

[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 200610038640.7

[51] Int. Cl.

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1857729A

[22] 申请日 2006.3.7

[21] 申请号 200610038640.7

[71] 申请人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

[72] 发明人 张建军 高 缘 钱 帅

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

含新鱼腥草素钠和 Solutol HS15 的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及药物制剂技术领域，具体涉及含新鱼腥草素钠和 Solutol HS15 的药物组合物。

-
- 1、一种胃肠外施用的药物组合物，该组合物包括新鱼腥草素钠和 Solutol HS15。
 - 2、根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所使用的 Solutol HS15 的浓度是 20 至 500 毫克 / 1 毫升溶液。
 - 3、根据权利要求 1 的药物组合物，其特征在于，所使用的 Solutol HS15 的浓度是 50 至 300 毫克 / 1 毫升溶液。

含新鱼腥草素钠和 Solutol HS15 的药物组合物

技术领域

本发明涉及一种胃肠外施用的透明药物组合物，其包含新鱼腥草素钠和 Solutol HS15。本发明属于医药技术领域。

背景技术

新鱼腥草素钠化学名为十二酰乙醛亚硫酸氢钠，对肺炎双球菌、伤寒杆菌、金色葡萄球菌、大肠杆菌及孢子丝菌等有明显抑制作用。新鱼腥草素钠注射液浓度为 2mg/ml，经肌内注射或静脉滴注，临床上用于盆腔炎、附件炎、慢性宫颈炎等妇科炎症的治疗。

新鱼腥草素钠是一种非常难溶解于水的化合物。国家药品标准化学药品地方标准上升国家标准第五册 P273（标准号：WS-10001-(HD-0484)-2002）指出：本品在热水中易溶，在水、乙醇中微溶，在氯仿、苯中基本不溶，在氢氧化钠试液中易溶，但同时分解。因此，将其制备成胃肠外施用的制剂，特别是静脉用的液体制剂时，为避免产生用药过程中的不良后果，需要寻找合适的方法增加其溶解度。目前用来增加新鱼腥草素钠在水溶液中溶解度的方法主要分为两类。公开号为 CN1404825、CN1650851、CN1640390、CN1526386、CN1561985、CN1602852 等专利采用聚山梨酯 80、聚氧乙烯蓖麻油、泊洛沙姆等来增加新鱼腥草素钠在水中的溶解度。公开号为 CN1459284、CN14498342、CN1515250、CN1513446、CN1552316 等专利采用环糊精或羟丙基 β 环糊精来增加新鱼腥草素钠在水中的溶解度。

国家药品标准（化学药品地方标准上升国家标准第四册 P323）新鱼腥草素钠注射液说明书的注意事项中指出：在低温时可能析出乳白色小点或结晶，在热水中浸溶后，仍可使用。这为该品的临床使用带来了不便，同时也表明了该品存在缺点：在贮存期内不稳定，新鱼腥草素钠在注射液中的溶解性不足，随温度的降低易于析出。

发明内容

本发明针对上述问题，发明了一种采用 Solutol HS15 溶解新鱼腥草素钠制备澄清溶液的方法。

Solutol HS15 是一种聚乙二醇（PEG）十二羟基硬脂酸酯，已收载于欧洲药典（EP5.5）和英国药典 2005 年版，符合 Macrogol-15-Hydroxystearate 项下的规定。文献报道的药理毒理实验数据表明，Solutol HS15 经静脉注射后动物体内组胺水平极显著性地低于聚山梨酯 80，这说明 Solutol HS15 具有低溶血性和更好的生理耐受性，是一种低毒性的非离子型增溶剂。

本发明的发明人令人惊喜地发现，在水溶液中加入一定量的 Solutol HS15 可显著增加新鱼腥草素钠在水溶液中的溶解度，所得溶液浓度可高于临床产品的浓度（2mg/ml）。在 37 度条件下，新鱼腥草素钠在 20% Solutol HS15 中也能迅速溶解，溶解度甚至达到令人惊奇的 7mg/ml。Solutol HS15 在组合物中的用量为 20 至 500 毫克 / 1 毫升溶液，优选用量为 50 至 300 毫克 / 1 毫升溶液。

新鱼腥草素钠的溶解速度与温度有直接关系，经反复试验比较发现，在使用吐温 80 溶解新鱼腥草素钠的过程中，将溶液加热至 70~80 度才能完全溶解新鱼腥草素钠；而使用 Solutol HS15 时，在 37 度或室温（25 度左右）就能使新鱼腥草素钠迅速溶解，操作时间极显著性地缩短。

实验结果还表明，采用 Solutol HS15 溶解新鱼腥草素钠得到的澄明溶液在 4~8 度温度条件下放置，溶液性状不发生任何变化。

本发明的药物组合物中还可加入一定量的抗氧剂，如亚硫酸氢钠等。抗氧剂的用量为 0.05~0.2%。

本发明中还可以加入一定量的缓冲盐，如磷酸二氢钠、柠檬酸钠等。缓冲盐的用量为 0.05~0.2%。

本发明的药物组合物可通过以下方法制得：

- 1、称取新鱼腥草素钠和 Solutol HS15，加水，搅拌至溶液澄清；
- 2、在上述溶液中加入 NaHSO₃ 或谷氨酸钠等抗氧化剂；
- 3、在上述溶液中加入磷酸二氢钠、柠檬酸钠等缓冲盐；
- 4、将上述溶液滤过；
- 5、整个过程在无菌条件下进行。

按照《中国药典2005年版（二部）》附录 IX A 方法，将根据上述制备的溶液置于纳氏比色管中，日光灯下检视，与水相比较应澄清透明，不深于 1 号比浊液，适合于肌肉注射或静脉注射。

与现有技术相比，本发明具有以下主要的有益效果：

(a) 溶解新鱼腥草素钠的能力强，可制备得到更高浓度的新鱼腥草素钠溶液，减小注射给药体积；

(b) 消除聚山梨酯 80 或聚氧乙烯蓖麻油等的溶血性副作用；

(c) 在低温下放置不析出，质量更稳定，临床使用方便；

(d) 溶解时无需高温加热，生产更为简便。

具体实施例

实施例1

新鱼腥草素钠	10mg
Solutol HS15	750mg
注射用水	至5ml

照《中国药典2005年版（二部）》附录IX A方法，将溶液置于纳氏比色管中，日光灯下检视，与水相比较澄清透明，不深于1号比浊液。

将本发明药物组合物溶液置于4~8度温度条件下三个月。取出后观察，结果溶液仍澄清透明，无任何析出物。

将2mg/ml规格本发明药物溶液型组合物施用于兔（总剂量分别为10mg），然后观察兔的反应。结果表明2mg/ml的本发明产品对兔股四头肌的平均反应级为0~1级，且无过敏性、溶血性，而且兔的疼痛表现明显小于对照组。

实施例2

新鱼腥草素钠	10mg
Solutol HS15	750mg
柠檬酸钠	10mg
亚硫酸氢钠	10mg
注射用水	至5ml

照《中国药典2005年版（二部）》附录IX A方法，将溶液置于纳氏比色管中，日光灯下检视，与水相比较澄清透明，不深于1号比浊液。

将本发明药物组合物溶液置于4~8度温度条件下三个月。取出后观察，结果溶液仍澄清透明，无任何析出物。

将2mg/ml规格本发明药物溶液型组合物施用于兔（总剂量分别为10mg），然后观察兔的反应。结果表明2mg/ml的本发明产品对兔股四头肌的平均反应级为0~1级，且无过敏性、溶血性，而且兔的疼痛表现明显小于对照组。

实施例3

新鱼腥草素钠	6mg
Solutol HS15	400mg
柠檬酸钠	4mg

亚硫酸氢钠	4mg
注射用水	至2ml

照《中国药典2005年版（二部）》附录IX A方法，将溶液置于纳氏比色管中，日光灯下检视，与水相比较澄清透明，不深于1号比浊液。

将本发明药物组合物溶液置于4~8度温度条件下三个月。取出后观察，结果溶液仍澄清透明，无任何析出物。

将3mg/ml规格本发明药物溶液型组合物施用于兔（总剂量分别为6mg），然后观察兔的反应。结果表明3mg/ml的本发明产品对兔股四头肌的平均反应级为0~1级，且无过敏性、溶血性，而且兔的疼痛表现明显小于对照组。

实施例4

新鱼腥草素钠	20mg
Solutol HS15	1250mg
磷酸二氢钠	10mg
亚硫酸氢钠	10mg
注射用水	至5ml

照《中国药典2005年版（二部）》附录IX A方法，将溶液置于纳氏比色管中，日光灯下检视，与水相比较澄清透明，不深于1号比浊液。

将本发明药物组合物溶液置于4~8度温度条件下三个月。取出后观察，结果溶液仍澄清透明，无任何析出物。

将4mg/ml规格本发明药物溶液型组合物施用于兔（总剂量分别为8mg），然后观察兔的反应。结果表明4mg/ml的本发明产品对兔股四头肌的平均反应级为0~1级，且无过敏性、溶血性，而且兔的疼痛表现明显小于对照组。