

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510101012.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 14 日

[11] 公开号 CN 1785204A

[22] 申请日 2005.11.11

[21] 申请号 200510101012.4

[71] 申请人 广东大光药业有限公司

地址 510630 广东省广州市中山大道棠下上
社横路 B 栋四楼

[72] 发明人 王 伟 刘二伟

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种注射用黄芩苷冻干粉及其制备方法

[57] 摘要

一种注射用黄芩苷冻干粉及其制备方法，其特征是先将黄芩苷与水溶性固体分散载体制成固体分散体，再用注射用水溶解后制成冻干粉。实验发现载体优选尿素、聚乙二醇-6000 和卡波姆。本发明很好地解决了因为黄芩苷不溶于水不能制成注射剂的问题，能较大量的溶解黄芩苷。进一步制成的注射用黄芩苷冻干粉药理实验证明，该制剂应用于抗菌消炎效果显著，并且具有方便运输，稳定性好，质量可控，毒副作用小等优点。

- 1、 一种注射用黄芩苷冻干粉针剂，是按以下步骤制成的：
 - 1) 首先将黄芩苷与水溶性固体分散体载体材料制成固体分散体；
 - 2) 将固体分散体充分溶解于注射用水中，调节 pH 值到 5-7，按冻干粉常
规工艺制成注射用黄芩苷冻干粉。
- 2、 按照权利要求 1 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂，其特征是载体为尿素、PVP、聚乙二醇-6000 或卡波姆。
- 3、 按照权利要求 2 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂，其特征是载体为 PVP，PVP 是黄芩苷质量的 5-10 倍。
- 4、 按照权利要求 2 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂，其特征使用聚乙二醇-6000 为载体时其质量是黄芩苷质量的 2-4 倍。
- 5、 按照权利要求 1 或 2 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂，其特征是溶解后调节 pH 值到 5.5-6.5。
- 6、 一种注射用黄芩苷冻干粉针剂的制备方法，其特征是按下步骤完成的：
 - 1) 将黄芩苷与水溶性固体分散体载体制成固体分散体；
 - 2) 将固体分散体充分溶解于注射用水中，调节 pH 值到 5-7，按冻干粉常
规工艺制成注射用黄芩苷冻干粉。
- 7、 按照权利要求 6 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂的制备方法，其特征是固体分散载体为尿素、PVP、聚乙二醇-6000 或卡波姆。
- 8、 按照权利要求 6 或 7 所述的注射用黄芩苷冻干粉针剂的制备方法，其特征是溶解后调节 pH 值到 6.0-6.5。
- 9、 按照权利要求 6 或 7 所述的注射用黄芩冻干粉的制备方法，其特征是固体分散体的制备采用的是熔融法或溶剂法。
- 10、 黄芩苷固体分散体在制备抗菌消炎药物中的应用。

一种注射用黄芩苷冻干粉及其制备方法

技术领域:

本发明涉及一种注射用黄芩苷冻干粉及其制备方法

背景技术:

黄芩为唇形科植物黄芩的根,具有清热、泻火、解毒、止血、安胎等作用,药理作用广泛。近年来,国内外学者对其进行了大量的研究,且达到了较高的水平,现代研究证明黄芩的主要有效成分为黄芩苷。黄芩苷为黄酮类化合物,它在清除体内自由基,减轻组织缺血再灌注损伤,调节免疫功能,保肝利胆、抗感染、抗肿瘤等方面均有一定的作用,是多种中药制剂的组成成分,但是目前尚无国家批准生产的黄芩苷注射制剂用于临床。因为黄芩苷水溶性较差,制成注射剂型有一定的困难。

找到一种好的黄芩苷溶解方法,提供一种黄芩苷的注射制剂,显得尤为迫切。

发明内容:

本发明的目的之一是提供一种注射用黄芩苷冻干粉,本发明的另一个目的是提供该注射用黄芩苷冻干粉的制备方法。

本发明提供了一种注射用黄芩苷冻干粉针剂,是这样制成的:我们首先将黄芩苷与水溶性固体分散体载体材料(可以是尿素、PVP、聚乙二醇-6000或卡波姆)制成固体分散体;然后将固体分散体充分溶解于注射用水中,调节 pH 值到 5-7,按冻干粉常规工艺制成注射用黄芩苷冻干粉。

其中固体分散体载体可以是 PVP,其中 PVP 是黄芩苷质量的 5-15 倍。

固体分散体载体也可以是聚乙二醇-6000,是黄芩苷质量的 2-4 倍。

固体分散体溶解后优选调节 pH 值到 5.5-6.5。

一种注射用黄芩苷冻干粉针剂的制备方法,是按以下步骤完成的:

1) 将黄芩苷与水溶性固体分散体载体(可以是尿素、PVP、聚乙二醇-6000或卡波姆)通过熔融法或溶剂法制成固体分散体;

2) 将固体分散体充分溶解于注射用水中,调节 pH 值到 5-7,按冻干粉常规工艺制成注射用黄芩苷冻干粉。

固体分散体溶解后更优选调节 pH 值到 6.0-6.5。

本发明还提供了黄芩苷固体分散体在制备抗菌消炎药物中的应用。

本发明很好地解决了目前黄芩苷因为水溶性差不能做成注射剂的问题,能较大量的溶解黄芩苷。通过本发明的方法制成的注射用黄芩苷冻干粉药理实验证明,该制剂应用于抗菌消炎效果显著,并且具有方便运输,储存,稳定性好,质量可控,毒副作用小等优点。

具体实施例:

实施例 1: 注射用黄芩苷冻干粉的制备

取黄芩苷 10g、PVP60g,加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀,挥发乙醇至稠膏,急速冷冻干燥,粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解,至冷库中冷藏过夜,过滤,滤液加入 24g 甘露醇,过 0.45 微米的微孔滤膜,加注射用水定容至 300ml,调节 pH 值至 6.5,溶液加热至 80℃左右,加入 0.15g 活性炭,保持温度 15 分钟,过滤,精滤,分装于 7ml 西林瓶中每支 3ml,加塞,冻干,压盖,加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。批号:冻干粉 040210

实施例 2: 注射用黄芩苷冻干粉的制备

取 8g 黄芩苷、30g 聚乙二醇-6000,加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀,挥发乙醇至稠膏,急速冷冻干燥,粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解,至冷库中冷藏过夜,过滤,滤液加入 18g 甘露醇,过 0.45 微米的微孔滤膜,加注射用水定容至 300ml,调节 pH 值至 6.2,溶液加热至 80℃左右,加入 0.15g 活性炭,保持温度 15 分钟,过滤,精滤,分装于 7ml

西林瓶中每支 3ml，加塞，冻干，压盖，加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。

批号：冻干粉 040215

实施例 3：注射用黄芩苷冻干粉的制备

取黄芩苷 12g、卡波姆 60g，加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀，挥发乙醇至稠膏，急速冷冻干燥，粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解，至冷库中冷藏过夜，过滤，滤液加入 21g 甘露醇，过 0.45 微米的微孔滤膜，加注射用水定容至 300ml，调节 pH 值至 6.0，溶液加热至 80℃左右，加入 0.15g 活性炭，保持温度 15 分钟，过滤，精滤，分装于 7ml 西林瓶中每支 3ml，加塞，冻干，压盖，加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。批号：冻干粉 040220

实施例 4：注射用黄芩苷冻干粉的制备

取黄芩苷 10g、尿素 40g，加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀，挥发乙醇成稠膏状，急速冷冻干燥，粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解，至冷库中冷藏过夜，过滤，滤液加入 24g 甘露醇，过 0.45 微米的微孔滤膜，加注射用水定容至 300ml，调节 pH 值至 5.8，溶液加热至 80℃左右，加入 0.15g 活性炭，保持温度 20 分钟，过滤，精滤，分装于 7ml 西林瓶中每支 3ml，加塞，冻干，压盖，加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。批号：冻干粉 040210

实施例 5：注射用黄芩苷冻干粉的制备

取黄芩苷 8g、尿素 48g，加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀，挥发乙醇成稠膏状，急速冷冻干燥，粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解，至冷库中冷藏过夜，过滤，滤液加入 21g 甘露醇，过 0.45 微米的微孔滤膜，加注射用水定容至 300ml，调节 pH 值至 5.8，溶液加热至 80℃左右，加入 0.15g 活性炭，保持温度 20 分钟，过滤，精滤，分装于 7ml 西林瓶中每支 3ml，加塞，冻干，压盖，加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。批号：冻干粉 040215

实施例 6：注射用黄芩苷冻干粉的制备

取黄芩苷 10g、卡波姆 48g，加入无水乙醇 300ml 充分溶解均匀，挥发乙醇成稠膏状，急速冷冻干燥，粉碎后加入 250ml 注射用水充分溶解，至冷库中冷藏过夜，过滤，滤液加入 24g 甘露醇，过 0.45 微米的微孔滤膜，加注射用水定容至 300ml，调节 pH 值至 6.9，溶液加热至 80℃左右，加入 0.15g 活性炭，保持温度 20 分钟，过滤，精滤，分装于 7ml 西林瓶中每支 3ml，加塞，冻干，压盖，加铝盖即得注射用黄芩苷冻干粉。批号：冻干粉 040220。

实施例 7：对小鼠热刺激疼痛反应的影响

实验药物：黄芩苷冻干粉针，50mg/支。本发明冻干粉针溶液配制：取 100mg 和 200mg，以生理盐水溶解，制备成 10mg/ml，20mg/ml 两种不同浓度的溶液。

阿司匹林，取 100mg，加入生理盐水制备成阿司匹林溶液 10mg/ml。

生理盐水。

实验动物：昆明种小鼠 40 只，雌性。

实验方法：取雌性昆明种小鼠 40 只，在 15~20℃室温条件下，置 55±5℃热板，以小鼠接触热板至舔后足所经历的时间为痛阈值；剔除痛阈≤3s 和≥30s 小鼠。合格小鼠随机分为黄芩苷高剂量组（200mg/kg）黄芩苷低剂量组（100mg/kg）、阿司匹林对照组（100mg/kg）及生理盐水空白对照组。各组小鼠腹腔注射受试药物后，分别测定其药后 15，30，60，90min 时的痛阈值，（凡痛阈值>60s 者以 60s 计），计算痛阈提高百分率%=[药后痛阈值-药前痛阈值]/药前痛阈值×100%]。结果见表 1。

表 1 对小鼠热刺激疼痛反应的影响

组别	剂量 (mg/kg)	n (只)	痛阈提高百分率(%)				
			用药前	药后 15min	药后 30min	药后 60min	药后 90min
空白对照组	—	10	18.43±4.38	4.13±0.36	9.18±0.53	14.0±1.12	15.43±1.27

阿司匹林组	100	10	17.65±3.93	37.1±5.32**	68.26±8.14**	81.33±9.62**	74.73±9.18**
黄芩苷(高)	200	10	18.65±2.98	35.35±4.24**	65.32±6.37**	81.93±7.53**	77.33±6.91**
黄芩苷(低)	100	10	18.75±3.09	26.60±4.05**	52.55±6.21**	69.11±7.18**	64.60±5.94**

注：与空白组比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$

实施例8：对小鼠化学刺激疼痛反应的影响

实验药物：黄芩苷冻干粉针，50mg/支。本发明冻干粉针溶液配制：取100mg和200mg，以生理盐水溶解，制备成10mg/ml，20mg/ml两种不同浓度的溶液。

阿司匹林，取100mg，加入生理盐水制备成阿司匹林溶液10mg/ml。

生理盐水。

实验动物：昆明种小鼠40只，雌雄各半。

实验方法：昆明种小鼠，雌雄各半，随机分为黄芩苷高剂量组（200mg/kg）黄芩苷低剂量组（100mg/kg）、阿司匹林及生理盐水空白对照组。皮下注射受试药物30min后腹腔注射0.1ml/L AA 0.2ml，计数15min内小鼠扭体次数，计算疼痛抑制率(%)=[(对照组扭体次数-实验组扭体次数)/对照组扭体次数×100%]。结果见表2。

表2 对小鼠化学刺激疼痛反应的影响

组别	剂量 (mg/kg)	n (只)	扭体次数	抑制率(%)
空白对照组		10	40.89±13.05	
阿司匹林	100	10	26.29±18.62**	35.7
黄芩苷(高)	200	10	25.29±18.62**	38.15
黄芩苷(低)	100	10	26.08±15.89**	36.2

注：与空白对照组比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$

实施例9：体外抗菌作用试验

实验药物：黄芩苷冻干粉针。以生理盐水溶解，制备成10mg/ml浓度。生理盐水。

菌种：金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、绿脓杆菌、流感杆菌、枯草杆菌、大肠杆菌、甲型链球菌、乙型链球菌、肺炎球菌。

实验方法：配制固体和液体培养基，调 pH7.6，105℃消毒 1h 备用。药液稀释，采用连续倍比稀释法，取洁净试管 10 支，分别加入液体培养基 1.0 ml，第 1 管加 10mg/ml 浓度的黄芩苷溶液 1.0 ml，混匀后取出 1.0 ml 加入第 2 管，依次稀释至第 9 管，取出 1.0 ml 弃去，第 10 管加液体培养基 1.0 ml 作对照。各管加塞置消毒锅 105℃消毒 1 h。菌液制备，将贮藏菌各取少许分别接种于固体斜面培养基上，37℃培养 24 h 使菌种活化。将活化菌种各取一接种环分别接种于 1.0 ml 液体培养基中，37℃培养 8h，随后再取菌液 0.1 ml，加入液体培养基至 100 ml 稀释 1000 倍。将稀释 1000 倍的菌液各取 0.1 ml 分别加入各药液稀释管中，置 37℃培养箱中培养 24 h，观察各管的变化。如试管出现混浊，表明有菌生长，药液无抑菌作用；如试管澄清，则表明无菌生长，药液有抑菌作用。最低抑菌浓度(MIC)即为抑制细菌生长的药液最大稀释倍数。观察澄清、无菌生长的各药液管继续置 37℃培养箱中培养 48h，仍澄清无菌生长的药液最大稀释倍数，即为最低杀菌浓度 MBC。结果见表 3。

表 3 黄芩苷的最低抑菌浓度 (MIC) 和最低杀菌浓度 (MBC)											
菌种	稀释倍数								对照	MIC	MBC
	20	40	80	160	320	640	1280	2560			
金黄色葡萄球菌	-	-	-	-	-	(+)	+	+	+	640	320
白色葡萄球菌	-	-	-	-	-	(+)	+	+	+	640	320
绿脓杆菌	-	-	-	-	(+)	+	+	+	+	320	160
流感杆菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	1280	1280
枯草杆菌	-	-	-	-	-	+	+	+	+	320	320
大肠杆菌	-	-	(+)	+	+	+	+	+	+	80	40
甲型链球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	1280	1280
乙型链球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	1280	1280
肺炎球菌	-	-	-	-	-	-	-	+	+	1280	1280

注：-试管澄清，无菌生长；+试管混浊，有菌生；(+)继续培养 48h，试管混浊，有菌生长。

实施例 10：对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

实验药物: 黄芩苷冻干粉针, 50mg/支。本发明冻干粉针溶液配制: 取 100mg 和 200mg, 以生理盐水溶解, 制备成 10mg/ml, 20mg/ml 两种不同浓度的溶液。

阿司匹林, 取 100mg, 加入生理盐水制备成阿司匹林溶液 10mg/ml。

生理盐水。

实验动物: 昆明种小鼠 40 只, 雌雄各半。

实验方法: 选取体重 18~22g 健康昆明种小白鼠 40 只, 雌雄各半, 随机分为黄芩苷高剂量组 (200mg/kg) 黄芩苷低剂量组 (100mg/kg)、阿司匹林及溶媒空白对照组, 每组 10 只。将各剂量组药物灌胃, 每天一次, 连续 7 天, 末次给药 0.5h 后, 对小白鼠右耳廓均匀涂布二甲苯 0.05ml/只, 致炎 1h 后, 处死小鼠, 剪下左、右两耳, 两耳重叠用直径 8mm 孔器凿取耳片, 用称重, 以两耳片重量差值为肿胀值。结果见表 4。

表 4 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响

组别	剂量 (mg/kg)	肿胀值 (mg)
空白对照组	-	17.2±4.1
阿司匹林	100	8.8±3.6**
黄芩苷 (高)	200	7.2±3.9**
黄芩苷 (低)	100	10.4±3.7**

注: 与空白组对照**P<0.01

实施例 11: 对大鼠蛋清足肿胀影响

实验药物: 黄芩苷冻干粉针, 50mg/支。本发明冻干粉针溶液配制: 取 100mg 和 200mg, 以生理盐水溶液溶解, 制备成 10mg/ml, 20mg/ml 两种不同浓度的溶液。

阿司匹林, 取 100mg, 加入生理盐水制备成阿司匹林溶液 10mg/ml。

生理盐水。

实验动物: SD 大鼠 40 只, 雌雄各半。

实验方法：取 SD 大鼠 40 只，雌雄各半，随机分为黄芩苷高剂量组（200mg/kg）黄芩苷低剂量组（100mg/kg）、阿司匹林及溶媒空白对照组，每组 10 只。先用软窄尺测量每只大白鼠的右足踝周长。将各剂量组药物灌胃，每天一次，连续 7 天，末次给药 0.5h 后，于每只大鼠右足跖部皮下注射 100% 新鲜鸡蛋清 0.1ml 致炎，注射蛋清后 1 h, 2 h, 3 h, 4 h 分别测量右足踝周长，以致炎后周长减去致炎前的右足踝周长，即为炎症肿胀度。结果见表 5。

组别	剂量 (mg/kg)	表 5 对大鼠蛋清足肿胀影响 致炎后不同时间 (h) 的足肿度 (mm)			
		1h	2h	3h	4h
空白对照组	-	6.50±0.97	5.90±0.88	4.80±0.92	3.90±0.99
阿司匹林	100	3.60±0.79**	3.20±0.79**	2.50±0.85**	2.20±0.67**
黄芩苷（高）	200	3.80±0.79**	3.40±0.88**	2.80±0.89**	2.40±0.74**
黄芩苷（低）	100	4.30±0.95*	4.50±0.88*	3.40±0.79*	2.80±0.88*

注:与空白组对照**P<0.01