



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118105338 A

(43) 申请公布日 2024.05.31

(21) 申请号 202211513927.6

(22) 申请日 2022.11.30

(71) 申请人 卡文迪许(泰州)药业有限公司  
地址 225300 江苏省泰州市医药高新区秀  
水路22号16-2幢

(72) 发明人 许永翔 赵新慧

(51) Int. Cl.

- A61K 9/08 (2006.01)
- A61K 31/4422 (2006.01)
- A61K 47/10 (2006.01)
- A61K 47/69 (2017.01)
- A61P 9/10 (2006.01)
- A61P 25/00 (2006.01)
- A61P 25/06 (2006.01)
- A61P 25/28 (2006.01)
- A61P 27/16 (2006.01)

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

一种尼莫地平水溶性注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种尼莫地平水溶性注射液及其制备方法,该注射液主要是由如下重量百分比的成分组成:0.01%-0.05%尼莫地平、1%-20%倍他环糊精或其衍生物、0.5%-20%聚乙二醇和渗透压调节剂,其中注射用水加至100%;并且,该注射液的pH值应在5.0~8.0范围内。此外,还公开了一种尼莫地平水溶性注射液的制备方法。本发明的尼莫地平水溶性注射液,无需使用有机溶媒或油性辅料,且配方简单,包封率高,注射液的不溶性微粒符合《中国药典》2020版要求,稳定性好,制备工艺简便,可以采用终端过度灭杀的灭菌工艺,无菌保障程度高,产品在临床上应用于患者时血管刺激性小,毒性低,安全性高的优点。

1. 一种尼莫地平水溶性注射液, 该注射液主要是由如下重量百分比的成分组成: 0.01%-0.05%尼莫地平、3%-20%倍他环糊精或其衍生物、0.5重量%-20重量%聚乙二醇、任选的渗透压调节剂以及注射用水, 其中注射用水加至100%; 该注射液的pH值在5.0~8.0范围; 若不在范围, 则用酸碱调节剂调节至5.0~8.0范围。

2. 根据权利要求1所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计, 尼莫地平含量为0.01重量%-0.05重量%、0.02重量%-0.09重量%、0.03重量%-0.09重量%或0.04重量%-0.09重量%; 或者, 尼莫地平为0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%、0.06重量%、0.07重量%、0.08重量%或0.09重量%。

3. 根据权利要求1所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计, 倍他环糊精或其衍生物含量为3重量%-19重量%、3重量%-18重量%、3重量%-17重量%、3重量%-16重量%、3重量%-15重量%、4重量%-19重量%、4重量%-18重量%、4重量%-17重量%、4重量%-16重量%、4重量%-15重量%、5重量%-19重量%、5重量%-18重量%、5重量%-17重量%、5重量%-16重量%、5重量%-15重量%、6重量%-19重量%、6重量%-18重量%、6重量%-17重量%、6重量%-16重量%、6重量%-15重量%、7重量%-19重量%、7重量%-18重量%、7重量%-17重量%、7重量%-16重量%、7重量%-15重量%、8重量%-19重量%、8重量%-18重量%、8重量%-17重量%、8重量%-16重量%、8重量%-15重量%、9重量%-19重量%、9重量%-18重量%、9重量%-17重量%、9重量%-16重量%、9重量%-15重量%、10重量%-19重量%、10重量%-18重量%、10重量%-17重量%、10重量%-16重量%或10重量%-15重量%; 或者, 倍他环糊精或其衍生物含量为1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%或16重量%。

4. 根据权利要求1所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 聚乙二醇的含量为0.5重量%-18重量%、0.5重量%-17重量%、0.5重量%-16重量%、0.5重量%-12重量%、1重量%-15重量%、1重量%-10重量%、2重量%-10重量%、2重量%-7重量%或2重量%-5重量%, 或者2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%或5重量%。

5. 根据权利要求1所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 所述渗透压调节剂含量为0.5重量%-5重量%、1.0重量%-5重量%、1.5重量%-5重量%、2重量%-5重量%、2.5重量%-5重量%、3重量%-5重量%、3.5重量%-5重量%、4重量%-5重量%或4.5重量%-5重量%, 或者0.5重量%、0.7重量%、0.9重量%、1.2重量%、1.4重量%、1.6重量%、1.8重量%、2.0重量%、2.2重量%、2.4重量%、2.6重量%、2.8重量%、3.0重量%、3.2重量%、3.4重量%、3.6重量%、3.8重量%、4.0重量%、4.2重量%、4.6重量%、4.8重量%或5.0重量%。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 所述倍他环糊精衍生物为羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、或磺丁基倍他环糊精, 或者羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、磺丁基倍他环糊精以及倍他环糊精中两种以上的混合物。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 所述的聚乙二醇是PEG-100, PEG200, PEG300, PEG400或PEG500, 优选地, 为PEG400。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的尼莫地平水溶性注射液, 其中, 所述渗透压调节剂选自无机盐和多元醇中一种或多种, 所述无机盐为氯化钠或磷酸盐, 所述多元醇为葡萄

糖或甘露醇;优选地,为氯化钠或葡萄糖。

9. 权利要求1至8中任一项所述的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,该制备方法包括如下步骤:

(1) 配制倍他环糊精或其衍生物水溶液

将倍他环糊精或其衍生物加入热的注射用水中搅拌使溶解,保温;

(2) 配制尼莫地平倍他环糊精或其衍生物包合物水溶液

将尼莫地平加入步骤(1)得到的倍他环糊精或其衍生物水溶液中,保温下,搅拌;

(3) 加入聚乙二醇搅拌混合

将聚乙二醇加入步骤(2),保温条件下搅拌混合,降至室温;

(4) 加入任选的渗透压调节剂搅拌溶解后过滤灌封

将任选的渗透压调节剂加入步骤(3)得到的尼莫地平倍他环糊精或其衍生物水溶液中搅拌溶解后用滤膜过滤,用西林瓶或安瓿瓶灌封;

(5) 灭菌

高温灭菌,时间为12-30分钟;或者上述溶液(4)采用除菌过滤制成无菌溶液后无菌灌封。

10. 权利要求9所述的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(1)中热的注射用水的温度为25℃~80℃,优选地,50℃~80℃或40℃~60℃;和/或,

步骤(2)中所述保温的温度为25℃-80℃,优选地,50℃~80℃或40℃~60℃;和/或所述搅拌的时间为1-5小时;和/或,

步骤(3)中所述保温的温度为25℃-80℃,优选地,50℃~80℃或40℃~60℃;和/或所述搅拌的时间为1-5小时;和/或,

步骤(3)中所述尼莫地平水溶性注射液pH范围应在5.0~8.0,若不在范围,则用酸碱调节剂调节至5.0~8.0范围;和/或,

步骤(4)所述滤膜过滤为分别用0.45μm和0.22μm滤膜过滤;和/或,

步骤(5)所述高温为121℃,时间为15分钟;或者除菌过滤(例如过0.22μm滤膜)制成无菌溶液。

## 一种尼莫地平水溶性注射液及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地说,涉及一种尼莫地平水溶性注射液及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 尼莫地平(Nimodipine)是一种二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂。尼莫地平临床上广泛地用于治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起的缺血性神经损伤、偏头痛、老年性脑功能损伤和突发性耳聋等。

[0003] 德国拜耳公司上市的尼莫地平静脉注射液,采用乙醇及PEG-400来改善尼莫地平溶解度。此外,还有采用吐温、丙二醇等来解决溶解度的问题;并且采用尼莫地平溶于乙醇(CN0215564.8、CN201610207980.1)、丙二醇(CN03153170.9)或其有机溶剂中,或者将尼莫地平与吐温、或吐温-PEG(CN200310110369X)一起溶于水的方式来实现。这些处方及产品含有有机溶媒或(和)吐温,虽然实现了本品静脉给药的途径目的,但临床实用缺点十分明显,由于处方中含有一定比例的有机溶媒,如以处方和质量最优的代表产品拜耳“尼膜同®注射液”的规格为50毫升,“尼膜同®注射液”处方中含有至少20%以上体积的乙醇,使得患者每日使用本品时持续摄入人体的乙醇量达到50毫升之多,摄入大量的乙醇时产生刺激血管收缩导致血压升高,不利于本品临床效果的实现。

[0004] 根据中国《高血压防治指南》2020版公布的高血压的循证学依据表明:“几个大型的随机对照临床试验已经观察到,高血压患者减少饮酒量(乙醇摄入量),可使收缩压下降5~8mmHg,舒张压下降2~3mmHg。中国《高血压防治指南》2020版也明确指出,如果每日饮酒量限制达标(每日酒精摄入量,男性<25g,女性<15g),血压可降2~4mmHg。”

[0005] 人体摄入酒精后吸收过程非常迅速,吸收的酒精进入血液,分散至不同的组织,同体内的水分结合而被稀释。肝脏是代谢药物的器官,人体内的大多数酒精可由肝脏代谢掉。酒精在肝脏当中主要的代谢入下:氢离子从乙醇中分离出来,汇集到乙醛中。之后乙醛可能会释放到血液中,然后被转运到其他组织。过量的氢离子可能与脂肪酸结合形成三酸甘油酯,或与丙酮酸盐结合形成乳酸盐。过量的三酸甘油酯累积可能导致脂肪肝,最终发展为肝硬化。

[0006] 一名普通男性的肝脏每小时只能代谢掉大约8~10g的酒精,或者摄入量少的比例。而这种代谢速率会因个体差异而有所不同,代谢量小的人其代谢速率就较低,反之则较高。因此,每小时的酒精摄入量超过个体的代谢量时,就会导致血液中酒精的积累;酒精积累可根据血液酒精浓度(BAC)-每100ml血液中含有的酒精克数来测量。摄入的酒精会同体内的水分结合而被稀释,包括体细胞的外部 and 内部的液体和血液。对于普通男性来说,摄入一杯酒精饮料可使BAC达到0.025,即每100毫升血液中含0.025g(25mg)酒精;一小时内喝下四杯,BAC数值会小于0.10,因为饮酒期间肝脏会代谢掉小部分酒精,在代谢过程中最重要的两种酶,是乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶,比如喝酒脸红或者脸部偏白可能就是这两种酶含量少,而乙醛对于人体是有毒的,会增加患癌症的风险。

[0007] 而含有乙醇或者丙二醇水溶液的处方的药品,在动物安全性研究及临床应用时均表现出对一定比例患者产生血管刺激性和过敏性,溶血性不良反应,有时这种不良反应是严重的和致命的。

[0008] 含有乙醇或者丙二醇水溶液的处方的药品,在药品的包装以及临床使用配伍时都需要遵守严格的要求,需采用耐受乙醇的给药器具,在维持尼莫地平API在多相之间的比例改变时保持溶解性,否则就会有尼莫地平API析出而导致用药安全性受损。含有乙醇或者丙二醇水溶液的处方的药品在临床使用时存在很大的不便以及存在安全性风险。

[0009] 总之,现有技术的静脉给药本品各种处方的产品的尝试和实践并不能很好地适合临床使用,存在明显的安全性和便捷性的缺陷,存在迫切需要改善的产品处方及质量稳定性的要求。存在以上明显的缺陷需要革新。

### 发明内容

[0010] 本发明开发了一种尼莫地平的水溶性注射液,将在水中难溶的药物尼莫地平制成水溶液,无需使用抗氧剂、表面活性剂、有机溶媒或油性辅料,配方简单,刺激性小,制成的注射液不溶性微粒符合药典要求,产品稳定性好,制备工艺简便(也无需为了增加药物的稳定性而在制备过程中采取在低温之下静止24小时甚至更长时间的“老化”措施),可以采用终端过度灭杀的灭菌工艺(或者除菌过滤的方式实现无菌制剂的要求),安全性高的优点。

[0011] 更重要的是本发明的处方产品,不含任何有机溶媒和(或)表面活性剂(如吐温80),更加适合静脉给药。在使用本发明产品时,人体不会摄入乙醇,根据中国《高血压防治指南》2020版的临床循证学依据的教导,本品相比于“尼膜同®注射液”血压预期可降2~4mmHg以上;在输注时相较于“尼膜同®注射液”,本发明的注射液可以与配伍液按照输注要求配制,不会因为配制的比例导致输液中的尼莫地平被析出而引发输注危险;而本发明产品的处方和质量优势十分明显。

[0012] 本发明的目的是提供一种尼莫地平水溶性注射液。

[0013] 本发明的另一个目的是提供上述注射液的制备方法。

[0014] 具体地说,本发明提供了一种尼莫地平水溶性注射液,该注射液主要是由如下重量百分比的成分组成:0.01%-0.05%尼莫地平、3%-20%倍他环糊精或其衍生物、0.5重量%-20重量%聚乙二醇、任选的渗透压调节剂以及注射用水,其中注射用水加至100%,该注射液的pH值应在5.0~8.0范围;若不在范围,则用酸碱调节剂调节至5.0~8.0范围,酸碱调节剂可选自氢氧化钠、盐酸、磷酸或其盐、醋酸或其盐、以及枸橼酸或其盐等常用pH调节剂中的一种或多种。

[0015] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液主要是由如下重量百分比的成分组成:0.01%-0.05%尼莫地平、4%-20%倍他环糊精或其衍生物、0.5%-5%渗透压调节剂、0.5%-20%聚乙二醇以及注射用水,其中注射用水加至100%,该注射液的pH值应在5.0~8.0范围;若不在范围,则用酸碱调节剂调节至5.0~8.0范围,酸碱调节剂可选自氢氧化钠、盐酸、磷酸或其盐、醋酸或其盐、以及枸橼酸或其盐等常用pH调节剂中的一种或多种;所述渗透压调节剂选自无机盐如氯化钠、磷酸盐等,或多元醇如葡萄糖、甘露醇中的一种或多种,以实现静脉给药时药物安全性和顺应性的要求。

[0016] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液

为100重量%计,尼莫地平含量为0.01重量%-0.05重量%、0.02重量%-0.05重量%、0.03重量%-0.05重量%或0.04重量%-0.05重量%,或者,0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%。

[0017] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,倍他环糊精或其衍生物含量为3重量%-20重量%、3重量%-19重量%、3重量%-18重量%、3重量%-17重量%、3重量%-16重量%、3重量%-15重量%、4重量%-19重量%、4重量%-18重量%、4重量%-17重量%、4重量%-16重量%、4重量%-15重量%、5重量%-19重量%、5重量%-18重量%、5重量%-17重量%、5重量%-16重量%、5重量%-15重量%、6重量%-19重量%、6重量%-18重量%、6重量%-17重量%、6重量%-16重量%、6重量%-15重量%、7重量%-19重量%、7重量%-18重量%、7重量%-17重量%、7重量%-16重量%、7重量%-15重量%、8重量%-19重量%、8重量%-18重量%、8重量%-17重量%、8重量%-16重量%、8重量%-15重量%、9重量%-19重量%、9重量%-18重量%、9重量%-17重量%、9重量%-16重量%、9重量%-15重量%、10重量%-19重量%、10重量%-18重量%、10重量%-17重量%、10重量%-16重量%或10重量%-15重量%,或者3重量%、4重量%、5重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%或16重量%。

[0018] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中倍他环糊精衍生物为羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、或磺丁基倍他环糊精,或者羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、磺丁基倍他环糊精以及倍他环糊精中两种以上的混合物。

[0019] 在一些实施方案中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,所述尼莫地平水溶性注射液包含0.5重量%-20重量%聚乙二醇,这里,所述的聚乙二醇可以是PEG-100, PEG200, PEG300, PEG400或PEG500,优选地,为PEG400;可选地,聚乙二醇的含量为0.5重量%-18重量%、0.5重量%-17重量%、0.5重量%-16重量%、0.5重量%-15重量%、0.5重量%-14重量%、0.5重量%-13重量%、0.5重量%-12重量%、1重量%-15重量%、1重量%-10重量%、2重量%-10重量%、2重量%-7重量%或2重量%-5重量%,或者2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%或5重量%。

[0020] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中加入聚乙二醇为典型的聚乙二醇200、聚乙二醇400、聚乙二醇600等不同规格的聚乙二醇辅料的一种或一种以上的混合物。本发明产品的处方中加入一定量的聚乙二醇,能够使得配置好的待灌装灭菌的溶液的关键的质量指标“不溶性微粒”的数量保持优异的技术效果并符合药典规定的要求,且经过灌装和灭菌后的产品的不溶性微粒能保持与灌装灭菌前的水平相当,甚至在长期储存过程中“不溶性微粒”还会表现进一步降低或减少的优异技术效果。

[0021] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,所述渗透压调节剂选自无机盐例如氯化钠、磷酸盐等,或多元醇例如葡萄糖、甘露醇等中的一种或多种;优选地,为氯化钠或葡萄糖。

[0022] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,渗透压调节剂含量为0.5重量%-5重量%、1.0重量%-5重量%、1.5重量%-5重量%、2重量%-5重量%、2.5重量%-5重量%、3重量%-5重量%、3.5重量%-5重量%、4重量%-5重量%或4.5重量%-5重量%,或者0.5重量%、0.7重量%、0.9重量%、1.2

重量%、1.4重量%、1.6重量%、1.8重量%、2.0重量%、2.2重量%、2.4重量%、2.6重量%、2.8重量%、3.0重量%、3.2重量%、3.4重量%、3.6重量%、3.8重量%、4.0重量%、4.2重量%、4.6重量%、4.8重量%或5.0重量%。

[0023] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,所述酸碱调节剂选自氢氧化钠、盐酸、磷酸或其盐、醋酸或其盐、以及枸橼酸或其盐等常用pH调节剂中的一种或多种。

[0024] 在一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液包含了优选辅料种类和规格的0.5重量%-20重量%聚乙二醇400,聚乙二醇400的含量为0.5重量%-18重量%、0.5重量%-17重量%、0.5重量%-16重量%、0.5重量%-15重量%、0.5重量%-14重量%、0.5重量%-13重量%、0.5重量%-12重量%、1重量%-15重量%、1重量%-10重量%、2重量%-10重量%、2重量%-7重量%或2重量%-5重量%,或者2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%或5重量%。

[0025] 另一方面,本发明提供了上述尼莫地平水溶性注射液的制备方法,该制备方法包括如下步骤:

[0026] (1) 配制倍他环糊精或其衍生物水溶液

[0027] 将倍他环糊精或其衍生物加入热的注射用水中搅拌使溶解,保温;

[0028] (2) 配制尼莫地平倍他环糊精或其衍生物包合物水溶液

[0029] 将尼莫地平加入步骤(1)得到的倍他环糊精或其衍生物水溶液中,保温下,搅拌;

[0030] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0031] 将聚乙二醇加入步骤(2),保温条件下搅拌混合,降至室温;

[0032] (4) 任选地加入渗透压调节剂搅拌溶解后,过滤灌封

[0033] 任选地将渗透压调节剂加入步骤(3)得到的尼莫地平倍他环糊精或其衍生物水溶液中搅拌溶解,然后用滤膜过滤,用西林瓶或安瓿瓶灌封;

[0034] (5) 灭菌

[0035] 高温灭菌,时间为12-30分钟;或采用除菌过滤(例如过0.22 $\mu$ m滤膜)形式。

[0036] 在本发明的一些实施方案中,本发明提供的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(1)中热的注射用水的温度为25 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C。

[0037] 在本发明的一些实施方案中,本发明提供的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(2)中所述保温的温度为25 $^{\circ}$ C-80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C;和/或所述搅拌的时间为1-5小时。

[0038] 在本发明的一些实施方案中,本发明提供的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(3)中所述保温的温度为25 $^{\circ}$ C-80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C;和/或所述搅拌的时间为1-5小时。

[0039] 在本发明的一些实施方案中,本发明提供的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(4)所述滤膜过滤为分别用0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m滤膜过滤。

[0040] 在本发明的一些实施方案中,本发明提供的尼莫地平水溶性注射液的制备方法,其中,步骤(5)所述高温为121 $^{\circ}$ C,时间为15分钟。

[0041] 第三方面,本发明还提供了一种尼莫地平水溶性注射液,所述的尼莫地平水溶性注射液的组成主要为尼莫地平、倍他环糊精或其衍生物、渗透压调节剂、聚乙二醇和注射用水,而且,所述的尼莫地平水溶性注射液是通过如下的制备方法所得到的,所述制备方法包

括如下步骤:

[0042] (1) 配制倍他环糊精或其衍生物水溶液

[0043] 将倍他环糊精或其衍生物加入热的注射用水中搅拌使溶解,保温;

[0044] (2) 配制尼莫地平倍他环糊精或其衍生物包合物水溶液

[0045] 将尼莫地平加入步骤(1)得到的倍他环糊精或其衍生物水溶液中,保温下,搅拌;

[0046] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0047] 将聚乙二醇加入步骤(2),保温条件下搅拌混合,降至室温;

[0048] (4) 加入渗透压调节剂溶解后过滤灌封

[0049] 将渗透压调节剂加入步骤(3)得到的尼莫地平倍他环糊精或其衍生物水溶液中搅拌溶解,用滤膜过滤,用西林瓶或安瓿瓶灌封;

[0050] (5) 灭菌

[0051] 高温灭菌,时间为12-30分钟;或采用除菌过滤(例如过0.22 $\mu$ m滤膜)形式。

[0052] 在本发明第三方面的一些实施方案中,步骤(1)中热的注射用水的温度为25 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C。

[0053] 在本发明第三方面的一些实施方案中,步骤(2)中所述保温的温度为25 $^{\circ}$ C-80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C;和/或所述搅拌的时间为1-5小时。

[0054] 在本发明第三方面的一些实施方案中,步骤(3)中所述保温的温度为25 $^{\circ}$ C-80 $^{\circ}$ C,例如50 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C或40 $^{\circ}$ C~60 $^{\circ}$ C;和/或所述搅拌的时间为1-5小时。

[0055] 在本发明第三方面的一些实施方案中,步骤(4)所述滤膜过滤为分别用0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m滤膜过滤。

[0056] 在本发明第三方面的一些实施方案中,步骤(5)所述高温为121 $^{\circ}$ C,时间为15分钟。

[0057] 在本发明第三方面的一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,尼莫地平为0.01重量%-0.05重量%、0.02重量%-0.05重量%、0.03重量%-0.05重量%或0.04重量%-0.05重量%,或者,0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%。

[0058] 在本发明第三方面一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,渗透压调节剂为0.5重量%-5重量%、1.0重量%-5重量%、1.5重量%-5重量%、2重量%-5重量%、2.5重量%-5重量%、3重量%-5重量%、3.5重量%-5重量%、4重量%-5重量%或4.5重量%-5重量%或者0.5重量%、0.7重量%、0.9重量%、1.2重量%、1.4重量%、1.6重量%、1.8重量%、2.0重量%、2.2重量%、2.4重量%、2.6重量%、2.8重量%、3.0重量%、3.2重量%、3.4重量%、3.6重量%、3.8重量%、4.0重量%、4.2重量%、4.6重量%、4.8重量%、5.0重量%。

[0059] 在本发明第三方面一些实施方案中,所述尼莫地平水溶性注射液,其中,以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计,倍他环糊精或其衍生物为3重量%-20重量%、3重量%-19重量%、3重量%-18重量%、3重量%-17重量%、3重量%-16重量%、3重量%-15重量%、4重量%-19重量%、4重量%-18重量%、4重量%-17重量%、4重量%-16重量%、4重量%-15重量%、5重量%-19重量%、5重量%-18重量%、5重量%-17重量%、5重量%-16重量%、5重量%-15重量%、6重量%-19重量%、6重量%-18重量%、6重量%-17重量%、6重量%-16重量%、6重量%-15重量%、7重量%-19重量%、7重量%-18重量%、7重量%-17重量%、7

重量%-16重量%、7重量%-15重量%、8重量%-19重量%、8重量%-18重量%、8重量%-17重量%、8重量%-16重量%、8重量%-15重量%、9重量%-19重量%、9重量%-18重量%、9重量%-17重量%、9重量%-16重量%、9重量%-15重量%、10重量%-19重量%、10重量%-18重量%、10重量%-17重量%、10重量%-16重量%或10重量%-15重量%，或者3重量%、4重量%、5重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%或16重量%。

[0060] 在本发明第三方面一些实施方案中，所述尼莫地平水溶性注射液，其中，以尼莫地平水溶性注射液为100重量%计，聚乙二醇为0.5重量%-20重量%、0.5重量%-18重量%、0.5重量%-17重量%、0.5重量%-16重量%、0.5重量%-15重量%、0.5重量%-14重量%、0.5%-13重量%、1重量%-15重量%、1重量%-10重量%、2重量%-10重量%、2重量%-7重量%、2重量%-5重量%，或者2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%、5重量%。

[0061] 在本发明第三方面一些实施方案中，所述尼莫地平水溶性注射液，其中倍他环糊精衍生物为羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、或磺丁基倍他环糊精，或者羟丙基倍他环糊精、羟丁基倍他环糊精、磺丁基倍他环糊精以及倍他环糊精中两种以上的混合物。

[0062] 在本发明第三方面一些实施方案中，所述尼莫地平水溶性注射液，其中，所述渗透压调节剂选自无机盐例如氯化钠、磷酸盐等，或多元醇例如葡萄糖、甘露醇等中的一种或多种；优选地，为氯化钠或葡萄糖。

[0063] 本发明的尼莫地平水溶性注射液，配方简单，在未使用抗氧化剂和(或)表面活性剂和有机溶媒配制的情况下，将不溶于水的尼莫地平制成稳定性优异的临床使用时安全性高的水溶性注射剂。

### 具体实施方式

[0064] 下面通过实施例来进一步描述本发明。对于本领域技术人员而言，根据本发明的教导，采用现有技术对下列实施例进行等同替换式改进仍属于本发明的保护范围。

[0065] 实施例1

[0066] 尼莫地平水溶性注射液(0.2mg/ml)

[0067] 处方

原辅料名称	处方量
尼莫地平	0.2g
羟丙基-β-环糊精	160g
聚乙二醇400	50g
注射用水	0.5L
氯化钠	6.0g
注射液用水补足至	1L

[0069] (1) 配制羟丙基-β-环糊精水溶液

[0070] 将羟丙基-β-环糊精加入0.5L的50~80℃的注射用水中搅拌使溶解，保温。

[0071] (2) 配制尼莫地平羟丙基-β-环糊精包合物水溶液

[0072] 将尼莫地平原料药过80目筛，加入羟丙基-β-环糊精水溶液中，温度50℃-80℃，搅

拌1-5小时。

[0073] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0074] 将聚乙二醇400加入尼莫地平羟丙基-β-环糊精包合物水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时。

[0075] (4) 加入氯化钠溶解后过滤灌封

[0076] 将氯化钠加入尼莫地平羟丙基-β-环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,分别用0.45μm和0.22μm滤膜过滤,用西林瓶灌封。

[0077] (5) 灭菌

[0078] 121℃灭菌15分钟。

[0079] 实施例2

[0080] 尼莫地平水溶性注射液(0.1mg/ml)

[0081] 处方

原辅料名称	处方量
尼莫地平	0.1g
羟丁基-β-环糊精	50g
聚乙二醇400	30g
注射用水	0.3L
氯化钠	7.0g
注射液用水补足至	1L

[0083] (1) 配制羟丁基-β-环糊精水溶液

[0084] 将羟丁基-β-环糊精加入0.3L的40~60℃的注射用水中搅拌使溶解,保温。

[0085] (2) 配制尼莫地平羟丁基-β-环糊精包合物水溶液

[0086] 将尼莫地平原料药过80目筛,加入羟丁基-β-环糊精水溶液中,温度40℃-60℃,搅拌1-5小时,缓慢降温。

[0087] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0088] 将聚乙二醇400加入尼莫地平羟丁基-β-环糊精包合物水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时。

[0089] (4) 加入氯化钠溶解后过滤灌封

[0090] 将氯化钠加入尼莫地平羟丁基-β-环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,分别用0.45μm和0.22μm滤膜过滤,用西林瓶灌封。

[0091] (5) 灭菌

[0092] 121℃灭菌15分钟。

[0093] 实施例3

[0094] 尼莫地平水溶性注射液(0.2mg/ml)

[0095] 处方

原辅料名称	处方量
尼莫地平	0.2g
磺丁基-β-环糊精	80g
枸橼酸溶液	适量

枸橼酸钠溶液	适量
聚乙二醇400	80g
注射用水	0.4L
葡萄糖	30g
注射液用水补足至	1L

[0097] (1) 配制碘丁基-β-环糊精水溶液

[0098] 将碘丁基-β-环糊精加入0.4L的50~80℃的注射用水中搅拌使溶解,保温。

[0099] (2) 配制尼莫地平碘丁基-β-环糊精包合物水溶液

[0100] 将过80目筛处理后的尼莫地平加入碘丁基-β-环糊精水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时,缓慢降温。加0.1M枸橼酸和0.1M枸橼酸钠溶液调节pH至7.0±0.5,补足注射用水至100%。

[0101] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0102] 将聚乙二醇400加入尼莫地平碘丁基-β-环糊精包合物水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时。

[0103] (4) 加入葡萄糖溶解

[0104] 将葡萄糖加入尼莫地平碘丁基-β-环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,药液分别用0.45μm和0.22μm孔径滤芯过滤。

[0105] (5) 过滤除菌灌装

[0106] 药液通过0.22μm孔径聚醚砜滤芯除菌过滤后采用西林瓶无菌灌装。

[0107] 实施例4

[0108] 尼莫地平水溶性注射液(0.1mg/ml)

[0109] 处方

原辅料名称	处方量
尼莫地平	0.1g
羟丙基-β-环糊精	30g
聚乙二醇400	5g
注射用水	0.3L
氯化钠	7.0g
注射液用水补足至	1L

[0111] (1) 配制羟丙基-β-环糊精水溶液

[0112] 将羟丙基-β-环糊精加入0.3L的40~60℃的注射用水中搅拌使溶解,保温。

[0113] (2) 配制尼莫地平羟丙基-β-环糊精包合物水溶液

[0114] 将尼莫地平原料药过80目筛,加入羟丙基-β-环糊精水溶液中,温度40℃-60℃,搅拌1-5小时,缓慢降温。

[0115] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0116] 将聚乙二醇400加入尼莫地平羟丙基-β-环糊精包合物水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时。

[0117] (4) 加入氯化钠溶解后过滤灌装

[0118] 将氯化钠加入尼莫地平羟丁基-β-环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,测定pH为

5.0-7.5范围;依次用0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m滤膜过滤,用西林瓶灌装。

[0119] (5) 灭菌

[0120] 121℃灭菌12分钟。

[0121] 实施例5

[0122] 尼莫地平水溶性注射液(0.5mg/ml)

[0123] 处方

原辅料名称	处方量
尼莫地平	0.5g
羟丙基- $\beta$ -环糊精	200g
聚乙二醇400	200g
注射用水	0.3L
氯化钠	5.0g
注射液用水补足至	1L

[0125] (1) 配制羟丙基- $\beta$ -环糊精水溶液

[0126] 将羟丙基- $\beta$ -环糊精加入0.3L的40~60℃的注射用水中搅拌使溶解,保温。

[0127] (2) 配制尼莫地平羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物水溶液

[0128] 将尼莫地平原料药过80目筛,加入羟丙基- $\beta$ -环糊精水溶液中,温度40℃-60℃,搅拌1-5小时,缓慢降温。

[0129] (3) 加入聚乙二醇搅拌混合

[0130] 将聚乙二醇400加入尼莫地平羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时。

[0131] (4) 加入氯化钠溶解后过滤灌装

[0132] 将氯化钠加入尼莫地平羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,测定pH为6.0-8.0范围;依次用0.45 $\mu$ m和0.22 $\mu$ m滤膜过滤,用西林瓶灌装。

[0133] (5) 灭菌

[0134] 121℃灭菌30分钟。

[0135] 实施例6

[0136] 上述实施例1-5制得的产品,采用任意比例的氯化钠注射液,葡萄糖注射液等输注稀释溶液稀释时均保持澄清,且不溶性微粒的数量均保持优异的稳定性能,符合药典规定的要求。本发明的产品在临床使用输注时,无需限定输注器的材质,在输注过程中不会导致输液器的组成物质在输注过程中会析出,适配性更广,安全性更好。

[0137] 拜耳生产的“尼膜同<sup>®</sup>注射液”(批号:BXJDBT1)在20度环境温度下,采用体积比大于1:4的氯化钠注射液、葡萄糖注射液稀释时,发生了析出尼莫地平晶体的情形。在配伍时若有晶体析出会给临床使用带来限制和安全风险。且由于尼膜同处方特点在临床上使用“尼膜同<sup>®</sup>注射液”时需要使用特殊材质的输液器,以确保输液器的组成物质不会被处方中所含的高比例乙醇浸出影响到产品使用的安全性。

[0138] 对比例

[0139] 尼莫地平水溶性注射液(0.2mg/ml)

## [0140] 处方

[0141]	原辅料名称	处方量
	尼莫地平	0.2g
	磺丁基-β-环糊精	80g
	枸橼酸溶液	适量
	枸橼酸钠溶液	适量
	注射用水	0.4L
	葡萄糖	30g
	注射液用水补足至	1L

## [0142] (1) 配制磺丁基-β-环糊精水溶液

[0143] 将磺丁基-β-环糊精加入0.4L的50~80℃的注射用水中搅拌使溶解,保温。

## [0144] (2) 配制尼莫地平磺丁基-β-环糊精包合物水溶液

[0145] 将尼莫地平原料药过80目筛,加入磺丁基-β-环糊精水溶液中,温度50℃-80℃,搅拌1-5小时,缓慢降温。加0.1M枸橼酸和0.1M枸橼酸钠溶液调节pH至7.0±0.5,补足注射用水至100%。

## [0146] (3) 加入葡萄糖溶解

[0147] 将葡萄糖加入尼莫地平磺丁基-β-环糊精包合物水溶液中搅拌溶解,药液分别用0.45μm和0.22μm孔径滤芯过滤。

## [0148] (4) 过滤除菌灌装

[0149] 药液通过0.22μm孔径聚醚砜滤芯除菌过滤后采用西林瓶无菌灌装。

## [0150] 试验例1

[0151] 对于本发明实施例1-3以及拜耳上市制剂(“尼膜同®注射液”,批号:BXJDBT1)进行稳定性研究。

[0152] pH值的测定取本品,应为6.0~7.5(中国药典2020年版四部通则0631)。

[0153] 不溶性微粒照不溶性微粒检查法(中国药典2020年版四部通则0903)检查,均应符合规定。

[0154] 包合率测定:照高效液相色谱法(通则0512)测定。色谱条件用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(如Agilent ZORBAX Eclipse PlusC18,3.5μm,4.6\*100mm或效能相当的色谱柱);以甲醇-乙腈-水(35:38:27)为流动相,柱温30℃,检测波长为360nm,流速为每分钟1.0ml,进样体积10μl。

[0155] 测定法取本品作为供试品溶液。另取枸橼酸钠1.0g和枸橼酸0.15g,溶于310ml水中,加入聚乙二醇400(AR)85g,摇匀,作为空白溶液;另精密称取尼莫地平对照品20mg,置100ml量瓶中,加乙醇20ml溶解,用空白溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液与对照品溶液各10μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。按外标法以峰面积计算,即得。

[0156] 有关物质照高效液相色谱法(中国药典2020年版四部通则0512)测定。

[0157] 供试品溶液取本品。

[0158] 空白溶液取枸橼酸钠1.0g和枸橼酸0.15g,溶于310ml水中,加入聚乙二醇400(AR)85g,摇匀。

[0159] 对照品溶液I分别精密称取杂质A对照品20mg、杂质D、杂质F对照品各16mg,置200ml量瓶中,加乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为杂质储备液;精密称取尼莫地平对照品20mg,置100ml量瓶中,加乙醇溶解,精密加入空白溶液80ml和杂质储备液1ml,加乙醇稀释至刻度,摇匀。

[0160] 对照品溶液II精密称取尼莫地平对照品10mg,置100ml量瓶中,加乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取1ml,置250ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。

[0161] 色谱条件用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(如Agilent ZORBAX Pursuit 5PPF 4.6×150mm);以0.1%磷酸水溶液为流动相A,甲醇-乙腈(8:1)为流动相B,按下表程序进行线性梯度洗脱;检测波长为238nm;柱温为25℃;进样体积20μl。

	时间(分钟)	流动相A(%)	流动相B(%)	流速(ml/min)
	0	46	54	1.0
	2	46	54	1.0
	35	42	58	1.0
[0162]	40	42	58	1.0
	45	25	75	1.0
	50	15	85	1.2
	55	15	85	1.2
	55.1	46	54	1.0
	63	46	54	1.0

[0163] 系统适用性要求对照品溶液I图谱中,各成分峰间的分离度应符合要求。

[0164] 测定法精密量取供试品溶液和对照品溶液,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。

[0165] 限度扣除空白辅料峰外,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,按外标法以峰面积计算,含杂质A、杂质D、杂质F不得过尼莫地平标示量的0.5%、0.4%、0.4%;其他杂质以对照品溶液II色谱图中主峰面积为对照,按外标法以峰面积计算,其他单个杂质不得过尼莫地平标示量的0.2%,杂质总量不得过1.0%。

灭菌前包合物溶液稳定性											
项目	样品	灭菌前 0h	灭菌前 2h	灭菌前 4h	灭菌前 6h	灭菌前 8h					
不溶性微粒 > 10 $\mu$ m	实施例 1	18	22	39	51	64					
	实施例 2	27	38	66	83	95					
	实施例 3	24	30	52	71	82					
	对比例	58	262	450	684	897					
制剂成品稳定性考察											
时间 (天)	样品	光照条件					40 $^{\circ}$ C				
		药液 性状	包合 率%	不溶性 微粒 >10 $\mu$ m	pH 值	总杂 %	药液 性状	包合 率%	不溶性 微粒 >10 $\mu$ m	pH 值	总杂 %
0 天	实施例 1	无色澄 明液体	99.82	5	6.78	0.07	无色澄 明液体	99.82	3	6.78	0.07
	实施例 2	无色澄 明液体	99.57	8	6.97	0.08	无色澄 明液体	99.57	5	6.97	0.08
	实施例 3	无色澄 明液体	98.75	15	6.89	0.06	无色澄 明液体	98.75	12	6.89	0.06
	对比例	无色澄 明液体	99.2	58	6.93	0.08	无色澄 明液体	99.2	68	6.93	0.08
	尼膜同 <sup>®</sup> 注射液 (拜耳 批号: BXJDBT1 )	微黄色 的澄 明液 体	/	20	6.82	0.15	微黄色 的澄 明液 体	/	20	6.82	0.15
30 天	实施例 1	无色澄 明液体	99.27	5	6.96	0.10	无色澄 明液体	100.1 3	4	6.83	0.11
	实施例 2	无色澄 明液体	100.0 2	9	6.93	0.09	无色澄 明液体	99.89	6	6.91	0.10
	实施例 3	无色澄 明液体	99.13	10	6.96	0.12	无色澄 明液体	99.26	7	6.94	0.10
	对比例	无色澄 明液体	98.91	75	6.91	0.10	无色澄 明液体	98.83	62	6.90	0.13
	尼膜同 <sup>®</sup> 注射液 (拜耳 批号: BXJDBT1 )	微黄色 的澄 明液 体	/	18	6.79	0.18	微黄色 的澄 明液 体	/	16	6.71	0.20
60 天	实施例 1	无色澄 明液体	100.1	6	6.98	0.12	无色澄 明液体	100.0 8	4	6.89	0.12
	实施例 2	无色澄 明液体	99.97	9	6.91	0.15	无色澄 明液体	99.61	8	6.86	0.11
	实施例 3	无色澄 明液体	99.05	10	6.90	0.14	无色澄 明液体	98.74	5	6.81	0.10
	对比例	无色澄 明液体	99.01	89	6.89	0.17	无色澄 明液体	98.82	71	6.87	0.14

[0166]

[0167]

	尼膜同®注射液 (拜耳批号: BXJDBT1)	微黄色的澄明液体	/	26	6.62	0.29	微黄色的澄明液体	/	22	6.87	0.31
90 天	实施例 1	无色澄明液体	99.93	7	6.89	0.15	无色澄明液体	100.01	7	6.85	0.18
	实施例 2	无色澄明液体	99.22	9	7.00	0.14	无色澄明液体	99.56	6	6.90	0.15
	实施例 3	无色澄明液体	98.99	11	6.95	0.17	无色澄明液体	99.03	9	6.89	0.19
	对比例	无色澄明液体	98.67	105	6.81	0.23	无色澄明液体	98.81	97	6.80	0.21
	尼膜同®注射液 (拜耳批号: BXJDBT1)	微黄色的澄明液体	/	38	6.51	0.47	微黄色的澄明液体	/	29	6.49	0.52
180 天	实施例 1	无色澄明液体	99.51	13	6.91	0.19	无色澄明液体	99.97	8	6.81	0.17
	实施例 2	无色澄明液体	99.82	12	6.94	0.20	无色澄明液体	100.04	12	6.86	0.19
	实施例 3	无色澄明液体	99.27	18	6.87	0.18	无色澄明液体	99.55	11	6.84	0.19
	对比例	无色澄明液体	98.29	386	6.75	0.38	无色澄明液体	98.57	329	6.77	0.31
	尼膜同®注射液 (拜耳批号: BXJDBT1)	黄色澄明液体	/	580	5.97	1.07	黄色澄明液体	/	287	6.26	0.83

[0168] 血管刺激性对比试验:

[0169] 本试验采用新西兰兔6♂9♀, 设3个组别, 分别为本发明实施例1组、本发明实施例3组和“尼膜同®注射液”对照药组(拜耳, 批号: BXJDBT1), 右耳耳缘静脉给予实施例1、实施例3、“尼膜同®注射液”对照药, 左耳耳缘静脉给予等体积0.9%氯化钠注射液作自身对照。各组别单次给药容量均为5mL/kg, 给药速度均为3mL/min, 每天给药2次, 连续给予7天。末次给药后96h, 每组取1♂2♀进行解剖取材, 剩余动物继续观察14天作为恢复期, 以了解刺激反应的可逆程度, 恢复期结束后进行解剖取材。对试验中所有取材标本进行组织病理学检查。首次给药当天给药前及末次在本试验条件下, 新西兰兔连续静脉输注给予实施例组7天, 单次给药容量为5mL/kg, 每天给药2次, 对给药部位进行肉眼观察和组织病理学检查, 实施例1、实施例3药液给药组均未见新西兰兔耳缘静脉产生供试品相关的刺激反应; “尼膜同®注射液”对照药给药后96h, 每天肉眼观察给药部位血管及周围组织并评分。给药部位观察结果显示给药部位血管及周围组织出现水肿, 组织病理学检查结果显示, 全部剖检动物左耳及右耳耳缘静脉近、中、远三段血管及血管周围组织可见血管内皮损伤、水肿等相关病变。

[0170] 血管刺激性对比试验本品尼莫地平水溶性注射液相比于“尼膜同®注射液”的血管刺激性明显小, 优势明显优于参比制剂。