



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105769755 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 20

(21) 申请号 201410808984. 6

(22) 申请日 2014. 12. 23

(71) 申请人 北大方正集团有限公司

地址 100871 北京市海淀区成府路 298 号方正大厦

申请人 方正医药研究院有限公司
北大医疗产业集团有限公司

(72) 发明人 易崇勤 孟宏涛 李育巧 郭欲晓

(74) 专利代理机构 北京万象新悦知识产权代理
事务所(普通合伙) 11360

代理人 李稚婷

(51) Int. Cl.

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

A61P 1/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种溴甲纳曲酮注射液及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种溴甲纳曲酮注射液,包括溴甲纳曲酮原料药和适量辅料。本发明还提供所述溴甲纳曲酮注射液的制备方法。本发明注射液高度稳定,即使在光照高温等情况下也基本稳定。

1. 一种溴甲纳曲酮注射液, 由溴甲纳曲酮原料药和辅料组成, 其中辅料包括金属络合剂乙二胺四乙酸二钠和抗氧化剂甘氨酸。

2. 根据权利要求 1 所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 辅料包括氯化钠、乙二胺四乙酸二钠、甘氨酸和注射用水。

3. 根据权利要求 2 所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 该注射液的主要组成如下: 溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3 ~ 5 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.1 ~ 0.3 重量份、甘氨酸 0.1 ~ 0.2 重量份, 注射用水加至 600 体积份, 其中重量与体积的单位比是 g : mL。

4. 根据权利要求 3 所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 该注射液的主要组成如下: 溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3.5 ~ 4.5 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.2 ~ 0.25 重量份、甘氨酸 0.1 ~ 0.15 重量份, 注射用水加至 600 体积份, 重量与体积的单位比是 g : mL。

5. 根据权利要求 4 所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 该注射液的主要组成如下: 溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3.9 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.22 重量份、甘氨酸 0.12 重量份, 注射用水加至 600 体积份, 重量与体积的单位比是 g : mL。

6. 根据权利要求 1 ~ 5 中任意一项所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 该注射液的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 之间。

7. 根据权利要求 6 所述的溴甲纳曲酮注射液, 其特征在于, 该注射液的 pH 值为 4.0。

8. 权利要求 1 ~ 7 中任意一项所述的溴甲纳曲酮注射液的制备方法, 包括以下步骤:

1) 将氯化钠、乙二胺四乙酸二钠和甘氨酸加入到注射用水中, 搅拌溶解;

2) 加入溴甲纳曲酮, 搅拌溶解;

3) 粗滤: 在步骤 2) 所得溶液中加入 0.05% (W/V) 的针用活性炭, 50 ~ 70℃ 搅拌吸附, 用滤膜过滤除活性炭;

4) 精滤: 将粗滤所得滤液调节 pH 值至 3.0 ~ 5.0, 用滤膜精滤;

5) 将精滤滤液灌装, 封口, 灭菌。

9. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 4) 中用 1mol/L 的盐酸或 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.0。

10. 根据权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 步骤 3) 粗滤用 0.45 μm 滤膜过滤; 步骤 4) 精滤用 0.22 μm 滤膜过滤。

一种溴甲纳曲酮注射液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种溴甲纳曲酮注射液及其制备方法,属于化学药物制剂技术领域。

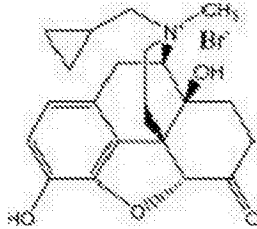
背景技术

[0002] 溴甲纳曲酮(溴化甲基纳曲酮、MNTX),英文名:Methylnaltrexone bromid,是一种选择性 μ 阿片受体拮抗剂。作为一种季铵盐,限制了溴甲纳曲酮通过血脑屏障的能力,使溴甲纳曲酮作为一种外周作用的阿片受体拮抗剂,作用于如胃肠道组织中,因此,溴甲纳曲酮减少了阿片类药物的便秘作用,同时而不影响阿片类药物对中枢神经系统的镇痛作用。

[0003] 溴甲纳曲酮有以下特点:1) 作用于外周的 μ 受体,并不激活中枢神经系统的阿片受体,可能起的是竞争性拮抗作用;2) 安全,一系列试验均未发现其有严重毒副作用,常见不良反应为腹痛、腹泻、胃肠胀气及眩晕;3) 作用快,数分钟即可起效;4) 治疗便秘比大便通泻剂和软化剂疗效好;5) 作用途径不唯一,可直接与胃肠道上的阿片受体结合起效,也可经血液分布全身与阿片受体结合。因此,溴甲基纳曲酮不仅可治疗阿片类药物的胃肠副作用,也可治疗胃肠外不良反应;6) 不通过血脑屏障,不减弱阿片剂的中枢镇痛作用。

[0004] 溴甲纳曲酮结构式如下:

[0005]



[0006] 原研生产企业:Wyeth Pharmaceuticals Inc.。溴甲纳曲酮注射液已被 FDA 和 EMEA 作为阿片外周受体拮抗剂批准上市,目前在国内未有上市。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种溴甲纳曲酮注射液,包括溴甲纳曲酮原料药和适量辅料。本发明还提供所述溴甲纳曲酮注射液的制备方法。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 一种溴甲纳曲酮注射液,由溴甲纳曲酮原料药和辅料组成,其中辅料包括乙二胺四乙酸二钠和抗氧剂甘氨酸。

[0010] 优选的,本发明的溴甲纳曲酮注射液由溴甲纳曲酮原料药和辅料组成,辅料包括氯化钠、乙二胺四乙酸二钠、甘氨酸和注射用水。

[0011] 更优选的,本发明的溴甲纳曲酮注射液主要由以下原料药和辅料组成:溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3 ~ 5 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.1 ~ 0.3 重量份、甘氨酸 0.1 ~ 0.2 重量份,注射用水加至 600 体积份,重量与体积的单位比是 g : mL。

[0012] 进一步的,本发明的溴甲纳曲酮注射液主要由以下原料药和辅料组成:溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3.5 ~ 4.5 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.2 ~ 0.25 重量份、甘氨酸 0.1 ~ 0.15 重量份,注射用水加至 600 体积份,重量与体积的单位比是 g : mL。

[0013] 进一步的,本发明的溴甲纳曲酮注射液主要由以下原料药和辅料组成:溴甲纳曲酮 12 重量份、氯化钠 3.9 重量份、乙二胺四乙酸二钠 0.22 重量份、甘氨酸 0.12 重量份,注射用水加至 600 体积份,重量与体积的单位比是 g : mL。

[0014] 优选的,本发明溴甲纳曲酮注射液,每 1000 支注射液由以下原料药和辅料组成:溴甲纳曲酮 12g、氯化钠 3.9g、乙二胺四乙酸二钠 0.22g、甘氨酸 0.12g,注射用水加至 600mL。

[0015] 本发明溴甲纳曲酮注射液的制备方法,包括以下步骤:

[0016] (1) 将氯化钠、乙二胺四乙酸二钠、甘氨酸加入到注射用水中,搅拌溶解;

[0017] (2) 加入溴甲纳曲酮,搅拌溶解;

[0018] (3) 粗滤:加入 0.05% (W/V) 的针用活性炭,50 ~ 70℃ 搅拌吸附,滤膜过滤除活性炭;

[0019] (4) 精滤:将粗滤后的滤液调节 pH 值至 3.0 ~ 5.0,用滤膜精滤;

[0020] (5) 将精滤滤液灌装、封口、灭菌。

[0021] 上述步骤 (3) 粗滤用 0.45 μm 滤膜过滤;步骤 (4) 精滤用 0.22 μm 滤膜过滤。

[0022] 优选的,上述步骤 (4) 用 1mol/L 的盐酸或 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.0。

[0023] 本发明的优点是:

[0024] 1、本发明采用金属络合剂乙二胺四乙酸二钠和抗氧化剂甘氨酸的组合,取得了意想不到的注射剂稳定的效果。本发明注射剂高度稳定,即使在光照高温等情况下,本发明注射剂也基本稳定;在不同 pH 条件下,也基本稳定。

[0025] 2、本发明注射液成本低,所采用辅料均为国内常用药用辅料。

[0026] 3、本发明注射液制作工艺简单,产品质量高。

具体实施方式

[0027] 下面从处方筛选和 pH 值选择方面对本发明做具体说明,并通过实施例详细描述本发明的技术方案,但这并非是对本发明的限制,本领域技术人员根据本发明的基本思想,可以做出各种修改或改进,但是只要不脱离本发明的基本思想,均在本发明的范围之内。

[0028] 一、处方筛选:

[0029] 1、抗氧化剂选择及用量筛选:

[0030] 从溴甲纳曲酮原料药的氧化强制降解试验可以看出,溴甲纳曲酮溶液在强氧化环境中易发生氧化而降解,因此在制剂处方中应加入一定量的抗氧化剂。

[0031] 考虑能用于注射液中作为抗氧化剂的辅料并不多,且一般均有一定的药理活性或毒副作用,因此选用甘氨酸作为抗氧化剂,并对其用量进行筛选,用于评价不同甘氨酸对制剂的保护能力,以优化出最佳甘氨酸用量。

[0032] 方法:按处方设计表加入主辅料,按制剂一般工艺规程操作,适当加入 H₂O₂ 作为氧原子来源,在 80℃ 高温下进行加速试验,分别于 0, 2, 4 小时取样,按溴甲纳曲酮原料药拟定

有关物质方法测定杂质变化情况,用于筛选合适的甘氨酸用量,结果见下。

[0033] 甘氨酸用量筛选表

[0034]

| 处方 | 溴甲纳曲酮 (g) | 甘氨酸 (mg) | EDTA-2Na(mg) | 氯化钠 (g) |
|----|-----------|----------|--------------|---------|
| 1 | 1.2 | 无 | 22 | 0.39 |
| 2 | 1.2 | 6 | 22 | 0.39 |
| 4 | 1.2 | 12 | 22 | 0.39 |
| 6 | 1.2 | 无(充氮气) | 22 | 0.39 |

[0035] 溴甲纳曲酮抗氧化剂用量筛选试验结果

[0036]

| 时间 (h) | 处方 | 1 | 2 | 4 | 6 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0h | 归一纯度% | 99.86 | 99.87 | 99.91 | 99.76 |
| | 单杂% | 0.14 | 0.13 | 0.09 | 0.12 |
| | 总杂% | 0.14 | 0.13 | 0.09 | 0.24 |
| 2h | 归一纯度% | 99.57 | 99.63 | 99.91 | 99.53 |
| | 单杂% | 0.17 | 0.15 | 0.09 | 0.18 |
| | 总杂% | 0.43 | 0.37 | 0.09 | 0.47 |
| 4h | 归一纯度% | 99.14 | 99.21 | 99.91 | 99.27 |
| | 单杂% | 0.35 | 0.33 | 0.09 | 0.25 |
| | 总杂% | 0.86 | 0.79 | 0.09 | 0.73 |

[0037] 结论:处方中加入甘氨酸时,可提高制剂的抗氧化能力;在氧化破坏环境下,充氮工艺及不加甘氨酸工艺抗氧能力均较弱。因此选用 12mg 的甘氨酸作为本处方抗氧化剂,即每支注射液中含甘氨酸量为 0.12mg。

[0038] 2、金属络合剂选择及用量筛选:

[0039] 由于溴甲纳曲酮注射液在生产过程中,易与金属器物接触,而引入金属离子。为验证金属离子对溴甲纳曲酮注射液的稳定性影响,进行金属离子络合剂及用量进行筛选。

[0040] 方法:按处方设计表加入主辅料,按制剂一般工艺规程操作,并在处方中适当加入 FeCl_3 溶液作为金属离子来源,并在 60°C 高温下进行加速试验,分别于 0, 4, 8 小时取样,按溴甲纳曲酮原料药拟定有关物质方法测定杂质变化情况,用于筛选金属离子络合剂及用量。

[0041] 结果如下:

[0042]

| 处方 | 溴甲纳曲酮 (g) | 氯化钠 (g) | EDTA-2Na(mg) | 枸橼酸钠(mg) |
|----|-----------|---------|--------------|----------|
| 1 | 1.2 | 0.39 | 22 | — |
| 3 | 1.2 | 0.39 | 11 | — |
| 5 | 1.2 | 0.39 | — | 24 |
| 6 | 1.2 | 0.39 | — | — |

[0043] 金属络合剂用量筛选试验结果

[0044]

| 时间 (h) | 处方 | 1 | 3 | 5 | 6 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 归一纯度% | 99.96 | 99.97 | 99.96 | 99.95 |
| 0h | 单杂% | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.05 |
| | 总杂% | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.05 |
| | 归一纯度% | 99.86 | 99.60 | 99.06 | 99.24 |
| 4h | 单杂% | 0.07 | 0.29 | 0.60 | 0.50 |
| | 总杂% | 0.14 | 0.40 | 0.94 | 0.76 |
| | 归一纯度% | 99.81 | 99.40 | 98.72 | 97.88 |
| 8h | 单杂% | 0.10 | 0.41 | 0.86 | 1.15 |
| | 总杂% | 0.19 | 0.60 | 1.28 | 2.12 |

[0045] 结论：由试验结果可知，金属离子可引起溴甲纳曲酮的不稳定性；加入金属离子络合剂，可增加制剂的稳定性；络合剂的用量与制剂稳定性成正相关性；EDTA-2Na 的效果好于枸橼酸钠，选用 EDTA-2Na 作为本制剂络合剂，用量为每支 0.22mg。

[0046] 二、pH 值选择

[0047] 将处方量的氯化钠、EDTA 二钠、甘氨酸加入注射水中，搅拌溶解。将处方量的溴甲纳曲酮加入到辅料溶液中，搅拌溶解。将注射液分成三份，用 1mol/L 盐酸分别调 pH3.0、4.0、5.0。

[0048] 取上述溶液分别于 0、2、4、6、8、24h 按拟定溴甲纳曲酮有关物质检测方法测定，考察溴甲纳曲酮在不同 pH 值溶液中的稳定性。结果如下：

[0049] 在不同 pH 条件下溴甲纳曲酮注射液杂质情况考察结果

[0050]

| | 处方 | pH3.01 | pH4.00 | pH5.01 |
|-----|------|---------|---------|---------|
| 0h | 主峰面积 | 26724.1 | 26792.3 | 26686.0 |
| | 单杂% | 0.089 | 0.091 | 0.094 |
| | 总杂% | 0.180 | 0.183 | 0.183 |
| 2h | 主峰面积 | 26698.0 | 26831.8 | 26764.5 |
| | 单杂% | 0.087 | 0.089 | 0.095 |
| | 总杂% | 0.187 | 0.182 | 0.191 |
| 4h | 主峰面积 | 26736.7 | 26847.0 | 26763.8 |
| | 单杂% | 0.092 | 0.087 | 0.090 |
| | 总杂% | 0.189 | 0.180 | 0.185 |
| 6h | 主峰面积 | 26688.9 | 26829.7 | 26721.1 |
| | 单杂% | 0.094 | 0.095 | 0.093 |
| | 总杂% | 0.186 | 0.197 | 0.181 |
| 8h | 主峰面积 | 26844.0 | 26987.4 | 27008.5 |
| | 单杂% | 0.098 | 0.090 | 0.080 |
| | 总杂% | 0.187 | 0.184 | 0.167 |
| 24h | 主峰面积 | 26831.3 | 27004.9 | 26926.6 |
| | 单杂% | 0.092 | 0.094 | 0.095 |
| | 总杂% | 0.178 | 0.185 | 0.193 |

[0051] 结论:通过以上测得的数据,可知溴甲纳曲酮注射液在 pH3.0、4.0、5.0 条件下,主峰面积、杂质、外观均无明显变化。故控制本品的 pH 值在 3.0 ~ 5.0 之间。

[0052] 实施例 1:

[0053]

| 原辅料名称 | 用量 |
|----------|---------|
| 溴甲纳曲酮 | 12g |
| 氯化钠 | 3.9g |
| 乙二胺四乙酸二钠 | 0.22g |
| 甘氨酸 | 0.12g |
| 注射用水 | 加至600mL |
| 共制成 | 1000支 |

[0054]

[0055] 制备过程：

[0056] (1) 氯化钠、乙二胺四乙酸二钠、甘氨酸加入到 600mL 的注射用水中，搅拌使溶解。

[0057] (2) 加入溴甲纳曲酮，搅拌使溶解。

[0058] (3) 粗滤：加入 0.05% (W/V) 的针用活性炭，70℃下搅拌吸附 30 分钟，0.45 μm 滤膜过滤除活性炭。

[0059] (4) 精滤：用 1mol/L 的盐酸或 1mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.0，用 0.22 μm 滤膜精滤。

[0060] (5) 灌装、封口、灭菌。

[0061] 稳定性对比实验：

[0062] 将样品进行影响因素试验，测第 10 天的杂质总量。

[0063] 样品：

[0064] 1、本发明实施例 1

[0065] 2、依照中国专利 200780009723.6 说明书上标 27 页第 1 个表格第 2 列处方，及 200780009723.6 中的方法，制作对比例。

[0066] 将样品溴化甲基纳曲酮注射液的样品，分别置于光照、40℃和 60℃影响因素试验箱内考察 10 天，测定其杂质总量变化情况，并与 0 天进行对比，具体数据见表格：

[0067]

| 样品 | 杂质总量 | | | |
|---------|------|-------|-------|--------|
| | 0天 | 10天光照 | 10天室温 | 10天60℃ |
| 本发明实施例1 | 0.18 | 1.58 | 0.20 | 0.23 |
| 对比例 | 0.19 | 2.15 | 0.40 | 0.50 |

[0068] 从上述实验结果可以看到，本发明实施例稳定性优于对比例。