



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105250216 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201510624086. X

A61P 11/00(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 09. 28

(71) 申请人 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

(72) 发明人 张莲莲 余勇军 叶忠 全敏
余茹 金春花 赵东明

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 9/10(2006. 01)

A61K 9/72(2006. 01)

A61K 31/137(2006. 01)

A61K 31/58(2006. 01)

A61K 47/02(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

A61P 11/12(2006. 01)

A61P 11/10(2006. 01)

权利要求书5页 说明书29页

(54) 发明名称

适宜雾化吸入用的盐酸氨溴索注射液

(57) 摘要

本发明涉及适宜雾化吸入用的盐酸氨溴索注射液。具体地说,本发明涉及一种盐酸氨溴索注射液,其中包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水。本发明还涉及该注射液的制备方法。进一步,本发明还涉及包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水的组合在制备用于与吸入用布地奈德混悬液混合用药的液体药物组合物中的用途。本发明盐酸氨溴索注射液具有优异的药学性质并且特别地适合于与吸入用布地奈德混悬液混合进行雾化吸入。

1. 盐酸氨溴索注射液,其中包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水。

2. 根据权利要求 1 的盐酸氨溴索注射液,其中:

枸橼酸的浓度小于 1mg/ml, 优选小于 0.75mg/ml, 优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内;

其 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内;

其每 2ml 中包括:

盐酸氨溴索 12-18mg,

枸橼酸 0.5-1.5mg,

磷酸氢二钠 1-2mg,

氯化钠 15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml;

或者, 其每 2ml 中包括:

盐酸氨溴索 13-17mg,

枸橼酸 0.75-1.25mg,

磷酸氢二钠 1.2-1.8mg,

氯化钠 15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml;

或者, 其每 2ml 中包括:

盐酸氨溴索 14-16mg,

枸橼酸 0.8-1.2mg,

磷酸氢二钠 1.4-1.8mg,

氯化钠 15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml;

或者, 其每 2ml 中包括:

盐酸氨溴索 15mg,

枸橼酸 0.8-1.2mg,

磷酸氢二钠 1.5-1.7mg,

氯化钠 15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml。

3. 根据权利要求 1 的盐酸氨溴索注射液,

其中还可以包含酸碱调节剂;例如,所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠,例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液;例如,所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内,优选在 4.5 ~ 5.5 范围内;和/或

其中还包含谷氨酸;例如,其每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~

5mg。

4. 根据权利要求 1 的盐酸氨溴索注射液,其基本上是照包括如下步骤的方法制备得到的:

(1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解;

(2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭,搅拌均匀,加酸碱调节剂(本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液,下同)调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5 范围内,使药液在室温下搅拌 30min,过滤脱炭;

(3) 补加注射用水至约全量,加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

(4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤,将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中,进行氮气填充后封口,进行蒸汽灭菌处理后,检漏,即得;

进一步地,其在制备时谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的;

所用的注射用水的水温在 40°C 以下;

步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内

步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121°C 下灭菌 10 ~ 20min。

5. 制备盐酸氨溴索注射液的方法,所述盐酸氨溴索注射液包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水,该方法包括如下步骤:

(1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解;

(2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭,搅拌均匀,加酸碱调节剂(本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液,下同)调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5 范围内,使药液在室温下搅拌 30min,过滤脱炭;

(3) 补加注射用水至约全量,加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

(4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤,将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中,进行氮气填充后封口,进行蒸汽灭菌处理后,检漏,即得;

进一步地,其在制备时谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的;

所用的注射用水的水温在 40°C 以下;

步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内

步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121°C 下灭菌 10 ~ 20min。

6. 根据权利要求 5 的方法,其中:

所述盐酸氨溴索注射液中枸橼酸的浓度小于 1mg/ml,优选小于 0.75mg/ml,优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内;

所述盐酸氨溴索注射液 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内,优选在 4.5 ~ 5.5 范围内;

所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括:

盐酸氨溴索 12-18mg,

枸橼酸 0.5-1.5mg,

磷酸氢二钠 1-2mg,

氯化钠 15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	13-17mg,
枸橼酸	0.75-1.25mg,
磷酸氢二钠	1.2-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	14-16mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.4-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	15mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.5-1.7mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml。

7. 根据权利要求 5 的方法, 其中 :

还可以包括使用酸碱调节剂以调节注射液的 pH 值 ; 例如, 所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠, 例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液 ; 例如, 所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内 ;

所述盐酸氨溴索注射液中还包含谷氨酸 ; 例如所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~ 5mg ;

其中谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的。

8. 包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水的组合在制备用于与吸入用布地奈德混悬液混合用药的液体药物组合物中的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中 :

所述液体药物组合物中包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水 ;

所述液体药物组合物中枸橼酸的浓度小于 1mg/ml, 优选小于 0.75mg/ml, 优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内 ;

所述液体药物组合物 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内 ;

所述液体药物组合物其每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	12-18mg,
枸橼酸	0.5-1.5mg,
磷酸氢二钠	1-2mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

所述液体药物组合物其每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	13-17mg,
枸橼酸	0.75-1.25mg,
磷酸氢二钠	1.2-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

所述液体药物组合物其每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	14-16mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.4-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml ;

所述液体药物组合物其每 2ml 中包括 :

盐酸氨溴索	15mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.5-1.7mg,
氯化钠	15-18mg,

注射用水, 适量, 加至 2ml。

10. 根据权利要求 8 的用途, 其中 :

所述液体药物组合物中还可以包含酸碱调节剂 ; 例如, 所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠, 例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液 ; 例如, 所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内 ;

所述液体药物组合物中还包含谷氨酸 ; 例如, 所述谷氨酸是 L- 谷氨酸 ;

所述液体药物组合物其每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~ 5mg ;

所述液体药物组合物基本上是照包括如下步骤的方法制备得到的 :

(1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解 ;

(2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭, 搅拌均匀, 加酸碱调节剂 (本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液, 下同) 调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5

范围内,使药液在室温下搅拌 30min,过滤脱炭;

(3) 补加注射用水至约全量,加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

(4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤,将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中,进行氮气填充后封口,进行蒸汽灭菌处理后,检漏,即得;

进一步地,所述液体药物组合物在制备时谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的;

所用的注射用水的水温在 40℃ 以下;

所述液体药物组合物其中步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内;

所述液体药物组合物其中步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121℃ 下灭菌 10 ~ 20min;

所述吸入用布地奈德混悬液中包括依地酸二钠、氯化钠、枸橼酸钠、枸橼酸、吐温 80 和水以及微粉化的活性成分布地奈德;

所述吸入用布地奈德混悬液是商品化的形式。

适宜雾化吸入用的盐酸氨溴索注射液

技术领域

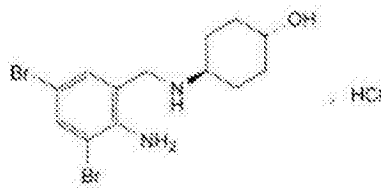
[0001] 本发明属于制药工程技术领域,具体地说,涉及一种盐酸氨溴索产品以及其制法,特别是涉及一种盐酸氨溴索注射液,以及它的制备方法。特别是,本发明涉及一种特别地适用于雾化吸入用的盐酸氨溴索注射液。

背景技术

[0002] 呼吸系统疾病一般多表现为咳、痰、喘、炎,尤其是痰量加剧、咳痰困难是慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管哮喘、囊性肺纤维化(CF)等许多呼吸系统疾病的常见症状,小儿和老人经常出现吐痰困难,轻则干扰到人们的日常生活,严重时甚至危及病人生命。同时,在胸、腹科手术情况下,往往患者会产生大量的痰液,痰的存在可堵塞呼吸道,容易引起咳嗽、喘息,甚至造成呼吸困难。痰液阻塞呼吸道导致吸入气体在肺内分布不均,通气血流比例失调,加重缺氧,并且痰液又是细菌的良好培养基,其排出不畅可促使细菌的繁殖和生长,引起炎症的发展和加重。痰液运载系统粘液纤毛因此减弱或破坏。因此应用祛痰药物促进气道内分泌物的尽快外排是治疗气道炎症的重要辅助措施和必要治疗手段。

[0003] 盐酸氨溴索, Ambroxol Hydrochloride, 化学名:反式-4-[(2-氨基-3,5-二溴苄基)氨基]环己醇盐酸盐,分子式: $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$,分子量:414.57,结构式:

[0004]



[0005] 盐酸氨溴索为一种黏痰溶解药,除祛痰效果明显优于其前体药物溴己新外,还具有多种生物效应,能刺激肺泡合成分泌肺泡表面物质,使其发挥保护作用,很好地用于呼吸系统疾病的治疗和预防。近年来,大量研究进一步拓展了氨溴索的临床治疗领域,主要集中在对呼吸系统的保护作用——与减少炎性介质的释放、抗氧化作用、促进肺泡和咽鼓管表面活性物质的合成、对呼吸道平滑肌的作用、影响气道壁离子转动和电位差、与其他药物的协同作用等方面有关,尤其是与抗生素联用,可提高联用抗生素在肺部浓度,提高抗菌疗效。

[0006] 盐酸氨溴索的适应人群广,尤其对于幼儿、老人、孕妇,并没有特殊的用药禁忌。在多年的临床运用中,常见副作用表现为恶心、腹泻、胃肠功能紊乱,但症状都很轻微,并且停药后反应立即消失,重复使用无药物蓄积,可长期使用。

[0007] 盐酸氨溴索可促进表面活性物质的形成,保护手术时机械损伤造成的PS下降,解除支气管痉挛,从而降低呼气阻力,减少肺泡过度充气和减轻对肺牵张感受器的刺激。所以盐酸氨溴索在预防胸外科手术后并发症方面的作用日益受到重视。

[0008] 盐酸氨溴索于1979年由德国勃林格殷格翰公司研发上市,并先后在意大利、瑞士、阿根廷、日本等近二十个国家上市,原研上市剂型为注射液、片剂、糖浆、口服液、缓释胶

囊,我国于 1991 年开始批准进口,商品名“沐舒坦”,盐酸氨溴索注射液规格为 2ml :15mg,盐酸氨溴索注射液适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性呼吸道疾病,例如慢性支气管炎急性加重、喘息型支气管炎及支气管哮喘的祛痰治疗,手术后肺部并发症的预防性治疗,早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合症 (IRDS) 的治疗。

[0009] 对于盐酸氨溴索的研究,国内外多集中于制剂剂型研究及临床新适应症的开发,国内已上市的剂型有片剂、颗粒剂、胶囊、糖浆、口服溶液、口腔崩解片、注射液、分散片、咀嚼片、粉针剂、缓释胶囊、泡腾片、缓释片、缓释小丸、葡萄糖大容量注射液。

[0010] 盐酸氨溴索各种口服制剂适用于急、慢性呼吸道疾病,如急、慢性支气管炎、支气管哮喘、支气管扩张,肺结核等引起的痰液粘稠,咳痰困难。盐酸氨溴索口服制剂与注射剂相比,其适应症范围小,无法满足临床急重病患者用药以及不适合口服给药患者的治疗,因此盐酸氨溴索注射剂较其口服剂型临床应用范围更广,需求量更大。

[0011] 目前国内已有 7 个厂家的盐酸氨溴索注射液产品上市,勃林格殷格翰 1 家进口,各厂家产品生产技术、产品稳定性及产品质量良莠不齐,并不能很好的保证临床用药安全,主要表现为,盐酸氨溴索在溶液中对光、氧不稳定,易发生降解破坏,稳定性不高,影响药品质量和用药安全,同时现有产品在使用时,因氨溴索在偏酸性的溶液中溶解度大,与其他高 pH(pH>7) 药液配剂时,盐酸氨溴索会游离析出,发生浑浊,引发安全性问题,限制了联合用药,因此有必要对盐酸氨溴索注射液进行研制使其更稳定、适用性更广。

[0012] 勃林格殷格翰公司的盐酸氨溴索注射液(沐舒坦)其在 2006 年 10 月 27 日核准的药品说明书中记载“成分:盐酸氨溴索、一水柠檬酸、二水磷酸氢二钠、氯化钠、注射用水、氮气,有效期为 60 个月,不能与 pH 大于 6.3 的溶液混合,因为 pH 增加会导致产品产生氨溴索游离碱沉淀”。由此可知原研产品使用时存在药液 pH 限制,同时原研产品采用氮气保护产品稳定,生产时所充氮气需要经过过滤除菌,增加了设备投入,在生产时会增加染菌风险,同时产品注射时溶解在药液中的氮气会进入血液,影响血液含氧量,人体内血液含氮量升高时会引起焦躁不安、精神兴奋,因此存在引起不良反应的威胁。

[0013] 此外,现有技术公开了诸多关于制备盐酸氨溴索注射液的方法并且据信这些方法具有良好的效果。例如,CN101836953B(201010199259.5)公开了一种盐酸氨溴索组合物,该组合物包括如下成分:盐酸氨溴索 14-16 重量份、柠檬酸 2.6-3.2 重量份、磷酸氢二钠 4.8-6.0 重量份以及氯化钠 13-16 重量份,还有上述组合物制成的盐酸氨溴索注射液所得到的盐酸氨溴索注射液组分简单,在比较高的 pH(5.5-7.0)条件下,活性药物盐酸氨溴索的稳定性比较高,更适合人体注射,减少注射时给患者带来的不适感。

[0014] CN102225049B(201110163622.2)公开了一种 pH 值稳定的盐酸氨溴索注射液的制备方法。为避免因灭菌导致 pH 值变化,从而影响盐酸氨溴索注射液的 pH 值稳定性和杂质增加,该发明提供了一种 pH 稳定的盐酸氨溴索注射液的制备方法。具体的:是通过添加缓冲体系确保溶液在灭菌前后 pH 值稳定,避免灭菌前后 pH 值发生明显变化,减少杂质的产生,选用缓冲对作为溶液的 pH 稳定剂,所采用的缓冲对为枸橼酸-磷酸氢二钠,枸橼酸-枸橼酸钠中任意一对。并选择由上述缓冲对配制的缓冲液的 pH 范围在 4.5~5.5 之间。该发明制备方法的关键步骤是利用缓冲盐体系保证溶液 pH 值稳定,减少或避免盐酸氨溴索降解生成杂质 B 和杂质 E,有利于药物发挥疗效,以及避免因杂质产生副作用。

[0015] CN102716076B(201210231905.0)公开了一种供注射用的盐酸氨溴索药物组合

物,该盐酸氨溴索注射液由盐酸氨溴索、氯化钠、冰醋酸、醋酸钠组成,每支含有盐酸氨溴索 15-30mg,氯化钠 18-36mg,冰醋酸 10-20mg,醋酸钠 2.52-5.1g。其制备方法为:取处方量注射用水 90%,温度在 55-65℃,加入处方量的、冰醋酸和醋酸钠,搅拌溶解后;加入处方量的盐酸氨溴索,搅拌至溶解后,向溶液中再加入处方量的氯化钠,搅拌至溶解完全;测得初始 pH 值,根据初始 pH 值,用 10%冰醋酸溶液调节 pH 值范围在 3.5-4.5;向加入药用炭 0.05%,搅拌,放置 30 分钟;抽滤,补充注射用水至全量,混合均匀;精滤;灌装;在 121℃热压灭菌 15 分钟;灯检;入库;即得盐酸氨溴索注射液。该盐酸氨溴索药物组合物对光稳定性好、稳定性好,该发明对提高产品收率,降低成本,实现产业化,更好的应用于临床,具有更明显的优势。

[0016] CN102872462B(201210415123.2)公开了一种盐酸氨溴索组合物及其制剂。所述组合物中包括:盐酸氨溴索 15 重量份,甘露醇 50~150 重量份,葡甲胺 1~10 重量份,乙二胺四乙酸二钠 0.05~0.5 重量份。所述的制剂为注射液,每支含有:盐酸氨溴索 15mg,甘露醇 50~150mg,葡甲胺 1~10mg,乙二胺四乙酸二钠 0.05~0.5mg,注射用水加至 2ml。该发明提出一种安全、稳定的盐酸氨溴索制剂,经稳定性试验证实,优于现有技术。

[0017] CN102988281A(201210528894.2)公开了一种盐酸氨溴索的注射液及其制备方法,该注射液中含有盐酸氨溴索 15 重量份、枸橼酸 0.01-0.03 重量份、聚乙二醇 4002-20 重量份、氯化钠 16-18 重量份、注射用水 2000 重量份,优选的盐酸氨溴索 15 重量份、枸橼酸 0.02 重量份、聚乙二醇 4005 重量份、氯化钠 17 重量份、注射用水 2000 重量份。该发明提供的盐酸氨溴索的注射液可耐受 121℃,15 分钟热压灭菌,并且能够与 pH 高于 10 的药品溶液配伍,稳定性良好,能够更好的保证人体用药安全。CN103126978A(201310053926.2)公开了一种盐酸氨溴索注射液的制备方法,它包括以下步骤:每 2ml 注射液中含有以下重量比的组分:盐酸氨溴索 15mg、磷酸氢二钠 4.0mg、枸橼酸 1.16mg、氯化钠 14mg-16mg;将注射用水冷却至 30℃以下,加磷酸氢二钠和枸橼酸溶解后;再加处方量的盐酸氨溴索原料药溶解;最后加氯化钠调节溶液至等渗;经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,通高纯氮气后灌装灭菌。该发明制备方法工艺简单,产品质量稳定。

[0018] CN104840417A(201510214685.4)公开了一种盐酸氨溴索注射液及其制备方法。它是以盐酸氨溴索为活性成分,与药学上可接受的载体组成药物组合物,制备成小容量的注射剂,避免了因口服带来的胃肠道副反应,增加了患者用药的顺应性;同时适用于口服不方便的患者。另外,该发明还提供了该制剂的制备工艺,所述的盐酸氨溴索注射液需严格按照该发明所述的方法进行制备,方可制备出质量优、杂质少、药效可靠、长期稳定的产品。该发明通过对其处方及工艺的不断优化,即节省了成本,又提高了产品的质量,增加其用药安全性,降低用药风险;同时操作简单,重现性良好,便于实现大生产。

[0019] 另外,盐酸氨溴索注射液与布地奈德常在临床上一一起混配以用于雾化吸入,这种布地奈德以混悬液形式提供于临床。

[0020] 例如,李东旭等(布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗卒中相关性肺炎疗效观察,武警后勤学院学报(医学版),2012 年 12 期)报道了观察联合应用布地奈德与氨溴索氧气驱动雾化治疗卒中相关性肺炎的疗效。将 90 例卒中相关性肺炎患者随机分为 3 组,在综合治疗的基础上,A 组给予盐酸氨溴索注射液 4ml;B 组给予布地奈德雾化混悬液 2ml;C 组给予联合应用布地奈德与氨溴索各 2ml。三组均加生理盐水 2ml,氧气驱动雾化吸入,2 次/

d, 连用 7d。观察 3 组患者在治疗 24h 前后的临床症状变化及治疗 7 天后的疗效情况。C 组呼吸困难、咳嗽、肺部湿啰音改善的程度均明显高于 A 组和 B 组, 差异有显著性 ($P < 0.05$); C 组的疗效与单独应用氨溴索 A 组或布地奈德 B 组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。联合应用布地奈德与氨溴索氧气驱动雾化治疗作用更直接, 起效更快, 效果肯定, 为卒中相关性肺炎的辅助治疗提供了一个值得进一步探讨的途径。

[0021] 欧阳科 (布地奈德和盐酸氨溴索雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效观察中国社区医师 (医学专业), 2013 年 06 期) 观察了布地奈德和盐酸氨溴索雾化吸入治疗毛细支气管炎的疗效。将 100 例毛细支气管炎患儿随机分为两组, 对照组 50 例给予抗感染、吸氧、止咳平喘等常规治疗, 观察组 50 例在常规治疗的基础上, 给予布地奈德和盐酸氨溴索雾化吸入治疗; 观察两组患儿主要临床症状消失时间及疗效。观察组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.01$); 观察组喘憋消失时间、哮鸣音消失时间、湿啰音消失时间、咳嗽消失时间、住院时间均明显短于对照组 ($P < 0.01$); 两组患儿均无不良反应发生。布地奈德和盐酸氨溴索雾化吸入治疗毛细支气管炎疗效显著。

[0022] 罗厚江等 (布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗新生儿吸入性肺炎疗效观察, 蚌埠医学院学报, 2012 年 01 期) 观察了布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗新生儿吸入性肺炎疗效。将收治的 51 例新生儿吸入性肺炎随机分成 2 组, 观察组 31 例, 对照组 20 例。治疗组在常规保持呼吸道通畅、保暖、氧疗、抗感染、支持治疗的同时加用布地奈德和氨溴索雾化吸入, 观察 2 组临床症状和体征消失时间及平均住院时间。观察组总有效率 90.3%, 明显高于对照组 55.0% ($P < 0.01$); 口吐泡沫、呼吸困难、口周紫绀及肺部啰音消失时间均快于对照组, 住院时间较对照组缩短 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。布地奈德联合氨溴索雾化吸入辅助治疗新生儿吸入性肺炎, 能明显改善新生儿吸入性肺炎临床症状, 缩短住院时间, 临床应用安全、有效。

[0023] 胡建国 (布地奈德联合盐酸氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效, 临床合理用药杂志, 2014 年 09 期) 研究了布地奈德联合盐酸氨溴索雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期的疗效。选取我院 2012 年 2 月—2013 年 1 月收治的 COPD 急性加重期的 100 例患者, 将患者随机分为对照组与观察组, 每组 50 例。对照组采用地塞米松联合糜蛋白酶雾化吸入治疗, 观察组采用布地奈德联合盐酸氨溴索雾化吸入治疗。对照组患者临床控制 3 例 (6.00%), 显效 12 例 (24.00%), 有效 24 例 (48.00%), 无效 11 例 (22.00%), 总有效率为 78.00%; 观察组患者临床控制 9 例 (18.00%), 显效 22 例 (44.00%), 有效 17 例 (34.00%), 无效 2 例 (4.00%), 总有效率为 96.00%。两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。COPD 急性加重期的患者采用中布地奈德联合盐酸氨溴索雾化吸入治疗的临床疗效明显优于地塞米松联合糜蛋白酶雾化吸入治疗的临床疗效, 治愈率极高, 能够有效缓解 COPD 急性加重期患者的病情, 值得临床推广应用。

[0024] 由于市售的可供吸入用的布地奈德是一种混悬液 (例如以注册证号 H20140475 在中国临床上使用的制剂), 据信这种混悬液中包括依地酸二钠、氯化钠、枸橼酸钠、枸橼酸、吐温 80 和水以及微粉化的活性成分布地奈德。已经发现, 在盐酸氨溴索与布地奈德二者以雾化吸入的方式共同给药时, 两种药物混合后常会造成布地奈德沉积。

[0025] 因此, 提供一种具有优异性质的盐酸氨溴索注射液, 特别是适合于与吸入用布地奈德混悬液混合使用以进行雾化吸入方式使用的盐酸氨溴索注射液, 仍是本领域技术人员

极其期待的。

发明内容

[0026] 本发明的方法在于提供一种新的方法,以制备具有至少一个方面的优良性能的盐酸氨溴索注射液,特别是提供一种适合于与吸入用布地奈德混悬液混合使用以进行雾化吸入方式使用的盐酸氨溴索注射液。本发明人出人意料地发现,具有本发明特征的方法能够赋予所制得的盐酸氨溴索注射液优异的药学性质。本发明基于此发现而得以完成。

[0027] 为此,本发明一方面提供了盐酸氨溴索注射液,其中包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水。

[0028] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其中枸橼酸的浓度小于 1mg/ml,优选小于 0.75mg/ml,优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内。

[0029] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内,优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0030] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其每 2ml 中包括:

[0031]

盐酸氨溴索	12-18mg,
枸橼酸	0.5-1.5mg,
磷酸氢二钠	1-2mg,
氯化钠	15-18mg,

[0032] 注射用水,适量,加至 2ml。

[0033] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其每 2ml 中包括:

[0034]

盐酸氨溴索	13-17mg,
枸橼酸	0.75-1.25mg,
磷酸氢二钠	1.2-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0035] 注射用水,适量,加至 2ml。

[0036] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其每 2ml 中包括:

[0037]

盐酸氨溴索	14-16mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.4-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0038] 注射用水,适量,加至 2ml。

[0039] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液,其每 2ml 中包括:

[0040]

盐酸氨溴索	15mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.5-1.7mg,
氯化钠	15-18mg,

[0041] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 为了调节 pH 值的需要, 其中还可以包含酸碱调节剂。在一个实施方案中, 所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠, 例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液。在一个实施方案中, 所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0043] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其中还包含谷氨酸。在一个实施方案中, 所述谷氨酸是 L-谷氨酸 (在本文中, 如未另外特别说明, 提及的谷氨酸是指 L-谷氨酸)。

[0044] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~ 5mg。

[0045] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其基本上是按照包括如下步骤的方法制备得到的:

[0046] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解;

[0047] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭, 搅拌均匀, 加酸碱调节剂 (本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液, 下同) 调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5 范围内, 使药液在室温下搅拌 30min, 过滤脱炭;

[0048] (3) 补加注射用水至约全量, 加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

[0049] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤, 将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中, 进行氮气填充后封口, 进行蒸汽灭菌处理后, 检漏, 即得。

[0050] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其在制备时谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的。

[0051] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其中所用的注射用水的水温在 40°C 以下。

[0052] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其中步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内。

[0053] 根据本发明第一方面任一实施方案的盐酸氨溴索注射液, 其中步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121°C 下灭菌 10 ~ 20min。

[0054] 进一步地, 本发明第二方面提供了制备盐酸氨溴索注射液的方法, 所述盐酸氨溴索注射液包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水, 该方法包括如下步骤:

[0055] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解;

[0056] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭, 搅拌均匀, 加酸碱调节剂

(本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液,下同)调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5 范围内,使药液在室温下搅拌 30min,过滤脱炭;

[0057] (3) 补加注射用水至约全量,加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

[0058] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤,将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中,进行氮气填充后封口,进行蒸汽灭菌处理后,检漏,即得。

[0059] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所用的注射用水的水温在 40℃ 以下。

[0060] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内。

[0061] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121℃ 下灭菌 10 ~ 20min。

[0062] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述盐酸氨溴索注射液中枸橼酸的浓度小于 1mg/ml,优选小于 0.75mg/ml,优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内。

[0063] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述盐酸氨溴索注射液 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内,优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0064] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括:

[0065]

盐酸氨溴索	12-18mg,
枸橼酸	0.5-1.5mg,
磷酸氢二钠	1-2mg,
氯化钠	15-18mg,

[0066] 注射用水,适量,加至 2ml。

[0067] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括:

[0068]

盐酸氨溴索	13-17mg,
枸橼酸	0.75-1.25mg,
磷酸氢二钠	1.2-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0069] 注射用水,适量,加至 2ml。

[0070] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法,其中所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括:

[0071]

盐酸氨溴索	14-16mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.4-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0072] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0073] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法, 其中所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中包括:

[0074]

盐酸氨溴索	15mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.5-1.7mg,
氯化钠	15-18mg,

[0075] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0076] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法, 为了调节 pH 值的需要, 其中还可以包括使用酸碱调节剂以调节注射液的 pH 值。在一个实施方案中, 所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠, 例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液。在一个实施方案中, 所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0077] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法, 其中所述盐酸氨溴索注射液中还包含谷氨酸。

[0078] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法, 其中所述盐酸氨溴索注射液每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~ 5mg。

[0079] 根据本发明第二方面任一实施方案的方法, 其中谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的。

[0080] 进一步地, 本发明第三方面提供了包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水的组合在制备用于与吸入用布地奈德混悬液混合用药的液体药物组合物中的用途。

[0081] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物中包含盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠和注射用水。

[0082] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物中枸橼酸的浓度小于 1mg/ml, 优选小于 0.75mg/ml, 优选地枸橼酸的浓度在 0.25-0.75mg/ml 范围内。

[0083] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物 pH 值在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0084] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物其每 2ml 中包括:

[0085]

盐酸氨溴索	12-18mg,
枸橼酸	0.5-1.5mg,
磷酸氢二钠	1-2mg,
氯化钠	15-18mg,

[0086] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0087] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物其每 2ml 中包括:

[0088]

盐酸氨溴索	13-17mg,
枸橼酸	0.75-1.25mg,
磷酸氢二钠	1.2-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0089] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0090] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物其每 2ml 中包括:

[0091]

盐酸氨溴索	14-16mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.4-1.8mg,
氯化钠	15-18mg,

[0092] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0093] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物其每 2ml 中包括:

[0094]

盐酸氨溴索	15mg,
枸橼酸	0.8-1.2mg,
磷酸氢二钠	1.5-1.7mg,
氯化钠	15-18mg,

[0095] 注射用水, 适量, 加至 2ml。

[0096] 根据本发明第三方面的用途, 为了调节 pH 值的需要, 其中所述液体药物组合物中还可以包含酸碱调节剂。在一个实施方案中, 所述的酸碱调节剂是盐酸或者氢氧化钠, 例如 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液。在一个实施方案中, 所述酸碱调节剂的用量是使得所述注射液的 pH 在 4.0 ~ 5.5 范围内, 优选在 4.5 ~ 5.5 范围内。

[0097] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物中还包含谷氨酸。在一个实施方案中, 所述谷氨酸是 L- 谷氨酸 (在本文中, 如未另外特别说明, 提及的谷氨酸是指 L- 谷氨酸)。

[0098] 根据本发明第三方面的用途, 其中所述液体药物组合物其每 2ml 中谷氨酸的量为 1 ~ 10mg, 例如 2 ~ 8mg, 例如 2 ~ 5mg。

[0099] 根据本发明第三方面的用途,其中所述液体药物组合物基本上是照包括如下步骤的方法制备得到的:

[0100] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50 ~ 60% 注射用水溶解;

[0101] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭,搅拌均匀,加酸碱调节剂(本发明未特别说明时使用 1M 盐酸溶液或 1M 氢氧化钠溶液,下同)调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.5 范围内,使药液在室温下搅拌 30min,过滤脱炭;

[0102] (3) 补加注射用水至约全量,加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内;

[0103] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤,将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中,进行氮气填充后封口,进行蒸汽灭菌处理后,检漏,即得。

[0104] 根据本发明第三方面的用途,其中所述液体药物组合物在制备时谷氨酸是连同盐酸氨溴索一起添加的。

[0105] 根据本发明第三方面的用途,其中所用的注射用水的水温在 40℃ 以下。

[0106] 根据本发明第三方面的用途,其中所述液体药物组合物其中步骤 (2) 中用酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内。

[0107] 根据本发明第三方面的用途,其中所述液体药物组合物其中步骤 (4) 中蒸汽灭菌处理是在温度 121℃ 下灭菌 10 ~ 20min。

[0108] 根据本发明第三方面的用途,其中所述吸入用布地奈德混悬液中包括依地酸二钠、氯化钠、枸橼酸钠、枸橼酸、吐温 80 和水以及微粉化的活性成分布地奈德。根据本发明第三方面的用途,其中所述吸入用布地奈德混悬液是商品化的形式。

[0109] 在本发明上述方法的步骤中,虽然其描述的具体步骤在某些细节上或者语言描述上与下文具体实施方式部分的实例中所描述的步骤有所区别,然而,本领域技术人员根据本发明全文的详细公开完全可以概括出以上所述方法步骤。

[0110] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。下面对本发明作进一步的描述。

[0111] 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。

[0112] 在本发明中,如未另外说明,使用到的试剂和原料均是从市场上购得。

[0113] 吸入用布地奈德混悬液是商品化的形式,例如 AstraZeneca 公司产的商品名为 PULMICORT RESPULES® 或普米克令舒® 的吸入用布地奈德混悬液,它们已在中国和美国等国家销售。

[0114] 盐酸氨溴索注射液适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的急性、慢性肺部疾病。例如慢性支气管炎急性加重、喘息型支气管炎及支气管哮喘的祛痰治疗。手术后肺部并发症的预防性治疗。早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合症 (IRDS) 的治疗。

[0115] 在用法用量方面,预防治疗:成人及 12 岁以上儿童:每天 2-3 次,每次 1 安瓿,慢速

静脉输注；严重病例可以增至每次 2 安瓿。6-12 岁儿童：每天 2-3 次，每次 1 安瓿。2-6 岁儿童：每天 3 次，每次 1/2 安瓿。2 岁以下儿童：每天 2 次，每次 1/2 安瓿。均为慢速静脉输注。婴儿呼吸窘迫综合症（IRDS）的治疗：每日用药总量以婴儿体重计算，30mg/kg，分 4 次给药。应使用注射器泵给药，静脉注射时间至少 5 分钟。本注射液亦可与葡萄糖、果糖、盐水或林格氏液混合静脉点滴使用。盐酸氨溴索注射液（pH5.0 左右）不能与 pH 大于 6.3 的其它溶液混合，因为 pH 值增加会导致产生本品游离碱沉淀。

[0116] 盐酸氨溴索注射液与抗生素（阿莫西林、头孢呋辛、红霉素、强力霉素）协同治疗可升高抗生素在肺组织浓度，无与其它药物合用的临床相关不良反应的报道。

[0117] 在急性毒性试验中氨溴索的毒性指数非常低。氨溴索无致突变性（Ames 和微核试验）。对于小鼠及大鼠的致癌性研究显示，氨溴索无致癌性。

[0118] 本发明的积极进步效果在于：本发明的方法可以有效的用于制备具有优异性能的盐酸氨溴索注射液，具有良好的市场应用前景。

具体实施方式

[0119] 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。以下实施例进一步说明本发明，而不是限制本发明。

[0120] 下文制备步骤为了举例的目的，并基于各举例的可比较性而作了某些具体描述，本领域技术人员根据已有知识完全可以从其中概括得到本发明方案。下面在配制盐酸氨溴索注射液时使用同一批次的盐酸氨溴索原料药。在下面配制盐酸氨溴索注射液时，以每 2ml 的量列明处方，但是在实际投料时，每一批次物料量为 6000ml 的量。

[0121] 试验例 1：注射液中 HPLC 法进行有关物质检查和含量测定的试验及方法

[0122] 色谱条件和系统适用性试验：以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以 0.01mol/l 磷酸氢二铵溶液（用磷酸调节 pH 值 7.0）-乙腈（50：50）为流动相；检测波长为 248nm；理论板数按盐酸氨溴索峰计算不低于 2000，盐酸氨溴索峰与杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)] 环己醇峰的分离度应大于 4.0；

[0123] 活性成分含量测定方法：精密量取注射液 5ml，置 100ml 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，精密量取 20ul 注入液相色谱仪，记录色谱图；另精密称取盐酸氨溴索对照品适量，同法测定，按外标法以峰面积计算，即得注射液中的活性成分含量（可以以 mg/ml 表示），并根据其理论投料含量（可以以 mg/ml 表示）计算其百分含量（可以以 % 表示，实测含量除以理论投料含量再乘以 100% 所得的百分数）；

[0124] 有关物质测定方法：精密量取注射液 3ml，置 25ml 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；精密量取供试品溶液 0.5ml 置 100ml 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。另取盐酸氨溴索的杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇、杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)] 环己醇、杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醛对照品适量，精密称定，分别加甲醇溶解，并用流动相稀释制成每 1ml 约含 1.0ug 的溶液，摇匀，作

为杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇、杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)]环己醇、杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醛对照品溶液；取杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)]环己醇对照品与盐酸氨溴索对照品适量，精密称定，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中含杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)]环己醇 0.1mg 和盐酸氨溴索 0.15mg 的混合溶液，作为系统适用性溶液；使用上述色谱条件，精密量取系统适用性溶液 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，盐酸氨溴索峰与杂质反式-4-[6,8-二溴-1,4-二氢喹啉-3(H)]环己醇峰的分离度应大于 4.0；再精密量取供试品溶液与三种杂质对照品溶液和对照溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，至主成分保留时间的 4 倍，供试品溶液色谱图如有上述三种杂质峰（其中的一个或多个），按外标法计算上述杂质的百分含量。

[0125] 使用上述方法测定下文实施例 1-9、实施例 11-19、实施例 21-29、实施例 31-35 制备得到的各种注射液的活性物质的百分含量。结果显示，全部注射液百分含量均在 98 ~ 102% 范围内，例如实施例 1-9 各注射液的百分含量均在 99.2 ~ 100.7% 范围内。

[0126] 将下文实施例 1-9、实施例 11-19、实施例 21-29、实施例 31-35 制备得到的各种注射液置于 40 $^{\circ}$ C 温度下放置 6 月，测定 6 月时各注射液的活性物质含量，并与各注射液各自在 0 月时的含量进行比较计算残余的相对百分含量（%，即某一注射液的 6 月含量除以 0 月含量再乘以 100%）。结果显示，实施例 1-9 注射液在 6 月时的相对百分含量均在 96 ~ 99% 范围内，呈现优良稳定性。实施例 11-19、实施例 21-29、实施例 31-35 全部注射液在 6 月时的相对百分含量均在 92 ~ 98% 范围内，呈现含量方面尚可接受的稳定性（一般要求在经高温 6 月处理后相对百分含量大于 90%）。

[0127] 对于上述经 40 $^{\circ}$ C 温度下放置 6 月处理的注射液，测定它们在 0 月时杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇相对于盐酸氨溴索的百分含量（%，即，每 1ml 注射液中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇的量 (mg) 除以盐酸氨溴索的量 (mg) 再乘以 100% 所得百分数，以 X1 表示）；同样地，测定制备注射液所用原料药中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇相对于盐酸氨溴索的百分含量（%，即，每一重量份原料药中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇的量 (mg) 除以盐酸氨溴索的量 (mg) 再乘以 100% 所得百分数，以 X0 表示）；再以 X1 除以 X0 再乘以 100% 算得注射液中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇相对于原料药中的百分含量（%，以 Y1 表示，反映的是注射液在经注射液配制工艺、以及在初始状态下的杂质情况）；结果显示，实施例 1-9、实施例 11-19、实施例 21-29、实施例 31-35 制备得到的全部注射液，其 Y1 均在 98 ~ 109% 范围内，表明各注射液经其自身制备工艺制备后相对于原料药中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇没有明显的变化。接着，同样地，测定这些注射液在 6 月时杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇相对于盐酸氨溴索的百分含量（%，即，每 1ml 注射液中杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇的量 (mg) 除以盐酸氨溴索的量 (mg) 再乘以 100% 所得百分数，以 X2 表示），再以 X2 除以 X1 再乘以 100%，算得注射液中 6 月时相对于 0 月时该杂质的百分含量（%，以 Y2 表示，反映的是注射液在模拟长期贮藏后以该杂质变化表征的稳定性）；结果显示，实施例 1-9 全部注射液的 Y2 均在 126 ~ 144% 范围内，表明在长期贮藏后杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇增加量非常有限；令人遗憾的是，实施例 11-19、实施例 21-29、实施例 31-35 制备得到的全部注射液，其 Y2 均在 242 ~ 381% 范围内，例如实施例 21-29 制备得到的全部注射液的 Y2 均在 264 ~ 357% 范围内，又例如实施例 31-35 制备得到的全部注射液

的 Y2 均在 278 ~ 381% 范围内,表明各注射液经长期贮藏后杂质 2-氨基-3,5-二溴苯甲醇增加明显。这是本领域难以接受的。

[0128] 试验例 2:盐酸氨溴索注射液与吸入用布地奈德混悬液组合

[0129] 试药:实施例 1 ~ 9 制得的盐酸氨溴索注射液,实施例 11 ~ 19 制得的盐酸氨溴索注射液,实施例 21 ~ 29 制得的盐酸氨溴索注射液,实施例 31 ~ 35 制得的盐酸氨溴索注射液,补充实施例 41 ~ 49(制法:分别参照实施例 1 ~ 9 配方和制法,不同的仅是连同盐酸氨溴索一起还添加有 2 ~ 5mg 的谷氨酸,参照实施例 1 ~ 3 时每 2ml 注射液添加谷氨酸 3.5mg、参照实施例 4 ~ 6 时每 2ml 注射液添加谷氨酸 2mg、参照实施例 7 ~ 9 时每 2ml 注射液添加谷氨酸 5mg,制得的 9 个注射液);吸入用布地奈德混悬液(注册证号 H20140475, AstraZeneca 产,商品名普米克令舒,规格 2ml:1mg)。

[0130] 模拟给药方法及测定:参考李东旭等(布地奈德联合氨溴索雾化吸入治疗卒中相关性肺炎疗效观察,武警后勤学院学报(医学版),2012 年 12 期)的方法,A 组吸入用布地奈德混悬液 4ml+0.9%氯化钠注射液至 10ml 计 1 个试样、B 组吸入用布地奈德混悬液 4ml+谷氨酸 4mg 或 7mg 或 10mg+0.9%氯化钠注射液至 10ml 计 3 个试样、C 组上述各注射液 4ml 各自与吸入用布地奈德混悬液 4ml 混合再加 0.9%氯化钠注射液至 10ml 计 41 个试样,将这些混合试样分别用雾化吸入器经氧气驱动雾化操作;使用陈念祖等(反相高效液相色谱法测定布地奈德喷鼻剂中布地奈德的含量,中国新药与临床杂志,2008 年 03 期,采用 Agilent C18(150mm×4.6mm, 5 μm) 色谱柱,以甲醇:水=72:28(V:V)为流动相,流速 1mL/min,柱温 25℃,检测波长 240nm)方法测定这些混合试样在雾化前以及接提前完成雾化结束时(剩余约 1ml 混合试样)药液中的布地奈德含量。对于每一混合试样,雾化前布地奈德含量以 C1(mg/ml)表示,雾化结束时布地奈德含量以 C2(mg/ml)表示,并计算该混合试样的 C2/C1 百分值(% ,以 $[C2 \div C1] \times 100\%$ 算得)。结果:A 组和 B 组 4 个混合试样以及 C 组由补充实施例 41 ~ 49 所得 9 个混合试样的 C2/C1 百分值均在 98 ~ 103% 范围内,表明在初始时及在雾化结束时混合试样中的布地奈德含量基本无变化;但是出人意料的是,C 组由实施例 1 ~ 9、实施例 11 ~ 19、实施例 21 ~ 29、实施例 31 ~ 35 所得各混合试样的 C2/C1 百分值均在 196 ~ 244% 范围内,表明这些混合试样可能在雾化过程中布地奈德有富集趋势,这是不利的,会造成布地奈德给药量不足,因为会有更多的布地奈德残余在雾化瓶中。

[0131] 另外,对于补充实施例 41 ~ 49 所得 9 个注射液,照上文“试验例 1:注射液中 HPLC 法进行有关物质检查和含量测定的试验及方法”进行考察,结果各注射液的各项指标分别与相应的实施例 1 ~ 9 各注射液相当,没有明显差别。表明这些添加了谷氨酸的注射液是稳定的。

[0132] 实施例 1:配制盐酸氨溴索注射液

[0133] 配方:

[0134]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	1mg
磷酸氢二钠	1.65mg
氯化钠	16mg
注射用水	2ml

[0135] 制法：

[0136] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0137] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0138] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0139] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0140] 实施例 2：配制盐酸氨溴索注射液

[0141] 配方：

[0142]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	1.2mg
磷酸氢二钠	1.5mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0143] 制法：

[0144] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0145] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0146] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0147] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0148] 实施例 3：配制盐酸氨溴索注射液

[0149] 配方：

[0150]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	0.8mg
磷酸氢二钠	1.7mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0151] 制法：

[0152] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0153] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0154] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0155] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0156] 实施例 4：配制盐酸氨溴索注射液

[0157] 配方：

[0158]

盐酸氨溴索	14mg
枸橼酸	1.2mg
磷酸氢二钠	1.4mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0159] 制法：

[0160] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0161] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.5），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0162] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0163] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0164] 实施例 5：配制盐酸氨溴索注射液

[0165] 配方：

[0166]

盐酸氨溴索	16mg
枸橼酸	0.8mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0167] 制法：

[0168] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0169] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH8.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0170] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0171] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0172] 实施例 6：配制盐酸氨溴索注射液

[0173] 配方：

[0174]

盐酸氨溴索	13mg
枸橼酸	0.75mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0175] 制法：

[0176] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0177] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0178] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0179] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0180] 实施例 7：配制盐酸氨溴索注射液

[0181] 配方：

[0182]

盐酸氨溴索	17mg
枸橼酸	1.25mg
磷酸氢二钠	1.2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0183] 制法：

[0184] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0185] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH8.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0186] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0187] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0188] 实施例 8：配制盐酸氨溴索注射液

[0189] 配方：

[0190]

盐酸氨溴索	18mg
枸橼酸	1.5mg
磷酸氢二钠	1mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0191] 制法：

[0192] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0193] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.5），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0194] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0195] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0196] 实施例 9：配制盐酸氨溴索注射液

[0197] 配方：

[0198]

盐酸氨溴索	12mg
枸橼酸	0.5mg
磷酸氢二钠	2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0199] 制法：

[0200] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0201] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0202] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0203] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0204] 实施例 11：配制盐酸氨溴索注射液

[0205] 配方：

[0206]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	2mg
磷酸氢二钠	1.65mg
氯化钠	16mg
注射用水	2ml

[0207] 制法：

[0208] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0209] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0210] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0211] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0212] 实施例 12：配制盐酸氨溴索注射液

[0213] 配方：

[0214]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	2.5mg
磷酸氢二钠	1.5mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0215] 制法：

[0216] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0217] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0218] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0219] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0220] 实施例 13 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0221] 配方：

[0222]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	3mg
磷酸氢二钠	1.7mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0223] 制法：

[0224] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0225] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0226] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0227] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0228] 实施例 14 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0229] 配方：

[0230]

盐酸氨溴索	14mg
枸橼酸	5mg
磷酸氢二钠	1.4mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0231] 制法：

[0232] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0233] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.5），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0234] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0235] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0236] 实施例 15 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0237] 配方：

[0238]

盐酸氨溴索	16mg
枸橼酸	2.5mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0239] 制法：

[0240] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0241] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH8.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0242] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0243] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0244] 实施例 16 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0245] 配方：

[0246]

盐酸氨溴索	13mg
枸橼酸	10mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0247] 制法：

[0248] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0249] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0250] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0251] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0252] 实施例 17：配制盐酸氨溴索注射液

[0253] 配方：

[0254]

盐酸氨溴索	17mg
枸橼酸	15mg
磷酸氢二钠	1.2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0255] 制法：

[0256] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0257] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH8.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0258] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0259] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0260] 实施例 18：配制盐酸氨溴索注射液

[0261] 配方：

[0262]

盐酸氨溴索	18mg
枸橼酸	5mg
磷酸氢二钠	1mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0263] 制法：

[0264] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0265] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.5），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0266] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0267] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0268] 实施例 19 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0269] 配方：

[0270]

盐酸氨溴索	12mg
枸橼酸	5mg
磷酸氢二钠	2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0271] 制法：

[0272] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0273] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 7.5 ~ 8.0 范围内（实调 pH7.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0274] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0275] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0276] 实施例 21 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0277] 配方：

[0278]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	1mg
磷酸氢二钠	1.65mg
氯化钠	16mg
注射用水	2ml

[0279] 制法：

[0280] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0281] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0282] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0283] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0284] 实施例 22：配制盐酸氨溴索注射液

[0285] 配方：

[0286]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	1.2mg
磷酸氢二钠	1.5mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0287] 制法：

[0288] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0289] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0290] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0291] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0292] 实施例 23：配制盐酸氨溴索注射液

[0293] 配方：

[0294]

盐酸氨溴索	15mg
枸橼酸	0.8mg
磷酸氢二钠	1.7mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0295] 制法：

[0296] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0297] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0298] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0299] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0300] 实施例 24：配制盐酸氨溴索注射液

[0301] 配方：

[0302]

盐酸氨溴索	14mg
枸橼酸	1.2mg
磷酸氢二钠	1.4mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0303] 制法：

[0304] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0305] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0306] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0307] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0308] 实施例 25：配制盐酸氨溴索注射液

[0309] 配方：

[0310]

盐酸氨溴索	16mg
枸橼酸	0.8mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0311] 制法：

[0312] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0313] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0314] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0315] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0316] 实施例 26 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0317] 配方：

[0318]

盐酸氨溴索	13mg
枸橼酸	0.75mg
磷酸氢二钠	1.8mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0319] 制法：

[0320] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0321] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0322] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0323] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0324] 实施例 27 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0325] 配方：

[0326]

盐酸氨溴索	17mg
枸橼酸	1.25mg
磷酸氢二钠	1.2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0327] 制法：

[0328] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 55% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0329] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0330] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.0）；

[0331] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 10min）后，检漏，即得。

[0332] 实施例 28 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0333] 配方：

[0334]

盐酸氨溴索	18mg
枸橼酸	1.5mg
磷酸氢二钠	1mg
氯化钠	18mg
注射用水	2ml

[0335] 制法：

[0336] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 60% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0337] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0338] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH5.2）；

[0339] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 15min）后，检漏，即得。

[0340] 实施例 29 : 配制盐酸氨溴索注射液

[0341] 配方：

[0342]

盐酸氨溴索	12mg
枸橼酸	0.5mg
磷酸氢二钠	2mg
氯化钠	15mg
注射用水	2ml

[0343] 制法：

[0344] (1) 将处方量的盐酸氨溴索、枸橼酸、磷酸氢二钠、氯化钠用处方量的 50% 注射用水（水温在 40℃ 以下，下同）溶解；

[0345] (2) 按药液重量 / 体积百分比加入 0.05% 针用活性炭，搅拌均匀，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8），使药液在室温下搅拌 30min，过滤脱炭；

[0346] (3) 补加注射用水至约全量，加酸碱调节剂调节药液的 pH 在 4.8 ~ 5.2 范围内（实调 pH4.8）；

[0347] (4) 配制完成后药液通过除菌过滤送入灌封间后再次除菌过滤，将药液灌装入清洗灭菌安瓿瓶中，进行氮气填充后封口，进行蒸汽灭菌处理（121℃ 下灭菌 20min）后，检漏，即得。

[0348] 实施例 31 (#953)

[0349] 处方：1000 支量

[0350]

盐酸氨溴索	15g
柠檬酸	3.0g
磷酸氢二钠	5.0g
氯化钠	14g
注射用水	2000ml。

[0351] 制备方法：

[0352] 处方量的盐酸氨溴索、柠檬酸、磷酸氢二钠、氯化钠溶液注射用水中，其中注射用水的用量为总用水量的 75%，搅拌使其溶解测得 pH 在 5.8，然后加入活性炭 0.03%，在室温下搅拌约 20 分钟，过滤除去活性炭，然后加注射用水至全量，之后进行精滤、罐封、灭菌。

[0353] 实施例 32 (#076)

[0354] 每 1000 支配方组成为：

[0355]

盐酸氨溴索	15g
氯化钠	18g
冰醋酸	10g
醋酸钠	2.52g
注射用水	加至 2L。

[0356] 制备工艺:取处方量注射用水 90%,温度在 55-65℃,加入处方量的冰醋酸和醋酸钠,搅拌溶解后;加入处方量的盐酸氨溴索,搅拌至溶解后,向溶液中再加入处方量的氯化钠,搅拌至溶解完全;测得初始 pH 值,根据初始 pH 值,用 10%醋酸溶液或者 10%氢氧化钠溶液调节 pH 值范围在 3.5-4.5;向加入药用炭 0.05%,搅拌,放置 30 分钟;抽滤,补充注射用水至全量,混合均匀;精滤;灌装;在 121℃热压灭菌 15 分钟;灯检;入库;即得盐酸氨溴索注射液。

[0357] 实施例 33(#281)

[0358] 每 1000 支配方组成为:

[0359]

盐酸氨溴索	15g
枸橼酸	0.01g
聚乙二醇 400	2g
氯化钠	16g
注射用水	2000g

[0360] 制法:

[0361] 1) 称取处方量 90%注射用水,加入处方量枸橼酸,搅拌溶解;2) 称取处方量聚乙二醇 400 加入至药液中,搅拌均匀;3) 称取处方量盐酸氨溴索加至药液中,搅拌溶解;4) 称取处方量氯化钠,加入至药液中,搅拌溶解;5) 按照药液体积 0.1% (w/v) 比例称取药用活性炭,加入至药液中,搅拌 20 分钟,过滤除炭,0.45 μm 滤器过滤,适量注射用水冲洗管道及滤器,定容至全量;6) 取样中间产品检测;7) 0.22 μm 滤器过滤,灌装、熔封;8) 121℃热压灭菌 15 分钟;9) 检漏、灯检、包装、成品检验、入库。

[0362] 实施例 34(#978)

[0363] 每 1000 支配方组成为:

[0364] 盐酸氨溴索 15.0g

[0365] 磷酸氢二钠 4.00g

[0366] 枸橼酸 1.16g

[0367] 氯化钠 14g

[0368] 注射用水 适量

[0369] 总量 2000.0g

[0370] 制备方法:称取 30℃以下的注射用水约 1200g,加入处方量的磷酸氢二钠和枸橼酸后溶解完全;将处方量的盐酸氨溴索加入上述溶液中,搅拌使溶解,补加注射用水至 2000ml;经 0.22 μm 的改良 PVDF 滤膜过滤,通氮气后灌装,121℃ 15min 灭菌,得到每 1ml 含盐酸氨溴索 7.5mg 的盐酸氨溴索注射液。

[0371] 实施例 35(#417)

[0372] 每 1000 支配方组成为:

[0373] 盐酸氨溴索 15g

[0374] 柠檬酸 1.2g

[0375] 磷酸氢二钠 2.0g

[0376] 氯化钠 15g

[0377] 注射用水 1966.8g。

[0378] 制备方法：该制备方法在避光环境下进行，其中盐酸氨溴索及柠檬酸均经过充分粉碎后，经 300 目筛进行处理，注射用水经冷却至室温，充氮气 30-60min 处理，具体步骤为：(1) 取处方量的盐酸氨溴索及柠檬酸混匀，加入 90% 处方量的注射用水中，室温下 1000rpm 高速剪切 15min；(2) 加入处方量的磷酸氢二钠，搅拌至溶解，补加注射用水至全量；(3) 加入 0.03% (g/ml) 的针用炭，室温搅拌吸附 15min 后，过滤脱炭，准备灌装；(4) 中间体检验：中间体的 pH 为 5.17；(5) 中间体检验合格后，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，灌装、充氮气、熔封；(6) 灭菌：121℃ 热压灭菌 15 分钟 (F0 > 12)；(7) 可见异物检查；全检、贴签、包装、入库。

[0379] 产业适用性

[0380] 本发明属于药品制造技术领域，涉及一种盐酸氨溴索产品以及其制法，特别是涉及一种盐酸氨溴索注射液，以及它的制备方法。根据本发明的盐酸氨溴索注射液，其还任选地呈现其它方面的优异效果。