



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106474056 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(21)申请号 201610968042.3

(22)申请日 2016.11.06

(71)申请人 成都先先先生物科技有限公司

地址 610000 四川省成都市武侯区顺和街
10号1幢1层21号

(72)发明人 付裕

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/047(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物

(57)摘要

本发明公开了一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物,该注射用药物组合物主要由叶黄素的盐溶于注射用水,加入草酸和/或草酸钠作为pH调节剂调节药液pH值制成的注射用药物组合物,所述草酸和/或草酸钠的用量为0.1mg~200.0mg/100ml。本发明能够使该注射液pH值更加稳定,叶黄素降解物质较现有技术大大降低,在避免使用其他增加临床应用风险的助溶剂的情况下,提高叶黄素注射液的澄明度,特别是解决了叶黄素注射液采用现有技术产品在贮存时间较长的情况下出现小白点、白块、溶液浑浊的问题,可以保证产品的可见异物检查符合药品质量标准的规定,便于临床用药和推广。

1. 一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 主要由叶黄素的盐溶于注射用水, 加入草酸和/或草酸钠作为pH调节剂调节药液pH值制成的注射用药物组合物, 所述草酸和/或草酸钠的用量为0.1mg~200.0mg/100ml。

2. 根据权利要求1所述的一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 还包括渗透压调节剂, 所述渗透压调节剂为葡萄糖、氯化钠、木糖醇、甘露醇、果糖中的任意一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 所述叶黄素的盐包括叶黄素盐酸盐、叶黄素磷酸盐。

4. 根据权利要求1或3所述的一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 所述叶黄素的盐的浓度以叶黄素计算为10mg~10g/100ml。

5. 根据权利要求1所述的一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 所述药液pH值为3.0~6.0。

6. 根据权利要求1所述的一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物, 其特征在于, 所述叶黄素药物注射制剂剂型为注射液。

一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地,涉及一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物。

背景技术

[0002] 叶黄素是从中药川芎中提取的生物碱,化学结构为四甲基吡嗪,是一种新型钙离子拮抗剂,具有活血化瘀、抗血小板凝集、兴奋延髓呼吸中枢及血管运动中枢、扩张血管及支气管平滑肌、改善微循环等多种作用,临床用于用于闭塞性脑血管疾病如脑供血不全、脑血栓形成、脑栓塞及其他缺血性血管疾病如冠心病、脉管炎等。叶黄素的注射液已为中医药治疗现代难症做出极大贡献。

[0003] 由于叶黄素在水溶液中溶解性极差,因此将其制成叶黄素盐酸盐或叶黄素磷酸盐以增加其水溶性。目前市售的叶黄素注射液主要有叶黄素盐酸盐、叶黄素磷酸盐的小容量注射液,以及在叶黄素盐酸盐、叶黄素磷酸盐溶液中加入葡萄糖或氯化钠作为渗透压调节剂制成的大容量注射液。但在制备上述注射液时,必需将药液的pH值调节到适合人体注射给药的一定范围,目前文献报道使用的pH值调节剂均为氢氧化钠溶液或使用盐酸溶液、磷酸溶液,但采用上述pH值调节剂制备的叶黄素注射液在长期贮存和冬季低温条件下容易析出细小白点、白块、溶液浑浊等沉淀物,致使产品的可见异物检查项不合格。现有技术是在溶液中加入聚山梨酯80作为助溶剂,以解决产品出现小白点、白块、溶液浑浊等沉淀物的问题。但聚山梨酯80由于具有溶血和降压的作用,且在贮存和高温灭菌过程中容易酸败,导致含有聚山梨酯80的注射液临床应用风险较高,给临床用药和推广带来不便。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是提供一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物。

[0005] 该注射用药物组合物采用草酸、草酸钠作为pH调节剂,并通过创造性劳动发现采用草酸、草酸钠作为pH调节剂时,药液pH值更加稳定,叶黄素降解物质较现有技术大大降低,在避免使用其他增加临床应用风险的助溶剂的情况下,令人满意地解决了叶黄素注射液在长期贮存和冬季低温条件下容易析出细小白点、白块、溶液浑浊的问题。

[0006] 本发明解决上述问题所采用的技术方案是:一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物,主要由叶黄素的盐溶于注射用水,加入渗透压调节剂,并加入草酸和/或草酸钠作为pH调节剂调节药液pH值制成的注射用药物组合物,所述草酸和/或草酸钠的用量为0.1mg~200.0mg/100ml。

[0007] 所述渗透压调节剂为葡萄糖、氯化钠、木糖醇、甘露醇、果糖中的任意一种或几种。渗透压调节剂的用量是现有技术,氯化钠用量为0.9g/100ml;葡萄糖、木糖醇、甘露醇、果糖用量均为5g/100ml~10g/100ml。

[0008] 所述叶黄素的盐包括叶黄素盐酸盐、叶黄素磷酸盐。

- [0009] 所述叶黄素的盐的浓度以叶黄素计算为10mg~10g/100ml。
- [0010] 所述药液pH值为3.0~6.0。
- [0011] 所述叶黄素药物注射制剂剂型为注射液。
- [0012] 上述提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物的制备方法,包括下述步骤:
- [0013] (1) 称取叶黄素的盐以叶黄素计算量0.1g~100g、草酸和/或草酸钠2mg~4.0g;
- [0014] (2) 草酸、草酸钠分别配制成10g/100ml~20g/100ml的溶液,备用;
- [0015] (3) 叶黄素的盐、氯化钠加入30℃~40℃的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入的活性炭,所述活性炭用量为0.02g/100ml,搅拌15分钟,过滤脱碳;
- [0016] (4) 步骤(3)所得滤液用步骤(2)配置的草酸和/或草酸钠溶液调节pH值为3.0~7.0,加入40℃以下(30℃~40℃)的注射用水至1000ml;
- [0017] (5) 将步骤(4)所得药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。
- [0018] 所述步骤(1)中草酸用量为1mg~2.0g、草酸钠用量为1mg~2.0g。
- [0019] 所述步骤(1)中还包括渗透压调节剂9.0g。
- [0020] 所述渗透压调节剂为氯化钠。
- [0021] 上述方案中,加入草酸和/或草酸钠是指加入的可以是草酸、草酸钠中的任一种,或者是草酸、草酸钠以任意比例配比;在步骤(2)中,加入的草酸、草酸钠中的一种,则制成一种溶液,如包括草酸、草酸钠两种,则分别配制成溶液备用;叶黄素的盐、渗透压调节剂的用量可采用现有技术的用量,根据现有技术的用量调整。
- [0022] 综上所述,本发明的有益效果是:本发明通过实验研究发现,在叶黄素药物注射制剂中,采用草酸、草酸钠作为pH调节剂时,药液pH值更加稳定,叶黄素降解物质较现有技术大大降低,在避免使用其他增加临床应用风险的助溶剂的情况下,令人满意地解决了叶黄素注射液采用现有技术产品在贮存过程中容易析出细小白点、白块、溶液浑浊的问题,可以保证叶黄素注射液在贮存过程中能够稳定的保持注射液的可见异物检测符合药品质量标准的规定,便于临床用药和推广。
- [0023] 本发明通过创造性劳动,对叶黄素注射液中析出的细小白点、白块、溶液浑浊的原因进行分析和研究,确定沉淀物质主要是原料游离碱析晶和少量降解产物,出现上述原因可能与溶液的pH值以及pH调节剂所用酸、碱的种类有关。因此使用草酸钠作为pH调节剂,并使用草酸作为pH值反调节剂,在避免使用其他增加临床应用风险的助溶剂的情况下,以解决本品在长期贮存和冬季低温条件下容易析出细小白点、白块、溶液浑浊的问题。

具体实施方式

- [0024] 下面结合实施例,对本发明作进一步的详细说明,但本发明的实施方式不限于此。
- [0025] 实施例1
- [0026] 一种提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物的制备方法,包括下述步骤:(1)称取原料药以叶黄素计算量0.1g~100g、氯化钠9.0g、草酸1mg~2.0g、草酸钠1mg~2.0g;(2)草酸、草酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。(3)加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.02%(g/ml)的活性炭,搅拌15分钟,过滤脱碳。(4)滤液用草酸或草酸钠溶液调节pH值为3.0~7.0,加入40℃以下的注射用水至1000ml;(5)药液

过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。

[0027] 本实施例具体各组分的成分及其含量如下:

盐酸叶黄素 0.8g

氯化钠 9.0g

[0028]

草酸 1.0g

草酸钠 2.0g

[0029] 草酸、草酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。盐酸叶黄素、氯化钠加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.02%的活性炭(即活性炭用量为0.02g/100ml),搅拌15分钟,过滤脱碳。滤液用草酸或草酸钠溶液调节pH值为3.8~4.2,加入40℃以下的注射用水至1000ml。药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。

[0030] 实施例2

[0031] 或者,上述提高叶黄素药物注射制剂稳定性的注射用药物组合物按下述步骤制备:

[0032] (1)称取原料药以叶黄素计算量0.1g~100g、草酸1mg~2.0g、草酸钠1mg~2.0g;(2)草酸、草酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。(3)加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.02%(g/ml)的活性炭,搅拌15分钟,过滤脱碳。(4)滤液用草酸或草酸钠溶液调节pH值为3.0~7.0,加入40℃以下的注射用水至1000ml;(5)药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。

[0033] 本实施例具体各组分的成分及其含量如下:

[0034] 盐酸叶黄素 20g

[0035] 草酸 1.0g

[0036] 草酸钠 2.0g

[0037] 草酸、草酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。盐酸叶黄素加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.02%的活性炭(即活性炭用量为0.02g/100ml),搅拌15分钟,过滤脱碳。滤液用草酸或草酸钠溶液调节pH值为3.8~4.2,加入40℃以下的注射用水至1000ml。药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。

[0038] 实施例3

[0039] 叶黄素氯化钠注射液稳定性比较试验

[0040] 利用本发明所制得叶黄素氯化钠注射液的可见异物检测符合药品质量标准的规定,且溶液稳定性很好,在避免使用其他增加临床应用风险的助溶剂的情况下,解决了叶黄素氯化钠注射液在贮存过程中易出现小白点、白块、溶液浑浊等问题。利用本发明所制得的叶黄素氯化钠注射液按照中国药典2005年版二部附录XIX C药物制剂稳定性试验指导原则的相关要求,分别考察了在25℃放置24个月、40℃放置6个月、60℃放置10天、0~5℃低温放置20天药物稳定性,结果在上述试验条件下产品质量稳定,各项检测指标均符合本品质量标准的规定。

[0041] 药理实验结果表明:利用本发明所制得的稳定的叶黄素氯化钠注射液无溶血性、

无过敏性、无刺激性,符合注射给药的要求。

[0042] 表1 25℃稳定性考察结果

[0043]

批号	时间(月)	性状	pH 值	有关物质%	有关物质个数	可见异物	叶黄素含量%
氢氧化钠、 盐酸调节 pH 成品	0	无色澄明溶液	4.45	0.06	2	无	96.56
	3	无色澄明溶液	4.50	0.07	2	无	96.35
	6	无色溶液、白点	4.60	0.10	2	不符合规定	96.00
	9	无色溶液、白点	4.58	0.12	2	不符合规定	95.04
	12	无色溶液、白点	4.60	0.24	3	不符合规定	94.54
	18	无色溶液、白块	4.60	0.44	4	不符合规定	94.27
	24	无色溶液、白块	4.62	0.58	4	不符合规定	94.2
草酸钠、草 酸调节 pH 成品	0	无色澄明溶液	4.06	0.014	2	符合规定	97.06
	3	无色澄明溶液	4.08	0.021	2	符合规定	97.17
	6	无色澄明溶液	4.05	0.029	2	符合规定	96.96
	9	无色澄明溶液	4.02	0.079	2	符合规定	96.95
	12	无色澄明溶液	4.05	0.081	2	符合规定	96.89
	18	无色澄明溶液	4.06	0.096	2	符合规定	96.75
	24	无色澄明溶液	4.06	0.107	2	符合规定	96.52

[0044] 表2 盐酸叶黄素氯化钠注射液60℃稳定性考察结果

[0045]

样品	时间	性状/颜色	pH 值	可见异物	盐酸叶黄素含量%	有关物质个数	有关物质%
氢氧化钠、盐酸 调节 pH 成品	0 天	无色澄明药液	4.45	无	96.56	2	0.060
	5 天	无色澄明药液	4.57	无	94.05	4	0.457
	10 天	无色澄明药液	4.62	少量白点	93.70	4	0.465
草酸钠、草酸调 节 pH 成品	0 天	无色澄明药液	4.06	无	97.06	2	0.014
	5 天	无色澄明药液	4.06	无	96.67	2	0.059
	10 天	无色澄明药液	4.06	无	96.58	3	0.067

[0046] 表3 40℃稳定性考察结果

[0047]

样品	时间 (月)	性状	pH 值	有关物质%	有关物 质个数	可见异物	盐酸叶黄 素含量%
氢氧化钠、 盐酸调节 pH 成品	0	无色澄明溶液	4.45	0.06	2	符合规定	96.56
	1	无色澄明溶液	4.51	0.11	2	符合规定	95.35
	2	无色澄明溶液	4.61	0.10	2	符合规定	94.75
	3	无色澄明溶液	4.65	0.11	3	白点	95.30
	6	无色澄明溶液	4.71	0.21	4	白点	95.20
草酸钠、草 酸调节 pH 成品	0	无色澄明溶液	4.06	0.014	2	符合规定	97.06
	1	无色澄明溶液	4.10	0.041	2	符合规定	96.70
	2	无色澄明溶液	4.06	0.051	2	符合规定	96.17
	3	无色澄明溶液	4.07	0.062	2	符合规定	95.91
	6	无色澄明溶液	4.02	0.068	2	符合规定	95.13

[0048] 表4 0~5℃低温可见异物考察结果

[0049]

pH 值调节剂	调节 pH 值	0 天	1 天	2 天	3 天	5 天	10 天	20 天
10%NaOH	3.8	无	无	无	无	无	无	无
	3.9	无	无	无	无	点块	点块	点块

[0050]

	4.0	无	无	无	无	点块	点块	点块
	4.1	无	无	无	无	点块	点块	点块
	4.2	无	无	白点	白点	白点	白点	点块
10%草酸钠	3.8	无	无	无	无	无	无	无
	3.9	无	无	无	无	无	无	无
	4.0	无	无	无	无	无	无	无
	4.1	无	无	无	无	无	无	无
	4.2	无	无	无	无	无	无	无

[0051] 根据上述结果可知,本发明的叶黄素药物注射制剂能够提高叶黄素注射液的澄明度,特别是在叶黄素注射贮存时间较长的情况下,能够稳定的保持注射液的可见异物检测符合药品质量标准的规定,解决了叶黄素药物采用现有技术产品在贮存时间较长的情况下出现小白点、白块、溶液浑浊的问题,可以保证产品的可见异物检查符合药品质量标准的规

定,便于临床用药和推广。

[0052] 如上所述,便可较好的实现本发明。