



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112535659 B

(45) 授权公告日 2022.03.22

(21) 申请号 201910892046.1

A61P 21/02 (2006.01)

(22) 申请日 2019.09.20

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

WO 2018165404 A1, 2018.09.13

申请公布号 CN 112535659 A

CN 101856324 A, 2010.10.13

CN 104459004 A, 2015.03.25

(43) 申请公布日 2021.03.23

李健和等. 间苯三酚氯化钠注射液处方工艺

(73) 专利权人 南京艾德凯腾生物医药有限责任
公司

优化及质量控制.《中国药业》.2007,第16卷(第3
期),第32-34页.

地址 210000 江苏省南京市江宁区科学园
芝兰路18号

彭文达等. 间苯三酚注射液的研制.《中国药
物与临床》.2007,第7卷(第4期),第315-317页.

专利权人 江苏康龙医药有限公司

审查员 于秀培

(72) 发明人 何凌云 陈彬辉 金皓洁

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种间苯三酚注射液的配制方法

(57) 摘要

本发明涉及一种间苯三酚注射液的配制方法,所述方法包括:(1)将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎;(2)取氯化钠,加入所述混合粉碎物,得物料一;(3)另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀;得物料二;(4)取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解;(5)将药液一升温然后冷却,加入0.1M的盐酸水溶液,得药液二;(6)取物料二,加入到药液二中,加入注射用水,使得每1L溶液中含有10g间苯三酚、10 μg三甲基间苯三酚,搅拌30-40min;用0.1M盐酸调节pH值至4.5,滤过,灌装;灭菌,即得。采用本发明方法制备间苯三酚注射液,产品质量稳定,杂质少。

1. 一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于所述方法包括下列步骤:

(1) 将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎,即得混合粉碎物,备用;

(2) 取氯化钠,加入所述混合粉碎物,混合均匀,得物料一,备用;所述氯化钠与混合粉碎物的质量比为30:1;

(3) 另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀,得物料二,备用;本步骤中,氯化钠与间苯三酚的质量比为200:495;

(4) 取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解,得药液一;所述物料一与注射用水的比例为:每10g物料一对应2.0-2.5L注射用水;

(5) 将药液一升温至80-85℃,冷却至30-35℃,加入0.1M的盐酸水溶液,搅拌15-30min,得药液二;所述药液一与盐酸水溶液的比例为:每1L药液加入盐酸水溶液0.4-0.5mL;

(6) 取物料二,加入到药液二中,加入注射用水,使得每1L溶液中含有10g间苯三酚、10μg三甲基间苯三酚,搅拌30-40min;用0.1M盐酸调节pH值至4.5,滤过,灌装;

(7) 灭菌,即得。

2. 根据权利要求1所述一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于,步骤(1) - (6) 均需在充氮保护的条件下进行。

3. 根据权利要求2所述一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于,步骤(5) 中药液一升温至80-85℃所耗费的时间小于30min,从80-85℃冷却至30-35℃所耗费的时间小于30min。

4. 根据权利要求3所述一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于,步骤(5) 中所述搅拌的时间为20min。

5. 根据权利要求4所述一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于,步骤(7) 中所述灭菌的条件为121℃下灭菌15min。

一种间苯三酚注射液的配制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药品技术领域,特别涉及一种间苯三酚注射液的制备方法。

背景技术

[0002] 上世纪以前,间苯三酚主要来源于天然植物,直至20世纪50-60年代,欧洲将间苯三酚和三甲基间苯三酚的药物组合物作为解痉药广泛应用于临床。随后我国引进该品种,临床实践多年,疗效确切。

[0003] 间苯三酚与三甲基间苯三酚制成复方制剂,解痉效果明显,作用迅速,不具有任何阿托品样副作用,不良反应极少,耐受性好,在泌尿科、胃肠科、妇产科等得到了广泛的临床应用,已成为治疗痉挛性疼痛的首选药物,用药安全有效。

[0004] 目前已上市的间苯三酚剂型有片剂、注射剂等,其有效成分为间苯三酚和三甲基间苯三酚。间苯三酚注射液已收载进英国药典,然而由于数据保护等原因,其中三甲基间苯三酚原料药的含量和制备方法尚无文献报道。

[0005] 现有技术中,为了控制注射液的pH值和渗透压,往往会在临灌装时加入酸碱和氯化钠对药液进行调节。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是提供一种间苯三酚注射液的配制方法,使得该方法既便于操作又有利于确保药品质量。

[0007] 为了解决上述技术问题,本发明提出如下技术方案:

[0008] 一种间苯三酚注射液的配制方法,其特征在于所述方法包括下列步骤:

[0009] (1) 将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎,即得混合粉碎物,备用;

[0010] (2) 取氯化钠,加入所述混合粉碎物,混合均匀,得物料一,备用;所述氯化钠与混合粉碎物的质量比为30:1;

[0011] (3) 另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀,得物料二,备用;本步骤中,氯化钠与间苯三酚的质量比为200:495;

[0012] (4) 取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解,得药液一;所述物料一与注射用水的比例为:每10g物料一对应2.0-2.5L注射用水;

[0013] (5) 将药液一升温至80-85℃,冷却至30-35℃,加入0.1M的盐酸水溶液,搅拌15-30min,得药液二;所述药液一与盐酸水溶液的比例为:每1L药液加入盐酸水溶液0.4-0.5mL;

[0014] (6) 取物料二,加入到药液二中,加入注射用水,使得每1L溶液中含有10g间苯三酚、10μg三甲基间苯三酚,搅拌30-40min;用0.1M盐酸调节pH值至4.5,滤过,灌装;

[0015] (7) 灭菌,即得。

[0016] 优选的,步骤(1)-(6)均需在充氮保护的条件下进行。

[0017] 优选的,步骤(5)中药液一升温至80-85℃所耗费的时间小于30min,从80-85℃冷却至30-35℃所耗费的时间小于30min。

[0018] 优选的,步骤(5)中所述搅拌的时间为20min。

[0019] 优选的,步骤(7)中所述灭菌的条件为121℃下灭菌15min。

[0020] 采用本发明方法制备间苯三酚注射液,产品质量稳定,杂质少。

[0021] 本发明的有益技术效果主要体现在以下几个方面:

[0022] (1) 将用于调节渗透压的辅料氯化钠分别与两种主料混合后再进行配制,可以有效减少成品中的杂质含量。

[0023] (2) 将用于调节酸碱度的辅料盐酸水溶液分步加入溶液中,可以有效减少成品中的杂质含量。

[0024] (3) 在溶解含有三甲基间苯三酚的混合物时,在短时间内进行升降温,有利于减少成品中的杂质含量。

[0025] 本发明的有益效果可以通过以下一系列试验证明。

[0026] 试验例1氯化钠添加方式对成品中杂质含量的影响

[0027] 1.1材料

[0028] 1.1.1本发明注射液:按实施例3方法自制。

[0029] 1.1.2对比注射液1:参照实施例3,按下列方法制备。

[0030] (1) 各原辅料的制剂处方量同实施例3。

[0031] (2) 将混合粉碎物直接作为物料一,并将处方量的氯化钠全部添加到剩余的间苯三酚中作为物料二(参见实施例3的步骤(3))。

[0032] (3) 药液一中的注射用水总量同实施例3(参见实施例3的步骤(4))。

[0033] (4) 余操作同实施例3。

[0034] 1.2方法采用高效液相色谱法测定各注射中的杂质含量

[0035] 色谱条件以十八烷基硅烷键和硅胶为填充剂(Waters SPHERISORB 5 μ m,250mm*4.0mm或与之等效的色谱柱);以磷酸二氢钾溶液(1.36g/L磷酸二氢钾溶液,磷酸调节pH3.0)为流动相A,以乙腈为流动相B;按下表1进行线性梯度洗脱。

[0036] 表1

	时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0	100	0
	9	100	0
[0037]	15	50	50
	25	20	80
	30	20	80
	30.1	100	0
	40	100	0

[0038] 测定法取注射液,作为供试品溶液;另精密量取注射液1ml,用乙腈-流动相A(1:9)稀释使成100ml,摇匀,作为对照溶液。取对照溶液20 μ L注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的高约为记录仪满量程的10%-25%。精密量取供试品溶液与对照溶液各10 μ L注入液相色谱仪,记录色谱图,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,扣除溶剂峰后,以间苯三酚峰为参照,计算各杂质的相对保留时间,通过杂质峰面积的和与对照溶液主峰面积

的比值,计算供试品溶液中的杂质含量。

[0039] 1.3结果

[0040] 试验结果见表2:在灭菌前,本发明注射液与对比注射液1中的杂质含量大致相等;但经过高温灭菌后,对比注射液1中的杂质含量明显升高,结果表明,本发明技术方案中的氯化钠添加方式有利于减少成品中的杂质含量。

[0041] 表2氯化钠添加方式对成品中杂质含量的影响

	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
[0042] 本发明注射液	1.56	1.63
对比注射液 1	1.58	2.47

[0043] 试验例2盐酸水溶液添加方式对成品中杂质含量的影响

[0044] 2.1材料

[0045] 2.1.1本发明注射液:按实施例3方法自制。

[0046] 2.1.2对比注射液2:参照实施例3,按下列方法制备。

[0047] (1) 各原辅料的制剂处方量同实施例3。

[0048] (2) 步骤(5)中无添加盐酸水溶液的操作(即盐酸水溶液在第(6)步一次性加入)。

[0049] (3) 余操作同实施例3。

[0050] 2.2方法参照上述1.2的方法。

[0051] 2.3结果

[0052] 试验结果见表3:在灭菌前,本发明注射液与对比注射液2中的杂质含量大致相等;但经过高温灭菌后,对比注射液2中的杂质含量明显升高。结果表明,本发明技术方案中的盐酸添加方式有利于减少成品中的杂质含量。

[0053] 表3盐酸水溶液添加方式对成品中杂质含量的影响

	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
[0054] 本发明注射液	1.56	1.63
对比注射液 2	1.54	2.68

[0055] 试验例3急速升降温工艺对成品中杂质含量的影响

[0056] 3.1材料

[0057] 3.1.1本发明注射液:按实施例3方法自制。

[0058] 3.1.2对比注射液3:参照实施例3,按下列方法制备。

[0059] (1) 各原辅料的制剂处方量同实施例3。

[0060] (2) 步骤(5)中无升温操作,即药液的温度始终维持在30-40℃。

[0061] (3) 余操作同实施例3。

[0062] 3.2方法参照上述1.2的方法。

[0063] 3.3结果

[0064] 试验结果见表4:在灭菌前,对比注射液3中的杂质含量高于本发明注射液;经过高

温灭菌后,对比注射液3中的杂质含量明显升高。结果表明,本发明技术方案中的急速升降温工艺有利于减少成品中的杂质含量。

[0065] 表4急速升降温工艺对成品中杂质含量的影响

[0066]	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
本发明注射液	1.56	1.63
对比注射液3	1.86	2.97

[0067] 为了更好的阐述技术方案,下面结合具体实施方式对本发明作进一步的说明,但本发明所要求的保护范围不限于下列实施例。

具体实施方式

[0068] 实施例1

[0069] 间苯三酚注射液的配制

[0070] (1) 将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎,即得混合粉碎物,备用;

[0071] (2) 取氯化钠,加入所述混合粉碎物,混合均匀,得物料一,备用;所述氯化钠与混合粉碎物的质量比为30:1;

[0072] (3) 另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀,得物料二,备用;本步骤中,氯化钠与间苯三酚的质量比为200:495;

[0073] (4) 取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解,得药液一;所述物料一与注射用水的比例为:每10g物料一对应2.0-2.5L注射用水;

[0074] (5) 将药液一升温至80-85℃,冷却至30-35℃(升温至80-85℃所耗费的时间小于30min,从80-85℃冷却至30-35℃所耗费的时间小于30min),加入0.1M的盐酸水溶液,搅拌15min,得药液二;所述药液一与盐酸水溶液的比例为:每1L药液加入盐酸水溶液0.4mL;

[0075] (6) 取物料二,加入到药液二中,加入注射用水,使得每1L溶液中含有10g间苯三酚、10μg三甲基间苯三酚,搅拌30min;用0.1M盐酸调节pH值至4.5,滤过,灌装;

[0076] (7) 121℃灭菌15min,即得。

[0077] 步骤(1)-(6)均需在充氮保护的条件下进行。

[0078] 成品中杂质含量的测定

[0079] 含量测定方法:参照上述1.2。

[0080] 含量测定结果见表5。

[0081] 表5成品中的杂质含量

[0082]	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
本实施例制备的注射液	1.58	1.69

[0083] 实施例2

[0084] 间苯三酚注射液的配制

[0085] (1) 将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎,即得混合粉碎物,备用;

[0086] (2) 取氯化钠,加入所述混合粉碎物,混合均匀,得物料一,备用;所述氯化钠与混合粉碎物的质量比为30:1;

[0087] (3) 另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀,得物料二,备用;本步骤中,氯化钠与间苯三酚的质量比为200:495;

[0088] (4) 取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解,得药液一;所述物料一与注射用水的比例为:每10g物料一对应2.0-2.5L注射用水;

[0089] (5) 将药液一升温至80-85℃,冷却至30-35℃(升温至80-85℃所耗费的时间小于30min,从80-85℃冷却至30-35℃所耗费的时间小于30min),加入0.1M的盐酸水溶液,搅拌30min,得药液二;所述药液一与盐酸水溶液的比例为:每1L药液加入盐酸水溶液0.5mL;

[0090] (6) 取物料二,加入到药液二中,加入注射用水,使得每1L溶液中含有10g间苯三酚、10μg三甲基间苯三酚,搅拌40min;用0.1M盐酸调节pH值至4.5,滤过,灌装;

[0091] (7) 121℃灭菌15min,即得。

[0092] 步骤(1)-(6)均需在充氮保护的条件下进行。

[0093] 成品中杂质含量的测定

[0094] 含量测定方法:参照上述1.2。

[0095] 含量测定结果见表6。

[0096] 表6成品中的杂质含量

[0097]	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
[0098]	杂质含量 (%)	
	灭菌前	灭菌后
	本实施例制备的注射液	1.54

[0099] 实施例3

[0100] 间苯三酚注射液的配制

[0101] (1) 将三甲基间苯三酚与间苯三酚按1:9的质量比混合,粉碎,即得混合粉碎物,备用;

[0102] (2) 取氯化钠,加入所述混合粉碎物,混合均匀,得物料一,备用;所述氯化钠与混合粉碎物的质量比为30:1;

[0103] (3) 另取氯化钠,加入间苯三酚,混合均匀,得物料二,备用;本步骤中,氯化钠与间苯三酚的质量比为200:495;

[0104] (4) 取注射用水,加热至30-40℃,加入物料一,搅拌使溶解,得药液一;所述物料一与注射用水的比例为:每10g物料一对应2.0-2.5L注射用水;

[0105] (5) 将药液一升温至80-85℃,冷却至30-35℃(升温至80-85℃所耗费的时间小于30min,从80-85℃冷却至30-35℃所耗费的时间小于30min),加入0.1M的盐酸水溶液,搅拌20min,得药液二;所述药液一与盐酸水溶液的比例为:每1L药液加入盐酸水溶液0.45mL;

[0106] (6) 取物料二, 加入到药液二中, 加入注射用水, 使得每1L溶液中含有 10g间苯三酚、10 μ g三甲基间苯三酚, 搅拌35min; 用0.1M盐酸调节pH值至 4.5, 滤过, 灌装;

[0107] (7) 121 $^{\circ}$ C灭菌15min, 即得。

[0108] 步骤(1) - (6) 均需在充氮保护的条件下进行。

[0109] 显然, 上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例, 而并非是对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说, 在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等, 均应包含在本发明权利要求的保护范围之内。