

[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 200510051482.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 13 日

[11] 公开号 CN 1830426A

[22] 申请日 2005.3.8

[21] 申请号 200510051482.4

[71] 申请人 诺氏制药（吉林）有限公司

地址 135000 吉林省梅河口市北环路东段

[72] 发明人 郭智华

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

一种新鱼腥草素钠注射液及其制备方法和用途

[57] 摘要

本发明公开了一种新鱼腥草素钠注射液的制备方法，制剂中含有新鱼腥草素钠、吐温-80、亚硫酸氢钠、注射用水。本发明将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温-80充分研磨均匀，再用注射用水溶解，确保了新鱼腥草素钠能充分溶解于注射用水中，在配制、滤过过程不析出，同时加入亚硫酸氢钠避免新鱼腥草素钠在工艺过程中被氧化降解。用于附件炎、盆腔炎、慢性宫颈炎等妇科各种炎症，并用于上呼吸道感染，慢性支气管炎、肺炎等。

1. 一种新鱼腥草素钠注射液，包括新鱼腥草素钠、吐温—80、亚硫酸氢钠、注射用水；其特征在于将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温—80充分研磨均匀，再用注射用水溶解，确保了新鱼腥草素钠能充分溶解于注射用水中，在配制、滤过过程不析出，同时加入亚硫酸氢钠避免新鱼腥草素钠在工艺过程中被氧化降解。

2. 根据权利要求1所述的一种新鱼腥草素钠注射液，其特征在于，所述的亚硫酸钠用量为总配制体积的0.05~1.0%。

3. 根据权利要求1所述的新鱼腥草素钠注射液所使用的吐温—80为市售药用规格。

4. 根据权利要求1或2中任意一种新鱼腥草素钠注射液，其特征在于，所述的过滤用滤膜为一般材质的滤膜。

5. 根据权利要求1所述的新鱼腥草素钠注射液的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：先将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A 1~5倍量的注射用水，加入亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.01%~0.5%的活性炭，加热煮沸15~30分钟，脱炭过滤，最后调pH值为4.5~6.5，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

6. 根据权利要求1所述的新鱼腥草素钠注射液用于附件炎、盆腔炎、慢性宫颈炎等妇科各种炎症，并用于上呼吸道感染，慢性支气管炎、肺炎等。

一种新鱼腥草素钠注射液及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种新鱼腥草素钠注射液及其制备方法和用途，属于化学医药领域。

背景技术

新鱼腥草素钠注射液主要成份为新鱼腥草素钠，化学名十二酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物，为白色鳞片状或针状结晶或结晶性粉末，有微臭。在热水中易溶，在水、乙醇中微溶，在氯仿、苯中几乎不溶，在氢氧化钠试验中易溶，但同时分解。熔点为162～166℃，熔融同时分解。

本品为三白草科植物蕺菜全草挥发油中一种醛类成分的化学合成物。对肺炎双球菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌及孢子丝菌等有明显抑制作用。可提高机体免疫力，增强患者白细胞的吞噬功能，提高血清备解素水平，提高机体非特异性免疫力。

在20组18～20g的实验小白鼠中（每组5只），尾静脉注射本品0.3ml，或腹腔注射1ml，24小时内，未见任何中毒症状与死亡现象。

豚鼠实验40只，20只作对照试验，按日用量8mg/kg，分2次腹腔注射，连续给药30天后处死。给药动物心、肝、肾、肺等组织，均未见有特异性病理病变。

目前，以新鱼腥草素钠为主要活性成份应用于临床的仅有新鱼腥草素钠注射液。

新鱼腥草素钠注射液主要用于附件炎、盆腔炎、慢性宫颈炎等妇科各种炎症，并用于上呼吸道感染，慢性支气管炎、肺炎等。肌肉注射，一次8mg，一日2次。

静脉滴注，一次16～20mg，用5%～10%葡萄糖注射液250～500ml稀释后缓慢滴注，或遵医嘱。

目前为止因新鱼腥草素钠的溶解度问题，新鱼腥草素钠注射液中澄明度及制剂的稳定性始终困扰各生产企业，在贮存过程中会有乳白色小点或结晶析出，但在热水中浸融溶后仍可使用。但给临床使用带来了不便，甚至会被医生、患者误认为药液变质而拒绝使用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新鱼腥草素钠注射液，临床使用时，制剂稳定，室温下不会造成微量的析出。

本发明的再一目的在于提供一种新鱼腥草素钠注射液的制备方法。

本发明所述的一种新鱼腥草素钠注射液，制剂中含有新鱼腥草素钠、吐温-80、亚硫酸氢钠、注射用水。本发明将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温-80充分研磨均匀，再用注射用水溶解，确保了新鱼腥草素钠能充分溶解于注射用水中，在配制、滤过过程不析出，同时加入亚硫酸氢钠避免新鱼腥草素钠在工艺过程中被氧化降解。

本发明所述的一种新鱼腥草素钠注射液的制备方法，包括如下步骤：先将新鱼腥草素钠用1~40倍量的吐温-80研磨均匀，另取1~5倍的注射用水溶解亚硫酸氢钠，将两种药液混合，调节pH值、灭菌制成新鱼腥草素钠注射液。

本发明所述的新鱼腥草素钠注射液的制备方法，具体包括如下步骤：

先将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温-80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A1~5倍量的注射用水，加入亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.01%~0.5%的活性炭，加热煮沸15~30分钟，脱炭过滤，最后调pH值为4.5~6.5，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

本发明所述的新鱼腥草素钠注射液的pH为4.5~6.5，优选为pH5.0~5.5，pH值调节剂可选用本领域常用的调节剂，比如10%氢氧化钠或10%盐酸溶液。

所述的灭菌可采用本领域技术人员常用的灭菌设备和工艺。例如，使用水浴灭菌或蒸汽灭菌，在100-110℃下灭菌30-45分钟。

优选的，本发明所述的新鱼腥草素钠注射液的制备方法，包括如下步骤：

先将新鱼腥草素钠与1~40倍量的吐温-80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A1~5倍量的注射用水，加入亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.01%~0.5%的活性炭，加热煮沸15~30分钟，脱炭过滤，最后调pH值为4.5~6.5，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

采用本发明所述的制备方法而得的新鱼腥草素钠注射液，性状为无色或淡黄色的澄明液体，规格可以为1ml、2ml、4ml、5ml、10ml、15ml、20ml，最优选的规格为2ml、5ml、10ml，每ml含新鱼腥草素钠2mg。

新鱼腥草素钠注射液主要用于附件炎、盆腔炎、慢性宫颈炎等妇科各种炎症，并用于上呼吸道感染，慢性支气管炎、肺炎等。肌肉注射，一次8mg，一日2次。

静脉滴注，一次16~20mg，用5%~10%葡萄糖注射液250~500ml稀释后缓慢滴注，或遵医嘱。本发明注射液可长期给药。

本品为三白草科植物蕺菜全草挥发油中一种醛类成分的化学合成物。对肺炎双球菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌及孢子丝菌等有明显抑制作用。可提高机体免疫力，增强患者白细胞的吞噬功能，提高血清备解素水平，提高机体非特异性免

疫力。

在20组18~20g的实验小白鼠中（每组5只），尾静脉注射本品0.3ml，或腹腔注射1ml，24小时内，未见任何中毒症状与死亡现象。

豚鼠实验40只，20只作对照试验，按日用量8 mg/kg，分2次腹腔注射，连续给药30天后处死。给药动物心、肝、肾、肺等组织，均未见有特异性病理病变。

具体实施方式

下面实施例进一步描述本发明，但所述实施例仅用于说明本发明而不是限制本发明。

实施例1

先将新鱼腥草素钠与10倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A1倍量的注射用水，加入0.05%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.03%的活性炭，加热煮沸30分钟，脱炭过滤，最后调pH值为4.5，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

实施例2

先将新鱼腥草素钠与20倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A3倍量的注射用水，加入0.08%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.1%的活性炭，加热煮沸20分钟，脱炭过滤，最后调pH值为5.0，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

实施例3

先将新鱼腥草素钠与1倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A5倍量的注射用水，加入1.0%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.4%的活性炭，加热煮沸20分钟，脱炭过滤，最后调pH值为6.0，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

实施例4

先将新鱼腥草素钠与40倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A3倍量的注射用水，加入0.05%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.5%的活性炭，加热煮沸15分钟，脱炭过滤，最后调pH值为5.5，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

实施例5

先将新鱼腥草素钠与30倍量的吐温—80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A4倍量

的注射用水，加入0.07%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.2%的活性炭，加热煮沸20分钟，脱炭过滤，最后调pH值为6.0，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。

实验例1

本实验例为本发明注射液最优选规格2ml、5ml、10ml外观、pH值、注射剂项下有关的规定项目的检测。

性状：本发明药物组合物注射液为无色或淡黄色的澄明液体。

pH值：按照中国药典2000年版二部附录VI H测定，本发明药物组合物注射液pH值为4.5-6.5，符合质量标准。

热原：取本品，依法检查（中国药典2000年版二部附录XI D）剂量按家兔体重每kg缓慢注射5ml，本品符合规定。

无菌：取本品，依法检查（中国药典2000年版二部附录XI H测定），本品符合规定。

澄明度：取本品，依《澄明度检查细则和判断标准》检查，本品符合规定。

实验例2

本实验例为本发明注射液最优选规格2ml、5ml、10ml中成分的定性测定。

（1）取本品10ml，置水浴上蒸干，加乙醇少量溶解，滤过，取滤液，加三氯化铁试液2滴，即显红色。

（2）取本品10ml，加稀盐酸数滴与碘试液数滴，显示的黄色立即消失。

本发明注射液以上项目的检查均符合规定。

实验例3

本实验例为为本发明注射液最优选规格2ml、5ml、10ml的定量测定。

精密量取本品50ml置烧杯中，加氢氧化钠试液适量使pH值为10以上，放置2分钟，加过氧化氢溶液5ml，置水浴上加热3~5分钟，加入稀盐酸适量使成强酸性，在搅拌下滴加热的5%氯化钡溶液10ml，置水浴上加热30分钟，取出，放置过夜，用无灰滤纸滤取沉淀，用水洗至无氯离子，干燥，于600℃灼烧至恒重，精密称定；残渣重量与1.4125相乘，即得供试品中含有 $C_{14}H_{27}NaO_5S$ 的重量。

本发明注射液经过三批的含量测定，结果如下（见表1）：

表1：新鱼腥草素钠含量测定结果

批号（2ml:4mg）	占标示量%
20040601	100.5

20040602	98.6
20040603	101.5
批号 (5ml:10mg)	占标示量%
20040601	98.9
20040602	100.7
20040603	100.1
批号 (10ml:20mg)	占标示量%
20040601	98.6
20040602	100.8
20040603	99.2

比较例1

本比较例说明用本发明工艺采用吐温-80处理所生产的新鱼腥草素钠注射液澄明度优于用常规配制方法生产的。

表2：本发明工艺与常规工艺新鱼腥草素钠注射液澄明度的比较

	一 本发明工艺	二 常规工艺
制法	先将新鱼腥草素钠与20倍量的吐温-80充分研磨均匀，得药液A，另取药液A3倍量的注射用水，加入0.08%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，得药液B；将药液A与药液B充分混合均匀，加入0.1%的活性炭，加热煮沸20分钟，脱炭过滤，最后调pH值为5.0，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。	取配制量约30%的注射用水，加入0.08%亚硫酸氢钠充分搅拌使完全溶解，加入新鱼腥草素钠充分搅拌使完全溶解，加入配制量20%的吐温-80充分搅拌均匀，加入0.1%的活性炭，加热煮沸20分钟，脱炭过滤，最后调pH值为5.0，经终端过滤后灌装、灭菌、灯检、包装而成注射液。
澄明度（合格率大于95%）	取本品200支，按《澄明度检查细则和判断标准》检查： 20040601批：合格率99.6%。 20040602批：合格率99.5%。 20040603批：合格率99.5%。	取本品200支，按《澄明度检查细则和判断标准》检查： 220040601批：合格率82.8%。 20040602批：合格率86.7%。 20040603批：合格率85.5%。

	排除灌装时因安瓿破裂的产生的玻璃屑因素，经本工艺处理后，澄明度合格率基本达100%。	排除灌装时因安瓿破裂的产生的玻璃屑因素，经本工艺处理后，澄明度合格率在90%左右。
--	--	---

比较例2

本比较例说明用本发明的新鱼腥草素钠注射液在临床上应用与常规工艺生产的新鱼腥草素钠注射液临床应用时具有相同的疗效，无其他不良反应。

表3：本发明工艺与常规工艺新鱼腥草素钠注射液临床应用的比较

	本发明新鱼腥草素钠注射液	常规工艺的新鱼腥草素钠注射液
用法用量	肌内注射，一次 8mg，一日 2 次。静脉滴注，一次 16～20mg，用 5%～10%葡萄糖注射液 250～500ml 稀释后缓慢滴注，或遵医嘱。本发明注射液可长期给药。	肌内注射，一次8mg，一日2次。静脉滴注，一次16～20mg，用5%～10%葡萄糖注射液250～500ml 稀释后缓慢滴注，或遵医嘱。本发明注射液可长期给药。
临床使用	治疗50例附件炎患者	治疗42例附件炎患者
其他不良反应观察	无。	无。
刺激性观察	无疼痛现象。	无疼痛现象。