装于输液瓶中，压塞，高温 115-126℃（通常是 121℃）下灭菌 10-40min，包装、储存。

[0020] 3. 布洛芬冻干粉针：先将西林瓶、胶塞等冻干用器材洗涤灭菌备用，然后将布洛芬药物组合物灌装于西林瓶中，冻干，封装然后存储。在临床使用时，将其用生理盐水或者葡萄糖溶液稀释至所需浓度。对于本领域技术人员，制备冻干粉针的技术是公知的。

[0021] 尽管在本领域应用的布洛芬均为布洛芬药物组合物的注射液这一剂型，本发明布洛芬药物组合物并不仅仅限于制备成上述注射制剂，本领域技术人员根据本发明的精神将其制备成其它的注射制剂，这依旧属于本发明的范围。

[0022] 相应的，本发明还提供了上述注射用布洛芬药物组合物及其制备的注射剂在制备治疗疼痛、炎症、发热等任何本领域已知的布洛芬制剂可以治疗的疾病的药物中的用途。对于本领域技术人员而言，本发明组合物具有治疗相关疾病的功效是显而易见的，给药方法和剂量可以根据临床要求进行相应的调整。

具体实施方式

[0023] 在下述实施例中，所给出的实施例仅用于说明可以实现本发明方案的技术步骤，并不限定本发明仅用下述方法实施。在下述实施例中，所用布洛芬均为消旋布洛芬，所用精氨酸为 L- 精氨酸，如申请人在发明内容中所述，本领域技术人员公知 R 或考 S 布洛芬、D- 精氨酸或者 D 和 L 精氨酸混合物可以做等同替代。

[0024] 实施例 1

[0025] 布洛芬 500g

[0026] 精氨酸 300g

[0027] 磷酸二氢钾 50g

[0028] 氢氧化钠 10g

[0029] 加水至 5L

[0030] 取 2L 注射用水，加入精氨酸和布洛芬，搅拌至溶解，然后加入磷酸二氢钾和氢氧化钠，搅拌使溶解并混合均匀，加入 0.2% (2g/L) 药用活性炭，搅拌 20min，过滤除去药用碳，然后加水至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 7.5，浓度为 100mg/mL。

[0031] 将布洛芬药物组合物封装于安瓿瓶中，121℃下灭菌 15min，包装然后储存，分装为 1000 瓶。在临床使用时，将其用生理盐水或者葡萄糖溶液稀释至所需浓度。

[0032] 实施例 2

[0033] 布洛芬 500g

[0034] 精氨酸 500g

[0035] 磷酸二氢钾 100g

[0036] 氢氧化钠 25g

[0037] 加水至 5L

[0038] 取 3L 注射用水，加入精氨酸和布洛芬，搅拌至溶解，然后加入磷酸二氢钾和氢氧化钠，搅拌使混合均匀，然后继续加水稀释至 5L，加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 30min，过滤除去药用碳，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 8.1，浓度为 100mg/ml。

[0039] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0040] 实施例 3

[0041] 布洛芬 500g

[0042] 精氨酸 800g

[0043] 磷酸二氢钾 250g

[0044] 氢氧化钠 40g

[0045] 加水稀释至 5L

[0046] 取 1L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠，搅拌使混合均匀，加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 30min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 8.5，浓度为 100mg/ml。

[0047] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0048] 实施例 4

[0049] 布洛芬 500g

[0050] 精氨酸 1500g

[0051] 磷酸二氢钾 400g

[0052] 氢氧化钠 80g

[0053] 加水稀释至 5L

[0054] 取 2L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠，搅拌至溶解，加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 30min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 9.1，浓度为 100mg/ml。

[0055] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0056] 实施例 5

[0057] 布洛芬 500g

[0058] 精氨酸 400g

[0059] 磷酸二氢钾 150g

[0060] 氢氧化钠 50g

[0061] 加水稀释至 5L

[0062] 取 3L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠，搅拌使混合均匀，加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 40min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 9.3，浓度为 100mg/ml。

[0063] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0064] 实施例 6

[0065] 布洛芬 500g

[0066] 精氨酸 400g

[0067] 磷酸二氢钾 150g

[0068] 氢氧化钠 50g

[0069] 乙二醇 10g

[0070] 加水稀释至 5L

[0071] 取 3L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠，搅拌使混合均匀，然后加入乙二醇混合均匀后加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 40min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 9.3，浓度为 100mg/ml。

[0072] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0073] 实施例 7

[0074] 布洛芬 500g

[0075] 精氨酸 600g

[0076] 磷酸二氢钾 200g

[0077] 氢氧化钠 10g

[0078] 丙二醇 25g

[0079] 加水稀释至 5L

[0080] 取 1L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠、丙二醇，搅拌使混合均匀，加入 0.2% 药用活性炭，搅拌 30min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物，所得溶液 PH 为 8.5，浓度为 100mg/ml。

[0081] 按照实施例 1 的方法制备药剂成品。

[0082] 实施例 8

[0083] 布洛芬 300g

[0084] 精氨酸 440g

[0085] 磷酸二氢钾 150g

[0086] 氢氧化钠 50g

[0087] 加水稀释至 5L

[0088] 取 2L 注射用水，加入精氨酸、布洛芬、磷酸二氢钾、氢氧化钠，搅拌使混合均匀，加入 0.2% (2g/L) 药用活性炭，搅拌 30min，过滤除去药用碳，然后继续加入注射用水稀释至 5L，0.22 μ m 微孔滤膜精滤，既得本发明组合物。浓度为 60mg/ml。

[0089] 按照实施例 1 的方法制备成注射液。

[0090] 对比实施例 1

[0091] 精氨酸 4.384kg

[0092] 布洛芬 5.62kg

[0093] 加水稀释至 56.21

[0094] 将精氨酸加入到 451 注射用水中溶解，然后加入布洛芬搅拌至混合均匀，所得

溶液 PH 为 7.4，将所得溶液用水稀释至 56.21，产生精氨酸：布洛芬为 0.92 : 1 的 100mg/ml 的溶液。

[0095] 对比实施例 2

[0096] 精氨酸 7.1g

[0097] 布洛芬 10g

[0098] 加水至 100ml

[0099] 将精氨酸置于 100ml 容量瓶中，加入 30ml 蒸馏水与室温下搅拌至完全溶解，再将布洛芬用无水乙醇溶解后缓慢加入到容量瓶中搅拌 30min 后加蒸馏水到定容刻度，加盖恒温 25℃ 搅拌 10h 至溶液澄清，开盖继续搅拌 2h，挥散乙醇，所得布洛芬溶液浓度为 100mg/ml，PH 为 7.2。

[0100] 对比实施例 3

[0101] 磷酸二氢钾 8g

[0102] 氢氧化钠 1g

[0103] 布洛芬 10g

[0104] 加水至 100ml.

[0105] 将磷酸二氢钾、氢氧化钠置于 100mL 容量瓶中，加入 50mL 蒸馏水与室温下搅拌至完全溶解，再将布洛芬用无水乙醇溶解后缓慢加入到容量瓶中搅拌 30min 后加蒸馏水到定容刻度，此时发现所得溶液在停止搅拌后迅速产生沉淀，溶液浑浊，说明单纯的磷酸二氢钾、氢氧化钠混合物无法改善布洛芬在水中的溶解性。

[0106] 申请人对本发明制备的布洛芬药物组合物和现有技术提供的布洛芬注射液的稳定性进行了观察。

[0107] 样品 1：本发明实施例 3 所得布洛芬药物组合物 10ml。

[0108] 样品 2：对比实施例 1 所得布洛芬药物组合物 10ml。

[0109] 样品 3：对比实施例 2 所得布洛芬药物组合物 10ml。

[0110] 测试方法：室温下将样品分别加入到 100mL.9% 的氯化钠注射液、5% 的葡萄糖注射液和乳酸钠林格注射液中，在澄明度检查仪灯下观察其能够保持澄明时间，所得结果如下表所示：

[0111] 表 1：不同样品的澄明时间

	样品 1	样品 2	样品 3
[0112] 0.9%氯化钠注射液	澄明液体，3h 有轻微乳光	10min 内变浑浊	5min 内变浑浊
5%葡萄糖注射液	8 小时内均为澄明液体	10min 内变浑浊，2 小时有析出	5min 内变浑浊，1 小时有析出
乳酸钠林格注射液	8 小时内均为澄明液体	10min 内变浑浊	5min 内变浑浊

[0113] 由表 1 可见，本发明布洛芬药物组合物在临床应用时，采用 0.9% 的氯化钠注射液或者 5% 的葡萄糖注射液或者乳酸钠林格注射液稀释后的稳定性显著优于现有技术可以

提供的布洛芬注射液。

[0114] 申请人对本发明药物组合物中加入丙二醇、乙二醇等的效果进行了观察，测试方法如上，所得结果如下表：

[0115] 样品 1：本发明实施例 5 组合物。

[0116] 样品 2：本发明实施例 6 组合物。

[0117] 表 2：不同样品的澄明时间

[0118]

	样品 1	样品 2
0.9%氯化钠注射液	澄明液体，3h 有轻微乳光	澄明液体，4h 有轻微乳光
5%葡萄糖注射液	8 小时内均为澄明液体	10 小时内均为澄明液体
乳酸钠林格注射液	8 小时内均为澄明液体	10 小时内均为澄明液体

[0119] 由表 2 可见，在本发明药物组合物的基础上加入乙二醇等能进一步改善本发明组合物经 0.9%的氯化钠注射液和 5%的葡萄糖注射液和乳酸钠林格注射液稀释后的澄明时间和稳定时间。