

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01138903.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/121 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1287776C

[22] 申请日 2001.12.25 [21] 申请号 01138903.6

[73] 专利权人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市文化路 103 号
药大科研处

[72] 发明人 邓意辉

审查员 陈少芳

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

代理人 李宇彤

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

鱼腥草素钠注射剂的制备方法

[57] 摘要

本发明是一种鱼腥草素钠注射剂的制备方法，它的水中溶解度得到了很大的提高，将羟丙基 β -环糊精置于注射用水中，搅拌溶解后，再加入鱼腥草素钠，室温搅拌或研磨，得鱼腥草素钠溶液，再将所得溶液经真空干燥或喷雾干燥或冷冻干燥后，得鱼腥草素钠羟丙基 β -环糊精包合物。首次实现制备无吐温-80 的鱼腥草素钠注射剂，使注射剂更安全、更稳定，使其大量用药成为可能。

1. 鱼腥草素钠注射剂, 其特征在于: 以鱼腥草素钠与羟丙基 β -环糊精混合制备的注射剂, 其中鱼腥草素钠与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 1~1: 100。

2. 如权利要求 1 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 将羟丙基 β -环糊精置于注射用水中, 搅拌溶解后, 再加入鱼腥草素钠, 室温搅拌或研磨, 得鱼腥草素钠溶液, 再将所得溶液经真空干燥或喷雾干燥或冷冻干燥后, 得鱼腥草素钠羟丙基 β -环糊精包合物, 其中鱼腥草素钠与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 1~1: 100。

3. 根据权利要求 2 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 鱼腥草素钠与羟丙基 β -环糊精的重量比的范围是 1: 5~1: 30。

4. 根据权利要求 2 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 所说的注射剂包括“注射液”、“冻干粉针”、“无菌粉针”、“鱼腥草素钠葡萄糖注射液或输液”。

5. 根据权利要求 4 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 所说的“冻干粉针”是在鱼腥草素钠溶液中加入支持剂, 通过冷冻干燥而得。

6. 根据权利要求 2 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 在鱼腥草素钠溶液中加入支持剂, 通过“冷冻干燥”或“喷雾干燥”得到的粉末进行无菌分装而得。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的鱼腥草素钠注射剂的制备方法, 其特征在于: 支持剂为甘露醇、乳糖、右旋糖苷。

鱼腥草素钠注射剂的制备方法

技术领域:

本发明涉及医药技术领域,确切地说它是一种鱼腥草素钠注射剂的制备方法。

背景技术:

鱼腥草素钠,亦称为鱼腥草素,是癸酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物,为我国首创用于临床的有效抗菌消炎药(郑俊民等.合成鱼腥草素多晶型和生物利用度的研究 沈阳药学院学报 1981年 总13期 P51),药理实验表明,它对流感杆菌的抑菌浓度为1.25mg/ml,耐药金葡菌0.08mg/ml,伤寒杆菌1.25mg/ml,结核杆菌16ug/ml,对白色念珠菌、新型隐球菌、红色癣菌、迭瓦癣菌…等的抑菌浓度均为2ug/ml;亦能增加白细胞吞噬能力和增加备解素浓度,从而提高机体非特异性免疫力来抵御病原体侵袭(《上海药物实用手册 P210》)。最近在建立的小鼠、大鼠脾切除模型上,合成鱼腥草素对脾切除动物细胞免疫功能具有调节作用,其作用主要是通过增强脾切后淋巴结的功能及调节T细胞亚群来实现的(中国药理学通报 2001, 17(1): 51~53)。对于环磷酰胺所致免疫功能低下模型小鼠,能明显增加环磷酰胺所致免疫功能低下模型小鼠的脾脏指数;增强单核巨噬细胞吞噬功能、迟发型超敏反应强度及ConA诱导的脾脏T淋巴细胞增殖能力;还能明显增强环磷酰胺模型小鼠血清溶血素的生成及脾脏空斑形成细胞溶血能力(沈阳药科大学学报 2000, 17(2): 133~135)。对巴豆油致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足肿胀、醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高均有显著抑制作用,同时还可以抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,延长热痛反应潜伏期,拮抗甲醛致痛作用(沈阳药科大学学报 1998, 15(4): 272~275)。对角叉菜胶致正常大鼠及去肾上腺大鼠足肿胀、大鼠白细胞游走和巴豆油所致肉芽组织增生都有显著抑制作用;明显降低炎症渗出物中PGE含量(中国药理学通报 1998, 14(5): 442~444)。临床用于小儿肺炎、老年慢性支气管炎、附件炎等,有效率达84%~90%以上。最近有作者用鱼腥草素治疗小儿上感(中原医刊 1991,18(3): 40; 江西中医药 1996, 27(5): 27~28),结果痊愈率分别为63.6%、73.2%,总有效率分别为95.4%、87.8%,优于常规青霉素治疗。从治疗的剂型来看,注射剂型的效果较好,但合成鱼腥草素为白色或类白色针状或鳞片状结晶,微溶于水,为了制成注射液,在处方中必需加入吐温-80,其浓度高达1.5%,如此高的浓度,不仅易产生溶血,而

且有一定毒性,不符合现代药物制剂要求。有作者研究了鱼腥草素 β -环糊精包合物(I)(中国药学杂志 1999, 34(3): 167~169),虽然I的溶解度有所增大,但 β -环糊精不能静脉注射,所制成的剂型仅能供口服或外用,而不能静脉或肌肉注射给药。

发明内容:

本发明的目的是提供一种鱼腥草素钠注射剂的制备方法,它解决了鱼腥草素的水溶性问题,可制成注射剂型,提供了疗效。它由如下方案实现的:将羟丙基 β -环糊精置于注射用水中,搅拌溶解后,再加入鱼腥草素钠,室温搅拌或研磨,得鱼腥草素钠溶液,再将所得溶液经真空干燥或喷雾干燥或冷冻干燥后,得鱼腥草素钠羟丙基 β -环糊精包合物,其中鱼腥草素钠与羟丙基 β -环糊精的重量比为1:1~1:100。上述重量比的最佳范围是1:5~1:30。上述包合物可做为制成注射液、粉针或输液的原料。所说的注射剂包括“注射液”、“冻干粉针”、“无菌粉针”、“鱼腥草素钠葡萄糖注射液或输液”。所说的“冻干粉针”是在鱼腥草素钠溶液中加入适当支持剂(赋型剂),如“甘露醇”、“乳糖”、“右旋糖苷”等,通过冷冻干燥而得。在鱼腥草素钠溶液中加入适当支持剂(赋型剂),如“甘露醇”、“乳糖”、“右旋糖苷”等,通过“冷冻干燥”或“喷雾干燥”得到的粉末进行无菌分装而得。本发明的优点是:羟丙基 β -环糊精是 β -环糊精的衍生物,其水溶性极高,室温下,可达50%以上(β -环糊精仅约2%),且无毒、无刺激性,是一优良的静脉注射用辅料。本发明利用羟丙基 β -环糊精对鱼腥草素进行包合、助溶,制成注射剂,不仅完全解决了鱼腥草素的水溶性问题,而且提高了单位体积中药物含量(鱼腥草素钠在水中的浓度约为0.1mg/ml,现有注射剂的浓度为每1ml含2mg鱼腥草素钠,而本制剂可达每1ml含60mg鱼腥草素钠)和药物稳定性,既可制成注射液,也可制成无菌粉针或冻干粉针,还可制成鱼腥草素钠葡萄糖注射液即输液,使注射剂更安全、更稳定,大量用药也成为可能,并提高了疗效。

具体实施方式:

实施例1:称取羟丙基 β -环糊精6g,置于6ml蒸馏水中,搅拌溶解。另取0.3g鱼腥草素钠,加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中,室温搅拌或研磨30分钟,得鱼腥草素钠溶液。(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为1:20)。将此溶液进行浓缩至5ml,得60mg/ml的鱼腥草素钠溶液。

实施例2:称取羟丙基 β -环糊精10g,置于100ml注射用水中,搅拌溶解。另取1g鱼腥草素钠,加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中,室温搅拌30分钟,过滤,所得溶液,经真空干燥,或喷雾干燥,或冷冻干燥后,得白色粉末,即鱼腥草素钠羟丙基 β -环糊精包合物。该包合物的红外光谱既不同于鱼腥草素钠、羟丙基 β -环糊精,也不同于鱼

腥草素钠与羟丙基 β -环糊精混合物。(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 10)。此包合物易溶于水中, 用此作原料, 可制成注射液、粉针或输液。

实施例 3: 称取羟丙基 β -环糊精 3g, 置于 20ml 注射用水中, 搅拌溶解。另取 0.1g 鱼腥草素钠, 加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中, 室温搅拌 20 分钟, 得一澄清透明溶液(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 30)。

实施例 4: 称取羟丙基 β -环糊精 15g, 置于 100ml 注射用水中, 搅拌溶解。另取 1g 鱼腥草素钠, 加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中, 室温搅拌 30 分钟后, 加入 5g 甘露醇, 搅拌溶解后, 加注射用水至 250ml, 混匀, 用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 所得溶液分装于西林瓶中, 每支 1ml, 进行冷冻干燥, 得鱼腥草素钠冻干粉针(每支 4mg)。(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 15)。

实施例 5: 称取羟丙基 β -环糊精 30g, 置于 100ml 注射用水中, 搅拌溶解。另取 1g 鱼腥草素钠, 加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中, 室温搅拌 30 分钟后, 加入 10g 乳糖, 搅拌溶解后, 加注射用水至 250ml, 混匀, 用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 所得溶液分装于西林瓶中, 每支 5ml, 进行冷冻干燥, 得鱼腥草素钠冻干粉针(每支 20mg)。

实施例 6: 称取羟丙基 β -环糊精 50g, 置于 200ml 注射用水中, 搅拌溶解后, 加入 15g 低分子右旋糖苷加热溶解后, 加入 0.5g 活性炭搅拌 15 分钟, 过滤除炭, 所得溶液中加入 3g 鱼腥草素钠, 搅拌溶解后, 加注射用水至 300ml, 混匀, 用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 所得溶液分装于西林瓶中, 每支 1ml, 进行冷冻干燥, 得鱼腥草素钠冻干粉针(每支 10mg)。此粉针加入灭菌注射用水溶解后, 进行无菌、热原、溶血等项检查均合格。

实施例 7: 称取羟丙基 β -环糊精 20g, 置于 200ml 注射用水中, 搅拌溶解。另取 0.4g 鱼腥草素钠, 加入上述羟丙基 β -环糊精溶液中, 50 $^{\circ}$ C 水浴中搅拌 15 分钟后, 加入 4.6g 甘露醇(或乳糖、右旋糖苷), 搅拌溶解后, 加注射用水至 300ml, 混匀, 用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 所得溶液进行喷雾干燥, 得鱼腥草素钠粉, 每克喷雾干燥粉中含鱼腥草素钠 16mg(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 50)。此粉末加水后, 能立即溶解成为澄清透明溶液。

实施例 8: 称取羟丙基 β -环糊精 100g 与鱼腥草素钠 4g, 同置于 800ml 80 $^{\circ}$ C 注射用水中, 搅拌溶解, 加注射用水至 1000ml, 混匀, 用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 所得溶液分装于安瓿中, 每支 1ml, 110 $^{\circ}$ C 灭菌 30 分钟, 得鱼腥草素钠注射液。此注射液进行无菌、热原、溶血等项检查均合格。(药物与羟丙基 β -环糊精的重量比为 1: 25)。

实施例 9: 称取羟丙基 β -环糊精 8g 与注射用葡萄糖 500g, 置于

1000ml 80℃注射用水中，溶解后加入 2g 活性炭，搅拌 20 分钟后过滤除炭，所得溶液中加入鱼腥草素钠 0.4g，搅拌溶解，加注射用水至 10000ml，混匀，用 0.22um 微孔滤膜过滤，所得溶液分装于 250ml 输液瓶中，115℃灭菌 30 分钟，得鱼腥草素钠葡萄糖注射液(即输液，每支含鱼腥草素钠 10mg)。此注射液进行无菌、热原、溶血等项检查均合格。(药物与羟丙基 β-环糊精的重量比为 1: 20)。

实施例 10: 将“实施例九”的样品与未加羟丙基 β-环糊精的鱼腥草素钠葡萄糖注射液(主药含量均为 10mg)共同置于 80℃恒温箱中，进行稳定性考查，结果 10 天后，前者样品中的鱼腥草素钠为 8.1mg，而后者仅剩 1.6mg，加入“羟丙基 β-环糊精”后显著提高了鱼腥草素钠的稳定性。