



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101757182 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200810153355.9

(22) 申请日 2008.11.25

(71) 申请人 天津太平洋制药有限公司

地址 300385 天津市西青区解放南路外环线
17 号桥天津太平洋制药有限公司

(72) 发明人 宋德成

(51) Int. Cl.

A61K 36/744 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种含茵栀黄经注射给药制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种含茵栀黄经注射给药制剂的制备方法。其特征在于由茵陈提取物 6g 栀子提取物 3.2g 黄芩甙 20g 和水溶性填充剂、pH 调节剂组成。本发明制备的茵栀黄的经注射给药的制剂适合用于在肝炎急性发作时的治疗。

1. 一种含茵陈黄经注射给药制剂的制备方法,其特征在于该方法包括下列步骤:

I、组成

(1) 冻干剂

茵陈提取物 6g 栀子提取物 3.2g 黄芩甙 20g 0.1% -50%

水溶性填充剂 50% -90%

增溶剂 0.1% -10%

抗氧化剂 0.001% -2%

渗透压 0.9% ;

(2) 小针注射液

茵陈提取物 6g 栀子提取物 3.2g 黄芩甙 20g 2.0% -0.05%

增溶剂 0.1% -10%

抗氧化剂 0.001% -2%

注射用水 88% -98% ;

(3) 小输液

茵陈提取物 6g 栀子提取物 3.2g 黄芩甙 20g 0.1% -0.002%

增溶剂 0.1% -10%

抗氧化剂 0.001% -2%

渗透压 0.9%

注射用水 88% -98% ;

II. 不同的经注射给药制剂的制备方法包括下列步骤:

(1) 小针注射液

取茵陈提取物 6g 栀子提取物 3.2g 黄芩甙 20g 和水溶性填充剂、增溶剂、抗氧化剂、渗透压剂等,加入注射用水适量,调节 PH 值至 4-10 使其溶解,加水至刻度,加入 0.1-0.5%活性炭,在 20-50℃下搅拌 10-60 分钟,脱碳,精滤、灌封、灭菌。

一种含茵栀黄经注射给药制剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,更具体地说是涉及一种含活性成分水飞蓟宾葡甲胺的经注射给药的制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 乙型肝炎是由乙肝病毒(HBV)引起的、以肝脏炎性病变为主并可引起多器官损害的一种传染病。本病广泛流行于世界各国,主要侵犯儿童及青壮年,少数患者可转化为肝硬化或肝癌。因此,它已成为严重威胁人类健康的世界性疾病,也是我国当前流行最为广泛、危害性最严重的一种传染病。乙型肝炎无一定的流行期,一年四季均可发病,但多属散发。近年来乙肝发病率呈明显增高趋势,华北医院肝病科提醒您,避开流行区域、注意卫生习惯、居住条件、提高自身免疫水平等措施可以有效预防乙肝。乙肝临床特征约 50% 患者起病隐匿,临床症状多不典型甚至无症状,仅在体检时发现。患者肝功能异常,血清乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝病毒去氧核糖核酸(HBV-DNA)和去氧核糖核酸聚合酶(DNAP)均为阳性。少数患者病程迁延或转为慢性,有的发展为肝硬化甚至肝癌;还有个别病例病情发展迅猛,肝细胞大片坏死,成为重型肝炎;而相当一部分患者则是无症状的乙肝病毒携带者。乙肝难以根治,治疗上目前没有特效药。所以乙肝应该从多方面综合治疗:1、要有克敌制胜的坚强意志,“怒则伤肝”,要保持愉快心情;2、病毒活动期患者必须卧床休息,等到病情稳定,转氨酶不升高时才能适当活动;3、乙肝用药如用兵,多则有害,少则无效,针对自己的病情,在专家指导下选择服用抗病毒药、调整免疫药、活血化瘀药、抗纤维化和促进肝细胞再生的药物,切勿有病乱投医滥用药;4、保持生活有规律,合理安排饮食,饮食以清淡为主。

[0003] 乙肝病毒感染人体后,如果身体抵抗力强,免疫功能正常,而且治疗及时,那么乙肝病毒会很快被清除,乙肝在急性期就能治愈。但一旦乙肝病毒没能及时清除,乙肝会转为慢性,病毒会长期携带,检查表现为乙肝抗原阳性,这就是我们所说的乙肝病毒携带者。如果乙肝病毒在肝细胞内活动,复制繁殖,则可以出现临床症状,常见症状有:感觉肝区不适、隐隐作痛、全身倦怠、乏力,食欲减退、感到恶心、厌油、腹泻。病人有时会有低热,严重的病人可能出现黄疸,这时应该及时到医院就诊,如果延误治疗,少数病人会发展成为重症肝炎,表现为肝功能损害急剧加重,直到衰竭,同时伴有肾功能衰竭等多脏器功能损害,病人会出现持续加重的黄疸,少尿、无尿、腹水、意识模糊、谵妄、昏迷。慢性乙肝患病日久,会沿着“乙肝-肝硬化-肝癌”的方向演变,这就是我们常说的“乙肝三部曲”,所以患乙肝后应采取治疗措施,并定期检查身体。

[0004] 含茵栀黄经注射给药制剂由金银花提取物,茵陈提取物,栀子提取物组合,功能与主治:黄芩甙,清热,解毒,利湿,退黄。用于肝胆湿热,面目悉黄,胸胁胀痛,恶心呕吐,小便黄赤。急性、迁延性、慢性肝炎,属上述的候者。

发明内容

[0005] 本发明的目的是在克服上述现有技术的缺点和不足,提供了适合临床急性肝病治

疗要求的注射药物,本发明以金银花提取物为活性成分,发明了注射给药的制剂及其制备方法,尤其是静脉注射给药,解决了治疗上的需求。

[0006] 一、制剂的内容

[0007] 金银花提取物的注射制剂,其特征在于由活性成分是金银花提取物,茵陈提取物,栀子提取物组合,辅料包括:水溶性填充剂、PH调节剂、增溶剂、抗氧剂、注射用水、渗透压调节剂等等,由一种或多种辅料组合而成,其中所述的制剂包括冻干粉针、小针注射液和小输液。

[0008] 1. 所述的制剂中:

[0009] a. 冻干剂中,活性成分占总量的重量百分比为 1-50%,优选 10-30%。

[0010] b. 小针注射液中,活性成分的浓度为 50mg/ml-0.5mg/ml,优选 5-30mg/ml,包括 2ml、4ml、5ml、10ml、和 20ml 规格。

[0011] 2. 水溶性填充剂是指甘露醇、低分子右旋糖苷、山梨醇、聚乙二醇、吐温、葡萄糖、乳糖、半乳糖的一种或几种的混合物,优选甘露醇、乳糖、葡萄糖。

[0012] 3. PH调节剂是:枸橼酸、磷酸、苹果酸等非挥发性的酸。以及氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠或钾或铵盐、碳酸氢钠或钾或铵盐、磷酸钠或钾或铵盐、磷酸一氢钠或钾或铵盐、磷酸二氢钠或钾或铵盐、枸橼酸三钠盐、乙酸钠或铵盐等生理可接受的有机或无机酸和碱及盐,优选枸橼酸、磷酸、氢氧化钾、氢氧化钠。

[0013] 4. 增溶剂是:聚乙烯吡咯烷酮、PEG6000、泊洛沙姆、吐温 20-80、十二烷基硫酸钠、三羟甲基氨基甲烷等,优选聚乙烯吡咯烷酮、PEG6000 泊洛沙姆。

[0014] 5. 抗氧剂是:含有无机硫或有机硫的抗氧剂;无机硫抗氧剂为亚硫酸盐,如亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾;有机硫抗氧剂为硫代甘油、硫脲素、2-巯基乙醇、2-巯基丙醇、1-硫代山梨糖醇;本发明所述的抗氧剂必须是医药上允许的,且本身不具有生物活性或药理活性,特别优选亚硫酸盐,如亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代甘油、硫脲素。

[0015] 6. 渗透压调节剂,是氯化钠、氯化钾的一种或两种的组合。金银花提取物,茵陈提取物,栀子提取物组合的制备方法如下:

[0016] 1. 茵陈提取物

[0017] 为茵陈的 90%乙醇渗漉提取物,除去叶绿素等油状物,经减压干燥制得的固体提取物。

[0018] 2. 栀子提取物。

[0019] 为栀子的 70%乙醇回流提取液,用 95%乙醇沉淀,经减压干燥制得的固体提取物。

[0020] 3. 黄芩甙

[0021] 为黄芩的水煎液,经盐酸后复酸析精制而得,含黄芩甙(C₂₁H₁₈O₁₁)应为 90%以上。

[0022] 4. 金银花提取物

[0023] 取金银花加水煎煮二次,每次 2 小时,合并煎液,滤过,滤液加入石灰乳调节至 pH 值至 10~12,静置,滤取沉淀,加适量水,加硫酸调节 pH 值至 6~7,搅匀,滤过,

[0024] 滤液浓缩至稠膏状,烘干,即得。含绿原酸应为 18%以上。

[0025] 二、制备方法

[0026] 本发明的含金银花提取物经注射给药的制剂的制备方法,其特征在于该方法包括下列步骤:

[0027] I、组成

[0028] (1) 冻干剂

[0029] 茵栀黄 0.1% -50%

[0030] 水溶性填充剂 50% -90%

[0031] 增溶剂 0.1% -10%

[0032] 抗氧化剂 0.001% -2%

[0033] 渗透压 0.9%

[0034] (2) 小针注射液

[0035] 茵栀黄 2.0% -0.05%

[0036] 增溶剂 0.1% -10%

[0037] 抗氧化剂 0.001% -2%

[0038] 注射用水 88% -98%。

[0039] (2) 小针注射液

[0040] 取茵栀黄和水溶性填充剂、增溶剂、抗氧化剂、渗透压剂等,加入注射用水适量,调节PH值至4-10使其溶解,加水至刻度,加入0.1-0.5%活性炭,在20-50℃下搅拌10-60分钟,脱碳,精滤、灌封、灭菌。

具体实施方式

[0041] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明,实施例仅为解释性的说明,决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。

[0042] 实施例 1

[0043] 取茵栀黄 3g,置于容器中,加增溶剂聚乙烯吡咯烷酮 1g,注射用水 80ml,加氢氧化钠 0.2g,搅拌使溶解,加 1mol/L 的枸橼酸调节 PH 至 7-9.0,加入甘露醇 28g、乳糖 22g,搅拌使溶解,补加水至 100ml。加入 0.5g 活性炭,在 30℃下搅拌 20 分钟,脱碳,采用微孔滤膜过滤除菌,滤液按每支 1ml 进行分装,预冻 2 小时后,冷冻下减压干燥 12 小时,至样品温度到室温后,再干燥 5 小时,制得白色疏松块状物,封口即得茵栀黄冻干粉针。

[0044] 实施例 2

[0045] 取茵栀黄 5g,置于容器中,加 PEG6000 2g,注射用水 180ml,搅拌使溶解,以 1mol/L 的盐酸或氢氧化钠调节 PH 至 5.0-9.0,加入甘露醇 80g、山梨醇 20g,搅拌使溶解,补加水至 200ml。加入 0.5g 活性炭,在 30℃下搅拌 20 分钟,脱碳,采用微孔滤膜过滤除菌,滤液按每支 2ml 进行分装,预冻 2 小时后,冷冻下减压干燥 18 小时,至样品温度到室温后,再干燥 5 小时,制得白色疏松块状物,封口即得茵栀黄冻干粉针。

[0046] 实施例 3

[0047] 取茵栀黄 10g,加入到已溶解 5g 十二烷基硫酸钠的注射用水 440ml 中,加入 2g 硫代硫酸钠搅拌溶解,加入碳酸氢钠调节 PH 为 5.5-8.5,加入 5g 活性炭,室温搅拌吸附 30 分钟,除炭,补加水至 500ml,精滤、以每支 5ml 灌封、灭菌,即得茵栀黄注射液。

[0048] 实施例 4

[0049] 取茵栀黄 5g, 加入到已溶解 10g 三羟甲基氨基甲烷的注射用水 440ml 中, 加入 2g EDTA-2Na 搅拌溶解, 加入碳酸氢钠调节 PH 为 7.5-9.0, 补加水至 500ml, 加入 5g 活性炭, 室温搅拌吸附 30 分钟, 除炭, 精滤, 以每支 2ml 灌装、灭菌, 即得茵栀黄注射液。