

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710121608.X

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 15/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 20 日

[11] 公开号 CN 101125125A

[22] 申请日 2007.9.11

[21] 申请号 200710121608.X

[71] 申请人 韩志强

地址 063020 河北省唐山市高新技术开发区
火炬路

[72] 发明人 韩志强 贾晓冬 曾杏雪 田 英
张俊伟

[74] 专利代理机构 北京君尚知识产权代理事务所
代理人 马东晓

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

马来酸甲麦角新碱粉针剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及药物制剂领域，一种马来酸甲麦角新碱粉针剂，其含有作为活性成分的马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体，其中马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体的重量比为 1 : 15 ~ 1 : 300，药物可接受的载体为乳糖、葡萄糖、甘露醇、低分子右旋糖酐、氯化钠、氨基乙酸中的一种或几种。本发明还提供一种制备马来酸甲麦角新碱粉针剂的方法。本发明粉针剂稳定性好、易于保管和运输，且刺激性明显降低，增加了病人的顺从性。

1、一种马来酸甲麦角新碱粉针剂，其特征在于，含有作为活性成分的马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体，所述马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体的重量比为 1：15～1：300，所述药物可接受的载体为乳糖、葡萄糖、甘露醇、低分子右旋糖酐、氯化钠、氨基乙酸中的一种或几种。

2、如权利要求 1 所述的马来酸甲麦角新碱粉针剂，其特征在于，其中马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体的重量比为 1：40～1：200。

3、如权利要求 1 所述的马来酸甲麦角新碱粉针剂，其特征在于，其中马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体的重量比为 1：50～1：150。

4、一种制备权利要求 1 所述马来酸甲麦角新碱粉针剂的方法，其特征在于，该方法包括以下步骤：

- a、称取药物可接受载体并用注射用水溶解定容到一定体积；
- b、用活性炭吸附，粗滤；
- c、称取马来酸甲麦角新碱，加入步骤 b 的溶液中溶解，用注射用水定容到一定体积；
- d、用 0.45 μ M 滤膜过滤；
- e、用 0.22 μ M 滤膜过滤；
- f、分装到西林瓶中，进行冷冻干燥，得到冻干粉针剂。

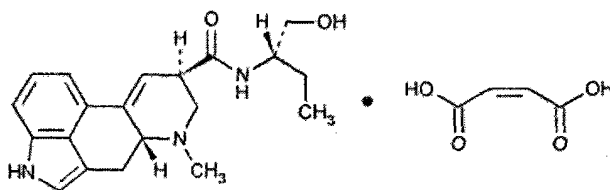
马来酸甲麦角新碱粉针剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物制剂领域，具体而言，本发明涉及一种马来酸甲麦角新碱粉针剂及其制备方法。

背景技术

马来酸甲麦角新碱（Methylergonovine Maleate）为子宫收缩药，分子式为： $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ ，结构式为：



在临床上主要用于产后或流产后子宫收缩无力或恢复不佳引起的子宫出血。目前该药国内尚未生产上市，国外上市的剂型为片剂和水针剂。水针剂为 1ml 含马来酸甲麦角新碱 0.2mg 的水溶液。马来酸甲麦角新碱对光、热均较不稳定，在制备其水针剂时需要加热灭菌，因此易造成药物分解破坏，而且水针剂稳定性差，需避光低温保存。这些都影响了该药在临床上安全、有效的使用。

本发明经过研究，发现采用冷冻干燥的方法将马来酸甲麦角新碱制成注射用粉末制剂可以解决上述缺陷，为此本发明提供了一种马来酸甲麦角新碱的冻干粉针注射剂。

发明内容

本发明提供了一种马来酸甲麦角新碱的冻干粉针注射剂，该注射剂由活性成分马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体成分组成，其中所述药物可接受的载体为乳糖、葡萄糖、甘露醇、低分子右旋糖酐、氯化钠、氨基乙酸中的一种或几种。

本发明注射剂的配方组成为活性成分马来酸甲麦角新碱，药物可接受的载体以及少量水，其中马来酸甲麦角新碱和药物可接受的载体的重量比为 1：15～1：300，优选 1：40～1：200，更优选 1：50～1：150。所使用的药物可接受的载体优选为乳糖、葡萄糖、甘露醇、氯化钠。其中更优选为乳糖、葡萄糖。

本发明还提供了制备该冻干粉针注射剂的方法，采用以下方法制备：

1. 称取药物可接受载体并用注射用水溶解定容到一定体积;
2. 用活性炭吸附, 粗滤;
3. 称取马来酸甲麦角新碱, 加入步骤 2 的溶液中溶解, 用注射用水定容到一定体积;
4. 用 $0.45\ \mu\text{M}$ 滤膜过滤;
5. 用 $0.22\ \mu\text{M}$ 滤膜过滤;
6. 分装到西林瓶中, 进行冷冻干燥, 得到冻干粉针剂。

注射用马来酸甲麦角新碱为无菌冻干粉针剂, 本发明将马来酸甲麦角新碱制备成注射用冻干粉针剂的目的就是要消除马来酸甲麦角新碱与水长时间相互作用, 以降低环境因素的影响, 稳定性明显好于水针剂。同时, 冻干粉针采用西林瓶, 而水针采用安瓿, 西林瓶的强度明显好于安瓿, 质量稳定, 易于保管和运输。

另外, 水针剂的 pH 为 2.88, 而本发明的冻干粉针剂中无需加入 pH 调节剂, 复溶后 pH 接近中性, 肌肉注射、皮下注射或静脉注射时, 刺激性明显降低, 增加了病人的顺从性。

具体实施方式

以下实施例与影响因素试验数据用于进一步说明本发明的技术方案, 并非是对本发明技术特征的限制。

制备本发明冻干粉针剂的具体过程和步骤如下:

(1) 配液

准备: 各种配液用品准备齐全;

溶解辅料: 称取处方量的药用可接受载体, 加适量灭菌注射用水, 室温溶解, 加适量针用活性炭, 室温搅拌 30 分, 粗滤;

溶解主药: 称取处方量的马来酸甲麦角新碱, 加适量水溶解, 加入上述粗滤液中, 加水至处方全量;

过滤除菌: 用 $0.45\ \mu\text{M}$ 滤膜过滤, 再用 $0.22\ \mu\text{M}$ 滤膜过滤;

(2) 灌装

试车: 装好机器, 接通电源, 检查各部运转情况, 由低速到高速运行完好后, 方可使用;

准备: 装瓶上塞, 将西林瓶送入理瓶盘, 将胶塞装入理塞器内;

调装量: 按半成品含量测定结果确定装量;

灌装: 理盘作顺时针旋转, 将瓶子送入理瓶轨道, 进入分度齿盘, 分度齿盘以每分钟 10~50 次间歇速度旋转, 将瓶子拨到灌装位置, 灌装机构以同步间歇的上下往返运动进行灌装, 灌装后的西林瓶转至按塞位, 进行按塞。

将灌装半加塞的药瓶装盘，送入冻干机。

(3) 冷冻干燥

- 1、隔板温度控制在 -35°C 至 -40°C ，制品温度达 -35°C 以下，从视窗可见冻结成冰，预冻时间为2~4小时；
- 2、升华：将隔板温度升至 -20°C 左右，同时将系统真空度保持在6~8Pa，升华时间约为7~11小时；
- 3、干燥：将隔板温度升至 20°C 左右，保持4~6小时；
- 4、压盖。

根据上述方法，可以制备得到本发明的如下制剂：

制剂 1：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
乳糖：10~60mg

制剂 2：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
乳糖：6~20mg
葡萄糖：20~6mg

制剂 3：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
甘露醇：5~60mg

制剂 4：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
右旋糖酐：10~60mg

制剂 5：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
氨基乙酸：5~60mg

制剂 6：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
乳糖：20mg

制剂 7：

马来酸甲麦角新碱：0.2 mg
乳糖：30mg

制剂 8:

马来酸甲麦角新碱: 0.2 mg

乳糖: 20mg

葡萄糖: 6mg

制剂 9:

马来酸甲麦角新碱: 0.2 mg

甘露醇: 5mg

制剂 10:

马来酸甲麦角新碱: 0.2 mg

甘露醇: 10mg

制剂 11:

马来酸甲麦角新碱: 0.2 mg

氯化钠: 30mg

制剂 12:

马来酸甲麦角新碱: 0.2 mg

右旋糖酐: 20mg

马来酸甲麦角新碱粉针剂影响因素试验结果及结论:

光照试验: 取本发明样品适量, 以 $4500 \pm 500\text{Lx}$ 光照射 10 天, 分别在 5、10 天取样测定, 见表 1; 高温试验: 取本发明样品适量, 置 60°C 烤箱中 10 天, 分别在 5、10 天取样测定, 见表 1。

表 1 注射用马来酸甲麦角新碱影响因素试验结果

放置条件	放置时间(天)	外观	pH	澄清度	溶液颜色	有关物质(%)	含量(%)
	0	白色块状物	5.51	≤ 0.5 号	<黄色 1 号	0.59	104.4
光照 (4500Lx)	5	白色块状物	5.41	≤ 0.5 号	<黄色 1 号	0.80	102.5
	10	白色块状物	5.37	≤ 0.5 号	<黄色 1 号	0.92	101.3
高温 (60°C)	5	白色块状物, 略有收缩	5.62	<1 号	<黄色 1 号	1.20	103.2
	10	白色块状物, 略有收缩	5.59	<1 号	<黄色 1 号	2.30	102.1

本品经强光照射后, 样品外观、含量、溶液澄清度、溶液颜色、pH 均未见变化, 有关

物质略有增加；本品经高温试验 10 天后，样品外观略有收缩，有关物质略有增加，含量、溶液澄清度、溶液颜色、pH 均未见明显变化；经影响因素试验表明本品对光很稳定，对热稳定性较好。