



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101121696 B

(45) 授权公告日 2010.10.13

(21) 申请号 200610069695.4

陈文华. 盐酸吡硫醇的合成工艺改进. 化学试剂 27(10), 631-632.

(22) 申请日 2006.08.11

审查员 黄克勤

(73) 专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号 A 座

(72) 发明人 黄振华

(51) Int. Cl.

*C07D 213/63* (2006.01)

*A61K 31/4415* (2006.01)

*A61P 9/00* (2006.01)

*A61P 25/00* (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1491648 A, 2004.04.28, 说明书第 1-2 页.

US 3010966 A, 1961.11.28, 说明书第 1-4 栏.

CN 1679565 A, 2005.10.12, 说明书第 1-2 页.

李艳芳 等. 盐酸吡硫醇合成工艺的改进. 齐鲁药事 24(6), 2005, 24(6), 367-368.

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

吡硫醇的金属盐及其水合物

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 涉及一种吡硫醇的金属盐及其水合物、含有它的药物组合物和它的治疗和 / 或预防脑血管疾病中的用途, 并提供了其制备方法。药理试验表明本发明的吡硫醇的碱性金属盐可降低刺激性, 可用作现有市售盐酸盐的替代物选择。

1. 吡硫醇的金属盐, 其所述的金属盐为钠盐、钾盐、钠钾盐。
2. 如权利要求 1 所述的吡硫醇的金属盐, 其所述的金属盐为钠盐。
3. 一种药物组合物, 其特征在于, 包含以吡硫醇计 0.05g ~ 1.0g 有效量的如权利要求 1 或 2 所述的吡硫醇的金属盐。
4. 如权利要求 3 所述的药物组合物, 其特征在于, 包含以吡硫醇计 0.1g ~ 0.5g 有效量的如权利要求 1 或 2 所述的吡硫醇的金属盐。
5. 如权利要求 3 或 4 所述的药物组合物, 为临床或药学上可接受的任一剂型。
6. 如权利要求 5 所述的药物组合物, 为口服制剂或注射剂。
7. 如权利要求 1 或 2 所述的吡硫醇的金属盐在制备用于治疗 and / 或预防脑血管疾病的药物中的应用。

## 吡硫醇的金属盐及其水合物

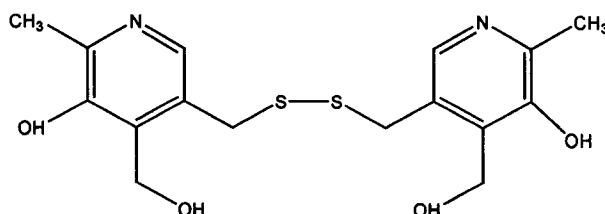
### 1、技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及吡硫醇的金属盐及其水合物和它的制备方法、含有它的药物组合物和在治疗和 / 或预防脑血管疾病中的应用。

### 2、背景技术

[0002] 吡硫醇系维生素 B6 的衍生物,为脑代谢改善药,能促进脑内葡萄糖及氨基酸代谢,改善全身同化作用,增加颈动脉血流量,改善脑血流量,适用于脑外伤后遗症、脑炎及脑膜炎后遗症等的头晕胀痛、失眠、记忆力减退、注意力不集中、情绪变化的改善;亦用于脑动脉硬化、老年痴呆性精神症状等。吡硫醇的结构式如下所示:

[0003]



[0004] 吡硫醇的一种已知盐是盐酸盐,具体为盐酸盐一水合物,其化学名称为 3,3-(二硫代亚甲基)双(5-羟基-6-甲基-吡啶甲烷)二盐酸盐一水合物,已收录入《中国药典 2005 年版》中。上市的制剂有片、胶囊和粉针剂,其注射剂在临床应用时容易引起静脉刺激,大大限制了临床用药。

### 3、发明内容

[0005] 为了解决盐酸吡硫醇的注射剂在临床应用中引起的严重静脉刺激的问题,本发明人经过大量的筛选工作,惊奇地发现吡硫醇的金属盐(其中的碱性金属离子为锂、钠、钾、钡、钙、镁、锌中的一种或任意两种)对静脉的刺激性较小、可大大提高病人的耐受性以及临床使用的安全性,可作为现有市售盐酸盐的替代物选择。

[0006] 本发明的技术方案如下:

[0007] 本发明提供了一种 3,3-(二硫代亚甲基)双(5-羟基-6-甲基-吡啶甲烷)即吡硫醇的金属盐,其中的金属离子为锂、钠、钾、钡、钙、镁、锌中的一种或任意两种。优选为钠盐、钾盐、钠钾盐。最优为钠盐。

[0008] 本发明还提供了制备上述吡硫醇金属盐的方法:取吡硫醇,于水中,冰水浴搅拌下,用一定浓度的锂、钠、钾、钡、钙、镁、锌的氢氧化物或氧化物调节 pH 值至 10,搅拌至固体全溶,得到澄清无色水溶液,减压 70℃ 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到无水乙醇中,加热回流,固体全溶,减压蒸去 2/3 溶剂,冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤,滤饼呈类白色,用无水乙醇洗涤 2 次,于 45℃ 减压干燥 5 小时得类白色粉末,即得。

[0009] 本发明进一步要求保护上面所述的吡硫醇的金属盐的水合物,可以为半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物、六水合物。

[0010] 本发明进一步要求保护包括上面所述的吡硫醇的金属盐及其水合物的药物组合

物,尤其是吡硫醇的钠盐、钾盐、钠钾盐,其有效成分的量 $0.05\text{g} \sim 1.0\text{g}$ (以吡硫醇计),如可以为 $0.05\text{g}$ 、 $0.08\text{g}$ 、 $0.1\text{g}$ 、 $0.13\text{g}$ 、 $0.15\text{g}$ 、 $0.18\text{g}$ 、 $0.22\text{g}$ 、 $0.25\text{g}$ 、 $0.3\text{g}$ 、 $0.34\text{g}$ 、 $0.38\text{g}$ 、 $0.41\text{g}$ 、 $0.45\text{g}$ 、 $0.5\text{g}$ 、 $0.6\text{g}$ 、 $0.8\text{g}$ 、 $1.0\text{g}$ ,优选为 $0.1\text{g} \sim 0.5\text{g}$ ,尤其为 $0.1\text{g}$ 、 $0.2\text{g}$ 、 $0.3\text{g}$ 、 $0.4\text{g}$ 。该组合物为临床或药学上可接受的任一剂型。

[0011] 上述药物组合物可以以口服或肠胃外给药等方式施用于需要治疗的患者。用于口服时,可制成常规的固体制剂,如片、胶囊、软胶囊、分散片、口服液、颗粒、咀嚼片、口腔崩解片、滴丸、缓释片、缓释胶囊、控释片、控释胶囊等;也可制成液体制剂,如口服液、糖浆等。用于肠胃外给药时,可制成注射用的溶液、水或油悬浮剂等,如水针、冻干粉针、无菌粉针、输液等。本发明中优选常用口服制剂和注射剂,如片、胶囊、颗粒、粉针、水针、输液等。

[0012] 上述药物组合物的制剂可采用现有制药领域中的常规方法生产,需要的时候可以添加各种药学上可接受的载体。所述的载体包括药学领域常规的赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等。

[0013] 用于肠胃外给药时,可将其制成注射剂,注射剂系指药物制成的供注入体内的溶液、乳液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂,包括注射液、注射用无菌粉末和注射用浓溶液。注射液系指药物制成的供注射入体内用的无菌溶液型注射液、乳液型注射液或混悬型注射液,其标示装量可以为 $0.5\text{ml}$ 、 $1\text{ml}$ 、 $2\text{ml}$ 、 $5\text{ml}$ 、 $10\text{ml}$ 、 $20\text{ml}$ 、 $50\text{ml}$ 、 $100\text{ml}$ 、 $200\text{ml}$ 、 $250\text{ml}$ 、 $500\text{ml}$ 等,一般不小于 $100\text{ml}$ 的供静脉滴注用的大体积注射液也称静脉输液。注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物,无菌粉末可以用溶媒结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等制得。注射用浓溶液系指药物制成的供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液。

[0014] 用于口服给药时,可将其制成常规的固体制剂,包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂和口服溶液剂等。片剂系指药物与适宜的辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂;片剂以口服普通片为主,另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂系指药物或加有辅料充填于空心胶囊或密封于软质囊材中的固体制剂;胶囊剂依据其溶解与释放特性,可分为硬胶囊(通称为胶囊)、软胶囊(胶丸)、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊。颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂;颗粒剂可分为可溶颗粒(通称为颗粒)、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。丸剂系指药物与适宜的辅料均匀混合,以适当方法制成的球状或类球状固体制剂;丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。口服溶液剂系指药物溶解于适宜溶剂中制成供口服的澄清液体制剂。

[0015] 本发明进一步要求保护吡硫醇的金属盐,尤其是吡硫醇的钠盐、钾盐、钠钾盐及其水合物在制备用于治疗 and / 或预防脑血管疾病的药物中的应用。

[0016] 本发明的吡硫醇的金属盐及其水合物与现有技术相比,其优点为:

[0017] (1) 本发明首次提供了吡硫醇的金属盐及其水合物,尤其是其钠盐、钾盐、钠钾盐,对家兔的静脉刺激试验表明,与市售的吡硫醇盐酸盐相比,由刺激严重变为无刺激性,保证了临床用药的安全,取得了意想不到的效果。

[0018] (2) 本发明的吡硫醇的金属盐及其水合物的制备工艺简单,药品纯度高、收率高、质量稳定,易于进行大规模工业生产。

[0019] (3) 本发明的吡硫醇钠盐、钾盐、钠钾盐,尤其是钠盐的水溶性好,易于制成任何一种药剂学上所述的剂型。

[0020] 以下通过实验例进一步说明本发明的有益效果:

[0021] 实验例吡硫醇的金属盐与吡硫醇盐酸盐注射液对家兔的静脉刺激性试验比较

[0022] 试验目的观察吡硫醇的金属盐注射液对血管有无刺激性。

[0023] 受试药物

[0024] 吡硫醇钠注射液,规格:2ml :0.2g,自制;

[0025] 吡硫醇钾注射液,规格:2ml :0.2g,自制;

[0026] 吡硫醇钠钾注射液,规格:2ml :0.2g,自制。

[0027] 对照药

[0028] 5%葡萄糖注射液,济南三九益民制药有限责任公司生产,批号:0407160301;

[0029] 盐酸吡硫醇注射液,哈尔滨三联药业有限公司,规格:2ml :0.2g。

[0030] 动物家兔,体重 2.1 ~ 2.4kg,♂,兼用,由山东鲁抗医药集团有限公司提供。动物合格证号:SCXK(鲁)20030006。

[0031] 剂量设置分静滴和静推 2 种给药途径。静滴:取样品 4ml 稀释至 250ml 葡萄糖注射液中,30ml/只;静推:每次 2 ~ 4ml 原液。静滴用量为 20ml/kg(稀释液)。

[0032] 方法取健康家兔 30 只,随机分为供试药组及 5%葡萄糖注射液对照组,每组 3 只。给药前将兔置固定箱中,于耳缘静脉按上述分组分别滴注、推注供试药和 5%葡萄糖注射液,滴注速度为 1ml/min(20 滴/min),推注速度缓慢,观察给药后 24h 注射局部有无充血、水肿、出血、坏死。连续给药 3 天,于末次给药后 24h 在远离注射部位 1cm 的向心端取兔耳用 10%福尔马林固定,做病理学检查。肉眼观察用药部位的血管及周围组织有无充血、水肿、变性、硬结和坏死,与 5%葡萄糖注射液的部位比较有无明显差别;病理检查时在远离注射部位 1cm 处取样本,然后进行切片。

[0033] 表 1 吡硫醇钠、钾、钠钾盐与吡硫醇盐酸盐注射液

[0034] 兔耳静脉给药后 24h 及 3d 的肉眼观察结果

[0035]

给药途径	组别	观察时间	观察指标				
			充血	水肿	变性	硬结	坏死
静脉推注	5%葡萄糖组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	24h	+	+	—	—	—
	吡硫醇钠组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	24h	—	—	—	—	—
	5%葡萄糖组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	3d	+	+	+	—	—
	吡硫醇钠组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	3d	—	—	—	—	—
静脉滴注	5%葡萄糖组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	24h	+	—	—	—	—
	吡硫醇钠组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	24h	—	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	24h	—	—	—	—	—
	5%葡萄糖组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	3d	+	—	—	—	—
	吡硫醇钠组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	3d	—	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	3d	—	—	—	—	—

[0036] 表 2 吡硫醇钠、钾、钠钾盐与吡硫醇盐酸盐注射液

[0037] 兔耳静脉给药后的病理检查结果

[0038]

给药途径	组别	观察指标			
		静脉扩张充血	血栓形成	水肿	炎症
静脉推注	5%葡萄糖组	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	+	+	+	+
	吡硫醇钠组	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	—	—	—	—
静脉滴注	5%葡萄糖组	—	—	—	—
	吡硫醇盐酸盐组	+	—	—	—
	吡硫醇钠组	—	—	—	—
	吡硫醇钾组	—	—	—	—
	吡硫醇钠钾盐组	—	—	—	—

[0039] 试验结果与结论试验结果见表 1、2。

[0040] 5%葡萄糖注射液对照组:6 只家兔肉眼观察用药部位的血管及周围组织未见充血、水肿、出血,病理组织结果证明血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0041] 吡硫醇盐酸盐注射液静推组:3 只家兔推注开始时,动物出现躁动,推注后肉眼见

毛细血管充血,无出血,毛细血管周围变红。初步判断均有严重刺激性。病理报告结果也证实了这一点。

[0042] 吡硫醇钠注射液静推组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0043] 吡硫醇钾注射液静推组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0044] 吡硫醇钠钾注射液静推组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0045] 吡硫醇盐酸盐注射液静滴组:3 只家兔静滴后肉眼见毛细血管轻微充血,无出血。病理报告结果也证实了有刺激性。

[0046] 吡硫醇钠注射液静滴组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0047] 吡硫醇钾注射液静滴组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0048] 吡硫醇钠钾注射液静滴组:3 只家兔血管组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织及真皮无充血、水肿、炎症及坏死;耳缘静脉内皮细胞排列正常,管腔内未发现附壁血栓及炎细胞浸润;软骨组织的软骨细胞排列整齐,未见变性、坏死等改变。

[0049] 上述实验结果表明吡硫醇的钠、钾、钠钾盐的注射液与盐酸盐的注射液比较,对静脉的刺激性显著降低,基本没有刺激性,表明本发明的吡硫醇的钠、钾、钠钾盐可降低对静脉的刺激性,值得临床推广应用。

[0050] 以下通过实施例的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中各剂型的辅料可以用药理学上可接受的辅料替换,或者减少、增加。以下实施例中所述的吡硫醇的金属盐包括其水合物,其重量按其干燥品计。

#### 4、具体实施方式

[0051] 实施例 1 吡硫醇金属盐的制备

[0052] 1、吡硫醇钠的制备

[0053] 方法一:

[0054] 称取吡硫醇 8g,悬浮于 100ml 水中,冰水浴搅拌下,用 5%氢氧化钠调节 pH 值至 13,搅拌至固体全溶,得到澄清无色水溶液,减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 80ml 无水乙醇中,加热回流,固体全溶,减压蒸去 2/3 溶剂,冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤,滤饼呈类白色,用无水乙醇洗涤 2 次,于 45°C 减压干燥 5 小时得类白色粉

末 5.6g, 收率 62.5%。

[0055] 元素分析 ( $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$ ): C, 46.54% ; H, 4.43% ; N, 6.78% ; Na, 11.13% ; S, 15.54% (理论 : C, 46.59% ; H, 4.40% ; N, 6.79% ; Na, 11.15% ; S, 15.55%)

[0056] 方法二 :

[0057] 称取吡硫醇 8g, 悬浮于 100ml 水中, 冰水浴搅拌下, 用 10% 氢氧化钠调节 pH 值至 13, 搅拌至固体全溶, 得到澄清无色水溶液, 减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 70ml 无水乙醇中, 加热回流, 固体全溶, 减压蒸去 2/3 溶剂, 冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤, 滤饼呈类白色, 用无水乙醇洗涤 2 次, 于 45°C 减压干燥 5 小时得浅黄色粉末 5.9g, 收率 65.9%。

[0058] 2、吡硫醇钾的制备

[0059] 方法一 :

[0060] 称取吡硫醇 8g, 悬浮于 100ml 水中, 冰水浴搅拌下, 用 5% 氢氧化钾调节 pH 值至 13, 搅拌至固体全溶, 得到澄清无色水溶液, 减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 90ml 无水乙醇中, 加热回流, 固体全溶, 减压蒸去 2/3 溶剂, 冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤, 滤饼呈类白色, 用无水乙醇洗涤 2 次, 于 45°C 减压干燥 4 小时得类白色粉末 4.5g, 收率 46.6%。

[0061] 元素分析 ( $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$ ): C, 43.18% ; H, 4.12% ; K, 17.56% ; N, 6.29% ; S, 14.40% (理论 : C, 43.22% ; H, 4.08% ; K, 17.59% ; N, 6.30% ; S, 14.42%)

[0062] 方法二 :

[0063] 称取吡硫醇 8g, 悬浮于 100ml 水中, 冰水浴搅拌下, 用 10% 氢氧化钾调节 pH 值至 13, 搅拌至固体全溶, 得到澄清无色水溶液, 减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 90ml 无水乙醇中, 加热回流, 固体全溶, 减压蒸去 2/3 溶剂, 冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤, 滤饼呈类白色, 用无水乙醇洗涤 2 次, 于 45°C 减压干燥 4 小时得类白色粉末 4.2g, 收率 43.5%。

[0064] 3、吡硫醇钠钾盐的制备

[0065] 方法一 :

[0066] 称取吡硫醇 8g, 悬浮于 100ml 水中, 冰水浴搅拌下, 用 5% 氢氧化钾氢氧化钠混合溶液 (氢氧化钾氢氧化钠摩尔比 1 : 1) 调 pH 值至 13, 搅拌至固体全溶, 得到澄清无色水溶液, 减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 80ml 无水乙醇中, 加热回流, 固体全溶, 减压蒸去 2/3 溶剂, 冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤, 滤饼呈类白色, 用无水乙醇洗涤 2 次, 于 45°C 减压干燥 5 小时得黄色粉末 5.2g, 收率 55.9%。

[0067] 元素分析 ( $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$ ): C, 44.80% ; H, 4.26% ; K, 9.12% ; N, 6.52% ; Na, 5.34% ; S, 14.95% (理论 : C, 44.84% ; H, 4.23% ; K, 9.12% ; N, 6.54% ; Na, 5.36% ; S, 14.96%)

[0068] 方法二 :

[0069] 称取吡硫醇 8g, 悬浮于 100ml 水中, 冰水浴搅拌下, 用 10% 氢氧化钾氢氧化钠混合溶液 (氢氧化钾氢氧化钠摩尔比 1 : 1) 调 pH 值至 13, 搅拌至固体全溶, 得到澄清无色水溶液, 减压 70°C 蒸干得白色固体。将干燥后的固体加入到 80ml 无水乙醇中, 加热回流, 固体全溶, 减压蒸去 2/3 溶剂, 冷却析晶得到白色固体。将析晶后溶液过滤, 滤饼呈类白色, 用无水乙醇洗涤 2 次, 于 45°C 减压干燥 5 小时得黄色粉末 4.8g, 收率 51.6%。



[0070] 实施例 2 本发明无菌粉的制备

[0071] 1、处方

[0072] 处方 1：

[0073]

吡硫醇钠	100~400g (以 $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$ 计)
------	--

共制备	1000 支
-----	--------

[0074] 处方 2：

[0075]

吡硫醇钾	100~400g (以 $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$ 计)
------	---

共制备	1000 支
-----	--------

[0076] 处方 3：

[0077]

吡硫醇钠钾盐	100~400g (以 $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$ 计)
--------	---

共制备	1000 支
-----	--------

[0078] 2、制备工艺：

[0079] 在无菌配料间里，按处方称取无菌本发明化合物，分装，封口，即得。

[0080] 实施例 3 本发明水针剂的制备

[0081] 1、处方

[0082] 处方 1：

[0083]

吡硫醇钠	100~400g (以 $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$ 计)
------	--

注射用水	加至 2000ml
------	-----------

共制备	1000 支
-----	--------

[0084] 处方 2：

[0085]

吡硫醇钾	100~400g (以 $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$ 计)
------	---

注射用水	加至 2000ml
------	-----------

共制备	1000 支
-----	--------

[0086] 处方 3：

[0087]

吡硫醇钠钾盐	100~400g (以 $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$ 计)
--------	---

注射用水	加至 2000ml
------	-----------

共制备	1000 支
-----	--------

[0088] 2、制备工艺：

[0089] 1) 先将配液用的容器、安瓿、生产用设备、仪器等进行预处理。

[0090] 2) 按处方量称取原料和辅料。

[0091] 3) 将原料加入配液量 80% 的注射用水中搅拌溶解，加入 0.1% 的针用活性炭控温

50℃搅拌 10 分钟,过滤脱炭。

- [0092] 4) 测溶液的 pH 值,加水定容至总体积。  
 [0093] 5) 用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤。  
 [0094] 6) 检查溶液的澄明度。  
 [0095] 7) 半成品检验。  
 [0096] 8) 半成品检验合格后熔封于安瓿中。  
 [0097] 9) 100℃流通蒸汽灭菌 30 分钟。  
 [0098] 10) 趁热将样品放入 0.05% 的亚甲蓝溶液中检漏。  
 [0099] 11) 成品全检、包装入库。

[0100] 实施例 4 本发明粉针的制备

[0101] 1、处方：

[0102] 处方 1：

[0103]

吡硫醇钠	100~400g (以 $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$ 计)
甘露醇	200g
注射用水	3000ml
<hr/>	
共制备	1000 支

[0104] 处方 2：

[0105]

吡硫醇钾	100~400g (以 $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$ 计)
甘露醇	200g
注射用水	3000ml
<hr/>	
共制备	1000 支

[0106] 处方 3：

[0107]

吡硫醇钠钾盐	100~400g (以 $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$ 计)
甘露醇	200g
注射用水	3000ml
<hr/>	
共制备	1000 支

[0108] 2、制备工艺：

- [0109] 1) 将生产所用西林瓶、胶塞及配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原；  
 [0110] 2) 按处方称取原料和辅料；  
 [0111] 3) 将甘露醇加配液量 80% 注射用水,搅拌溶解；然后加入配液量 0.05% 的针用活性炭,搅拌 15min,过滤,脱炭；  
 [0112] 4) 向溶液中加入原料,搅拌溶解；  
 [0113] 5) 测溶液的 pH 值；

- [0114] 6) 补加注射用水至全量, 定容 ;  
 [0115] 7) 药液经过 0.22  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜精滤, 检查澄明度 ;  
 [0116] 8) 半成品检验 ;  
 [0117] 9) 药液分装 2ml 于西林瓶中, 半压塞 ;  
 [0118] 10) 将样品置冻干机中, 采用下述冻干工艺冻干 : -40 $^{\circ}\text{C}$  预冻 4 小时, -30 ~ 0 $^{\circ}\text{C}$  低温真空干燥 18 小时, 0 ~ 30 $^{\circ}\text{C}$  升温干燥 2 小时, 30 $^{\circ}\text{C}$  恒温干燥 2 小时。  
 [0119] 11) 冻干结束, 压塞、扎盖 ;  
 [0120] 12) 成品全检, 包装入库。

[0121] 实施例 5 本发明氯化钠注射液的制备

[0122] 1、处方

[0123] 处方 1 :

[0124]

吡硫醇钠	100~400g (以 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
<hr/>	
共制备	1000 瓶

[0125] 处方 2 :

[0126]

吡硫醇钾	100~400g (以 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{K}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
<hr/>	
共制备	1000 瓶

[0127] 处方 3 :

[0128]

吡硫醇钠钾盐	100~400g (以 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{KN}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ 计)
氯化钠	2250g
注射用水	250000ml
<hr/>	
共制备	1000 瓶

[0129] 2、制备工艺 :

- [0130] 1) 将配液用器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原。  
 [0131] 2) 按处方称取原料和辅料。  
 [0132] 3) 取氯化钠加配液量 80% 的注射用水, 搅拌溶解 ; 加入配液量 0.05% 的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭。  
 [0133] 4) 向溶液中加入原料, 搅拌溶解。  
 [0134] 5) 测溶液的 pH 值, 必要时用调 pH 值约 4.0 ~ 5.0。  
 [0135] 6) 补加注射用水至全量, 定容。  
 [0136] 7) 药液经过 0.22  $\mu\text{m}$  的微孔滤膜精滤, 检查澄明度。

- [0137] 8) 半成品检验。  
 [0138] 9) 将药液装于输液瓶中, 250ml/ 瓶。  
 [0139] 10) 115℃热压灭菌 30min ;  
 [0140] 11) 检漏, 灯检。  
 [0141] 12) 成品全检, 包装入库。  
 [0142] 实施例 6 本发明葡萄糖注射液的制备

[0143] 1、处方

[0144] 处方 1 :

[0145]

<b>吡硫醇钠</b>	<b>100~400g (以 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 计)</b>
<b>葡萄糖</b>	<b>12500g</b>
<b>注射用水</b>	<b>250000ml</b>
<hr/>	
<b>共制备</b>	<b>1000 瓶</b>

[0146] 处方 2 :

[0147]

<b>吡硫醇钾</b>	<b>100~400g (以 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>K<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 计)</b>
<b>葡萄糖</b>	<b>12500g</b>
<b>注射用水</b>	<b>250000ml</b>
<hr/>	
<b>共制备</b>	<b>1000 瓶</b>

[0148] 处方 3 :

[0149]

<b>吡硫醇钠钾盐</b>	<b>100~400g (以 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>KN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 计)</b>
<b>葡萄糖</b>	<b>12500g</b>
<b>注射用水</b>	<b>250000ml</b>
<hr/>	
<b>共制备</b>	<b>1000 瓶</b>

[0150] 2、制备工艺 :

- [0151] 1) 将配液用容器具、仪器设备等进行清理、除菌、除热原。  
 [0152] 2) 按处方称取原料和辅料。  
 [0153] 3) 取葡萄糖加配液量 80% 的注射用水, 搅拌溶解, 加热煮沸 ; 加入配液量 0.05% 的针用活性炭, 搅拌 15min, 过滤, 脱炭。  
 [0154] 4) 向溶液中加入原料, 搅拌溶解。  
 [0155] 5) 测溶液的 pH 值, 必要时用调 pH 值约 4.0 ~ 5.0。  
 [0156] 6) 补加注射用水至全量, 定容。  
 [0157] 7) 药液经过 0.22 μm 的微孔滤膜精滤, 检查澄明度。  
 [0158] 8) 半成品检验。  
 [0159] 9) 将药液装于输液瓶中, 250ml/ 瓶。  
 [0160] 10) 115℃热压灭菌 30min ;

[0161] 11) 检漏,灯检;

[0162] 12) 成品全检,包装入库。

[0163] 实施例 7 本发明片剂的制备

[0164] 1、处方

[0165] 处方 1:

[0166]

吡硫醇钠 100~200g (以  $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$  计)

预胶化淀粉 50.0g

微晶纤维素 50.0g

10%PVP (50%乙醇) 溶液 50ml

硬脂酸镁 1.2g

二氧化硅 2.4g

---

共制备 1000 片

[0167] 处方 2:

[0168]

吡硫醇钾 100~200g (以  $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$  计)

预胶化淀粉 50.0g

微晶纤维素 50.0g

10%PVP (50%乙醇) 溶液 50ml

硬脂酸镁 1.2g

二氧化硅 2.4g

---

共制备 1000 片

[0169] 处方 3:

[0170]

吡硫醇钠钾盐 100~200g (以  $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$  计)

预胶化淀粉 50.0g

微晶纤维素 50.0g

10%PVP (50%乙醇) 溶液 50ml

硬脂酸镁 1.2g

二氧化硅 2.4g

---

共制备 1000 片

[0171] 2、制备工艺:

[0172] 1) 原料粉碎过 100 目筛,其余辅料分别过 100 目筛,备用。

[0173] 2) 将 PVPk30 浸泡溶解制成 10% 的 50% 乙醇溶液,备用。

[0174] 3) 按照处方量称取原料和辅料。

[0175] 4) 将原料与微晶纤维素、预胶化淀粉混合均匀,加入备好的粘合剂,搅拌均匀,制成适宜软材,过 20 目筛制颗粒。

[0176] 5) 50℃的条件下烘干。

[0177] 6) 颗粒过 18 目筛整粒,加入硬脂酸镁和二氧化硅混合均匀。

[0178] 7) 取样,半成品化验,测定颗粒中本发明化合物的含量。

[0179] 8) 压片。

[0180] 9) 成品全检,包装入库。

[0181] 实施例 8 本发明胶囊剂的制备

[0182] 1、处方

[0183] 处方 1 :

[0184]

吡硫醇钠	100~200g (以 $C_{16}H_{18}N_2Na_2O_4S_2$ 计)
淀粉	30.0g
微晶纤维素	50.0g
2%HPMC (50%乙醇) 溶液	50ml
硬脂酸镁	1.0g

---

共制备 1000 粒

[0185] 处方 2 :

[0186]

吡硫醇钾	100~200g (以 $C_{16}H_{18}K_2N_2O_4S_2$ 计)
淀粉	30.0g
微晶纤维素	50.0g
2%HPMC (50%乙醇) 溶液	50ml
硬脂酸镁	1.0g

---

共制备 1000 粒

[0187] 处方 3 :

[0188]

吡硫醇钠钾盐	100~200g (以 $C_{16}H_{18}KN_2NaO_4S_2$ 计)
淀粉	30.0g
微晶纤维素	50.0g
2%HPMC (50%乙醇) 溶液	50ml
硬脂酸镁	1.0g

---

共制备 1000 粒

[0189] 2、制备工艺 :

- [0190] 1) 将原料粉碎过 100 目筛,其余辅料分别过 100 目筛,备用。
- [0191] 2) 按照处方量称取原料和辅料。
- [0192] 3) 将羟丙甲纤维素溶于 50%乙醇水中制成 2%的水溶液备用。
- [0193] 4) 将原料、淀粉、微晶纤维素混合均匀,加入 2% HPMC 水溶液适量,搅拌均匀,制成适宜软材。
- [0194] 5) 过 20 目筛制颗粒。
- [0195] 6) 颗粒在 60℃的条件下烘干。
- [0196] 7) 干燥好的颗粒加入硬脂酸镁,过 18 目筛整粒,混合均匀。
- [0197] 8) 取样,半成品化验。
- [0198] 9) 按照化验确定的装量装入胶囊。
- [0199] 10) 成品全检,包装入库。