

[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 200510073418.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/09 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1313086C

[51] Int. Cl. (续)

G01N 30/02 (2006.01)

G01N 33/15 (2006.01)

[22] 申请日 2005.5.30

[21] 申请号 200510073418.6

[73] 专利权人 许 群

地址 100027 北京市东城区新中街 18 号 1
-1608

[72] 发明人 许 群

[56] 参考文献

CN1657071A 2005.8.24

US6590127B 2003.7.8

CN1511817A 2004.7.14

CN1706370A 2005.12.14

CN1615827A 2005.5.18

KR2005030258A 2005.3.30

细辛脑葡萄糖注射液有关物质的 HPLC 测定 刘莱等,中国医药工业杂志,第 35 卷第 9 期
2004

审查员 杜文华

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

一种注射用细辛脑制剂及制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种注射用细辛脑制剂及制备方法,其制剂处方为:细辛脑 4.0-16g,吐温-80 60.0g,亚硫酸氢钠 1.5g,依地酸钙钠 0.3g,甘露醇 200.0g,注射用水至 2500ml,冻干后共制成 1000 瓶。

1、一种注射用细辛脑制剂，其特征在于，含有细辛脑，甘露醇，亚硫酸氢钠，依地酸钙钠、吐温-80。

2、权利要求 1 的制剂，其特征在于，该注射剂的配方组成为

细辛脑	4.0-16g
吐温-80	60.0g
亚硫酸氢钠	1.5 g
依地酸钙钠	0.3g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶。

3、权利要求 2 的制剂是冷冻干燥注射剂。

4、权利要求 2 的制剂的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

a. 将胶塞洗涤后进行硅处理，干燥灭菌后冷却备用；将西林瓶和铝盖洗涤后进行干燥灭菌，冷却后备用；

b. 称取处方量的细辛脑、吐温-80 于烧杯中，水浴加热搅拌至 α -细辛脑全部溶解后加入处方量甘露醇、亚硫酸氢钠和依地酸钙钠，再加注射用水搅拌至澄明溶液；

c. 加入 0.2%活性炭，室温下搅拌 20 分钟后脱炭过滤；所得粗滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，补加注射用水至全量；对所得澄明滤液进行含量测定，折算每支的灌装量后灌装于棕色西林瓶中；

d. 真空冷冻干燥：（1）预冻：把分装好的药品放入冻干箱内隔板上进行预冻，5 小时后，制品温度下降至 -35°C 后，即可以进行升华干燥；（2）升华：干燥箱内的真空度达到 13.33Pa 以下时，通过隔板下的加热系统缓缓加热，温度控制在最低共熔点以下 5°C ，升华干燥时间约为 12 小时；（3）再干燥：再干燥阶段温度最后控制在 30°C ，再干燥时间为 12 小时，干燥失重应符合规定；密封、压盖；成品检验合格后进行保存。

5、权利要求 2 的制剂的质量控制方法，其特征在于，包括以下步骤：

- ① 性状，包括观察外观色泽；
- ② 鉴别；
- ③ 检查，包括对 PH 值、溶液的澄清度与颜色、干燥失重，有关物质的检查，含量均匀度的检查，热原，无菌，其他项目的检查；
- ④ 含量测定。

6、权利要求 5 的制剂的质量控制方法，其特征在于，包括以下步骤：

【性状】 本品为白色或类白色疏松块状物或粉末；

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品主峰的保留时间应与对照品主峰的保留时间一致；

【检查】 pH 值 取本品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 α -细辛脑 0.8mg 的溶液，按中国药典 2000 年版二部附录 VI H 测定，应为 6.5~8.0；

溶液澄清度与颜色 取本品 5 瓶，分别加水制成每 1ml 含 α -细辛脑 0.1mg 的溶液，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 1 号浊度标准液比较，均不得更浓；如显色，与黄色 1 号标准比色液比较，均不得更深；

干燥失重 取本品，在 60℃减压干燥至恒重，减失重量不得过 3.0%；

有关物质 取本品 5 瓶，加 65%乙醇溶液溶解转移置 250ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；精密量取供试品溶液 1ml，置 100ml 量瓶中，用 65%乙醇溶液稀释定容至刻度，摇匀，作为对照溶液；照含量测定项下的色谱条件试验，取对照溶液 1~20 μ l，注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰峰高为满量程的 15%，再精密量取供试品溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 2.5 倍，供试品溶液的色谱图中如显杂质峰，量取各杂质峰的峰面积之和，不得大于对照溶液主峰面积的 1.5 倍；

含量均匀度 取本品 1 支，加 65%乙醇溶液溶解转移置 100ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取细辛脑对照品适量，用 65%乙醇溶液制成每 1ml 中约含细辛脑 0.08mg 的溶液，作为对照品溶液；分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各 20 μ l，注入液相色谱仪，照含量测定项下的方法测定，应符合规定；

热原 取本品，加注射用水制成每 1ml 中含 α -细辛脑 3.0mg 的溶液，依法检查，剂量按家兔体重每 1kg 缓缓注射 2ml，应符合规定；

无菌 取本品，加注射用水制成每 1ml 中含 α -细辛脑 1mg 的溶液，按直接接种法处理后，依法检查，应符合规定；

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定；

【含量测定】 照高效液相色谱法测定；

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以乙腈—水为流动相；检测波长为 258nm，理论板数按 α -细辛脑峰计算应不低于 2000；

测定法 取本品 5 瓶，加 65%乙醇溶液溶解转移置 250ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀；精密量取上述溶液 5ml，置 10ml 量瓶中，用 65%乙醇溶液稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取 α -细辛脑对照品适量，用 65%乙醇溶液制成每 1ml 中约含细辛脑 0.08mg 的溶液，作为对照品溶液；分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法计算，即得。

一种注射用细辛脑制剂及制备方法

技术领域:

本发明涉及一种药物注射剂, 特别涉及一种注射用细辛脑制剂及其制备方法。

背景技术:

细辛脑(2, 4, 5-三甲氧基-1-丙烯基苯), 又名 α -细辛脑或 α -细辛醚(Alpha-Asaronum), 主要存在于天南星科植物石菖蒲(Acorus graninues Soland)等植物的挥发油中, 1982年, 柳州制药厂首次人工合成成功。自60年代起, 已证实其有很强的药理活性, 具有止咳、祛痰、平喘、镇静、解痉以及抗惊厥作用。对肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的生长也有不同程度抑制作用, 临床应用用于肺炎、哮喘、癫痫大发作等收到良好效果。

细辛脑口服吸收迅速, 15分钟即可达到血浓度高峰, 血浆蛋白结合率61%, 并迅速分布于肝、肾、胆汁及心、脑、肺、脾等脏器, 其中肝、肾浓度接近于血浆浓度, 其余依次递减。部分由胆汁排泄后, 仍经肠肝再吸收, 最后主要随小便排出, 小部分被肝脏代谢。主要代谢物为2, 4, 5-三甲氧丙烯酸(肉桂酸)。

在慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的治疗中, 大量的临床研究证明细辛脑辅佐治疗喘息性支气管炎, 无论是咳嗽、喘息的减退还是肺部哮鸣音的吸收方面均明显的好于常规治疗方法。另外在降低血脂方面的临床应用上也取得了很好的疗效。细辛脑使用的安全性好, 我国将合成的细辛脑应用于临床多年, 未见有关人体方面有较大的毒副反应报道, 特别适合那些有肝肾功能障碍、血细胞计数低的患者使用。

目前, 上市的细辛脑制剂有片剂、胶囊剂和注射液, 在临床上应用于在肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病伴肺部急性炎症等疾病的治疗。现有制剂, 特别是注射液配方不合理, 制剂工艺复杂, 产品不稳定, 为解决上述问题, 同时便于携带和贮存, 本发明提供了注射用细辛脑冷冻干燥粉针剂。

作为冻干粉针制剂, 注射用细辛脑相比较注射液而言, 稳定性好, 储存运输方便, 在肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病伴肺部急性炎症等疾病的治疗中, 可以发挥更积极的作用。

发明内容:

本发明提供一种注射用细辛脑冷冻干燥粉针剂，本发明的制剂选择甘露醇、亚硫酸氢钠、依地酸钙钠、吐温-80 作为冷冻干燥粉针剂的赋形剂，用它制得的粉针剂形态饱满，成形性好，复溶性好，制品稳定。

本发明的注射用细辛脑处方为

细辛脑	4.0-16g
吐温-80	60.0g
亚硫酸氢钠	1.5 g
依地酸钙钠	0.3g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶

吐温-80 为表面活性剂，用以在溶液中形成胶束，增加非极性药物在水中的润湿性和溶解度。甘露醇在本品中起到赋形剂的作用，用以改善成品外观。亚硫酸氢钠为抗氧化剂，依地酸钙钠为重金属离子螯合剂，用以增加制剂的稳定性。

细辛脑在水中不溶。难溶性药物通常采用的增溶方法是加入适宜的增溶剂或助溶剂，以增加药物在水中的溶解度。能应用于注射剂的表面活性剂有吐温-80（吐温-80 静脉注射用药用依据参见附表 1 及参考文献），助溶剂有 PEG-400、甘油及丙二醇等。我们分别对其增溶效果进行了考察。

实验设计如表 1 所示：

表 1 增溶剂种类选择考察实验设计

处 方 组 成	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
细辛脑	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g
吐温-80	——	10.0g	——	——
PEG-400	——	——	10.0g	——
丙二醇	——	——	——	10.0g
水	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml

按处方量称取细辛脑，分别加入以上增溶剂，加水至 250ml，充分搅拌，观察并记录细辛脑的溶解情况。将溶液在室温下静置 8 小时，观察并记录溶液的稳定性（晶体析出情况），结果如表 2 所示。

表 2 增溶剂使用种类选择考察结果

	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
溶解现象	不 溶	溶 解	溶 解	不 溶
溶液稳定性	不 溶	溶液澄明	乳浊液	不 溶

由表 2 的结果可知,吐温-80 可以使细辛脑在水中的溶解度达到剂量要求。而 PEG-400、丙二醇对该药的增溶结果都不理想。故选择吐温-80 作为该药的增溶剂。

吐温-80 的用量考察:

为使细辛脑的溶解度能够满足冷冻干燥的工艺需要和剂量要求,我们对吐温-80 的用量进行了进一步的考察,处方设计如表 3 所示。

表 3 助溶剂用量范围考察处方设计

处 方 组 成	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
细辛脑	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g
吐温-80	4.0g	6.0g	8.0 g	10.0g
水	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml

按处方量称取细辛脑于烧杯中,加入吐温-80 水浴(50℃左右)加热并搅拌,加水至 250ml,搅拌后观察并记录细辛脑的溶解情况。将溶液在室温下静置 8 小时,观察并记录溶液的稳定性(晶体析出情况),结果如表 4 所示。

表 4 增溶剂用量范围考察结果

	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
溶解现象	全 溶	全 溶	全 溶	全 溶
溶液稳定性	乳浊液	澄明液体	澄明液体	澄明液体

由以上试验结果可以看出,随着吐温-80 在制剂中用量的增加,细辛脑在水中的溶解度显著增加;当其用量达到 6.0g 时,主药溶解度达到剂量要求,溶液在 8 小时内保持澄明,适用于冻干制剂的制备工艺要求。进一步增加吐温-80 的用量,会带来不必要的不良反应。故确定细辛脑的增溶体系为处方 6,并在此处方的基础上加入赋型剂,并进一步考察其适宜用量。

甘露醇用量范围考察:

为使冻干物结晶均匀,色泽一致,质地良好,具有一定的物理强度和较快的

溶解度，常加入一些赋形剂。我们选择最为常用的赋形剂甘露醇。考察甘露醇在不同用量下，产品冻干后外观形态及其复溶性，处方设计如表 5 所示。

表 5 甘露醇用量范围考察试验设计

处 方 组 成	处方 9	处方 10	处方 11	处方 12
细辛脑	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g
吐温-80	6.0g	6.0g	6.0g	6.0g
甘露醇	10.0g	15.0g	20.0g	25.0g
水	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml

分别按处方量称取细辛脑、吐温-80，甘露醇，按照配制工艺使成为细辛脑的澄明溶液并定溶至 250ml。将药液分装入 10mL 规格的西林瓶中（灌装量为 2.5mL/瓶），冻干后观察并记录冻干物的外观形态及其复溶性。试验结果如表 6 所示：

表 6 甘露醇用量范围考察结果

	处方 9	处方 10	处方 11	处方 12
外观形态	部分萎缩	良好	疏松饱满	疏松饱满
制品溶解性	全 溶	全 溶	全 溶	全 溶

由以上试验结果可知，本品冻干后的复溶性良好；随着甘露醇用量的增加，外观形态不断得到改善；当甘露醇用量为 200mg/支时，所得制品外观形态疏松饱满，能够满足实际需要，进一步提高其用量，效果未见进一步改善；因此我们确定本品处方中甘露醇的用量为 200mg/支。

抗氧化剂和金属离子螯合剂的选择：

通过对以上实验的总结，我们初步确定了以下处方组成，并做了影响因素试验。

细辛脑	8.0g
吐温-80	60.0g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶

结果：样品在高温（60℃）、光照条件下放置 10 天，含量测定结果均不理想。为此考虑加入抗氧化剂并使用棕色西林瓶，同时因为重金属离子可能催化细辛脑的

降解反应，处方设计中考虑加入金属离子螯合剂。

抗氧化剂首先选用最常用的亚硫酸氢钠，参考其常规使用浓度 0.05%~1.0%，我们设计了其 2 个较小的使用量，即 1.5mg/瓶 和 2.0mg/瓶进行处方筛选；金属离子螯合剂首先选用依地酸钙钠，参考 FDA 上市静脉给药产品中依地酸钠钙的用量，设计其用量为 0.3mg/瓶。

在上述处方筛选的基础上，据抗氧化剂和金属离子螯合剂的用量设计，我们又做了如下处方筛选试验：

表 7 抗氧化剂和金属离子螯合剂考察

处 方 组 成	处方 13	处方 14	处方 15	处方 16
细辛脑	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g
吐温-80	6.0g	6.0g	6.0g	6.0g
甘露醇	20.0g	20.0g	20.0g	20.0g
亚硫酸氢钠	0.15g	0.20g	0.15g	0.20g
依地酸钙钠	/	/	0.03g	0.03g
水	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml	加至 250ml

按照上述处方制成的冻干制剂分别做影响因素考察，各处方分别于 5 天和 10 天取样，测定细辛脑的含量，同 0 天结果相比，结果见表 8。

表 8 影响因素考察结果

处 方 组 成	处方 13	处方 14	处方 15	处方 16
0 天	103.2	98.2%	100%	101.6%
高温 60℃	5 天	93.6%	89.7%	92.2%
	10 天	83.4%	78.5%	88.8%
高温 40℃	5 天	97.5%	93.5%	99.1%
	10 天	94.6%	90.2%	97.3%
光照试验	5 天	99.1%	95.8%	98.9%
	10 天	94.9%	92.6%	96.9%

结果表明，上述处方在高温（60℃）条件下 10 天含量都有较大的下降，处方 15、处方 16 在高温（40℃）和光照的条件下 10 天的含量下降幅度都在 5%以内，符合处方设计要求，综合比较，选用亚硫酸氢钠用量较小的处方 15 为最终确定处方。

活性炭用量范围考察

活性炭对热原有较强的吸附作用，兼有脱色作用，在注射剂中使用广泛。常用量为 0.1%~0.5%。我们在确定处方的基础之上，对活性炭的用量进行了考察，不同的活性炭用量如表 9 所示。

表 9 活性炭用量范围

	实验 1	实验 2	实验 3	实验 4
活性炭(w/v%)	——	0.1%	0.2%	0.3%

按处方配好细辛脑溶液，再按照实验设计分别加入活性炭，于室温下搅拌 20 分钟后，过滤脱炭，测定其含量并计算吸附量，同时按照试验设计做家兔的热原反应。其结果如表 10 所示：

表 10 活性炭用量范围考察考察结果

	实验 1	实验 2	实验 3	实验 4
活性炭(w/v%)	——	0.1%	0.2%	0.3%
含 量	100.1%	92.5%	89.0%	88.3%
吸 附 量	——	7.5%	11.0%	11.7%
热原	阳性	阴性	阴性	阴性

由以上结果可知，活性炭对细辛脑有一定的吸附作用，随着活性炭用量的增加，吸附量逐步增强，但作用不是十分显著。在 0.1% (g/ml) ~0.3% (g/ml) 的活性炭用量范围内，均可有效的除去热原。为了确保有效的去除热原，同时也降低对 α -细辛脑的吸附作用，确定活性炭的用量为 0.2% (w/v)。

制品最低共熔点的测定：

用电导率法测得本品的最低共熔点约为 -2°C 。一般预冻温度应低于最低共熔点 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ ，预冻时间常用 3~5 小时。为确保冻干效果，选择本品预冻温度为 -35°C ，预冻时间为 5 小时。

本发明的注射用细辛脑冷冻干燥粉针剂，其制备工艺如下

将胶塞洗涤后进行硅处理，干燥灭菌后冷却备用；将西林瓶和铝盖洗涤后进行干燥灭菌，冷却后备用。

称取处方量细辛脑、吐温-80 于烧杯中，水浴加热 (50°C 左右) 搅拌至细辛脑

全部溶解后加入处方量甘露醇、亚硫酸氢钠和依地酸钙钠，再加注射用水搅拌至得澄明溶液。

加入 0.2% (w/v) 活性炭，室温下搅拌 20 分钟后脱炭过滤；所得粗滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，补加注射用水至全量。对所得澄明滤液进行含量测定，折算每支的灌装量后灌装于棕色西林瓶中。

真空冷冻干燥：(1) 预冻：把分装好的药品放入冻干箱内隔板上进行预冻，5 小时后，制品温度下降至 -45°C 后，即可以进行升华干燥。(2) 升华：干燥箱内的真空度达到 13.33Pa (0.1mmHg) 以下时，通过隔板下的加热系统缓缓加热，温度控制在最低共熔点以下 5°C ，升华干燥时间约为 12 小时。(3) 再干燥：再干燥阶段温度最后控制在 30°C ，再干燥时间为 12 小时，干燥失重应符合规定。密封、压盖。成品检验合格后进行保存。

本发明的制剂，优选规格为 8mg、参照 2000 年版中国药典中对含量进行检查的相关品种的限度，为方便生产控制，将制剂中细辛脑含量限度定为 90.0%~110.0%。样品外观为白色疏松块状物，本发明的制剂鉴别项采用高效液相色谱法，有关物质采用高效、高灵敏度的高效液相色谱法，有关物质限量为 2.0%。含量测定方法采用 HPLC 外标法，本发明的制剂，稀释后供静脉给药，应进行无菌、热原检查。

经过制剂稳定性试验，结果表明：本发明的制剂在各条件下考察项目基本符合要求。加速实验结果表明：本品按上市包装，经温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\pm 5\%$ 放置 6 个月试验，各项指标均未发生明显变化，表明本品在加速试验条件下表现稳定。

长期实验结果表明：本品按上市包装，在长期试验 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\pm 10\%$ 的条件下放置 12 个月，各项指标均未发生明显变化，基本稳定。

稳定性实验数据如下：

加速试验：

方法：取本品三批（批号：20030716、20030718、20030720），模拟市售包装，于恒温 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\pm 5\%$ 干燥箱内放置六个月。在试验期间于第 1、2、3 和 6 个月各取样一次，按上述考察项目进行检测，并与 0 月结果比较。

试验结果表明，三批样品的性状、pH 值、溶液澄清度与颜色、含量及有关物质基本无变化。测定结果见表 14-1。

表 14-1 注射用 α -细辛脑加速试验结果

批号	时间(月)	外观性状	pH 值	溶液澄清度与颜色	有关物质 (%)	含量 (%)
20030716	0	白色疏松块状物	7.28	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.11	99.8
	1	白色疏松块状物	7.18	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.14	99.9
	2	白色疏松块状物	7.15	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.13	99.9
	3	白色疏松块状物	7.07	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.12	98.7
	6	白色疏松块状物	7.16	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.22	97.7
20030718	0	白色疏松块状物	7.14	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.15	99.7
	1	白色疏松块状物	7.27	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.09	99.8
	2	白色疏松块状物	7.16	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.13	99.8
	3	白色疏松块状物	7.04	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.11	98.7
	6	白色疏松块状物	7.13	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.30	97.5
20030720	0	白色疏松块状物	7.30	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.14	99.9
	1	白色疏松块状物	7.24	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.14	99.6
	2	白色疏松块状物	7.09	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.13	99.8
	3	白色疏松块状物	7.12	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.12	98.6
	6	白色疏松块状物	7.26	浅于 1 号浊度标准液 浅于黄色 1 号比色液	1.31	97.8

长期试验

方法：取本品三批，模拟市售包装，于 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\pm 10\%$ 的条件下放置，在试验期间于第 3、6、9、12、18、24 和 36 个月各取样一次，按上述考察项目进行检测，并与 0 月比较。

长期试验至 12 个月的结果表明，三批样品的性状、pH 值、溶液澄清度与颜色、含量及有关物质基本无变化。测定结果见表 14-2-1 和 14-2-2

表 14-2-1 注射用 α -细辛脑长期试验考察结果

批号	时间(月)	性状	pH 值	溶液澄清度与颜色	有关物质 (%)	含量(%)
20030716	0	白色疏松块状物	7.28	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.11	99.8
	3	白色疏松块状物	7.19	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.12	99.8
	6	白色疏松块状物	7.12	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.11	99.6
	9	白色疏松块状物	7.08	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	0.99	99.1
	12	白色疏松块状物	7.15	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.23	98.4
20030718	0	白色疏松块状物	7.14	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.15	99.7
	3	白色疏松块状物	7.20	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.12	99.9
	6	白色疏松块状物	7.16	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.08	99.3
	9	白色疏松块状物	7.24	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.00	99.2
	12	白色疏松块状物	7.18	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.17	98.4
20030720	0	白色疏松块状物	7.30	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.14	99.9
	3	白色疏松块状物	7.19	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.12	99.9
	6	白色疏松块状物	7.25	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.11	99.5
	9	白色疏松块状物	7.07	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	0.98	99.0
	12	白色疏松块状物	7.16	浅于1号浊度标准液 浅于黄色1号比色液	1.20	98.2

表 14-2-2 长期试验热原、无菌检查结果

样品批号	时间(月)	热原	无菌
20030716	0	符合规定	符合规定
	12	符合规定	符合规定
20030718	0	符合规定	符合规定
	12	符合规定	符合规定
20030720	0	符合规定	符合规定
	12	符合规定	符合规定

经过过敏性、溶血性和局部刺激性等主要与局部、全身给药相关的特殊安全

性试验。结果表明：

注射用细辛脑家兔耳缘静脉每日给药二次，连续五天，对家兔血管无明显刺激作用，亦未引起血管周围组织明显病变。

注射用细辛脑对家兔红细胞无明显体外溶血及致凝集作用。

在本实验条件下注射用细辛脑对豚鼠无致过敏作用。

根据中国药典 2000 版二部附录 XIX C 药物稳定性试验指导原则确定考察项目为性状、溶液澄清度与颜色、pH 值、有关物质及含量。并于长期试验 12 个月增加无菌和热原检查两项。

本发明还提供本发明的注射用细辛脑制剂的质量控制方法，包括以下步骤：

对性状的观察，鉴别，检查，包对 PH 值、溶液的澄清度与颜色、干燥失重有关物质的检查，含量均匀度的检查，热原，无菌，其他项目的检查，含量测定等，具体步骤如下：（其中所述本品为按照本发明实施例中的方法制备的本发明制剂）

【性状】 本品为白色或类白色疏松块状物或粉末。

【鉴别】 在含量测定项下记录的色谱图中，供试品主峰的保留时间应与对照品主峰的保留时间一致。

【检查】 pH 值 取本品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 α -细辛脑 0.8mg 的溶液，按中国药典 2000 年版二部附录 VI H 测定，应为 6.5~8.0。

溶液澄清度与颜色 取本品 5 瓶，分别加水制成每 1ml 含 α -细辛脑 0.1mg 的溶液，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 1 号浊度标准液（中国药典 2000 版二部附录 IX B）比较，均不得更浓；如显色，与黄色 1 号标准比色液（中国药典 2000 版二部附录 IX A）比较，均不得更深。

干燥失重 取本品，在 60℃减压干燥至恒重，减失重量不得过 3.0%（中国药典 2000 年版二部附录 VIII L）。

有关物质 取本品 5 瓶，加 65%乙醇溶液溶解转移置 250ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；精密量取供试品溶液 1ml，置 100ml 量瓶中，用 65%乙醇溶液稀释定容至刻度，摇匀，作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件试验，取对照溶液 I 20 μ l，注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使主成分色谱峰峰高为满量程的 15%，再精密量取供试品溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图至主成分峰保留时间的 2.5 倍，供试品溶液的色谱图中如显杂质峰，量取

各杂质峰的峰面积之和，不得大于对照溶液主峰面积的 1.5 倍(1.50%)。

含量均匀度 取本品 1 支，加 65%乙醇溶液溶解转移置 100ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取细辛脑对照品适量，用 65%乙醇溶液制成每 1ml 中约含细辛脑 0.08mg 的溶液，作为对照品溶液。分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各 20 μ l，注入液相色谱仪，照含量测定项下的方法测定，应符合规定(中国药典 2000 年版二部附录 X E)。

热原 取本品，加注射用水制成每 1ml 中含 α -细辛脑 3.0mg 的溶液，依法检查(中国药典 2000 年版二部附录 XI D)，剂量按家兔体重每 1kg 缓缓注射 2ml，应符合规定。

无菌 取本品，加注射用水制成每 1ml 中含 α -细辛脑 1mg 的溶液，按直接接种法处理后，依法检查(中国药典 2000 年版二部附录 XI H)，应符合规定。

其他 应符合注射剂项下有关的各项规定(中国药典 2000 年版二部附录 I B)。

【含量测定】 照高效液相色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 V D)测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以乙腈—水(55:45)为流动相；检测波长为 258nm，理论板数按 α -细辛脑峰计算应不低于 2000。

测定法 取本品 5 瓶，加 65%乙醇溶液溶解转移置 250ml 量瓶中，并稀释定容至刻度，摇匀；精密量取上述溶液 5ml，置 10ml 量瓶中，用 65%乙醇溶液稀释定容至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取 α -细辛脑对照品适量，用 65%乙醇溶液制成每 1ml 中约含细辛脑 0.08mg 的溶液，作为对照品溶液。分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各 20 μ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法计算，即得。

具体实施方式：

以下通过实施例进一步说明本发明，但不作为对本发明的限制。

实施例 1：

细辛脑	4.0g
吐温-80	60.0g
亚硫酸氢钠	1.5 g

依地酸钙钠	0.3g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶

将胶塞洗涤后进行硅处理，干燥灭菌后冷却备用；将西林瓶和铝盖洗涤后进行干燥灭菌，冷却后备用。

称取处方量的细辛脑、吐温-80 于烧杯中，水浴（50℃左右）加热搅拌至 α -细辛脑全部溶解后加入处方量甘露醇、亚硫酸氢钠和依地酸钙钠，再加注射用水搅拌至澄明溶液。

加入 0.2%（w/v）活性炭，室温下搅拌 20 分钟后脱炭过滤；所得粗滤液再用 0.22 μ m 微孔滤膜过滤，补加注射用水至全量。对所得澄明滤液进行含量测定，折算每支的灌装量后灌装于棕色西林瓶中。

真空冷冻干燥：（1）预冻：把分装好的药品放入冻干箱内隔板上进行预冻，5 小时后，制品温度下降至-35℃后，即可以进行升华干燥。（2）升华：干燥箱内的真空度达到 13.33Pa（0.1mmHg）以下时，通过隔板下的加热系统缓缓加热，温度控制在最低共熔点以下 5℃，升华干燥时间约为 12 小时。（3）再干燥：再干燥阶段温度最后控制在 30℃，再干燥时间为 12 小时，干燥失重应符合规定。密封、压盖。成品检验合格后进行保存。

实施例 2

细辛脑	16g
吐温-80	60.0g
亚硫酸氢钠	1.5 g
依地酸钙钠	0.3g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶

将胶塞洗涤后进行硅处理，干燥灭菌后冷却备用；将西林瓶和铝盖洗涤后进行干燥灭菌，冷却后备用。

称取处方量的细辛脑、吐温-80 于烧杯中，水浴（50℃左右）加热搅拌至 α -

细辛脑全部溶解后加入处方量甘露醇、亚硫酸氢钠和依地酸钙钠，再加注射用水搅拌至澄明溶液。

加入 0.2% (w/v) 活性炭，室温下搅拌 20 分钟后脱炭过滤；所得粗滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，补加注射用水至全量。对所得澄明滤液进行含量测定，折算每支的灌装量后灌装于棕色西林瓶中。

真空冷冻干燥：(1) 预冻：把分装好的药品放入冻干箱内隔板上进行预冻，5 小时后，制品温度下降至 -35°C 后，即可以进行升华干燥。(2) 升华：干燥箱内的真空度达到 13.33Pa (0.1mmHg) 以下时，通过隔板下的加热系统缓缓加热，温度控制在最低共熔点以下 5°C ，升华干燥时间约为 12 小时。(3) 再干燥：再干燥阶段温度最后控制在 30°C ，再干燥时间为 12 小时，干燥失重应符合规定。密封、压盖。成品检验合格后进行保存。

实施例 3

细辛脑	8g
吐温-80	60.0g
亚硫酸氢钠	1.5 g
依地酸钙钠	0.3g
甘露醇	200.0g
注射用水	至 2500ml
冻干后共制成	1000 瓶

将胶塞洗涤后进行硅处理，干燥灭菌后冷却备用；将西林瓶和铝盖洗涤后进行干燥灭菌，冷却后备用。

称取处方量的细辛脑、吐温-80 于烧杯中，水浴 (50°C 左右) 加热搅拌至 α -细辛脑全部溶解后加入处方量甘露醇、亚硫酸氢钠和依地酸钙钠，再加注射用水搅拌至澄明溶液。

加入 0.2% (w/v) 活性炭，室温下搅拌 20 分钟后脱炭过滤；所得粗滤液再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，补加注射用水至全量。对所得澄明滤液进行含量测定，折算每支的灌装量后灌装于棕色西林瓶中。

真空冷冻干燥：(1) 预冻：把分装好的药品放入冻干箱内隔板上进行预冻，5 小时后，制品温度下降至 -35°C 后，即可以进行升华干燥。(2) 升华：干燥箱内的真

空度达到 13.33Pa (0.1mmHg) 以下时, 通过隔板下的加热系统缓缓加热, 温度控制在最低共熔点以下 5℃, 升华干燥时间约为 12 小时。(3) 再干燥: 再干燥阶段温度最后控制在 30℃, 再干燥时间为 12 小时, 干燥失重应符合规定。密封、压盖。成品检验合格后进行保存。