



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106214629 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(21)申请号 201610646230.4

(22)申请日 2016.08.09

(71)申请人 成都佳迪璐莎生物科技有限公司  
地址 610000 四川省成都市高新区吉泰三路8号1栋1单元20层4号

(72)发明人 李云娟

(51)Int. Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,包括下述步骤:1)称取灯盏花素、苹果酸和/或苹果酸钠;2)分别配苹果酸、苹果酸钠溶液;3)灯盏花素加入30℃~40℃的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入的活性炭,搅拌,过滤脱碳;4)所得滤液用配置的苹果酸和/或苹果酸钠溶液调节pH值为4.0~6.0,加入注射用水至1000ml;5)过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。本发明能够使该注射液pH值更加稳定,灯盏花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,提高灯盏花素注射液的澄明度,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. 一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,其特征在于,包括下述步骤:
  - (1)称取灯盏花素5g~100g、苹果酸和/或苹果酸钠1g~5g;
  - (2)苹果酸、苹果酸钠分别配制成1g/100ml~10g/100ml的溶液,备用;
  - (3)灯盏花素加入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0.15g/100ml,搅拌15分钟,过滤脱碳;
  - (4)步骤(3)所得滤液用步骤(2)配置的苹果酸和/或苹果酸钠溶液调节pH值为4.0~6.0,加入30℃~40℃的注射用水至1000ml;
  - (5)将步骤(4)所得药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。
2. 根据权利要求1所述的一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中苹果酸用量为1g~5g、苹果酸钠用量为1g~5g。
3. 根据权利要求1所述的一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,其特征在于,所述步骤(1)中还包括渗透压调节剂7.0g。
4. 根据权利要求3所述的一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,其特征在于,所述渗透压调节剂为氯化钠。

## 一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体地,涉及一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 灯盏花素具有扩张脑血管的作用,能降低脑血管阻力,增加脑血流量,改善微循环,并有对抗血小板聚集作用。故可用于治疗缺血性脑血管疾病,如脑血栓形成,脑栓塞、脑溢血等所致后遗症瘫痪病人,具有较好疗效。

[0003] 由于灯盏花素在水溶液中溶解性极差,因此将其制成灯盏花素盐酸盐或灯盏花素磷酸盐以增加其水溶性。目前市售的灯盏花素注射液主要有灯盏花素盐酸盐、灯盏花素磷酸盐的小容量注射液,以及在灯盏花素提取液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值调节剂制备的灯盏花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灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法。该注射用药物组合物采用苹果酸、苹果酸钠作为pH调节剂,并通过创造性劳动发现采用苹果酸、苹果酸钠作为pH调节剂时,药液pH值更加稳定,灯盏花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,令人满意地解决了灯盏花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。

[0005] 本发明解决上述问题所采用的技术方案是:一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,包括下述步骤:

- (1)称取灯盏花素5g~100g、苹果酸和/或苹果酸钠1mg~10mg;
- (2)苹果酸、苹果酸钠分别配制成1g/100ml~10g/100ml的溶液,备用;
- (3)灯盏花素加入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0.2g/100ml,搅拌15分钟,过滤脱碳;
- (4)步骤(3)所得滤液用步骤(2)配置的苹果酸和/或苹果酸钠溶液调节pH值为6.0~8.0,加入40℃以下(30℃~40℃)的注射用水至1000ml;
- (5)将步骤(4)所得药液过滤至澄清,灌装,灭菌,即得。

[0006] 所述步骤(1)中苹果酸用量为1mg~2.0mg、苹果酸钠用量为1mg~2.0mg。

[0007] 所述步骤(1)中还包括渗透压调节剂9.0g。

[0008] 所述渗透压调节剂为木糖醇。

[0009] 上述方案中,加入苹果酸和/或苹果酸钠是指加入的可以是苹果酸、苹果酸钠中的任一种,或者是苹果酸、苹果酸钠以任意比例配比;在步骤(2)中,加入的苹果酸、苹果酸钠中的一种,则制成一种溶液,如包括苹果酸、苹果酸钠两种,则分别配制成溶液备用;灯盏花素、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。

[0010] 综上所述,本发明的有益效果是:本发明通过实验研究发现,在灯盏花素药物注射制剂中,采用苹果酸、苹果酸钠作为pH调节剂时,药液pH值更加稳定,灯盏花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,令人满意地解决了灯盏花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,可以保证灯盏花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。

[0011] 本发明通过创造性劳动,对灯盏花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。因此使用苹果酸钠作为pH调节剂,并使用苹果酸作为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

[0012] 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。

[0013] 实施例1:

一种灯盏花素药物注射制剂稳定性组合物的制备方法,包括下述步骤:(1)称取原料药以灯盏花素提取液计算量25g、氯化钠7.0g、苹果酸2g、苹果酸钠4mg;(2)苹果酸、苹果酸钠分别配制成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)滤液用苹果酸或苹果酸钠溶液调节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。

[0014] 本实施例具体各组分的成分及其含量如下:

灯盏花素提取液25g

氯化钠7.0g

苹果酸2.0g

苹果酸钠4.0g

苹果酸、苹果酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。灯盏花素提取液加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.15%的活性炭(即活性炭用量为0.2g/100ml),搅拌15分钟,过滤脱碳。滤液用苹果酸或苹果酸钠溶液调节pH值为4.0~6.0,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。

[0015] 实施例2:

本实施例另一种实施方式,如下所示,上述提高灯盏花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:

(1)称取原料药以灯盏花素计算量70g、苹果酸3g、苹果酸钠6g;(2)苹果酸、苹果酸钠分

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0.15%(g/ml)的活性炭,搅拌15分钟,过滤脱碳;(4)滤液用苹果酸或苹果酸钠溶液调节pH值为4.0~6.0,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。

[0016] 本实施例具体各组分的成分及其含量如下:

灯盏花素提取液70g

苹果酸3g

苹果酸钠5g

苹果酸、苹果酸钠分别配制成10%~20%的溶液,备用。盐酸灯盏花素加入40℃以下的注射用水500ml中,搅拌至完全溶解后,加入0.15%的活性炭(即活性炭用量为0.15g/100ml),搅拌15分钟,过滤脱碳。滤液用苹果酸或苹果酸钠溶液调节pH值为4.0~6.0,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。

[0017] 实施例3:

灯盏花素注射液稳定性比较试验

利用本发明所制得灯盏花素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,解决了灯盏花素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灯盏花素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。

[0018] 药理实验结果表明:利用本发明所制得的稳定的灯盏花素注射液无溶血性、无过敏性、无刺激性,符合注射给药的要求。

[0019] 根据上述结果可知,本发明的灯盏花素药物注射制剂能够提高灯盏花素注射液的澄明度,特别是在灯盏花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,解决了灯盏花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。

[0020] 如上所述,便可较好的实现本发明。