



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110314140 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201810954449.X

C07D 207/273(2006.01)

(22)申请日 2018.08.21

(66)本国优先权数据

201810270347.6 2018.03.29 CN

(71)申请人 重庆润泽医药有限公司

地址 400042 重庆市渝北区勤业路9号

(72)发明人 叶雷

(74)专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任
公司 50209

代理人 韦永华

(51)Int.Cl.

A61K 9/19(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

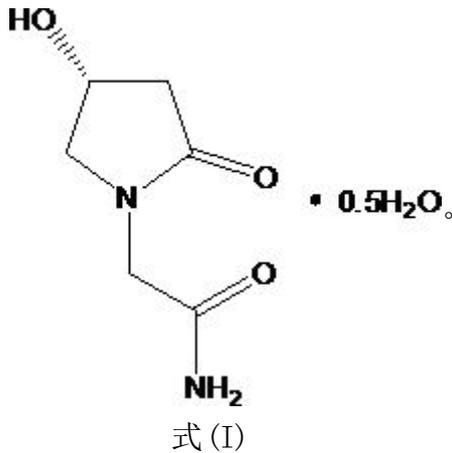
(54)发明名称

含右旋奥拉西坦1/2水合物的冻干组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供一种含右旋奥拉西坦1/2水合物的冻干组合物,所述右旋奥拉西坦1/2水合物分子式为 $C_6H_{10}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$,含水量在5.41-5.63%,在 $72.9 \pm 2^\circ C$ 失去结晶水,在 $137.5 \pm 2^\circ C$ 熔融分解。本发明制备的右旋奥拉西坦冻干粉针剂的引湿性低,稳定性好,冻干品复溶性好,冻前溶液外观澄清,冻干粉针剂的澄明度好,杂质含量低,稳定性好,质量可控。本发明冻干过程中水蒸气流通顺畅,能够避免干燥时出现喷瓶、粘瓶现象以及孔装、伞状等不良形状,提高了产品成品率。

1. 一种冻干组合物,其特征在於,它含有:活性成分和冻干保护剂,所述活性成分为式(I)结构的化合物:



2. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述式(I)结构化合物分子式为 $C_6H_{10}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$,含水量在5.41-5.63%。

3. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述式(I)结构化合物在 $72.9 \pm 2^\circ C$ 失去结晶水,在 $137.5 \pm 2^\circ C$ 熔融分解。

4. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述式(I)结构化合物与冻干保护剂的重量比为2~5: 1~3。

5. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述冻干保护剂选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇中的一种或一种以上。

6. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述冻干粉针制剂还含有金属离子螯合剂,所述的金属离子螯合剂选自乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠、柠檬酸、酒石酸、葡萄糖酸中的一种或几种。

7. 如权利要求1所述冻干组合物,其特征在於:所述式(I)结构化合物由以下方法制备:将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂中,其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比(g/mL)为1: 1~1:8,过滤,将滤液加盖密封,以100~150r/min的速度搅拌4~24h,再次过滤,过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶,收集结晶,将收集的结晶在20-30°C,相对湿度为60-85%的条件下干燥4-6h,既得;所述混合溶剂为异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种混合;所述异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种的体积比为1:1~1: 3。

8. 如权利要求1-7任一项所述冻干组合物的制备方法,包括如下步骤:

于配液罐中加入药液总量70~90%的注射用水,加入冻干保护剂,搅拌使其完全溶解;将右旋奥拉西坦1/2水合物加入上述溶液中,继续搅拌至溶解,再用pH调节剂调节溶液的pH值至4.5~6.2;补充注射用水至总量,混匀,得澄清溶液;向澄清溶液中加入药用活性炭,搅拌吸附,过滤,灌装,半加塞;冷冻干燥,所述的冷冻干燥工艺为:

预冻阶段:将搁板温度降至 $-45^\circ C$,迅速放入制品,待制品温度达 $-35 \pm 2^\circ C$ 后,继续保温4~6小时,保持箱内真空度 $10 \pm 2Pa$;一次干燥阶段:保持箱内真空度为5~8Pa;以 $0.20 \sim 0.30^\circ C/min$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至 $-5 \pm 2^\circ C$,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温4~6小时;二次干燥阶段:以 $0.30 \sim 0.40^\circ C/min$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至 $15 \pm$

2℃,保温0.5~1h,再以0.60~0.80℃/min的升温速度升温,待制品温度达35±2℃后,继续保温4~6小时。

9.如权利要求8所述冻干粉针剂的制备方法,该方法包括如下步骤:

(1)右旋奥拉西坦1/2水合物的制备:将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂中,其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比(g/mL)为1:1~1:8,过滤,将滤液加盖密封,以100~150r/min的速度搅拌4~24h,再次过滤,过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶,收集结晶,将收集的结晶在20~30℃,相对湿度为60~85%的条件下干燥4~6h,既得;所述混合溶剂为异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种混合;所述异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种的体积比为1:1~1:3;

(2)冻干液的配制:取煮沸的药液总量70~90%的注射用水,加入冻干保护剂,搅拌使其完全溶解;将奥拉西坦1/2水合物加入上述溶液中,再继续搅拌至溶解,用pH调节剂调节溶液的pH值至4.2~6.5,向澄明溶液中加入药用活性炭,升温至45~58℃,搅拌20~50min,过滤脱炭后加注射用水至总量,再采用0.22μm微孔滤膜精滤,灌装,半加塞;

(3)冷冻干燥,所述的冷冻干燥工艺为:

预冻阶段:将搁板温度降至-45℃,迅速放入制品,待制品温度达-35±2℃后,继续保温4~6小时,保持箱内真空度10±2Pa;一次干燥阶段:保持箱内真空度为5~8Pa;以0.20~0.30℃/min的升温速度将搁板温度缓慢升至-5±2℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温4~6小时;二次干燥阶段:以0.30~0.40℃/min的升温速度将搁板温度缓慢升至15±2℃,保温0.5~1h,再以0.60~0.80℃/min的升温速度升温,待制品温度达35±2℃后,继续保温4~6小时,全压塞,检测合格后出箱即得所述的冻干制剂。

含右旋奥拉西坦1/2水合物的冻干组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及右旋奥拉西坦药物组合物,具体涉及一种含右旋奥拉西坦 1/2水合物的冻干组合物及其制备方法。

背景技术

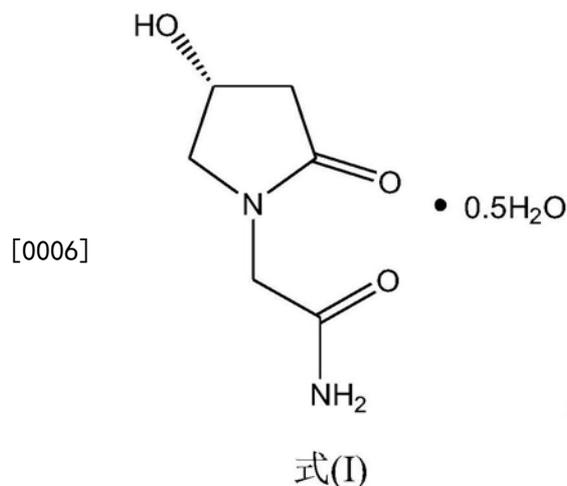
[0002] 奥拉西坦 (Oxiracetam),化学名称为4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺,是1974年由意大利ISF S.P.A公司首先研发合成,1987年在意大利首次上市的促智药物,临床上广泛用于轻中度血管性痴呆、老年性痴呆以及各种脑血管病、脑损伤、颅内感染等症,疗效确切,安全性好。研究表明,奥拉西坦的手性异构体右旋奥拉西坦在抗癫痫方面具有较好的活性,尤其是作为治疗癫痫全身性发作、癫痫部分性发作和癫痫持续状态药物的作用明显,有望开发成新型低毒抗癫痫药物。右旋奥拉西坦分子内含有酰胺键,可水解成羧酸及氨或胺,酸、碱、热均可加速其水解。事实上,右旋奥拉西坦的稳定性受产品的含水量和吸湿性的影响非常大,对原料药的影响因素试验结果显示,产品在75%的相对湿度下,引湿增重非常明显,在水分的影响下,水分降解加快,导致含量下降和有关物质升高。在研究过程中发现,制备的右旋奥拉西坦冻干针剂在干燥时容易出现喷瓶、粘瓶现象以及孔装、伞状等不良形状以及稳定性较差,药物有效期较短的情形。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于提供一种含右旋奥拉西坦的冻干组合物及其制备方法,以提高右旋奥拉西坦冻干组合物的产品质量,提高其长期稳定性和使用安全性。除特殊说明外,本发明所述百分比为重量百分比,所述份数均为重量份。

[0004] 本发明的目的是这样实现的:

[0005] 一种冻干组合物,其特征在于,它含有:活性成分和冻干保护剂,所述活性成分为式(I)结构的化合物:



[0007] 本发明所述式(I)结构化合物分子式为 $C_6H_{10}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$ 。本发明所述式(I)结构化合物用卡尔-费休氏法测定,含水量在5.41-5.63%,表明该式(I)结构化合物为右旋奥

拉西坦1/2水合物,同时差示扫描热分析也显示该化合物为右旋奥拉西坦1/2水合物,在 $72.9\pm 2^{\circ}\text{C}$ 失去结晶水,在 $137.5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 熔融分解。

[0008] 上述冻干粉针制剂,所述冻干保护剂选自蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖、甘露醇、山梨醇中的一种或一种以上。上述冻干粉针制剂,所述(I)结构的右旋奥拉西坦化合物与冻干保护剂的重量比为2~5:1~3。上述冻干粉针制剂,其还可以含有适量金属离子螯合剂,所述的金属离子螯合剂可以是乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸钙钠、柠檬酸、酒石酸、葡萄糖酸中的一种或几种。

[0009] 上述式(I)结构化合物的制备方法,采用如下步骤:将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂中,其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比(g/mL)为1:1~1:8,过滤,将滤液加盖密封,以100~150r/min的速度搅拌4~24h,再次过滤,过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶,收集结晶,将收集的结晶在20~30 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为60~85%的条件下干燥4~6h,既得;所述混合溶剂为异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种混合;所述异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种的体积比为1:1~1:3;

[0010] 本发明还提供所述冻干粉针剂的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0011] 于配液罐中加入药液总量70~90%的注射用水,加入冻干保护剂,搅拌使其完全溶解;将右旋奥拉西坦1/2水合物加入上述溶液中,继续搅拌至溶解,再用pH调节剂调节溶液的pH值至4.5~6.2;补充注射用水至总量,混匀,得澄清溶液;向澄清溶液中加入药用活性炭,搅拌吸附,过滤,灌装,半加塞;冷冻干燥,所述的冷冻干燥工艺为:

[0012] 预冻阶段:将搁板温度降至-45 $^{\circ}\text{C}$,迅速放入制品,待制品温度达-35 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 后,继续保温4~6小时,保持箱内真空度 $10\pm 2\text{Pa}$;

[0013] 一次干燥阶段:保持箱内真空度为5~8Pa;以0.20~0.30 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至-5 $\pm 2^{\circ}\text{C}$,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温4~6小时;

[0014] 二次干燥阶段:以0.30~0.40 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至15 $\pm 2^{\circ}\text{C}$,保温0.5~1h,再以0.60~0.80 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的升温速度升温,待制品温度达35 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 后,继续保温4~6小时。

[0015] 具体的说,本发明冻干粉针剂的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0016] (1) 右旋奥拉西坦1/2水合物的制备:将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂中,其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比(g/mL)为1:1~1:8,过滤,将滤液加盖密封,以100~150r/min的速度搅拌4~24h,再次过滤,过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶,收集结晶,将收集的结晶在20~30 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为60~85%的条件下干燥4~6h,既得;所述混合溶剂为异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种混合;所述异丙醇与二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚中的任意一种的体积比为1:1~1:3;

[0017] (2) 冻干液的配制:取煮沸的药液总量70~90%的注射用水,加入冻干保护剂,搅拌使其完全溶解;将奥拉西坦1/2水合物加入上述溶液中,再继续搅拌至溶解,用pH调节剂调节溶液的pH值至4.2~6.5,向澄清溶液中加入药用活性炭,升温至45~58 $^{\circ}\text{C}$,搅拌20~50min,过滤脱炭后加注射用水至总量,再采用0.22 μm 微孔滤膜精滤,灌装,半加塞;

[0018] (3) 冷冻干燥,所述的冷冻干燥工艺为:

[0019] 预冻阶段:将搁板温度降至-45 $^{\circ}\text{C}$,迅速放入制品,待制品温度达-35 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 后,继续保温4~6小时,保持箱内真空度 $10\pm 2\text{Pa}$;

[0020] 一次干燥阶段:保持箱内真空度为5~8Pa;以0.20~0.30°C/min的升温速度将搁板温度缓慢升至 $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温4~6小时;

[0021] 二次干燥阶段:以0.30~0.40°C/min的升温速度将搁板温度缓慢升至 $15\pm 2^{\circ}\text{C}$,保温0.5~1h,再以0.60~0.80°C/min的升温速度升温,待制品温度达 $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 后,继续保温4~6小时,全压塞,检测合格后出箱即得所述的冻干制剂。

[0022] 所述的pH调节剂选自盐酸、磷酸、氢溴酸、甲酸、醋酸、醋酸盐、硼酸、硼砂、枸橼酸、枸橼酸盐、枸橼酸氢盐、枸橼酸二氢盐、一水合柠檬酸、枸橼酸钾、碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸盐、磷酸二氢盐、磷酸氢盐、酒石酸、酒石酸氢盐、氨基酸及其盐中的一种或几种。

[0023] 有益效果:

[0024] 本发明提供一种右旋奥拉西坦冻干粉针剂,通过稳定性试验,惊喜地发现,采用本发明的右旋奥拉西坦结晶化合物所制备的右旋奥拉西坦冻干粉针剂的引湿性低,稳定性好,冻干品复溶性好,冻前溶液外观澄清,冻干粉针剂的澄明度好,杂质含量低,稳定性好,质量可控。冷冻干燥过程中,由于冻干箱降温速度会影响整个周期的进度,如果降温过快,会使药物溶液结晶的晶体更加细小,升华出来的水蒸气流动通道就小,会延长药物溶液的干燥时间,造成冷冻干燥时间长,成本高。由于本发明所述奥拉西坦化合物本身是水合物形式,本身具有储存水的通道,所以能够避免降温过快,使药物溶液结晶的晶体细小,升华出来的水蒸气流动通道小的问题的发生,从而大大缩短了冷冻干燥时间,整个冻干过程仅用20小时左右,提高了生产效率,降低了损耗和成本。另外,由于本发明所述奥拉西坦化合物本身是水合物形式,本身具有储存水的通道,冻干过程中水蒸气流通顺畅,能够避免干燥时出现喷瓶、粘瓶现象以及孔装、伞状等不良形状,提高了产品成品率。

具体实施方式

[0025] 下面通过实施例对本发明进行具体的描述,有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,该领域的技术人员可以根据上述本发明内容对本发明作出一些非本质的改进和调整。除特殊说明外,本发明所述份数均为重量份,所述百分比均为质量百分比。本发明所用原料及试剂均为市售产品。

[0026] 实施例1

[0027] 将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂(体积比异丙醇:乙酸乙酯=1:1)中,其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比(g/mL)为1:5,过滤,将滤液加盖密封,以100~150r/min的速度搅拌15h,再次过滤,过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶,收集结晶,将收集的结晶在 25°C ,相对湿度为70~75%的条件下干燥4h,既得。

[0028] 元素分析,测定结晶分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 。用卡尔-费休氏法测得本发明所述右旋奥拉西坦化合物中的水分为5.53%(理论:5.52%)。

[0029] 差示扫描热分析(DSC)图测定:

[0030] 测试仪器及条件:DSC测试采用NETZSCH DSC200PC型测试仪,测试方法为准确称取一定量(1~2mg)的样品于DSC坩埚中,坩埚加盖密封后,以空坩埚作为参比,从 20°C 加热至 200°C ,升温速率为 $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$,样品室氮气流量为 $20\text{mL}/\text{min}$ 。右旋奥拉西坦化合物的差示

扫描热分析 (DSC) 显示, 在 $72.9 \pm 2^\circ\text{C}$ 失去结晶水, 在 $137.5 \pm 2^\circ\text{C}$ 熔融分解。热重分析结果表明为 1/2 水合物的特征。

[0031] 实施例2

[0032] 将右旋奥拉西坦溶于混合溶剂 (体积比异丙醇:石油醚=1:3) 中, 其中右旋奥拉西坦与混合溶剂的质量体积比 (g/mL) 为 1:3, 过滤, 将滤液加盖密封, 以 $100 \sim 150\text{r/min}$ 的速度搅拌 20h, 再次过滤, 过滤后滤液在干燥器中静置挥发溶剂形成结晶, 收集结晶, 将收集的结晶在 20°C , 相对湿度为 60-65% 的条件下干燥 6h, 既得。

[0033] 元素分析, 测定结晶分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 。用卡尔-费休氏法测得本发明所述右旋奥拉西坦化合物中的水分为 5.58% (理论: 5.52%)。

[0034] 用实施例1制备的右旋奥拉西坦结晶化合物制备实施例3-4的本发明右旋奥拉西坦冻干粉末制剂。

[0035] 实施例3

[0036] 处方

	组分	用量
[0037]	右旋奥拉西坦 1/2 水合物	50g
	0.1M 磷酸二氢钠	适量
	乙二胺四乙酸钙钠	100mg
	甘露醇	50g
	注射用水	加至 500ml

[0038] 制备方法:

[0039] 取煮沸后的注射用水 400ml, 加入处方量的乙二胺四乙酸钙钠和甘露醇, 搅拌溶解后加入处方量的右旋奥拉西坦 1/2 水合物搅拌使溶解, 用 0.1M 磷酸二氢钠溶液调 pH 值 5.0, 按配制量加 0.2% 针用活性炭, 将药液加热至约 55°C , 搅拌 30min, 过滤脱炭后, 加注射用水至总量, 再采用 $0.22\mu\text{m}$ 微孔滤膜精滤, 灌装, 半加塞。

[0040] 冻干工艺:

[0041] 预冻阶段: 将搁板温度降至 -45°C , 迅速放入制品, 待制品温度达 $-35 \pm 2^\circ\text{C}$ 后, 继续保温 4 小时, 保持箱内真空度 $10 \pm 2\text{Pa}$;

[0042] 一次干燥阶段: 保持箱内真空度为 5Pa; 以 $0.20^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至 $-5 \pm 2^\circ\text{C}$, 保温待制品冰晶完全消失后, 继续保温 4 小时;

[0043] 二次干燥阶段: 以 $0.30^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速度将搁板温度缓慢升至 $15 \pm 2^\circ\text{C}$, 保温 0.5h, 再以 $0.60^\circ\text{C}/\text{min}$ 的升温速度升温, 待制品温度达 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 后, 继续保温 4 小时, 全压塞, 检测合格后出箱即得所述的冻干制剂。

[0044] 实施例4

[0045] 处方

	组分	用量
	右旋奥拉西坦 1/2 水合物	5g
[0046]	山梨醇	5g
	0.1M 盐酸/氢氧化钠溶液	适量
	乙二胺四乙酸钙钠	10mg
	注射用水	加至 100ml

[0047] 制备方法:

[0048] 取60℃注射用水80ml,加入处方量的山梨醇和乙二胺四乙酸钙钠,搅拌溶解后加入处方量的右旋奥拉西坦1/2水合物,搅拌使溶解。用0.1M盐酸/氢氧化钠溶液调pH值5.6,按配制量加0.2%针用活性炭,将药液加热至约50℃,搅拌30min,过滤脱炭后,加注射用水至总量,再采用0.22μm微孔滤膜精滤,灌装,半加塞。

[0049] 冻干工艺:

[0050] 预冻阶段:将搁板温度降至-50℃,迅速放入制品,待制品温度达-35±2℃后,继续保温3~5小时,保持箱内真空度10±2Pa;

[0051] 一次干燥阶段:保持箱内真空度为4~8Pa;以0.25℃/min的升温速度将搁板温度缓慢升至-3±2℃,保温待制品冰晶完全消失后,继续保温3~5小时;二次干燥阶段:以0.35℃/min的升温速度将搁板温度缓慢升至18±2℃,保温0.5~1h,再以0.7℃/min的升温速度升温,待制品温度达37±2℃后,继续保温3~5小时,全压塞,检测合格后出箱即得所述的冻干制剂。

[0052] 本发明右旋奥拉西坦冻干制剂具有白色块状物的产品外观,引湿性低,稳定性好,使用稀释剂复溶时静置即可完全溶解。冷冻干燥过程中,由于冻干箱降温速度会影响整个周期的进度,如果降温过快,会使药物溶液结晶的晶体更加细小,升华出来的水蒸气流动通道就小,会延长药物溶液的干燥时间,造成冷冻干燥时间长,成本高。由于本发明所述奥拉西坦化合物本身是水合物形式,本身具有储存水的通道,所以能够避免降温过快,使药物溶液结晶的晶体细小,升华出来的水蒸气流动通道小的问题的发生,从而大大缩短了冷冻干燥时间,整个冻干过程仅用20小时左右,提高了生产效率,降低了损耗和成本。另外,由于本发明所述奥拉西坦化合物本身是水合物形式,本身具有储存水的通道,冻干过程中水蒸气流通顺畅,能够避免干燥时出现喷瓶、粘瓶现象以及孔装、伞状等不良形状,提高了产品成品率。本发明所得冻干粉针制剂样品,在市售包装条件下经40℃加速试验6个月和室温条件下长期试验12个月考察,各项指标均无显著性变化,且均在质量标准规定的范围内,稳定性良好。本发明采用特定的辅料配比结合特定的冻干工艺,制得的冻干制剂纯度可达到99.9%以上,同时水分可确保小于3%以下。