



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101647776 B

(45) 授权公告日 2011.04.20

(21) 申请号 200910306505.X

审查员 庄崧

(22) 申请日 2009.09.02

(73) 专利权人 吴光彦

地址 151100 黑龙江肇东市太平路 34 号黑
龙江福和华星制药集团股份有限公司

(72) 发明人 吴光彦

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

G01N 13/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4187308 A, 1980.02.05,

CN 1468600 A, 2004.01.21,

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

多索茶碱小容量静脉注射液及其制备方法和
质量控制方法

(57) 摘要

本发明公开了一种等渗的多索茶碱小容量注射液及其制备方法。本发明的等渗的多索茶碱小容量静脉注射液的制剂单位为 1-20ml, 多索茶碱的重量百分浓度为 1-4%, 静脉注射液的等渗值在 257 ~ 340mOsmol/kg。本发明的有益效果是丰富多索茶碱的临床用药可选择范围, 提供了一种安全性好的等渗的多索茶碱注射液。

1. 一种多索茶碱小容量静脉注射液，其特征在于，所述静脉注射液的制剂单位为 1-20ml，所述多索茶碱的重量百分浓度为 1-4%，所述静脉注射液为等渗溶液，所述静脉注射液的等渗值在 265 ~ 331mOsmol/kg。

2、如权利要求 1 所述的多索茶碱小容量静脉注射液，其特征在于，所述等渗溶液的等渗调节剂选自氯化钠、葡萄糖、木糖醇、甘露醇、右旋糖酐单独一种或混合使用。

3、如权利要求 2 所述的多索茶碱小容量静脉注射液，其特征在于，所述等渗调节剂选自氯化钠、葡萄糖，所述制剂单位为 10ml，所述多索茶碱的重量百分浓度为 1%。

4、如权利要求 2 所述的多索茶碱小容量静脉注射液，其特征在于，所述等渗调节剂选自氯化钠、葡萄糖，所述制剂单位为 20ml，所述多索茶碱的重量百分浓度为 1.5%。

5、如权利要求 1 所述的多索茶碱的小容量静脉注射液，其特征在于，还需加入 pH 调节剂，所述 pH 调节剂的选自盐酸、氢氧化钠，其中盐酸的浓度为 1mol/L、氢氧化钠的浓度为 0.1mol/L。

6、如权利要求 1 所述的多索茶碱小容量静脉注射液的制备方法为：用注射用水制备含有多索茶碱及渗透压调节剂的浓配步骤，用 pH 调节剂调节 pH 值步骤，脱碳过滤步骤，中间体控制步骤，分装步骤，和灭菌步骤。

7、如权利要求 6 所述的多索茶碱小容量静脉注射液的制备方法，所述中间体控制步骤中，多索茶碱含量应为标示量的 95—105%、pH 值应为 4.5—6.5，所述灭菌步骤中，灭菌条件为 115℃、蒸汽灭菌 30min。

多索茶碱小容量静脉注射液及其制备方法和质量控制方法

[0001] 技术领域 本发明涉及一种多索茶碱小容量静脉注射液，特别涉及一种等渗的多索茶碱小容量注射液及其制备方法。

[0002] 背景技术 多索茶碱为一种黄嘌呤类的抗哮喘药。在 80 年代由意大利 ABC 公司上市，国外上市的剂型有小容量注射液、片和糖浆，其中小容量注射液的使用方式为稀释后静脉滴注，没有静脉推注给药的方式。

[0003] 在中国，2000 年由黑龙江华星制药集团股份有限公司开发上市了多索茶碱注射液（大容量和小容量）、片剂，后来又陆续开发了缓释胶囊、颗粒和口服溶液等多种剂型，上述剂型的上市，极大的丰富了多索茶碱的临床给药形式。但是，对于哮喘病的治疗，最有临床意义的还是注射给药。哮喘的急性发作非常普遍，而临床可供选择的用于急救的哮喘药物最有效的即为茶碱类，其中氨茶碱和茶碱的治疗指数和安全指数接近，多索茶碱注射液的安全范围要大的多。虽然注射给药有很大的优点，现有的多索茶碱注射液仍然存在着渗透压偏低的问题，按照该药品的使用说明书，当在 100ml 的 5% 的葡萄糖注射液或 0.9% 的氯化钠注射液中加入 3 支 10ml 的多索茶碱注射液时，渗透压将最低会降到 207mOsmol/kg，因人体体液和血液渗透压的范围为 280—310mOsmol/kg，所以目前多索茶碱注射液在临床使用时溶液的渗透压和人体血液的渗透压相差很远，在临床上会带来很大的安全隐患。

[0004] 人体细胞内外渗透压的取得平衡，是依靠细胞内外之间水分的移动。当细胞外液比细胞内液的渗透压高时，水分由细胞内流向细胞外，反之则由细胞外流向细胞内。若细胞外液的渗透压小于细胞内液的渗透压时，细胞内水分随之外流，使细胞发生皱缩和变形，这种溶液属高渗液；若细胞外液的渗透压大于细胞内液的渗透压时，部分水分被吸入红细胞内，使之肿胀，这种溶液属低渗液。无论渗透压降低而造成溶血，还是渗透压的增高将造成患者红细胞萎缩，都是严重危及患者的健康。

[0005] 虽然，通过氯化钠、葡萄糖等物质调节注射液的渗透压为本领域技术人员所公知，比如市售的 100ml 的大容量的多索茶碱氯化钠或葡萄糖注射液，临床上渗透压问题得到了些改善，但是由于非等渗大量多索茶碱溶液（20—30 毫升，渗透压为 20mOsmol/kg）的加入后，该溶液会变为低渗溶液且注入的体积较大（130 毫升）。临床上如果大量注入低渗溶液，会使人感到头胀、胸闷、严重的可发生麻木、寒战、高热、甚至尿中出现血红蛋白。所以解决小容量多索茶碱注射液给药时的渗透压过低的问题，临床上是非常迫切和必须的，也能大大增加临床上的安全性。

[0006] 发明内容 本发明目的是提供了一种等渗的多索茶碱小容量注射液。

[0007] 本发明另外一个目的是提供了上述小容量注射液的制备方法。

[0008] 本发明还提供了一种多索茶碱小容量注射液的质量控制方法。

[0009] 本发明的多索茶碱小容量静脉注射液，其中静脉注射液的制剂单位为 1-20ml，多索茶碱的重量百分浓度为 1-4%，静脉注射液为等渗溶液，静脉注射液的等渗值在 257 ~ 340mOsmol/kg。

[0010] 本发明的等渗的多索茶碱小容量静脉注射液，其中静脉注射液的等渗值为

265 ~ 331mOsmol/kg。

[0011] 本发明的等渗的多索茶碱小容量静脉注射液，其中等渗溶液的等渗调节剂选自氯化钠、葡萄糖、木糖醇、甘露醇、右旋糖酐单独一种或混合使用。

[0012] 本发明的多索茶碱小容量静脉注射液，其中等渗调节剂选自氯化钠、葡萄糖，制剂单位为 10ml 和 20ml，多索茶碱的重量百分浓度为 1% 和 1.5%。

[0013] 本发明的多索茶碱的小容量静脉注射液，还需加入 pH 调节剂，pH 调节剂的选自盐酸、氢氧化钠，其中盐酸的浓度为 1mol/L、氢氧化钠的浓度为 0.1mol/L。

[0014] 本发明的等渗的多索茶碱小容量静脉注射液的制备方法为：用注射用水制备含有多索茶碱及渗透压调节剂的浓配步骤，用 pH 调节剂的调节 pH 值步骤，脱碳过滤步骤，中间体控制步骤，分装步骤，和灭菌步骤。

[0015] 本发明的等渗的多索茶碱小容量静脉注射液的制备方法，其中中间体控制步骤中，多索茶碱含量应为标示量的 95-105%、pH 值应为 4.5-6.5，灭菌步骤中，灭菌条件为 115℃、蒸汽灭菌 30min。

[0016] 本发明的多索茶碱小容量静脉注射液的质量控制方法，包括有关物质测定、含量测定、pH 值测定、细菌内毒素测定、鉴别，还包括渗透压测定：取所述的多索茶碱小容量静脉注射液，照 2005 年版中国药典的渗透压摩尔浓度测定法测定，应为 268.2 ~ 327.8mOsmol/kg。

[0017] 下面对本发明进一步说明：

[0018] 本发明的小容量注射液的规格为中国药典所定义的规格，包括 1ml、2ml、5ml、10ml、20ml，当然不能理解为发明人局限于上述规格，只要在 1-20ml 之内的规格均属本发明保护范围之内。

[0019] 本发明的多索茶碱的重量百分浓度理解为每 100ml 含有的多索茶碱的克数。

[0020] 本发明的有益效果是丰富多索茶碱的临床用药可选择范围，提供了一种安全性好的等渗的多索茶碱注射液。在临床中，将小容量注射液加入输液中进行滴注使用或者进行静脉推注给药，为公知常识，虽然人体渗透压会有变化，但是由于人体的自身调节能力，对人体健康影响较小。然而对于大量多索茶碱注射液加入到 5% 葡萄糖 100 毫升或 0.9% 的氯化钠 100 毫升后得到的混合溶液 (120-130ml) 输入体内后，渗透压引起的改变，对于患者的影响确是非常大，经常出现不同程度的医疗事故，限制了多索茶碱静脉途径给药的应用，这是本领域技术人员没有想到的，本发明针对上述情况，提供了相应的更适合推注的等渗小容量注射液。

[0021] 下面通过具体实施方式进一步对本发明进行说明。

[0022] 具体实施方式 实施例 1 每支 10ml：含 0.1g 多索茶碱，用氯化钠调节等渗

[0023] 标示处方：

[0024] 多索茶碱 100g

[0025] 氯化钠 81g

[0026] 加水至 10000ml

[0027] -----

[0028] 制得 1000 支

[0029] 取注射用水 6000ml，加热升温，在搅拌下加入多索茶碱 115g (多索茶碱被活性

炭吸附量为 15%，故比处方量多加 15 克，下文为叙述方便，不再注释）及氯化钠 81g，待液温升至 80℃左右，药粉全部溶解后加入活性炭 5g，继续搅拌 10 分钟，待温度降至 40℃，过滤除炭，得浓配液。取浓配液加注射用水补至 10000ml，搅拌均匀，微孔滤膜过滤至澄明度合格后，取样检查含量、PH 值。含量应为标示量的 95-105%，PH 值应为 5.0-6.5。在洁净区分装于 10ml 安瓿中，容封后置高压灭菌器内，于 115℃蒸汽灭菌 30min，经成品检验，印字，包装，即得。成品渗透压为 298mOsmol/kg，多索茶碱标示含量为 99.7%。

[0030] 实施例 2 每支 10ml：含 0.1g 多索茶碱，用葡萄糖调节等渗

[0031] 标示处方：

[0032] 多索茶碱 100g

[0033] 葡萄糖 450g

[0034] 加水至 10000ml

[0035] -----

[0036] 制得 1000 支

[0037] 取注射用水 6000ml，加热升温，在搅拌下加入多索茶碱 115g 及葡萄糖 450g，待液温升至 80℃左右，药粉全部溶解后加入活性炭 5g，继续搅拌 10 分钟，待温度降至 40℃，过滤除炭，得浓配液。取浓配液加注射用水补至 10000ml，搅拌均匀，微孔滤膜过滤至澄明度合格后，取样检查含量、pH 值。含量应为标示量的 95-105%，PH 值应为 4.5-5.5。在洁净区分装于 10ml 安瓿中，容封后置高压灭菌器内，于 115℃蒸汽灭菌 30min，经成品检验，印字，包装，即得。成品渗透压为 295mOsmol/k，多索茶碱标示含量为 99.4%。

[0038] 实施例 3-11 制备方法同实施例 1 或 2，所不同是多索茶碱的用量、等渗调节剂用量和种类

[0039]

	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
多索茶碱	115g	115g	115g	115g
等渗调节剂	氯化钠 72.95g	氯化钠 89.1g	葡萄糖 405g	葡萄糖 495g
装量	10ml	10ml	10ml	10ml
制成总量	1000 支	1000 支	1000 支	1000 支
渗透压 mOsmol/kg	265	317	269	331

[0040]

	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10
多索茶碱	230g	360g	360g	400g
等渗调节剂	氯化钠 72g	氯化钠 88g	甘露醇 2kg	木糖醇 1kg

装量	20ml	20ml	20ml	10ml
制成总量	1000 支	1000 支	1000 支	1000 支
渗透压 mOsmol/kg	265	317	340	257

[0041] 下面通过试验例进一步说明本发明的有益效果。

[0042] 试验例 1 渗透压比较试验

[0043] 本发明的等渗值是通过上海医大仪器厂的全自动冰点渗透压计 FM-8P 测定的。

[0044] 实验方法：

[0045] 取实施例 1、8 下制得的等渗的多索茶碱注射液（以下简称供试品）、以及市售的本厂的未调等渗的多索茶碱注射液（以下简称对照品）按照上市产品的说明书要求，分别取 3 支加入 0.9% 的氯化钠溶液 100ml 和 5% 葡萄糖溶液 100ml 中，测定渗透压，结果见表（表中渗透压的单位为 mOsmol/kg）：

[0046] (1)、0.9% 氯化钠注射液分别加入 3 支（10 毫升 / 支）等渗和非等渗的多索茶碱注射液

[0047]

0.9% 氯化钠注射液		供试品（等渗）	对照品（低渗）
浓度（0.850%）	263	262	206
浓度（0.900%）	283	285	221
浓度（0.950%）	295	298	233

[0048] (2)、5% 葡萄糖注射液分别加入 3 支（10 毫升 / 支）等渗和非等渗的多索茶碱注射液

[0049]

5% 葡萄糖注射液		供试品（等渗）	对照品（低渗）
浓度（标示量的 95%）	266	270	208
浓度（标示量 100%）	296	293	223
浓度（标示量 105%）	328	303	232

[0050] (3)、0.9% 氯化钠注射液分别加入 20ml 实施例 8 样品和非等渗的多索茶碱注射液；

[0051]

0.9% 氯化钠注射液		供试品（等渗）	对照品（低渗）
浓度（0.850%）	263	267	221
浓度（0.900%）	283	293	233
浓度（0.950%）	295	303	250

[0052] (4)、5% 葡萄糖注射液分别加入 20ml 实施例 8 样品和非等渗的多索茶碱注射

液；

[0053]

5%葡萄糖注射液		供试品（等渗）	对照品（低渗）
浓度（标示量的95%）	266	269	223
浓度（标示量100%）	288	293	238
浓度（标示量105%）	301	308	248

[0054] 结论：将本发明的等渗的多索茶碱注射液加入到 100ml 的 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液中后几乎没有引起渗透压变化，而非等渗的多索茶碱注射液按相同方式使用的渗透压却降低非常明显。