



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103735593 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201310723144. 5

(22) 申请日 2013. 12. 24

(71) 申请人 江西天施康中药股份有限公司

地址 335000 江西省鹰潭市万宝至路 11 号

(72) 发明人 吴安明 吴朝阳 吴孔松 何杨虎

艾样开 徐子芳

(51) Int. Cl.

A61K 36/286 (2006. 01)

A61K 31/351 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

A61P 9/10 (2006. 01)

A61P 9/14 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种红花注射液的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种红花注射液的制备方法, 该制备方法通过增加去除红花药材中的花粉、药材装袋提取、采用滑石粉去除杂质等工艺步骤, 大大提高了成品的质量, 并且缩短了生产周期。该方法新颖、简便、易于工业化应用。

1. 一种红花注射液的制备方法,所述的红花注射液是由红花药材经提取加工制成的灭菌水溶液,其特征在于包括采用滑石粉去除杂质的工艺步骤。

2. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述红花药材先去除花粉再提取。

3. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于所述红花药材先去除花粉再装袋提取。

4. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 药材净选:取红花药材,振动分筛去除花粉,装袋,备用;

(2) 提取:加水提取2~3次,第一次先将水加热至40~80℃,再投入步骤(1)袋装红花药材提取,提取液过滤备用;药渣再加水煎煮提取1~2次,提取液过滤备用;

(3) 浓缩:合并步骤(2)中的滤液,浓缩至60℃时相对密度为1.05~1.30,得浓缩液I,备用;

(4) 醇沉:取浓缩液I,加乙醇使含醇量达60%~85%,冷藏,过滤,滤液回收乙醇并浓缩至60℃时相对密度为1.05~1.30,再加乙醇使含醇量达60%~85%,冷藏,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至60℃时相对密度为1.05~1.30,得浓缩液II,备用;

(5) 水沉:取浓缩液II,加6~30倍量注射用水,冷藏,过滤,滤液备用;

(6) 滑石粉处理:取步骤(5)得到的滤液,加入0.5%~5.0%的滑石粉,搅匀,过滤,滤液除钾离子,浓缩至60℃时相对密度为1.01~1.10,得浓缩液III,备用;

(7) 活性炭处理:取浓缩液III,煮沸,加入活性炭,搅匀,过滤,冷藏,过滤,滤液备用;

(8) 稀配、灌封、灭菌:取步骤(7)得到的滤液,调pH值至7.0~8.0,加注射用水至药液体积为红花药材重量的2倍,过滤,充氮,灌封,灭菌,即得。

5. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 药材净选:取红花药材,振动分筛去除花粉,装袋,备用;

(2) 提取:加水提取3次,第一次先将水加热至60~65℃,再投入步骤(1)袋装红花药材提取,提取液过滤备用;药渣再加水煎煮提取2次,提取液过滤备用;

(3) 浓缩:合并步骤(2)中的滤液,浓缩至60℃时相对密度为1.16~1.20,得浓缩液I,备用;

(4) 醇沉:取浓缩液I,加乙醇使含醇量达70%,冷藏48小时以上,过滤,滤液回收乙醇并浓缩至60℃时相对密度为1.10~1.14,再加乙醇使含醇量达80%,冷藏48小时以上,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至60℃时相对密度1.16~1.20,得浓缩液II,备用;

(5) 水沉:取浓缩液II,加10倍量注射用水,冷藏24小时以上,过滤,滤液备用;

(6) 滑石粉处理:取步骤(5)得到的滤液,加入0.5%~1.5%的滑石粉,搅匀30~60分钟,冷藏24小时以上,过滤,滤液除钾离子,浓缩至60℃时相对密度为1.02~1.04,得浓缩液III,备用;

(7) 活性炭处理:取浓缩液III,煮沸30~60分钟,加入0.1%~0.5%的活性炭,搅匀15~30分钟,过滤,冷藏48小时以上,过滤,滤液备用;

(8) 稀配、灌封、灭菌:取步骤(7)得到的滤液,调pH值至7.0~8.0,加注射用水至药液体积为红花药材重量的2倍,过滤,充氮,灌封,115℃灭菌,即得。

一种红花注射液的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药领域,尤其涉及一种红花注射液的制备方法。

背景技术

[0002] 红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花,具有活血通经,散瘀止痛的功效,用于经闭,痛经,恶露不行,癥瘕痞块,胸痹心痛,瘀滞腹痛,胸胁刺痛,跌扑损伤,疮疡肿痛。经研究表明红花的有效成分主要为醌式查耳酮类和黄酮类,其中醌式查耳酮类成分羟基红花黄色素 A 为其主要药效成分,羟基红花黄色素 A 可抗血小板聚集、抗心肌缺血,并有明显的抗炎活性,化学性质具有热不稳定、易氧化等特点。

[0003] 红花注射液最早收载于《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》第二十册,为红花经加工提取制成的注射液,具有活血化瘀的功效,用于治疗闭塞性脑血管疾病,冠心病,脉管炎。

[0004] 国家食品药品监督管理局发布第 52 期《药品不良反应信息通报》,提示关注红花注射液引起严重不良反应的问题。2012 年,国家药品不良反应监测数据库中有关红花注射液的病例报告数共计 3306 例,严重病例报告共计 154 例。其主要不良反应/事件表现为:呼吸困难、胸闷、过敏样反应、过敏性休克、寒战、发热、心悸等。因此,红花注射液制备技术迫切需要改进,从而确保其用药安全。

[0005] 中国专利 ZL200510051487.7 公开了一种红花注射液及其制备方法,将红花经水煮、浓缩、加入澄清剂、醇沉、水沉、超滤得到红花活性组分,再经分装、灭菌制得红花注射剂。该方法在原部颁标准制法基础上增加了加澄清剂澄清的步骤,但注射液大生产使用澄清剂的极少,可能主要与注射剂对安全性要求高有关。

[0006] 中国专利 ZL201010588890.4 公开了一种红花注射液及其制备方法:将红花药材 1 份,加水润透,加乙醇 5~20 份,40~60℃温浸 0.5~3 小时,过滤,保存醇浸液备用,药渣加水 5~20 份,40~70℃温浸 1~2 小时,过滤,保存水浸液备用,再加水煎煮 2 次,第一次加 5~20 份的纯化水煎煮 0.5~1 小时,第二次加 5~10 份的纯化水煎煮 0.5~1 小时,合并煎液和水浸液,减压浓缩至 50~60℃相对密度为 1.10~1.28,加乙醇使含醇量达 60~80%,10℃以下冷藏,静置 48 小时以上,滤过,滤液减压回收乙醇并浓缩至 50~60℃时相对密度为 1.10~1.14,再加乙醇使含醇量达 70~80%,10℃以下冷藏,静置 48 小时以上,滤过,滤液与上述醇浸液一起减压回收乙醇并浓缩至 50~60℃时相对密度为 1.10~1.25,加 10 倍量注射用水,10℃以下冷藏,静置 16~36 小时,滤过,除钾,滤液减压浓缩至 50~60℃时相对密度为 1.02~1.05,以 10~30%的氢氧化钠溶液缓缓加入上述溶液中,边加边搅拌,调节 pH 值 7.5~8.0;以热压处理后,冷藏、静置 48~600 小时以上,加 0.05%活性炭,过滤脱炭并超滤滤过,截留分子量 10000 道尔顿的大分子杂质,加注射用水至药材的 1.5 倍量,以 10~30%的氢氧化钠溶液缓缓加入上述溶液中,边加边搅拌,调节 pH 值 7.5~8.0;加 0.05~0.1%的依地酸钠钙,加注射用水至 2 倍量,混匀,经过滤,充氮气灌封,115℃,30 分钟灭菌后制得。该方法在原部颁标准制法基础上增加了调碱、热压处理的

步骤。由于红花注射液中的有效成分羟基红花黄色素 A 等成分在碱性条件下加热处理易被破坏,造成含量下降,因此该方法存在一定缺陷。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种有效成分提取率高、杂质少、安全性高的红花注射液的制备方法。

[0008] 本发明中所述的红花注射液是由红花药材经提取加工制成的灭菌水溶液。

[0009] 本发明提供的红花注射液的制备方法,包括采用滑石粉去除杂质的工艺步骤。

[0010] 本发明中的红花药材在提取前最好先去除花粉,并采用装袋提取。

[0011] 本发明提供的红花注射液的制备方法,包括如下步骤:

[0012] (1) 药材净选:取红花药材,振动分筛去除花粉,装袋,备用;

[0013] (2) 提取:加水提取 2~3 次,第一次先将水加热至 40~80℃,再投入步骤(1)袋装红花药材提取,提取液过滤备用;药渣再加水煎煮提取 1~2 次,提取液过滤备用;

[0014] (3) 浓缩:合并步骤(2)中的滤液,浓缩至 60℃时相对密度为 1.05~1.30,得浓缩液 I,备用;

[0015] (4) 醇沉:取浓缩液 I,加乙醇使含醇量达 60%~85%,冷藏,过滤,滤液回收乙醇并浓缩至 60℃时相对密度为 1.05~1.30,再加乙醇使含醇量达 60%~85%,冷藏,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.05~1.30,得浓缩液 II,备用;

[0016] (5) 水沉:取浓缩液 II,加 6~30 倍量注射用水,冷藏,过滤,滤液备用;

[0017] (6) 滑石粉处理:取步骤(5)得到的滤液,加入 0.5%~5.0%的滑石粉,搅匀,过滤,滤液除钾离子,浓缩至 60℃时相对密度为 1.01~1.10,得浓缩液 III,备用;

[0018] (7) 活性炭处理:取浓缩液 III,煮沸,加入活性炭,搅匀,过滤,冷藏,过滤,滤液备用;

[0019] (8) 稀配、灌封、灭菌:取步骤(7)得到的滤液,调 pH 值至 7.0~8.0,加注射用水至药液体积为红花药材重量的 2 倍,过滤,充氮,灌封,灭菌,即得。

[0020] 本发明提供的红花注射液的制备方法,包括如下步骤:

[0021] (1) 药材净选:取红花药材,振动分筛去除花粉,装袋,备用;

[0022] (2) 提取:加水提取 3 次,第一次先将水加热至 60~65℃,再投入步骤(1)袋装红花药材提取,提取液过滤备用;药渣再加水煎煮提取 2 次,提取液过滤备用;

[0023] (3) 浓缩:合并步骤(2)中的滤液,浓缩至 60℃时相对密度为 1.16~1.20,得浓缩液 I,备用;

[0024] (4) 醇沉:取浓缩液 I,加乙醇使含醇量达 70%,冷藏 48 小时以上,过滤,滤液回收乙醇并浓缩至 60℃时相对密度为 1.10~1.14,再加乙醇使含醇量达 80%,冷藏 48 小时以上,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度 1.16~1.20,得浓缩液 II,备用;

[0025] (5) 水沉:取浓缩液 II,加 10 倍量注射用水,冷藏 24 小时以上,过滤,滤液备用;

[0026] (6) 滑石粉处理:取步骤(5)得到的滤液,加入 0.5%~1.5%的滑石粉,搅匀 30~60 分钟,冷藏 24 小时以上,过滤,滤液除钾离子,浓缩至 60℃时相对密度为 1.02~1.04,得浓缩液 III,备用;

[0027] (7) 活性炭处理:取浓缩液 III,煮沸 30~60 分钟,加入 0.1%~0.5%的活性炭,搅

匀 15 ~ 30 分钟,过滤,冷藏 48 小时以上,过滤,滤液备用;

[0028] (8) 稀配、灌封、灭菌:取步骤(7)得到的滤液,调 pH 值至 7.0 ~ 8.0,加注射用水至药液体积为红花药材重量的 2 倍,过滤,充氮,灌封,115℃灭菌,即得。

[0029] 本发明创新之处在于:增加滑石粉处理工艺,有效去除树脂等杂质,提高产品质量,保障产品用药安全;振动分筛去除红花药材中花粉,装袋以后提取,提高了成品的收得率;羟基红花黄色素 A 为水溶性成分,考虑成本的因素,选择水为提取溶剂,通过温浸提取和煎煮提取相结合的方式,解决了羟基红花黄色素 A 热不稳定性问题,提高有效成分提取率,同时保障其他成分的提取。

[0030] 下面将通过实验例对本发明作进一步说明。

[0031] 实验例 1 花粉及滑石粉处理工艺对红花注射液质量的影响

[0032] 1、样品制备

[0033] 样品 1:红花药材整花散装提取,经滑石粉处理

[0034] 取红花药材 50kg,加水提取 3 次,合并滤液,滤液浓缩至 60℃时 相对密度为 1.21,加乙醇至含醇量达 70%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.13,再加乙醇至含醇量达 80%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.18,加入 10 倍量注射用水,冷藏 24 小时,过滤,向滤液中加入 1.0%的滑石粉,搅匀 30 分钟,冷藏 24 小时,过滤,滤液除钾并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.03,煮沸 30 分钟,加入 0.3%的活性炭,搅匀 15 分钟,过滤,冷藏 48 小时,过滤,滤液用 20%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.8 ~ 8.0,加注射用水至 100L,过滤,充氮,灌封,115℃灭菌 30 分钟,即得。

[0035] 样品 2:红花药材去除花粉袋装提取,不经滑石粉处理

[0036] 取红花药材 50kg,振动分筛去除花粉,装袋,加水提取 3 次,合并滤液,滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.21,加乙醇至含醇量达 70%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.13,再加乙醇至含醇量达 80%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.18,加入 10 倍量注射用水,冷藏 24 小时,过滤,滤液除钾并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.03,煮沸 30 分钟,加入 0.3%的活性炭,搅匀 15 分钟,过滤,冷藏 48 小时,过滤,滤液用 20%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.8 ~ 8.0,加注射用水至 100L,过滤,充氮,灌封,115℃灭菌 30 分钟,即得。

[0037] 样品 3:红花药材去除花粉袋装提取,经滑石粉处理

[0038] 取红花药材 50kg,振动分筛去除花粉,装袋,加水提取 3 次,合并滤液,滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.21,加乙醇至含醇量达 70%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.13,再加乙醇至含醇量达 80%,冷藏 48 小时,过滤,滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.18,加入 10 倍量注射用水,冷藏 24 小时,过滤,向滤液中加入 1.0%的滑石粉,搅匀 30 分钟,冷藏 24 小时,过滤,滤液除钾并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.03,煮沸 30 分钟,加入 0.3%的活性炭,搅匀 15 分钟,过滤,冷藏 48 小时,过滤,滤液用 20%氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.8 ~ 8.0,加注射用水至 100L,过滤,充氮,灌封,115℃灭菌 30 分钟,即得。

[0039] 2、样品质量检测

[0040] 按照现行红花注射液国家药品标准(WS3-B-3835-98-2012),对样品 1-3 进行质量检测,检测结果见表 1。

[0041] 表 1 花粉及滑石粉处理工艺对红花注射液质量的影响

[0042]

| 检查项 样品 | 树脂 | 可见异物检出率 (%) |
|-----------|-----|-------------|
| 样品 1 | 合格 | 5.3 |
| 样品 2 | 不合格 | 0.5 |
| 样品 3 | 合格 | 0.2 |

[0043] 由表 1 可知 :样品 1 和 3 树脂检查项合格,样品 3 可见异物检出率大大低于样品 1。

[0044] 实验例 2 提取方式的考察

[0045] 称取 100g 红花药材两份,振动分筛去除花粉,加水各提取 3 次,合并滤液,测羟基红花黄色素 A 总量及吸光度。对提取方式作如下考察 :

[0046] 表 2 提取方式的选择

[0047]

| 提取方式 | 羟基红花黄色素 A 总量(mg) | 吸光度 |
|---------|------------------|--------|
| 煎煮提取 | 292. 5 | 1. 513 |
| 60℃温浸提取 | 604. 4 | 1. 639 |

[0048] 由表 2 可知 :温浸提取对羟基红花黄色素 A 的提取率大大高于煎煮提取,这可能与羟基红花黄色素 A 对热不稳定、煎煮提取对其破坏较大有关,而温浸提取对其保留较多。按照现行红花注射液国家药品标准中指纹图谱测定方法对煎煮液和温浸提取液进行指纹图谱比较,结果显示温水提取液与煎煮液所含成分不尽相同,煎煮所得药液色谱峰更多,因此,申请人为了提高红花药材有效成分提取率,同时兼顾提取成分种类,本发明选择温浸提取加煎煮相结合的方式提取药材。

[0049] 实验例 3 温水温度的考察

[0050] 称取 100g 红花药材三份,振动分筛去除花粉,各加水提取 3 次,第一次先将水加热至一定温度后,投入红花药材,提取,药渣再加水煎煮提取 2 次,合并滤液,测羟基红花黄色素 A 总量及吸光度。对温水温度作如下考察 :

[0051] 表 3 温浸提取温度的考察

[0052]

| 温度 (℃) | 羟基红花黄色素 A 总量 (mg) | 吸光度 | 羟基红花黄色素 A 提取率 |
|--------|-------------------|--------|---------------|
| 40 | 282. 3mg | 1. 508 | 35. 6% |
| 60 | 604. 4mg | 1. 639 | 76. 2% |
| 80 | 451. 4mg | 1. 564 | 56. 9% |

[0053] 由表 3 可知 :当温浸提取温度为 60℃时,羟基红花黄色素 A 提取率较高为 76. 2%。

具体实施方式

[0054] 下述实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0055] 实施例 1、红花注射液

[0056] 取红花药材 50kg, 去除杂质, 振动分筛去除花粉, 装袋; 提取 3 次, 第一次先将 9 倍量水加热至 60 ~ 65℃, 投入袋装红花药材, 提取 1.0 小时, 过滤, 滤液备用; 药渣再加 7 倍量水, 煎煮提取 2 次, 分别提取 50 分钟和 30 分钟, 过滤, 合并滤液, 滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.16, 加乙醇使含醇量达 70%, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.14, 再加乙醇使含醇量达 80%, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.20, 加入 10 倍量注射用水, 冷藏 24 小时, 过滤, 向滤液中加入 0.5% 的滑石粉, 搅匀 60 分钟, 冷藏 24 小时, 过滤, 滤液除钾并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.04, 煮沸 30 分钟, 加入 0.1% 的活性炭, 搅匀 30 分钟, 过滤, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液用 20% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.8 ~ 8.0, 加注射用水至 20L, 过滤, 充氮, 灌封, 115℃灭菌 30 分钟, 即得。

[0057] 按照现行红花注射液国家药品标准 (WS3-B-3835-98-2012) 检验合格。

[0058] 实施例 2、红花注射液

[0059] 取红花药材 10kg, 去除杂质, 振动分筛去除花粉, 装袋, 加水提取 3 次, 第一次先将 9 倍量水加热至 60 ~ 65℃, 投入袋装红花药材, 提取 1.0 小时, 过滤, 滤液备用, 药渣再加 7 倍量纯化水, 煮沸提取 2 次, 分别提取 50 分钟和 30 分钟, 过滤, 合并滤液, 滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.20, 加乙醇使含醇量达 70%, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.10, 再加乙醇使含醇量达 80%, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液回收乙醇并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.16, 加入 10 倍量注射用水, 冷藏 24 小时, 过滤, 向滤液中加入 1.5% 的滑石粉, 搅匀 30 分钟, 冷藏 24 小时, 过滤, 滤液除钾并减压浓缩至 60℃时相对密度为 1.02, 煮沸 60 分钟, 加入 0.5% 的活性炭, 搅匀 15 分钟, 过滤, 冷藏 48 小时, 过滤, 滤液用 20% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.8 ~ 8.0, 加注射用水至 20L, 过滤, 充氮, 灌封, 115℃灭菌 30 分钟, 即得。

[0060] 按照现行红花注射液国家药品标准 (WS3-B-3835-98-2012) 检验合格。