



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104856946 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201510262507. 9

(22) 申请日 2015. 05. 21

(71) 申请人 广东南国药业有限公司

地址 524017 广东省湛江市机场路 16 号

(72) 发明人 庞华兴

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

代理人 胡辉

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 31/573(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

A61P 37/08(2006. 01)

A61P 37/02(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液及其  
制备工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液,包含下列组分:地塞米松磷酸钠、枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、注射用水。本发明地塞米松磷酸钠注射液配方中,采用枸橼酸钠代替传统的地塞米松磷酸钠类产品制备工艺中的丙二醇,并减少亚硫酸氢钠的用量,既确保注射液的稳定性,又提高了用药安全性。本发明地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺,有效控制生产过程的杂质产生,进一步提高了用药安全性。

1. 一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液,包含下列组分:地塞米松磷酸钠、枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、注射用水。

2. 根据权利要求1所述的地塞米松磷酸钠注射液,其特征在于:所述注射液按重量百分比,包含下列组分:地塞米松磷酸钠 0.5 ~ 0.59%、枸橼酸钠 1 ~ 2%、亚硫酸氢钠 0.05 ~ 0.15%、余量的注射用水。

3. 根据权利要求1所述的地塞米松磷酸钠注射液,其特征在于:所述注射液按重量百分比,包含下列组分:地塞米松磷酸钠 0.5%、枸橼酸钠 1 ~ 2%、亚硫酸氢钠 0.05 ~ 0.15%、余量的注射用水。

4. 根据权利要求1所述的地塞米松磷酸钠注射液,其特征在于:所述注射液还包含适量的 pH 调节剂。

5. 根据权利要求1所述的地塞米松磷酸钠注射液,其特征在于:注射液的 pH 为 7.0 ~ 8.5。

6. 根据权利要求1 ~ 5 任意一项所述的地塞米松磷酸钠注射液,其特征在于:pH 调节剂为枸橼酸或氢氧化钠。

7. 一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺,包括以下步骤:按配比称取各组分原料,将各组分溶于注射用水,调节 pH,过滤灭菌后灌封,再经过湿热灭菌制备得到地塞米松磷酸钠注射液;

其中地塞米松磷酸钠注射液的组分如权利要求1 ~ 6 任意一项所述。

8. 根据权利要求7所述的地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺,其特征在于:注射用水的温度 < 40°C。

9. 根据权利要求7所述的地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺,其特征在于:注射液从配置到灌封结束时间不超过 6 小时。

10. 根据权利要求7所述的地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺,其特征在于:包括以下步骤:

按配比称取各组分原料,将各组分溶于 40°C 以下的注射用水,搅拌使各组分充分溶解;用枸橼酸或氢氧化钠调节 pH 为 7.0 ~ 8.5,经过滤灭菌至可见异物合格后用安瓿瓶灌封,其中安瓿瓶内充足氮气,从配置到灌封结束控制时间不超过 6 小时;对封灌后的注射液进行 100°C、湿热灭菌 10 ~ 15 分钟;

其中地塞米松磷酸钠注射液的组分如权利要求1 ~ 6 任意一项所述。

## 一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液及其制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明属于药剂学领域,特别涉及一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液及其制备工艺。

### 背景技术

[0002] 地塞米松磷酸钠属糖皮质激素类药物,为白色或微黄色粉末,无臭,微有苦味,易吸潮,易溶于水,难溶于氯仿、乙醚、丙酮。其注射液属注射剂,是一种常用药品,为无色的澄明液体。主要用于治疗过敏性与自身免疫性炎症疾病,多用于结缔组织病、活动性风湿病、类风湿性关节炎、红斑狼疮、严重支气管哮喘、严重皮炎、溃疡性结肠炎、急性白血病等,也用于某些严重感染及中毒、恶性淋巴瘤的综合治疗。因其疗效显著且价格低廉,在临床上广泛应用。

[0003] 上世纪末,国内有研究者发现,因国产的地塞米松磷酸钠原料与进口原料的工艺不同,国内企业改用国产原料生产的地塞米松磷酸钠注射液产品易出现白点、沉淀、变色等问题,原因是地塞米松磷酸钠易水解生成几乎不溶于水的地塞米松,地塞米松易被氧化,使药液变色。众多学者和生产企业对如何防止高温和 pH 值变化引起地塞米松磷酸钠水解进行了重点研究,对地塞米松磷酸钠注射液的杂质研究关注较少。

[0004] 《中国药典》(2010 年版二部)首次增订了地塞米松磷酸钠注射液的有关物质检查,对地塞米松、杂质 I 以及其他杂质的限度做了规定。药品检验机构对市售地塞米松磷酸钠注射液的抽样结果显示,多家企业多批次的地塞米松磷酸钠注射液“有关物质超标”、“含量测定结果低于标准规定”,严重影响药品质量。

[0005] 鉴于地塞米松磷酸钠注射液在生产和放置过程中容易产生杂质,影响用药安全,目前市面上产品多添加稳定剂,如丙二醇和亚硫酸氢钠,其中丙二醇有助于维持注射液稳定性,亚硫酸氢钠为抗氧化剂。但是研究表明丙二醇对皮肤及黏膜有一定的刺激性;而亚硫酸氢钠对皮肤、眼、呼吸道有刺激性,可引起过敏反应,可引起角膜损害,导致失明,还可引起哮喘;大量口服引起恶心、腹痛、腹泻、循环衰竭、中枢神经抑制,亚硫酸氢钠的规定使用浓度为 0.05 ~ 1%,药物制剂注解该品种处方用浓度为 0.2%。

[0006] 因此在地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺中,要发挥辅料对于地塞米松磷酸钠注射液稳定性的功效,同时还要克服辅料产生的不良影响,从而保证药品质量。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液及其制备工艺。

[0008] 本发明所采取的技术方案是:

[0009] 一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液,包含下列组分:地塞米松磷酸钠、枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、注射用水。

[0010] 作为上述地塞米松磷酸钠注射液的进一步改进,所述注射液按重量百分比,包含

下列组分：地塞米松磷酸钠 0.5 ~ 0.59%、枸橼酸钠 1 ~ 2%、亚硫酸氢钠 0.05 ~ 0.15%、余量的注射用水。

[0011] 作为上述地塞米松磷酸钠注射液的进一步改进，所述注射液按重量百分比，包含下列组分：地塞米松磷酸钠 0.5%、枸橼酸钠 1 ~ 2%、亚硫酸氢钠 0.05 ~ 0.15%、余量的注射用水。

[0012] 作为上述地塞米松磷酸钠注射液的进一步改进，注射液还包含适量的 pH 调节剂。

[0013] 作为上述地塞米松磷酸钠注射液的进一步改进，注射液的 pH 为 7.0 ~ 8.5。

[0014] 作为上述地塞米松磷酸钠注射液的进一步改进，pH 调节剂为枸橼酸或氢氧化钠。

[0015] 一种高安全性的地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺，包括以下步骤：按配比称取各组分原料，将各组分溶于注射用水，调节 pH，过滤灭菌后灌封，再经过湿热灭菌制备得到地塞米松磷酸钠注射液；

[0016] 其中地塞米松磷酸钠注射液的组分如上所述。

[0017] 作为上述制备工艺的进一步改进，注射用水的温度 < 40℃。

[0018] 作为上述制备工艺的进一步改进，注射液从配置到灌封结束时间不超过 6 小时。

[0019] 作为上述制备工艺的进一步改进，包括以下步骤：按配比称取各组分原料，将各组分溶于 40℃ 以下的注射用水，搅拌使各组分充分溶解，用枸橼酸或氢氧化钠调节 pH 为 7.0 ~ 8.5；经过滤灭菌至可见异物合格后用安瓿瓶灌封，其中安瓿瓶内充足氮气，从配置到灌封结束控制时间不超过 6 小时；对封灌后的注射液进行 100℃、湿热灭菌 10 ~ 15 分钟；

[0020] 其中地塞米松磷酸钠注射液的组分如上所述。

[0021] 本发明的有益效果是：

[0022] 本发明地塞米松磷酸钠注射液配方中，采用枸橼酸钠（也叫柠檬酸钠）代替传统的地塞米松磷酸钠类产品制备工艺中的丙二醇，并减少亚硫酸氢钠的用量，既确保注射液的稳定性，又提高了用药安全性。

[0023] 由于制备枸橼酸钠的原料基本来源于粮食，因而绝对安全可靠，对人类健康不会产生危害。联合国粮农组织与世界卫生组织对其每日摄入量不作任何限制，可认为该品属于无毒品。枸橼酸钠具有极好的溶解性能，并且溶解性随水温升高而增加；它还具有良好的 pH 调节及缓冲性能，枸橼酸钠是一种弱酸强碱盐，与枸橼酸配伍可组成较强的 pH 缓冲剂。

[0024] 本发明地塞米松磷酸钠注射液的制备工艺，有效控制生产过程的杂质产生，进一步提高了用药安全性。

#### 附图说明

[0025] 图 1 为实施例 1 灭菌后的 HPLC 色谱图；

[0026] 图 2 为实施例 2 灭菌后的 HPLC 色谱图。

#### 具体实施方式

[0027] 《中国药典》对于地塞米松磷酸钠注射液的规定：

[0028] 《中国药典》(2010 年版二部) 规定，本品为地塞米松磷酸钠的灭菌水溶液，含地塞米松磷酸钠应为标示量的 90.0% ~ 110.0%。对于有关物质的规定：地塞米松磷酸钠的供

试品溶液色谱图中如有与对照品溶液色谱图中地塞米松保留时间一致的峰,按外标法以峰面积计算,不得过标示量的 0.5%;如显其他杂质峰,与地塞米松磷酸钠峰相对保留时间约为 0.25 的杂质(杂质 I)峰面积,不得大于对照溶液的主峰面积(1.0%),其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.5 倍(0.5%),杂质 I 与其他杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(2%);供试品溶液色谱图中与地塞米松磷酸钠峰相对保留时间为 0.2 之前的辅料峰忽略不计。

[0029] 地塞米松磷酸钠注射液生产工艺如下:

[0030] 接取配置量的新鲜注射用水于配制罐中,冷却至 40℃ 以下,取出适量注射用水备用(10% v/v)。按照以下实施例中的配比,加配置量所需的枸橼酸钠、亚硫酸氢钠搅拌 10 分钟溶解,加入配置量地塞米松磷酸钠,搅拌 10 分钟使溶解,再加入 40℃ 以下备用注射用水稀释至全量,充分搅拌 20 分钟,用枸橼酸或氢氧化钠调节 pH 为 7.0 ~ 8.5,含量合格后,经 0.8um 钛棒过滤器(材质为高纯钛或多孔钛合金)粗滤,0.45um 折叠筒式过滤器(聚醚砜微孔滤膜)过滤,0.22um 折叠筒式过滤器(聚醚砜微孔滤膜)精滤至可见异物合格后灌装。

[0031] 采用 1ml 安瓿灌装,安瓿空间充足氮气。药液从配置到灌装结束不超过 6 小时,无菌灌装更佳。对灌装后的注射液进行灭菌,灭菌条件为 100℃、湿热灭菌 10 ~ 15 分钟。

[0032] 对注射液进行灭菌前以及灭菌后的指标监控,其中杂质的检测用高效液相色谱法(HPLC)。

[0033] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明内容。

[0034] 地塞米松磷酸钠注射液组成成分如下,见表 1:

[0035]

成分	实施例 1 (20130425-1)	实施例 2 (20130425-2)
地塞米松磷酸钠 g	5.008	5.186
枸橼酸钠 g	15.048	15.080
亚硫酸氢钠 g	1.020	1.023
调 pH 用枸橼酸 g	0.042	0.031
配置量 ml	1000	1000

[0036] 对上述实施例进行指标检测,实验结果见图 1、图 2 和表 2,表 2 如下:

[0037]

项目	实施例 1 (20130425-1)		实施例 2 (20130425-2)	
	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后
pH	7.55	7.57	7.71	7.74
最大单杂%	0.138	0.171	0.144	0.167
地塞米松%	0.079	0.162	0.083	0.153
总杂%	0.625	0.879	0.644	0.753
颜色	无色的澄明 液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体
结论 (是否符合国家药典规定)	合格	合格	合格	合格

[0038] 结论:图 1 为实施例 1 灭菌后的 HPLC 色谱图;其中 9 号峰,保留时间为 18.211,为地塞米松磷酸钠峰;12 号峰,保留时间为 28.733,为地塞米松峰;图 2 为实施例 2 灭菌后的 HPLC 色谱图;其中 5 号峰,保留时间为 17.969,为地塞米松磷酸钠峰;8 号峰,保留时间为 28.616,为地塞米松峰;相应数值已公开在表 2 中。综上所述,实施例 1 和 2 得到的产品合格,符合国家 2010 年药典规定。产品的检测指标明显优于上市样品。

[0039] 生产过程中放置时间的研究实验

[0040] 注射液生产过程中时间长短对注射液指标的影响,见表 3:

[0041]

成分	实施例 3 (20130428)
地塞米松磷酸钠 g	2.542
枸橼酸钠 g	7.511
亚硫酸氢钠 g	0.512
调 pH 用枸橼酸 g	0.021
配置量 ml	500

[0042] 对上述实施例进行指标检测,结果如下,见表 4:

[0043]

项目	实施例 3 (20130428)		
	0h	6h	灭菌后
pH	7.66	7.71	7.57
最大单杂%	0.136	0.137	0.172
地塞米松%	0.074	0.079	0.172
总杂%	0.681	0.619	0.867
颜色	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体
结论 (是否符合国家药典规定)	合格	合格	合格

[0044] 结论:实施例 3 中注射液 40℃放置 6 小时的关键指标基本没有发生变化,灭菌后有关物质增加了 0.2%左右。但仍然符合国家药典 2010 年药典规定。

[0045] 注射液保存中稳定性的研究实验

[0046] 对 20140308 批次的注射液进行常温保存,并对其稳定性等各项指标进行测试,结果见表 5:

[0047]

项目	0 个月	3 个月	9 个月	12 个月
pH	7.66	7.81	7.86	8.01

[0048]

最大单杂%	0.32	0.4	0.42	0.4
地塞米松%	0.17	0.44	0.44	0.18
总杂%	1.2	1.9	1.9	1.8
含量%	100.3	99.79	95.2	103.7
颜色	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体
结论	合格	合格	合格	合格

[0049] 结论:本发明的地塞米松磷酸钠注射液稳定性好,放置一年各项指标均符合国家药典规定,为合格产品。

[0050] 与上市产品进行对比

[0051] 以天津药业集团新郑股份有限公司出品的地塞米松磷酸钠注射液（批号为 1303272）为参照，对比本发明实施例 1 和 2（分别为 20130425-1 和 20130425-2 批次的产品）的地塞米松磷酸钠注射液的各项参数。

[0052] 相关的监控指标检测结果如下，见表 6：

[0053]

项目	灭菌后 0 天的检测结果			高温 60°C 5 天检测结果		
	实施例 1 20130425-1	实施例 2 20130425-2	新郑 1303272	实施例 1 20130425-1	实施例 2 20130425-2	新郑 1303272
pH	7.57	7.74	7.90	7.62	7.83	7.87
最大单杂%	0.171	0.167	0.214	0.835	0.414	2.301
地塞米松%	0.162	0.153	0.597	0.835	0.567	2.301
总杂%	0.879	0.753	1.604	1.983	1.868	5.528
颜色	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体	无色的澄 明液体
结论	合格	合格	不合格	不合格	不合格	不合格

[0054] 总结：由表 6 可知在常温下，本工艺的产品（包括实施例 1 和 2）符合药典 2010 的规定，参照产品（新郑 1303272）在地塞米松的含量方面稍微超标，所以不符合药典的规定。此外，温度是降解加速器，温度越高分解越快，高温 60°C 5 天时，实施例 1 和 2 最大单杂、地塞米松部分超标；而参照产品（新郑 1303272）几项指标均严重超标。所以本发明工艺的实施例 1 和 2 在高温耐受以及稳定性方面的结果好于天津药业集团新郑股份有限公司出品的地塞米松磷酸钠注射液（批号为 1303272）。



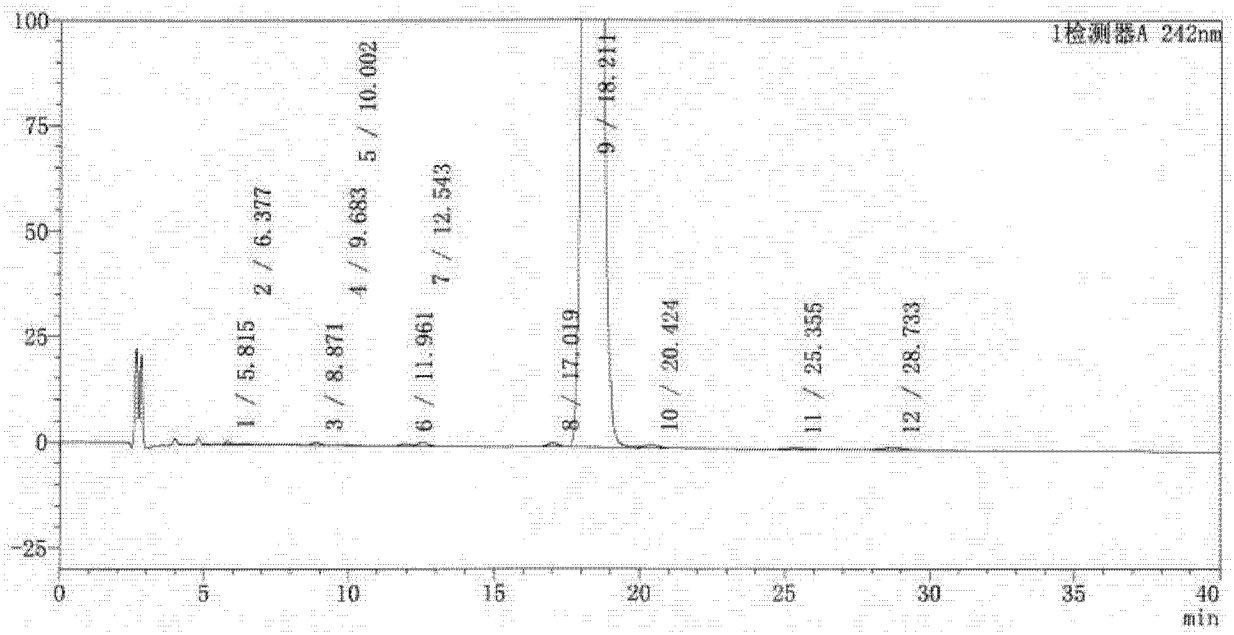


图 1

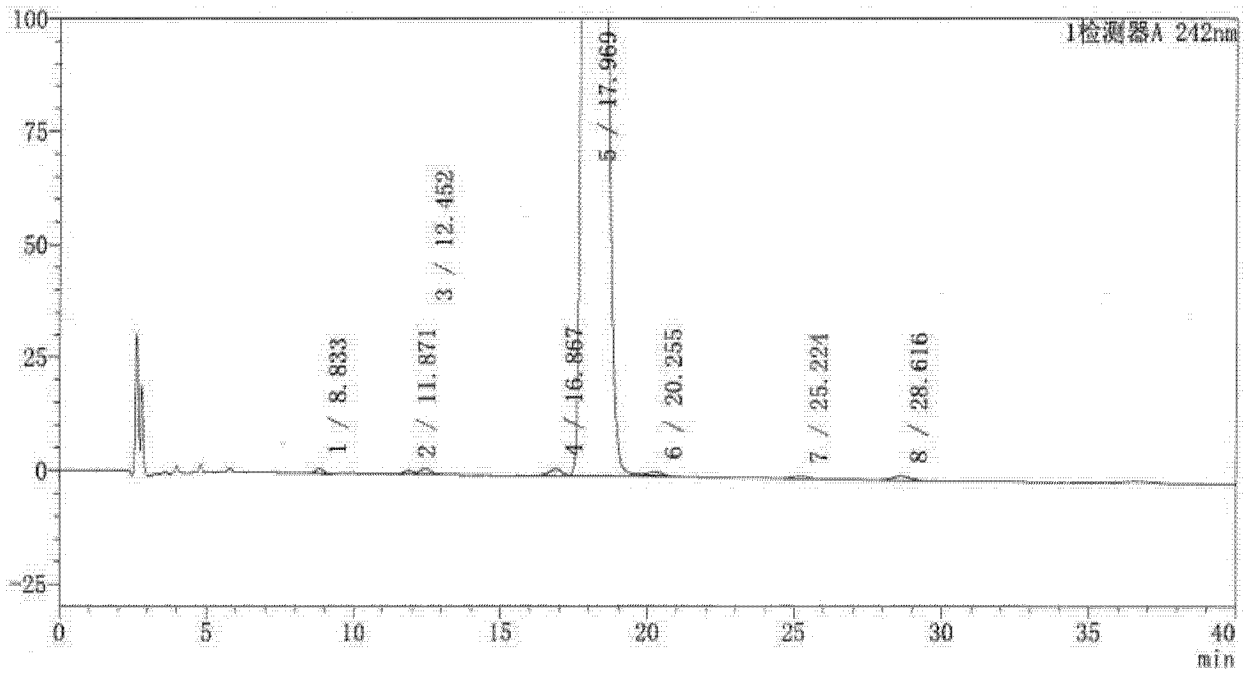


图 2